

¹⁸F-FDG-PET/CT 検査が病期診断と治療効果判定に 有用であった肺血管内リンパ腫の1症例

赤川 洋子¹⁾ 大塚 秀樹²⁾ 大西 範生¹⁾ 谷 勇人¹⁾ 宇山 直人¹⁾
 武知 克弥¹⁾ 木下 光博¹⁾ 尾崎 享祐¹⁾ 別宮 浩文³⁾ 石橋 直子³⁾
 原 朋子³⁾ 尾崎 敬治³⁾ 後藤 哲也³⁾ 山下 理子⁴⁾ 堀口 英久⁵⁾

- 1) 徳島赤十字病院 放射線科
 2) 徳島大学大学院 画像医学・核医学分野
 3) 徳島赤十字病院 血液内科
 4) 徳島赤十字病院 病理診断科
 5) 徳島市民病院 病理診断科

要 旨

症例は87歳男性，当院循環器科で上行大動脈置換術後，毎年受診時のCT検査において，右肺上葉にすりガラス影を認めた．有症状なく，軽微な炎症性変化として経過観察されていた．約6ヶ月後，呼吸困難感を自覚し，CT検査において両側肺に小葉中心性から斑状のすりガラス影を認め，経時的に広範囲となった．途中，肺炎として抗生剤点滴治療が行われたが，すりガラス影の改善を認めなかった．非特異性間質性肺炎なども疑われ，経気管支肺生検が施行され，intravascular large B cell lymphoma (IVLBCL)と診断された．¹⁸F-FDG-PET/CT検査では，すりガラス影に一致してSUVmax 5.2の高集積を認め，IVLBCLとして矛盾しなかった．高齢のためrituximab単独の化学療法を施行し，良好な治療効果を得た．治療中間期に¹⁸F-FDG-PET/CT検査を施行した際，すりガラス影の消失とFDG集積の陰性化を確認することができ，治療効果判定に¹⁸F-FDG-PET/CTが有用であった．

キーワード：¹⁸F-FDG-PET/CT，IVLBCL，経気管支肺生検

はじめに

血管内リンパ腫は，1959年Pflegerらによって初めて報告され¹⁾，2008年に改訂されたWHO分類4th editionでは，びまん性B細胞性腫瘍(diffuse large B cell lymphoma: DLBCL)の一型として血管内大細胞型B細胞リンパ腫(intravascular large B cell lymphoma: IVLBCL)と表記された²⁾．IVLBCLは全身の微小血管内で選択的に腫瘍細胞が増殖し，多発性の病変を形成する節外性大細胞型B細胞リンパ腫で，頻度は非ホジキンリンパ腫の0.1%程度とまれである．年齢中央値は67歳，症例の72%は60歳以上で，男女比は1.3:1とほぼ性差なしとされている³⁾．

IVLBCLは診断に至るまでに困難を要する症例が多くみられ，本症例においても診断に至るまでに数ヶ月を要した．呼吸困難感を主訴とし，¹⁸F-FDG-PET/CT

が診断と進展度，治療効果判定に有用であった肺局限性IVLBCLの1症例を経験したので報告する．

症 例

【症 例】87歳男性

【主 訴】呼吸困難感

【既往歴】高血圧，上行大動脈置換術後，大動脈弁/僧帽弁術後，皮膚癌で左頬部切除，膵胸

【生活歴】喫煙歴35歳頃まで15本×5年，ペット飼育歴なし．習慣的飲酒あり．

【現病歴】

当院循環器科で大動脈弁置換術後の経過観察時のCTにおいて，右肺上葉に小葉中心性主体のすりガラス影が出現した．有症状なく，軽微な炎症性変化として経過観察されていた(図1D, E, F)．約1年前の経過観察CTを見直すと，異常所見を認めていなかった

(図1 A, B, C). 呼吸困難感を自覚し, 他院受診時に撮像されたCT再検時にはびまん性にすりガラス影が広がっており(図2 A, B, C), 肺炎として抗生剤点滴治療がなされた. その後, びまん性にすりガラス影が広がっており(図2 D, E, F), 経気管支肺生検, ^{18}F -FDG-PET/CT 検査が施行された.

【現 症】

階段昇降時など労作時に息切れ, 杖や手すりで行歩ける程度で, 椅子からベッドに移動するだけで息があがる. 食欲低下あり, 寝汗なし, 体重減少を認める.

意識清明, 血圧 114/60mmHg, 脈拍 75/min, 体温 36.1度, SpO_2 96%, 体重 55kg, 呼吸音清, 肝脾腫なし, 皮疹なし, 表在リンパ節触知せず, 下腿浮腫なし.

【血液検査所見】

Hb 11.6g/dl ↓, RBC $447 \times 10^4/\mu\text{l}$ ↓, WBC $6,340/\mu\text{l}$ (Neu 84% ↑, Lym 10% ↓, Mono 5 %, Baso 1 %), PLT $6.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ ↓, Na 138mmol/l, K 5.0mmol/l ↑, Cl 105mmol/l, BUN 19mg/dl, Cr 0.94 mg/dl, UA 7.8mg/dl, AST 38U/L ↑, ALT 12U/L,

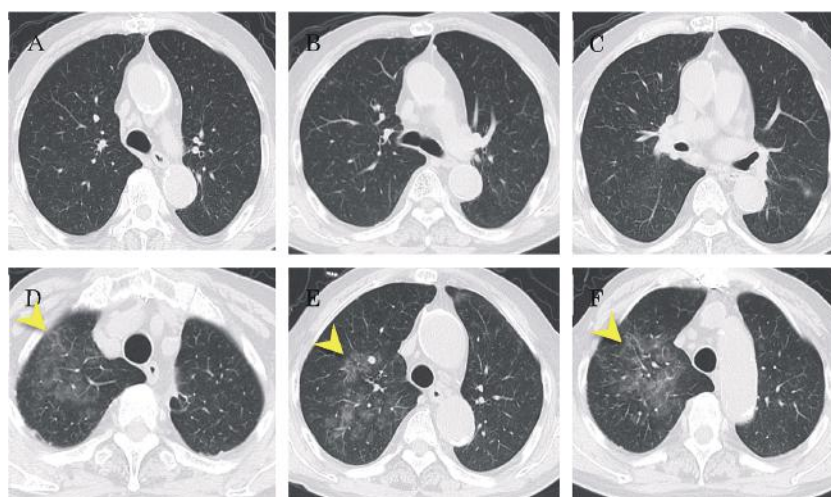


図1 胸部CT

A, B, C: 約1年前の経過観察 CT時には異常所見なし.
D, E, F: 自覚症状を認めないが, 右肺上葉主体に小葉中心性主体のすりガラス影を認める.

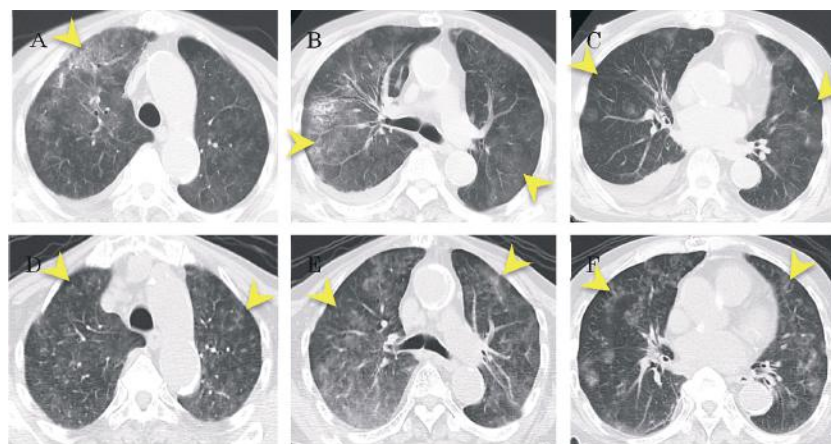


図2 胸部CT経時的変化

A, B, C: 呼吸困難感を自覚し, 斑状のすりガラス影が広範囲となっている.
D, E, F: 肺炎治療がなされたが, 斑状のすりガラス影の増強を認める.

ALP 168U/L, γ GTP 13U/L, Alb 3.3g/dl↓, LDH 949 U/L ↑, CRP 1.46mg/dl ↑, sIL-2R 5018U/ml ↑, β -D グルカン<4.0pg/ml, EBV 抗 VCA IgG 40倍, EBV 抗 VCA IgM <10, EBV 抗 EBNAIgG 40倍

【経過】

胸部 CT では両側肺に小葉中心性～斑状のすりガラス影を広範囲に認め、自覚症状として呼吸困難感はあるものの、酸素化不良 (SpO_2 低下) を認めなかった。新規薬剤投与のタイミングと胸部 CT 所見ですりガラス影の増強との時期に合致するものはなく、薬剤性間質性肺炎は考え難かった。鑑別に非特異性間質性肺炎等も挙げられ、右気管支 B3, B8より経気管支肺生検が施行された。病理学的所見で肺胞壁の毛細血管内に大型で異型の強いリンパ球様細胞を認め、これらの大型細胞は CD20染色で強陽性であり、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 intravascular large B cell lymphoma (IVLBCL) と診断された (図 3 A, B)。全身評価と病期診断のため [^{18}F]Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/CT (^{18}F -FDG-PET/CT) 検査が施行された。両側肺のすりガラス影に一致して standardized uptake value (SUV) max 5.2の集積を認めた (図 4 A, B, C, 図 6 A)。軽度脾腫を認めたが、FDG 集積は肝と同程度で、有意な高集積を認めなかった (図 4 D)。骨髓のびまん性高集積も認めなかった。縦隔や肺門部に対称性に FDG 陽性リンパ節を認め、CT 上は大きさや形態に変化が乏しく、反応性と考えられた (図 4 A, B, C, 図 6 A)。骨髓穿刺を施行し、血球貪食像を認めた (図 3 C, D)。経気管支肺生検・骨髓穿刺・ ^{18}F -FDG-PET/CT 所見から肺限局性の IVLBCL stage I 期 (Lugano 分類) と診断された。

高齢であるため、rituximab 単独投与が行われ、症状は改善し、血液検査値も改善した (PLT $21.2 \times 10^4/\mu\text{L}$, LDH 250U/L, sIL-2R 750U/ml)。4 コース終了後に中間期 ^{18}F -FDG-PET/CT を施行し、肺のすりガラス影は消失し (図 5 A, B), FDG は陰性化した (図 5 C, D, 図 6 B)。脾腫の改善も認めた (図 5 E)。8 コース終了後は無治療で経過観察しているが、CT 上変化なく経過されている。

考 察

IVLBCL は臨床的には呼吸困難感、全身倦怠感、認

知症、発熱、皮膚症状等、浸潤臓器によって多彩な症状を呈し得る。血液検査所見では、LDH 高値や sIL-2R 高値を示す症例が多く、本症例においても高値を示していた。本邦では血球減少、肝脾腫、血球貪食症候群を伴う Asian-Variant 型が多く、本症例においても診断基準を満たしていた (表 1) ⁴⁾。

IVLBCL は生前に診断が困難で、剖検によって診断されることが多いとされてきたが、中高年者における不明熱の鑑別疾患として挙げることで、生前に診断確定ができた症例も増えてきており、治療介入によって予後の改善が期待し得る。IVLBCL の診断には病理診断が必要であるが、島田らの報告によると、IVLBCL の診断がなされた108例において、骨髓検査が88例と最も多く、肝臓・皮膚と続き、肺は11例であった⁵⁾。Wager らの報告で剖検例の検討では60%で呼吸器病

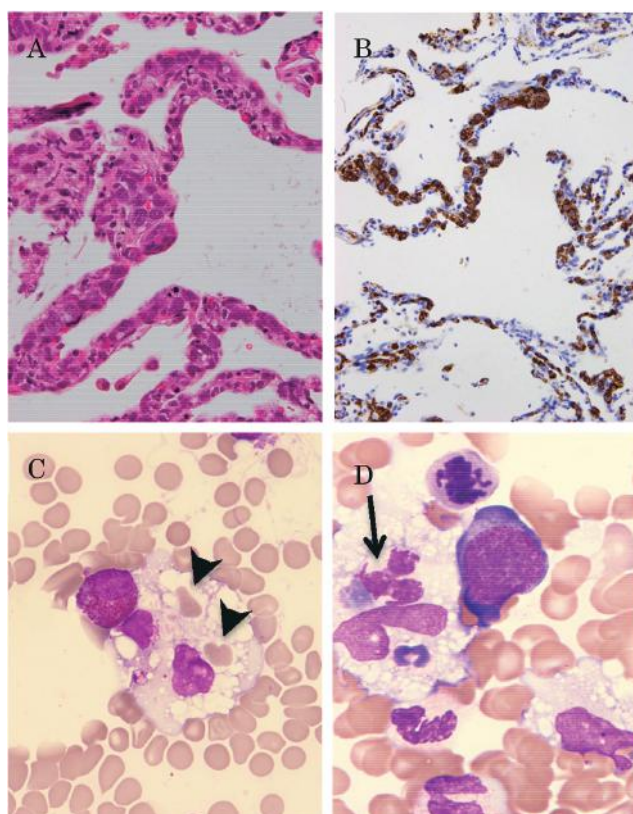


図3 病理・血液学的検査所見
経気管支鏡肺生検組織 A: HE 染色 (×400), B: CD20免疫染色 (×400)
肺胞隔壁の毛細血管内に CD20陽性の大型異型細胞を認める。
骨髓穿刺塗抹 C, D: May-Giemsa 染色 (×1000)
赤血球 (矢頭) や好中球 (矢印) 貪食像を認める。

変をみるとされており⁶⁾，潜在的には多くの症例で肺への腫瘍細胞の浸潤があると考えられる．IVLBCLの検査の流れとしては，より低侵襲なランダム皮膚生検⁷⁾や骨髄検査を行い，診断がつかない場合は経気管

支肺生検⁸⁾や胸腔鏡下肺生検によって診断がなされた症例も多く報告され，浸透してきている．

胸部単純 X 線検査では異常所見を指摘することは困難なことも多い．胸部 CT では，細動脈への浸潤が

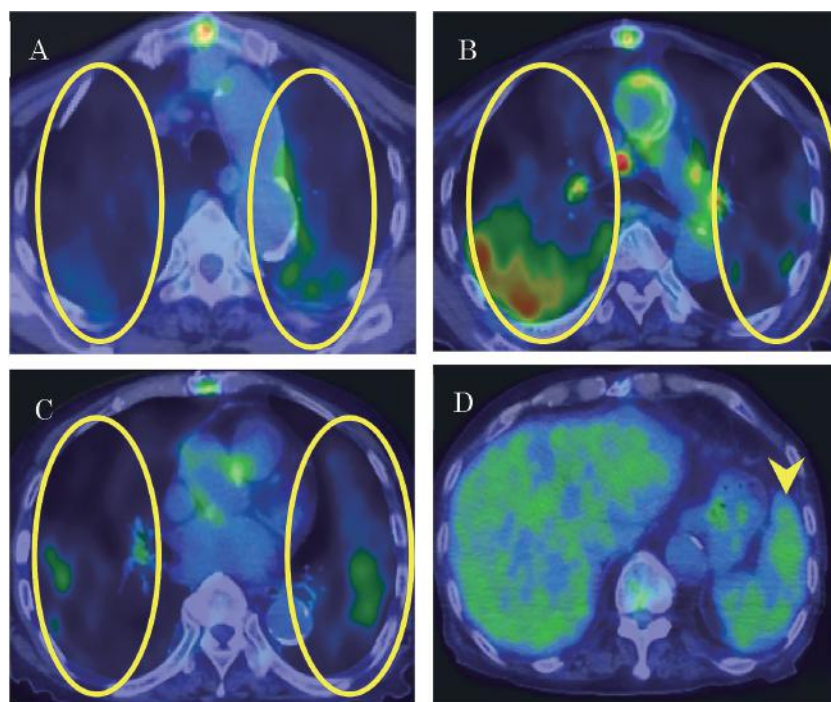


図4 治療前¹⁸F-FDG-PET/CT fusion 画像

A, B, C：びまん性すりガラス影に一致して FDG の高集積を認める．
D：脾腫を軽度認めるが，有意な FDG 高集積を認めない．

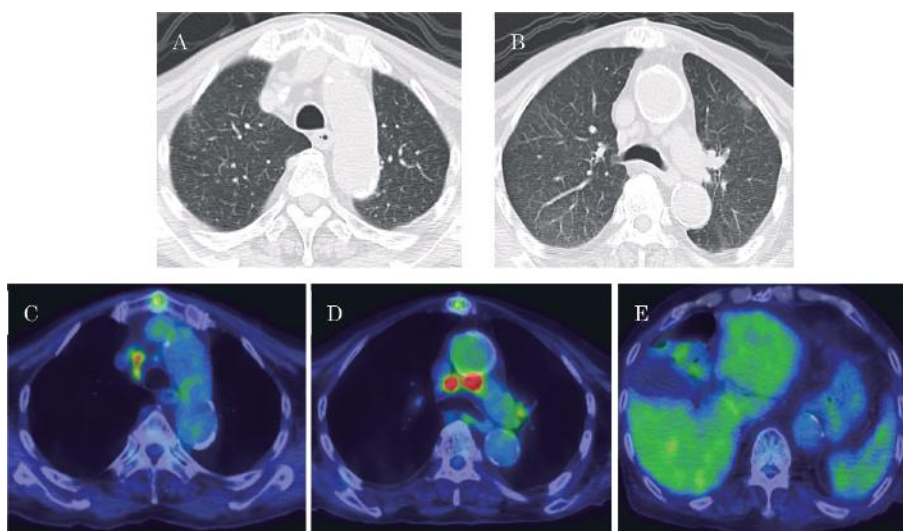


図5 治療中間期¹⁸F-FDG-PET/CT fusion 画像

A, B：すりガラス影は消失した． C, D：肺への FDG 取り込みは陰性化した．
E：脾臓は軽度縮小を認めた．

高度であると過敏性肺臓炎に類似する淡い小葉中心性粒状影を認め、毛細血管への浸潤があると、非特異的なびまん性すりガラス影を示すことが多い。すりガラス影を呈する理由としては、腫瘍塞栓、微小血栓等が挙げられる。小葉間隔壁肥厚やモザイクパターンを呈することもあるとされているが、異常を示さないこともある⁹⁾。肺血流シンチでは血流欠損や低下を認めることがある。また、二次性肺高血圧を認めることがあり、胸部 CT で肺動脈径拡張を認める場合には注意深く肺野所見を読影することが重要である。IVLBCL 診断における¹⁸F-FDG-PET/CT の有用性についてはいくつか報告がある。ChaらはIVLBCLの42症例中、¹⁸F-FDG-PET/CT が施行された7例全例に、胸部 CT のすりガラス影など異常所見に一致して FDG 高集積を

認めたと報告している¹⁰⁾。節性病変や腫瘍形成するリンパ腫に比べて、IVLBCL は腫瘍量が少ないことから FDG 集積が偽陰性の場合もあるとされているが、胸部 CT で異常所見が軽微あるいは認めない場合でも、両側肺にびまん性の FDG 高集積を確認できた場合には、積極的に経気管支肺生検を勧める根拠となる¹¹⁾。ランダム皮膚生検や骨髓検査でも陰性となる症例もしばしば遭遇し、これらの検査と並行して、¹⁸F-FDG-PET/CT 検査において FDG 集積を示す臓器・部位からの生検を積極的に勧めることが、迅速な治療介入につながると考えられる。本症例においても胸部 CT において非特異的なすりガラス影を呈しており、確定診断に至るまでに数ヶ月を要した。すりガラス影が広範囲となった際に IVLBCL を鑑別に挙げることで¹⁸F-FDG-PET/CT を施行し、集積を認めた肺生検に至ることができれば、確定診断に至るまでの期間を短くできた可能性がある。

一方、両側肺にびまん性 FDG 高集積を認める鑑別疾患に、薬剤性肺炎などを含む間質性肺炎、誤嚥性肺炎、癌性リンパ管症、acute respiratory distress syndrome (ARDS) 等が挙げられ、疑陽性のこともある¹²⁾。臨床症状や血液所見、経過を参考にしても、鑑別が困難なことも直面する。発症急性期に鑑別として挙げることは難しいが、感染症に対する治療やステロイド治療などに反応が乏しい症例や症状の再燃を繰り返す症例などで、胸部 CT ですりガラス影などの異常所見が遷延する症例については、IVLBCL を鑑別に挙げることが重要である。

中枢神経浸潤を伴うと平均生存期間は7ヶ月と予後不良であるが、肺限局性の IVLBCL の症例で、無治療で自然寛解した症例や間質性肺炎と診断されステロイド治療後、一時的に症状改善したのち数ヶ月後に再燃した症例も報告されている^{13), 14)}。肺限局性では化学

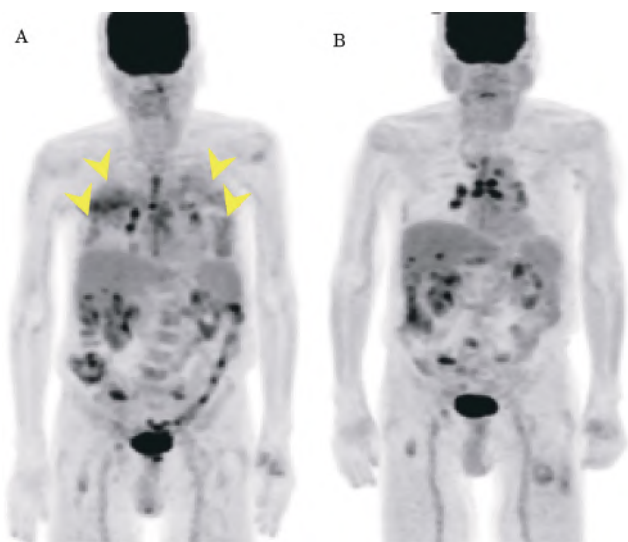


図6 治療前(A)と治療中間期(B)における¹⁸F-FDG-PET/CT MIP 像の比較
A: 両側肺に FDG 高集積を認める。B: 肺への FDG 高集積は陰性化した。引き続き縦隔や肺門部の集積を認めたが、反応性と考えられた。

表1 Asian variant of IVL (Intravascular Lymphoma) 診断基準⁴⁾

1. 臨床症状・検査所見 (2項目以上満たす)
 - a. 血球減少 (Hb<11g/dl, RBC<350万/ μ l または PLT<10万/ μ l)
 - b. 肝腫大または脾腫
 - c. 明らかなリンパ節腫大、腫瘍形成を認めない。
2. 病理所見 (以下3項目を全て満たす)
 - a. 赤血球貪食像
 - b. 大型B細胞性腫瘍であることの証明
 - c. 病理学的に確認できる血管内浸潤または類洞内浸潤

本症例において1. a (PLT 減少), b (脾腫), c が合致, 2. は全て合致した。

療法に対する反応は良好で、9年以上生存した症例も報告されている¹⁵⁾。今回の症例も肺限局性であり、rituximab 単独の化学療法を施行して良好な治療効果を得た。化学療法中間期に¹⁸F-FDG-PET/CT 検査を施行し、すりガラス影の消失と FDG 集積の陰性化を確認することができ、治療効果判定に¹⁸F-FDG-PET/CT が有用であった。

おわりに

稀な肺限局性 IVLBCL の 1 症例を経験したので報告した。両側肺のすりガラス影を認め、¹⁸F-FDG-PET/CT で一致した部位に高集積を認めた。IVLBCL の診断や治療効果判定に¹⁸F-FDG-PET/CT が有用と考えられた。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) Pfleger L, Tappeiner J. On the recognition of systematized endotheliomatosis of the cutaneous blood vessels. *Hautarzt* 1959; 10: 359-63
- 2) Nakamura S, et al: Intravascular large B cell lymphoma. In: WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th edn, Eds Swedlow SH, et al, Lyon: IARC Press 2008; p252-3
- 3) Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, et al: Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2009; 10: 895-902
- 4) Murase T, Nakamura S, Kawauchi K, et al: 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* 2000; 111: 826-34
- 5) 島田和之, 直江知樹, 中村栄男, 他: 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の最近の進歩と今後の展望. *臨血* 2010; 51: 447-53
- 6) Wager T, Brechemier D, Dugert E, et al: Diffuse pulmonary uptake on FDG-PET with normal CT diagnosed as intravascular large B-cell lymphoma: a case report and a discussion of the causes of diffuse FDG uptake in the lungs. *Cancer Imaging* 2012; 12: 7-12
- 7) 滑田道人, 中野今治: 血管内リンパ腫の診断 ランダム皮膚生検の有用性. *Brain Nerve* 2011; 63: 451-8
- 8) 川村留美, 渡辺恭孝, 岩井悠希, 他: 一過性肺浸潤を認めた血管内悪性リンパ腫の 1 例. *気管支学* 2015; 37: 649-55
- 9) 澤田昌浩, 天野裕樹: 呼吸不全で発症した胸部 CT 所見が正常の血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. *日呼吸会誌* 2015; 4: 293-7
- 10) Cha MJ, Lee KS, Hwang HS, et al: Pulmonary intravascular lymphomatosis: clinical, CT, and PET findings, correlation of CT and pathologic results, and survival outcome. *Radiology* 2016; 280: 602-10
- 11) Kotake T, Kosugi S, Takimoto T, et al: Intravascular large B-cell lymphoma presenting pulmonary arterial hypertension as an initial manifestation. *Intern Med* 2010; 49: 51-4
- 12) 管剛, 御前隆: 血管内リンパ腫の FDG-PET による診断. *PET Journal* 2015; 32: 33-5
- 13) 河井康孝, 中村友彦, 小栗満, 他: 自然寛解が示唆された血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. *日呼吸会誌* 2015; 4: 298-302
- 14) 高橋良平, 西川正憲, 能美夫彌子, 他: 自覚症状が自然軽快し, 再燃時に経気管支肺生検で確定診断した血管内悪性リンパ腫の 1 例. *日呼吸会誌* 2010; 48: 825-30
- 15) Stroup RM, Sheibani K, Moncada A, et al: Angiotropic (intravascular) large cell lymphoma. A clinicopathologic study of seven cases with unique clinical presentations. *Cancer* 1990; 66: 1781-8

A case of pulmonary intravascular large B-cell lymphoma evaluated by ^{18}F -FDG-PET/CT

Yoko AKAGAWA¹⁾, Hideki OTSUKA²⁾, Norio ONISHI¹⁾, Hayato TANI¹⁾, Naoto UYAMA¹⁾,
Katsuya TAKECHI¹⁾, Mitsuhiro KINOSHITA¹⁾, Kyosuke OSAKI¹⁾, Hirofumi BEKKU³⁾, Naoko ISHIBASHI³⁾,
Tomoko HARA³⁾, Keiji OZAKI³⁾, Tetsuya GOTO³⁾, Michiko YAMASHITA⁴⁾, Hidehisa HORIGUCHI⁵⁾

- 1) Division of Radiology, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Medical Imaging/Nuclear Medicine, Tokushima Graduate School
- 3) Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital
- 4) Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital
- 5) Division of Pathology, Tokushima Municipal Hospital

A ground-glass opacity (GGO) was detected on CT in the superior lobe of the right lung in an 87-year-old man during an annual follow-up examination after ascending aorta surgery by cardiovascular division. He had no symptoms and was therefore followed up without therapy, as he exhibited only a slight inflammatory change. Approximately 6 months later, he developed dyspnea, and the GGO was found to have spread widely in the bilateral lungs. Antibiotics were administered intravenously as treatment for pneumonia; however, the GGO showed no improvement. The possibility of non-specific interstitial pneumonia was suspected. Transbronchial lung biopsy was performed, which led to a diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL). ^{18}F -FDG-PET/CT showed an area of high uptake that corresponded with the GGO (SUVmax 5.2), which supported the diagnosis of IVLBCL. Rituximab alone was administered as chemotherapy, in consideration of the patient's advanced age; this approach achieved a good curative effect. ^{18}F -FDG-PET/CT after chemotherapy showed regression of the FDG-positive GGO and was useful for judging the treatment effect.

Key words: ^{18}F -FDG-PET/CT, IVLBCL, TBLB

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 24:66–72, 2019
