

不明熱と高IgM血症を呈した悪性リンパ腫の1剖検例

奈良県立医科大学第1内科学教室

高井英子, 山野 繁, 勝山慶之
松田尚史, 椎木英夫, 藤井謙裕, 土肥和紘

奈良県立医科大学腫瘍病理学教室

遠藤武弘, 小西陽一

金沢大学第3内科学教室

中村 忍

AN AUTOPSY CASE OF MALIGNANT LYMPHOMA WITH FEVER OF UNKNOWN ETIOLOGY AND HIGH SERUM LEVEL OF IgM

EIKO TAKAI, SHIGERU YAMANO, YOSHIYUKI KATSUYAMA, NAOFUMI MATSUDA,
HIDEO SHIIKI, YOSHIHIRO FUJII and KAZUHIRO DOHI
First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

TAKEHIRO ENDO and YOICHI KONISHI
Department of Oncological Pathology, Cancer Center, Nara Medical University

SHINOBU NAKAMURA
Third Department of Internal Medicine, Kanazawa University

Received September 4, 1997

Abstract: We report a case of an 80-year-old man with non-Hodgkin's lymphoma and high serum level of IgM. He was admitted to our hospital because of fever of unknown etiology and hoarseness. Seven weeks before the current admission, the patient was admitted to another hospital because of high fever, cough, and anasarca on January 26, 1994. High serum level of IgM was detected by immunoelectrophoresis in February 1994. Laboratory tests on admission revealed leucopenia ($2,200/\mu\text{l}$), high serum level of LDH (1,012 IU/l) and IgM (1,509 mg/dl). An abdominal computed tomographic (CT) scan revealed hepatosplenomegaly without lymphadenopathy.

The patient was diagnosed as having non-Hodgkin's lymphoma (small lymphocytic + plasmacytoid) by autopsy. Lymphadenopathy was not detected, but tumor cells were microscopically detected in jugular, axillary, mediastinal, and abdominal lymph nodes. Also tumor cells had infiltrated to the liver, kidneys, spleen, and pancreas. Immunohistochemical staining for anti-IgM, IgG, κ -light chain, and λ -light chain showed positive in lymphoid cells. We experienced a difficult case to diagnose as malignant lymphoma for lack of lymphadenopathy.

Index Terms

fever of unknown etiology, IgM, non-Hodgkin's lymphoma.

はじめに

わが国の悪性リンパ腫の発生率は、欧米に比して低いといえるが、高齢化とともに増加しつつある。悪性リンパ腫による死亡の年次推移を人口動態統計的にみると、1973～1977年では人口10万人あたり男が3.29、女が1.89であったが、1983～1987年には男が4.56、女が2.82に増えている。つまり、悪性リンパ腫による死亡数は、過去10年間で約1.5倍に増加したことになる¹⁾。非ホジキンリンパ腫の症例数を年齢別・組織型別にみると、最も症例数の多いびまん性細胞型は、60歳代で55%を占めているが、70歳代が44%、80歳代が25%であり、加齢とともに減少している。逆に、中細胞型と混合型を合わせた出現頻度は、60歳代が18%、70歳代が41%、80歳代が42%であり、加齢とともに増加している²⁾。また、高齢者での悪性リンパ腫の予後は、初診時にAnn Arbor病期分類のstage IV例が多いため、他の年齢層に比して不良とされている。今回著者らは、不明熱と高IgM血症を呈するが、臨床的にリンパ節腫脹を欠き、剖検ではじめて非ホジキンリンパ腫と診断し得た高齢者の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：80歳、男性。

主 訴：発熱。

既往歴：31歳、右肋骨カリエス切除術。70歳、高血圧。75歳、両側白内障手術、右網膜剝離症手術。

家族歴：弟 心筋梗塞、高血圧、糖尿病。姉 高血圧。母 脳卒中。

現病歴：平成6年1月17日から38℃の発熱、湿性咳嗽、および鼻漏が出現し、近医を受診した。全身の粟粒大の皮疹、四肢の関節痛、さらに顔面と下腿に浮腫も伴ってきたので1月26日から同医に入院した。皮疹は数日で消失し、浮腫も利尿薬の投与で改善した。しかし、抗生物質の投与にもかかわらず、37℃台の発熱が持続し、週に一度は38℃に上昇していた。平成6年2月初旬から両肘・手に関節痛、2月中旬から咽頭痛が出現した。同時期の血液免疫電気泳動でIgMの著増と、骨髓像に形質細胞のわずかな増加(5.6%)が認められた。3月10日頃からは連日38℃の発熱が出現したので、多発性骨髓腫と感染症の合併が疑われて副腎皮質ステロイドと抗生物質

が投与された。その後、解熱したが、湿性咳嗽が増悪し、嘔声も加わった。診断が確定しないので、精査を目的として当院に転院した。

入院時現症：身長154 cm。体重51 kg。血圧160/80 mmHg、脈拍72/分、整。眼結膜に貧血と黄染はない。頸部と腋窩部に小豆大のリンパ節を数個触知する。鼠径部にリンパ節を触知しない。心音は純であるが、心尖部に収縮期駆出性雑音(L3/6)を聴取する。呼吸音は正常肺呼吸音であるが、両背部に小水泡音を聴取する。腹部は平坦、軟であるが、右肋骨弓下に弾性硬の肝を2横指触知する。脾・腎を触知しない。下腿に軽度の浮腫を認める。

入院時検査成績：血液学検査では、貧血はなかったが、

Table 1. Laboratory data on admission

Urine		BUN	10	mg/dl
Protein	(-)	Scr	0.7	mg/dl
Sugar	(-)	TP	6.1	g/dl
Occult blood	(-)	Alb	3.0	g/dl
Hematology		Immunology		
RBC	405×10 ⁴ /μl	IgA	124	mg/dl
Hb	12.2	IgG	1,251	mg/dl
Ht	35.7	IgM	1,509	mg/dl
WBC	2,200	CRP	2.3	mg/dl
St	6	RF	1.0	IU/ml
Seg	84	C3	53.0	mg/dl
Lymph	8	C4	8.9	mg/dl
Mono	2	LDH isozyme		
Plt	8.6×10 ⁴ /μl	LDH ₁	23.4	%
ESR	40mm/1hr	LDH ₂	47.9	%
Biochemistry		LDH ₃	18.8	%
ALP	241	LDH ₄	6.2	%
GOT	31	LDH ₅	3.7	%
GPT	34			
LDH	1,012			
γ-GTP	54			

白血球数は2,200/ μ l, 血小板数は8.6万/ μ lに減少していた。血清生化学検査では, LDHが1,012 IU/l(LDH₂ 47.9%)の高値を示し, γ globが31.7%に上昇していた。

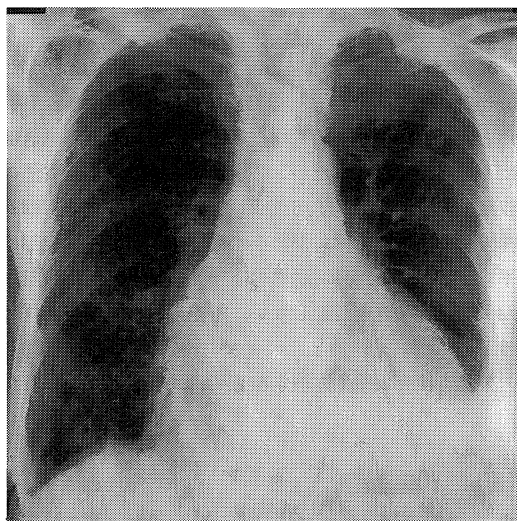


Fig. 1. Chest X-ray on admission.
Chest X-ray showed cardiomegaly and left pleural effusion.

血清学的検査では, IgMが1,509 mg/dlの高値を示した。一方, 血清補体価は, C3が53.0 mg/dl, C4が8.9 mg/dl, CH50が28 mg/dlであり, いずれも低下していた(Table 1)。免疫電気泳動では, M-蛋白は明らかではなかった。2回目の骨髄像には異常がなかった。

胸部X線像: 心陰影拡大と左胸水が認められた(Fig. 1)。

胸部CT所見: 左胸水に加え, Lt S₉₋₁₀, Lt S₈, Lt S_{2,4}, Rt S₂に浸潤像が認められた。一方, 縦隔にリンパ節の腫脹は, 認められなかった。

心エコー図所見: 左室肥大と多量の心嚢液の貯留が認められた。

腹部CT所見: 軽度の肝・脾腫と馬蹄腎が認められた。腹腔内リンパ節にも腫脹は認められなかった。

Gaシンチ所見: 四肢の関節周囲に強い取り込みが認められた。

心嚢液・胸水の性状: 胸水は, 比重が1.012, 蛋白が2.2 g/dl, LDHが362 IU/lであり, 漏出液であった。一方, 心嚢液は, 比重が1.030, 蛋白が3.5 g/dl, LDHが789 IU/lであり, 漿液性であった。しかし, いずれにも, 一般細菌, 結核菌, および悪性細胞は検出されなかった。

入院後経過: 抗生物質(cefmetazole sodium)の点滴静注で, 湿性咳嗽は改善し, 肺炎像と左胸水も消失した。

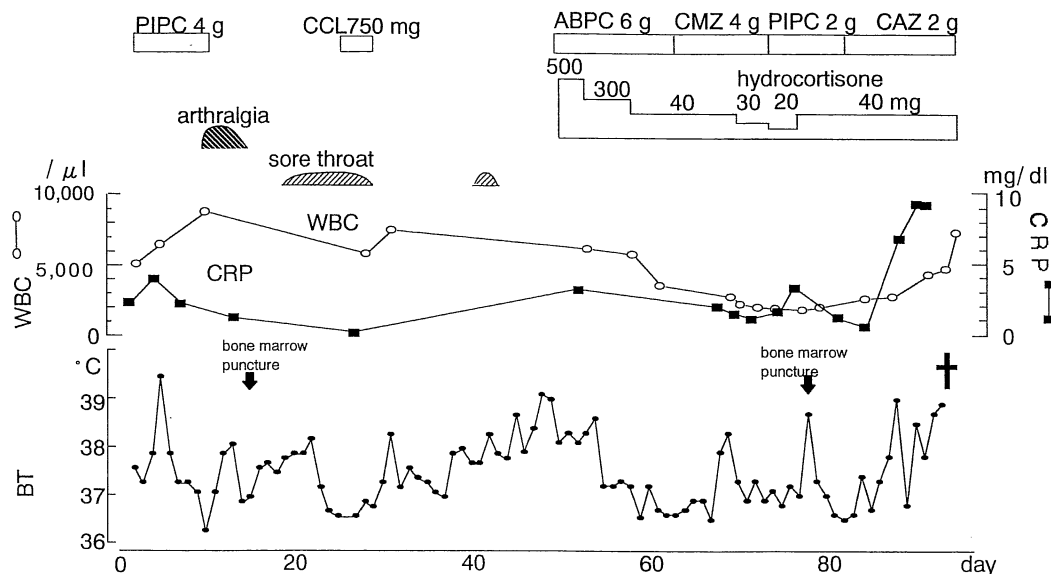


Fig. 2. Clinical course.
PIPC; piperacillin sodium, CCL; cefaclor, ABPC; ampicillin, CMZ; cefmetazole sodium, CAZ; ceftazidime, PSL; prednisolone.

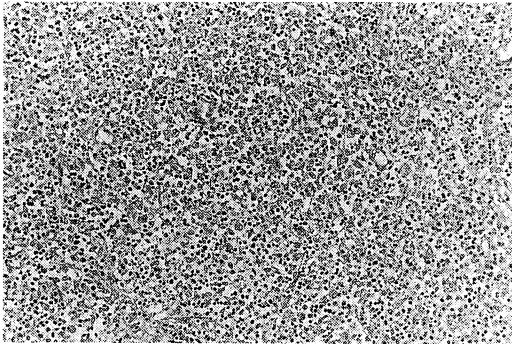


Fig. 3. Lymphnode of the neck.
Normal structure of the lymphnode was destroyed by proliferation of small lymphocytic cells. No follicle was observed in the lymphnode (HE×40).

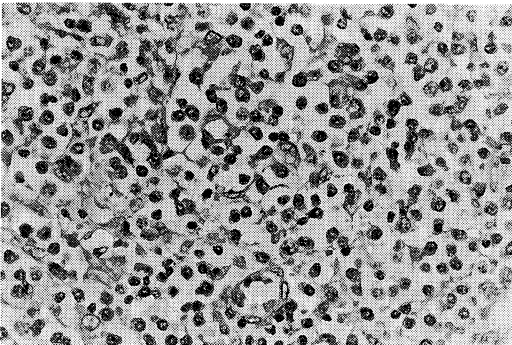


Fig. 4. Lymphnode of the neck.
Tumor cells were small lymphocytic and a few tumor cells showed plasmacytoid differentiation (HE×400).

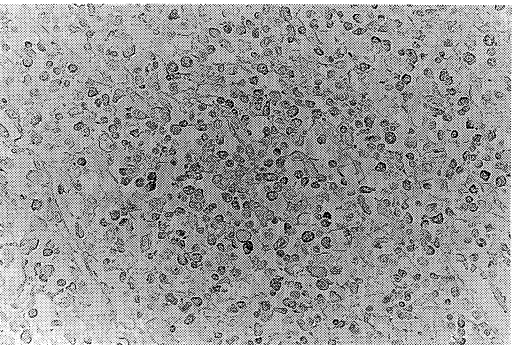


Fig. 5. Lymphnode of the neck.
Atypical lymphoid cells showed positive staining for anti-IgM and IgG antibodies (immunostaining, SABC stain, ×400).

Table 2. Autopsy findings

Major diagnosis
Malignant lymphoma
small lymphocytic + plasmacytoid (WF)
lymphoplasmacytoid (REAL)
Minor diagnosis
1. Bilateral lobar pneumonia
2. Pleural effusion (100 ml)
Ascites (300 ml)
3. Pericardial effusion (200 ml)
4. Concentric left ventricular hypertrophy (heart 460 g)
5. Atherosclerosis (severe)
6. Horseshoe kidney

WF; Working Formulation, REAL; Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms.

しかし、左反回神経麻痺による嘔声は改善しなかった。副腎皮質ステロイドを20 mgに漸減すると、発熱は再発、白血球数も $1,800/\mu$ まで減少した(Fig. 2)。その後、高熱が持続し、第28病日に死亡した。

病理解剖所見：頸部リンパ節は小豆大、腋窩リンパ節は小指頭大に腫大していたが、縦隔リンパ節は腫脹していなかった。肝、腎、脾、および膵には、小リンパ球様細胞と形質細胞様細胞がびまん性に浸潤していた。頸部リンパ節および膵頭部リンパ節にも同様な細胞がびまん性に浸潤していた(Fig. 3と4)。縦隔リンパ節は、明らかに腫大していないにもかかわらず、同様な細胞がびまん性に浸潤していた。

頸部リンパ節の免疫組織学的染色では、リンパ球の細胞質にIgMとIgGが染色され、L鎖の κ と λ が陽性であった(Fig. 5)。

病理診断は、非ホジキンリンパ腫であり Working Formulation(WF)³⁾の small lymphocytic + plasmacytoid, REAL分類⁴⁾の lymphoplasmacytoidに相当するものであった(Table 2)。

考 察

1. 悪性リンパ腫の臨床診断

本例は、不明熱⁵⁾を主訴として入院した症例である。不明熱⁵⁾は、発熱が3週間以上持続し、しかも38℃以上の発熱が数回出現し、さらに病院で1週間以上検査を施行しても原因が不明であるものと定義されている。柏木ら⁶⁾の報告によると、不明熱⁵⁾の3大原因は、悪性腫瘍が27%、感染症が25%、結合組織疾患が16%である。悪性腫瘍のうち、悪性リンパ腫が過半数を占めており、い

いずれも Ann Arbor 病期分類 stage IVであったという。本例も当初から悪性腫瘍、とりわけ悪性リンパ腫を疑って検査したが、表在リンパ節の腫脹を欠き、胸腹部画像でもリンパ節腫脹は認められなかった。

悪性リンパ腫は、全身のリンパ節ないしリンパ組織に原発する悪性腫瘍である。初発部位は、頸部リンパ節が最多で、症例の40~50%にも及ぶ⁷⁾。高齢者での初発症状も、頸部リンパ節腫脹が最も頻度が高い²⁾。したがって、高齢者の不明熱患者では、リンパ節腫脹を欠いていても、悪性リンパ腫を疑って触知するリンパ節を生検することが診断確定に欠かせない。

2. 悪性リンパ腫の病理学的診断

本例は、剖検所見から非ホジキンリンパ腫、WF³⁾の small lymphocytic + plasmacytoid, REAL分類⁴⁾の lymphoplasmacytoid と診断された。本例でのリンパ腫は、実質臓器では肝臓、腎臓、脾臓、および膵臓、リンパ節では頸部、縦隔、および腹腔リンパ節に認められたが、消化管には存在しなかった。しかし、いずれのリンパ節も肉眼的に明らかに腫脹していなかった。嗄声は、反回神経麻痺によるにもかかわらず、縦隔および頸部には原因となる病変が認められず、原因が不明であった。大量の心嚢液が存在したが、心外膜には悪性リンパ腫の細胞浸潤は認められなかった。本例は、頸部、胸部、および腹部リンパ節と多臓器へのびまん性浸潤があったことから、Ann Arbor 病期分類の stage IVであったと考えられる。なお、直接の死因は、両側の大葉性肺炎であった (Table 2)。

3. 悪性リンパ腫の免疫学的特徴

WF³⁾, small lymphocytic + plasmacytoid の組織型を呈する非ホジキンリンパ腫は、高齢者に好発し、単クローン性の IgM 増加を合併することが多い。しかし、本例は、IgM は高値であったが、単クローン性ではなかった。本例の悪性リンパ腫は B 型細胞性リンパ節由来と考えられるが、明らかなリンパ節腫脹がなかったので原発巣は特定できなかった。生前、頸部リンパ節の腫脹がなく、剖検所見でもリンパ節の腫脹はなかったが、不明熱を呈している時には、触知するリンパ節の生検が不可欠と考えられる。

ま と め

不明熱で発症し、高 IgM 血症を呈したが、リンパ節腫脹を欠き、生前診断が困難であった非ホジキンリンパ腫の 1 例を報告した。

本論文の要旨は、第 147 回日本内科学会近畿地方会 (1995 年 9 月、和歌山) で発表した。

文 献

- 1) 田島和雄：悪性リンパ腫の疫学。医学のあゆみ 152：807-813, 1990.
- 2) 森真由美, 村井義郎, 三輪哲義, 深山牧子, 池淵研二, 中村典子, 白倉卓夫, 森茂郎：非ホジキンリンパ腫の年齢的側面。日老医誌 21：465-469, 1984.
- 3) The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas : Summary and description of a Working Formulation for Clinical Usage. Cancer 49：2112-2135, 1982.
- 4) Harris, N. L., Jaffe, E. S., Stein, H., Banks, P. M., Chan, J. K. C., Cleary, M. L., Delsol, G., de Wolf-Peeters, C., Falini, B., Gatter, K. C., Grogan, T. M., Isaacson, P. G., Knervies, D. M., Mason, D. Y., Muller-Hermelink, H. K., Pileri, S. A., Piris, M. A., Ralfkiaer, E. and Warnke, R. A. : A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : A proposal from the international lymphoma study group. Blood 84：1361-1392, 1994.
- 5) Petersdorf, R. G. and Beeson, P. B. : Fever of unexplained origin : Report of 100 cases. Medicine 40：1-29, 1961.
- 6) 柏木平八郎：不明熱の臨床。日内会誌。75：1214-1218, 1986.
- 7) 須知泰山, 本告匡, 長谷川かをり, 尾山淳：節外性リンパ腫の病理学的特徴。病理と臨床 4：475-479, 1986.