

【本症例へのアプローチ・経過】

この患者は MGH 初回入院時、[Petersdorf と Beeson による**不明熱の診断基準**]を満たしている：**38.2°C以上の複数回の発熱が 4 週以上続き、他院での精査で特定の診断がついていない。**

不明熱での general workupは、**病歴聴取、身体診察、血算、routine の血液生化学検査(肝機能検査を含む)、尿検査、各種培養、胸部 Xp、胸部・腹部 CT**である。

この患者での唯一の異常所見は、CT/Xp 上の一時的な肺の浸潤影 infiltrates だけだった。旅行歴から、マラリアや他の寄生虫疾患の可能性は上がったが、検査は陰性であった。熱はイブプロフェンに反応して下がった。

1 回目の MGH 入院から退院した 2 週間後、発熱はおさまり体重は再び増加していた。この時点で診断はついていなかった。**現在の医療機器の進歩にもかかわらず、1/3 もの不明熱患者には確定診断が決めてつけられていない**ということは、診断学の大家にとって屈辱的な事実である。この時点で、**厳重な経過観察 watchful-waiting** という戦略がとられた、なぜならば**積極的な精査をしても診断がつかない患者はたいがい改善するから**である。患者の生命予後に影響する重大疾患、特に**血液疾患に警戒を怠らない**ことが、“厳重な経過観察”期間の主要命題であった。

厳重な経過観察期間は、退院 3 週間後に終わりを迎えた：発熱、息切れ、低酸素血症が再燃した。再入院時、体重減少・発熱・発汗・時々の強直 rigors (イブプロフェンに反応(-))の症候があり、トランスアミナーゼの再上昇、直腸からの鮮血を混じた下痢、進行性の腎機能低下、再発した肺の浸潤影が存在した。

肺、肝、腎、消化管の症状があることは、鑑別診断の手掛かりとなる。

ここで**画像診断**をみる。再入院時の胸部 Xp: 肺容量低下、心拡大(-)、

翌日の**胸部 CT (Fig.1A)**: 葉間の隔壁肥厚、肺門部・気管分岐部下のリンパ節腫脹

が見られる。これらの所見は間質性肺水腫を示唆する(鑑別診断: 非典型的な感染症)。

4 日後、容態は悪化し、**再度の CT (Fig.1B)**: 前回と同じ所見に加え、**両側性の free-flowing な胸水と、右上葉・右肺底部の末梢にすりガラス状陰影**が出現した。この所見から、肺水腫と、multifocal な肺炎が示唆された。

翌日の **FDG-PET (Fig.2)** で、**両肺全体にわたる diffuse uptake** がみられた。CT 上の右上葉・右肺底部の陰影に相当する部分で顕著であった。一方で**リンパ節腫脹(肺門部・気管分岐部下)**では uptake(-)であった。

FDG-PET 上、**実質でのびまん性 uptake** は稀である。鑑別として、**ニューモシスチス肺炎、放射線肺臓炎、プレオマイシン肺臓炎、悪性腫瘍のリンパ管性転移、ARDS(acute respiratory distress syndrome)**が挙げられる。

Focal な実質での uptake は、新生物、感染、サルコイドーシス、誤嚥性肺炎、UIP(usual interstitial pneumonia)などでみられる。

☆不明熱 Fever of Unknown Origin の鑑別☆

《感染症》 —最初に考える原因—

バングラデシュ渡航歴は興味深く、徹底的な**微生物学的・血清学的検査**を行ったが原因究明には至らなかった。さらに、**focal な感染(腹部 CT で写る深部膿瘍、画像/臨床検査で見える副鼻腔炎、前立腺炎、歯科的感染など)**の存在証明はない。TEE(transesophageal echocardiogram: 経食道心エコー)を施行しているが、**感染性心内膜炎(IE)**は証明されなかった。これらの精密検査により、感染性疾患は unlikely と判断された。

《悪性腫瘍》 —2 番目に考えうる原因—

LDH 上昇、赤沈の高度上昇は、(特異的とはいえないものの)悪性腫瘍を示唆する。(編注:LDH についてはここで初めて記述された。)肺門部リンパ節腫脹(大きさにボーダーライン上)も存在した。しかしながら、身体診察上での所見(リンパ節腫脹や脾腫)は(-)、骨髓検査も正常である。転移性腫瘍の原発巣を検索しうる精査(胸腹部 CT、気管支鏡、下部内視鏡)によっても原因不明であった。所見には乏しく、悪性腫瘍の存在を rule in / rule out することはできなかった。

《自己免疫性疾患》 —3 番目のカテゴリー— 感染によらない炎症性疾患—

赤沈亢進、消長を繰り返す肺浸潤影から、血管炎が考慮される。抗核抗体は陽性だったが(編注:抗核抗体の詳細については記載なし)、関節炎・皮疹・側頭動脈部位の圧痛はみられていない。赤血球破碎(-)、ANCA(-)、他の自己抗体(-)であり、活動性の尿沈渣がみられる。したがって、自己免疫性疾患も unlikely と判断された。

FDG-PET は、不明熱の focus を「感度 84%、特異度 86%」で発見できるという報告がある。この症例では肺全体での uptake がみられ、呼吸器科にコンサルトした。

数ヶ月続く発熱、持続する赤沈上昇のあるこの患者では、労作時の息切れ、頻脈、両側肺底部の crackles、低酸素血症、肺の CO 拡散能異常が重要な肺の所見となる。**担当医達にとっての当初からのジレンマは、1つの疾患が全ての症候を説明しうるのか、あるいは潜在的に慢性疾患があり、急性イベントが合併しているのかの判断**だった。

◆◇鑑別疾患あれこれ◇◆

【うっ血性心不全】×

Crackle の聴取、胸部 Xp で間質性肺水腫と胸水を思わせる所見から、うっ血性心不全は重要な鑑別になる。しかし、利尿で Crackle が消失しないこと、血漿 BNP と左室駆出率が正常であることから、unlikelyであった。(編注:「利尿」についてはここが初めての記載。)

【肺塞栓】×

頻脈、低酸素血症、呼吸困難、発熱が続き、エコー上で右室収縮期圧(RVSP)が上昇していた。肺塞栓でこの症例全てが説明できるとは考えていなかったが、潜在的な悪性腫瘍に肺塞栓が合併しうると考えていた。CT アンギオと静脈造影(肺塞栓の感度 90%)が行われたが negative であり、unlikely であった。

【感染症】×

primary な感染症、または慢性疾患に合併した感染症の可能性もあった。間質性浸潤影はニューモシチス肺炎やウイルス感染で典型的であり、結核や真菌のような indolent な感染の特徴である air-space disease(空洞病変)とは遠い。そこで気管支鏡でニューモシチスなどの検索を図ったが、経気管支的生検・肺胞洗浄でも病原体は発見できなかった。したがって、慢性感染 or 合併した感染の可能性は低くなった。

【誤嚥性肺炎】△

この患者のような抑うつ傾向の精神状態で、誤嚥性肺炎は起こりやすい。胸部 Xp の消長する air-space(空洞?)の病変とも合致する。しかしこれほど赤沈が上昇することはない(器質化肺炎を伴った閉塞性細気管支炎が、誤嚥によって惹起されていない限り)。CT でほとんど浸潤影がなかった左下葉で、FDG-PET では顕著な uptake がみられることも通常は考えられない。他の可能性として、肺の基礎疾患に誤嚥性肺炎が合併していることがある。

【サルコイドーシス】△～○

サルコイドーシスはこの症例を説明しうる。繰り返す高熱、低酸素血症、拡散能低下が起こり得る。両側肺底部の crackle・胸水は低頻度だが起こり得る。ACE は正常より軽度上昇しており、サルコイドーシスで一般的である。赤沈は通常 100 mm/hr 以下である点は、この症例(高度上昇)と対照的だ。FDG-PET でびまん性取り込みを呈することもあるが、この症例では肺門部リンパ節・耳下腺で uptake(-)だったことが unusual だった。とはいえ、サルコイドーシスは完全には除外できない。

【UIP: Usual Interstitial Pneumonitis】△

両側肺底部の crackle、低酸素血症、拡散能低下、FDG-PET でびまん性取り込みを呈し得る。しかしこれほど発熱はしないし、血沈は 100 mm/hr よりだいぶ下、多くは正常値近くである緩徐な疾患で、胸水も稀である。CT で、UIP に典型的な蜂巢状陰影と周辺部陰影はみられなかったし、FDG-PET で positiveなのは浸潤影がほとんどない場所だった。以上から、UIP の可能性も低くなった。

【他の肺疾患】

PET で異常な取り込みと肺高血圧を呈しうる、びまん性肺疾患を考えることとなった。

オカルト癌による多発性の腫瘍微小塞栓は、肺高血圧を引き起こすが、小さすぎて CT には写らない。癌のリンパ管浸潤も PET 陽性となるが、その場合 CT 上の間質性陰影の evidence がもっとあるはずである。

最初から(編注:なら早くそう言ってほしかったけど...)、主治医たちは悪性リンパ腫の可能性を強く考えていた。実際、PET を撮ったのは縦隔・肺門部の異常リンパ節を検索するためだった。結果報告で、diffuse uptake をみた主治医たちは驚き、肺血管内リンパ腫 pulmonary intravascular lymphoma を鑑別に挙げた。これは全ての所見を説明できる。

Intravascular lymphoma (IVL) は慢性の発熱、呼吸困難、低酸素血症、拡散能低下、PET 上のびまん性取り込み、赤沈高度上昇を呈しうる。IVL そのものが、この症例で浸潤影が長期間にわたって消長していたことを説明できるかはわからなかった。主治医たちは、リンパ腫と間欠的な誤嚥の合併を考えた。

ひとつの疾患ではこの症例のすべては説明できず、胸腔鏡下肺生検が行われた。

【Clinical Diagnosis】

肺血管内リンパ腫 (IVL)、おそらく誤嚥性肺炎を合併する。

【病理学的考察】

肺生検では、びまん性に間質へのリンパ球様細胞浸潤がみられ、focal に肺胞内繊維化した区域(器質化肺炎 organizing pneumonitis に一致)がみられた(**Fig.3A**)。強拡大すると、肺胞壁内の脈管内腔に large lymphoid cells がみられた(**Fig.3B**)。免疫染色で、CD20 を発現する B 細胞だと判明した(**Fig.3C**)。CD-5、Bcl-2 も共発現していた; Bcl-6 発現細胞は稀だった。内皮細胞マーカー (CD31) 染色で、large lymphoid cells は細小血管内腔に局限していた。in-situ 蛍光染色で、EBV(-)であった。

これらの所見で、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 intravascular large-B-cell lymphoma (細小血管内腔に腫瘍細胞が局限した、大細胞型 B 細胞リンパ腫の稀な型) の診断が下った。

この疾患は、典型的には中枢神経系 CNS や臓器(皮膚、腎臓、肺など)の障害を伴って顕在化する。(報告によると、剖検で多臓器の脈管への浸潤(肝、脾、心)が観察される。) アジア人では骨髄浸潤や血球貪食症候群を白人より起こしやすい。しかし Retrospective にみても、この患者で骨髄浸潤はなく、末梢血のフローサイトメトリーを繰り返して行っても腫瘍細胞は見つからなかった。

肺では、血管内 large-B-cell リンパ腫はびまん性肺胞損傷、間質性肺疾患、organizing pneumonia、可逆性の肺高血圧に関連す

るかもしれない;後3者はこの case でみられた。

診断は、血管内に限局した CD20 陽性の large lymphoid cells の存在で確定された;この限局性は、腫瘍細胞表面の膜接着分子の欠損(CD54、CD29 など)による。特定の免疫表現形 immunophenotype、遺伝子異常は未だ報告されていない;大半の症例は胚中心をもたない免疫表現形を呈する。この Case でもみられた CD5 の共発現は、全症例の 1/3 でみられるが、予後には関連しない。

十二指腸の生検で、表面のフィブリン滲出物を伴った潰瘍、急性炎症、粘膜の萎縮(虚血性変化と一致)がみられたが、リンパ腫の証拠は発見されなかった。

【Management】

この患者の治療法を考えるにあたり、文献から得られる情報はほとんどない(らしい)。ほとんどの文献は少数の症例報告でしかなかった;ある文献によると**大細胞型 B 細胞リンパ腫の(当時の)標準治療(CHOP 療法: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone)**は response rate が 50%に過ぎず、3 年無再発生存率はたった 27%である。生存者の多くは、CHOP 療法よりも徹底的な治療を受けていた(CNS への高用量 MTX 投与など)。最近(2007 年 8 月現在)の報告では、**R-CHOP 療法(rituximab 併用)**によって、median survival が 26 ヶ月まで延長した(以前は 6.5 ヶ月)とされる。

この患者は虚弱で、60 歳を過ぎ、肺疾患と腎不全があった。そのため、初回治療は intensive には行えず、MTX(腎不全で禁忌)も使えなかった。腰椎穿刺では、脳脊髄液中の浸潤を認めなかった。主治医たちは、**CHOP での初回治療に反応良好であれば、次により intensive な治療が行えるのでは、と期待していた。**

実際、この患者は **CHOP 療法に劇的に反応し**、一時の好中球高度減少ののち、**肺病変と腎不全は軽快した**。3 週目の間、高用量 MTX 投与 1 サイクルが行われ(合併症(-)、引き続き、より intense な化学療法(etoposide, predonisone, vincristine, cyclophosphamide, and rituximab)と高用量 MTX が交互に 6 サイクル投与された。

治療後 6 ヶ月の再評価では、患者の体調は良好で、PET-CT と血液検査で病変は発見されなかった。

しかし**治療の 1 年後、発熱と呼吸困難が再発**。CT で新規のびまん性すりガラス状陰影が現れていた。**肺生検で IVL 再発が確認された**。salvage 化学療法(ifosfamide, carboplatin, etoposide, and rituximab)が 3 サイクル施行された結果、**リンパ腫は再度治療に反応した**。引き続き busulfan と cyclophosphamide が高用量投与された(この後、salvage 療法中に回収されていた末梢血幹細胞の自家移植を行った)。

《**感染症内科医からの Q.**》全身性の血管内病変であったわけですが、ランダムな皮膚生検で診断することは可能でしたか?

《**A.**》最近の review で、浮腫を伴った皮膚浸潤(典型的には、赤く、ときに有痛性の局面 plaque が下肢に生ずる)が報告例の 40% でみられる、といわれています。Clinically uninvolved な皮膚から、リンパ腫の証拠が顕微鏡下で発見できるかどうかは不明ですが、最近の症例報告ではそれが可能であることが示唆されています。

【Anatomical Diagnosis】

肺に浸潤した、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Intravascular large-B-cell lymphoma involving the lungs)。

