

報 告

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に、M 蛋白血症と免疫性血小板減少症 (ITP) を併発し、化学療法により血小板数の増加が得られた 1 例

東京女子医科大学医学部血液内科学 (主任: 泉二 登志子教授)

ワタナベ	アヤ	イマイ	ヨウイチ	シムラ	ハナエ	タナカ	ノリナ	ミツハシケンジロウ
渡邊	彩	今井	陽一	志村	華絵	田中	紀奈	三橋健次郎
カザマ	ヒロシ	シセキ	マサユキ	モリ	ナオキ	テラムラ	マサナオ	モトジトシコ
風間	啓至	志関	雅幸	森	直樹	寺村	正尚	泉二登志子

(受理 平成 25 年 3 月 26 日)

Thrombocytopenia Was Improved by Chemotherapy for Diffuse Large B-cell Lymphoma Attended with Monoclonal Gammopathy and Immune Thrombocytopenia

Aya WATANABE, Yoichi IMAI, Hanae SHIMURA, Norina TANAKA,
Kenjiro MITSUHASHI, Hiroshi KAZAMA, Masayuki SHISEKI, Naoki MORI,
Masanao TERAMURA and Toshiko MOTOJI

Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

A 76-years-old male was diagnosed with immune thrombocytopenia (ITP) with a high level of PAIgG. He was referred to our hospital because of persistent fever and edema. He also showed right axillary lymph node swelling and right pleural effusion. An FDG-PET/CT study showed the increased uptake of FDG in an abdominal mass and multiple lymph node swelling. His platelet count was $22 \times 10^9/L$. His white cell count was normal but there were atypical lymphocytes like plasma cells in the peripheral blood. Monoclonal protein (IgA- λ) was observed on immunoelectrophoresis. He was admitted to our hospital and treated with oral prednisolone. His thrombocytopenia improved slightly (platelet count: $46 \times 10^9/L$). Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the abdominal lymph node was performed, and pathological examination of the specimen revealed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). A bone marrow biopsy revealed no infiltration of lymphoma, while plasma cells increased to 7.5% in the bone marrow. He was diagnosed with DLBCL stage IIIA with monoclonal gammopathy, and treatment with chemotherapy was started. After treatment, his platelet count increased to $100 \times 10^9/L$ with improvement of the lymphoma. We suggest that immunological abnormality involved with lymphoma induced monoclonal gammopathy and ITP in this patient. We report an unusual presentation of DLBCL with monoclonal gammopathy and ITP. This case supports chemotherapy as an effective modality to improve thrombocytopenia with lymphoma.

Key Words: diffuse large B-cell lymphoma, monoclonal gammopathy, immune thrombocytopenia, PAIgG

緒 言

悪性リンパ腫は、しばしば M 蛋白血症を併発する。また、免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia: ITP) や自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia: AIHA) などの免疫異常を伴う場合があることも知られている。我々は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) に、M 蛋白血症と血小板減少

を合併した症例を経験した。本症例では、DLBCL に対し化学療法を行ったところ、リンパ腫の改善に伴い、M 蛋白と血小板関連 IgG (platelet associated IgG: PAIgG) が減少し、血小板数の増加がみられた。早期の化学療法開始により、重篤な有害事象の発現はなく血小板減少の改善が得られたので報告する。

Table Laboratory findings at admission

Complete blood count	Biochemistry	
WBC 8,950 / μ l	TP	7.6 g/dl
Neut 81.5 %	Alb	2.6 g/dl
Lymph 7.5 %	T-Bil	0.7 mg/dl
Plasma 4.0 %	AST	98 IU/L
RBC 353×10^4 / μ l	ALT	53 IU/L
Hb 11.4 g/dl	LDH	389 IU/L
Ht 33.9 %	ALP	1,014 IU/L
MCV 96.0 fl	BUN	21.0 mg/dl
MCHC 33.6 %	Cr	0.74 mg/dl
Plt 1.7×10^4 / μ l	UA	5.0 mg/dl
	Na	129 mEq/L
	K	4.0 mEq/L
	Cl	99 mEq/L
	Ca	8.1 mg/dl
	CRP	5.56 mg/dl
	IgG	750 mg/dl
	IgA	2,720 mg/dl
	IgM	161 mg/dl
	PAIgG	186 ng/ 10^7 cells
	sIL-2R	4,880 U/ml
	IL-6	5.1 pg/ml
	Anti-glycoprotein IIb-IIIa Ab-producing B cells	1.3 / 10^6 B-cells
	immunoelectrophoresis	Monoclonal protein (IgA- λ)

症 例

患者：76歳，男性。

主訴：発熱，倦怠感。

既往歴：1984年 濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma：FL) (CHOP療法6コース+シクロホスファミド維持療法)，1984年 胆石 (胆嚢摘出術)。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012年2月に37℃台の発熱が出現した。3月に健診でWBC 7,500/ μ l，Hb 15.8g/dl，Plt 10.4万/ μ lと血小板減少を指摘された。4月に近医を受診するも原因不明であり，39℃台の発熱と，Plt 3.3万/ μ lと血小板減少の進行を認めた。他院を紹介され，39℃台の発熱，Plt 2.4万/ μ lとさらに血小板減少の進行を認め，PAIgG 198ng/ 10^7 cellsと高値であり，骨髓検査では巨核球数は62/ μ lと保たれており，ITPと診断された。ピロリ菌は陰性であったが除菌治療を行われ，血小板数は3.8万/ μ lと軽度上昇するも微熱の継続を認め，その後下肢の浮腫も出現し，東京女子医科大学病院血液内科を紹介受診した。理学的所見では右腋窩リンパ節腫脹を認め，血小板数は2.2万/ μ l，胸部レントゲン検査で右胸水を認めた。PET/CT検査でFDG集積を伴う腹部腫瘤と多発リンパ節腫大を認めた。また末梢血中に形質細胞様異型リンパ球を認めた。さらにIgA 2,720mg/dl，

M蛋白血症 (IgA- λ) を認め，骨髓検査で形質細胞が4.5%と軽度増加を認めたため，精査目的にて当科入院となった。

入院時現症：身長165.5cm，体重75.0kg，体温38.5℃，血圧135/76mmHg，脈拍90/min，SpO₂ 90% (room air)。意識清明，紫斑なし，表在リンパ節は右頸部に5mm大を1個，右腋窩に30mm大を1個，右鼠径部に5mm大を1個触知した。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし。心音，呼吸音は異常なし。腹部膨満あり，肝脾触知せず，両側下腿浮腫著明。

入院時検査所見 (Table)：Plt 1.7万/ μ lと血小板減少を認め，末梢血への形質細胞の出現，血清IgA 2,720mg/dl，PAIgG 186ng/ 10^7 cells，sIL-2R 4,880U/mlと上昇を認めた。胸部レントゲンでは右胸水を認めた。

入院後経過 (Fig. 1)：入院時，38℃以上の発熱が継続しており，低酸素血症と著明な血小板低下を認めた。免疫学的機序による血小板減少の増悪と考え，第2病日よりプレドニゾロン (prednisolone：PSL) 30mg/dayの内服を開始した。また感染の可能性も否定はできず，抗菌薬投与も同時に開始した。第3病日には36℃台への解熱，低酸素血症の改善が得られたが，血小板数は輸血を行うも2万/ μ l台と依然低値のため，第6病日よりPSL 60mg/dayに増量し

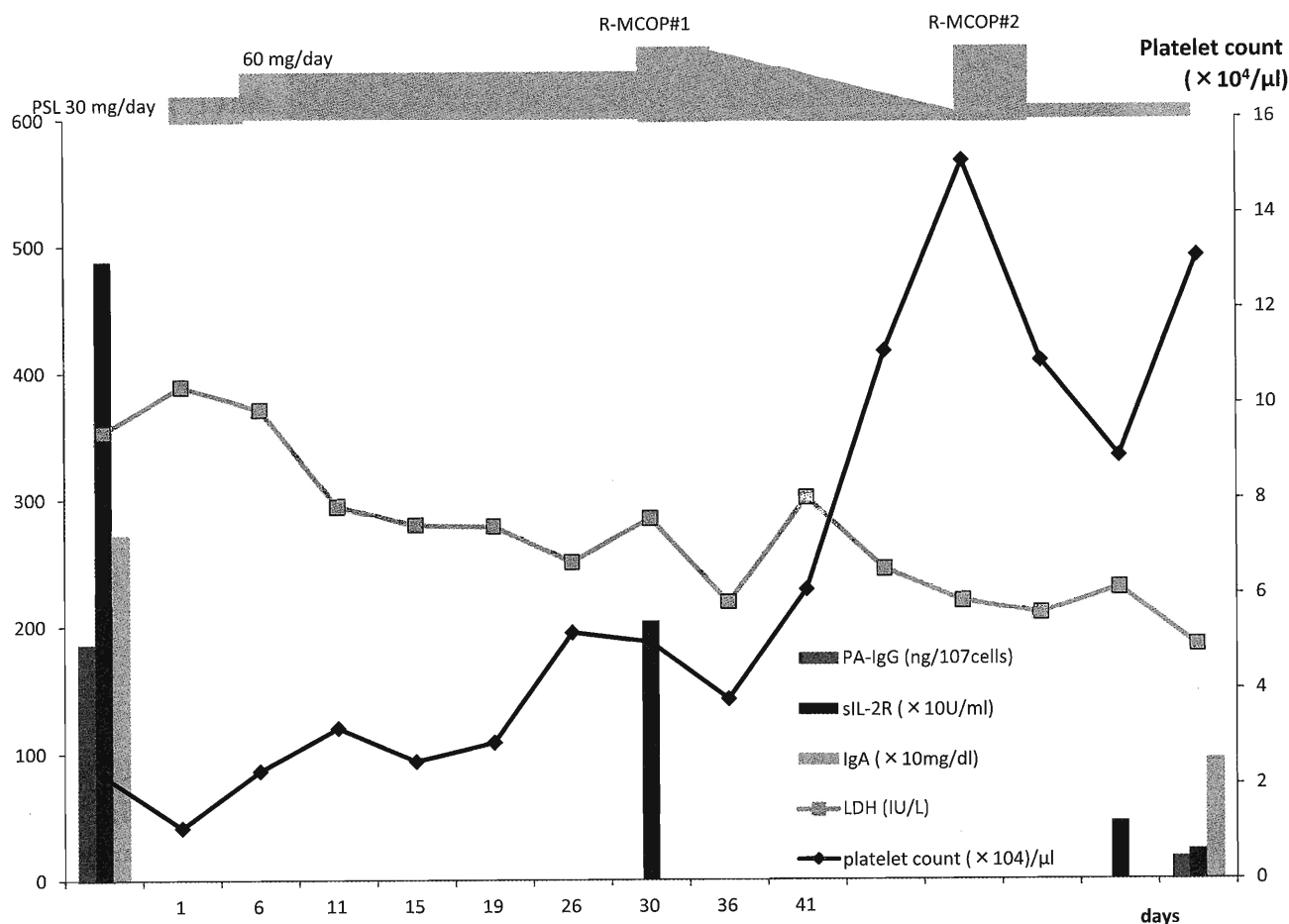


Fig. 1 Clinical course of the patient. After R-MCOP chemotherapy, the platelet count increased and level of LDH, sIL-2R, PAIgG, and serum IgA decreased.
R-MCOP: rituximab, mitoxantrone hydrochloride, cyclophosphamide, and prednisolone.

た。その後、血小板数は4万/ μl 台へ上昇した。IgAは2,720mg/dlと高値であり、免疫電気泳動でM蛋白血症 (IgA- λ) を認めた (Fig. 2)。右鼠径部よりリンパ節生検を行ったが悪性所見は得られず、上部消化管内視鏡超音波ガイド下腹部リンパ節生検を行った。その結果、大型のリンパ球様細胞が密に分布し、核小体明瞭で不整な形態を示し、一部に小型のリンパ球様細胞も認めた。表面マーカー検査では、免疫組織染色でCD20+, CD79a+, CD3-, CD5-, フローサイトメトリーでCD3+, CD19+, CD20+, λ 鎖優位のlight chain restriction+, FMC-7+であった。以上より、濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma) から形質転換したDLBCLと診断した。染色体検査は分裂像が得られず分析不可であった。骨髓検査では、リンパ腫の浸潤は認められなかったが形質細胞は7.5%と増加していた (Fig. 3)。これらの結果よりM蛋白血症を合併するDLBCL stage IIIBと診断した。治療は濾胞性リンパ腫に対するCHOP

療法の既往がありドキソルビシンの累積総投与量は220mg/ m^2 であるため、ドキソルビシンによる心毒性を避けR-MCOP (リツキシマブ, ミトキサントロン塩酸塩, シクロホスファミド, ビンクリスチン硫酸塩, プレドニゾロン) 療法を、高齢であることを考慮し標準投与量の80%で開始した (day 1; ミトキサントロン塩酸塩13mg, シクロホスファミド970mg, ビンクリスチン硫酸塩1.8mg, day 1~5; プレドニゾロン80mg, day 5; リツキシマブ600mg)。腫瘍量が多いためリツキシマブはday 5に投与した。治療開始後、LDHの低下とともに血小板数は徐々に上昇し、R-MCOP療法day 19には血小板数10万/ μl 以上に上昇した。退院後、外来でR-MCOP療法を継続し、3コース目終了時にはPA IgG 18ng/10⁷cellsに低下し、血小板数は10万/ μl 台で経過しており、M蛋白血症もIgA 954mg/dlと改善を認めた。現在もR-MCOP療法を継続中である。

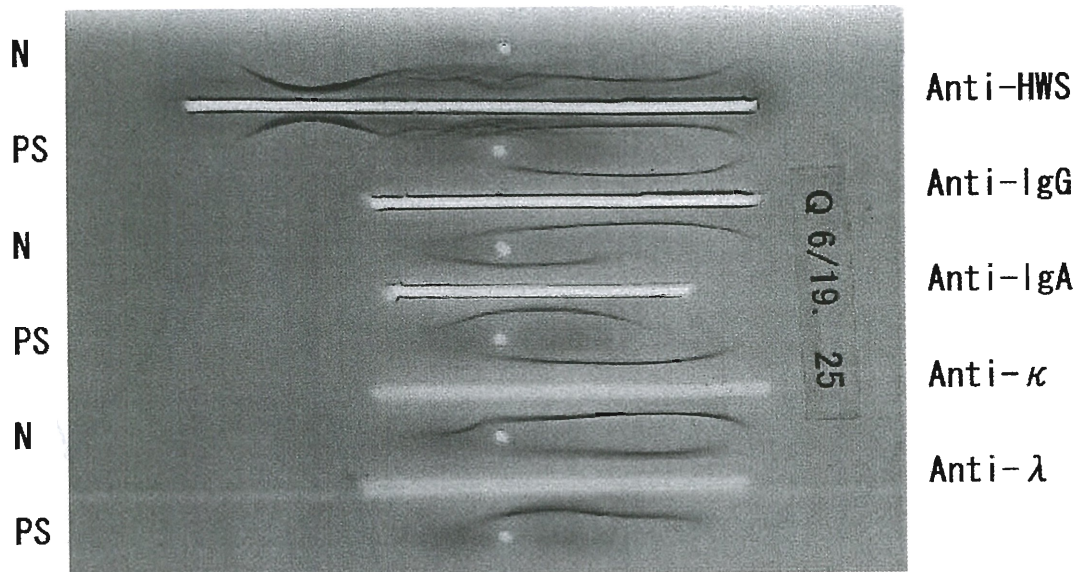


Fig. 2 Immunoelectrophoresis. Monoclonal protein (IgA- λ) was observed.
N: Normal serum, PS: Patient's sample

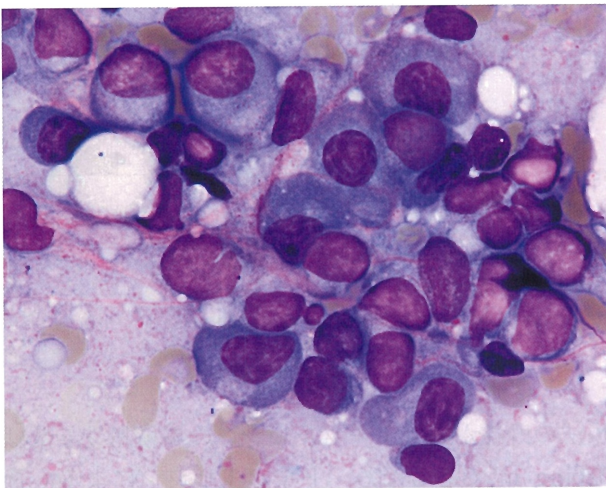


Fig. 3 Bone marrow aspiration smears. An increase in plasma cells was observed in the bone marrow. (May-Giemsa stain $\times 1,000$)

考 察

本症例では病理所見で大小のリンパ球様細胞を認めた。辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (marginal zone B-cell lymphoma : MZL) やリンパ形質細胞リンパ腫 (lymphoplasmacytic lymphoma : LPL) の可能性も考えられたが、主に大型の細胞であり形質細胞様リンパ球の混在はなく、DLBCL と診断した。小リンパ球様細胞が存在している理由として、FL の既往があることから、FL から DLBCL に形質転換した可能性が最も考えられた。本症例において、M 蛋白血症および ITP を合併した機序は明らかでないが、DLBCL による免疫異常によりこれらが合併したことが考え

られる。

悪性リンパ腫には、ITP などの自己免疫異常が合併することがしばしば報告されている。造血器腫瘍の中で慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia : CLL) には 1.0~5.0%、ホジキンリンパ腫には 0.2~1.0%、非ホジキンリンパ腫はそれらに次いで ITP の合併が多く、The British National Lymphoma Investigation Registry は非ホジキンリンパ腫の 0.76% に ITP の合併を認めたと報告している¹⁾。

悪性リンパ腫に二次性 ITP が合併する機序としては、PAIgG などの抗血小板抗体が陽性であることが多いこと、リンパ腫に対する化学療法後に血小板数が増加し、その際に PAIgG の低下を認めることから、リンパ腫細胞が直接あるいは間接的に抗血小板抗体の産生に関わっている可能性が考えられている。

Hauswirth らは、二次性 ITP に対する治療としては、ITP に対する第一選択の治療法であるステロイド療法²⁾や高用量 γ グロブリン療法では、寛解に至っても再発する例が多く、悪性リンパ腫に対する化学療法が奏効すれば、ITP も完全寛解を維持できる例が多いと報告している³⁾。この理由として、ITP の第二選択の治療にもリツキシマブやビンクリスチン硫酸塩が含まれることから、R-CHOP などの化学療法が悪性リンパ腫と ITP の両方に同時に効果があると考えられる。

悪性リンパ腫と M 蛋白血症、ITP の両疾患の合併

は極めて稀であり、我々が調べた限り、Murakamiら⁴⁾による脾辺縁帯B細胞性リンパ腫の1症例にM蛋白血症とEvans症候群が併発した報告のみである。この症例では治療として、脾摘出術とCHOP療法6コースを行い、貧血の改善と血小板数の上昇、PAIgGの陰性化、M蛋白血症の消失を認めている。我々の症例でも化学療法施行後に臨床症状の改善とLDHの低下、sIL-2Rの低下を認め、それに伴い血小板数の上昇、PAIgGの低下、M蛋白の低下を認めている。本症例の治療経過は悪性リンパ腫に合併した自己免疫性血小板減少症に対しては、ITPに対するステロイド療法よりも、リンパ腫に対する化学療法を速やかに行うべきであるというHauswirthらの治療戦略を支持するものであると考える。

結 論

DLBCLにM蛋白血症、ITPを合併した極めて稀な症例を報告した。M蛋白血症、ITPはDLBCLに対する化学療法が有効であった。

文 献

- 1) **Cines DB, Bussel JB, Liebman HA et al:** The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* **113**: 6511-6521, 2009
- 2) **Prlvan D, Stasi R, Newland AC et al:** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* **115**: 168-186, 2010
- 3) **Hauswirth AW, Skrabbs C, Schutzinger C et al:** Autoimmune thrombocytopenia in non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* **93**: 447-450, 2008
- 4) **Murakami H, Irisawa H, Saitoh T et al:** Immunological Abnormalities in Splenic Marginal Zone Cell Lymphoma. *American Journal of Hematology* **56**: 173-178, 1997