

症例報告 (第20回若手奨励賞受賞論文)

不明熱と著明な高CRP血症で発症した de novo CD20陰性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例

宮上 侑子¹⁾, 中村 信元²⁾, 大浦 雅博²⁾, 岡本 恵暢²⁾, 高橋 真美子²⁾,
曾我部 公子²⁾, 岩佐 昌美²⁾, 原田 武志²⁾, 藤井 志朗²⁾, 三木 浩和³⁾,
賀川 久美子²⁾, 上原 久典⁴⁾, 安倍 正博²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学分野

³⁾徳島大学病院輸血・細胞治療部

⁴⁾同 病理部

(平成30年10月31日受付) (平成30年11月26日受理)

症例は68歳女性。X年3月より38℃台の稽留熱が持続し、抗菌薬は無効で黒色便をきたし4月中旬に入院した。貧血、全身浮腫、胸腹水あり、CTでは頸部、傍大動脈領域にリンパ節腫脹あり、採血では高度の貧血と軽度の白血球増多と肝逸脱酵素の上昇、凝固異常を認め、CRP 27 mg/dlと高度に上昇していた。頸部リンパ節生検にて大型の異型細胞の壊死を伴ったびまん性増殖を認め、CD20, CD5, CD10, ALK, CD38, CD138, EBER陰性、CD79 α , CD30, MUM-1, bcl-6陽性で、JH遺伝子単クローン性再構成を認めた。骨髓浸潤もみられ、CD20陰性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) 臨床病期IV Bと診断した。プレドニゾロンは無効で、たこつば型心筋症と肺水腫を発症したため人工呼吸管理下で減量CHOP療法を行い、一時的に炎症所見と全身状態は改善するも急速に再燃し、入院後47日目に死亡した。CD20陰性の初発DLBCL (de novo CD20陰性DLBCL) はまれで、通常のDLBCLに比べ急速な進展を示すと考えられ、分子病態の解明とともに有効な治療法の開発が必要である。

発熱は、最もよくみられる兆候の一つであるが、感染症や膠原病、悪性腫瘍などの種々の疾患で認められるため鑑別が困難なことがある。1961年にPertersdorfら

は、3週間以上発熱が持続し、経過中に38.3度以上の発熱が数回以上みられること、1週間の入院精査によっても原因不明なものを古典的不明熱と定義した¹⁾。医療の進歩に伴い、1991年にDurackらは、古典的不明熱に、院内不明熱、好中球減少性不明熱、HIV関連不明熱を加え、いずれも3日間の入院精査でも原因不明なものとして定義した²⁾。国や地域によって差があるが、オランダでの検討では不明熱の原因として、リウマチ関連疾患が22%、感染症が16%、悪性腫瘍が7%を占めたと報告されている³⁾。また、悪性腫瘍のなかでも悪性リンパ腫における発熱は、全身症状 (B症状) の一つとして知られている⁴⁾。

CD20は膜貫通型リン酸化糖タンパク質で、B細胞リンパ腫の代表的なマーカーとして知られている⁵⁾。そのため抗CD20抗体として開発されたリツキシマブは、B細胞性リンパ腫の加療に広く使用され、治療成績が改善している。しかし、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) のうち初発よりCD20が陰性の例 (de novo CD20陰性DLBCL) が存在し1.7%とまれではあるが極めて予後不良であることが報告されている⁶⁾。

今回、発熱、浮腫と著明な高CRP血症を呈し、急速な転帰をとったCD20陰性B細胞性リンパ腫を経験したので報告する。

症 例

患者：68歳，女性

主訴：発熱，全身浮腫，黒色便

現病歴：X年3月上旬，右足関節骨折で前医入院中に38℃の稽留熱が出現した。抗菌薬が無効で，4月に当院を紹介受診した。高CRP血症および，可溶性IL-2受容体5400U/mlと高値を認め，CTで右頸部，鎖骨上窩，縦隔，傍大動脈リンパ節腫脹を指摘された。発熱が持続し，全身浮腫や黒色便も出現したため緊急入院した。

入院時現症：身長152cm，体重55.5kg（1ヵ月で1.9kg増加），血圧148/82mmHg，脈拍111/分，体温36.2℃。顔面浮腫あり，結膜貧血・黄疸なし，扁桃腫大なし。胸部呼吸音・心音正常，腹部肝脾触知せず，下腿浮腫あり。表在リンパ節 両側頸部，腋窩，鼠径に母指頭大のリンパ節を複数触知した。皮膚には皮疹や皮下腫瘍なし。

入院時検査所見（表1）：末梢血では高度の貧血と軽度の白血球増多がみられた。肝逸脱酵素の上昇と凝固異常も認めた。CRP 27mg/dl，sIL-2R 5488U/lと高度に上昇していた。HIV感染やEBVの再活性化は否定的だった。CT：頸部，縦隔，骨盤内にリンパ節腫脹を認めた。その他，胆石，胸水，腹水，脾腫も認めた（Fig 1.）。

生検組織所見（右頸部リンパ節）：核型不整の目立つ大型の異型細胞が密に増殖しており，出血，壊死がみられた。異型細胞は免疫染色でCD20（-），CD79α（+），CD30（+），CD5（-），CD10（-），CD3（-），ALK（-）を示し（Fig 2.），その他，bcl-2（-），bcl-6（+），MUM-1（+），CD38（-），CD138（-），Epstein-Barr virus-encoded small RNAs（EBER）（-）であった。また，JH遺伝子の単クローン性再構成を認めた。骨髓穿刺にて同様の異型細胞の浸潤がみられ，CD20陰性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）臨床病期IV Bと診断した。

臨床経過

入院後徐々に胸水の増加と呼吸困難の増悪があり，ブレドニゾロンを先行投与するも効果無く，たこつぼ心筋症の発症を契機にICUに入室し，挿管した。人工呼吸管理下でCHOP療法を行ったところ速やかに解熱し，胸水も減少した。しかし，血球回復後も体力の消耗が著しく，経口摂取不能でPS4の状態が持続した。経過中に腹痛と発熱が出現し，胆のう炎と思われたが抗菌薬投与に反応無く，リンパ節腫脹が再び急速に増悪し，入院後47日目に死亡した（Fig 3.）。

表1. 入院時検査所見

末梢血		生化学		凝固	
Hb	5.5 g/dl	AST	43 U/L	PT	24.5 sec
RBC	220×10 ⁴ /μl	ALT	11 U/L	PT-INR	2.13
Ht	18.1 %	LDH	300 U/L	APTT	45.6 sec
MCV	82.3 fl	ALP	1358 U/L	Fib	924 mg/dl
WBC	13000 /μl	γ-GT	142 U/L	D-dimer	10.3 μg/ml
Blast	0.0 %	T-Bil(D)	2.0(1.4) mg/dl	<u>免疫血清</u>	
Myelo	0.0 %	TP	5.7 g/dl	CRP	27.52 mg/dl
Meta	0.0 %	Alb	1.6 g/dl	IgG	1470 mg/dl
Band	2.0 %	BUN	26 mg/dl	IgA	416 mg/dl
Seg	88.0 %	Cre	0.75 mg/dl	IgM	75 mg/dl
Eosino	0.0 %	UA	2.5 mg/dl	sIL-2受容体	5488 U/ml
Baso	0.0 %	Na	137 mmol/L	<u>感染症</u>	
Mono	4.0 %	K	4.3 mmol/L	HTLV-1 Ab	(-)
Lymph	6.0 %	PPG	203 mg/dl	HIV Ag/Ab	(-)
Plt	30.2×10 ⁴ /μl	<u>内分泌</u>		EB-VCAIgG	80倍
Ret	11.6×10 ⁴ /μl	FT4	0.90 ng/dl	EB-VCAIgM	<10倍
		FT3	2.0 pg/ml	EBEA-IgG	<10倍
		TSH	0.27 μg/ml	EB-EBNA	40倍

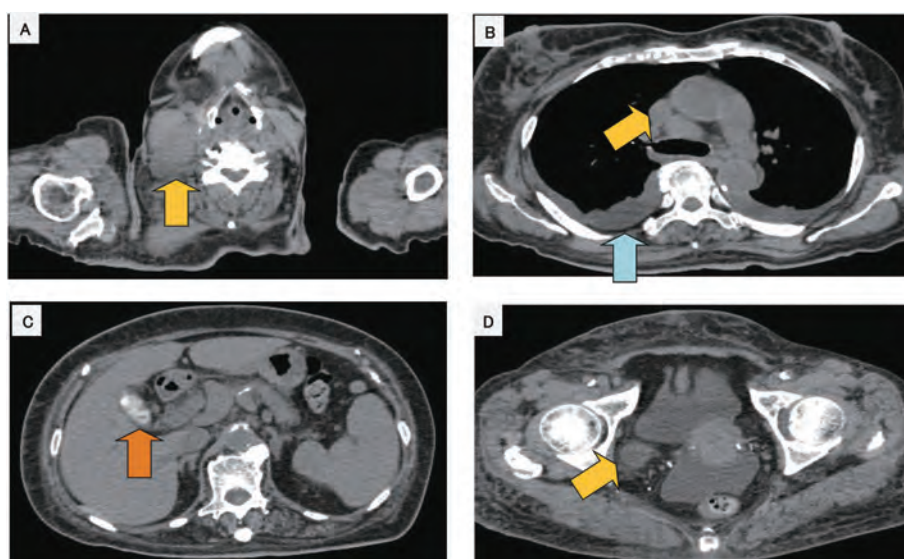


Fig.1 入院時 CT
 頸部，縦隔，骨盤内にリンパ節腫脹を認めた（黄色矢印）。胆石（橙色矢印），胸水（青色矢印），腹水，脾腫もみられた。

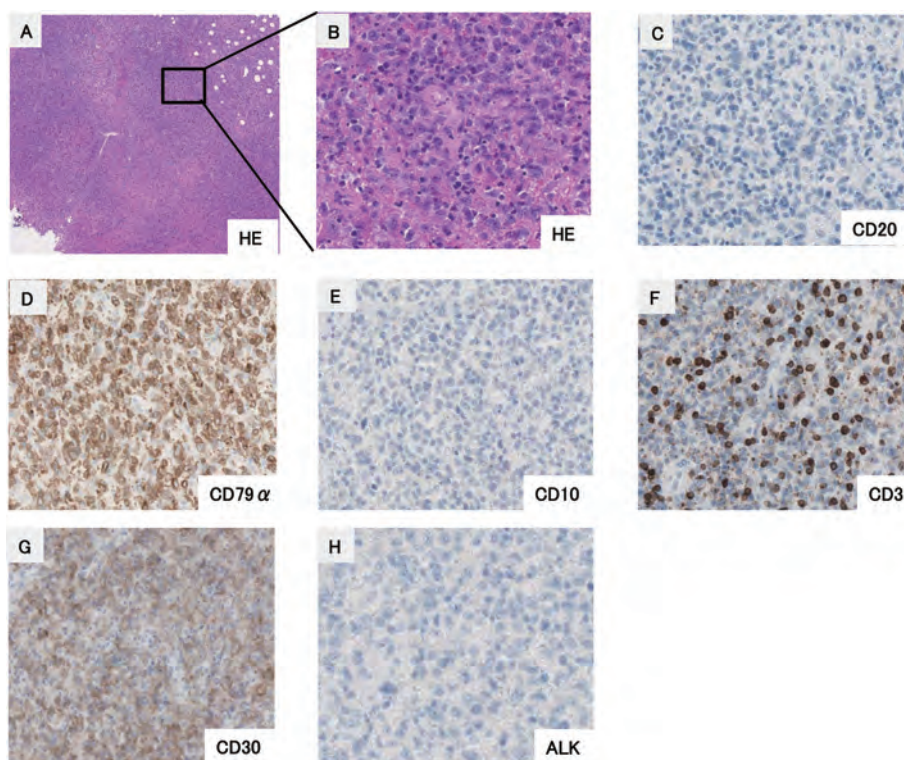


Fig.2 病理学的検査（右頸部リンパ節）
 大型の異型リンパ球がびまん性に増殖しており（A, B），免疫染色ではCD20陰性（C），CD79 α 陽性（D），CD10陰性（E），CD3は介在する正常リンパ球のみに陽性（F），CD30陽性（G），ALK陰性（H）であった。（A \times 100, B-H \times 400）

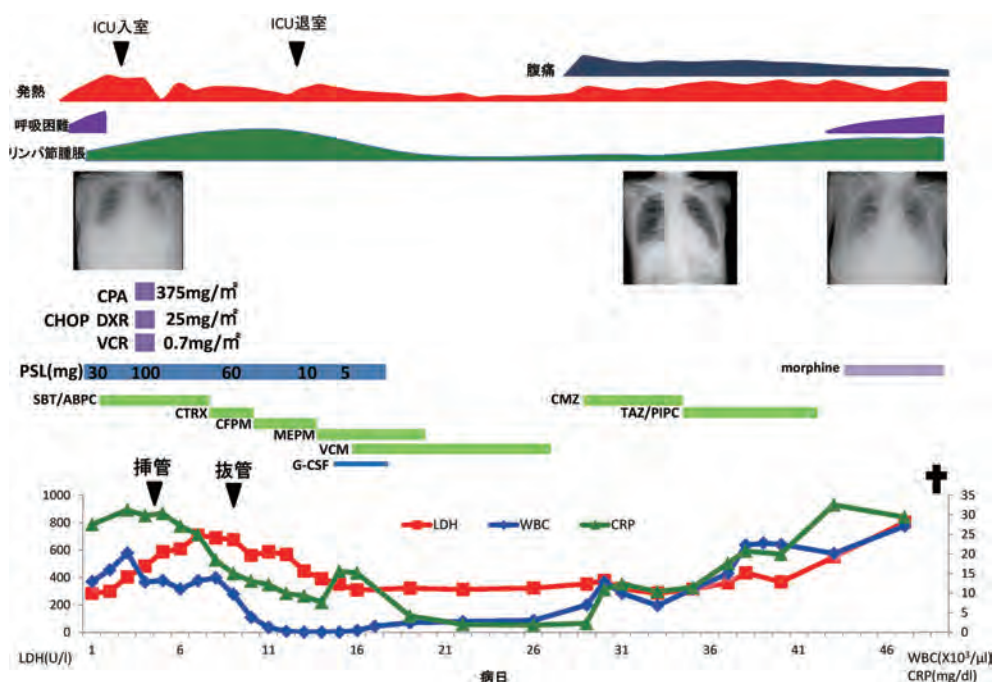


Fig. 3 臨床経過

入院後、状態悪化のためICUに入室し、挿管・人工呼吸管理下でCHOP療法を行ったところ一時的に改善したが、発熱とリンパ節腫脹が急速に増悪し、入院47日目に死亡した。

PSL: prednisolone

CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone

CPA: cyclophosphamide

DXR: doxorubicin

VCR: vincristine

SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

CTRX: ceftriaxone

CFPM: cefepime

MEPM: meropenem

VCM: vancomycin

CMZ: cefmetazole

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin

考 察

CD20はB細胞の分化の過程で幼若なBリンパ球や形質細胞には発現しないため、成熟Bリンパ球のマーカーとして悪性リンパ腫の診断に広く用いられている。その他のB細胞マーカーとして、B細胞レセプターのサブユニットであるCD79 α 、胚中心細胞から形質芽細胞の分化段階であるB細胞や形質細胞に発現するとされるMUM-1、B細胞分化に関わる転写因子であるPAX5などが知られている。本例では腫大リンパ節のJH再構成(サザンプロット)が単クローン性であり、腫瘍細胞のCD20は陰性であったがCD79 α やMUM-1は陽性であっ

たため、B細胞性リンパ腫と判断した。2001年より上市されているリツキシマブによる反復治療後には、リンパ腫細胞のCD20の発現が陰性化する例が報告されている^{7,8)}。しかし、診断時よりCD20陰性のB細胞性リンパ腫として、WHO分類2016には、plasmablastic lymphoma, primary effusion lymphoma, large B-cell lymphoma arising from HHV8-associated multicentric Castleman disease, ALK-positive DLBCLの4つのサブタイプが報告され、前記3つのタイプに関しては免疫不全やHIV感染を背景にEBV、HHV-8などの感染症に関連して発症するとされている。しかし、本例は細胞表面マーカーや臨床所見などからはこれらの4つのタイプには当ては

まらず、de novo CD20陰性 DLBCL と考えられた。

De novo CD20陰性 DLBCL の症例報告は、検索したところ1例報告で5例報告されている⁹⁻¹³⁾ (表2.)。年齢は38歳から83歳、男性3例女性2例で、CRP の記載があった1例では12.7mg/dl と高値であった。また HIV 感染が認められた症例が1例、EB ウイルスが組織または血中でみられた症例が3例認められ、免疫不全をベースとして発症しているケースが多いと考えられた。5例中2例は1ヵ月以内に死亡しており、予後がきわめて不良であると考えられた。Gaur らは、232例の DLBCL で de novo CD20陰性 DLBCL の7例を報告し、HIV 陽性例がそのうち4例みられ、うち2例は1ヵ月以内に死亡したと報告している¹⁴⁾。本例では、リンパ腫細胞の免疫染色では EBER 陰性であり、HIV 感染症も認められず、

はっきりとした免疫不全兆候は指摘できなかった。しかし、炎症が強いこと、CHOP 療法による治療効果が十分でなかったこと、急速な転帰をとったこと、などが類似しており、本例もなんらかの免疫不全が存在した可能性は否定できない。また、CD20陽性の DLBCL とは明らかに臨床所見や治療反応性が異なるため、その発症・進展に従来の DLBCL とは異なる分子機序があると考えられる。

本例では腫瘍細胞が CD30陽性であったことも、特徴の一つである。CD30は腫瘍壊死因子レセプターファミリーの一つで、活性化したリンパ球の表明でみられる単鎖糖蛋白であり、T 細胞のみならず B 細胞性のリンパ腫にも時折発現がみられ、特に Hodgkin リンパ腫や anaplastic large B-cell lymphoma で陽性率が高いとされ

表2. De novo CD20陰性 DLBCL の報告例

年齢, 性	初発症状	病変部位	組織学的特徴	LDH	CRP	HIV	EBV	治療	転帰	文献
38F	不明熱	頸部, 腋窩, 両側胸水, 腹水, 傍大動脈, 肝脾腫	Starry sky CD79α(+) CD30(+) MUM-1(+) ALK(-)	5903	12.7	陽性	陽性 (血中)	CHOP	1ヵ月で死亡	9)
83M	顎下部腫瘍	頸部, 顎下部, 鼠径部	壊死目立つ CD30(+) MUM-1(+) ALK(-) BOB-1(+) OCT2(+)	207	ND	陰性	陽性 (組織)	THP-COP Brentuximab vedotin EPOCH	9ヵ月後は生存	10)
61M	不明熱	心臓 心外膜 肝臓 漿膜下	CD79α(-) CD30(-) MUM-1(-) ALK(-)	ND	ND	陰性	ND	なし	4日で突然死	11)
42F	乳房腫瘍	乳房	壊死目立つ CD30(-) ALK(-) PAX5(+)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	12)
76M	下腿潰瘍	下腿皮膚	CD79α(-) CD30(+) ALK(-) PAX5(+)	ND	ND	ND	陽性 (組織)	CHOP +RT	8ヵ月後生存	13)
67F	不明熱	右頸部 胸腹水 肝脾腫 骨髄	壊死目立つ CD30(+) MUM-1(+) ALK(-)	286	27.5	陰性	陰性	CHOP	1.7ヵ月で死亡	本症例

PSL : prednisolone

CHOP : cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone

THP-COP : pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone

EPOCH : etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin

RT : radiotherapy

ND : not described

ている¹⁵⁾。DLBCLにおけるCD30の発現は14%にみられ、CD30陽性DLBCLはCD30陰性DLBCLと比べて予後良好であったとされている¹⁶⁾。しかし、本例はCD30発現にもかかわらず予後不良であった。近年、微小管阻害薬のモノメチルアウリスタチンEを結合させた抗CD30抗体であるbrentuximab vedotinが発売され、CD30を発現したDLBCLに対しても有効性が報告され始めている¹⁷⁾。De novo CD20陰性DLBCLに対する標準的治療は確立していないが、brentuximab vedotinなどを組み入れた治療の展開が望まれる。

結 語

不明熱と高CRP血症で発症し、急速な転帰をとったde novo CD20陰性DLBCLのまれな1例を経験した。De novo CD20陰性DLBCLは炎症所見が強く、背景に免疫不全を伴うことが多い。通常のDLBCLとは異なる発症、進展機序を有すると考えられ、分子病態の解明とともに治療法の開発が急務である。

文 献

- 1) Petersdorf, R.G., Beeson, P.B.: Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*, 40: 1-30, 1961
- 2) Durack, D.T., Street, A.C.: Fever of unknown origin --reexamined and redefined. *Curr. Clin. Top Infect. Dis.*, 11: 35-51, 1991
- 3) Bleeker-Rovers, C.P., Vos, F.J., de Kleijn, E.M., Mudde, A.H., *et al.*: A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*, 86(1): 26-38, 2007
- 4) Cunha, B.A., Lortholary, O., Cunha, C.B.: Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am. J. Med.*, 128(10): 1138. e1131-1138. e1115, 2015
- 5) Katchi, T., Liu, D.: Diagnosis and treatment of CD20 negative B cell lymphomas. *Biomark Res.*, 5: 5, 2017
- 6) Li, Y.J., Li, Z.M., Rao, H.L., Xia, Y., *et al.*: CD20-negative de novo diffuse large B-cell lymphoma in HIV-negative patients: a matched case-control analysis in a single institution. *J. Transl. Med.*, 10: 84, 2012
- 7) Haidar, J.H., Shamseddine, A., Salem, Z., Mrad, Y.A., *et al.*: Loss of CD20 expression in relapsed lymphomas after rituximab therapy. *Eur. J. Haematol.*, 70(5): 330-332, 2003
- 8) Kennedy, G.A., Tey, S.K., Cobcroft, R., Marlton, P., *et al.*: Incidence and nature of CD20-negative relapses following rituximab therapy in aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective review. *Br. J. Haematol.*, 119(2): 412-416, 2002
- 9) AbdullGaffar, B., Seliem, R.M.: De Novo Unclassifiable CD20-Negative Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Int. J. Surg. Pathol.*, 26(3): 266-270, 2018
- 10) Nakatsuka, S.I., Yutani, C., Kurashige, M., Kohara, M., *et al.*: An unusual case of Epstein-Barr virus-positive large B-cell lymphoma lacking various B-cell markers. *Diagn Pathol.*, 12(1): 15, 2017
- 11) Garg, M., Lee, B.E., McGarry, K., Mangray, S., *et al.*: CD20-negative diffuse large B-cell lymphoma presenting with lactic acidosis. *Am. J. Hematol.*, 90(3): E49-50, 2015
- 12) Shukla, S., Awasthi, N.P., Singh, P., Husain, N.: CD20 negative primary diffuse large B cell lymphoma of breast: Role of Pax-5. *J. Cancer Res. Ther.*, 11(3): 658, 2015
- 13) McKelvie, P., Yixing, Lai, F., Verma, A., Bazargan, A.: Methotrexate-associated EBV-positive CD20-negative diffuse large B-cell lymphoma localized to skin presenting as multiple chronic lower leg ulcers. *Leuk Lymphoma*: 1-5, 2015
- 14) Gaur, S., Padilla, O., Nahleh, Z.: Clinical Features and Prognosis of CD20 Negative Aggressive B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma. *Lymphoma*, 2013: 5, 2013
- 15) Filippa, D.A., Ladanyi, M., Wollner, N., Straus, D.J., *et al.*: CD30 (Ki-1)-positive malignant lymphomas: clinical, immunophenotypic, histologic, and genetic cha-

- racteristics and differences with Hodgkin's disease. *Blood*, 87(7) : 2905-2917, 1996
- 16) Hu, S., Xu-Monette, Z.Y., Balasubramanyam, A., Manyam, G.C., *et al.*: CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*, 121(14) : 2715-2724, 2013
- 17) Jacobsen, E.D., Sharman, J.P., Oki, Y., Advani, R.H., *et al.*: Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood*, 125(9) : 1394-1402, 2015

De novo CD 20-negative diffuse large B-cell lymphoma developed with sustained fever and markedly high C-reactive protein level

Yuko Miyakami¹⁾, Shingen Nakamura²⁾, Masahiro Oura²⁾, Yasunobu Okamoto²⁾, Mamiko Takahashi²⁾, Kimiko Sogabe²⁾, Masami Iwasa²⁾, Takeshi Harada²⁾, Shiro Fujii²⁾, Hirokazu Miki³⁾, Kumiko Kagawa²⁾, Hisanori Uehara⁴⁾, and Masahiro Abe²⁾

¹⁾The post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

³⁾Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Division of Pathology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 68-year-old woman presented with sustained fever for more than 1 month and admitted due to hematemesis and systemic edema. Computed tomography scan revealed swelling of the cervical, paraaortic lymph nodes. Blood test results showed severe anemia, elevation of white blood cell count, elevation of liver enzyme and coagulopathy with high C-reactive protein. Biopsy of the right cervical lymph node showed proliferation of abnormal lymphoid cells with necrosis and hemorrhage, which are positive for CD79 α , CD30, MUM-1, and bcl-6 and negative for CD20, CD5, CD10, ALK, CD38, CD138, and EBER. Gene rearrangement of immunoglobulin heavy chain was detected in tumor cells. Bone marrow aspiration showed tumor involvement. The patient was diagnosed with de novo CD20-negative diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) stage IV B. Reduced CHOP therapy was performed under artificial respiration due to pulmonary edema and takotsubo cardiomyopathy. Although her general condition and high CRP levels temporarily improved, she died 47 days after admission due to rapid relapse. De novo CD20-negative DLBCL was rare and presented with high CRP levels and rapid progression, and was thought to be clinically different from the existing DLBCL. It is imperative to elucidate molecular pathophysiology and establish new treatment strategy for de novo CD20-negative DLBCL.

Key words : CD20, fever of unknown origin, diffuse large B-cell lymphoma, CRP