

# Intravascular lymphoma (IVL: 血管内リンパ腫)

## — 特異な B 細胞性リンパ腫の診断と治療 —

奈良県立医科大学総合医療学教室

神野正敏

### INTRAVASCULAR LYMPHOMA (IVL)

### — OVERVIEW FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF A UNIQUE B-CELL LYMPHOMA —

MASATOSHI KANNO

*Department of General Medicine, Nara Medical University*

Received July 3, 2006

**Abstract** : 血管内リンパ腫 (IVL) は小血管内腔に腫瘍細胞が増殖するまれな B 細胞性リンパ腫で、リンパ節腫大や腫瘤を認めないため診断に苦慮し、剖検診断となることもしばしばである。症状は多彩で高率に発熱を認め、いわゆる「不明熱」として精査される例も多い。また、本邦では血小板減少例が高率で、血球貪食症候群を伴う 'Asian variant' の病態も提唱されている。通常の化学療法による治療成績は良好とはいえ、今後は自家造血幹細胞移植併用大量化学療法や抗 CD20 抗体 rituximab の有効性も検討する必要がある。自験例は 3 例で、うち 1 例に ADAMTS13 活性低下とその抗体を認め、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 類似の病態が証明された。本例は rituximab で長期に寛解が維持され、示唆に富む症例であった。発熱など非特異症状で初発することから、患者はまずプライマリーケア医を訪れると予想されるが、病勢は進行性に悪化するため、迅速かつ適切な検査および専門医への紹介のタイミングが重要となる。

**Key words** : intravascular lymphoma (IVL), B-cell lymphoma, thrombocytopenia, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), rituximab

### はじめに

血管内リンパ腫 (intravascular lymphoma: IVL) とは、大細胞型リンパ腫細胞が主に小血管腔内で増殖することを特徴とする、まれな疾患である。1980 年代半ば頃より報告例が散見され、当初は血管内皮細胞由来の腫瘍と考えられたため 'malignant angioendotheliomatosis' あるいは 'neoplastic angioendotheliosis' などとよばれたが、本態がリンパ腫であることが明らかにされると、'angio-tropic lymphoma' の名称も用いられてきた<sup>1-3)</sup>。IVL の大部分は B 細胞性腫瘍であり、近年では世界保健機構 (WHO) 分類において、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ

腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) の一亜型 (subtype) として認識されるようになった<sup>4)</sup>。ただし、極めてまれながら T 細胞形質を有する IVL も報告されている<sup>5)</sup>。

IVL はまれであるうえ、ほとんどの症例でリンパ節腫大や腫瘤形成を認めず、臨床症状も多彩であるため診断が困難であることが多く、その病態を本質的に理解するには極めて限られた情報しかなかった。これまで、診断のための指針や治療成績、予後にまで言及できるような大規模研究は存在せず、症例報告とその蓄積による review に頼ってきたのが実情である。また、一部の例外を除き IVL の進展は急速で致死的であり、生前に診断でき

ず剖検により診断された症例が半数にもおよぶと報告されている<sup>8)</sup>。最近本邦より血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome: HPS) の合併を特徴とする 'Asian variant' の概念が提唱され、IVL が従来いわれていたほどまれなリンパ腫ではないことも明らかにされている<sup>9)</sup>。しかし、その多彩な症状・徴候から、多くの症例は最初から血液内科医あるいは臨床腫瘍医のもとを訪れるとは考えにくく、したがってプライマリーケア医は不明熱や不可解な神経徴候などに遭遇した場合、IVL を鑑別診断の一つとして念頭に置き、重篤な全身状態に陥る前に専門医へと紹介する適切なタイミングを逸さないようにしなければならぬ。

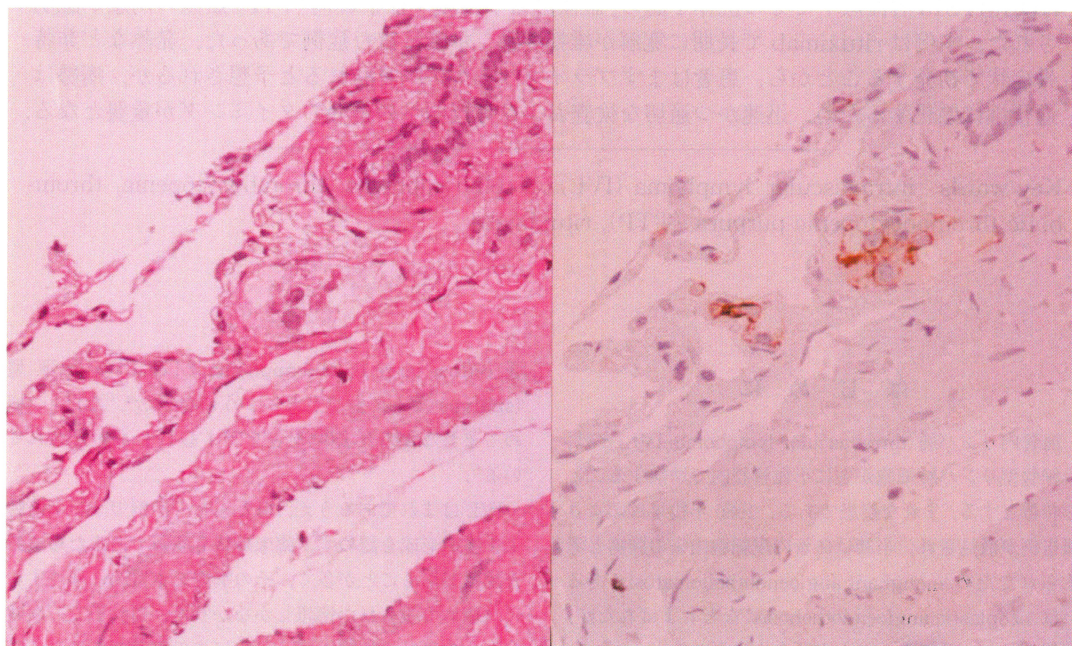
本稿では IVL の最近の見解について述べるとともに、自験例の検討、特に血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の病態を呈した示唆に富む症例もあわせて提示し、診断・治療についての展望を試みる。

### 病 理 診 断

小血管腔内に大型リンパ腫細胞増生が認められれば IVL と診断できる (図 1)。2001 年の WHO 分類では、「小血管腔内にもリンパ腫細胞が存在することにより

特徴づけられる、まれな DLBCL の亜型」と定義されている。しかしながら、自験例も含め報告例でも病変が高度に進展した場合には、血管外へとびまん性に浸潤する場合や、腫瘤を形成する場合もあり、厳密に血管内に限局する症例のみを IVL とするには無理がある。後述する好発浸潤部位の生検や剖検において、小血管腔内に腫瘍増殖の主座があれば臨床的には IVL とみなされよう。

病理学的に浸潤リンパ腫細胞は、大型細胞で 1 ないし数個の核小体を有する大型の核を持ち、細胞質は乏しい<sup>10)</sup>。ヘマトキシリン・エオジン染色では centroblast 様大型細胞よりなり、ときに免疫芽球様で、著しく大型のホジキン細胞様腫瘍細胞も認めることがあるという<sup>11)</sup>。ごく一部の例外を除き B 細胞由来であり、免疫染色では CD19、CD20 または CD79a が陽性となる。CD3 など T 細胞関連マーカーは通常陰性である。CD5 はマンテル細胞リンパ腫や慢性リンパ性白血病などの B 細胞性腫瘍でも陽性になることが知られているが、一部の DLBCL にも発現し、陰性群よりも高齢で進展期が多く予後不良とされている<sup>12)</sup>。本邦で最多の 95 例を解析した村瀬らによれば<sup>11,13)</sup>、IVL の CD5 陽性率は 37% で通常の DLBCL よりもかなり高率であり、病変の進展や予後に何らかの関



ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色

免疫染色 : CD20

図 1. IVL の組織診断：小血管腔内に CD20 陽性 (右側：茶色が陽性) 大型リンパ腫細胞を認める (自験症例 2：経気管支肺生検 (TBLB) による検体)

連を持つ可能性を指摘しており、自験例でも3例中1例にCD5陽性例を認めた。

### 臨 床 像<sup>1, 2, 5, 10, 11, 13-17)</sup>

患者背景において、男女差は明らかではなく、年齢は40歳以降の主として高齢に発症し、年齢中央値は60歳台半ばから70歳である。症状は浸潤部位の局在により多彩なものとなるが、半数以上、特に本邦では極めて高率に全身症状(いわゆるB症状:38℃以上の発熱,6ヶ月間で体重10%以上の体重減少,盗汗のいずれか)を認め、80%以上にperformance status (PS) (Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG) 1以上の全身状態不良を認めている。とりわけ発熱は倦怠感なども伴い、最も高頻度にみられる症状で、いわゆる「不明熱」としてプライマリケア医から高次医療機関へ紹介される例も多い。神経学的症状はIVLに特徴的所見とされ重要であるが、診断時に症状を認める例は、欧米からの報告で約1/3、本邦では約20%程度で実際の頻度はさほど高くないようである。神経症状は非常に多彩で個人差があり、動揺性・進行性の意識障害、見当識障害、記憶力・認知障害、知覚・運動障害、嚥下障害、四肢麻痺、痙攣、脊髄円蓋・馬尾症候群などの脊髄症、視力障害や眩暈など脳神経障害を含む末梢神経障害などである。虚血部位の存在が最も多くみられるパターンであり、血管炎が最も鑑別

すべき診断となる。初期には多発性硬化症を疑われることもあり、CTでは鑑別困難のことも多く、造影MRIやSPECT (single-photon emission computerized tomography)が有用となる場合がある。ほかに初発症状としては呼吸困難、腹部・消化器症状、浮腫や、欧米からは尿路症状、心機能障害も報告されている。欧米の報告で約30~40%と高率に認められる皮膚病変の頻度は本邦では低く、13%と報告されている。欧米の節外性リンパ腫研究グループ (IELSG)は、皮膚に病変が限局し予後良好の一群を‘cutaneous variant’ と称しIVL全体の26%を占めると報告している<sup>10)</sup>が、本邦ではそのような症例の報告は今のところほぼ皆無とあってよい。逆に後述の‘Asian variant’は欧米では報告されず、このような「民族間差違 (ethnic difference)」ともよべるような本質的な違いが存在するかについては今後の検討を待つほかなかろう。

臨床検査値異常は、末梢血で貧血(Hb12g/dl未満)を認める頻度が60%以上と高く、赤血球以外の血球減少がある場合でも多くは貧血を伴う。白血球数減少(4,000/ $\mu$ l未満)は24~27%、血小板減少(15x10<sup>4</sup>/ $\mu$ l)は欧米からの報告では30%以下であるのに対し、本邦では76%と非常に高率である。これは本邦において、HPSを伴うAsian variant of intravascular large B-cell lymphoma (AIVL)の病態を呈する症例が多く含まれるためと思わ

表1. Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma (AIVL)の診断基準

- 
1. 臨床症状・検査所見 (以下の3項目中2項目以上を満たす)
    - a. 血球減少 (低形成、異形成によるものではない)
      - ・ 貧血 (ヘモグロビン11g/dl未満または赤血球数350 x 10<sup>4</sup>/ $\mu$ l未満)
      - ・ または血小板減少 (10 x 10<sup>4</sup>/ $\mu$ l未満)
    - b. 肝腫または脾腫 (CT、超音波、診察にて確認)
    - c. 明らかなリンパ節腫大、腫瘤形成を認めないこと
  2. 病理所見 (以下の3項目すべてを満たす)
    - a. 赤血球貪食像 (通常、造血系に軽~中等度に認められる)
    - b. 大細胞型B細胞腫瘍であることの免疫学的証明
    - c. 病理学的に確認できる腫瘍細胞の血管内浸潤または類洞内浸潤
- 

1.と2.を満たすものをAIVLと診断する (definite AIVL)。ただし、1.が満たされていれば2.bのみでもAIVLである可能性が高い (probable AIVL)。

[文献9)より、日本語版は文献11)より引用]

れ、村瀬らの解析でも情報が得られた79例のIVL中53例(67%)がAIVLと判定されている。血液生化学では血清LDH値の上昇が80～90%以上に認められ、 $\beta_2$ ミクログロブリンの上昇とともに、可溶性IL-2レセプターが著高する。また、抗核抗体や単クローン性 $\gamma$ グロブリン血症といった、免疫異常の存在を疑わせる所見を認めることもある。中枢神経病変が疑われる場合は、髄液所見で蛋白およびIgG高値が認められることが多く、髄液中 $\beta_2$ ミクログロブリン値も参考となる。肺病変を伴う場合は動脈血ガス分析で低酸素血症を認めるが、胸部X線などの一般画像診断で異常を認めることはむしろ少ない。

このような臨床像から、診断時にaggressiveリンパ腫の予後予測モデルである国際予後指数(IPI)<sup>10)</sup>はhigh-riskであることが多く(特に本邦の検討ではその頻度85%)、IVL自体が予後不良な病型と考えられる一方で、IVLの予後の差違を予測する手段としてIPIの有用性は認められないといえよう。

### Asian variant of IVL (AIVL)について

1997年村瀬らはHPSを伴うDLBCLがIVLの臨床的変異型とみなすべきであると報告し<sup>9)</sup>、Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma (AIVL)の呼称を与えた。AIVLは欧米で報告されてきた「古典的」IVLとは異なり、皮膚症状や神経徴候を認めることが少なく、10%程度とされた骨髄浸潤の頻度がより高いなどの特徴を有する。AIVLの早期診断を目的とした診断基準(表1)も提案されているが、この基準はHPSを伴う大細胞Bリンパ腫が血管内に浸潤している病理所見を基本とし、臨床症状・検査所見として、骨髄低形成・異形成によらない貧血、血小板減少、肝・脾腫は存在するがリンパ節腫大や腫瘤を認めないことを挙げている<sup>9),11)</sup>。前述のように、報告者の解析では本邦におけるAIVLは全IVLの約2/3にも達すると推定されるという<sup>10)</sup>。

### 診断—病変存在部位と組織診断—

IVLの診断は血管内腔におけるリンパ腫細胞の増殖を確認することでなされるため、細胞診のみでは不十分で、確定診断には組織診断が必要となる。かつては剖検診断例が約半数ともいわれていたが<sup>9)</sup>、疾患単位としてその存在が徐々に認識されてきたこともあってか、最近の報告では約80%の生前診断が可能となってきた<sup>10),12)</sup>。病勢は進行性に悪化するが、初発症状が発熱など非特異的なものであることから、患者はプライマリーケア医を訪れ、まず一般内科医あるいは神経内科医が精査をすすめることになる予想される。この時点での診断困難が

長期化すれば、患者は適切な治療を受ける前に重症に陥ることも想定される。したがって、臨床医はIVLの可能性が想定されれば、必要かつ可能な部位での組織検査を渋滞なく施行する必要がある。

本邦ではAIVLに象徴されるように骨髄浸潤を認める頻度が高率であり、また検査の安全性も高いことから、臨床症状や検査所見からIVLが疑われる症例には、貧血や血小板減少の有無に関わらず、まず骨髄穿刺ならびに生検を同時に施行することが勧められる。欧米の報告で頻度が高い皮膚浸潤は、本邦では多くない。皮膚病変は主に上腕、下肢、体幹に認められ、紅斑様の痛みを伴う硬結から斑状疹、蜂窩織炎、潰瘍性結節など様々な形態をとり、孤立性よりも多発することが多い<sup>10)</sup>。これらの皮膚所見を認めれば、皮膚生検により診断可能となる。また明らかな皮膚病変でなくても、浮腫や血管拡張を伴う症例に盲目的皮膚生検を行い、診断を得たとの報告もある<sup>20)</sup>。中枢神経症状・所見がある場合には脳生検が考慮される。生検組織は脳実質に軟膜・血管を含んだ検体が有用であるが、侵襲を伴うため全身状態が不良であれば施行は困難となる。症状の有無にかかわらず筋肉あるいは末梢神経の生検が診断に有用なこともある<sup>10)</sup>。胸部線肺に明らかな浸潤影を認めないにもかかわらず、動脈血ガス分析で明らかな低酸素血症認める場合は、肺胞の毛細血管への広範な浸潤を疑う必要がある。肺換気・血流シンチグラムを行い換気・血流不均等分布が認められれば、その部位あるいは盲目的に経気管支肺生検(TBLB)<sup>21)</sup>を行い診断できることがある(図1)。自験例でも3例のうち2例までがTBLBで確定診断を得ており、いずれも画像診断で肺野に明らかな異常陰影を認めなかった。したがって、IVLが疑われたら、呼吸困難等の呼吸器症状に乏しくても低酸素血症があればTBLBの施行は検討に値するといえよう。腹部症状を認める場合に、腹部膨満感は急速な臓器腫大を疑わせ、疼痛は脾浸潤による脾梗塞などが原因となると推定される。副腎や脾臓などは、血流豊富な腹腔内臓器で生検アプローチは必ずしも容易ではないうえ、血小板減少などで出血傾向がある場合は、開頭・開腹はもとより皮膚・筋肉、肺などからの組織検査も実施が躊躇される。まず骨髄検査を試みたくて診断に至らず、さらに他部位からの検査が難しい場合に、ベッドサイドの現場では患者ならびに家族の十分なインフォームド・コンセントのもと、状況証拠のみで化学療法の実施に踏みきらねば手遅れとなりかねない状況も少なくないのが現実である。

## 治療および予後

Aggressive リンパ腫の標準治療は CHOP 療法であり<sup>22)</sup>, IVL においてもアントラサイクリンを含む多剤併用化学療法が第 1 選択となる。実際に, 診断が確定し化学療法を行いた症例は, 予後が良かったとする少数例を対象にした報告もある<sup>14)</sup>。しかし, まとまった症例数の報告が少ないうえに, 剖検診断例も数多いという現状で, IVL に対する治療成績や戦略を論ずることは至難である。欧米からは Ferreri らの 38 例報告<sup>10)</sup>が最多症例数であるが, 化学療法が行われたのは 22 例に過ぎず, 有効性や生存率の解析において結論的な考察までは行い難い。これら 22 例の化学療法奏効率は 59% で, 生前診断された 30 例の増悪までの中央期間は 7 ヶ月と短く, 3 年無イベント生存率は 27%, 再発・増悪は 1 例を除いて経過観察 1 年以内に生じている。対して, 病変が皮膚に局限している患者群を 'cutaneous variant' とし, 明らかに予後が良好な群として他の IVL とは区別している。本邦からは同様の報告例はなく, 'cutaneous variant' が「古典的」IVL とは本質的に異なり, 予後において好ましい亜群であるかどうかについては, さらなる追加報告を待つことになる。村瀬らの本邦例の報告では<sup>11), 23)</sup>, 生前診断され追跡調査が可能であった 75 例を解析し, アントラサイクリンを含む化学療法が施行されなかった 14 例の生存期間中央値は 1 ヶ月であったのに対し, 施行 61 例の生存期間中央値は 13 ヶ月, 3 年生存率は 31% であった。この結果は化学療法の有効性を示しているとはいえ, 通常の DLBCL と比較しても満足できる成績とはとてもいい難い。また化学療法を施行していない例は, 臓器障害や全身状態不良で化学療法が行い得ないなど, 診断時すでに病状の改善が期待できない例が多く含まれていると想像され, あわせて IVL の不良な予後を現しているといえよう。多変量解析などによる独立予後因子解析において, 欧米ならびに本邦の報告で共通しているのは, 化学療法が施行されていない例で予後がより不良という点である。ほかに PS 不良 (2<), 進行病期 (IV 期), 高齢 (60 歳<), 血小板減少 ( $10 \times 10^4 / \mu\text{l}$ >) が予後不良因子として報告されている。これらは IPI 判定に用いられる要素を多く含んでおり, 前述したように多くの症例が IPI で high risk となる IVL の予後を層別化するには, IPI 以外の予後予測因子の組み合わせが必要であろう。治療抵抗性あるいは再発リスクが高い aggressive リンパ腫には自家造血幹細胞移植サポートによる大量化学療法 (high-dose chemotherapy: HDCT) が期待されるところであり, IVL に対しても有効であったとする報告が散見される<sup>23) - 25)</sup>。

しかし, 高齢者に多く, PS も不良例の多い IVL においてはその適応例はごく限られたものとなる。IVL は通常他の DLBCL と同様に CD20 陽性であり, そこで期待されるのは抗 CD20 抗体 rituximab である。主に CHOP など従来の化学療法との併用や単剤でも投与が試みられ, 有効であったとの報告が出はじめている<sup>26) - 29)</sup>が, 長期的な有効性を疑問視する報告もある<sup>30)</sup>。HDCT の成績と同様に症例報告の蓄積であるのが現状であり, 今後多施設での検討が期待されるところである。

## 自験例と今後の展望について

著者の所属する奈良県立医科大学総合診療科においては, 病棟開設の 2001 年 5 月以来 IVL と診断し得たのは 3 例であった (表 2)。年齢は 54, 67, 69 歳で, 男性 2 例, 女性 1 例である。基礎疾患として 1 例に C 型肝炎を認めた。主訴となった自覚症状は, 発熱が共通しており, 2 例で意識障害を認めた。当科受診動機 (紹介理由) は, 不明熱の精査依頼 2 例と, 神経内科よりリンパ腫の可能性についての診断依頼 1 例であった。いずれの例も表在性リンパ節を触知せず, 血清 LDH, 可溶性 IL-2 レセプター値が高値で, 化学療法による治療直前には両者とも正常上限の数倍を超える, あるいは「桁違いに」といえるようなレベルまでの著高を示した。さらに,  $10 \text{ 万} / \mu\text{l}$  以下の血小板減少, 脾腫を認め AIVL 型であることが強く示唆されたが, 骨髄像・生検で明らかな HPS やリンパ腫細胞浸潤像は認めず, 確定はできなかった。しかし, 症例 1 では剖検で骨髄浸潤が確認され, 他の 2 例も骨髄穿刺吸引細胞の G-band 解析で染色体異常が認められたことから, 臨床的には骨髄浸潤があったものと考えられる。したがって, AIVL が強く疑われる場合は 1 度ならず, 複数回の骨髄穿刺・生検が試みられるべきかもしれない。組織による確定診断は, 症例 1 は剖検, 2 および 3 は低酸素血症, 換気・血流シンチによる不均衡から肺浸潤を疑い, TBLB で診断している。ただし, 症例 1 は経過中に胸水貯留が認められ, 採取を繰り返したところ, 3 回目の細胞診で胸水中にリンパ腫細胞の存在が確認できた。症例 1, 2 は診断確定が全身状態の悪化に追いつかず, 患者本人は意識レベルが低下し判断不能に陥ったため, ご家族に対して「IVL が強く疑われ, 化学療法なしでは致命的であること」を充分ご説明し, 同意を得た上で化学療法に踏みきっている。3 例とも複数回の多剤併用化学療法が施行され, 2 例で完全寛解 (complete response: CR) に到達しているが, その後いずれも再発し死亡している。生存期間は 7 ヶ月, 48 ヶ月, 12 ヶ月であった。全症例とも血小板の減少を認めているが, 通常 IVL による血小板

表 2. IVL 自験 3 例の臨床像

症例	年齢	性別	臨床症状 (基礎疾患)	*LDH (U/ℓ)	*可溶性 IL-2受容体 (U/ml)	血小板数 ( $\times 10^3/\mu\ell$ ) (ADAMTS13活性)	診断方法・部位 (CD20・s抗原)	浸潤部位	***明らかな 血球貪食像 (染色体異常)	治療	最大治療効果	生存期間	転帰
1	67	男性	発熱 意識障害 (C型慢性肝炎)	1,103	7,140	2.9> (9%)	**胸水(細胞診) 剖検 (陽性・陽性)	脳、肺、肝、 脾、骨髄、 脾門リンパ節	なし (なし)	CHOP	無効	7か月	死亡
2	54	男性	発熱 精神・意識障害 痙攣 (なし)	1,098	12,400	3.6> (3%>)	経気管支鏡肺生検 (TBLB) (陽性・陰性)	脳、肺、肝、 脾、副腎、 骨髄	なし (あり)	CHOP HDCT with ABSCT rituximab	完全寛解	48か月	死亡
3	69	女性	発熱 (なし)	1,770	2,840	5.8 (95.2%)	経気管支鏡肺生検 (TBLB) (陽性・陰性)	肺、肝、脾、 骨髄	なし (あり)	rituximab CHOP	完全寛解	12か月	死亡

\*血清で治療前最大値を示す。 \*\*胸水細胞診で リンパ腫細胞を認めたがIVLの組織診断は剖検による。 \*\*\*骨髄塗抹標本上、染色体はG-band法による。  
HDCT: high-dose chemotherapy, ABSCT: auto peripheral blood stem cell transplantation

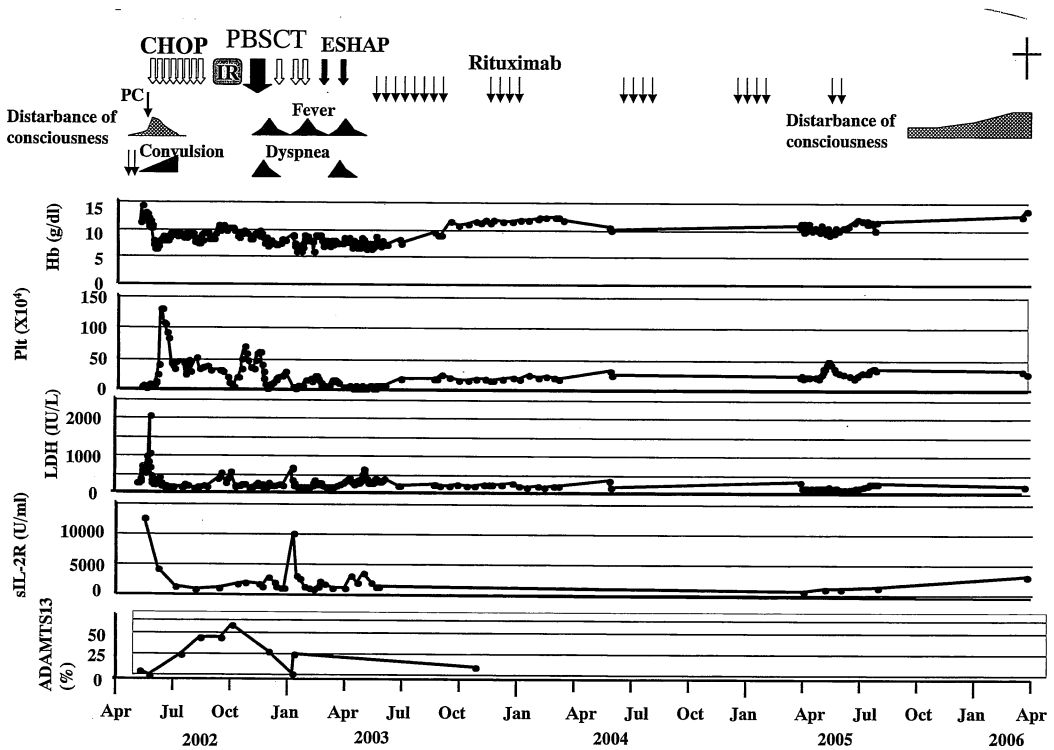


図 2. 自験例(症例 2)の臨床全経過

減少の原因としては、HPSの合併あるいは骨髄浸潤による産生低下がまず想起される。しかし臨床診断学的には、血小板減少に加えて発熱、精神症状、LDH上昇を認めれば血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)も鑑別に挙げる必要が生じる。そこで、TTPを診断する上で重要な要素となる、フォンウィルブランド因子(VWF)-cleaving proteaseであるADAMTS13を測定したところ、症例1, 2で活性低下を認め、特に症例2で3%未満と著しい低値を示した。さらに症例2においては、ADAMTS13に対するインヒビターすなわち自己抗体の存在も明らかとなり、IVLの血小板減少の一因としてTTP類似の病態が関与している可能性を示し、川原らが本例を既に報告している<sup>31)</sup>。症例2の臨床全経過を図2に示す。当初化学療法(CHOP療法)が奏効し、全身状態および血小板値などの検査値はいずれも改善し、ADAMTS13活性の有意な回復を認めた。しかし、インヒビター値はADAMTS13活性改善とともに低下したものの完全には消失しなかった。治療継続過程でCHOP療法は徐々に抵抗性となり、脳病変に対し全脳照射も行った。さらに、自家末梢血幹細胞移植を併用したHDCTを行ったが一過性の効果しか得られず、その後のサルベージ化学療法でも血小板数の改善が得られないまま発熱や呼吸障害などが繰り返しおこるようになった。TBLBにより組織学的にIVLの診断、ならびに免疫染色でリンパ腫細胞がCD20陽性であることが同時に確認できた(図1.)ため、rituximabを投与したところこれが著効し、解熱および血小板増加効果を認めた。Rituximabの投与は単剤で375mg/m<sup>2</sup>を週1回、計8回続けたところ、血小板数は正常化し臨床的にはCRとなった。本例は最終的には脳内に多発性腫瘤病変を形成し死亡したが、間欠的なrituximab投与にて約20ヶ月間にわたり寛解が維持され、自験例では最長の生存期間を得た。このような化学療法抵抗例にrituximabが劇的に奏効した機序として、rituximabがCD20陽性リンパ腫細胞を抑制するだけでなく、リンパ腫発症に関与が推定される免疫異常、すなわち自己免疫素因を有する症例において、リンパ腫細胞以外にADAMTS13インヒビター(自己抗体)産生Bリンパ球が存在し、TTPを惹起しているとすれば、そのリンパ球をも抑制している可能性も考えられるのである。いずれにしても、IVLとTTP合併例の報告は極めて少なく<sup>32)</sup>、治療におけるrituximabの特異性を論じることは現時点では難しいであろう。今後IVL症例を注意深く観察し、特に血小板減少例でADAMTS13活性低値、インヒビター陽性例がさらに追認されれば、rituximabの有効性を含め、HPSを伴うAIVLとはまた異なった見地での‘TTP variant’なる一

群の存在も明らかになるかもしれない。

## おわりに

IVLはその特異な浸潤・進展様式により診断が遅れ、十分な治療が施せないまま不幸の転帰をとることがしばしばであるうえ、至適治療も確立されているわけではない。臨床家、特にプライマリーケア医は不明熱、多彩な神経症状などの徴候や異常な血清LDH値高値、貧血・血小板減少などの臨床検査値異常が重複して認められた場合は、IVLを鑑別疾患として念頭に置き迅速に検査を行う、または血液・腫瘍内科医に積極的にコンサルテーションするという姿勢が必要であることを繰り返し強調しておく。本邦および欧米からも亜群(variant)が報告され、さらに著者らが経験したTTP合併例など、その病態は極めて多彩であり、リンパ腫の診断・治療にかかわるものにとって話題は尽きないのである。

## 文 献

- 1) Bhawan, J., Wolff, S. M., Ucci, A. A. and Bhan, A. K.: Malignant lymphoma and malignant angioendotheliomatosis: one disease. *Cancer* **55**: 570-576, 1985.
- 2) Wrontnowsky, U., Mills, S. E. and Cooper, P. H.: Malignant angioendotheliomatosis. An angiotropic lymphoma? *Am. J. Clin. Pathol.* **83**: 244-248, 1985.
- 3) Mori, S., Itoyama, S., Mohri, N., Shibuya, A., Hirose, T., Takanashi, R., Oshimi, K., Mizoguchi, H. and Epstein, A. E.: Cellular characteristics of neoplastic angioendotheliosis: an immunohistological marker study of 6 cases. *Virchows. Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* **407**: 167-175, 1985.
- 4) Carroll, T. J. Jr., Schelper, R. L., Goeken, J. A. and Kemp, J. D.: Neoplastic angioendotheliomatosis: immunopathologic and morphologic evidence for intravascular malignant lymphomatosis. *Am. J. Clin. Pathol.* **85**: 169-175, 1986.
- 5) Wick, M. R., Mills, S. E., Scheithauer, B. W., Cooper, P. H., Davitz, M. A. and Parkinson, K.: Reassessment of malignant ‘angioendotheliomatosis’. Evidence in favour of its reclassification as ‘intravascular lymphomatosis’. *Am. J. Surg. Pathol.* **10**: 112-123, 1986.

- 6) Gatter, K. C. and Warnke, R. A.: Intravascular large B-cell lymphoma. In: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed. by Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H., Vardiman, J.), IARC Press, Lyon, p177-178, 2001.
- 7) Chen, M., Qiu, B., Kong, J. and Chen, J.: Angiotropic T cell lymphoma. *Chin. Med. J. (Engl.)* **111**: 762-764, 1998.
- 8) Domizio, P., Hall, P. A., Cotter, F., Amiel, S., Tucker, J., Besser, G. M. and Levison, D. A.: Angiotropic large cell lymphoma (ALCL): morphological, immunohistochemical and genotypic studies with analysis of previous reports. *Hematol. Oncol.* **7** : 195-206, 1989.
- 9) Murase, T., Nakamura, S., Kawauchi, K., Matsuzaki, H., Sakai, C., Inaba, T., Nasu, K., Tashiro, K., Suchi, T. and Saito, H.: An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *Br. J. Haematol.* **111** : 826-834, 2000.
- 10) Ferreri, A. J., Campo, E., Seymour, J. F., Willemze, R., Iarucci, F., Ambrosetti, A., Zucca, E., Rossi, G., Lopez-Guillermo, A., Pavlovsky, M. A., Geerts, M. L., Candoni, A., Lestani, M., Asioli, S., Milani, M., Piris, M. A., Pileri, S., Facchetti, F., Cavalli, F. and Ponzoni, M. : International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG): 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.* **127** : 173-183, 2004.
- 11) 村瀬卓平, 真野和夫, 中村栄男. Intravascular lymphoma-特集:最新悪性リンパ腫診療-WHO分類時代の best patient care-. *内科* **96** : 304-309, 2005
- 12) Yamaguchi, M., Seto, M., Okamoto, M., Ichinohasama, R., Nakamura, N., Yoshino, T., Suzumiya, J., Murase, T., Miura, I., Akasaka, T., Tamaru, J., Suzuki, R., Kagami, Y., Hirano, M., Morishima, Y., Ueda, R., Shiku, H. and Nakamura, S. : De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* **99** : 815-821, 2002.
- 13) Murase, T., Suzuki, R., Yamaguchi, M., Okamoto, M., Sato, Y., Tamaru, J., Mori, N., Yoshino, T. and Nakamura, S. : High incidence of Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma (IVL) among IVL in Japan: clinicopathologic study of 95 patients. *Blood* **104** : abstract# 1365, 383a, 2004.
- 14) DiGiuseppe, J. A., Nelson, W. G., Seifert, E. J., Boitnott, J. K. and Mann, R. B. : Intravascular lymphomatosis: a clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **12** : 2573-2579, 1994.
- 15) Glass, J., Hochberg, F. H. and Miller, D. C. : Intravascular lymphomatosis. A systemic disease with neurologic manifestations. *Cancer* **71** : 3156-3164, 1993.
- 16) Nakahara, T., Saito, T., Muroi, A., Sugiura, Y., Ogata, M., Sugiyama, Y. and Yamamoto, T. : Intravascular lymphomatosis presenting as an ascending cauda equina: conus medullaris syndrome: remission after biweekly CHOP therapy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **67** : 403-406, 1999.
- 17) Song, D. K., Boulis, N. M., McKeever, P. E. and Quint, D. J. : Angiotropic large cell lymphoma with imaging characteristics of CNS vasculitis. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **23** : 239-242, 2002.
- 18) **The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project.** : A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **329** : 987-994, 1993.
- 19) Murase, T., Nakamura, S., Tashiro, K., Suchi, T., Hiraga, J., Hayasaki, N., Kimura, M., Murakami, M., Mizoguchi, Y., Suzuki, T. and Saito, H. : Malignant histiocytosis-like B-cell lymphoma, a distinct pathologic variant of intravascular lymphomatosis: a report of five cases and review of the literature. *Br. J. Haematol.* **99** : 656-664, 1997.
- 20) Eros, N., Karolyi, Z., Kovacs, A., Takacs, I., Radvanyi, G. and Kelenyi, G. : Intravascular B-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* **47**(5 Suppl): S260-262, 2002.
- 21) Takamura, K., Nasuhara, Y., Mishina, T.,



- Matsuda, T., Nishimura, M., Kawakami, Y., Fujita, M., Mikuni, C. and Yamashiro, K. : Intravascular lymphomatosis diagnosed by transbronchial lung biopsy. *Eur. Respir. J.* **10** : 955-957, 1997.
- 22) Fisher, R. I., Gaynor, E. R., Dahlberg, S., Oken, M. M., Grogan, T. M., Mize, E. M., Glick, J. H., Coltman, C. A. Jr. and Miller, T. P. : Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **328** : 1002-1006, 1993.
- 23) Rose, C., Staumont, D. and Jouet, J. P. : Successful autologous bone marrow transplantation in intravascular lymphomatosis. *Br. J. Haematol.* **105** : 313-314, 1999.
- 24) Yamaguchi, M., Kimura, M., Watanabe, Y., Taniguchi, M., Masuya, M., Kageyama, S., Katayama, N., Ohno, T., Kita, K. and Shiku, H. : Successful autologous peripheral stem cell transplantation for relapsed intravascular lymphomatosis. *Bone Marrow Transplant.* **27** : 89-91, 2001.
- 25) Koizumi, M., Nishimura, M., Yokota, A., Munekata, S., Kobayashi, T. and Saito, Y. : Successful treatment of intravascular malignant lymphomatosis with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **27** : 1101-1103, 2001.
- 26) Davis, T. S. : Intravascular lymphoma presenting with cauda equina syndrome: treated with CHOP and rituxan. *Leuk. Lymphoma* **44** : 887-888, 2003.
- 27) Takacs, I., Eros, N., Bene, I., Bozso, F., Tordai, L., Karolyi, Z., Radvanyi, G., Matolcsy, A. : Successful treatment of relapse of an intravascular B-cell lymphoma with rituximab-CHOP polychemotherapy. *Ann. Hematol.* **83** : 608-610, 2004.
- 28) Jardin, F., Callonnec, F., Contentin, N., Picquenot, J. M., Gueit, I., Heron, F., Bastard, C. and Tilly, H. : Intravascular large B-cell lymphoma with bone marrow involvement and superior sagittal sinus thrombosis: report of a case successfully treated with a CHOP/rituximab combination regimen. *Clin. Lymphoma* **6** : 46-49, 2005.
- 29) Bazhenova, L., Higginbottom, P. and Mason, J. : Intravascular lymphoma: a role for single-agent rituximab. *Leuk. Lymphoma* **47** : 337-341, 2006.
- 30) 大島理加, 富田直人, 本橋賢治, 家田敦子, 兵理絵, 藤澤 信, 藤田浩之, 酒井リカ, 小原澤英之, 桑原英幸, 金森平和, 石ヶ坪良明. 生前に診断された intravascular large B-cell lymphoma 8 例の臨床的検討. *臨床血液* **46** : 453-457, 2005.
- 31) Kawahara, M., Kanno, M., Matsumoto, M., Nakamura, S., Fujimura, Y. and Ueno, S. : Diffuse neurodeficits in intravascular lymphomatosis with ADAMTS13 inhibitor. *Neurology* **63** : 1731-1733, 2004.
- 32) Sill, H., Hofler, G., Kaufmann, P., Horina, J., Spuller, E., Kleinert, R. and Beham-Schmid, C. : Angiotropic large cell lymphoma presenting as thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura). *Cancer* **75** : 1167-1170, 1995.