

第 494 回東京医科大学臨床懇話会

過敏性肺炎と鑑別を要した肺血管内リンパ腫

Pulmonary intravascular lymphoma requiring differentiation from hypersensitivity pneumonitis

司 会：河野 雄太（呼吸器内科 講師）

担 当：東京医科大学呼吸器内科学分野

関連診療科：東京医科大学病院放射線科

東京医科大学病院皮膚科

東京医科大学病院血液内科

発 言 者：石割 菜由子（呼吸器内科）

山田 隆文（放射線科）

小林 知子（皮膚科）

赤羽 大悟（血液内科 講師）

河野（司会）：本日は第 494 回の臨床懇話会にご参加いただき、ありがとうございます。本日、司会を担当させていただき呼吸器内科の河野です。

本日のテーマは血管内リンパ腫、英語で Intravascular lymphoma (IVL) と呼ばれる疾患です。IVL は非常に診断の難しい疾患として有名で、予後の極めて悪い疾患とされております。しかしながら、最近では疾患の理解も深まってきています。また、治療法の開発などもあり、早期に診断されて予後も改善してきているという報告もあります。今回は、呼吸器内科で症例を担当させていただきました血管内リンパ腫の症例を提示しまして、この疾患の理解を深めていきたいと思っております。それでは、早速ですが、呼吸器内科から症例を提示させていただきます。それでは、石割先生、よろしく申し上げます。

症例提示

石割（呼吸器内科）：症例は 61 歳男性です。主訴は発熱、咳嗽。現病歴ですが、10 月上旬より発熱、咳嗽が出現しました。10 月 17 日に当院総合診療科

を受診し、胸部 CT で両側上葉優位のすりガラス状陰影を認めたため、精査目的に当科へ紹介受診となりました。古い空調機の使用歴があり、過敏性肺炎を疑い、抗原隔離目的で同日入院となっております。既往歴に眼内リンパ腫疑いがあり、同年 10 月 9 日に手術が行われています。特記すべき家族歴はなく、喫煙歴もありませんでした。問診上、空調機の使用以外に二次性の間質性肺炎を疑うものはありませんでした。

入院時身体所見では、体温 38 度と発熱を認めますが、SpO₂ は室内気で 99% と、酸素化は保たれていました。肺音は正常であり、表在リンパ節や肝脾腫は触知されませんでした。粗大な皮疹は確認できませんでした。

血液検査では、白血球は 7,100/μL、ヘモグロビンは 13.6 g/dL、血小板 19.9 万/μL と、血算に異常はありませんでした。肝胆道系酵素は上昇しており、LDH は 1,381 U/L と高値を認めました。炎症反応は CRP 9.6 mg/dL と上昇しており、可溶性 IL2 レセプターは 5,239 U/mL と上昇しております。KL-6 や

SP-Dの上昇はなく、自己抗体は全て陰性を確認しました。過敏性肺炎の診断の1つとなる抗トリコスポロンアサヒ抗体は0.23と、判定保留でした。

受診時の胸部レントゲンでは、両側上肺野優位に網状影を認めました。胸部CTでは、両側上葉優位のすりガラス状陰影を認め、同日のHRCTでは、小葉中心性の陰影であることが確認されました(図1)。古い空調機の使用歴があることより過敏性肺炎が疑われ、抗原隔離目的で入院となりましたが、入院後も38度台の発熱は継続し、第3病日に呼吸不全が出現しております。可溶性IL2レセプターが5,239 U/mLと高値であり、血管内リンパ腫の可能性を考慮し、気管支鏡検査施行となっております。

第5病日に気管支鏡検査を実施し、ランダム肺生検を行いました。気管支鏡検査では、拡張した毛細血管内やその周囲に異型リンパ球を認めておりま

す。免疫染色では、CD20陽性であり、Ki-67標識率は90%以上でした(図2)。また、当科の診察では皮疹として認識していませんでしたが、皮膚科の先生の診察により皮疹が認められ、同部位を生検していただきました。気管支鏡肺生検、骨髓生検、皮膚生検を実施し、毛細血管内にCD20陽性の異型リンパ球を認めております。以上のことより血管内リンパ腫の診断となりました。

病理結果到着までも全身状態、呼吸状態は悪化し、胸水の増加を認めております。血管内リンパ腫の診断後、血液内科に転科し、化学療法を施行すると全身状態は安定し、酸素需要もなくなっていました。

肺血管内リンパ腫

今回診断に至った血管内リンパ腫とは、全身の微小血管内で選択的に腫瘍細胞が増殖し、多発性の病

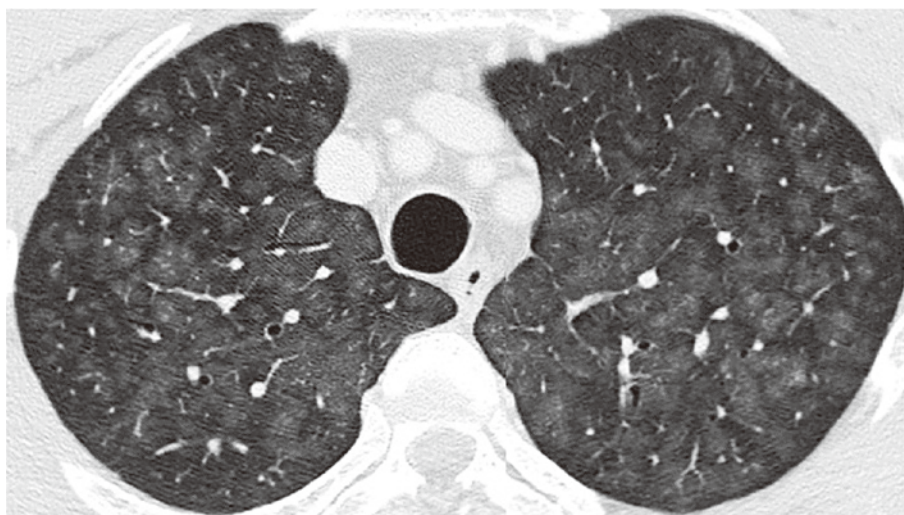


図1 入院時胸部CT所見

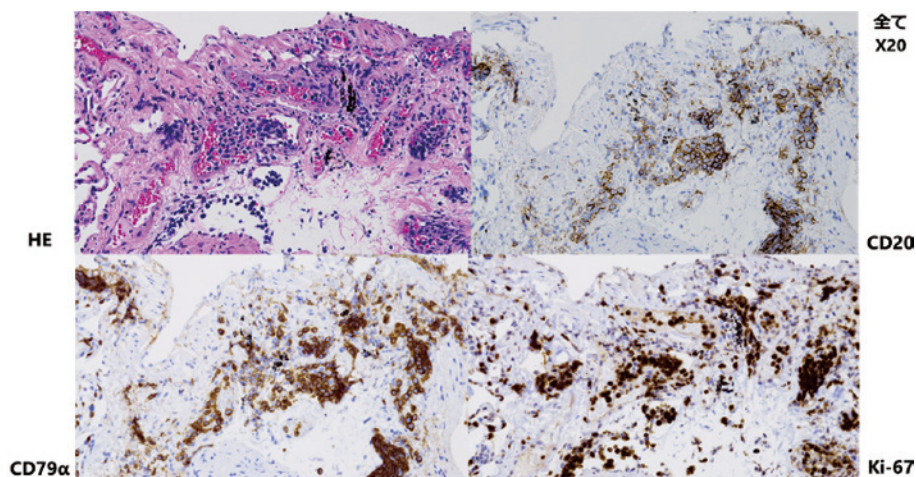


図2 経気管支鏡肺生検所見

変を形成する節外性大細胞型 B 細胞リンパ腫のことをいいます。平均年齢は 70 歳と、中高齢者に好発しています。3 年生存率は 32% と極めて予後不良な疾患と言われております。治療としては、CD20 陽性例では R-CHOP 療法を行っております。

血管内リンパ腫の症状は地域により異なります。アジア圏では 59% で血球貪食症候群を来し、Asian-variant IVLBCL と呼ばれております。74% に発熱、20% に呼吸困難、25% に神経症状を来すと言われております。ヨーロッパ圏では皮膚や中枢神経に病変を来しやすく、皮膚病変のみのタイプも多いと報告されております。本症例では経過中にヘモグロビン 8.2 g/dL、血小板 7.4 万 / μ L まで低下を認めました。CT 画像では脾腫を認め、明らかなリンパ節腫大は認めませんでした。病理所見では大細胞型腫瘍性 B 細胞増殖の免疫表現型を確認し、リンパ腫細胞の血管内増殖を認めております。以上より本症例も Asian-variant IVLBL と似たものと考えております。

アジア圏の血管内リンパ腫では、皮膚症状を来すのは 6% と言われております。出現する部位や皮膚所見、色調はさまざまです。

血管内リンパ腫の CT 所見は、すりガラス状陰影や小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性の結節、所見がない場合など、さまざまであり、画像からの鑑別も困難です。図 3 はどれも小葉中心性のすりガラス陰影ですが、過敏性肺炎と IVL (血管内リンパ腫) のものとなります。左 2 つが過敏性肺炎、一番右が血管内リンパ腫の画像所見となっております。

胸部 CT でも鑑別が困難であり、PET-CT の有用性についての報告もあります。胸部 CT で異常がなくとも PET-CT で肺病変に集積することもあり、病

変部位の特定につながります。集積部位を生検することにより確定診断に至る期間を短縮することができると考えております。

血管内リンパ腫の確定診断には組織診断が基本です。病変部位を生検することが大切ですが、病変部位が不明であることもあります。不明熱、低酸素血症、可溶性 IL2 レセプターが上昇している患者さんがいて、感染症や膠原病は否定的と考え、血管内リンパ腫を疑った場合、どこを生検するかが問題になってきます。血管内リンパ腫には、76% で骨髄浸潤を認めるとの報告があり、骨髄穿刺は有効と考えます。また、皮膚所見がない場合も、感度が 83.3% であるランダム皮膚生検も有効と考えます。

IVL は診断が困難であり、剖検によって診断に至る症例も多く存在します。その中で過去 20 年間に報告された経気管支鏡肺生検で診断に至った血管内リンパ腫症例は 22 例認めております。体重減少や発熱、呼吸困難や咳嗽など、さまざまな症状を認めました。18 例に呼吸器症状を認め、全症例で LDH、可溶性 IL2 レセプターの上昇を認めます。胸部 CT では GGO (すりガラス状陰影) や結節影などを来す症例もあれば、異常所見がないものも確認されます。22 例中 8 例が、異常所見がないにもかかわらず、気管支鏡検査で血管内リンパ腫の診断となっております。

血管内リンパ腫の CT 所見は、すりガラス状陰影、小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性結節、無所見など、多彩な陰影を認めると報告されています。本例のようにすりガラス状陰影を呈するものは 25% と報告されております。すりガラス状陰影は毛細血管への浸潤があると示すことが多く、腫瘍塞栓や微小血栓

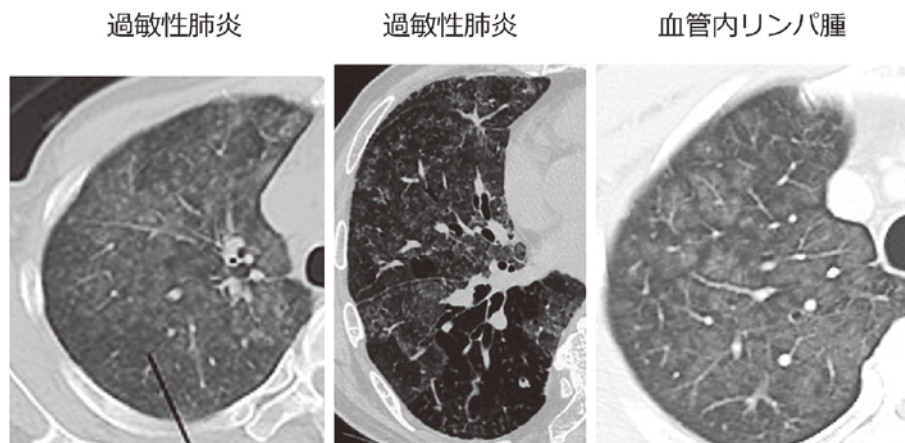


図 3 血管内リンパ腫と過敏性肺炎の CT 所見

によるものと考えられています。小葉中心性の陰影は細動脈が有意に障害されていた可能性があると考えられていますが、本症例の気管支鏡検体では、同所見は確認できませんでした。血管内リンパ腫は多臓器疾患であり、他科との連携が大切と考えます。以上です。

河野：石割先生、ありがとうございます。TBLB（経気管支肺生検）は、血管病変の診断には、少し弱い印象があるのですが、今回、血管内リンパ腫の診断をTBLBで診断することができて、文献的にも、TBLBで診断されている例がありますので、IVLの診断としてTBLBが1つ有用な武器になるのではないかとこのことを勉強させていただきました。では、私のほうから質問させていただきますが、既往に眼内リンパ腫があるかと思いますが、それとの関係は、本疾患はあるのでしょうか。

石割：ご質問ありがとうございます。眼内リンパ腫との関係ですが、もともと細胞診をとったときに悪性所見は得られず、そのときは眼内リンパ腫として扱われておりましたが、その後の診断で、血管内リンパ腫による網膜病変と考えられております。網膜病変への転移はまれとされており、今回は先ん前がん病変として眼内リンパ腫として認められたと考えております。

河野：ありがとうございます。

肺血管内リンパ腫のCT所見

河野：次は、放射線科の先生にCT所見について解説をいただきたいと思っております。本症例は、私が初診で診させていただきましたが、過敏性肺臓炎の画像と非常に類似しており、最初は、リンパ腫

というよりは過敏性肺臓炎を疑った症例で、入院も、抗原隔離目的も含めて入院した症例です。そういった点で、画像的にも非常に興味深いものがありますので、放射線科の先生にお話を伺いたいと思います。それでは、よろしくお願いたします。

山田（放射線科）：放射線科の山田です。よろしくお願いたします。肺のIVLのCT所見を中心に見ていきたいと思っております。よろしくお願いたします。まず、血管内リンパ腫ですが、こちらは、リンパ腫細胞が小さな血管の内腔に増殖することを特徴とするまれな疾患で、びまん性大細胞性リンパ腫の亜型として扱われています。通常、リンパ節腫大や腫瘤形成を認めず、進行が早く致死的であるとされるため生前の診断は困難とされ、極めて予後不良な疾患とされてきましたが、最近は診断能が上昇し、治療法も確立してきたため、以前に比べると長期生存が得られるようになってきている疾患となります。

肺のIVLのCT所見ですけれども、先ほども言われていたように、すりガラス状陰影や小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性結節など、多彩な陰影を認めると報告されています。また、呼吸困難など、症状を呈するにもかかわらず画像上は無所見の場合もあります。それだけだとどういったものかわからないので、それぞれの頻度や組み合わせを調べてみました。図4は、2016年のRadiationの論文から持ってきましたが、肺の所見として一番重要なものは、すりガラス影が基本になります。

こちら、左側ですけれども、11例の症例でどういった画像が出てきたかというのを見ていますが、11例中10例ですりガラス影が見られました。すりガラス影が見られる、その10例の中で、浸潤

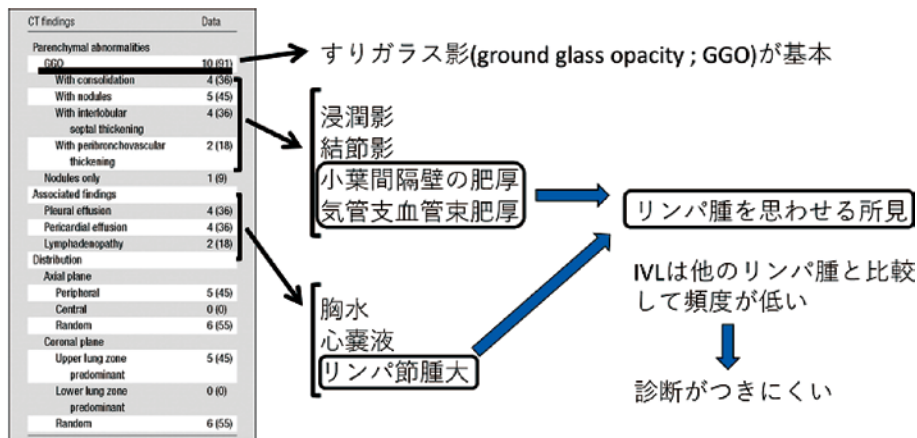


図4 肺血管内リンパ腫のCT所見とその頻度
Min Jae Cha, Radiology 280(2) : 151706, 2016

影や結節影、小葉間隔壁の肥厚、あとは気管支血管束の肥厚が見られたり、胸水や心嚢液、リンパ節腫大を伴うものがあるということです。この中でも、小葉間隔壁の肥厚、気管支血管束の肥厚、リンパ節の腫大、こういったものがリンパ腫を想定されるような所見なのですけれども、IVLというのは、ほかのリンパ腫に比べてこれらの頻度が低いがために診断がつきにくいとされています。

ここまでのまとめです。基本的に、放射線科医として、肺の所見で、リンパ腫ではないかと、疑う所見は、リンパ節が腫大したり、小葉間の隔壁が肥厚したり、気管支血管束が肥厚したり、こういったものですが、肺のIVLに関しては、こういったものが起きにくいので、リンパ腫を想定しにくい疾患になります。肺のIVLのCT所見で1つだけ挙げるとなると、無所見の場合を除くと、すりガラス影が基本になると思います。なので、これから肺の所見について、すりガラス影と、あとは小葉中心性結節、こちらについて一緒にまとめて話そうと思います。あとは小葉間隔壁の肥厚、無所見の場合を、確認していきたいと思います。すりガラス影が基本となりますので、ほかの2つに関してはおまけ程度という形になります。

肺血管内リンパ腫におけるすりガラス影

まずは、こちらのすりガラス影と小葉中心性結節について見ていきます。まず、すりガラス影ができる機序ですが、肺の毛細血管内にリンパ腫細胞が充満することで肺胞壁が肥厚。ただし、気腔自体は開存しているので完全に肺が潰れることはなく、結果

として薄いすりガラス影として描出されます。このすりガラス影の中で、亜急性の過敏性肺炎と鑑別を要する症例があります。今回の症例もそれに当たるのですけれども、そういった報告がありますので、それについて見ていきたいと思います。

論文の症例で、すりガラス影を見ていくと、両肺に淡いすりガラス影がびまん性に広がっていますが、結節状のすりガラス影がたくさん集まってすりガラス影を形成しているように見える症例があります。

こちらの症例(図5)では、丸い結節状の陰影が幾つもあるように見えますが、このくらいの濃度になってくると、結節状に見えるすりガラス影と呼ぶか、もしくは、濃度は低めですが、辺縁がやや不明瞭な結節影というか、これは見た人によってちょっと変わってきます。従って、肺のIVLで言われる、いわゆる結節影というのは、明らかな炎症後の結節、肉芽腫みたいな境界明瞭な、くりっとした結節ではなく、このような、少し不明瞭な結節のことを言っていると思います。

今回の症例(図1)ですが、こちらは、結節状のすりガラス影がかなり均一、肺野全体に見える。少し典型的な言い方ではないのですけれども、敷石状といいますか、密に結節状のすりガラス影が詰まっているような形です。こういった形のものを小葉中心性の結節と言うのかなと思います。

次に、過敏性肺炎ですが、亜急性過敏性肺炎は、抗原の反復吸引による感作により感作されたTリンパ球が原因で起こる肉芽腫性の胞隔炎です。調べたところ、結節が5mm以下のものが多いのではな

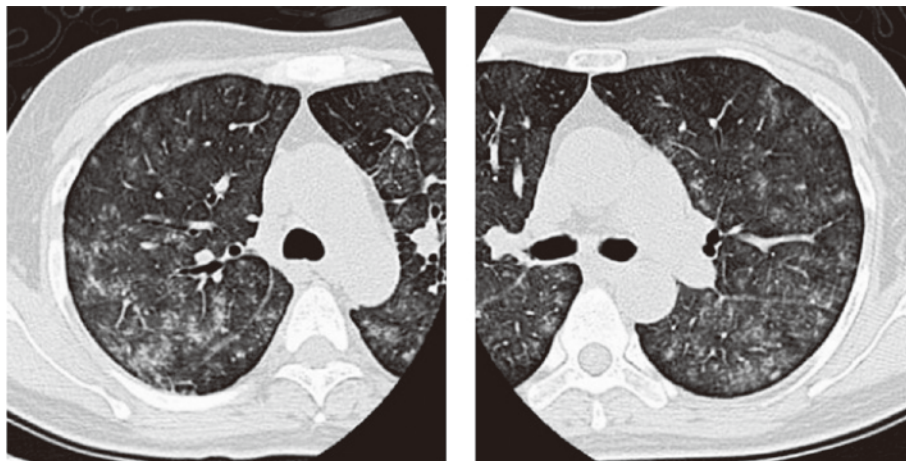


図5 肺血管内リンパ腫のすりガラス状陰影
篠田裕美、日呼吸誌 48(1) : 76-80, 2010

いかというふうにかかれていたものがありました。IVLの画像と比べると、サイズがちょっと小さいのかなと。あとは、辺縁がやや明瞭なのかなと、そういったところがもしかしたら鑑別に役立つかもしれません。

続いて、過敏性肺炎以外に似たような画像を呈するものでよく出てくるのが転移性石灰化、もしくは異所性石灰化です。こちらは、高カルシウム血症が原因で肺胞壁にびまん性の石灰化が起こるような疾患で、慢性の腎不全による長期血液透析患者が二次性の副甲状腺機能亢進症を起こして、すりガラス影が見られるというのが有名です。こちらはかなり画像としては似ています。基本的には肺胞壁に起こる病気なので、起こっている場所が同じで、画像はやはり似てきます。

どういったところで判断すればいいかというと、こちらは結節が3~10 mmくらいなので、サイズは肺のIVLに結構似ているのかなと思いますが、基本的には、すりガラス影も石灰化なので、石灰化の程度が強くなると、真っ白に見えてきます。こういったものがあつたりすると鑑別しやすいです。肺だけの画像で見ると、結構差がわかりにくいのですが、実際には透析患者さんなので、腎臓を見ると、腎臓が萎縮したりとか石灰化、嚢胞があつたりします。あとは、薬剤が原因で起こる薬剤性肺炎でも、過敏性肺炎パターンというものがあるので、そういったものも鑑別に挙がるかと思います。

すりガラス状陰影以外のCT所見

今のが、すりガラス影の話となります。あとは、おまけとして、小葉間隔壁の肥厚と無所見です。肺のIVLの小葉間隔壁の肥厚は、肺胞蛋白症のcrazy-pavingみたいな、ものすごく目立つような所見は、幾つかの論文を見ても、あまり出てこなくて、少し弱めの所見が多いと思います。小葉間隔壁の肥厚は、報告例はもちろんあるんですけども、わかりやすい所見として見えるかということ、ちょっとわかりません。

最後です。こちらは、肺のCTが無所見だった場合どうすればいいのかということです。何でわからないかということ、肺のかなり微細な血管にリンパ腫細胞が詰まっております、まだ肺のCTだと見えてこないような状態が考えられます。そういったものをどうやったら見えるのかということ、腫瘍細胞自体は肺

の血管の中にあるわけですので、PET-CTで集積を認めることがあります。あとは、血管の中に腫瘍細胞が詰まっているので、肺の血流シンチを行うと集積が欠損することもあります。こういった所見を見ると、肺のIVLが疑わしい、ということになります。

まとめです。IVLは小血管内腔で増殖するため、リンパ節腫大や小葉間隔壁の肥厚、気管支血管束の肥厚がわかりにくいので、リンパ腫を想定しにくいのです。肺IVLのCT画像は多彩ですが、基本的にはすりガラス影が多いです。CTとして、このすりガラス影は過敏性肺炎のような画像を呈する場合があるので、過敏性肺炎が疑わしいようなCT所見を見た場合に、IVLを鑑別疾患として考慮すると早期診断につながるかもしれません。正直、頻度はそこまで高くないので、いきなり鑑別診断に挙げるのは難しいですが、片隅に置いておくとういことだと思います。以上です。ありがとうございました。

河野：山田先生、ありがとうございました。敷石状のすりガラス影という表現が非常にぴったりの画像所見であったなと思います。また、過敏性肺炎との鑑別の仕方にもヒントをいただき、非常に勉強になりました。私のほうから1つ質問させていただきたいのですが、小葉中心性のすりガラス影ということで、小葉中心ですと、やはり通常は気道病変が一般的で、血管病変はちょっと想定しにくい所見だと思いののですが、基本的には血管の疾患であるIVLが、なぜこういった分布になるのか、文献的でも構わないのですが、ご存じのことがあれば。

山田：ありがとうございます。それも難しいところなのですが、基本的には、先ほどお話ししたように、毛細血管内にリンパ腫細胞が充満することで、肺胞の隔壁が厚くなると、この画像になります。小葉中心性とは言われていますが、実際に起こっていることは汎小葉性なのではないかと思っています。小葉中心だとして、小葉の大きさというものを考えると、今回の症例だと一つ一つの結節状のすりガラス影が比較的大きめだと思っています。なので、小葉中心性とは言われてはいるのですが、実は汎小葉性なのではないかと考えると、一応、理由の説明にはなるのかなと思います。

河野：ありがとうございました。

血管内リンパ腫の皮膚生検

河野：それでは、次は皮膚科の先生にレクチャー

していただきたいと思います。本症例は、診断の過程で皮膚の生検を非常に有用でした。最近では、IVLの診断で、皮膚生検の有用性がよく言われています。それでは、小林先生、皮膚の所見についてご解説いただければと思います。よろしく申し上げます。

小林（皮膚科）：よろしく申し上げます。皮膚科の小林です。皮膚科から皮膚生検を中心にお話をさせていただきます。症例に関しては、先ほど呼吸器内科の先生からお話があったので割愛させていただきます。61歳男性で、ランダム皮膚生検の依頼で皮膚科のほうへ受診となりました。

まず初めに、皮膚生検の方法に関して説明させていただきます。トレパンを使い、皮膚パンチ生検を行います。皮膚に局所麻酔を行い、穿刺する皮膚に対して垂直に穿刺し、くり抜きます。当科では、ランダム皮膚生検は大体3~4mm径を用いることが多いですが、検体を大きくとりたい場合などには5mm径などを使うこともあります。

次に、ランダム皮膚生検について説明させていただきます。腫瘍細胞は皮下組織、特に脂肪織の静脈や毛細血管の内腔に認めることが多いので、深い皮下組織まできちんとくり抜くことが大事になってきます。場所も、上腕、腹部、体幹、大腿などのさまざまな部位より最低3カ所以上の生検が望ましいとされておりますので、複数箇所からランダムに検体

を採取します。血管内リンパ腫は、皮膚症状の合併が少ないとされていますが、皮膚生検での陽性率は高く、60~80%と報告されています。

本症例で皮膚生検を行った部位ですが、皮疹がない場所は1カ所、毛細血管の拡張部が3カ所、老人性血管腫を3カ所行いました。部位は、上肢、大腿、胸部など、ランダムに7カ所行っております（図6）。

病理組織の結果ですが、これは毛細血管拡張部からの病理です。表皮は特に問題なく、正常です。真皮の浅層から中層、下層、そして皮下組織まで、全層にわたってリンパ球様の異型細胞の小集簇が見られています。次に、老人性血管腫の場所から生検した病理結果です。真皮上層の血管腫の内部に腫瘍細胞が見られています。また、真皮の浅層と下層にも同じように腫瘍細胞の集簇が見られています。全体の結果としましては、①②⑤⑥⑦に腫瘍細胞が見られ陽性、③④は陰性でした（図7）。

血管内リンパ腫の皮膚病変

IVLに関しては先ほどからお話があるので、簡単に説明させていただきますと、小血管内で増殖することにより多彩な全身症状を呈する疾患です。診断には病理組織学的に腫瘍細胞の浸潤を確認する必要がありますが、骨髄や内臓器からの生検では侵襲が高いため、皮膚からの腫瘍細胞の検出頻度の高さから皮膚生検による診断が重要であると言われていま

皮膚生検部位

①	左上腕部	皮疹なし
②	左前胸部	毛細血管拡張
③	左大腿部	毛細血管拡張
④	左下腿部	毛細血管拡張
⑤	右肩部	老人性血管腫
⑥	右前胸部	老人性血管腫
⑦	右前腕部	老人性血管腫

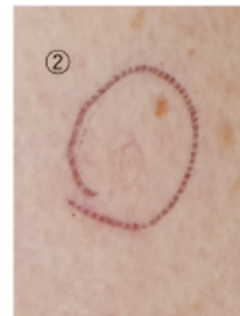


図6 皮膚生検部位

病理組織 結果

①②⑤⑥⑦→陽性
③④→陰性

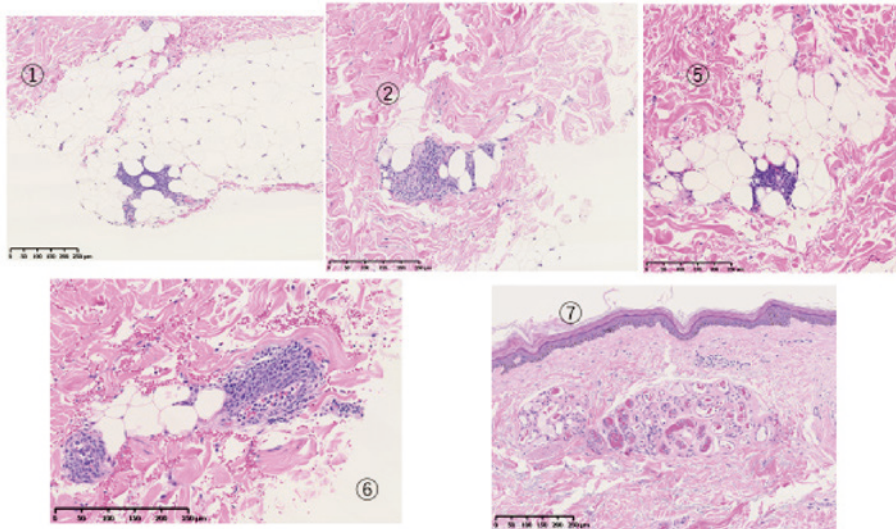


図7 皮膚生検所見

す。

皮膚病変ですが、IVLにおいて皮膚病変が見られる症例は15～30%程度。先ほど呼吸器内科の先生からもお話がありましたが、アジア型に関しては皮膚病変が見られることが少ないと言われています。皮膚症状は毛細血管拡張、網状皮斑、硬結、結節など多彩なものが見られ、特に特異的な皮膚病変というものはありません。比較的多く観察される毛細血管拡張は、血管が腫瘍によって閉塞されるために生じる側副血行路と考えられています。

ランダム皮膚生検についてですが、通常は皮疹のない無疹部から数カ所をランダムにとることを行います。一般的には皮疹が見られれば、その皮疹のある部位から生検するほうが陽性率が高いと言われています。報告により生検部位に関してはさまざまですが、腹部（体幹）や大腿が推奨されています。無疹部は陽性率が低いいため3カ所以上の生検が望ましいとされています。皮下組織まで深く採取することも重要とされています。

皮膚生検が有用とされている皮疹ですが、硬結、結節、老人性血管腫などは、腫瘍細胞の存在を示唆する病変とされています。血管腫内は血流が遅く腫瘍細胞がトラップされやすいのではないかと推測されています。浮腫や網状皮斑などは血流障害を示唆する病変とされています。

次に、生検に有用とされる皮疹の臨床写真を提示

します。老人性血管腫は、赤い丘疹が見られます。これは正常な方でも見られます。毛細血管拡張は、このように毛細血管が拡張して見えるのがわかるかと思います。網状皮斑に関しては、血流の末梢循環障害で多く見られる皮疹であり、いずれもIVLに特徴的なものというわけではありません。

今回の結果ですが、7カ所生検し、5カ所、5/7で陽性でした。老人性血管腫は全て陽性でした。陽性例では、全て皮下組織まで、深いところまで腫瘍細胞の浸潤を認めました。下肢に関しては陰性でした。まとめです。皮膚生検は比較的侵襲の少ない検査であり、IVLの診断に有用な検査の1つであると思われます。以上です。

河野：小林先生、ありがとうございます。皮疹、血管腫や毛細血管拡張などの写真を見せていただきまして、これがIVLの所見なのかと、非常に驚いたのを覚えております。私のほうから質問させていただきます。多彩な皮膚病変があるわけですが、頻度とか、例えば皮膚科以外の先生でもわかるような、これがあったらIVLを考えたほうがいいみたいな皮疹というのは特にはないのでしょうか。

小林：ありがとうございます。IVLに特徴的な皮疹というわけではないので、これを見たら疑うということでは、難しいと思います。ただ、皮膚生検を行う際に、我々皮膚科医としては、陽性率が高いとされる毛細血管拡張とか老人性血管腫を探して、そこ

を生検するようにしています。

河野：ありがとうございます。

血管内リンパ腫の全体像

河野：それでは、最後に血液内科のほうから、IVLに関してレクチャーをしていただきたいと思います。それでは、赤羽先生、よろしくお願いたします。

赤羽（血液内科）：血液内科の赤羽と申します。血液内科の中でも、実はIVLという疾患は滅多にお目にかからない疾患なんですね。こんなに他科の先生からIVLという単語を聞く機会は、もう多分、一生ないと思います。IVLがどのぐらいまれかというと、血液疾患の中で、例えば年間、私たちの診療科で200人ぐらい恐らく診断されると思うんですけども、その中でIVL自体は、多分1人いるかどうか。かつ、肺の病変からIVLと診断される方というのは、私の知る限り、実は15年以上血液内科医をやっている、河野先生方がこの1年間で診断された2例、そのくらいしかいないです。なので、恐らく病気のポジショニングとしては、内科診療やその他の診療をする上で、IVLというのは念頭に置かなければいけないし、診断のスキルとしてはとても大切なんだけれども、滅多にお目にかからない疾患という位置づけなんだろうと思います。

私が話そうと思っていた中身というのは、実はほぼほぼ皆さんが説明し尽くしてしまったので、もうあまりお話しすることがないんですけども、なくなるだろうかと予想して、最初からまとめのスライド（図8）なんですけど、リンパ腫の中でもB細胞性リンパ腫の1つであるということ。学生さんが、ほとんどこのカンファに参加されていると聞いているので、むしろ、IVLという病気は忘れてしまったとしても、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫という病気は忘れないでいてほしいんですね。その疾患の1つの亜型だというふうに、このIVLは覚えていてください。

通常はリンパ節にできるのがリンパ腫なんだよという認識でいてくれると思いますが、このIVLというのは、血管の中を這うように浸潤していく、非常に恐ろしい病気なんですね。血管内を這うようにという振る舞い自体が、まず普通はあり得ないような、イレギュラーな疾患です。腫れているところがないので、今回のように肺の画像を診て診断する

Intravascular large B cell lymphoma

- 悪性リンパ腫(Malignant lymphoma)の中でB細胞性リンパ腫の一つ。
- 中悪性度リンパ腫でびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に近い病態。
- 血管内を這うように浸潤し、全身性の疾患。
- 腫瘤形成がないので診断が困難。
- Random skin biopsyや骨髄生検、肺生検が有用。
- リツキシマブ(抗CD20抗体)を含む抗がん剤治療(CHOP)が有効。
- 皮膚浸潤、血球貪食症候群、脳梗塞様の症状の発現。
- 中枢神経浸潤が再発が多い。

図8 血管内リンパ腫の特徴

とか、皮疹があって皮膚生検をしてみるとかというターゲットとなる場所があればいいんですけども、そもそも全く正体が見えないというようなことも、このIVLにはあるんですね。恐らくは、僕が医者になるころには、まだあまり診断ができなくて、病理解剖のレベルで診断がつくことも多い疾患なんだよなんていうことが昔は結構、教科書には記載されていたんですね。

ランダム皮膚生検や骨髄生検、肺生検というのは、十分お話を聞きましたし、治療の話をしますけれども、治療としては、R-CHOPという治療が非常に効果があって、治癒できるレベルまで改善できることも珍しくない疾患です。さっき石割先生のお話にもありましたが、血球貪食症候群というのを起こすことが多いですし、中枢神経病変として脳梗塞様の症状を反復するような症例もいて、そういったこともこの症例の特徴的な臨床所見です。脳梗塞様の所見とはまた別に、中枢神経浸潤ですね、脳実質や髄液の中にリンパ腫細胞が播種することが多い、そういう再発形式が多いというのも、この疾患の特徴であるとされています。

悪性リンパ腫の診断

せっかく悪性リンパ腫のことを、これだけ今日、お話が出たので、ベーシックなことなんですけど、知っておいてほしいのは、悪性リンパ腫というのは、リンパ節に発症するリンパ球に由来する悪性腫瘍なんですね。このことは、学生さんは必ず知っておいてください。むしろ、リンパ節外にできるリンパ腫というのは結構あるんですけども、例外的で、主にリンパ節に発症する病気だということです。

そもそもIVLが今、珍しいという話をしました

けれども、血液の悪性リンパ腫という疾患自体が結構珍しいです。これは10万人に対してどのぐらいの患者さんがいるのかということを示した表ですけれども、胃がんとか肺がんとか大腸がんとかという病気と比べれば、リンパ腫はこれだけ少ないんですね。5分の1ぐらいです。悪性リンパ腫よりも、病気の名前としては一般の人にもよく知っている白血病という病気は、さらにその半分ぐらいしかいないので、名前はちょっと、有名な人がなったりして、どきっとしたりするような病気なので知っている人が多いんですけれども、白血病なんかはすごくまれな疾患です。

罹患率は、10年単位で見ると、この20~30年で急速に増えているんですね。非常に増加している疾患として知られているんですけれども、我々の感覚としては、高齢者が増えたから増加したという要素はもちろんあるんですが、悪性リンパ腫に関して言うと、診断スキルの上昇なんですね。悪性リンパ腫は、実はリンパ節を取ったとしても診断するのがすごく難しく、ほかのがん種なんかと比べると、HE染色で簡単に診断がつかないことが多い腫瘍です。その中でも特にIVLに関しては、ターゲットとする場所をサンプリングできるかということが難しいというのは、今までさんざんお話があったんですけれども、診断のスキル、それは臨床医のスキルであったり病理医のスキルであったりというのが非常に上がってきたことで、診断される症例が増えてきているんだよということが、この疾患について1つ言えることだと思います。

一般的な画像所見ですね、肺の所見とか、あれは非常に貴重で、学会とかでオーソリティーの先生たちが見ても、おおっと言うような、チャンピオンの画像なんですけれども、リンパ腫の画像というのは、一般的に言うと、頸部の例えばリンパ節がこういうふうに腫れていたりとか、縦隔とか腋窩が腫れていたりとか、鼠蹊部が腫れていたりとか、こういう画像というのがリンパ腫については一般的で、こういう腫瘍部位があれば、それを生検して診断していくというのがリンパ腫の一般的な診療の位置づけです。

また、リンパ腫のB症状と言われている症状があって、学生さんは、これは絶対知っていてほしいんですけれども、IVLの症状でも熱があったりとか体重減少があったりということがドキュメントされ

ているんですけれども、こういうB症状と言われている発熱や体重減少や発汗を見たときに、鑑別の1つとしてリンパ腫を考えなければいけないということです。このB症状の1つの盗汗というのは、ちょっと汗をかくというレベルではなくて、びっくりするような汗ですね。患者さんの寝巻きとかシーツや掛け布団がびしょびしょになって、比喩ではなくて、こうやって絞れるぐらい汗が出る時があります。汗が一気に出て脱水になるレベルの汗ですね。こういったものがあつたときに、これはちょっとリンパ腫かもしれないなということを鑑別として思い浮かべてほしいと思います。

実際、IVLみたいな病気は、こういう臨床所見や採血所見、さっきから採血所見も結構ご案内していただきましたけれども、LDHとかβ2MGとか、可溶性IL2レセプターですね。これが高くて相談を受けることがままあるんですけれども、実はどれも非特異的な検査なんですね。ほかの疾患でも十分動いてしまう可能性のある検査。特に可溶性IL2レセプターは、リンパ腫のマーカーというふうには認知されているんですけれども、サイトカインの動くような病態では、どれもかなり動いてしまうので、実は採血のこの辺のデータというのはリンパ腫を疑う1つの結果にすぎなくて、高い人がどのぐらいリンパ腫かという、血液内科医の目線からすると、そんなには当てにならないなというような指標です。

リンパ節は、ほかの腫瘍と違って、本当に小さい検体だけでは診断できないので、リンパ節を丸ごとサンプリングしてくるような生検をすることで診断がつくことが多いです。腫瘍細胞が均一に分布してなくて、サンプリングした場所にリンパ腫細胞がないというようなことも結構あるからなんですね。

悪性リンパ腫の分類

リンパ腫の分類は、ほかのがん種全てにおいてもそうなんですけれども、非常に細分化されています。腫瘍は、WHOの診断基準でブルーブックと言われている本がどの診療科にもあるんですけれども、この分類によって細分化されているので、100種類近くのリンパ腫がかなり事細かに分類されているんですね。3冊並べたのは、2001年、2008年、2017年と、どんどん分厚くなって行って、ちょっと普通の理解の中では簡単に分類や診断ができないような、やや

こしくなる傾向というのはどの腫瘍の領域においても最近あると思います。

悪性リンパ腫の、その中でも知っていなければいけない分類というのを、学生さんにもこれは知っていてほしいですけれども、悪性リンパ腫は大きく分けるとホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分けられるよということと、B細胞性リンパ腫とT細胞性リンパ腫に分けられるよということは知っておいてほしくて、このB細胞性リンパ腫の中でも、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫というのは約半数を占めるぐらいの疾患なので、非常に多い病気なんですね。血液内科医ではなくても、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の患者さんに遭遇する確率というのは、臨床医をしていると結構な頻度であると思います。

リンパ腫は、今のように病理学的な分類だけではなくて、進行のスピードによる分類というものもあって、結構、進行の速度はリンパ腫によってまちまちなんですね。年単位ぐらいのスピードでしか大きくならないものもあるし、月単位ぐらいのスピードで大きくなる、一番一般的なびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫みたいなものがあったり、日の単位で、もう受診してから、あれよあれよという間に腫瘍で押し切られてしまうような疾患もあったりということなので、腫瘍のスピード感だけでリンパ腫かどうか判断するのも、実は結構難しいんですね。この血管内リンパ腫というのは、節外性のリンパ節ではない場所に起きる大細胞型B細胞性リンパ腫の1つ、大体月単位ぐらいで進行していく疾患というふうにされています。診断が特に難しいリンパ腫を幾つか挙げるとすれば、その中の1つなのは間違いないんですね。

血管内リンパ腫の病理学的検索

さっきも皮膚の写真とかを見せてもらいましたが、血管の壁に腫瘍細胞がびっちりいるし、血管の中も腫瘍細胞で占拠されるしというような病理学的な所見が特徴です。骨髄に関しても、白血病と同じように骨髄穿刺や骨髄生検をしたら、このようなリンパ腫細胞が簡単にドキュメントされるようなケースというのも珍しくはないです。

今回は肺の症例でここまでプレゼンしていただいたんですけれども、例えば肺生検で血管内リンパ腫だよというようなことは、文献にもなるぐらい結構

貴重な報告なんですね。それだけ肺生検の、肺のCTのレベルでIVLを疑って診断をするというのは結構難しいことです。例えばこの症例は、中枢神経症状があって腎生検をしたら診断できたんだよということで、報告になっていますし、中枢神経症状から脳生検までして確定する、要するに脳生検までいくということは、骨髄もやっているし皮膚もやっているし、それでも診断がつかなくて、最終的に脳生検までいって診断がついているというような症例なんですね。そのぐらいの診断の難しい症例ということも全然珍しくはないです。

血管内リンパ腫を疑うポイント

皆さんに知っておいてほしいのは、IVLというのは非常にまれだし、減多に遭遇することはないんだけれども、この疾患を知っていて、この疾患かもしれないという目線で生検をしなければ、絶対に診断されないということですね。この疾患かもしれないと疑うポイントとしては、不明熱や採血データの異常、そういった臨床所見から、IVLを念頭に置いて皮膚生検や骨髄生検をして、やっと診断になると。場合によっては皮膚生検や骨髄生検をしても診断がつかないけれども、さらにランダムに肺生検とかをして診断になることもあるような疾患です。なので、非常に診断はスキルが必要な、臨床スキルが必要な疾患だということなんです。

血管内リンパ腫の治療

治療はR-CHOPという治療で、これはもう学生さんもよく知っていると思うんですけれども、CD20に対する抗体療法というのが、学生の講義でもお話ししていますけれども、非常に有用です。血液中の腫瘍細胞に対してダイレクトに結構効きます。

これはもう完全に復習ですけれども、CHOPは、シクロフォスファミドとドキソルビシンとビンクリスチンとプレドニン、このCHOPの組み合わせやそれぞれの副作用については、系統講義でもお話ししていますし、テストにも結構出ますので、よく知っている必要があります。

これはさっきのまとめと全く一緒なんですけれども、少しまとめて、これを最後のスライドにしたいと思います。学生さんについてですけれども、皆さんが、一生お医者さんをやっていて1例遭遇するか

どうかぐらいのまれな疾患ですけれども、今回勉強してくれたことを覚えてくれていて、どこかで鑑別に挙げたり診断につなげてくれたらうれしいなと思います。ご清聴ありがとうございました。

河野：赤羽先生、ありがとうございました。リンパ腫の基礎的なことからレビューしていただき、非常に勉強になりました。それでは、ご質問、ご意見、いかがでしょうか。では、私のほうから1つ、呼吸器内科の観点から言いますと、よく文献とかには、IVLは呼吸困難や発熱といったような症状で受診することが多いので、呼吸器内科的には要注意だというようなことが書いてあったりします。なので、原因不明の呼吸困難や発熱のような患者さんは、どこか頭の隅でIVLという鑑別診断がちょっとあったりするわけなんですけれども、血液内科側から言いますと、IVLがどういうパターンで発症することが多いのでしょうか。文献的でも構わないので、教えていただければと思うんですが。

赤羽：結構難しいですね。IVLを診断するということが普通はほぼないので、トレーニングされている内科医は、不明熱を見るとIVLを一応念頭に置いていろいろ検索してくれたり考察してくれたりするんですけども、僕たちの感覚としてあるのは、基本的にはIVLはほとんどいないということですね。IVLかなと思ってくれる先生や鑑別の数というのは多いんですけども、そんなに滅多にいる疾患ではないので、一応僕たちとしても骨髄をやったりとかするんですけども、滅多にない病気ですから、多分違うだろうなと思ってやっていることのほうが多いですね。実際、ランダムスキンまで行っても、

IVLと診断されることはそんなに多くはないので。

あとは、大事なのは、血液内科のところにIVLっぽくて来る人という人はまずいないので。これは他科の先生が疑わなければ、まず血液内科医のところに届かないだろうというのも1つですね。総合診療の先生とか救急外来とか、そういうところでオンセットになる症例というのが結構多いのではないかなということですね。逆に、河野先生が肺の画像とかを見て、これはIVLではないかなと思うタイミングというのは、そもそもありますか。

河野：診断が見つからないということと、あとはやはりラボデータ、この患者さんもLDHが非常に高かったりとか、可溶性IL2レセプターが非常に高かったことがありました。そういったところからIVLの可能性を考えていくかなと思います。

赤羽：滅多にないですからね。

まとめ

河野：今回、関係各科の先生にレクチャーをしていただきました。この疾患は非常に珍しい疾患でありますし、また、診断できないと致命的になる非常に難しい疾患であることも事実であります。この回を通して、この疾患の理解を深め、この疾患の診療の向上につながればと思っております。それでは、時間になりましたので、終わりにさせていただきます。皆さん、ご参加どうもありがとうございました。

(及川哲郎編集委員査読)