

## 21. 不明熱の原因精査に骨髓生検が有用であったホジキンリンパ腫の1例

琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科)<sup>1)</sup>琉球大学医学部附属病院骨髓移植センター<sup>2)</sup> 広島大学病院病理診断科<sup>3)</sup>琉球大学大学院医学研究科 腫瘍病理学講座<sup>4)</sup>

○森 近 一 穂<sup>1)</sup> 仲 地 佐和子<sup>1) 2)</sup> 友 寄 毅 昭<sup>1)</sup> 西 由 希 子<sup>1)</sup>  
 玉 城 啓 太<sup>1)</sup> 城 間 紀 之<sup>3)</sup> 齊 尾 征 直<sup>4)</sup> 吉 見 直 己<sup>4)</sup>  
 益 崎 裕 章<sup>1)</sup>

## 【はじめに】

不明熱の原因は主に感染症、悪性腫瘍、膠原病に大別でき、これらで90%を占める<sup>1)</sup>。骨髓検査は不明熱の発熱源精査に有用な検査で、血液科で実施される事が多いが、一般医家においても骨髓検査を施行することは少なくない。骨髓検査法には骨髓穿刺吸引法と骨髓生検法がある。生検法は穿刺法よりも侵襲度が高いため、一般医家においては骨髓穿刺吸引法のみで検査を終えることが多いのが現況である。今回骨髓穿刺吸引法による検体では正常所見であったにも関わらず、骨髓生検法にてホジキンリンパ腫の所見を得、診断に苦慮した不明熱の症例を経験した。骨髓穿刺法と骨髓生検法の長短、有用性について若干の文献的考察を加えて報告する。

## 【症 例】

症 例：56歳 男性

主 訴：持続する39度の間欠的発熱

既往歴：特記事項なし

嗜好歴：喫煙 40本/日、40年。

飲酒 泡盛12合/日、週3日、40年。

現病歴：2型糖尿病（推定罹病期間10年）で近医に通院し、内服治療を受けていた。インフルエンザに罹患一旦治癒したが、その後も有熱期と無熱期を約10日周期で繰り返す39度の発熱が続いた。近医で精査したが、熱源は不明であった。発熱以外の局所症状もなく、全身状態も保たれていたため経過観察となっていた。しかし、間欠的発熱が10か月間持続したため、精査加療目的に当院に紹介となった。

来院時身体所見：身長 159cm、体重 57.9kg、体温 37.0℃、血圧 124/70 mmHg、脈拍 88/分、呼吸数16/分、SpO<sub>2</sub> 98% (room air)

全身状態は比較的良好 (PS 1)

頭頸部：左頸部にリンパ節を2～3個触知。約15mmで弾性軟、圧痛なし、可動性は良好。

肺 音：両側正常肺胞呼吸音、crackle 聴取せず。

心 音：整、心尖部を最強とする Levine 2度の収縮期雑音を聴取。Ⅲ音、Ⅳ音は聴取しない。

腹 部：軟、圧痛なし。肝触知せず。脾は軽度触知。

検査結果および経過：血液検査では発熱に比して白血球数の上昇はなく、軽度の貧血と血小板減少を認めた。低アルブミン血症、軽度肝障害を認めた。炎症・腫瘍性マーカーではCRP 軽度上昇にとどまっていたが、sIL-2Rは高度に上昇していた (表1)。

表1. 入院時検査結果

CBC		Chem			
WBC	2700/μL	TP	5.3g/dl	RF	<5IU/mL
Ba	0.4%	Alb	3.1g/dl	ANA	40倍以下
Eo	0.7%	Glu	181mg/dl	QFT	陰性
Neu	60.5%	BUN	12mg/dl	フェリチン	2940ng/ml
Ly	17.7%	Cre	0.69mg/dl	HTLV-1	陰性
Mo	20.7%	Na	130mEq/L	HBs抗原	陰性
RBC	380万/μL	K	4.1mEq/L	HCV抗体	陰性
Hb	10.9g/dL	Cl	97mEq/L	Coag	
MCV	87fl	Ca	8.2mg/dl	PT	14.0秒
PLT	7.7万/μL	T-Bil	1.3mg/dL	PT-INR	1.19
		AST	75IU/L	APTT	35.7秒
		ALT	64IU/L	Fib	341mg/dl
尿比重	1.025	ALP	1120IU/L	FDP	10μg/ml
尿タンパク	(-)	LDH	346IU/L	Dダイマー	4.3μg/ml
尿糖	(-)	γ-GTP	183IU/L	ATIII	85%
尿沈渣	WBCなし	CRP	3.31mg/dl		
		sIL-2R	7,863U/ml		
		HbA1c	6.7%		

血液培養検査は6セット全て陰性であった。心エコーでは疣贅なく、上下部消化管内視鏡でも有意な所見は認めなかった。頸胸腹部造影CTでは、左頸部と上縦隔リンパ節を指摘できるが、長径13mmと有意なリンパ節腫大か判断に苦慮した。内部に不均一な造影不良域を散見する脾腫を認めたが、飲酒歴があり、慢性肝機能障害に関連した脾腫変化を最も疑った (図1)。ガリウムシンチでも軽度集積亢進を認める脾腫を指摘できたが、頸部リンパ節を含め、全身のリンパ節に集積を認めなかった。これまでの非侵

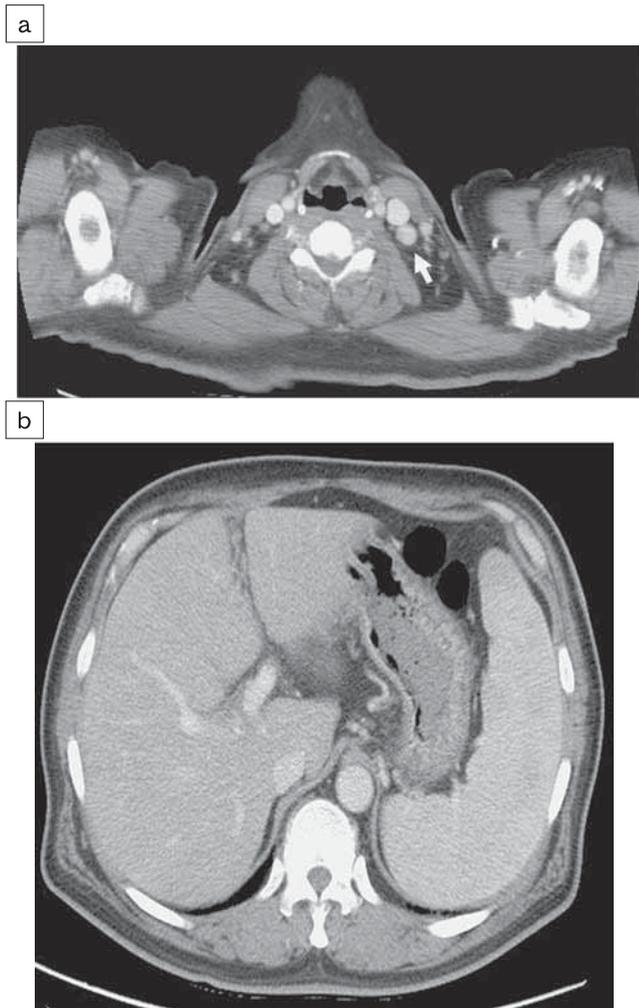


図1. 胸腹部造影 CT  
a. 長径13mmの左頸部リンパ節腫大, b. 長径 14cmの脾腫を認め、脾腫内は造影不良域が散在していた

襲的な検査で、感染症、膠原病、悪性腫瘍などを示唆する所見はなく、発熱源の診断には至らなかった。入院第6病日に肝生検を施行したが、有意な所見は得られなかった。入院第7病日に骨髓穿刺吸引、生検を行い、骨髓穿刺吸引検査では異常細胞なく、正常所見であった。しかし、後に判明した骨髓生検病理では髓腔を結節性に占拠するリンパ球様細胞の増殖を認め、大型細胞は CD30陽性、EBER 陽性(図2)でホジキンリンパ腫が疑われた。入院第37病日に左頸部リンパ節生検を施行し、ホジキンリンパ腫結節硬化型と診断確定した。後に行った PET では全身の骨、肝臓、脾臓に病変を認め、臨床病期 IV 期と判定した。化学療法を施行後、解熱し、不明熱の原因はホジキンリンパ腫によるものと判断した。

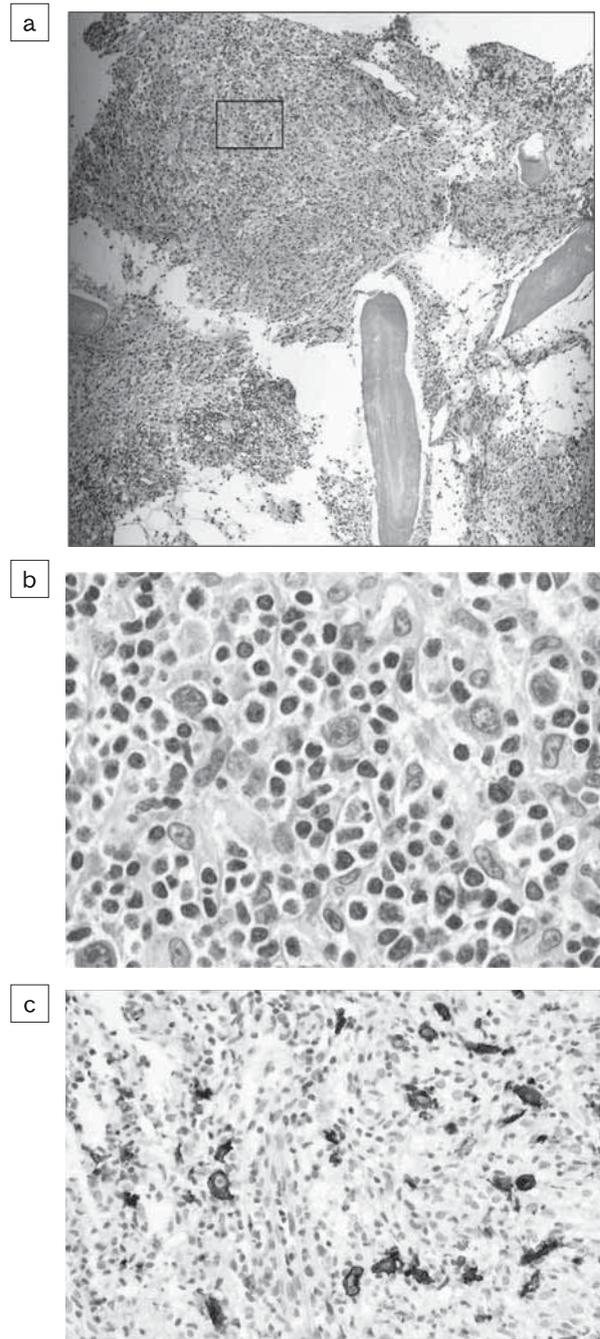


図2. a. 骨髓生検 (HE染色) 髓腔内を結節状に占拠する線維化を主体とするリンパ球様細胞の増殖性病変を認めた。  
b. 骨髓生検 (HE染色) 増殖性病変内には核小体が明瞭に観察できる組織球様の大型細胞と小型で異型をみないリンパ球を認めた。  
c. 骨髓生検 (CD30染色) 大型細胞は CD30陽性であった

#### 【考 察】

不明熱の検査では感染症、膠原病、悪性腫瘍など可能性の高い疾患を鑑別に侵襲の少ない検査から行われる。すなわち、血液検査、血液培養、心臓・腹部・下肢静脈超音波、頸胸部・腹部・骨盤造影 CT、

ガリウムシンチなどが初期に行われる。これら侵襲の少ない検査を行ったにもかかわらず診断の手がかりがなければ、他の疾患も鑑別に、さらに侵襲が生じる消化管内視鏡、肝生検、骨髄検査などが実施される。骨髄検査では骨髄液を採取する穿刺吸引法と骨髄組織をそのまま採取する骨髄生検法がある。骨髄液は塗抹標本（ギムザ染色など）、抗酸菌などの培養検査、表面マーカー解析、染色体解析に提出可能である。また、骨髄生検組織は採取できる検体が限られるので、病理標本にしてHE染色、免疫染色などで解析される。不明熱の検査として骨髄検査を検討した場合、診断への寄与の点からは骨髄生検が最も優れた検査であり、骨髄穿刺吸引のみでは不十分とする報告が多い<sup>2)</sup>。骨髄培養の価値はさらに低いと言われる<sup>3)</sup>。本症例でも骨髄穿刺吸引による標本には異常細胞を認めず、骨髄生検標本で初めて診断できた。

ホジキンリンパ腫は病巣リンパ節の連続性進展が特徴的であるが、本症例の節性病変は左頸部リンパ節と脾腫のみであった。多くはないが、左頸部リンパ節病変が胸管経由で胸腹部リンパ節病変を伴わずに脾臓に浸潤することはある<sup>4)</sup>。しかし、本例は節外病変として、全身の骨髄および骨に多発性に病変を認めており、骨髄浸潤を来している割にリンパ節腫脹はあっても軽度腫脹にとどまっていた点が、ホジキンリンパ腫にはとてもまれと思われた。ホジキンリンパ腫全体では骨髄浸潤の頻度は5%未満と低い、発熱を伴うものは限局期でも20%近く、進行期では50%まで達するといわれる<sup>5)</sup>。60歳以上の高齢で、重症感染症を併発した場合や血球貪食症候群を併発した場合は一見、限局期のような節性病変の進展でも骨髄浸潤を認める事はあるが、本症例はそれらにも該当しなかった。

ガリウムシンチで陽性と捉えられる病変が15mm～20mm以上であるのに比し、PET-CTでは5mm～10mmと微小病変でも検出可能である。本症例はガリウムシンチで捉えられることのできない大きさの病巣ばかりで、保険上、ホジキンリンパ腫の診断がつくまでPET-CTが行えなかった点も診断に時間を要した要因になったと思われる。

骨髄生検針の太さが8～13Gに対して、骨髄穿刺針は15～16Gと細く、刺入する骨髄の深さが浅

くても実施可能なので、骨髄穿刺吸引法は骨髄生検法よりも患者への侵襲度および合併症頻度が低い。また、骨髄穿刺吸引法による骨髄検体は細胞形態の観察に優れている。そのため、骨髄検査を施行する場合は、骨髄穿刺吸引法を優先して行われる事が多い。しかし、本症例のように悪性リンパ腫や固形癌の中には骨梁に接着して骨髄穿刺吸引だけでは捕えきれない例もあり、不明熱に関しては骨髄生検の方が診断価値は高い。不明熱診療では骨髄生検法を優先して実施すべきであることを改めて考えさせられた症例であった。

### 【結語】

不明熱の診断に骨髄検査は有用であるが、一般的に普及している骨髄穿刺吸引法のみでは不十分で、骨髄生検法を念頭に入れる必要がある。

### 【謝辞】

稿を終えるにあたり、骨髄生検の病理診断にご助言いただいた名古屋第一赤十字病院病理部 伊藤雅文先生に深謝いたします。

### 【参考文献】

1. Durack DT, Street AC : Fever of unknown origin-reexamined and redefined, *Curr Clin Top Infect Dis* 11 : 35-51, 1991
2. Ben-Baruch S, et al : Predictive parameters for a diagnostic bone marrow biopsy specimen in the work-up of fever of unknown origin, *Mayo Clin Proc* 87 : 136-142, 2012
3. Mourad O, et al : A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin, *Arch Inter Med* 163 : 545-551, 2003
4. Mauch PM, et al : Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis, *Cancer* 71 : 2062-71, 1993
5. Stein RS, Morgan D : *Wintrobe's clinical hematology*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 11th ed, 2004