

高 Ca 血症クリーゼ，寒冷凝集素症，閉塞性黄疸を呈し， リンパ球表面マーカーおよび遺伝子解析で マントル細胞リンパ腫と診断した 1 例

佐藤 峰 成，山本 匡，佐々木 徹
遠藤 一 靖

はじめに

悪性リンパ腫には典型的なリンパ節腫脹を認めず，様々な臨床症状で発症する非定型例がしばしば認められる。今回，我々は，高 Ca 血症クリーゼを来し，寒冷凝集素症，閉塞性黄疸を伴い，表在リンパ節腫脹を認めなかったが脾腫を呈した症例を経験した。生検困難であったため，骨髓リンパ球表面マーカーおよび遺伝子解析を施行し，マントル細胞リンパ腫と診断した。興味深い一例と思われたので報告する。

症 例

患者：66 歳，男性

主訴：意識障害

家族歴：特記すべき事なし

既往歴：60 歳時，S 状結腸癌（手術）

現病歴：2000 年末から体調不良あり

2001 年 3 月 17 日頃から食事摂取困難となり 3 月 20 日，路上で倒れているところを発見され，当院救急センターに搬送された。

入院時現症：体温 37.2°C，血圧 134/60 mmHg，脈拍 96/分。意識レベル JCS 3，GCS E4-V5-M5，明らかな麻痺なし。呼びかけに反応あるも従命できず。皮膚，乾燥。表在リンパ節，触知せず。胸部にて心雑音，ラ音なし。肝一横指触知，脾触知せず。

入院時検査成績：夜間緊急検査（表 1）では Hb

11.4 g/dl，MCV 124 fl，MCH 58%，MCHC 46.8% と大球性貧血を認めた。肝酵素とビリルビンの上昇，腎機能障害，高度の高カルシウム血症を認めた。血液ガス分析では，代謝性アルカローシスと呼吸性代償，低酸素血症を認めた。頭部 CT では異常なく，腹部 CT（図 1）では脾腫と総胆管拡張がみられた。この時点で，高カルシウム血症クリーゼとそれに伴う意識障害と診断し，後述の治療を開始した。

7 時間後の検査成績を表 2 に示した。補液で脱水改善が考えられたにもかかわらず，赤血球数の増加と，MCV，MCH，MCHC の低下がみられ，緊急検査時に何らかの原因による凝集があったもの

表 1. 緊急検査所見

血液		生化学	
WBC	9,000 / μ l	Na	140 mEq/l
RBC	197 万/ μ l	K	4.1 mEq/l
Hb	11.4 g/dl	Cl	95 mEq/l
Ht	24.4 %	Ca	22.6 mg/dl
MCV	124.0 fl	BUN	73 mg/dl
MCH	58.0 %	Cr	2.1 mg/dl
MCHC	46.8 %	T.P.	7.8 g/dl
Plt	20.7 万/ μ l	Alb	4.1 g/dl
		BS	105 mg/dl
血液ガス		T. Bil	4.5 mg/dl
pH	7.443	GOT	120 IU/l
PCO ₂	49.7 mmHg	GPT	76 IU/l
PO ₂	55.2 mmHg	CRP	2.78 mg/dl
HCO ₃	33.4 mmol/l	NH ₃	90 μ g/dl
B.E.	8.1 mmol/l		
SAT	89.1 %		

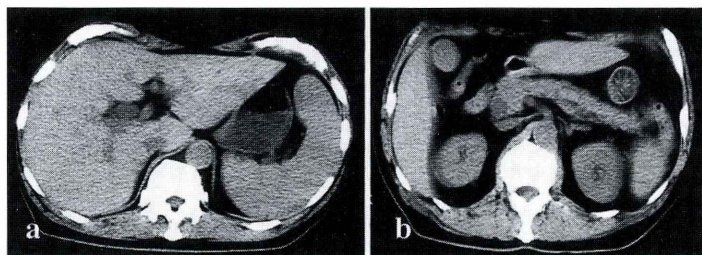


図1. 腹部単純CT
a: 脾腫を認めた。
b: 総胆管拡張を認めた。

表2. 一般検査成績

WBC	6,800 / μ l	T. Bil	3.5 mg/dl
Myelo	1.0 (%)	D. Bil	1.9 mg/dl
Meta	2.0	GOT	122 IU/l
Band	5.0	GPT	69 IU/l
Poly	69.0	ALP	130 IU/l
E	0.0	LDH	1,700 IU/l
B	0.0	γ -GTP	59 IU/l
Mo	8.0	UA	17.2 mg/dl
Ly	9.0	Fe	181 μ g/dl
At•Ly	6.0	TIBC	194 μ g/dl
		Ferritin	1,429 ng/ml
RBC	257 万/ μ l		
Hb	9.6 g/dl		
Ht	27.5 %		
MCV	107.2 fl		
MCH	37.2 %		
MCHC	34.7 %		
Plt	19.3 万/ μ l		

表3. 特殊検査成績

<u>内分泌関連</u>	
intact PTH	9 (8-68) pg/ml,
C-PTHrP	493 (20-48) pmol/l
1, 25-(OH) ² Vit D	9 (20-60) pg/ml
<u>血液・血清・生化学</u>	
ハプトグロビン	<10 (40-200) mg/dl
直接クームス (+)	間接クームス (+)
寒冷凝集反応	65,536 (<32; 4°C) 倍以上,
	4,096 (<32; 25°C) 倍
可溶性 IL-2 レセプター	2,260 (135-483) U/ml
Vit B12	313 (233-914) pg/ml, 葉酸 1.8 (2.4-9.8)
	ng/ml
抗核抗体	<20 倍
<u>腫瘍マーカー</u>	
CEA	1.8 ng/ml, CA-19-9 16 U/ml, SCC 1.1 ng/ml,
NSE	13.3 ng/ml, PA 1.32 ng/ml, CYFRA 1.4 ng/ml
<u>感染症関連</u>	
ATLV 抗体	<16 倍, マイコプラズマ抗体 <40 倍
EBV VCA IgM	<10 倍, EBV VCA IgG 40 倍
CMV IgM	<10 倍, CMV IgG <80 倍

() 内は正常範囲を示す。

と推定された。白血球分画では高度左方移動と異型リンパ球を認めた。LDH は著増していたが、胆道系酵素は正常であった。尿酸、フェリチンも高値であった。尿酸値は補液により徐々に正常化し脱水による上昇と考えられた。頸部、胸部 CT を追加で施行したが、腫瘤はみられなかった。間もなくインタクト PTH 低値 (表3) が確認され、原発性副甲状腺機能亢進症は否定された。

その他の検査成績 (表3) では、C 末端 PTH-rP は高値で、ハプトグロビンは低値、直接、間接クームス共に陽性、寒冷凝集素価高値、可溶性 IL-2 レセプター高値を認めた。表3 に示した腫瘍マ

ーカーはいずれも陰性だった。また、各種感染症抗体価に上昇を認めなかった。

入院後経過: 高カルシウム血症クリーゼによる意識障害と診断し、初期治療として直ちに大量の生理食塩水主体の補液、エルカトニン、アレンドロン酸ナトリウム、フロセミドの投与を施行した。その後は順調なカルシウムの低下 (図2) と、腎機能の改善、意識レベルの回復がみられ第3病日には意識はほぼ清明となった。悪性腫瘍による高カルシウム血症を念頭に、血液疾患、肝胆道系や S 状結腸癌の再発所見の有無などを中心に原疾患の検索を行った。上部消化管内視鏡検査では、十二

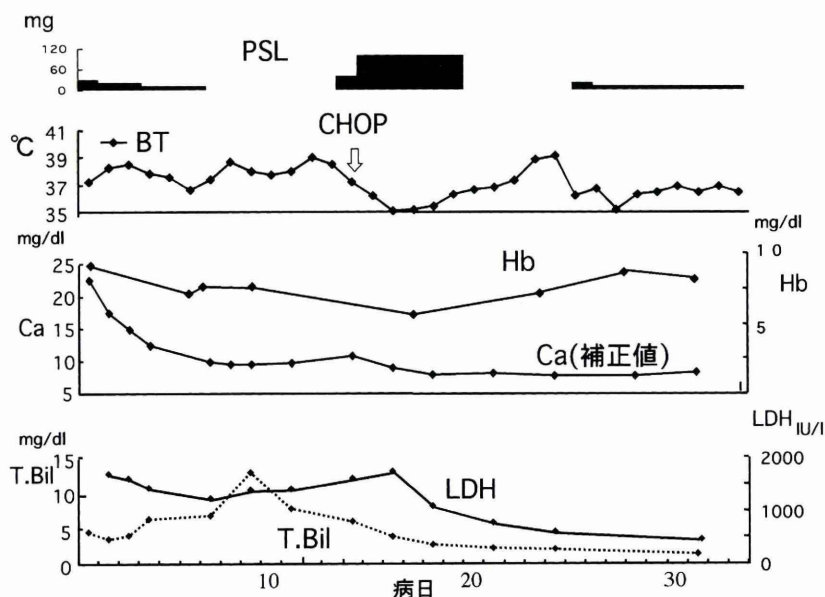


図2. 臨床経過
PSL: プレドニゾロン
BT: 体温

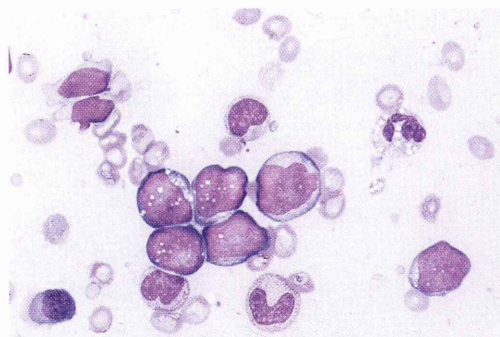


図3. 骨髄塗抹標本 (May-Giemsa 染色): 低形成性骨髄でペルオキシダーゼ陰性の異常リンパ球を30%以上認めた。

指腸乳頭部を含め腫瘍所見なく下部消化管内視鏡検査でも異常はみられなかった。骨髄穿刺(図3)では低形成性骨髄でペルオキシダーゼ陰性の異常リンパ球を30%以上認め、悪性リンパ腫が疑われた。同時に骨髄血の遺伝子診断を依頼した。

6病日には血清カルシウムは正常化し、BUN、Crもそれぞれ26, 1.3 mg/dlと改善、経口摂取も可能となり全身状態は安定した。このため、プレドニゾロンは中止としたが、翌日からは38°C台の

リンパ球表面マーカー (%)

CD1	0.7
CD2	9.3
CD3	5.3
CD4	6.0
CD5	62.5
CD7	7.7
CD8	9.3
CD10	9.3
CD19	82.7
CD20	80.0
CD13	15.9
CD14	12.4
CD33	16.8
CD41	33.1
GP-A	6.6
CD34	1.1
CD56	7.7
HLA-DR	89.6

図4. リンパ球表面マーカー: CD5, CD19, CD20の増加を認めた。

発熱がみられた(図2)。この間、肝脾は徐々に腫大し共に2横指触知可能となった。ビリルビンも2病日以降は上昇が続き第8病日には12.9 mg/

110

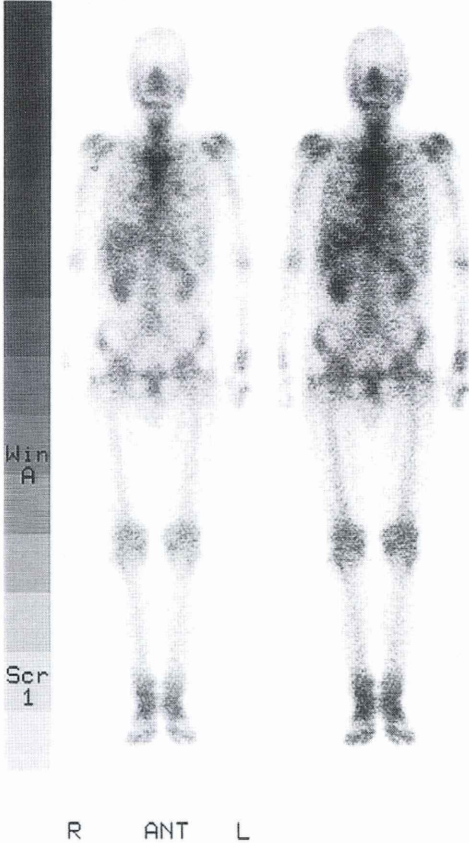


図5. Ga シンチグラフィ：胸骨，両側肋骨，脊椎に集積を認めた。

dl, ALP 727 IU/l, γ -GTP 517 IU/l と胆道系酵素も上昇した。腹部超音波，MRCP 検査では総胆管の拡張を認め閉塞性黄疸と診断したが，腫瘤や結石は確認できなかった。経皮経肝胆管ドレナージを考慮したが，10 病日胆管拡張の改善とビリルビンの低下がみられ，原因不明のまま黄疸，肝機能障害は改善した。

12 病日には 39°C の発熱を来し状態悪化が予測され，末梢血リンパ球表面マーカー（図4）で CD5, CD19, CD20 が陽性で，CD10 は陰性の結果が得られたため，悪性リンパ腫の疑診で第 14 病日 CHOP 療法を開始した。これに伴い速やかな解熱と全身状態の改善，LDH の低下がみられた。CHOP の第 1 クール後にプレドニンを中止したところ，中止 4 日目の第 24 病日より再度 39°C の

発熱有り，少量のプレドニゾロンの投与再開とした。その後は全身状態改善したが，御本人の都合により，第 33 病日他院へ転院となった。尚，第 21 病日の Ga シンチグラフィ（図5）では胸骨，両側肋骨，脊柱の取り込み亢進が認められ，後日得られた遺伝子検索の結果では，t(11;14) (q13;q32) を含む多種の染色体異常および，免疫グロブリン重鎖遺伝子再構成（図6）を認めた。

考 察

悪性リンパ腫の診断は，通常組織標本から病理学的に行われるが表在組織の生検が困難な場合には，その確定診断は必ずしも容易ではない。本例は高カルシウム血症クリーゼを呈しきわめて重篤な状態で入院，生検診断が困難と判断し，治療を開始した症例であった。近年の免疫組織学的検査^{1,2)}，遺伝子検索^{3,4)}の進歩はこれら生検困難例においての診断に有効性が考えられ，本例においても骨髓穿刺標本および末梢血のこれらの解析によりマンツル細胞リンパ腫と診断することができた。

本症例では当初臨床的に悪性腫瘍を考慮し可能な検査を早急に施行した。悪性リンパ腫を最も疑ったが，その根拠として，発熱，るいそうなどのいわゆる B 症状，寒冷凝集素症，脾腫，高カルシウム血症，骨髓中のリンパ腫様細胞の存在，可溶性 IL-2 レセプター高値，他の悪性腫瘍が否定的であること，高カルシウム血症クリーゼに対し使用したプレドニゾロンが発熱に有効と考えられたこと等が挙げられる。脾臓原発を強く疑い，生検の可能性として摘脾を考慮したが，状態不良から困難と判断し，リンパ球表面マーカーが得られた時点で，悪性リンパ腫の疑診のもとに治療を開始し奏効した。一時黄疸の進行を認め，リンパ腫以外の原因の可能性や胆道感染症合併も考えられ，化学療法が躊躇されたが，悪性リンパ腫以外の原因では救命困難と考えたことが治療に踏み切れた主因であった。結果的には少なくとも一次的には全身状態が大きく改善したため適切な判断であったと考えられた。

旧来より悪性リンパ腫においては様々な臨床症

染色体検査（総分析細胞数 20 個中）

A:51,X,+X,-Y,del(5)(q11q13),del(6)(q?),+del(6;12)(p10;q10),+7, add(9)(p11),+10,t(11;14)(q13;q32),-22,+mar1,+mar2,+mar3	2/20
B:50,idem,t(9;12)(q34;P11),-mar3	2/20
C:45,X,-Y	2/20
D:46,XY	3/20
この他染色体数49~52のdel(5)、del(6)、t(11;14)の共通異常ある細胞	11/20

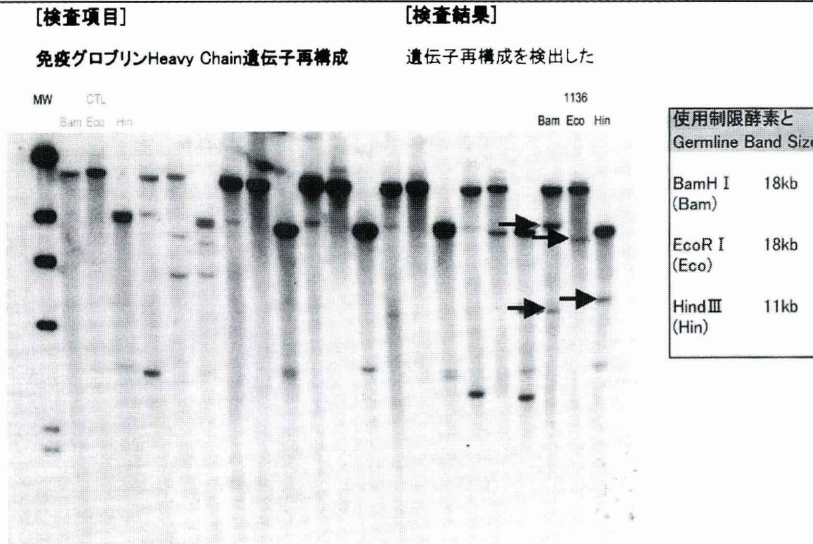


図6. 染色体検査および免疫グロブリン Heavy Chain 遺伝子再構成：染色体異常と遺伝子再構成を認めた。

状を呈していることが知られている。溶血性貧血を伴う寒冷凝集素症についての報告は散見され^{5,6)}、本例でも、異常高値の寒冷凝集反応、貧血、ハプトグロビン低値などから溶血機序が貧血に関与したことが考えられた。本例では高度の高カルシウム血症でクリーゼを呈したが、悪性リンパ腫に高カルシウム血症を伴うことも広く知られている^{7,8)}。インタクト PTH および活性型ビタミン D は低値で PTH-rP 高値より、悪性腫瘍によるものと判断して検索したが、前述のように悪性リンパ腫に伴うものと診断した。悪性リンパ腫における高カルシウム血症の機序に関しては近年の報告では PTH-rP を介するとの報告がいくつか認められる⁷⁻⁹⁾。本例においては当初腎機能障害がみられ cPTH-rP は実際より高値に測定されていたと考えられるが、後日の腎機能回復後の検査では更に高値となっており、少なくとも PTH-rP を

介した機序の関与はあったと思われた。他方では、サイトカインなどの関与^{8,10,11)}も報告されており、今後の更なる症例の積み重ねが必要と考えられた。当初認められた黄疸に関しては、直接ビリルビン主体で、画像上総胆管拡張が認められ、その後拡張が軽快したことから閉塞性黄疸によるものと診断した。本例では悪性リンパ腫と黄疸との関連が問題になったが、その理由として、原発巣としては、臨床症状、画像から脾臓が最も可能性が高いと考えられたが、確定は困難であったこと、文献的には稀な例として胆道系由来の悪性リンパ腫も報告されており¹²⁾、更には当初、高カルシウム血症クリーゼに対し使用したプレドニゾロンがリンパ腫の経過に影響した可能性も否定できなかったことが挙げられる。しかし、膵臓や十二指腸乳頭部に腫瘤形成がみられず、化学療法前に黄疸の自然軽快が見られたことは、本例の閉塞性黄疸にお

ける悪性リンパ腫の関与の可能性を低いものと考えさせた。

免疫組織学的検査、遺伝子解析は近年悪性リンパ腫の診断において重要な役割を占めてきている¹⁻⁴⁾。サザンブロット法による遺伝子解析は診断確定困難な際の有用性が指摘されており、TCR- β や免疫グロブリンの重鎖の再構成を染色体検査、フローサイトメトリーによるリンパ球表面マーカーと組み合わせることにより悪性リンパ腫の診断のみならず、詳細な病型も診断可能とされている。本例においては末梢血リンパ球表面マーカーで、CD5(+), CD10(-), CD19(+), CD20(+)が認められ、これはマントル細胞リンパ腫に一致する所見^{13,14)}と考えられ、更に骨髓血での遺伝子検査で免疫グロブリン重鎖の再構成を検出し、染色体異常としてt(11;14)(q13;q32)を認めたことにより、マントル細胞リンパ腫と診断した。マントル細胞リンパ腫は組織学的には低悪性度B細胞リンパ腫に類似するが、急激に進行性で、その予後は不良であることが知られてきており、本例の急激に進行性の経過に一致すると考えられる。本例では一時的改善が認められたものの、おそらく予後は不良であろうと推測された^{15,16)}。

以上、高Ca血症クリーゼ、寒冷凝集素症、閉塞性黄疸で重篤な臨床症状を呈したため、生検組織診断なく悪性リンパ腫として治療を開始。一時的な臨床所見の軽快が得られ、免疫組織学的検査、遺伝子解析で後日マントル細胞リンパ腫と診断した一例を報告した。多彩な臨床症状を呈したこと、および生検困難例における悪性リンパ腫診断において貴重な症例と思われた。

文 献

- 1) 加藤 淳 他: 表面マーカー検査 外注検査内容と結果の解釈. 内科 **86**: 473-484, 2000
- 2) 吉野 正 他: 免疫組織学的検査の進歩と適応. 日本内科学会雑誌 **90**: 20-26, 2000
- 3) 谷脇雅史: 悪性リンパ腫のゲノム異常. 日本内科学会雑誌 **90**: 27-38, 2000
- 4) 植田 豊 他: 遺伝子検査—検査内容と結果の解釈. 内科 **86**: 481-484, 2000
- 5) Niitu N et al: Non-Hodgkin's lymphoma associated with cold agglutinin disease. *Rinsyo Ketsueki* **38**: 587-592, 1997
- 6) Sallah S et al: Autoimmune hemolytic anemia in patients with non-Hodgkin's lymphoma: characteristics and significance. *Ann Oncol* **11**: 1571-1577, 2000
- 7) Firkin F et al: Parathyroid hormone-related protein in hypercalcaemia associated with haematological malignancy. *Br J Haematol* **94**: 486-492, 1996
- 8) Ella E et al: Primary multifocal lymphoma of bone presenting as hypercalcemic crisis: Report of a rare manifestation of extranodal lymphoma. *Leuk Lymphoma* **34**: 197-200, 1999
- 9) Uno H et al: Hypercalcemia associated with parathyroid hormone-related protein produced by B-cell type primary malignant lymphoma of the kidney. *Ann Hematol* **76**: 221-224, 1998
- 10) Marc P et al: Cytokines-related hypercalcaemia associated with haematological malignancy. *Br J Haematol* **97**: 239-240, 1997
- 11) Anna D et al: Severe hypercalcaemia in B-cell lymphoma: combined effects of PTH-rP, IL-6 and TNF. *Postgrad Med J* **75**: 672-674, 1999
- 12) Maymind M et al: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the common bile duct. *Am J Gastroenterol* **92**: 1543-1546, 1997
- 13) Banks PM et al: Mantle cell lymphoma. a proposal for unification of morphologic, immunologic and molecular data. *Am J Surg Pathol* **16**: 637-640, 1992
- 14) Paul J: Mantle cell lymphoma. *Adv Anat Pathol* **5**: 376-398, 1998
- 15) Molina TJ et al: Mantle cell lymphoma, in leukaemic phase with prominent splenomegaly. A report of eight cases with similar clinical presentation and aggressive outcome. *Virchows Arch* **437**: 591-598, 2000
- 16) Weisenburger DD et al: Mantle cell lymphoma. A clinicopathologic study of 68 cases from the Nebraska lymphoma study group. *Am J Hematol* **64**: 190-196, 2000