

臨床懇話会

第 454 回東京医科大学臨床懇話会

両側上肺に多発結節影を呈した びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 症例の診断

Diagnostic approach to diffuse large B cell lymphoma that showed bilateral upper multiple nodular shadow

日 時：平成 27 年 12 月 15 日 (火) 17 時～
会 場：東京医科大学病院 本館 6 階 臨床講堂
担 当 分 野：東京医科大学呼吸器内科学分野
関連診療科：東京医科大学病院血液内科
東京医科大学人体病理学分野
司 会：中山 秀章 (呼吸器内科学分野 准教授)
発 言 者：齋藤 優 (血液内科)
帯包 妃代 (人体病理学分野)
富樫 祐基 (呼吸器内科学分野)
瀬戸口靖弘 (呼吸器内科学分野)

中山 (司会)：第 454 回東京医科大学臨床懇話会を呼吸器内科主催で開始します。

まず、症例提示からお願いします。

富樫 (呼吸器内科)：両側上肺に多発結節影を呈したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 症例を提示します。

症例は、59 歳の女性で、主訴は労作時呼吸困難です。喫煙歴はなく、飲酒は機会飲酒程度です。既往歴や家族歴に特記事項はありません。現病歴では、生来健康で、レントゲンなども毎年撮っていましたが、過去の健康診断で特に明らかな異常を指摘されたことはありません。

2014 年 7 月ごろから、徐々に労作時呼吸困難が出現、悪化していましたが、10 月某日に 39°C 台の発熱があり、2 日後、近医を受診しました。近医を受診時には、もう解熱していましたが、胸部 X 線で両側肺野に多発する結節影を指摘され、その翌日

に当科紹介受診し、その後、精査目的に入院となりました。

中山：労作時呼吸困難というのは、どのぐらいの呼吸困難だったのですか。

富樫：MRC (Medical Research Council) score では grade 2~3 ぐらいで、階段や坂道を上ったり、長い距離を歩くと息切れがする程度でした。ただ、その後、さらに悪化していきました。

中山：昔は Hugh-Jone 分類が使われていましたが、今は呼吸困難の程度評価に MRC 分類を使います。慢性の軽度から中等度の呼吸困難を認めた症例ということになります。

次に、身体所見を提示してください。

富樫：入院時身体所見では、身長は 154.4 cm、体重は 44.8 kg でした。最近の 3 カ月間で 4 kg ぐらいの体重減少がありました。血圧は 104/78 mmHg で

正常ですが、脈拍は120回と頰脈を認めました。体温は36.4°Cで、発熱は認めませんでした。呼吸数は20回/分と増加し、SpO₂は90%と室内気でやや低下していました。意識は清明で、特に神経学的な異常は認めませんでした。結膜に黄疸や貧血はなく、呼吸音は両側上肺野に呼吸音の減弱を認めていました。ラ音はありませんでした。心雑音なく、肝脾腫や表在リンパ節の腫脹などは認めませんでした。

中山：質問はありますか。

瀬戸口（呼吸器内科）：喫煙歴がないのも関わらずこと、呼吸困難はMRCで2度ぐらいだという話ですが、内科を受診されているわけですので労作時の呼吸困難だけではなく、例えば咳嗽や喀痰とかはありませんでしたか。

富樫：特に入院時には認めませんでした。

瀬戸口：39°C台の発熱というのはどういうタイプの熱型だったかわかりますか。

富樫：すぐに下熱しており、詳しく聴取はしていませんでしたがあまり長引いておりません。特に治療せずに、一過性で、すぐに下熱した発熱でした。

瀬戸口：受診した際には、もう発熱がなかったということですか。

富樫：はい。近医を受診したときには、もう既に下熱していました。

中山：引き続きお願いします。

富樫：胸部単純X線写真の正面像（図1）です。両側の肺野を中心に多発する結節影を認めました。上肺野だけに限局して、中～下肺野に関しては特に陰影ははっきりしません。

中山：X線写真で見ると、結節があまりはっきりしないような気がしますが、後で供覧するCTでは、結節影がはっきりわかりますが、胸部X線写真では、上肺野に浸潤影から班状影に見えますね。

富樫：はい。多発しており、全体が集簇して癒合しているようになっており、X線写真では、浸潤影様に見えてしまうかもしれません。

中山：分布としては両側上肺野に陰影が限局していますね

富樫：参考までに、胸部X線写真の用語では、上葉・中葉・下葉という言い方はせずに、上肺野・中肺野・下肺野という言い方をします。この画像上では、上葉とは言わずに上肺野です。

瀬戸口：縦隔のほうはどうでしょうか。



図1 胸部単純X線に両側上肺野に限局する多発する結節影を認める

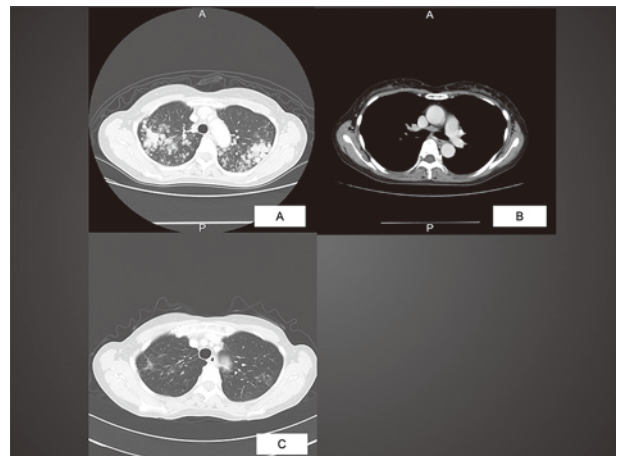


図2 A：CTでは上葉有意の多発結節影を認めた。B：明らかな縦隔リンパ節の腫大は認めない。C：治療後（R-CHOP療法8コース終了後）

富樫：肺門、縦隔に関しては、特に目立った所見はないと思います。傍気管線もはっきりと見えていて、特に上縦隔に何かあるようではありませんでした。

瀬戸口：実は回診のときに見たのと少し違って、このスライドのように拡大して見ると少し目立ちますが中肺野の末梢のところに、小さな扇状影みたいなものが目立つ気がしますが。中下肺野のところに。どうでしょうか

富樫：映写であると多少、見えるようになっていくかもしれませんが、通常の画面でははっきりしませんでした。

中山：では、次へ進めてください。

富樫：CT（図2）では、胸部X線写真で指摘したように多発する結節影があります。大動脈弓のレ

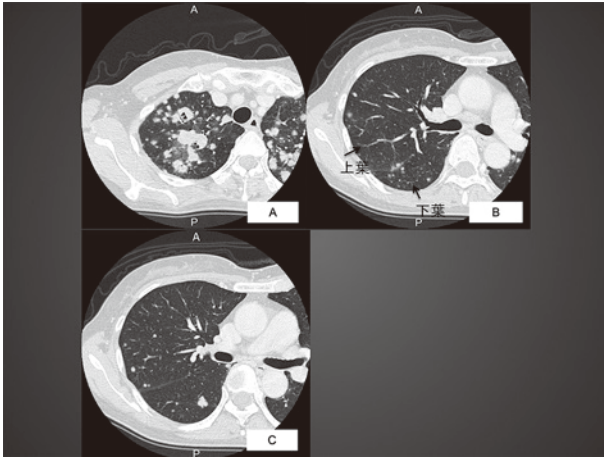


図3 A: CTでは上葉有意の多発結節影を認め、一部ですがAir bronchogramを認める部分もあります。結節内部には明らかな空洞形成や壊死は認めない。B、C: 上下葉にも軽度病変を認めた。

ベルでは、両側の上肺に多発する結節影が散在性に見られます。分布としては、そういう小葉中心とか気道に沿った分布ではなく、一見するとランダムに分布している感じです。

肺静脈レベルの高さでは、陰影がなく、さらに下の方へいくと、横隔膜のレベルには、少し古い炎症みたいな索条影が見えます。

5ミリスライスのCT(図3)で、もう少し質的な評価をすると、図3Aでは、多発する結節影がありますが、矢印のところ、結節の内部にair bronchogram(気管支透亮像)を伴っている部分があります。上のほうの肺で小葉間隔壁の肥厚を評価することはあまりしないことが多いのですが、やはり少し小葉間隔壁が厚いような印象はありました。

図3Bでは、下葉と上葉の境目のメジャーフィッシャー(大葉間裂)のところを提示しています。ちょうどメジャーフィッシャーに乗っかっている結節影もあります。

先ほど上肺野に限局して上葉・中葉・下葉ではないと述べましたが、HRCTで見ると、S6にも陰影を認め、上葉に限局しているというわけではなく、下葉にもわずかに陰影があります。

図2Bは縦隔条件です。縦隔条件だと、やはり肺門や縦隔のリンパ節は全然目立たずに、リンパ節も短径が1cm以上を有意ととりますが、とるかたらないかぎりぎりの1cmはあるかないかなぐらいのものを認めました。

中山: 画像的には、レントゲンで見たときには上

表1 検査所見

【入院時検査所見】			
【CBC】			
WBC	5000 / μ l		
Neut	65.6%		
Lymp	23.6%		
Mono	10.2%		
Eos	0.2%		
RBC	$433 \times 10^4/\mu$ l		
Hb	12.7 g/dl		
Ht	38.4 %		
Plt	$18.6 \times 10^4/\mu$ l		
【Serology】			
CRP	0.69 mg/dl		
【Blood chemistry】			
TP	6.3 g/dl	LD1 13 %	
Alb	3.5 g/dl	LD2 39 %	
BUN	12.3 mg/dl	LD3 33 %	
Cre	0.70 mg/dl	LD4 11 %	
LD	1240 IU/l	LD5 4 %	
AST	68 IU/l	【Urinary findings】	
ALT	28 IU/l	pH	5.0
ALP	161 IU/l	比重	1.009
Glu	102 mg/dl	蛋白	(+)
CK	22 IU/l	潜血	(-)
Ca	8.4 mg/dl	赤血球円柱	(-)
Na	138 mEq/l		
K	4.0 mEq/l		

肺野優位の影が多かったのですが、CTで細かく見ると、上葉優位で陰影はありますが、中葉、下葉にも若干あり、あとは縦隔のリンパ節が少し腫れているかもしれないという程度でしょうか。

富樫: リンパ節は有意とまではとらないかなというような感じです。

中山: では、データを提示してください。

富樫: 表1は、初診時の採血の所見です。赤血球、白血球、血小板には特に異常はありませんでした。軽度のCRPの上昇は認めていました。蛋白、アルブミンはやや低くて、LDが著明に上昇していました。LDの分画の中でも2と3が上昇していました。尿蛋白は+1ですが、これは病的な意味があるのかどうかは不明です。

中山: LDの著しい上昇とアイソザイムのLD2、LD3の上昇があるというのが、ラボデータでの特徴でしょうか。

では、鑑別診断を考えていきましょう。

胸部画像で、多発結節影を来す疾患の鑑別ということで、どれぐらい挙げられますか。富樫先生が挙げたものを提示してください。

富樫: (表2) 鑑別疾患として考えたものとしては、腫瘍性疾患だとすると、あれだけ多発性に結節があった場合には、原発性の肺癌は少し考えづらく、転移性の肺腫瘍。あとは、腫瘍性疾患で、やはり悪性リンパ腫は挙がってくるかと思えます。

感染症だとすると、経過が長くて普通の一般的な感染症は少し考えづらく、肺葉に多発するような結節を来すような感染症としては、代表的にはクリブ

表2 鑑別診断

- 腫瘍性疾患
 - 転移性肺腫瘍
 - 悪性リンパ腫
- 感染症
 - クリプトコッカス症、他真菌症
 - 結核
- アレルギー・自己免疫性疾患
 - サルコイドーシス
 - 多発血管炎性肉芽腫症

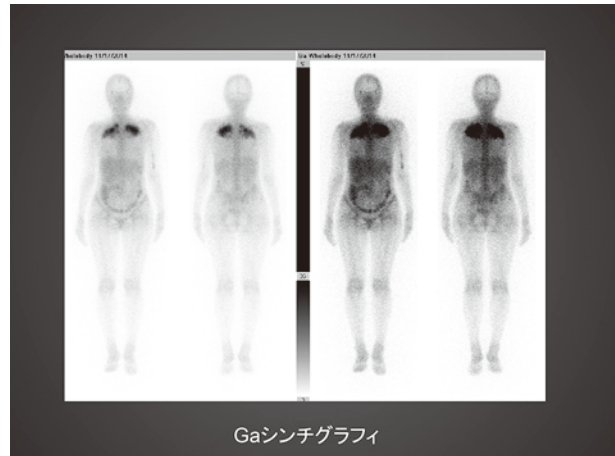


図4 Ga シンチでは両側上肺陰影に一致して集積が見られ、他部位には集積を認めない

トコッカス症です。特に海外渡航歴とかはありませんでしたが、ほかの真菌症として、珍しいものになります。ヒストプラズマとかがあります。

結核はどんな陰影でもとり得るので、画像を見たときに、結核は画像だけで否定はできないので、常に念頭には置いておくよいでしょう。

アレルギー・自己免疫性疾患としては、サルコイドーシスや多発血管炎性肉芽腫症、ウェゲナー肉芽腫も鑑別には挙がるかと考えました。

中山：このような疾患を一応想定して詳しい精査を進めるのですが、今までのデータで可能性が高いものに順番をつけるとしたらどうなるでしょうか。

富樫：やはり転移性肺腫瘍は、通常、中下肺野に多いので、ちょっと上肺野に局限し過ぎていて典型的ではないと思いました。この段階で、画像的に悪性リンパ腫はもっとも考えられるであろうとは考えていました。

結核にしても、これは気道散布のものなので、経気道的な病変を呈することが基本的には多いので、やはり陰影は典型ではないですし、同様に、クリプトコッカスも同一肺葉内に多発結節影を呈する場合に疑ったりはしますが、少し多発し過ぎていると思われました。

サルコイドーシスに関しては、可能性はあるかと思いますが、1個1個の結節が大き過ぎるなどというのと、この辺だと何か壊死を伴ってくるのですが、壊死を伴っているような像はないので、この段階では、画像的にリンパ腫を第一に考えました。

中山：サルコイドーシスでは、眼症状があること

表3 特殊検査所見

【特殊検査所見】		
IgG	1139 mg/dl	クリプトコッカス抗原 (-)
IgM	88.0 mg/dl	アスペルギルス抗原 (-)
IgA	295.0 mg/dl	β-D-グルカン <5.0 pg/ml
可溶性IL-2R	3840 IU/ml	結核菌IFN-γ (-)
β ₂ MG	5.14 mg/l	HTLV-1抗体 (-)
フェリチン	601.7 ng/ml	EBV抗VCA IgG 5.8
MPO-ANCA	<1.0 U/ml	抗EBNA抗体 10倍
PR3-ANCA	<1.0 U/ml	
ACE	27.0 IU/l	CEA 1.6ng/ml
		SCC 1.5ng/ml
		ProGRP 34.9 pg/ml

があります。無症状の場合もあるのですが、目でブドウ膜炎があったりとか皮膚の症状があったりとかがあるので、身体所見を見るときには、一応鑑別として挙げたら特徴的な所見があるか見ることが大事です。血管炎でしたら痺れとかそういった症状とかあるかも聴取し、確認しながら、鑑別していくことが必要です。

では、これを踏まえて、特殊検査はどうだったでしょうか。

富樫：病変の分布は、果たして肺だけなのか、全身のほかの臓器に広がりがないのかを評価するため、Ga シンチ (図4) を実施しました。CTでもあまり明らかな像はなかったのと同様に、局限しているのはやはり両側の上肺野のみ、ほかの場所には一切集積はありませんでした。転移性の肺腫瘍なども鑑別には挙げたので、上部・下部の消化管内視鏡検

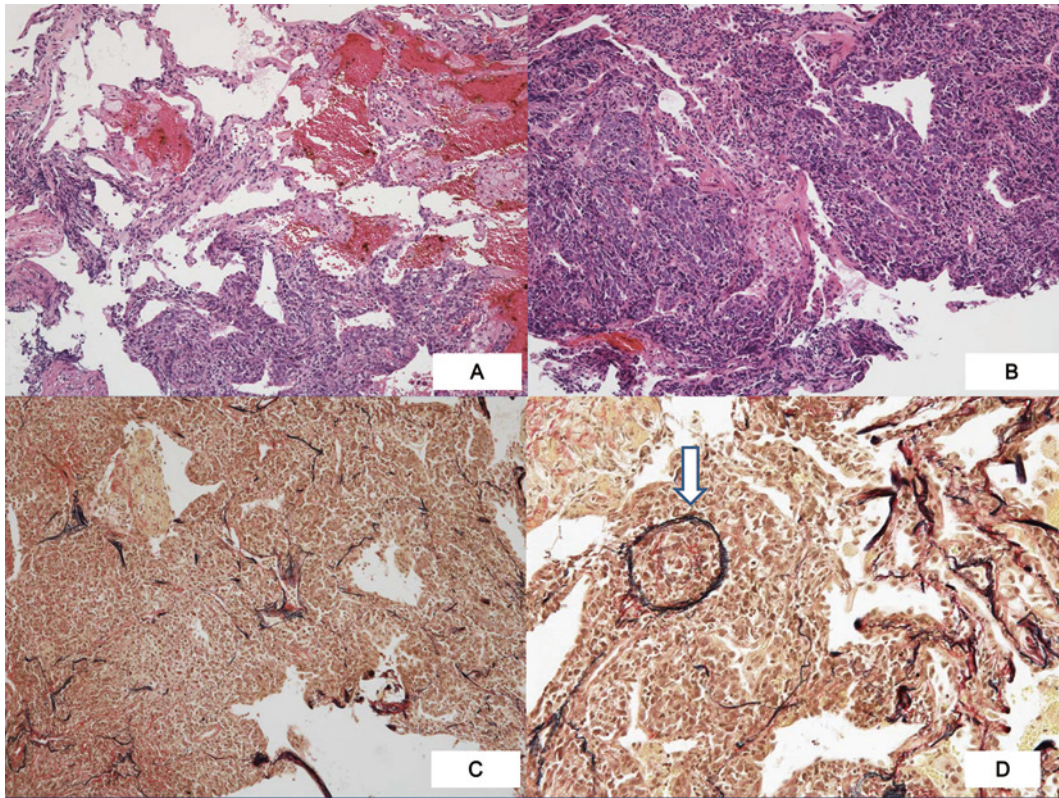


図5 A: 中拡大、HE染色標本
 既存の肺胞構造が保たれている部分と、肺胞中隔が肥厚し細胞密度が上昇している領域が見られる。
 B: 別の領域の中隔大 HE 標本
 肺胞構造が不明瞭となり、肺胞中隔や肺胞内と思われる領域にびまん性に増殖する腫瘍細胞を認める。
 C: B の EVG 染色。
 弾性線維は黒色調に、膠原線維は赤、平滑筋が茶色に染色される。
 弾性線維が断裂・消失し、肺胞構造が破壊されているのが確認でき、腫瘍細胞の増殖部位は肺胞中隔から肺胞内と推定される。
 D: 矢印: 異型細胞の血管内侵襲と思われる像

査や頸部から骨盤部造影 CT の検査も実施し、特に明らかな異常は肺以外に認めませんでした。

採血のマーカー（表3）です。やはり可溶性 IL-2 レセプターがかなり上昇しています。ACE は少しだけ高かったです。EB ウイルスは既感染のパターンでした。

中山: 腫瘍マーカーは特に上がっていない。

富樫: 一般的に肺癌で調べるような、CEA が腺癌のマーカー、SCC が扁平上皮癌のマーカー、ProGRP が小細胞癌のマーカーですが、いずれも上がっていませんでした。

中山: あと、真菌のマーカーと結核のマーカーも。

富樫: そうですね。感染症のほうも、クリプトコッカス、アスペルギルス、あと β -D グルカンという真菌のマーカーや結核菌の T-Spot のほうも陰性でした。

中山: 悪性リンパ腫、それからサルコイドーシスは、やはり否定できず、疑いがあるという形ですね。あとは、ANCA が陰性なので、血管炎的なところは積極的に考えにくいということになるかと思えます。

ここまでの検査データ、画像だけでは確定診断に至らないということで、さらに詳しい検査をして、どうなったでしょうか。

富樫: やはり病理的なアプローチが必要であろうということで、表在に何かものがあるか、そこから生検ということを考えましたが、体表に病変がなかったため、経気管支的肺生検（TBLB）を行いました。

中山: では、病理の所見を帯包先生からお願いします。

帯包（人体病理学）: 病理組織所見を提示します。

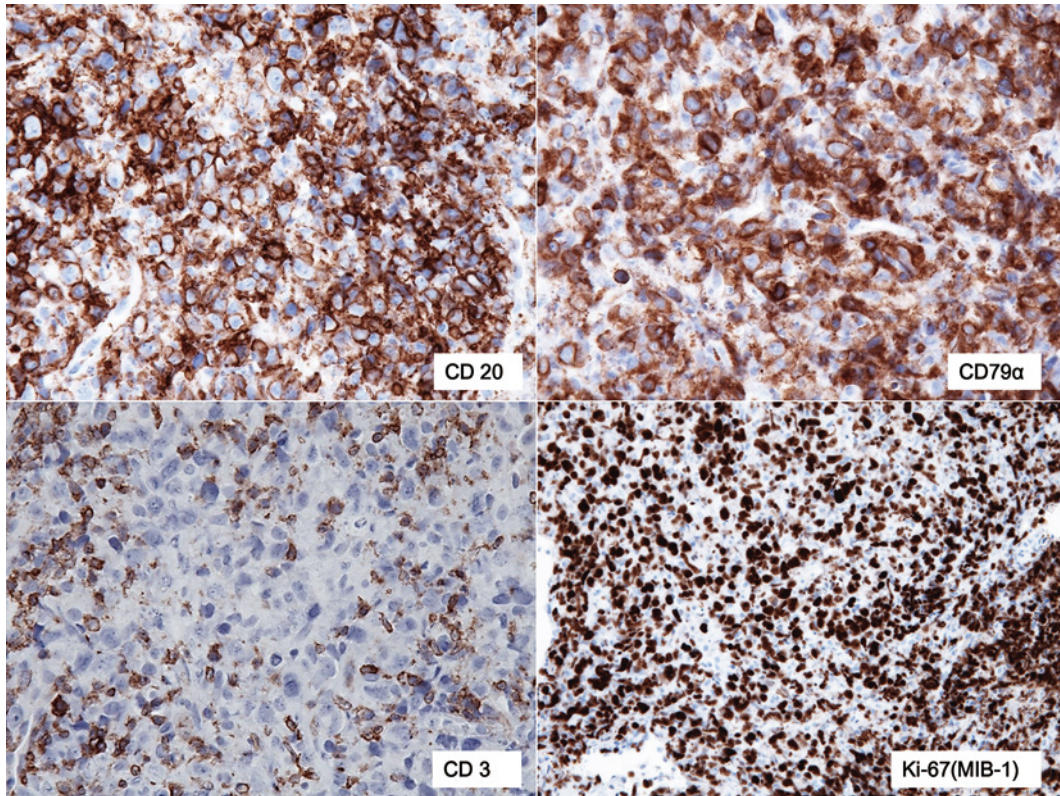


図6 腫瘍細胞の免疫組織化学所見

B細胞性マーカーであるCD20、CD79aが陽性。

T細胞性マーカーであるCD3は大型の細胞では陰性、背景に見られる非腫瘍性の小型リンパ球のみ陽性。

増殖能の指標となるKi-67 (MIB-1) (G0期以外の細胞が陽性となる)は90%程度の細胞で陽性と、増殖活性の高い腫瘍であることを示す。

TBLBの標本の病理組織所見です。小さな組織片が6つ採取されています。弱拡大でも、その大部分で細胞密度が高い部分があるのがわかります。拡大(図5A、B)を上げると、既存の肺胞構造が残存している部分になりますが、それに接するように肺胞中隔に細胞密度が高い領域がありました。

拡大を上げてみますと、肺胞構造が不明瞭となっているような領域もあり、腫瘍細胞が肺胞中隔だけでなく、肺胞腔内でも増殖しているのではないかと推測されました。図5Bの部位のEVG染色(図5C)をみると、弾性線維が黒色調に染色されて、膠原線維は赤に染色されますが、弾性線維が断裂、破壊されており、肺胞構造が破壊されていました。そして、腫瘍細胞は、恐らく肺胞中隔から肺胞腔内に増殖していると考えられました。

強拡大では、中型～大型の異型細胞が、結合性を示さないでびまん性に増殖しているのがわかります。背景に見られるようなこの非腫瘍性のリンパ球に比べると、増殖している異型細胞がかなり大きい

のがわかります。核小体が目立つものや核分裂像も見られます。別の部位の強拡大でも、先ほどと同様に中型～大型の異型細胞がびまん性に増殖しています。図5Dでは、腫瘍細胞と思われる異型細胞が血管内でも増殖しています。

HE標本の時点で、感染症などの良性疾患は除外できました。臨床的には、悪性リンパ腫と転移性腫瘍疑いということでしたが、組織像からも、まずは悪性リンパ腫を疑う所見でした。

次に増殖している細胞の由来を確認するための免疫染色を行いました。panCK(AE1/AE3)染色では、これは上皮に染まるマーカーですが、残っている肺胞上皮には染まっているものの、増殖している異型細胞は陰性でした。また、転移性腫瘍も疑われていたということで、由来不明な細胞を見た際には、Amelanotic melanomaを疑う、まずは除外するというのが必要になりますので、S-100蛋白の染色も行いましたが、陰性でした。

リンパ腫の確認の免疫染色(図6)を示します。

まず、CD20、CD79a は、B 細胞性マーカーですが、腫瘍細胞が染まっています。T 細胞のマーカーである CD3 は、背景にある小型リンパ球には染まっているものの大型のリンパ球では陰性となっています。そして、Ki-67 (MIB-1) は、G0 期以外の増殖能を示す細胞で陽性となりますが、こちらが腫瘍細胞のほとんど、90% 程度陽性でした。

ここまでの免疫染色の時点で、びまん性に増殖する CD20 優位である B 細胞性の腫瘍で、MIB-1 が high であることで増殖能が高いということで、まずは高悪性度 B 細胞性リンパ腫となります。その代表的な亜型としては、Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) と Burkitt lymphoma、あとは B-lymphoblastic lymphoma、Mantle cell lymphoma, blastoid variant などが挙げられます。

DLBCL の診断基準は、びまん性であるというパターンと大型細胞であるという細胞形態と B 細胞性であるということの3点のみで、形態学的・免疫学的・遺伝子学的特徴はいずれも多様とされています。今示した4つのうちの Burkitt リンパ腫、B-LBL、Mantle cell lymphoma, blastoid variant の3つを除けば、DLBCL と言えます。

その鑑別点を挙げますと、Burkitt lymphoma であれば c-myc が陽性であり、中型の細胞であるということ、あとはクロマチンパターンが顆粒状と言われるようなパターンを示すこととか、組織像で有名な starry sky などの像が見られることがあります。Mantle cell lymphoma, blastoid variant の場合は、cyclin D1 が陽性になること、あと MIB-1 index (Ki-67) の陽性率が今回ほど高くはないということが挙げられます。あと、B-LBL であれば TdT が陽性であり、もう少し小さい中型程度までのリンパ腫です。

必要に応じて cyclin D1、c-myc、TdT などの免疫染色を行います。今回の症例はもう既にこの時点で、リンパ腫の専門家の先生にもコンサルトしていて、DLBCL の診断が得られていたため、行いませんでした。c-myc に関しては、DLBCL のセットに入っているのですが、今回の症例が診断されていたのが昨年でした。まだこちらの施設で使えない状態だったので、今回は行っていません。

さらに、DLBCL の性質を見るための免疫染色について追加しました。

免疫学的なサブグループを確認するための免疫染

表4 当院における肺リンパ腫症例のまとめ

当院での気管支・肺でのリンパ腫診断症例	
1986年～2015年11月現在	
全66症例(原発・転移全て含む)	
MALT リンパ腫	14 例
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	14 例※
血管内大細胞型B細胞性リンパ腫	1 例
濾胞性リンパ腫	1 例
マンツルリンパ腫(再発)	1 例
T細胞リンパ腫・白血病	6 例
Hodgkin リンパ腫	4 例
Non-Hodgkin リンパ腫(詳細不明)	13 例※※
Borderline lesion	11 例※※
<small>※うち 6例は肺原発とは言い難い濾胞性リンパ腫からのtransformation 上咽頭・頸部リンパ節・胃のリンパ病変が先行 Primary mediastinal LBCLとの鑑別を要する例を含む ※※ いずれも現システム移行前データ(2007年以前)</small>	

色では、CD5 が陽性で、CD10 が陰性、Bcl-2 が陽性、Bcl-6 が陽性となっています。

MUM-1 が陽性。ホジキンとかで陽性になるような CD30 は陰性。形質細胞とかで陽性になるような CD138 も陰性でした。あと、EBER-ISH も陰性でした。

以上から病理診断は、Diffuse large B-cell lymphoma で、免疫学的なサブグループからすると CD5 ポジティブの DLBCL ということです。

所見をまとめますと、中型～大型の核形不整を伴うリンパ球が増生していて、血管内増生も見られる。血管内増生が見られるということで、血管内悪性リンパ腫の可能性もあるとは言えますが、ただし、そのほかの所見では骨髄とか脳脊髄液の細胞診など、そのほかの組織からはリンパ腫の所見は見られませんでした。

当院での 1986 年～2015 年 11 月現在までの気管支生検・肺生検もしくは切除生検でリンパ腫と診断された症例 66 例まとめてみました(表4)。これは原発・転移全て含んでいますので、文献的な数値とは少し乖離している可能性があります。MALT リンパ腫が一番多くて 14 例認められました。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、今回の DLBCL は 14 例となっていますが、このうち肺原発とは言いがたいものが 6 例ほどありまして、そちらはいずれも濾胞性リンパ腫からの transformation だったり、ほかの病変があって先行していて、それから肺に来たものとか、あとは縦隔が原発になっているリンパ腫との鑑別を要する例がありました。

MALT が幾分少なめにも見えるのですが、恐らく今のシステム移行前データ(2007年以前)で、

Borderline lesion とか、Non-Hodgkin で詳細不明となっているものが幾つか MALT リンパ腫に入るものがあるのではないかと思います。そして、DLBCL の中でも、この6例以外にもひょっとしたら原発ではないものもあるかもしれないので、もっと MALT の比率が上がって、DLBCL の比率が下がるのではないかと推測します。

以上です。

中山：ありがとうございます。

十分組織はとってあったので、悪性リンパ腫と診断がついた症例ですが、何か質問はありますか。

瀬戸口：先ほど非常にはっきりと比較的大きな血管が見えていましたが、血管内にリンパ腫細胞が詰まっているものと、肺胞腔内にもリンパ腫の細胞が結構入り込んでいたということですか。

帯包：そうです。

瀬戸口：先ほどの診察所見のところ、上肺野の呼吸音あまり聴こえなかったと述べられていました。そうすると、呼吸音がとれない肺野の肺胞腔内にはリンパ腫細胞が入り込み含気が全くないことになりますね。提示された病理組織にはリンパ腫細胞で満たされていたと思うのですが、先ほどのスライドでは気道のところは、全然見えていないのですが、腫瘍細胞だらけのところしかとれていないのでしょうか。

帯包：そうですね。既存の肺胞組織も一部とれていたのですが、やはり腫瘍を狙って採取されているので、とても腫瘍成分が多かったです。既存の肺胞組織や気管支とかは、確認できる部分はほとんどなかったです。

瀬戸口：肺胞隔壁も壊れているような感じですか。

帯包：残っているところは、最初に示したとおり比較的保たれている部分もあって、もう腫瘍で置きかわっている部分の横に、比較的正常に近いような肺胞組織も見られるというような像はありました。

瀬戸口：どうもありがとうございました。

中山：ありがとうございます。

非常に明解に病理を説明していただいたのでわかりやすかったのですが、何か皆さんのほうから質問ありますか。

では、続けて血液内科の齋藤先生からお願いします。

齋藤（血液内科）：私から診断後の臨床経過について示させていただきます。まず、ステージングで行いました Ga シンチ（図4）です。両側の上肺野に集積が見られていますが、ほかの部位に集積は明らかに見られておりません。リンパ腫としてもかなり特徴的な画像の所見で、両側の上肺野だけの悪性リンパ腫と思われます。TBLB を行い、肺の Diffuse large B-cell lymphoma という診断に至っています。Ga シンチは両側の上肺野に局限した病変にありますので、クリニカルステージ（CS）が Ann Arbor 分類で IVB 期、IPI（International Prognostic Index）が high-intermediate risk ということとなります。

先ほど瀬戸口先生からもご指摘があった熱型に関してですが、私たちのところに入院してくる前には、夜間に特徴的な熱が出る、リンパ腫にはかなり典型的な B 症状の発熱が見られています。

また、先ほどの富樫先生のお話にもありましたが、体重減少が見られていまして、盗汗は認めなかったのですが、発熱と体重減少ということで B 症状ありと判断しています。治療経過です。DLBCL に対して標準的治療として行われている R-CHOP 療法を行っています。後に示しますが、1 コース後の CT を撮影しましたが、著明な腫瘍の縮小を認めています。

CD5 陽性の Diffuse large B-cell lymphoma は中枢神経の浸潤が多いということが知られていますので、髄液検査及び抗癌剤の髄腔内投与を行っていますが、明らかな浸潤等は見られていません。

R-CHOP を 8 コース、型どおり終了しまして、CR を確認しています。

さらに、この方は中枢神経の再発のリスクが高であろうと考えまして、中枢神経病変があるときに使用する大量 MTX（メソトレキセート）による地固め療法を行っています。

図 2C のように治療の前は多発結節影が見られた部分はほとんど消失し、線維化した部分がわずかに残存するのみとなっています。

臨床経過は以上です。

中山：酸素化というのはどうなっていたのか、気になったのですが。

齋藤：R-CHOP を 1 コース行くと、リツキサンが入りまして、その後、ステロイドが 5 日間入るので、そのステロイドがちょうど終わるころぐらいには正常になっていて、90% であったサチュレー

ションも室内気で99とか98%とか、それぐらいとれるようになっており、1コースで著明に改善を見していました。

中山：自覚症状的にも呼吸困難感もなくなったと。

齋藤：はい。あとは、見られていた発熱なども、治療開始によって速やかに消失しています。

中山：IPIというのは、どういうものなのでしょう。

齋藤：特に高悪性度や中悪性度の悪性リンパ腫の予後を層別化する分類になるのですが、年齢やLDHの高さ、節外病変の有無、病期、PS（Performance Status）をスコアリングしまして、lowからhighまで4段階に分けるというスコアになりますが、この方は該当するところが、節外性病変ありということとLDHが高値というところ、あとはステージがIV期というところで、3点該当でhigh-intermediateということになります。そうすると、予後で言うと、5年生存率がおおよそ5割ぐらいということになります。

中山：ありがとうございます。

皆さんのほうから何か質問ありますか。ぜひ何かを学んで帰ってください。

では、呼吸器内科から見た考察について、富樫先生からお願いします。

富樫：今回、呼吸器として、画像のほうからどうアプローチできたかということになってきますが、転移性の肺腫瘍というのは下肺野に多いと言われていいます。肺への転移というのは血行性の転移が多いのですが、やはり血流が下肺野に多いために、どちらかというとな転移は上よりも下に出やすいと言われていいます。ただ、この方は、両側の上肺野に限局して影が見られていました。先ほどのとおり、TBLBにてDLBCLの診断を得ています。ほかの臓器には病変を認めていなかったもので、肺原発悪性リンパ腫という診断になりました。

先ほどから肺原発悪性リンパ腫という話は出てきていましたが、定義としては、気管支・肺及び所属リンパ節のみに病変を認め、少なくとも3カ月以上は全身播種の所見がない症例と定義されています。これは結構稀で、全悪性リンパ腫の中の0.34%を占めるにすぎません。肺の悪性腫瘍は肺癌などいろいろありますが、その中でも0.5~1%以下と言わ

れています。画像は結構多彩で、多発もしくは単発の結節影や腫瘤影、浸潤影を呈することが多いと言われています。先ほども病理のほうで出てきましたが、肺原発の中でも多くはMALTリンパ腫で、DLBCLは10%程度と言われています。稀な腫瘍の中で、さらにDLBCLというはもっと稀ということになってきますと、やはり特徴的な画像所見についての報告というのは少ないので、今後の報告が待たれます。実は、当初から画像でリンパ腫を疑いましたが、今回、結節の中にair bronchogramを伴っているものがあって、これは肺原発の悪性リンパ腫では約50%、半分に認められていると言われています。ただ、DLBCLのような高悪性度のリンパ腫では、これは22%ぐらいでしか認めなかったという報告もありました。この所見を認めた場合には、結構念頭に置くべき疾患と考えています。

中山：ありがとうございます。

今回、血ガスがとられていなかったもので、その辺の詳しいことはわかりませんが、当初から少し低酸素血症、SpO₂が90%ぐらいで、肺の画像上は上肺野に多くて、あまり下に目立たない。血流の関係で転移だと下に来るということになってくると、血流は下に十分豊富で肺に病変がないとすると、もっと血ガスがよくていいのではないかと考えられる。その辺はどう考えていますか。

富樫：血ガスをとっていなかったのは、本当にいろいろと皆様から指摘されましたが、つつい忘れておりました。

ただ、もしもあれが転移性の肺腫瘍で、あれだけの結節があっても、果たして低酸素になるかといったら、まずならないと思います。今回アプローチしたのは上のほうの肺の結節部分だけだったのですが、肺に見えた影はあのぐらいだったにもかかわらず、結構低酸素がきていたというのは、若干、血管内リンパ種みみたいな所見があったということも踏まえ、もっとびまん性にランダムな肺生検をやったら、血管内リンパ腫の所見があちこちに見られた可能性はあったらこうと考えています。

瀬戸口：確かに、血行性転移では低酸素血症になるということはありません。病理所見でも出たように、血管の中にリンパ腫細胞が詰まっているということからすると、IVL（Intra-vascular lymphoma；血管内リンパ腫）みみたいな形があり得るのかもしれない。

胸部 X 線写真で中下肺野のところに扇状影みたいなものが少し見えていました。末梢にいくに従って筋状の陰影がずっと目立っているのですが、治療の前後でそこのところの陰影がどうなったのでしょうか。ひょっとしたら酸素化の改善とうまく相関しているかもしれないと思いました。CT が出ていないので明確なことはわかりませんが。

富樫：扇状影があるかと言われると、実は……。

瀬戸口：ただ、やはり診断が IVL だとすると、上肺野だけの血管の中にリンパ腫細胞が詰まっていたら、低酸素は強くないと思います。やはり下肺野のほうに IVL 所見がないと低酸素は出現しないだろうと考えます。今回の症例では TBLB は上肺野を主に行っているのですが、低酸素血症が出現したことから下肺野の部分も上肺野同様の所見があるのではないかと考えます。先ほど HRCT があったと思うのですが、葉間のところところどころで結節状の陰影があるのですが、よくよく見ていくと、下肺野の部分にも小さな結節影が見られることと、通常あまり目立たない小葉間隔壁のところ、見えるところが少しありますよね。

富樫：そうですね。小葉間隔壁は少し目立っていると思います。

瀬戸口：ひょっとしたら、そこにもリンパ腫の細胞が浸潤して低酸素がきたのかもしれないですね。

富樫：そうですね。やはり小葉間隔壁が若干目立ってはいたので、恐らくリンパ路は相当やられているのではないかと。

瀬戸口：肺の中で VA/Q いわゆる換気血流のミスマッチが、この症例で一つの大きなポイントになっているかもしれないですね。多くの結節状陰影は上肺野にあるのですが、血流が豊富な下肺野の血管の中にリンパ腫の細胞が詰まっていて換気血流のミスマッチがおき低酸素血症がきていたという考え方で。

中山：帯包先生、病理的な点から見て何かコメントはありますか。IVL の特徴的な所見があるのかとか、そこまで言うことは難しいでしょうか。——ありがとうございます。

次に、血液内科の考察をお願いします。

齋藤：血液内科の視点から、お話しさせていただきます。

この症例のポイントは、血液内科の点から大きく分けて 2 つあります。1 つは、先ほど富樫先生のお

話にもありましたが、肺原発悪性リンパ腫というのは非常に稀であるということ、もう 1 つは、この方が CD5 陽性の DLBCL だったという 2 点に絞ってお話をさせていただきます。

学生も多いので、悪性リンパ腫について簡単に説明します。

全身に分布するリンパ組織（リンパ節やそれに準ずる臓器）が腫瘍化する悪性疾患です。リンパ節以外にも、本例のようにできることがあります。いわゆる節外病変と言われるような病変です。種類が WHO 分類でも 50～60 種類ぐらいあって、経過や治療が変わってきます。低悪性度、中悪性度、高悪性度というような分類がされていて、進行はゆっくりですが治癒は難しい低悪性度から、進行が非常に早けれども治療が完遂すれば再発することがなく治癒することができるという高悪性度まで、大きく分けてこのように分かれます。

先ほど MALT リンパ腫との話が比較的出ていましたが、MALT リンパ腫というのは、低悪性度の悪性リンパ腫の代表格です。仮に肺だけにあっても、症状がなければ何もせずに経過を見ているということもよくあります。

一方で、今回の DLBCL に関しては化学療法を行うことで治癒を目指せる疾患ということになるので、非常に鑑別として重要な病型であったと思われる。

肺の悪性リンパ腫というのは非常にまれです。非ホジキンリンパ腫の中で 0.3% ということになります。さらにその中で MALT リンパ腫というのは、統計的には大体 57～87% ぐらいとされていて、DLBCL はこの中の約 10% ということで、非ホジキンリンパ腫の 0.03% 程度しかないということで、非常に稀なケースです。

特に本例に関しては、両側上肺野に限局しているものでしたので、基本における報告とはまるで違っているかなというような印象でした。

今まで報告された代表的な 2 報ですが、肺の DLBCL に関しては、このような単発の種類を形成するケースが非常に多いので、今回のケースに関しては、非常に珍しいと思います。

もう 1 つの議論のポイントとして、CD5 陽性の DLBCL という点が挙げられると思います。DLBCL に関しては、授業などでもたくさん習うと思うのですが、実はこれはいろいろな疾患群の総称で、中に

細かく分類できるカテゴリーがあります。その中の1つの大きなカテゴリーで、約10%を占めるような疾患群がCD5陽性DLBCLです。

通常のDLBCLに加えて節外性病変が多いということが言われていまして本症例も肺に病変があります。CD5陽性DLBCLの約40%で血管内リンパ腫様の組織像を伴うことがありまして、本症例に関しても同様の所見が得られています。この血管内リンパ腫様の病態が見られるという症例では、中枢神経の再発が非常に多いということが言われていますので、本症例は再発、特に中枢神経再発のhigh-riskと考えています。

先ほどの瀬戸口先生の、実はほかにも肺に病変があったのではないかというようなご指摘ですが、正直、実際、先ほどの酸素化の話等も含めてそれはありえるだろうとは思いますが、ただ、PET-CTで病変を評価しなかったのですが、先にGaシンチを行っていたので、診療上、それでしか病期を評価できなかったというところが、残念です。肺に浸潤があると、CTでは正常でもPETを撮ると集積がみられるというケースはあるので、評価できたかもしれません。

また、CD5陽性DLBCLというのは、普通のDLBCLと同等に寛解率が非常に高いのですが、5年生存率は普通のDLBCLが6~7割あるのに対して34%とかなり悪いという疾患群です。

これは一重に中枢神経再発が多く、これが予後に大きく影響を与えます。この疾患に対しては標準治療が実際に存在していないというのが現状です。ただ、本例のこの女性も若い方で、再発high-risk群、特に中枢神経の再発のriskが高いと判断したので、中枢神経の再発予後目的で、大量MTX療法を追加して行いました。

最後に非典型的な画像所見を示しました肺原発のDLBCLを経験しました。疾患頻度としてはかなりまれではありますが、治癒を望めるような病態であるので、鑑別の1つとして重要です。

血液内科にとっては、組織診断というのはかなり重要なウエイトを占めます。本例は、積極的に組織をとったことで、早期発見・早期治療に導けたと考えています。

以上です。

中山：ありがとうございます。

質問はありますか。

瀬戸口：CD5陽性リンパ腫では節外性病変が多いということですが本症例の場合は血管の中にも肺胞腔内にもリンパ腫細胞が詰まっています。肺胞隔壁も少し壊れたような感じになっていたとすると最初に血管内の病変がありそこから血管外へ浸潤してくるような形で肺胞腔内に出てきて、今回の病変に至ったのかなと、私は思っていました。このあたりについて、病理と血液の先生はどういう見解をお持ちなのかお伺いしたいのですが。

齋藤：私たちとしては、そのストーリーはありなのかなと思っています。というのは、IVLもCD5陽性になることが比較的多い疾患ですし、先ほどの臨床症状で、酸素化の話や、画像で実際に捉えられているかどうかわかりませんが、レントゲンで疑わしい部分がある話を総合すると、その筋書きも考えられると思います。しかし、酸素化の低下などみられ臨床的に急いでいたこともあって、PETを撮れなかったというのがその病態を正確に評価できていないところだと思います。

帯包：私はリンパ腫の専門家ではないので、病理を見たままを言えば、どちらが先というのは、病理所見から言うのは難しいかと思えます。ただ、ほかの先生の意見で聞いたときに、血管内リンパ腫というのは血管の中で増生するというよりも、血管の外に出ていけないリンパ腫なのではないかという意見を言っている人もいて、そうになると、どちらが先かというか、IVLの定義自体がちょっと……。私は、勉強不足でちょっとわからないですが。

瀬戸口：この場合は、IVL様というか、そういう感じですかね。

齋藤：そうですね。基本的に、腫瘍を形成してしまっているので、IVLとは言えないかなと思いますのでIVL様と表現することが適切だと思います。

瀬戸口：これも非常な推測になってしまうのですが、先ほど富樫先生が話してくれたように、上のほうに結構結節影が出ていて、何で下に出てこないのかということ。酸素化が悪いというのは、恐らく下の血管の中にも入っていたのではないかというのは類推することなのですが、上に出てきたというのは呼吸器的に言わせてもらおうと、恐らく血管の中で増生しただけけれども、肺の上のほうというのは血流がかなりstasisが起りやすいです。つまり、滞ることが多くて、血流の圧も低いので、そうすると、そのところでリンパ腫の細胞が増殖するには、血

流が早ければ増殖が結構流れていってしまうので、そういうようなことも一つ加味できるのかなと。いわゆる血流がゆっくりと流れているので、ものすごく圧も低いです。下側は結構早いですが。そういうこともあって上にできたのかなと少し思っていたのですが、いかがでしょうか。

齋藤：血液の立場からそれが正しいですと答えすることは、なかなか難しいです。というのは、肺原発のDLBCLに限らず、ほかのアグレッシブなリンパ腫に関しては、別に上肺野に限らず病変をつくるので、必ずしもそれが正しい仮説かというところ、アイデアは正直ありません。

瀬戸口：CD5だったということがポイントかなと。

齋藤：そうですね。でも、可能性としてはあるのかなとは思いますが。

中山：私から2つ質問します。

1つは、この方は私たちのほうで悪性リンパ腫を疑ったので、組織をがっちりとするようにして組織診断に進められましたが、なかなかそういうふうにならない場合がある。そうすると、データのリンパ腫を疑わせるような所見というのは、通常認められるものかどうかを確認させてください。

齋藤：まず、診断がついてから初めて言えることなのですが、LDHが非常に高かった。特にアイソザイムで2、3が高いというのは、リンパ腫あるいは白血病でも、ほかの血液疾患では見られるような所見になりますので、そこは疑うきっかけにはなったかもしれません。

また、可溶性IL-2レセプターも非常に高く、その点からもリンパ腫を疑うようなきっかけにはなったと思うのですが、あくまでもリンパ腫の診断というのは組織学が最優先なので、確かに、血液のデータだけ見るとかなり疑わしい状況ではあるのですが、病型によって治療方針が違うため、やはり組織を何とかとっていただくことが一番重要です。血液データを見て、「リンパ腫です」と診断すること

はなかなか難しいと思います。

中山：先ほどの瀬戸口先生の質問と関連しますが、CD5が高いと血管性腫瘍が高いと。そうだとすると、血管が豊富なところは、例えば腎臓とか脾臓とかもありますが、何でそこには病変が生じないのででしょうか。

齋藤：いろいろなところでできてもおかしくないということにはなっているのですが、ほかのところは何でできないかに関しては、お答えできるような知識は今持っていません。CD5陽性DLBCLが少なくとも中枢神経の再発は多いということになっていて、それは一重にスタンダードで行うR-CHOP療法がBBBを通過しないので、頭がサンクチュアリになってしまっていて、そこに入ったものが抗がん剤に触れずにどんどん成長するからだと考えています。

瀬戸口：肺循環は低圧形で、ものすごくゆっくり血液が流れています。学生にはよく言うのですが、平均肺動脈体血圧の5分の1ぐらいなわけです。肺尖部では、極めてゆっくり血流は流れています。造影してみるとわかるのですが、恐らく一端stasis（滞留）が起こるとすると、肺尖部の血管の中ではリンパ腫細胞も増殖もしやすいのではないかと、私は考えます。

中山：そういったものをアプローチするためには、臨床的に、もしくは臨床研究としてどういうふうにしていくかということも非常に大事なところになります。

ほかに皆さんのほうから質問ありますか。よろしいでしょうか。

では、今日は、両側上肺に多発結節影を呈したDLBCLの症例ということで、皆さんに勉強していただきました。ご参加いただきありがとうございました。

以上で第454回東京医科大学臨床懇話会を終了いたします。ありがとうございました。

(羽生春夫編集委員査読)