

# 化学療法が奏効した PTC dominant IVLBCL の 1 例

門 浩志\*<sup>1</sup> 八田 告\*<sup>1</sup> 上野里紗\*<sup>1</sup> 高木彩乃\*<sup>1</sup>  
瀬川裕佳\*<sup>1</sup> 澤田克徳\*<sup>1</sup> 細川洋平\*<sup>2</sup>

A case of peritubular capillary dominant intravascular large B-cell lymphoma  
(PTC dominant IVLBCL) successfully treated with chemotherapy

Hiroshi KADO\*<sup>1</sup>, Tsuguru HATTA\*<sup>1</sup>, Risa UENO\*<sup>1</sup>, Ayano TAKAGI\*<sup>1</sup>, Hiroyoshi SEGAWA\*<sup>1</sup>,  
Katsunori SAWADA\*<sup>1</sup>, and Youhei HOSOKAWA\*<sup>2</sup>

\*<sup>1</sup>Division of Nephrology, Department of Medicine, \*<sup>2</sup>Department of Pathology,  
Ohmihachiman Community Medical Center, Shiga, Japan

## 要 旨

症例は 72 歳，女性。2009 年 5 月初旬より感冒様症状，下痢，ふらつき，食欲不振が出現した。同月中旬に全身倦怠感が強くなり救急搬送された。腹部 CT にて両側の腎腫大を認め，急速に全身状態の悪化，腎機能低下を認めた。soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) 5,928 U/mL と上昇，ガリウムシンチグラフィで両腎に淡い集積を認めたことより，悪性リンパ腫の可能性を考えて腎生検を施行した。糸球体に異常所見を認めないものの，傍尿管毛細血管 (PTC) 内に大型で N/C 比が高く，クロマチンの濃いリンパ球系異型細胞の集積を認めた。特殊染色で CD5(+)，CD20(+/-)，CD10(-)，CD3(-)，CD7(-) であり intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) と診断した。ガリウムシンチグラフィでほかに集積像がないこと，髄液および骨髄に腫瘍細胞を認めないことから kidney-limited IVLBCL と考えた。直ちに化学療法を施行したところ，一時期は透析が必要な状態にまで腎機能が悪化したが，全身状態が改善して透析を離脱した。治療後，腫大していた両側腎は正常大に改善した。その後も断続的に化学療法を施行しているが，現在のところ再発を認めず経過良好である。

一般に腎が主病変の IVLBCL は生前診断が困難であり，剖検例で明らかになることが多い。両側の著明な腎腫大を認め原因不明な腎不全をみた場合は，悪性リンパ腫の可能性を考えて速やかな腎生検が必要と考える。また，本症例のように PTC にリンパ腫細胞が充満するタイプ (peritubular capillary dominant type) の報告は稀少で，腎臓に浸潤する IVLBCL の病態を考えるうえで大変貴重な症例と考え，文献的考察を加え報告する。

A 72-year-old woman developed common cold-like symptoms, diarrhea, a staggering gait, and persistent anorexia from the beginning of May 2009. In the middle of May, her general fatigue worsened, and she was transported to our hospital by ambulance. Abdominal CT showed bilateral renal enlargement, and her general condition and renal function rapidly deteriorated. The soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) level was elevated to 5,928 U/mL, and gallium scintigraphy showed a weak uptake in both kidneys. We considered the possibility of malignant lymphoma, and performed a renal biopsy, which showed no glomerular abnormalities, but disclosed the accumulation of large, atypical lymphoid cells with a high N/C ratio and dark chromatin in peritubular capillaries (PTC). On immunohistochemical staining, these atypical cells were found to be CD5(+), CD20 (+/-), CD10(-), CD3(-), and CD7(-), leading to a diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL). Since gallium scintigraphy showed no uptake in other organs, and examination of the cerebrospinal fluid and bone marrow revealed no tumor cells, the patient was considered to have kidney-limited IVLBCL. Chemotherapy was started immediately, which resulted in an improved general condition. Although her renal

function deteriorated sufficiently to require dialysis, she was weaned from dialysis. After treatment with chemotherapy, the enlarged kidneys returned to the normal size. Subsequently, she has been receiving chemotherapy intermittently, and has remained free of recurrence.

In general, IVLBCL mainly involving the kidney is difficult to diagnose antemortem, and is sometimes found at autopsy. We suggest that bilateral renal enlargement with renal failure of unknown origin should raise the suspicion of malignant lymphoma requiring a prompt renal biopsy. Cases of LBCL in which lymphoma cells fill PTC, as in this patient, have rarely been reported. We believe that this case is extremely valuable in understanding the pathogenesis of intravascular lymphoma invading the kidney; therefore, we report it with a review of the literature.

Jpn J Nephrol 2011; 53: 1046-1052.

**Key words** : peritubular capillary dominant, IVLBCL chemotherapy

## はじめに

一般に腎が主病変の intravascular-large B-cell lymphoma (IVLBCL) は、生前に診断し治療を行うことは困難な場合が多く、急激に増悪し死亡に至ることが多い。腎が主病変の IVLBCL の特徴として両側の著明な腎腫大があげられる。この場合、悪性リンパ腫を積極的に疑い、soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) 測定やガリウムシンチグラフィを行う。異常があれば悪性リンパ腫の可能性を考えて速やかに腎生検を行い、適切な治療を行う必要がある。

今回われわれは、両側の著明な腎腫大を認めた急性腎不全症例を経験した。腎生検にて悪性リンパ腫と診断、化学療法により救命および腎機能の改善を認めた。本症例の腎生検所見は、糸球体よりも傍尿細管毛細血管(PTC)内を主体にリンパ腫細胞が充満しているきわめて稀な組織像を呈していた。腎臓に浸潤する IVLBCL の病態を考えるうえで大変貴重な症例と考え、文献的考察を加え報告する。

## 症 例

**患 者** : 72 歳, 女性

**主 訴** : 発熱, 脱力, 倦怠感

**現病歴** : 2009 年 5 月初旬より感冒様症状, 下痢, ふらつき, 食欲不振が出現した。近医を受診し抗生物質などを処方されたが改善を認めず, 5 月中旬には全身倦怠感が強くなったため救急搬送された。原因精査のために施行された腹部 CT にて両側腎の著明な腫大, 腎機能低下を認めたため, 入院精査加療とした。

**既往歴** : 30 年前に膵嚢胞を切除, 15 年前に C 型肝炎を指摘(詳細不明), 輸血歴(-), 高血圧(期間不詳)

**家族歴** : 特記事項なし

**入院時内服薬** : 塩酸セフカペンピボキシル, L-カルボシ

ステイン, リン酸ベンプロペリン, ビフィズス菌, ウルソデオキシコール酸, トリクロルメチアジド, 塩酸エホニジピン

**入院時現症** : 身長 150 cm, 体重 45 kg, 血圧 126/67 mmHg, 脈拍 86 回/分, 体温 37.4°C, SpO<sub>2</sub> 98 %, 意識清明, 眼球・眼瞼結膜に貧血・黄疸を認めず, 表在リンパ節に明らかな腫脹を認めず, 呼吸音清明, 心音はリズム整・過剰心音なし, 心雑音聴取せず, 腹部は平坦・軟・圧痛なし, 肋骨脊柱角叩打痛なし, 腸音は亢進・減弱なし, 下腿に pitting edema を軽度認める。

**入院時検査所見** (Table 1) : 尿検査; 蛋白(2+), 潜血(2+), 有意な円柱成分は認めなかった。NAG の上昇は認めなかった。血液検査; 腎機能は Cr 1.35 mg/dL, 炎症反応は CRP 3.31 mg/dL と軽度上昇を認めた。補体低下や RPGN を疑う自己抗体の上昇は認めなかった。IgG は 2,712 mg/dL, IgA は 678 mg/dL と上昇していたが, 蛋白電気泳動では M 蛋白を含め異常蛋白は検出しなかった。感染症検査では HCV-RNA が 6.2 LogIU/mL と上昇しており, クリオグロブリンは陽性であった。リンパ腫の可能性を考慮して測定した sIL-2R は 5,928 U/mL と高値であった。

**CT 所見** (Fig. 1) : 両側の腎に著明な腫大を認めた。また, 撮像範囲内のリンパ節に明らかな腫脹を認めなかった。

**ガリウムシンチグラフィ所見** (Fig. 2) : 両側腎に淡い集積を認める以外, 明らかな異常集積は認めなかった。

**頭部 MRI 所見** : 脳室周囲に広範な脱髄の所見を認めた。

**骨髄穿刺所見** : 正常骨髄組織

**髄液検査所見** : 腫瘍細胞を認めず

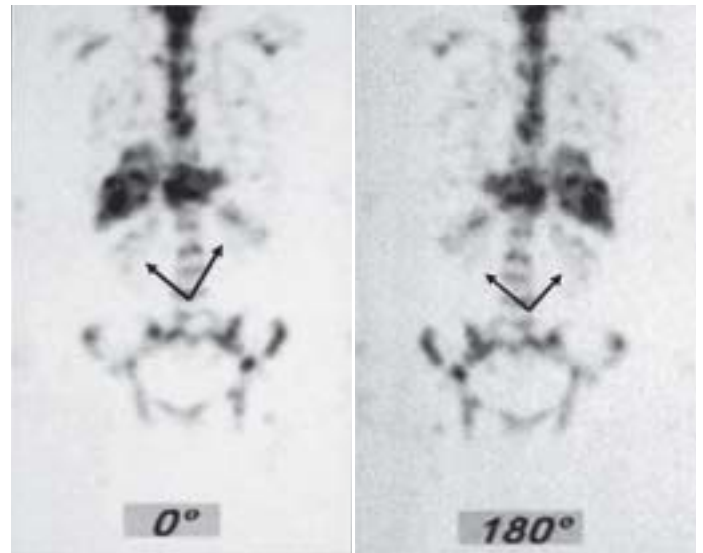
**腎生検組織所見** : 得られた評価可能な糸球体は 8 個。これら糸球体には増殖変化は軽微であり, 沈着物は認めず概ね正常と考えられた。しかし, ごく一部で糸球体係蹄内に異常細胞の浸潤を認めた。一方, 傍尿細管毛細血管(PTC)は切片全体で著明に拡大傾向を示しており, その内腔に大

**Table 1. Laboratory findings on admission**

WBC	10.1 × 10 <sup>3</sup> /μL	BUN	31.0 mg/dL	RF	(-)
RBC	4.92 × 10 <sup>6</sup> /μL	Cr	1.35 mg/dL	MPO-ANCA	<1.3
Hb	13.6 g/dL	UA	8.0 mg/dL	PR3-ANCA	<1.3
Ht	41.9 %	FBS	93 mg/dL	ASO	181 IU/mL
Plt	151 × 10 <sup>3</sup> /μL	T-Bil	0.4 mg/dL	β <sub>2</sub> MG	1,680 μg/L
Na	142 mEq/L	CRP	3.31 mg/dL	sIL-2R	5,928 U/mL
K	3.1 mEq/L	Ferritin	41.9 ng/mL	Blood Gas Analysis	
Cl	103 meq/L	IgG	2,712 mg/dL	pH	7.463
Ca	7.9 mg/dL	IgA	678 mg/dL	pO <sub>2</sub>	52.4 mmHg
IP	3.6 mg/dL	IgM	90 mg/dL	pCO <sub>2</sub>	34.6 mmHg
LDH	803 IU/L	CH50	33 IU/mL	HCO <sub>3</sub>	24.5 mmol/L
ALP	280 IU/L	HbsAg	(-)	Urinalysis	
AST	58 IU/L	HCV	(+)	Protein	(2+)
ALT	28 IU/L	HCV-RNA	6.2 LogIU/mL	Blood	(2+)
T-P	6.9 g/dL	TPHA	(-)	WBC	(1+)
Alb	2.8 g/dL	RPR	(-)	Glucose	(-)
CK	42 IU/L	Cryoglobulin	(+)	Cast	(-)
AMY	80 IU/L	Anti ds-DNA	(-)	Urinary protein	0.37 g/day
		Bence Jones protein	(-)	NAG	6.2 IU/L
				Urinary blood	1~4/HPF
				Urinary WBC	1~4/HPF

**Fig. 1. Abdominal CT (on admission)**

Both kidneys were enlarged. The thoracic and abdominal lymph nodes were not enlarged.

**Fig. 2. Gallium scintigraphy**

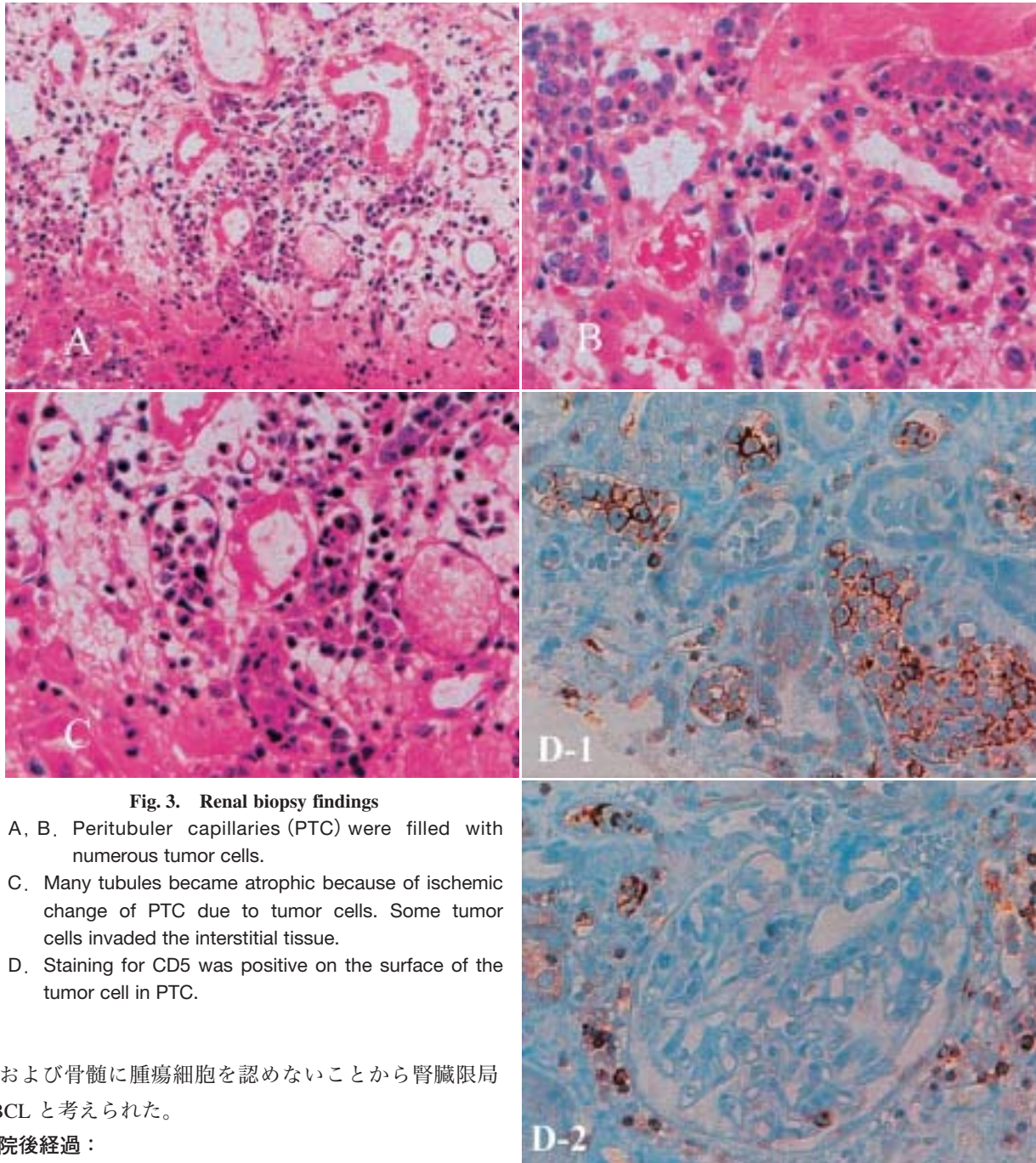
Mild accumulation were seen in both kidneys.

型で N/C 比が高く、クロマチンの濃いリンパ球系異型細胞の集積を認めた (Fig. 3A, B)。異型細胞の集積のため PTC は閉塞を起しており、虚血に陥った所属尿管に著明な萎縮を認めた (Fig. 3A, B)。一部異常細胞は PTC から間質への浸潤を認めた (Fig. 3C)。免疫染色や蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体の有意な所見を認めなかった。異常細胞の性質を特定するために各種免疫染色を施行したとこ

ろ、特殊染色では、以下のような結果であった (Fig. 3D)。CD5(+), CD20(+/-), CD10(-), CD3(-), CD7(-)。

上記より、大細胞型 B 細胞リンパ腫と考えられ、血管内に限局していたことより血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma : IVLBCL) と診断した。また、ガリウムシンチグラフィでほかに集積像がないこと、





**Fig. 3. Renal biopsy findings**

- A, B. Peritubular capillaries (PTC) were filled with numerous tumor cells.
- C. Many tubules became atrophic because of ischemic change of PTC due to tumor cells. Some tumor cells invaded the interstitial tissue.
- D. Staining for CD5 was positive on the surface of the tumor cell in PTC.

髄液および骨髄に腫瘍細胞を認めないことから腎臓限局 IVLBCL と考えられた。

**入院後経過：**

**<治療> (Fig. 4, 5)**

入院後、腎機能が急激に悪化し、第7病日より血液透析を開始した。また意識レベルの悪化を認め、リンパ腫に起因する血球貪食症候群の併発と考え、ステロイドパルス療法(500 mg/day×3 日間)を行ったところ、意識レベルは速やかに改善を認めた。血液内科と相談のうえで大細胞型 B 細胞リンパ腫の標準治療として、第15病日よりシクロホスファミド+ドキソルビシン塩酸塩+ビンクリスチン硫酸塩+プレドニゾロン(CHOP)+リツキシマブ(R-CHOP)療法を開始した。治療開始後、速やかに腎機能は改善し第13

病日に透析離脱可能となり、R-CHOR 療法開始後に sIL-2R は速やかに低下した。その後も R-CHOP 療法を14カ月間に8回実施し再発なく経過している。なお、髄液検査からは腫瘍細胞の髄腔内浸潤は否定的であったが、意識障害を認めていた点を考慮し、念のために初回 R-CHOP 療法実施と同時期に、シタラビン 40 mg 髄腔内投与を1回実施した。

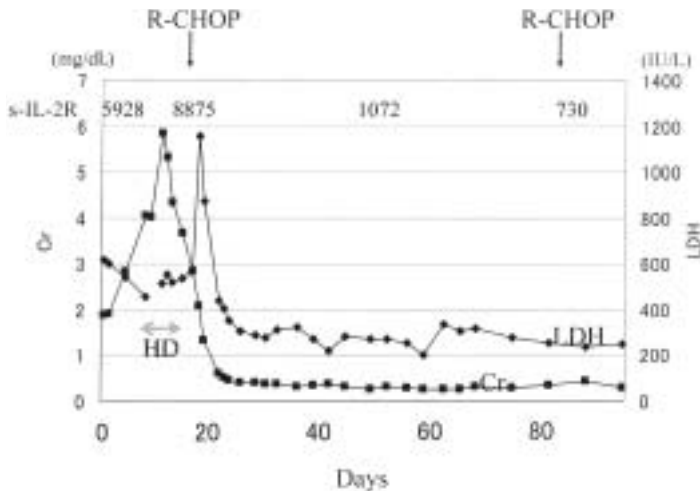


Fig. 4. Clinical course

Fig. 5. Abdominal CT (after treatment)  
Both enlarged kidneys were improved after treatment.

Table 2. Characteristics of kidney limited lymphoma

	Tubulointerstitial type <sup>2,4)</sup>	Intravascular type <sup>2)</sup>	
		Intraglomerular type <sup>3,11)</sup>	PTC type <sup>5,6,7)</sup>
Kidney swelling	+	+	+
Type of renal disease	Acute kidney injury	Nephrotic syndrome	Acute kidney injury
Cause of deterioration of renal function	Pressure with tumor cell	Blockage of convoluted tubule by proteinuria	Blockage of PTC with tumor cell
Proteinuria	Small amount	Nephrotic level	Small amount
Invasion of another organ	+	+	+
Chemotherapy	Effective	Effective	Effective

## 考 察

腎に病変を持つ非ホジキンリンパ腫において、病変の拡がりについて注目して分類すると、腎に局限するタイプと他の臓器浸潤を認めるタイプに分けることができる。Malbrainらは後者に対して腎原発のリンパ腫という考え方を提唱し、その基準として以下の5つをあげている<sup>1)</sup>。

- 1) 初診時より腎機能低下がある。
- 2) 両腎腫大のみで他の臓器やリンパ節腫大を認めない。
- 3) 腎生検で診断される。
- 4) 他の腎機能低下因子が存在していない。
- 5) 化学療法や放射線治療で速やかに腎機能が改善する。

自験例はすべての基準を満たしており、腎原発のリンパ腫と言える。しかし現在では、リンパ組織の存在が明らか

ではない腎臓にリンパ腫が原発したと考えるよりは、最終的にリンパ腫細胞が腎臓に局限した kidney-limited lymphoma との理解が一般的である。

腎局限のリンパ腫細胞の局在は、血管内リンパ腫である血管型と尿細管間質型に大別され、その存在部位によって病態が異なる<sup>2)</sup>。血管型のなかでも糸球体毛細血管局限型はネフローゼ症候群を起こしやすい<sup>3)</sup>。一方、PTC内に腫瘍細胞が充満する PTC 型 (PTC dominant type IVLBCL) や尿細管間質を中心に腫瘍細胞が集積する尿細管間質型は、AKIの病態を呈することが報告されている<sup>4)</sup> (Table 2)。

既報を検索すると PTC 型はきわめて稀であり、いまだ全体像が明らかになっていないのが現状である。PTCが主病変である症例に絞って文献検索を行ったところ、剖検例で初めて発見された1例<sup>5)</sup>、生前に発見された2例<sup>6,7)</sup>の計3例の報告を認めるのみであった。生存例では今回の症例を含め、早期にリンパ腫の可能性を考慮し、sIL2-R測定やガ



リウムシンチグラフィなどを実施している。また、IVLBCL の早期診断においては FDG-PET/CT が有用との報告<sup>8)</sup>もみられた。なお、全例とも腎生検を実施し確定診断している。

本症例は HCV 陽性であり、クリオグロブリンも陽性であったが、病理像ではクリオグロブリン血症性糸球体腎炎に特徴的な所見を認めておらず、今回の病態には関与していないものと考えられる。

次に、治療面について考察する。本症例も含め、治療しえた既報の 2 例とも CD20 陽性であり、リツキシマブを含めた R-CHOP 療法が有効であった。元来予後不良な疾患ながら、いずれの症例も早期に化学療法を開始し腎機能は改善し生存している。PTC 型のリンパ腫に限らず、腎が主病変の悪性リンパ腫全般において同様の傾向があると言える。

さらに、本症例の腎不全の原因について考察する。一般に悪性リンパ腫による腎障害はこれまでも数多くの報告があり、原因として間接的な腫瘍による機械的圧迫のための尿管閉塞による水腎症、あるいはリンパ腫の尿管への直接浸潤が最も多く、ほかにはリンパ腫による末期段階での腎臓への播種、高カルシウム血症、腫瘍産生蛋白による尿細管間質障害(monoclonal gammopathy)、化学療法による腫瘍崩壊症候群による二次的な腎障害などが報告されている<sup>1)</sup>。わが国では八尾村らが、初診時にすでに高度腎機能障害を呈し CT で両側腎が著明に腫大、CHOP 療法により腎不全が改善した症例<sup>9)</sup>を報告して以来、数多くの症例が報告されている。2004 年に八田らは、自験例の急性腎不全で発症した腎間質主体のリンパ腫を含めて過去に報告された計 42 例(男性 26 例, 女性 16 例)をまとめ報告した<sup>4)</sup>。それらの病変の主体は間質で、間質に主病変のある症例では急性腎不全をきたしやすい傾向にあることが示唆された。なお、腎機能の回復は 40/42(95%)の症例で期待できるが、生存率は 20/42 例(48%)であり予後不良であった。主に間質にリンパ腫細胞が浸潤して腎不全を発症することを示したが、本症例は、同じ間質型のなかでも PTC 内にリンパ腫細胞が充満するきわめて特殊な型の病態であり、腎不全の機序が不明である。推測の域を出ないが、可能性としては PTC 内に腫瘍細胞が充満することにより、尿細管の虚血をきたす可能性が考えられた。

最後に、本症例のような PTC 内に限局する要因について考察する。現時点では症例数が少ないことから原因は不明であると言わざるを得ない。IVLBCL 全体としては、村瀬らが日本の IVLBCL の 38%は CD5 が陽性であり

IVLBCL の重要なマーカーである<sup>10)</sup>と報告している。腎に局在するリンパ腫において Kusaba, Hatta らは、糸球体毛細血管に限局する因子として CD11a が陰性である<sup>11)</sup>と報告している。また Ponzoni らは、リンパ腫細胞が毛細血管に限局する因子として、胃の MALT リンパ腫において CD29 や CD54 などの細胞接着因子が欠損している<sup>12)</sup>と報告している。このように腫瘍局在因子はいくつか解明されているが、PTC 内に限局する要因については不明な点が多く、今後の症例の蓄積が望まれる。

## 結 語

両側腎の著明な腫大に注目して腎生検を施行し、PTC dominant IVLBCL と診断し、化学療法施行にて全身状態の改善を認めた 1 例を経験した。病気の進行は大変速く、著明な腎腫大および急速な腎機能悪化を認める場合は、リンパ腫の可能性を疑い早期にガリウムシンチグラフィ、FDG-PET/CT、腎生検などを実施し、迅速に治療開始することで長期生存が可能となりうる。

また、腫瘍細胞が PTC に限局している因子は解明されておらず、今後の解明が期待される。

## 謝 辞

本症例は、第 42 回重松カンファレンスにて報告しました。信州大学名誉教授・重松秀一先生、筑波大学腎・血管病理学・長田道夫先生、名古屋第二赤十字病院腎臓内科・両角國男先生、近江八幡総合医療センター血液内科・中野園子先生をはじめ多数の先生方にご助言をいただきました。この場を借りて御礼申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Malbrain ML, Lambrecht GL, Daelemans R, Lins RL, Hermans P, Zachee P. Acute renal failure due to bilateral lymphomatous infiltrates. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (p-EN-NHL) of the kidneys. Dose it really exist? Clin Nephrol 1994; 42: 163-169.
2. Tornroth T, Heiro M, Marcussen N, Franssila K. Lymphomas diagnosed by percutaneous kidney biopsy. Am J Kidney 2003; 42: 960-971.
3. John P, William R, Thomas L. Angiotropic large B-cell lymphoma. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Williams and Wilkins, 1999: 2476.
4. 八田 告, 大西菜穂子, 草場哲郎, 丹田修司, 成宮博理, 玉垣圭一, 亀山久子, 山田恵子, 佐々木 享, 武田和夫. 急性腎不全にて発症し化学療法で著明に腎機能の回復をみた Diffuse Large B-cell Lymphoma の 1 例. 日腎会誌 2004;

- 46 : 822-830.
- 今田恒夫, 佐藤秀隆, 石川瑞恵, 前田邦彦, 玉井佳子, 宮崎真理子, 大沢 弘. 急性腎不全を呈した血管内リンパ腫の 1 例. 日内会誌 2009 ; 98 ; 1155-1161.
  - 小林和裕, 茅野秀一, 横山太郎, 井上 勉, 池田直史, 鈴木洋通. 腎腫大を呈し腎生検にて診断した Intravascular Lymphoma (IVL) の 1 例. 臨床と研究 2007 ; 84 : 72-78.
  - Sawa N, Ubara Y, Katori H, Hoshino J, Suwabe T, Tagami T, Takemoto F, Miyakoshi S, Taniguchi S, Ohashi K, Takaichi K. Renal intravascular large B-cell lymphoma localized only within peritubular capillaries report of a case. Intern Med 2007 ; 46 : 657-662.
  - 野吾和宏, 柳田宗之, 青野麻希, 松尾 研, 島田秀人. 不明熱, 腎機能障害で発症し FDG-PET/CT が診断に有用であった血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫. 臨床血液 2009 ; 50 : 499-502.
  - 八尾村多佳朗, 林 宏樹, 狩野俊和, 倉田 圭, 石原佐和子, 町田英之, 稲熊大城, 公文進一. 急性腎不全で発症し腎生検にて診断した悪性リンパ腫の 1 例. 日腎会誌 1999 ; 41 : 505-510.
  - 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 2007 ; 109 : 475-485.
  - Kusaba T, Hatta T, Tanda S, Kameyama H, Tamagaki K, Okigaki M, Inaba T, Shimazaki C, Sasaki S. Histological analysis on adhesive molecules of renal intravascular large B cell lymphoma treated with CHOP chemotherapy and rituximab. Clin Nephrol 2006 ; 65 : 222-226.
  - Ponzoni M, Arrigoni G, Gould VE, Del Curto B, Maggioni M, Scapinello A, Paolino S, Cassisa A, Patriarca C. Lack of CD29 (beta 1 integrin) and CD54 (ICAM-1) adhesion molecules in intravascular lymphomatosis. Hum Pathol 2000 ; 31 : 220-226.