

持続する間歇的発熱から骨髄穿刺を行い 血管内リンパ腫と診断した1例

永川 貴¹⁾, 太田 龍一²⁾, 笠 芳紀²⁾, 服部 修三³⁾

要 旨：血管内リンパ腫 (Intravascular large cell lymphoma, IVL) はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) の亜型で、小血管内でリンパ腫細胞が増殖する病態である¹⁾。腫瘤を形成しないため診断が困難である。今回、抗菌薬が無効な持続する間歇的発熱を呈する症例に対して、LDH高値、血球二系統の減少から血液腫瘍の可能性を疑い、骨髄穿刺を施行し、IVLの診断を得た。不明熱の鑑別として血液腫瘍を疑った際、診断のために骨髄穿刺を施行することの有用性を再認識させられたため報告する。

キーワード：血管内リンパ腫、間歇的発熱、骨髄穿刺

(雲南市立病院医学雑誌 2019; 15(1))

はじめに

血管内リンパ腫 (Intravascular large cell lymphoma, 以下, IVL) はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma, 以下, DLBCL) の亜型で、小血管内でリンパ腫細胞が増殖する病態である¹⁾。症状はB症状 (発熱, 盗汗, 体重減少) の他^{2,4)}, アジア地域では、血球貪食症候群、骨髄病変、肝脾腫が多く発現する³⁾。診断は皮膚や骨髄の生検による¹⁾。今回、我々は抗菌薬が無効な間歇的発熱を呈する症例に対して、LDH高値、血球二系統減少の所見から血液腫瘍を疑い、骨髄穿刺によりIVLと診断した症例を経験した。骨髄穿刺は、原因不明の発熱が持続し血液腫瘍が疑われる症例では、躊躇なく積極的に実施されるべき診断

手技と思われた。

症 例

87歳女性。

主訴：発熱、体幹の浮腫、呼吸苦、食欲低下。

病歴：当院来院1週間前より続く発熱を主訴に、精査加療目的で当院内科を紹介され受診した。発熱に対してアセトアミノフェンによる対症療法が行われていた。既往歴は脳梗塞後遺症、正常圧水頭症、高血圧症、脂質異常症、白内障、逆流性食道炎で、内服歴は、ラメルテオン、クエン酸第一鉄、アムロジピン、ランソプラゾール、アスピリン、酸化マグネシウム、モサブライド、抑肝散であった。来院時バイタルサインは、体温 36.8℃、血圧 114/68 mmHg、脈拍 102 bpm、SpO₂

¹⁾ 島根大学医学部医学科, ²⁾ 雲南市立病院内科・地域ケア科, ³⁾ 雲南市立病院内科
著者連絡先：永川貴 島根大学医学部医学科 [〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1]

E-mail: hospital-soumu@city.unnan.shimane.jp

責任著者連絡先：

太田龍一 雲南市立病院内科 [〒699-1221 雲南市大東町飯田96-1]

TEL: 0854-47-7500/ FAX: 0854-47-7501

E-Mail: ryuichiohta0120@gmail.com

(受付日：2018年10月9日, 受理日：2019年3月1日, 印刷日：2023年1月31日)

表1 入院1日目検査所見

血算		血液像	
WBC	7100/ μ L	Neu	61.9%
RBC	2.69×10^6 / μ L	Ly	19.1%
Hb	8.4 g/dL	Mo	16.7%
Hct	25.4%	Eo	1.0%
MCV	94.3 fl	Ba	1.3%
MCH	31.3 pg	Neu 数	4400/ μ L
MCHC	33.2 g/dL	Ly 数	1400/ μ L
RDW	17.3%	尿検査	
血小板数	11.7×10^4 / μ L	白血球	(+2)
MPV	8.7	亜硝酸塩	(-)
生化学		蛋白 (定量)	(+-)
T-Bil	0.8 mg/dL	蛋白 (濃度)	15 mg/dL
AST	28 IU/L	糖 (定量)	(-)
ALT	17 IU/L	Urobilinogen	(1+)
ALP	240 IU/L	Urobilinogen	2 mg/dL
LAP	41 IU/L	ケトン体	(-)
γ -GTP	22 IU/L	潜血	(+-)
ChE	96 IU/L	潜血	0.03 mg/dL
LDH	376 IU/L	pH	7.5
TP	5.4 g/dL	比重	1.014
ALB	2.1 g/dL	色調	黄褐色
血清Gul	140 mg/dL	混濁	+2
T-CHO	105 mg/dL	尿沈渣	
UA	4.2 mg/dL	赤血球	1~4/HPF
BUN	14.8 mg/dL	白血球	30~49/HPF
Cre	0.55 mg/dL	扁平上皮	1未満/HPF
Na	133 mEq/L	凝固線溶系	
K	3.6 mEq/L	PT	128%
Cl	98 mEq/L	PT-INR	0.89
Ca	8.3 mEq/L	D-dimer	2.82 mg/ml
P	5.1 mEq/L		
Fe	25 μ g/dL		
CK	12 IU/L		
CRP	9.55 mg/dL		
eGFR	76.5 ml/min/1.73m ²		
RA 定量	0 IU/ml		
Ferritin	1753.5 ng/mL		
TSH	2.17		
Free T4	1.1 ng/dL		

96% (室内気) で、身体所見は、左肺にlate inspiratory cracklesを聴取した。腹部異常所見、costovertebral angle (CVA) 叩打痛、表在リンパ節触知はなく、全身に異常皮疹は観察されなかった。尿検査所見は、混濁 (2+)、尿沈渣で白血球30~49/HPF、リン酸アンモニウムMg結晶 (+)、細菌 (3+) であった。胸腹部骨盤部造影CT検査では異常がなかった。尿路感染症を疑い、タゾバクタム/ピペラシリン13.5gで加療開始した。入院2日目に右肘痛と右肩痛を認め、入院4日目にヘモグロビン6.2 mg/dLと低下があり、赤血球濃厚液2単位を輸血した。入院7日目、タゾバクタム/ピペラシリンを投与継続していたが間欠的発熱が続き、強い全身倦怠感の訴えがあった。赤血球 ($2.51 \times 10^6 / \mu\text{L}$) と血小板 ($7.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$) の2系統の血球減少やフェリチン高値 (1534.4 ng/mL) が持続し、移動性関節痛も認めたため、血球貪食症候群や骨髄悪性腫瘍の可能性を考え、腸骨からの骨髄穿刺を施行した。骨髄像では、血球貪食像は認めなかったものの大型核で核小体が明瞭な血球を認め、DLBCLの骨髄像と一致した。画像所見で明らかなリンパ腫や悪性腫瘍が認められないことからIVLと診断した。入院8日目にプレドニゾロン20mg投与を開始したが、徐々に全身状態が悪化し、入院15日目に死亡した。

考 察

本症例の経験から、抗菌薬が無効な間歇的発熱を呈し、血液腫瘍による腫瘍熱の可能性を疑った際には、積極的に骨髄穿刺を施行することの重要性を再認識させられた。本症例は、来院1週間前からの発熱に対し、尿路感染症を疑い抗菌薬加療を行ったが、1週間経過しても発熱が持続し、フェリチンやLDH高値、血球2系統の減少も認めたため、IVLを含めた骨髄悪性腫瘍を疑い、骨髄穿刺を施行し診断に至った。

IVLは、希な疾患だが、発現頻度は不明で、発現時の年齢の中央値は60歳代から70歳代、発現率に男女差はない^{2,4)}。症状は、B症状 (発熱、盗汗、体重減少) の他、欧米とアジアで地域差があり、欧米では認知症、脳血管障害などの中枢神経症状や老人性血管腫などの皮膚病変の発現が多く^{2,5)}、アジアでは血球貪食症候群、骨髄病変、肝脾腫が多く発現する³⁾。骨髄で腫瘍細胞が検出される場合、同時に血球貪食症候群 (61%)、貧血 (66%)、血小板減少 (58%) を合併することが多い³⁾。臨床検査値では、LDH高値や貧血、その他、 β -2ミクログロブリン上昇、赤沈亢進、CRP上昇、貧血、

血小板減少を認める割合が多く^{1,2,5)}、また日本のIVL患者では低アルブミン血症 (<3.6 g/dL) を伴うことも多い^{2,3)}。本症例では、持続する発熱、LDH高値、赤血球と血小板の2系統の血球減少、低アルブミン血症があり、日本人で多く見られるIVLの症状に合致していた。

IVLは皮膚生検や骨髄生検等により、小から中血管に大きなリンパ腫細胞を認める場合に診断される¹⁾。生検は老人性血管腫などの病変を含む皮膚からの生検が望ましいが、皮膚病変がない場合はランダム皮膚生検が行われる。日本人のIVLでは皮膚病変をもつ割合が少ないが、骨髄に腫瘍細胞が含まれることが多い。骨髄穿刺により腫瘍細胞を検出する割合は欧米では32%、日本では75%である^{2,3)}。本症例でも、皮膚病変は認めなかったため、腸骨からの骨髄穿刺を施行したが、これによりIVLの診断を得ることができた。治療はDLBCLと同様にR-CHOPが選択されるが、予後不良とされている。その一因として診断の遅れも考えられており、診断手技は侵襲を伴うものであっても積極的な実施が求められる。皮膚生検は、皮膚病変を認めない場合1回の診断手技でランダムに複数箇所行うことになるが、骨髄穿刺は単回の実施となり、そもそも皮膚病変を伴いにくい他の骨髄悪性腫瘍の診断にもつながりやすい。一方、骨髄穿刺は、一般の手技ではあるが、実践頻度が希で馴染みが薄い環境も少なくないと思われる。侵襲的検査であり、出血、疼痛など合併症の懸念もあるが、IVLが疑われるが皮膚病変のない症例では、骨髄穿刺での日本人の高率な腫瘍細胞検出率から積極的に考慮されるべき診断手技と考える。

以上より、原因不明の発熱が持続し、LDH高値、血球二系統の減少がある場合はIVLを鑑別にあげ、診断のため骨髄穿刺を施行することは重要であると認識した。

結 語

抗菌薬に抵抗性の不明熱でLDH高値、血球二系統の減少を認める場合はIVLを鑑別にあげ、積極的に骨髄穿刺を施行し診断することが重要である。

参 考 文 献

- 1) Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, et al. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. J Clin Oncol.

- 2007;25:3168-3173.
- 2) Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol.* 2004;127:173-183.
 - 3) Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) : a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood.* 2007;109:478-485.
 - 4) Shimada K, Matsue K, Yamamoto K et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol.* 2008;26:3189-3195.
 - 5) Brunet V, Marouan S, Routy JP, et al. Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec: A retrospective study of 29 case reports. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5985.

A case of intravascular large B-cell lymphoma presenting with an intermittent fever diagnosed by bone marrow aspiration

Takashi Egawa¹⁾, Ryuichi Ohta²⁾, Yoshinori Ryu²⁾, Shuzo Hattori³⁾

Abstract: Intravascular large B-cell lymphoma (IVL) is a rare subtype of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) that is characterized by the proliferation of lymphoma cells within the lumina of small vessels. The diagnosis of IVL is difficult because it does not form an apparent tumor. We report a patient with IVL who presented with an intermittent fever regardless of taking an antibacterial drug. Its laboratory data revealed elevated serum lactate dehydrogenase and decreased red blood cell and thrombocyte. IVL was suspected from these findings, we conducted a bone marrow biopsy and made a diagnosis of IVL. Bone marrow biopsy should be performed in case of suspecting a blood tumor with fever of unknown.

Key words: Intravascular large B-cell lymphoma, intermittent fever, bone marrow biopsy

¹⁾ Shimane University Medical School, ²⁾ Department of internal medicine, Department of community care, Unnan City Hospital,

³⁾ Department of internal medicine, Unnan City Hospital

First author: Takashi Egawa, Shimane University Medical School [89-1 Enya-cho Izumo, Shimane 693-0021, JAPAN]

E-Mail: hospital-soumu@city.unnan.shimane.jp

Corresponding author: Ryuichi Ohta, Department of internal medicine, Unnan City Hospital [96-1 Daito-cho Iida, Unnan, Shimane 699-1221, JAPAN]

Telephone: 0854-43-2390 / Fax: 0854-43-2398

E-Mail: ryuichiohta0120@gmail.com