

報 告

## 血球貪食症候群で発症し抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を呈した 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫

<sup>1</sup>東京都保健医療公社多摩北部医療センター血液内科<sup>2</sup>東京女子医科大学医学部血液内科学

モトムラサユリ ムライ ヨシロウ コバヤシ ショウコ ヒダイ ヒロコ  
 本村小百合<sup>1,2</sup>・村井 善郎<sup>1</sup>・小林 祥子<sup>1,2</sup>・日台 裕子<sup>1,2</sup>  
 ツツミ ヒサシ テラムラ マサナオ モトジト ショコ  
 堤 久<sup>1</sup>・寺村 正尚<sup>2</sup>・泉二登志子<sup>2</sup>

(受理 平成25年1月29日)

### Intravascular Large B-cell Lymphoma with Hemophagocytic Syndrome Associated with the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone: A Case Report

Sayuri MOTOMURA<sup>1,2</sup>, Yoshiro MURAI<sup>1</sup>, Shoko KOBAYASHI<sup>1,2</sup>, Hiroko HIDAI<sup>1,2</sup>,  
 Hisashi TSUTSUMI<sup>1</sup>, Masanao TERAMURA<sup>2</sup> and Toshiko MOTOJI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, Tama-Hokubu Medical Center<sup>2</sup>Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Here we report the case of a 61-year-old man suffering from intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) associated with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) with no history of chest disease and drug usage. The subject was admitted to our hospital complaining of fever. Laboratory investigations revealed pancytopenia and hyponatremia. Bone marrow examination revealed hemophagocytosis and infiltration by lymphoma cells, and hemophagocytic syndrome and IVLBCL were diagnosed. Serum osmolality was low, and urinary excretion of sodium was high. Furthermore, the antidiuretic hormone level was normal under low serum osmolality. No adrenal insufficiency and hypothyroidism were observed. He was diagnosed with SIADH. Because these abnormalities did not improve after fluid restriction or steroid pulse therapy, the patient was treated with rituximab-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) therapy; subsequently, fever, pancytopenia, and SIADH improved. However, at the time of relapse, fever, pancytopenia, and hyponatremia became exacerbated, but improved after CHOP therapy. In this case, these abnormalities did not improve by fluid restriction, but disappeared after chemotherapy and reappeared during the periods of disease progression.

**Key Words:** intravascular large B-cell lymphoma, hemophagocytic syndrome, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone

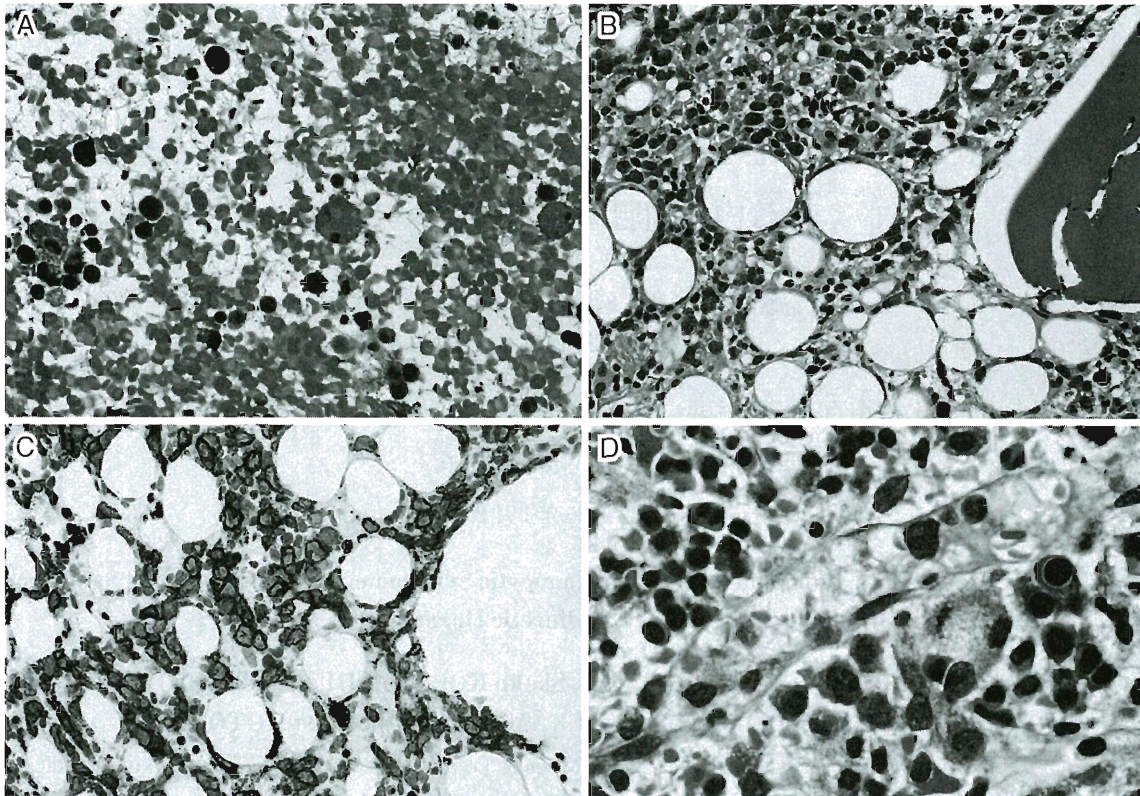
### 緒 言

悪性リンパ腫には血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome : HPS) を合併することがあり<sup>1,2)</sup>, 加えて抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone : SIADH) を合併した例は散見される<sup>3)~5)</sup>. 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma : IVLBCL) の Asian-variant は

IVLBCL の中で HPS を特徴とする病態であるが<sup>6)</sup>, Asian-variant IVLBCL に SIADH を合併した報告は今までに1割検例のみであり, 化学療法で改善した報告はなく稀である. 今回我々は HPS で発症し SIADH を呈し化学療法で改善した Asian-variant IVLBCL の症例を経験したので報告する.

### 症 例

患者 : 63 歳, 男性



**Fig. 1** Results of the bone marrow examination

(A) Hemophagocytosis in bone marrow. (hematoxylin-eosin stain 200×)

(B) Lymphoma cell infiltration in bone marrow. (hematoxylin-eosin stain 200×)

(C) Immunohistochemical staining of B cells. (Atypical Lymphoid cells are positive for CD79α 200×)

(D) Intravascular infiltration of lymphoma cells. (hematoxylin-eosin stain 400×)

**主訴**：発熱，汎血球減少

**既往歴**：60歳で帯状疱疹，60歳で大腸ポリープ（腺腫）にてポリペクトミー

**家族歴**：特記すべきことなし

**現病歴**：1ヵ月前より39～40度の発熱が出現し持続したため，多摩北部医療センター総合内科外来受診し，原因不明にて精査目的で血液内科第1回目入院をした。入院後汎血球減少を認めたため骨髓検査行いHPSと診断した。胸腹部CTでは脾腫を認めたがリンパ節腫脹は認めず。高熱，汎血球減少，低ナトリウム血症が進行したため，ステロイドパルス療法を施行したが改善せず，再度骨髓生検を行った。骨髓所見では組織球の増加と血球貪食像を認め（Fig. 1A），大型異型リンパ球が浸潤していた（Fig. 1B）。免疫染色ではB細胞マーカーであるCD20，CD79αが陽性であり（Fig. 1C），T細胞マーカーは陰性だった。B細胞型悪性リンパ腫と考えられ，骨髓の血管内に浸潤している像を認めたため（Fig. 1D），IVLBCLと診断した。フローサイトメトリーによる

表面マーカー解析ではCD5，CD19，CD20が陽性で，CD10，CD23が陰性であった。染色体分析では8，19番の染色体異常を含む複雑核型を認めた。

貧血，血小板減少，脾腫，腫瘤形成の欠如，HPSよりAsian-variant IVLBCLと診断した。臨床病期IV<sub>B</sub>，International Prognostic scoring system (IPSS)でhigh riskであった。リツキシマブ-CHOP療法（リツキシマブ（RTX），シクロフォスファミド，アドリアマイシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン）を行った。低ナトリウム血症は化学療法10日目には正常化し，発熱も消失し，汎血球減少も軽度の貧血のみとなった（Fig. 2）。RTX-CHOP療法2クール目を施行したが間質性肺炎合併し，メチルプレドニゾロンパルス療法行い改善した。RTXによるものを疑い，以後RTXは使用せず間質性肺炎の再燃もなく，CHOP療法を計6クール施行し終了した。CT上リンパ節腫脹なく，脾腫は残存したが，ガリウムシンチグラフィで取り込みの増加はなく，確認できない完全寛解（CRu）と判断した。発症の13ヵ月後よ

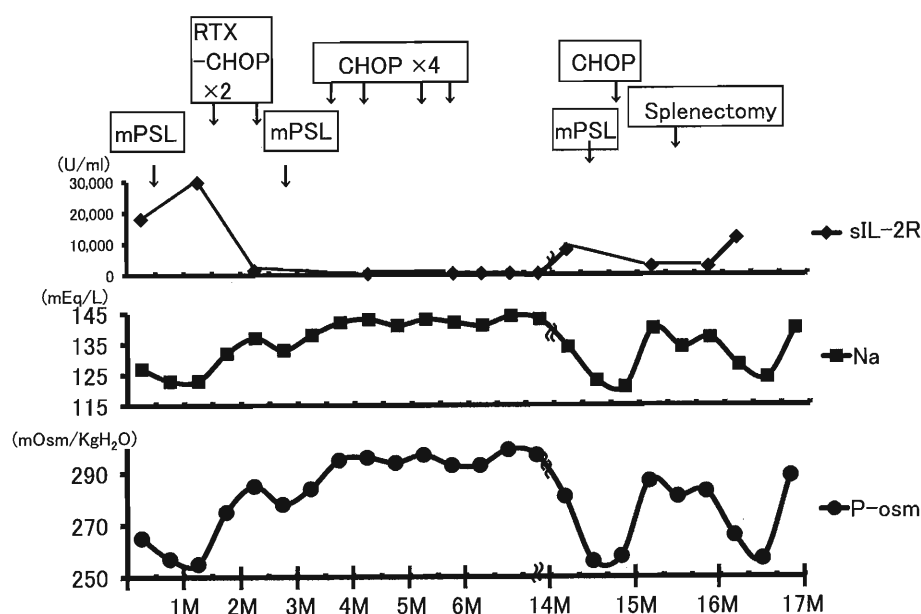


Fig. 2 Clinical course

mPSL: methylprednisolone pulse therapy, P-osm: serum osmolality

Table Laboratory examination on second admission

[Peripheral blood]		[Biochemistry]		[Serum]	
WBC	$3.7 \times 10^3 / \mu\text{l}$	TP	5.9 g/dl	IgG	823 mg/dl
Stab	1 %	Alb	3.0 g/dl	IgA	244 mg/dl
Seg	53 %	$\gamma\text{glb}$	15 %	IgM	18 mg/dl
Eosino	0 %	GOT	24 IU/L	ferritin	1,710 ng/ml
Baso	0 %	GPT	21 IU/L	sIL-2R	7,879 U/ml
Mono	22 %	LDH	351 IU/L	CEA	1.6 ng/ml
Lymph	24 %	ALP	271 IU/L	CA19-9	<2 U/ml
Villous lymphocyte	(-)	BUN	15.7 mg/dl	ANA	< $\times 40$
RBC	$356 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Cr	0.7 mg/dl	CH50	52 U/ml
Hb	10.5 g/dl	Na	134 mEq/L	PR3-ANCA	< $\times 10$
Ht	31.9 %	K	4.2 mEq/L	MPO-ANCA	< $\times 10$
Plt	$10.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Cl	99 mEq/L	KL-6	299 U/ml
Ret	0.3 %	BS	103 mg/dl	ADH	1.0 pg/ml
		CRP	5.41 mg/dl		
		P-osm	283 mOSM/KgH <sub>2</sub> O		
[Coagulation]		[Urine/Stool]			
PT	14.3 sec	pH	6.0		
PT-INR	1.13	Protein	(-)		
APTT	42.3 sec	Suger	(-)		
Fibrinogen	438 mg/dl	Urine-Na	130 mEq/L		
FDP	6.8 ng/ml				

り 38~39 度の発熱あり再入院した。

**入院時現症**：体温 38.2 度，脈拍 80/min，血圧 118/60mmHg，胸部，腹部異常所見なし，肝脾腫触知せず，表在リンパ節触知せず。浮腫なし。

**血液生化学検査 (Table)**：血液検査では軽度の汎血球減少を認めたが，入院後進行し WBC 700/ $\mu\text{l}$ ，Hb 6.6g/dl，Plt  $2.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$  まで低下した。生化学検査では LDH のアイソザイム 2,3 型優位の上昇と

CRP の上昇を認め，軽度の低ナトリウム血症を認めた。入院後血清ナトリウム値は 121mEq/L，血清浸透圧は 250mOSM/L まで低下した。凝固検査では軽度の PT，APTT の延長を認めたが DIC は認めなかった。尿中ナトリウム値は 130mEq/L と排泄量が増加していた。血清検査では血清フェリチン値 1,710 ng/ml，可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2R) 7,879U/ml と増加しており，膠原病関連検査，血液培養，結核

検査は陰性で、EBウイルス、サイトメガロウイルスを含む各種ウイルスは既感染パターンだった。血清浸透圧が250mOSM/Lと低値であるにもかかわらず、血清ADHは1.0pg/mlであった。血清クレアチニン値は正常で、コルチゾール(早朝)は23.0 $\mu$ g/dl、ACTHは40.2pg/mlで副腎不全は認めず、甲状腺機能も正常であった。CTでは脾腫を認めたのみでリンパ節腫脹を認めず、ガリウムシンチグラフィでは異常集積を認めなかった。頭部CT、頭部MRIでは異常所見を認めなかった。

骨髄所見では初発時と同様に血球貪食像、大型リンパ球の増加を認め、免疫染色ではCD20、CD79 $\alpha$ が陽性で、骨髄の血管内に浸潤している像を認めIVLBCLと診断した。リンパ節細胞のフローサイトメトリーによる表面マーカー染色体分析は初発時と同様であった。

**臨床経過** (Fig. 2) : 水制限を行ったが低ナトリウム血症は改善しなかった。ステロイドパルスを行ったが低ナトリウム血症、浸透圧の低下は進行し、可溶性IL-2レセプターも約30,000IU/Lまで上昇したため、CHOP療法を施行した。低ナトリウム血症、浸透圧低下は化学療法開始後7日目には正常化した。発熱も消失し、骨髄抑制からの回復後には汎血球減少も改善した。脾腫が残存するため、脾臓内の腫瘍残存を疑い脾臓摘出を行った。脾臓は白色髄の減少と髄外造血が認められ、リンパ腫細胞の浸潤は認めなかった。

## 考 察

Asian-variant IVLBCLはMuraseらによって提唱された疾患概念で<sup>7)</sup>、2008年のWHO分類においてもIVLBCLの亜型となっている<sup>8)</sup>。本邦ではIVLBCLの半分程度を占め<sup>9)</sup>、血球貪食症候群を特徴とし、しばしば汎血球減少症、肝脾腫を呈し、B症状、骨髄浸潤を約7割に認める<sup>9)</sup>。表面形質はCD19、CD20、CD79 $\alpha$ 、HLA-DRが陽性でCD10、CD23が陰性である<sup>7)</sup>。CD5はIVLBCLの38%に陽性で骨髄浸潤と血小板減少と関連し、CD5<sup>+</sup>CD10<sup>-</sup>IVLBCLは予後不良因子であると報告されている<sup>9)</sup>。本症例の表面マーカーはこれに合致していると考えられた。また骨髄浸潤の多いAsian-variant IVLBCLは8, 18, 19番の染色体異常が比較的多いと報告されており、本症例も8, 19番の染色体異常を認めた。従来予後不良で生前の診断は難しいとされていたが、リツキシマブ併用化学療法で寛解率、生存期間とも有意に改善している<sup>8)</sup>。

今日までに血液腫瘍にSIADHを合併し<sup>10)11)</sup>、さらにHPSを合併した例は報告されているが<sup>12)</sup>、非ホジキンリンパ腫にSIADHとHPSを合併した報告例は散見されるのみである。Watabeら<sup>9)</sup>はangiotropic lymphoma、現在のIVLBCLにHPSを合併し、肺梗塞と化学療法後にSIADHが発症した一剖検例を報告し、胸腔内病変や薬剤、リンパ腫の下垂体浸潤による機序を推察している。薬剤に関連する可能性のある報告では、nasal T cell lymphomaに化学療法後SIADHを合併した例<sup>3)</sup>、薬剤に関係ないものとしては、Anaplastic large cell lymphomaにSIADH、HPSを合併し水制限で血清ナトリウム値が正常化した例<sup>4)</sup>などが報告されている。近年IVLBCLにSIADHを合併した一例の報告もあるがHPSは合併しておらず、Non-Asian variant IVLBCLである<sup>13)</sup>。本症例はAsian-variant IVLBCLにHPS、SIADHを合併し、水制限で改善せず、病勢とともに増悪、改善を繰り返し、また薬剤性を疑わせる要素がない点で今までの報告と異なっている。

悪性リンパ腫とSIADHの合併の機序についてはいくつかの可能性が考えられる。IL-1 $\beta$ は視床下部を刺激しADHを産生させる<sup>14)</sup>と報告されており、リンパ腫に関連したサイトカインがADHの合成と放出をさせた可能性がありうる。第二にリンパ腫の下垂体浸潤によるものも考えられる<sup>5)</sup>。第三にビンカアルカロイドなどの投与直後に薬剤性のSIADHが起こることもある。本症例は直前の薬剤投与歴がなく、悪性リンパ腫が改善するとともにSIADHも改善したため、悪性リンパ腫に関連したサイトカインがADHの分泌を刺激した可能性や、画像診断上ははっきりしないが間脳下垂体系のリンパ腫細胞浸潤によりADH分泌の異常による可能性も考えられた。

## 結 論

本症例のように胸腔内病変や薬剤の使用歴もなくSIADHを合併し、水制限で改善せず、化学療法により改善し、再発により再燃、再治療により再び改善したAsian-variant IVLBCL症例は文献での報告例がなく稀であると考えられ報告した。

開示すべき利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Shimazaki C, Inaba T, Nakagawa M: B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Leuk Lymphoma* 38: 121-130, 2000
- 2) Ohno T, Miyake N, Hada S et al: Hemophagocytic syndrome in five patients with Epstein-Barr virus

- negative B-cell lymphoma. *Cancer* **82**: 1963–1972, 1998
- 3) **Chubachi A, Miura I, Hatano Y et al**: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in patients with lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol* **70**: 53–55, 1995
  - 4) **Demirkan F, Vural F, Ozsan GH et al**: Hemophagocytic syndrome associated with inappropriate secretion of antidiuretic hormone in lymphoma and acute myeloblastic leukemia: report of two cases. *Leuk Lymphoma* **42**: 1401–1404, 2001
  - 5) **Watabe R, Shibata K, Hirase N et al**: Angiotropic B-cell lymphoma with hemophagocytic syndrome associated with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann Hematol* **79**: 581–584, 2000
  - 6) 島田和之, 直江知樹, 木下朝博ほか: 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫診療の最近の進歩と今後の展望. *臨血* **51**: 445–453, 2010
  - 7) **Murase T, Nakamura S, Kawachi K et al**: An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approached to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* **111**: 826–834, 2000
  - 8) **Shimada K, Matsue K, Yamamoto K et al**: Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by IVL study group in Japan. *J Clin Oncol* **26**: 3189–3195, 2008
  - 9) **Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R et al**: Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood* **109**: 478–485, 2007
  - 10) **Eliakim R, Vertman E, Shinhar E**: Case report: syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in Hodgkin's disease. *Am J Med Sci* **291**: 126–127, 1986
  - 11) 新津 望, 志越 顕, 梅田正法ほか: ADH 不適切分泌症候群および自己免疫性溶血性貧血を合併した Lennert's lymphoma の 1 例. *臨血* **35**: 80–84, 1994
  - 12) 佐伯明子, 小笠原洋治, 大坪寛子ほか: SIADH, ネフローゼ症候群, 血球貪食症候群など多彩な病態を呈した急性骨髄単球性白血病. *臨血* **36**: 665–671, 1995
  - 13) **Morimoto K, Ogihara T, Shiomi T et al**: Intravascular large B-cell lymphoma with preceding syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Intern Med* **46**: 1569–1572, 2007
  - 14) **Li Z, Inenaga K, Kawano S et al**: Interleukin-1 beta directly excites hypothalamic supraoptic neurons in rats in vitro. *Neuroreport* **3**: 91–93, 1992