



血管内リンパ腫 どうやって診断していく？

施設名：藤田医科大学病院 救急総合内科

作成者：PGY5 富永 聡

監修者：植西 憲達

分野：腫瘍，血液
テーマ：診断検査

症例：73歳男性

主訴：発熱

現病歴：3年前に発熱，体重減少，夜間盗汗が出現し精査目的に当院を受診した．
炎症反応マーカー高値を認めるも熱源は不明であり経過観察で自然に解熱した．
以降2週間続く発熱を3カ月の周期で繰り返し、外来で経過観察されていた。

入院の15日前より発熱が持続するようになり、改善しないため精査目的で入院となった．

既往歴：甲状腺癌術後，左声門癌で放射線療法後

家族歴：母 大腸癌，父 糖尿病

内服歴：アセトアミノフェン

〈来院時現症〉

身長171cm, 体重52kg

体温36.6℃

心拍数89回/分

呼吸数20回/分 SpO2 98%

血圧121/70mmHg

意識清明

〈頭頸部〉 眼瞼結膜点状出血なし 眼瞼結膜蒼白なし

眼球結膜黄染なし 結膜充血なし

口腔内に水疱なし 白苔なし

咽頭痛なし 表在リンパ節触知せず

〈胸部〉 呼吸音：crackle聴取せず 左右差なし

心音：明らかな雑音なし III・IV音聴取せず

〈腹部〉 腹部平坦で軟 圧痛なし

腸蠕動音に亢進および減弱なし

〈背部〉 両側脊柱角の叩打痛なし

〈四肢〉 皮疹なし 関節痛なし

血算

WBC	6900 / μ L
Neut	63.5 %
Lymph	13.0 %
Mono	20.5 %
Atypi-Ly	1.5 %
Hb	10.8 g/dL
MCV	88 fL
Plt	19.4 $\times 10^4/\mu$ L

生化学

T-bil	5.6 g/dL
Alb	2.3 g/dL
AST	31 IU/L
ALT	22 IU/L
LD	557 IU/L
γ -GT	56 IU/L
CK	6 IU/L
BUN	17.3 mg/dL
Cre	0.87 mg/dL
Na	134 mmol/L
K	4.1 mmol/L
Cl	99 mmol/L
Fe	11 μ g/dL
TIBC	194 μ g/dL
UIBC	183 μ g/dL

CRP	17.0mg/dL
Ferritin	2058 ng/mL
IL-2	4238 IU/mL
RF	<15 IU/mL
CH50	52.7 IU/mL
ANA	<1:40
ACPA	<0.5 IU/mL
PR3-ANCA	<0.5 IU/mL
MPO-ANCA	<0.5 IU/mL
MMP-3	57.6 ng/mL
T-SPOT	(-)
HBs-Ag	(-)
HCV-Ag	(-)

CT



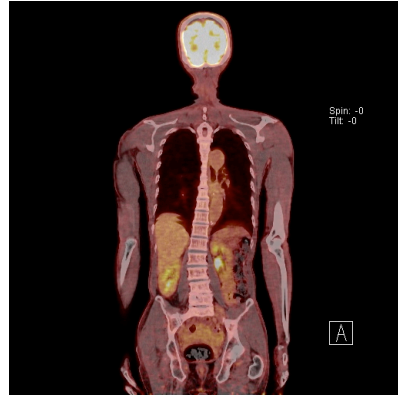
入院時の腹部CTで副腎腫大あり

入院後経過

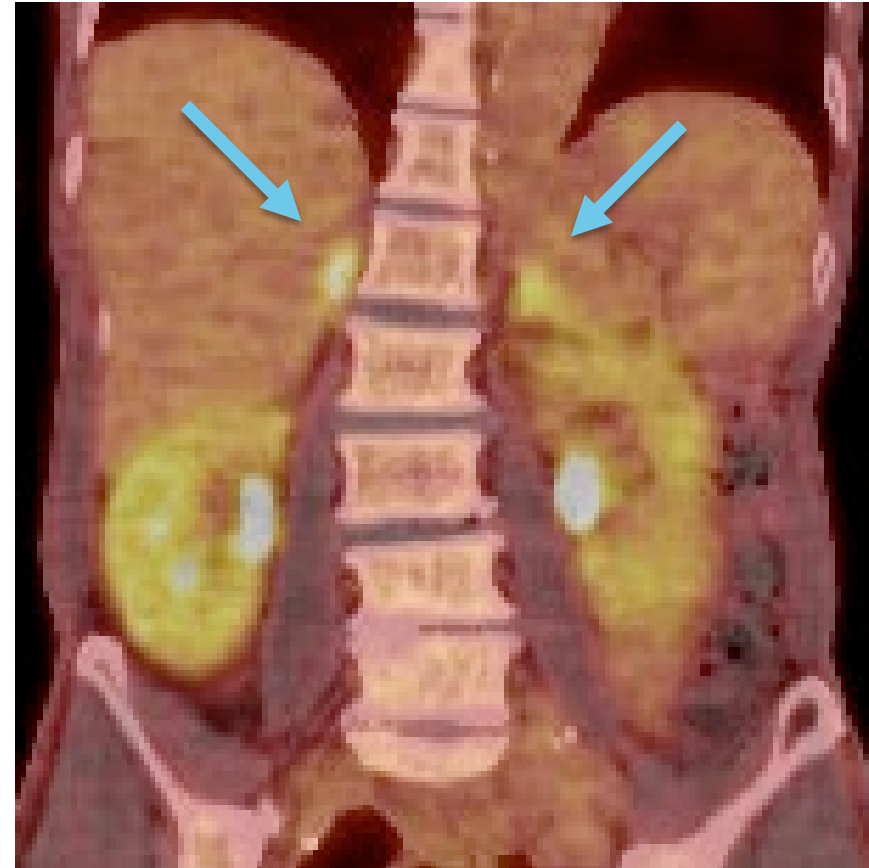
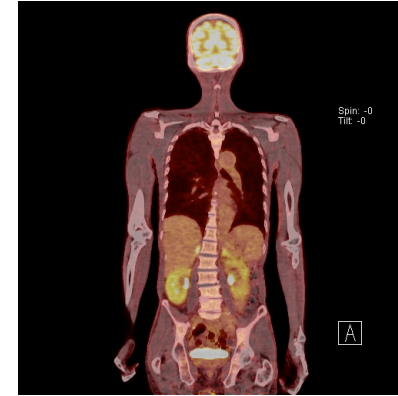
- ・入院1日目
血液培養3set 陰性
経胸壁心エコー(TTE) → 疣贅なし
明らかな感染兆候なく抗菌薬非投与
- ・入院4日目
ランダム皮膚生検 → 悪性所見なし
- ・入院6日目
骨髄穿刺 → 腫瘍細胞を認めず

経過や検査所見からリンパ腫が疑われFDG-PET実施

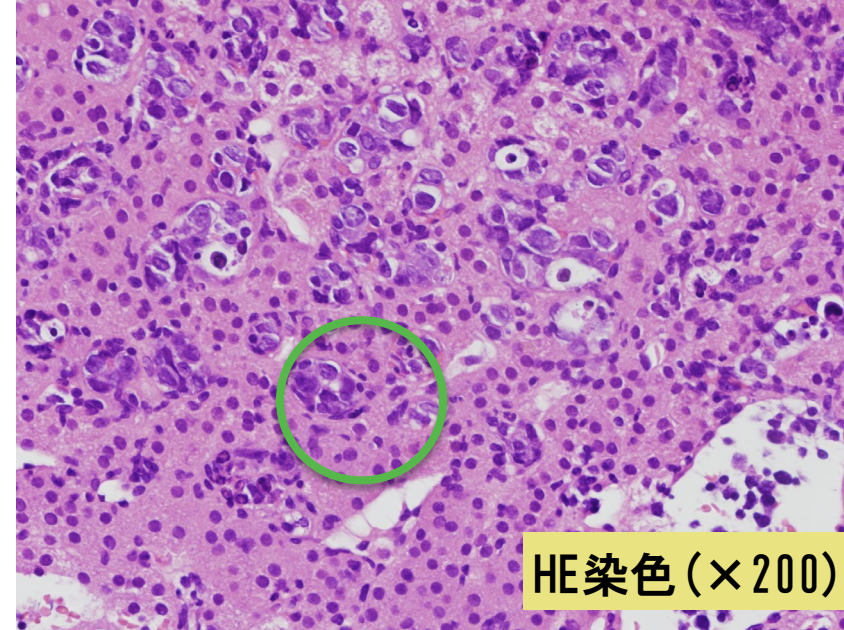
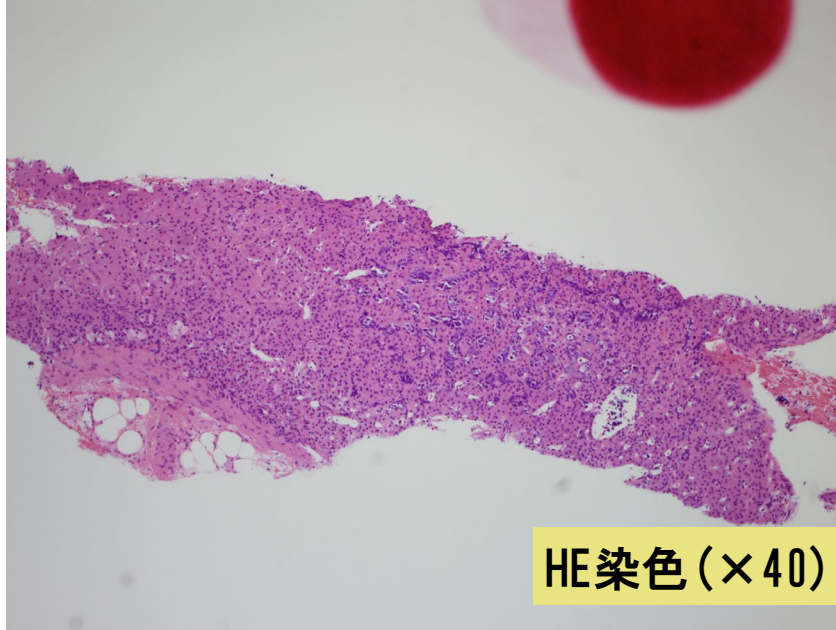
3年前の精査時



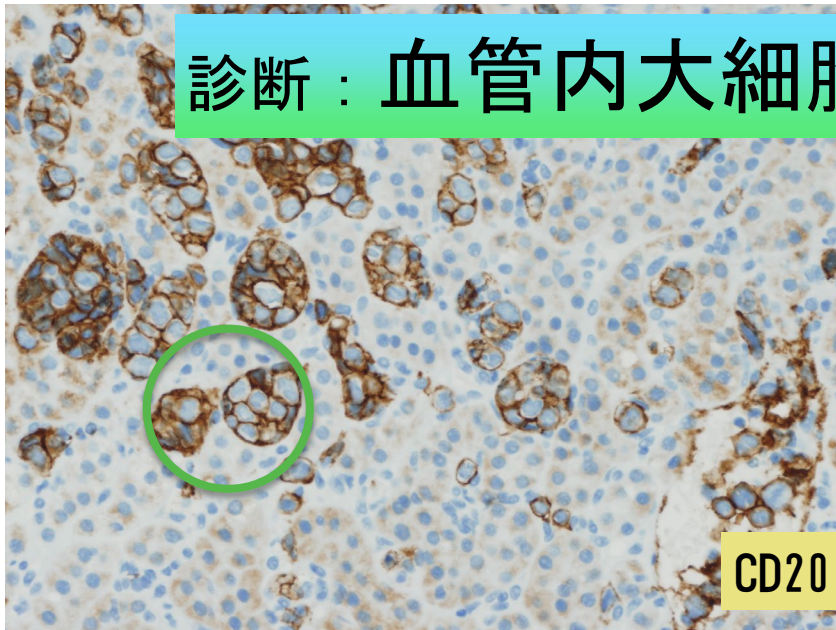
今回のPET-CT



病理所見(副腎)



診断：血管内大細胞型B細胞リンパ腫



Clinical Question

血管内リンパ腫って不明熱の鑑別でよく出てくるけど

どういう症候や検査値の異常があれば疑うのか？

診断するにはどういった検査が有用か？

血管内リンパ腫IVLってどんな病気？

Intravascular large Bcell lymphoma IVLBCLは悪性リンパ腫の中でも希少であり、リンパ腫細胞が血管の管腔内で発育する疾患である。

疫学

イタリア、スペイン、オーストラリア、オランダのまとめた報告では有病率は100万人に1人と希少な疾患
男女差はなく診断年齢の中央値は70歳

Br J Haematol 2004;127:173-183.

米国では1000万人に1人程度
認知度が上がっているせいか有病率も上がっている

J Clin Oncol 2007; 25: 3168-73.

ステージング

ヨーロッパコホートではIVL患者のうち
76%の患者がステージ4で診断された
⇒**診断するのが非常に難しい疾患**

An Arbor分類

ステージ	
I	1領域のリンパ節群または1つのリンパ外臓器に局限している
II	横隔膜を境界に同側に2つ以上のリンパ節群に病変がある
III	横隔膜の上下両方に病変をもつ
IV	びまん性もしくは播種性に1つ以上のリンパ節外病変がある

どういった患者でIVLBCLを疑うか

不明熱からアプローチすることが多い

熱型

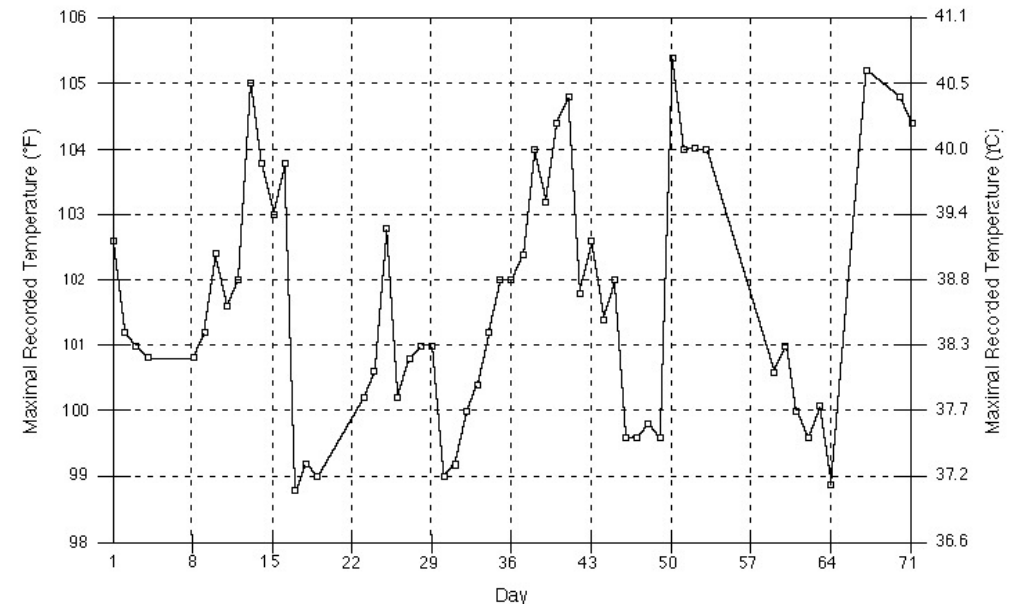
ホジキンリンパ腫では 周期性の発熱がみられることがあり
Pel ebstein feverとよばれる。

Pel-ebstein feverでは数時間から数日の発熱期、その後
数日から数週の無熱期が繰り返される。

ホジキンリンパ腫のうち5-15%でみられる。
Ann Clin Lab Sci. 1977;71:1-5.

今回のケースのように非ホジキンリンパ腫でどれくらいの
頻度でみられるかは調べた限りでは不明。

50歳男性 ホジキンリンパ腫の熱型



N Engl J Med 1995; 332:436

症状

地域による症候の違いあり

アジア圏では血球貪食症候群がみられやすくAsian-variant IVLBCLとよばれる

ヨーロッパでは皮膚と中枢神経も巻き込むIVLが多く、特にCutaneous variantと呼ばれる皮膚病変のみのタイプが多い

	Asian cohort(%)	European cohort(%)
発熱	74	45
倦怠感	26	16
消化器症状	20	5
神経症状	25	34
呼吸困難	20	3
浮腫	10	5
尿路症状	1	8
皮膚発疹	6	39

J Clin Oncol 2008; 26: 3189–95.
Br J Haematol 2004; 127: 173–83.

必ずしも発熱があるわけではない！！

神経症状

IVLBCL患者の**35%**に神経学的異常を伴う

脳卒中様症状が多く**生検**で診断がつくことがある

感覚・運動神経障害、髄膜炎、神経根炎、異常感覚、感覚低下、失語、構音障害、片麻痺、けいれん、ミオクローヌス、一過性視力喪失、めまい、意識障害など様々な症候がみられる

Hematol Oncol. 2006;24:105-112.

皮膚症状

部位や皮膚所見、色調での鑑別は困難



部位	%(N=81)
体幹	31
臀部	7.5
大腿	41
下腿	35
上肢	15
その他	7.5
皮疹の種類	%(N=81)
結節/丘疹	49
斑	22.5
毛細血管拡張	20
硬結	27.5
病変の色調	%(N=81)
赤	31
青/暗青色	19
灰/茶色	9
その他	%(N=81)
浮腫	27.5
痛み	24
皮膚症状の寛解/増悪	16
発熱/倦怠感	47.5

検査

Asian variant IVLBCLでは59%
に血球貪食症候群がみられたが
ヨーロッパコホートでは報告なし

IVLではLDHが基準値以上の患者
がほとんど！

血球減少もひとつのポイントだが
進行してからでない^①と顕在化しない^②こともしばしば

検査項目	%
Hb<11g/dL	68
PLT<11*10 ⁴ /mcL	58
WBC<4000/mcL	27
LDHが基準値以上	98
Alb<3.0g/dL	61
Bil>1.5mg/dL	20
Cr>1.5mg/dL	13
CRP>5.0mg/dL	59
sIL-2R>5000U/mL	66

J Clin Oncol 2008; 26: 3189–95.

可溶性IL2レセプター sIL-2R

悪性リンパ腫に特異的なマーカーではなくサルコイドーシスやシェーグレン症候群、白血病などでも高値となる。

診断的特異度はないが予後との関連は示唆されている。

DLBCLにおいてはsIL-2Rのカットオフを1500U/mLにすると
1500以上の群で予後不良

濾胞性リンパ腫では有意差はみられなかった

PLoS One. 2013 Nov 13;8(11):e78730.

検査

IVLで中枢神経病変をもつ患者において

CTは診断にはほぼ寄与せず

MRIは小血管の虚血を示す**非特異的な所見**があらわれる

神経症状があっても**半数しかMRIで異常所見がみられない**

AJNR Am J Neuroradiol 2002; 23: 239-42.

PET-CTについて

不明熱ではPET-CTを撮影されることがある。

不明熱に対して行われるPET-CTは半数程度が診断に寄与しているとされる

Table Review of the Literature on FDG-PET/CT in Patients With FUO

Reference	Study Design (No. of Patients)	FUO Definition	Helpfulness FDG-PET/CT
Keidar 2008 ²⁴	Prospective (48)	Fever > 38.3°C > 3 wk; no diagnosis after 1 wk of inpatient investigations	46%
Balink 2009 ²⁵	Retrospective (68)	Not specified	56%
Federici 2010 ²⁶	Retrospective (10)	Fever > 38.3°C > 3 wk; no diagnosis after 1 wk of inpatient investigations	50%
Ferda 2010 ²⁷	Retrospective (48)	Not specified	54%
Kei 2010 ²⁸	Retrospective (12)	Fever > 38.3°C > 3 wk; no diagnosis after > 3 d of inpatient investigations or 2 wk outpatient investigations	42%
Sheng 2011 ²⁹	Retrospective (48)	Not specified	67%
Pelosi 2011 ³⁰	Retrospective (24)	Not specified	46%
Pedersen 2012 ³¹	Retrospective (22)	Fever > 38.3°C > 3 wk; no diagnosis after 3 d of inpatient investigations	45%
Crouzet 2012 ³²	Retrospective (79)	Not specified	75%
Kim 2012 ³³	Retrospective (48)	Not specified	52%
Manohar 2013 ³⁴	Retrospective (103)	Fever > 38.3°C > 3 wk; no diagnosis after > 1 wk of inpatient or outpatient investigations	60%
Tokmak 2014 ³⁵	Retrospective (21)	Fever > 38.3°C > 3 wk; no diagnosis after > 1 wk of inpatient investigations	60%
Buch-Olsen 2014 ³⁶	Retrospective (57)	Not specified	53%
Singh 2015 ³⁷	Retrospective (47)	Fever > 38.3°C > 3 wk; no diagnosis after > 1 wk of inpatient investigations	38%
Gafter-Gvili 2015 ³⁸	Retrospective (112)	Fever > 38.3°C > 3 wk; no diagnosis after > 1 wk of inpatient or outpatient investigations	46%
Pereira 2016 ³⁹	Retrospective (76)	Fever > 38.3°C > 3 wk	60%
Hung 2017 ⁴⁰	Retrospective (58)	Fever > 38.3°C > 3 wk; no diagnosis after > 1 wk of inpatient investigations	57%

IVLBCLに対するPET-CTについて

Matsueらの報告ではKameda Medical Centreで20年間のうちに42例がIVLBCLと診断された。

診断の手がかりとなった検査は

皮膚生検 29例

骨髓生検 8例

肺生検 1例

副腎生検 1例

病理解剖 3例

PET-CTは皮膚生検で診断がついた例では有効ではなかった

骨髓生検で診断のついた患者のうち76.6%で集積あり、診断に寄与することもある

Br J Haematol. 2019 Nov;187(3):328-336.

その他PET-CTがIVLBCLの診断の助けとなったという症例報告は散見された 肺, 副腎, 骨髓, etc...

IVLBCL診断の鍵は

組織生検である

組織診断

ヨーロッパでは中枢神経病変が多いため脳生検による診断が多い

イタリア、スペイン、オーストラリア、オランダの報告

生検部位	% (N=38)
脳	43
皮膚	39
肝脾	26
骨髄	32
リンパ節	11

Br J Haematol 2004;127:173-183 .

ランダム皮膚生検

Random Skin Biopsy RSBを施行された皮膚病変のない不明熱患者で

- ・神経学的異常
- ・血液学的異常
- ・リンパ節腫脹・肝脾腫
- ・骨髓穿刺で陰性
- ・LDH>450IU/L
- ・SaO₂<90%

などの症状を伴う32人において

RSBでのIVLBCLの診断率は22%（7人）

残り78%（25人）は骨髓生検でもIVLBCLの所見なく
最終診断は以下の通りだった

- その他の悪性リンパ腫 7人
- 結核 3人
- 成人スティル病 3人
- 肺炎 2人
- SLE 1人
- 敗血症 1人
- 結節性多発動脈炎 1人
- 原因不明 7人

J Cutan Pathol. 2017;44:729–733.

**IVLの事前確率が高い患者群であっても
最終診断は感染症や膠原病の場合もある⇒感染症や膠原病の除外が必要**

RSBが有用と考えられる患者は

- 血液学的異常
- LDH高値
- 原因不明の低酸素血症
- 神経徴候と血液学的異常がありリンパ節腫脹や脾腫がなく骨髓異常もない

J Cutan Pathol. 2017;44:729–733.

Take home message

IVLBCLは診断が非常に難しい疾患である。

不明熱の鑑別で挙げられる疾患であり、感染症・膠原病・その他の悪性腫瘍を除外する必要がある。

必ずしも発熱を伴うわけではない。

血球減少やLDH高値、炎症反応マーカー高値は手掛かりのひとつ。可溶性IL-2Rが高値になることが多いが特異度は低い。

CTやMRIの診断寄与率は高くない。一方でPET-CTが有用であるという報告が散見される。ランダム皮膚生検を行って診断のつかない例ではPET-CTも考慮される。

診断には組織生検が必須であり、疑う場合は皮膚病変がなくともランダム皮膚生検を行う。

初回の精査時に診断がつかないケースもあるため経過観察が大事である。