

05_0000000B0000000(IVLBCL)

□□□□□□B□□□□□(IVLBCL)

[illegible]

Image

第5回

血管内大細胞型B細胞リンパ腫
(IVLBCL)

監修 末永 孝生 先生 亀田総合病院 血液腫瘍内科 部長

このシリーズでは、『血液内科医が外来で遭遇しうる疾患』をコンパクトに紹介します。
第5回は血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (IVLBCL) について、亀田総合病院の末永 孝生先生に解説いただきました。

SUMMARY

- 血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (IVLBCL) は、悪性リンパ腫に通常みられるリンパ節腫脹や腫瘍形成を欠き、発熱や意識障害、血清LDH値上昇や血球減少などの非特異的所見を示すことから、診断が困難なことが多い。
- 皮膚は骨髄に並ぶIVLBCLの重要な罹患臓器であり、診断におけるランダム皮膚生検 (RSB) の有用性が示されている。早期に疾患を想定し、生検検体の病理学的評価を迅速に進める必要がある。
- IVLBCLの病変は真皮下の脂肪組織にある血管にみられるため、RSBでは皮下脂肪組織を含む生検を依頼する必要がある。

1. IVLBCLの概要

血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma: IVLBCL) は、全身の細小血管内に腫瘍細胞が増殖するまれな節外性大細胞型リンパ腫の一種である¹。近年、IVLBCLの疾患概念の普及が進んでいるが、一般的に悪性リンパ腫で見られるリンパ節腫脹や腫瘍性病変を欠くこと、また、非特異的で多彩な症候を示すことから、診断はしばしば困難である。近年ランダム皮膚生検 (random skin biopsy: RSB) の有用性が示されており、最近ではリキッドバイオプシーの有用性も検討されている。

2. IVLBCLの症状・所見

当施設において1999年8月から2019年3月までの約20年間にIVLBCLの診断を受けた42例の患者背景を表1に示す²。診断時の

年齢中央値は73歳 (範囲48～90歳) であり、男女差はみられなかった。

IVLBCL患者では、悪性リンパ腫において通常みられるリンパ節腫脹や腫瘍性病変を欠く一方で、発熱、意識障害、低酸素血症、種々の神経症状など多様な症状がみられる。また、貧血や血小板減少、低アルブミン血

表1 IVLBCL 患者の主な臨床所見

臨床的特徴		n=42
年齢, 歳, 中央値 (範囲)		73 (48~90)
性別, 男性 n (%)		22 (52.4)
症状	発熱 n (%)	41 (97.6)
	意識障害 n (%)	19 (45.2)
	皮疹 n (%)	6 (14.3)
検査所見	貧血 (Hb<11g/dL) n (%)	29 (69.0)
	血小板数減少 (<12×10 ⁴ /μL) n (%)	34 (81.0)
	低酸素血症 (SpO ₂ ≤ 95%) n (%)	32/40 (80.0)
	血清アルブミン値, g/dL, 中央値 (範囲)	2.2 (1.4~3.3)
	血清LDH値, U/L, 中央値 (範囲)	934 (412~4,610)
	sIL-2R, U/mL, 中央値 (範囲)	6,886 (1,920~32,412)
	血清フェリチン値, μg/L, 中央値 (範囲)	1,215 (109~15,920)
CT所見	脾腫 n (%)	36 (85.7)
	副腎腫大 n (%)	11 (26.2)
	胸水 n (%)	15 (35.7)
	すりガラス状陰影 n (%)	10 (23.8)

Hb:ヘモグロビン, LDH:乳酸脱氢素酵素, sIL-2R:可溶性IL-2受容体 (文献2より作成)

Image

症、血清LDH値上昇、血清フェリチン高値、可溶性IL-2受容体 (sIL-2R) 高値などの臨床検査値異常を示す。いずれも非特異的な症状・所見であることがIVLBCLの診断を困難にしているが、急速に病状が悪化する症例もみられることから、早期に疾患を想定し適切な病理診断を進めることが求められる。その症状の多様さから、呼吸器内科、脳神経内科などの診療科を受診し、精査目的あるいは入院加療目的で血液内科に紹介される場合もある。神経症状や臓器障害を伴う不明熱で、かつ貧血、血小板減少、血清LDH値上昇、sIL-2R高値などの異常を示す症例ではIVLBCLを疑う必要がある。

3. IVLBCLの診断

(1) 骨髓生検とRSB

IVLBCLの診断には、血管内における腫瘍細胞の増殖を組織学的に証明する必要がある。しかし、IVLBCLでは患者の全身状態が不良であることも多く、通常、肺、脾臓、副腎、脳などの深部にある罹患臓器に対する生検は難しい。また、血小板減少が高度な場合には侵襲的な生検を避ける必要も生じる。他方、検体中に腫瘍細胞が確認されず、診断までに複数回の生検を要することもある。

IVLBCLにおける生検部位は骨髓および皮膚が多い。血球減少などを契機に血液内科に紹介となり骨髓生検でIVLBCLと診断される場合もある。骨髓生検では類洞に沿って腫瘍細胞が浸潤する類洞内パターン (intrasinusoidal pattern) を確認する必要がある。なお、IVLBCLが想定される場合には、骨髓生検に並行してRSBの施行を考慮することが望ましく、生検検体の病理学的評価を迅速に進めることが必要である。

皮膚は骨髓に並ぶIVLBCLの重要な罹患臓器であり、近年RSBが早期診断に用いられている。皮疹などの皮膚病変を認める場合にはその部位から検体を採取するが、ランダムという名称が示す通り、RSBは皮疹のない、一見正常に見える皮膚からの生検によっても診断が可能である。なお、後述するように、IVLBCLでは真皮下の脂肪組織における細小血管に病変が存在すること

から、RSBでは細小血管を含む脂肪組織の生検が重要である。生検部位としては皮下脂肪の多い大腿部、腹部、上腕部が選択されることが多い。通常3～5ヵ所程度から検体を採取する。

われわれはIVLBCLの診断におけるRSBの特性を明らかにするため、当施設において2006年6月から2018年8月までの間にRSBを施行された111例 (RSB施行114件) についてレトロスペクティブに解析を行い、その結果を報告した³。111例中33例が最終的にIVLBCLと診断され、これら33例のうち、26例は1回目のRSBで腫瘍細胞が認められた。RSBの診断感度は77.8%、特異度は98.7%であり、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ96.6%、90.6%であった。また、RSB陽性例とRSB陰性例を比較し、ROC曲線を用いて6項目の予測因子を抽出した。この6項目は、①発熱 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)、②意識障害、③経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2) 低下 ($\leq 95\%$)、④血小板減少 ($< 12 \times 10^4 / \mu\text{L}$)、⑤血清LDH高値 ($> 800 \text{ U/L}$)、⑥sIL-2R高値 ($> 5,000 \text{ U/mL}$) である。これら6項目のうち該当する項目数別にRSB陽性例の割合をみると、該当項目なし、1項目該当および2項目該当の症例ではRSB陽性例はみられず、3項目では30.0%、4項目では36.4%、5項目では45.5%、6項目では83.3%がRSB陽性であり、該当項目が多いほどRSB陽性率が高いことが示された (図1)。この結果は

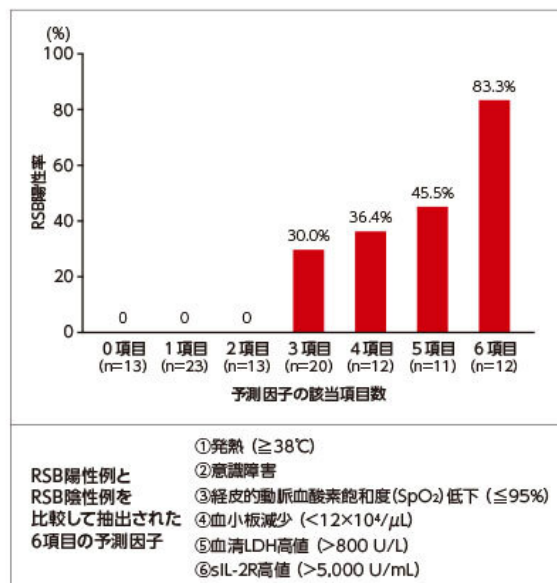


図1 IVLBCLを予測する因子の該当項目数とRSB陽性率

(文献3より作成)

Image

IVLBCLを疑う症例において、病変の検索を行う際にRSB施行の要否を検討するための参考となると考えられる。

なお、欧米からはIVLBCLの診断におけるRSBの有用性について限定的であるとする報告もみられる^{4,5}。この点については、欧米での検討に使用されるパンチ生検の深度が4～5mm程度と比較的浅く、細小血管を多く含む真皮下の脂肪組織を十分に採取できていなかった可能性も考えられる。われわれの検討では、IVLBCLでは真皮下の脂肪組織にある血管に病変が存在することが多く、IVLBCL患者25例からRSBで得られた82検体のうち38検体(46.3%)において真皮下の脂肪組織にのみ腫瘍細胞が認められた⁶。この結果からは、RSBでは皮下脂肪組織を含む生検を依頼することが重要であると考えられる。ただし、RSBの最適な手技については議論のあるところであり、汎血球

減少のみられる症例や全身状態が不良な症例ではパンチ生検も選択肢となりうる。図2に皮下脂肪組織において腫瘍細胞を認めた病理像を示す³。

また、当施設においてRSBにより診断されたIVLBCL 30例について骨髓生検の結果をレトロスペクティブに検討したところ、18例(60.0%)に骨髓浸潤を認めたが、類洞内パターン(血管外漏出を伴わないか、または極小)が5例、類洞内パターン(散在性/間質性の血管外漏出を伴うもの)が8例、節性/びまん性パターンが5例であり、12例は骨髓生検陰性であった⁷。このように、IVLBCLの骨髓像は多様であり、しばしばRSBなど他の組織における病理像と一致しない点に注意が必要である。

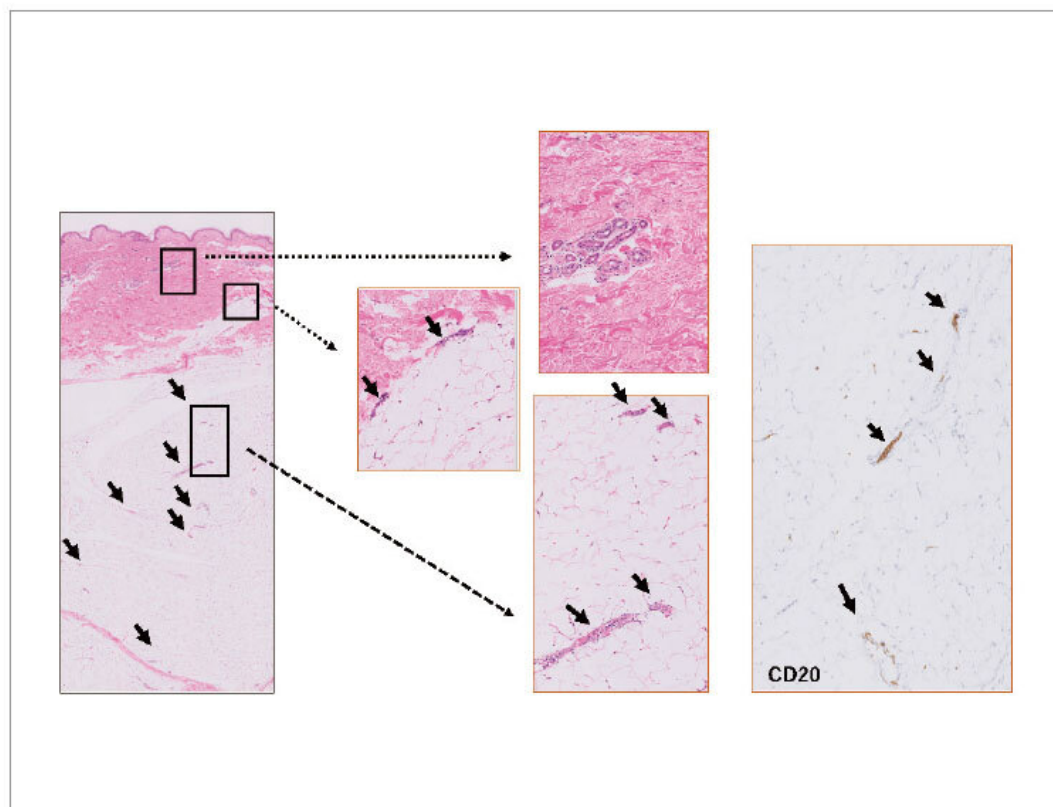


図2 皮下脂肪組織において腫瘍細胞を認めたIVLBCL症例の病理像

矢印は病変部を示す。(文献3より引用)

Image

(2) 画像診断

当施設では、IVLBCLが疑われる患者に対し、組織学的な検索に加え、CT、PET-CT、頭部MRIなどの画像診断を積極的に実施している。節性病変の欠如、脾腫や副腎腫大、PET-CTでの脾臓、副腎、骨髄などへのFDGの集積はIVLBCLの存在を疑う所見となりうる。また、われわれがIVLBCL患者33例を対象に行った検討では、頭部MRIでの異常所見の頻度が高く(87.9%)、なかでもT2強調画像では、意識障害の有無にかかわらず橋において高率(57.6%)に高信号が認められた⁸。この点はIVLBCLを疑う患者において重要な所見であると考えられる。

(3) リキッドバイオプシー

RSBなどの生検は診断に有用ではあるものの、その診断感度は80%程度であることから、診断確定までに複数回の生検を要する場合もある。最近、IVLBCLの診断においてもリキッドバイオプシーが有用である可能性が示されている。SueharaらはIVLBCL患者の末梢血中の遊離DNAを解析し、IVLBCLではMYD88変異とCD79B変異が高頻度に見られることを報告しており⁹、これらの変異が腫瘍化に関与している可能性が示唆される。現在、悪性リンパ腫が疑われる不明熱患者を対象にリキッドバイオプシーの診断的有用性を評価する臨床研究が実施されており、その結果が待たれる。

4. IVLBCLの治療

IVLBCLに対する標準治療は確立されておらず、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)に準じた抗CD20抗体併用化学療法が選択されている。これは本邦のIVLBCL患者109例を対象としたレトロスペクティブな研究¹⁰に基づくものであるが、診断時に中枢神経病変を有していない患者においても3年時点で約25%に中枢神経への進展・再発が認められた(診断時に中枢神経病変を有していた患者では1年時点で25%に中枢神経再発を認めた)。

最近、診断時に明らかな中枢神経病変の認められない未治療のIVLBCL患者37例に対して抗CD20モノクローナル抗体併用化学療法と大量葉酸代謝拮抗剤併用化学療法(葉酸代謝拮抗剤髄腔内投与も併用)を行ったシングルアームのプロスペクティブな臨床試験の結果が示され、2年間の無増悪生存率は76%、全生存率は92%、中枢神経進展・再発累積割合は3%であったことが報告されており¹¹、当面の治療選択肢の1つとなるものと考えられる。

他方、診断時に中枢神経病変のみられる患者については現時点では標準治療は確立しておらず、今後の検討課題となっている。

文献

1. Nakamura S, et al. WHO Classification of Tumors: Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th ed. IARC, 2017.
2. Matsue K, et al. Br J Haematol 2019; 187: 328-336.
3. Matsue K, et al. Blood 2019; 133: 1257-1259.
4. Cho HG, et al. Acta Haematol 2017; 138: 33-38.
5. Brunet V, et al. Medicine (Baltimore) 2017; 96: 5 (e5985).
6. Enzan N, et al. Br J Dermatol 2019; 181: 200-201.
7. Matsue K, et al. eJHaem 2020; 1: 281-285.
8. Abe Y, et al. Ann Hematol 2018; 97: 2345-2352.
9. Suehara Y, et al. Haematologica 2018; 103: e241-e244.
10. Shimada K, et al. Cancer Sci 2010; 101: 1480-1486.
11. Shimada K, et al. Lancet Oncol 2020; 21: 593-602.



Source URL:

https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem_mailservice/raredisease_ivlbcl