著明な骨融解像および高カルシウム血症を 認めたびまん性大細胞型Bリンパ腫の1例

岩渕 篤敬¹⁾, 鈴木 章孝¹⁾, 岩瀬 理¹⁾, 中野 優¹⁾
 芹澤 博美²⁾, 海老原善郎²⁾, 外山 圭助¹⁾

1) 東京医科大学内科第一講座

2) 東京医科大学病理

(平成3年9月4日受付)
 (平成3年11月1日受理)

Diffuse large B-cell lymphoma presenting osteolytic bone lesions and hypercalcemia

Atsuhiro Iwabuchi¹⁾, Akitaka Suzuki¹⁾, Osamu Iwase¹⁾, Masaru Nakano¹⁾
 Hiromi Serizawa²⁾, Yoshirou Ebihara²⁾, Keisuke Toyama¹⁾

1) Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College

2) Department of Pathology, Tokyo Medical college

A case of B-cell lymphoma with multiple osteolytic lesions, marked hypercalcemia and paraprotein of IgM κ type, was reported. The patient was a 53-year-old male, who was admitted to our hospital in July, 1988, because of back pain. On physical examination, generalized lymphadenopathy and an abdominal large mass (ϕ 15cm) were observed. Lymph node biopsy revealed diffuse large cell lymphoma (LSG criteria) which was classified as B-cell type. Systemic bone roentgenological examinations demonstrated multiple lytic lesions, including punched-out lesions, although bone scintigraphy (^{99m}Tc-MDP) was negative. Marked hypercalcemia (15.6mg/dl), elevated level of serum LDH (4070U/l), and IgM κ paraproteinemia were also observed. Atypical large lymphoid cells were seen in bone marrow. Consequently, the clinical stage was determined to be IV (Ann Arbor classification). The patient was treated with elcatonin, dexamethasone, and hydration, and then with CHOP therapy. The serum calcium level returned to normal, and lymphadenopathy and the abdominal mass regressed. However, the lymphoma was refractory to further treatment and the patient died of septicemia.

In order to investigate osteoclast activating factor (OAF) in this case, parathyroid hormone (PTH), tumor necrosis factor (TNF) $-\alpha$, and interleukin (IL) -1β were measured. The levels of PTH and TNF $-\alpha$ remained within normal ranges throughout the course. The serum IL- 1β level was slightly higher (0.27ng/ml) than normal (<0.2ng/ml) at the initiation of the treatment, and returned to the normal range after CHOP therapy. The serum IL- 1β level remained normal, even when the patient developed septicemia. It is suggested that IL- 1β plays a role as an OAF in the osteolytic mechanism and hypercalcemia.

Key words: B cell lymphoma, osteolytic bone lesion, hypercalcemia, osteoclast activating factor (OAF), IL-1 β

結 言

非ホジキンリンパ腫 (NHL) が骨転移を来すことは稀ではなく、また T 細胞性 NHL (T-NHL) においては高カルシウム (Ca) 血症の見られることが多い。しかし、B 細胞性 NHL (B-NHL) で高 Ca 血症が認められることは少ない。今回我々は、多発性骨髄腫 (MM) 様の著明な骨融解像と高 Ca 血症および、IgM-M 蛋白を認めた B リンパ腫の 1 例を経験し、また経過中の osteoclast activating factor (OAF) を検討する目的で、血清中の parathyroid hormone (PTH), tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin-1 β (IL-1 β) の測定を試みたので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 53 歳, 男性。

主 訴: 腰部痛。

家族歴: 特記すべきこと無し。

既往歴: 十二指腸潰瘍穿孔手術 (34 歳)。

現病歴: 平成元年 2 月中旬より両側腰部痛が出現し、近医整形外科受診したが、軽快しないため、同年 3 月 10 日東京医科大学内科を受診。腹部腫瘤触知され、腹部エコーにて大動脈周囲に腫瘤が認められたため、同年 3 月 17 日同院入院となった。

入院時現症: 身長 168cm, 体重 48kg, 体温 35.8℃, 脈拍 72/分, 整。意識やや混濁。睑結膜に貧血なく, 球結膜に黄疸なし。口腔内出血, 歯肉腫張なし。左鎖骨窩に 1×1 cm, 両鼠径部に小豆大各 2 個のリンパ節を触知す。胸部理学的検査にて, 呼吸音清, 心尖部に収縮期雑音 (Levine I/VI) を聴取。腹部では手術痕の他, 心窩部から臍上に至る表面凹凸, 軽度の圧痛を伴う腫瘤を触知。両腰部に圧痛を認めた。紫斑および浮腫はなかった。

表 1 入院時検査成績

[末梢血]		[生化学]		[尿]	
WBC	$9.8 \times 10^3/\mu\text{l}$	GOT	134U/L	比重	1.025
stab	21.5%	GPT	99U/L	PH	5.0
seg	63.5%	LDH	4070U/L	蛋白	30mg/dl
baso	0.5%	LDH isozyme		糖	—
mono	0.5%	LDH-1	19.7%	B-J	—
lymph	14.0%	-2	35.4%	[免疫グロブリン]	
Atypical cells(-)		-3	28.7%	IgG	561.0mg/dl
Hb	15.0g/dl	-4	11.8%	A	110.1mg/dl
Ret	3‰	-5	4.4%	M	136.1mg/dl
PLT	$9.5 \times 10^4/\mu\text{l}$	ALP	214U/l	[免疫電気泳動]	
[骨髓]		CHE	0.62 Δ PH	IgM 型 M-bow	
		TP	5.2g/dl	L 鎖型 κ	
NCC	$10.15 \times 10^4/\mu\text{l}$	ALB	2.9g/dl	[β_2 micro-globulin]	
Mgkc	118.75/ μl	T-Bil	0.33mg/dl	血中	5.9mg/L
M/E	4.78	BUN	48.9mg/dl	尿中	69 $\mu\text{g/L}$
Lymph	5.0%	UA	9.7mg/dl	(尿量 5.4 L/day)	
Plasma	1.0%	CRTN	1.30mg/dl		
Large lymphoid cells		ZTT	2.9U	抗 HTLV-1 抗体 陰性	
	4.8%	Ca	15.6mg/dl	CRP	<0.3mg/dl
		IP	3.3mg/dl	BSG	8mm/hr

図1 骨髓塗末標本ペルオキシダーゼ染色像
ペルオキシダーゼ陰性で、切れ込みのある大型の核で一部核小体を有する
幼若な細胞を認める。

入院時検査成績(表1): 赤沈値 8mm/1hr, 末梢血検査にて、白血球増加(異常細胞(-)), 血小板減少を認めたが、貧血は見られなかった。生化学的検査では、LDH 著増, GOT, GPT 増加。血清総蛋白およびアルブミン共に低下。BUN 48.9mg/dl と増加し、クレアチニンは、1.3mg/dl と軽度増加していた。血清Ca値は 15.6mg/dl(補正值)と著増していたが、血清無機燐は 3.3mg/dl と正常域であった。血中 β_2 -microglobulin は、5.9mg/L と増加していた。血清免疫グロブリンは、IgG が 561mg/dl と減少していたが、IgA は 110mg/dl, IgM は 136mg/dl と正常域であった。なお、免疫電気泳動にて、IgM κ 型の微量のM-bowが見られた。骨髓穿刺液検査にて、有核細胞数は減少、M/E比は 4.78 で、大型の異型リンパ球様の細胞を 4.8% 認めた(図1)。腹部エコーおよびCTで、脾腫と、腹部大動脈周辺を中心とし、肝門部から骨盤腔内に至る bulky mass を認めた(図2)。

入院後の経過(図3): 骨髓穿刺液中に大型の異型リンパ球様細胞を認め、さらに、骨X線写真にて、頭蓋骨、鎖骨、腸骨、脊椎骨、および大腿骨(図4)に、MM様の骨打ち抜き像が多数見られた。左鎖骨上窩リンパ節生検を行い、同組織の病理および免疫

染色の結果より、non-Hodgkin's lymphoma, diffuse large cell type (LSG分類), B cell type (Mx-PanB (L26)陽性)(図5), 臨床病期IV (Ann Arbor分類)と診断した。なお、骨シンチグラム(^{99m}Tc -MDP)では、腎にとりこみが見られたが、骨には明らかな集積像はなかった。入院当初、著明な高Ca血症を認めたため、大量輸液、dexamethasone 32mg/day, elcatonin 40-160mg/day 連日投与し、また診断確定後、CHOP療法を開始した。その後、表在リンパ節腫張は消失し、腹部腫瘤も触知しなくなった。また血清LDHも低下した。血清Ca値は、3月28日には 9.7mg/dl とほぼ正常化したため、elcatonin を 80mg/week に減量したが、4月下旬より再び増加傾向となり、またLDHも再上昇した。そのため、さらにCHOP療法を2クール追加したが効果なく、全身状態も次第に悪化し、その後敗血症を併発、入院第99病日に死亡した。なお、剖検はできなかった。

経過中のOAFの検討(図3の下段): 血清中PTH、および、TNF- α 、IL-1 β を、RIA法およびELISA法にて測定した。経過中、終始PTHは正常域にあり、TNF- α も測定限界以下であった。IL-1 β は入院当初0.27ng/ml(正常値<0.2)とやや高値を示したが、治療後は正常化した。

図2 腹部CT像

脾腫と、腹部大動脈周辺を中心とし、肝門部から骨盤腔内に至る bulky mass を認める。

図3 臨床経過表

図4 頭蓋骨正面, および右大腿骨 X 線写真
多発性骨髄腫様の punched out lesion を多数認める。

考 按

高 Ca 血症は T-NHL 特に成人 T 細胞性白血病 (ATL) においては高頻度に認められるが, B 細胞性リンパ腫ではまれであり, 高橋ら¹⁾の報告では, NHL99 例中 6 例 (B-cell type は 1 例) に 11mg/dl 以上の高 Ca 血症を認めている。また, Canellos²⁾は, stage IV の NHL108 例中に骨病変を認めたもの 24 例 (22%), 高 Ca 血症を認めた例は 3 例 (2.7%) と報告している。当施設で経験した B リンパ腫 56 例の解析でも, 高 Ca 血症を来した例は, 本例を含めわずか 2 例 (3.6%) のみであった。

B リンパ腫における骨病変は時に観察されるが, 本例のように MM 様の全身性の骨病変を呈することは稀である。一般に, 骨シンチグラムは, 悪性腫瘍の骨転移の診断に有用とされ³⁾, 悪性リンパ腫の骨病変の診断にも有用と報告されているが⁴⁾⁵⁾, 本症例では骨への取り込みは認められず, 溶骨性病変が主体であり, 造骨性変化の少ないことが示唆され, この点は MM と同様で⁶⁾, 本症例における高 Ca 血

症の機序が, MM に近似していることを示唆するものと思われる。

ところで悪性腫瘍における高 Ca 血症の成因として, 骨転移自体による骨破壊に加え, 近年骨吸収の促進因子として, 副甲状腺ホルモン様物質 (PTH like protein ; PLP)⁷⁾や, OAF などの体液性因子が注目されている。最近 OAF の主体は IL-1 β であることが明らかにされ⁸⁾, また TNF α , β にもその活性のあることが指摘されている⁹⁾。本症例においては, PTH は正常範囲であり, また血清燐値も正常でいわゆる偽性副甲状腺機能亢進症ではなかった。さらに TNF α も経過中終始測定限界以下であった。しかし, 高 Ca 血症を呈した病初期に IL-1 β が 0.27ng/ml とやや高値を示した点が注目された。一般に, サイトカインは局所で産生され作用すると考えられており, 血清中の IL-1 β の増加が, はたしてどの程度病態を反映しているかは不明であるが, その後 LDH の減少とともに低下し, さらに発熱時, 敗血症併発時には正常域であったことから, 本例においては IL-1 β が OAF の 1 つとして, 高 Ca 血症の発

図5 左鎖骨上窩リンパ節生検組織の H.E.染色 (A) および MX-Pan-B (L26)による免疫染色像 (B)

生に係わっていた可能性が示唆された。

また本症例では免疫電気泳動にて IgM κ 型の微量の M-bow が認められた。NHL における M 蛋白の頻度については、Moore らは¹⁰⁾、diffuse lymphoma 333 例を解析し、3.6% (12 例) に IgM 型、1.5% (5 例) に IgG 型の M 蛋白を認めたと報告しており、Alexanian¹¹⁾の集計では、IgM 型が 4.5% (29/640)、IgG 型が 1.7% (11/640) であり、また IgM 型の軽鎖は 69% (20/29) が κ 型であった。本症例の M 蛋白も IgM κ であった。

本症例は MM 様の骨破壊を伴うことから、いわゆる IgM 骨髄腫との異同も問題となるが、病理組織像

および M 蛋白量からその鑑別は容易である。しかし本例が B-NHL、原発性マクログロブリン血症、MM の病像を合わせ持っている点は、それぞれが、相互に transform しうる疾患であることを示唆しており興味深い。

総 括

B-NHL 患者に MM 様の骨破壊像および高 Ca 血症を認め、IgM 型 M 蛋白を認めた症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

なお、この論文の要旨は第 30 回日本網内系学会総会において発表した。

文

献

- 1) 高橋徹ら：高 Ca 血症をきたした造血器腫瘍の検討。臨血会誌。27：2070-2077, 1986
- 2) Canellos G.P.: Hypercalcemia in malignant lymphoma and leukemia. Ann NY Acad Sci. 230:240-246, 1974
- 3) 内山暁ら：転移性骨腫瘍。臨床放射線。24：747-754, 1979
- 4) 藤森研司ら：多発性骨病変を示した悪性リンパ腫の一症例。核医学。22：131-132, 1985
- 5) 奥山武雄：骨シンチグラフィの臨床—悪性リンパ腫

- と良性骨腫瘍について一, 画像診断, 5 : 1074-1086, 1985
- 6) 小泉潔ら: 多発性骨髄腫10例における ^{99m}Tc -diphosphanateによる骨スキャン所見の検討: 核医学, 15 : 553-559, 1978
- 7) Suva, L.J., et al.: A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: Cloning and expression. Science., 237 : 893-896, 1987
- 8) Dewhirst, F.E., et al: Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor: Identity with interleukin 1β . J. Immunol., 135 : 2562-2568, 1985
- 9) Bertolini, D.R., et al: Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. Nature, 319 : 516-518, 1986
- 10) Moore, D.F. et al: Monoclonal macroglobulinemia in malignant lymphoma. Ann. Intern. Med., 72 : 43-47, 1970
- 11) Alexanian, R.: Monoclonal gammopathy in lymphoma. Arch. Intern. Med., 135 : 62-66, 1975