医学検査 Vol.74 No.3 (2025) pp. 605–612 DOI: 10.14932/jamt.25-3

抗リン脂質抗体を有したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例

戎井 智哉[1)2)] 中野かおり[1)] 岸田由香里[1)] 齊藤沙耶香[1)]
西本 凌河[1)2)] 本木由香里[3)] 野島 順三[3)] 湯尻 俊昭[2)]

1) 山口大学医学部附属病院検査部（〒 755-0046 山口県宇部市南小串 1-1-1）
2) 山口大学大学院医学系研究科病態検査学講座
3) 山口大学大学院医学系研究科基礎検査学講座

要 旨

抗リン脂質抗体を有したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）の症例を経験したので報告する。症例は 80 歳代男性，背部痛を主訴に近医を受診，多発骨腫瘤を指摘された。PET-CT 検査で FDG 高集積リンパ節腫大を認め，精査加療目的に当院紹介となった。入院時検査で APTT：61.0 sec，IgM：1,239.3 mg/dL，sIL-2R：2,608 U/mL と異常値を認め，免疫固定法で IgMκ 型と IgMλ 型の M 蛋白が同定された。リンパ節生検で CD5，19，20 陽性の細胞集団を認め，病理検査にて DLBCL と診断された。APTT 延長の精査として，クロスミキシング試験は即時型，遅延型共にインヒビターパターン，希釈ラッセル蛇毒時間法：1.27，ELISA 法にて IgM 型抗カルジオリピン抗体（IgM 型 aCL）のみ陽性であったが，血栓症の既往無く抗リン脂質抗体症候群の診断には至らなかった。入院日よりデキサメタゾン投与と局所放射線治療が開始されると症状は改善，その後リツキシマブ併用化学療法が行われた。IgM 値低下と共に APTT 正常化した経過より APTT 延長は IgM 型 aCL が原因であり，ELISA 法の測定原理から β2GPI 非依存性 aCL であったと推測された。M 蛋白を有する症例では，検査結果の適切な解釈が重要である。また，IgM 型 M 蛋白を伴った DLBCL は予後不良との報告があり，今後の経過には注意が必要である。

キーワード びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，M 蛋白血症，抗リン脂質抗体

I はじめに

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL）は全非ホジキンリンパ腫の約 30%を占め，最も頻度の高い悪性リンパ腫である[1)]。発症年齢の中央値は 60 歳代で，やや男性に多いとされている。リンパ節以外の節外臓器に発生することもある。組織学的に大型のリンパ腫細胞がびまん性に増殖し，免疫学的に CD19，CD20，CD22，CD79a などの陽性率が高く，それに加え CD5，CD10 や BCL-2 などが陽性となることもある。DLBCL は全身の諸臓器に発生し，複数の亜型に分類される不均一な疾患単位であり，臨床像，病理組織像，免疫組織学的所見及び遺伝子変異などの特徴により細かく分類されている[2)]。また，IgM 型 M 蛋白血症を伴った DLBCL は M 蛋白血症を伴わない DLBCL と比較して予後不良であり，特徴的なサブタイプであると報告されている[3)]。今回，DLBCL に M 蛋白血症を合併し，同時に APTT 延長と抗リン脂質抗体陽性を示した症例を経験したため報告する。

II 症 例

年齢・性別：80 歳代男性。

既往歴：高血圧症，腰痛症，変形膝関節症，睡眠

（2025 年 1 月 20 日受付・2025 年 4 月 7 日受理）
© 2025 Japanese Association of Medical Technologists

時無呼吸症候群。

家族歴：肝臓癌（母），膵臓癌（妹），脳腫瘍（甥）。

生活歴：喫煙無し，機会飲酒。

現病歴：20XX − 2 年より IgM 型 M 蛋白血症（IgM：864 mg/dL，20XX − 2 年 6 月）を認めていた。20XX 年 3 月より背部痛を訴え，近医を受診，MRI 検査にて胸椎の多発骨腫瘤を指摘された。PET-CT 検査も施行され，胸椎と腰椎など全身に多発する FDG 高集積腫瘤に加え，頸部，鎖骨上窩及び縦隔に多発する FDG 高集積リンパ節腫大を認めた。その後，腫瘍圧迫が原因と考えられる下肢の筋力低下など全身状態の悪化を認めたため，精査加療目的のために当院へ紹介となった。

III　検査所見

入院時 CT 及び MRI 検査では胸椎の一部に骨破壊を伴う軟部影を認めた（**Figure 1a, b**）。PET-CT 検査では胸椎及び腰椎と仙骨及び左腸骨に複数の FDG 集積亢進病変さらに，両側鎖骨上窩，両側上縦隔，左腋窩など広範囲に FDG 高集積リンパ節腫大を認めた（**Figure 1c**）。血液検査では APTT：61.0 sec，Ferritin：351.2 ng/mL，IgG：542.5 mg/mL，IgM：1,239.3 mg/mL，sIL-2R：2,608 U/mL と異常値を認めた（**Table 1**）。蛋白電気泳動では β 分画と γ 分画に M-peak を認め（**Table 2, Figure 2a**），免疫固定法は血清で IgM-κ 型と IgM-λ 型の M 蛋白，尿ではベンスジョーンズ蛋白（Bence Jones protein; BJP）κ，λ がそれぞれ検出された（**Figure 2b, c**）。左腋窩リンパ節生検が施行され，フローサイトメトリー（Flowcytometry; FCM）検査，病理検査及び遺伝子・染色体検査が行われた。FCM 検査にてリンパ球ゲーティングで解析を行うと少数ではあるが CD5，19，20 陽性で CD11c 弱陽性，CD19 陽性細胞において κ 鎖有意な軽鎖制限を認める集団が認められた（**Figure**

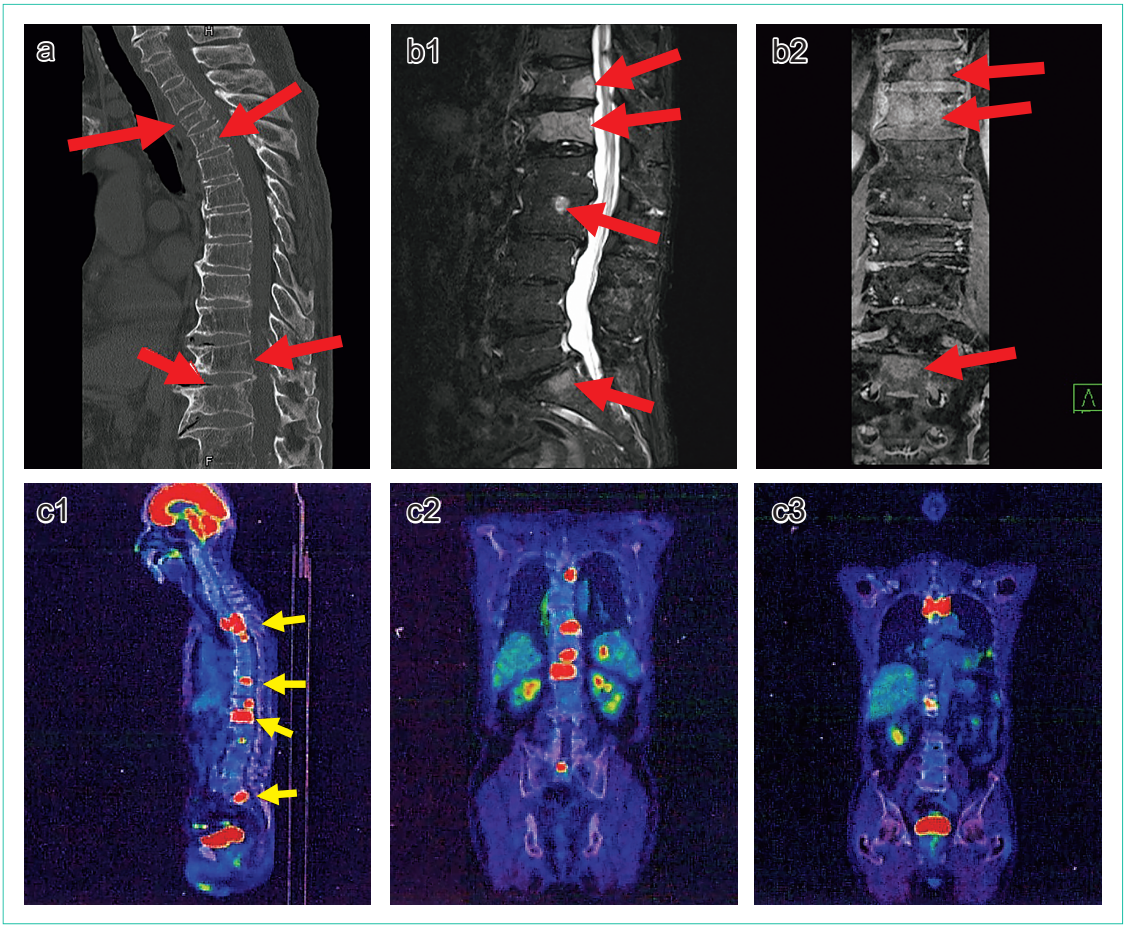

Figure 1　CT 検査（a：脊椎側面），MRI 検査（b1：脊椎側面，b2：脊椎正面），PET-CT（c1：側面，c2：背面，c3：正面）
CT 検査及び MRI 検査で骨破壊を伴う軟部影を認める（赤矢印）。PET-CT 検査では胸椎及び腰椎，仙骨，左腸骨に複数の FDG 集積亢進病変（黄矢印）を認めた。

Table 1　入院時検査所見

末梢血検査		凝固検査		生化学・免疫学検査			
WBC	4.96 × 10^9/L	PT	11.9 sec	TP	7.3 g/dL	Na	143 mmol/L
RBC	4.63 × 10^{12}/L	PT%	97.3%	Alb	4.4 g/dL	K	3.8 mmol/L
Hb	14.0 g/dL	PT-INR	1.01	CK	31 U/L	Cl	107 mmol/L
Ht	42.0%	APTT	61.0 sec	AST	18 U/L	Ca	9.3 mg/dL
MCV	90.7 fL	APTT%	27.4%	ALT	11 U/L	IP	2.3 mg/dL
MCH	30.2 pg	Fib	417 mg/dL	LD	165 U/L	CRP	0.61 mg/dL
MCHC	33.3%	D-dimer	0.8 mg/L	ALP	104 U/L	PCT	0.05 ng/dL
Ret	1.1%	AT	91.5%	γGTP	20 U/L	KL-6	456 U/mL
PLT	188 × 10^9/L	TAT	1.0 ng/mL	T-Bil	0.6 mg/dL	Ferritin	351.2 ng/mL
血液像		PIC	0.6 μg/mL	D-Bil	0.2 mg/dL	Mg	2.2 mg/dL
N.band	2.0%			UA	5.6 mg/dL	IgG	542.5 mg/dL
N.seg	72.5%			Cre	0.88 mg/dL	IgA	202.5 mg/dL
Eo	1.0%			UN	19 mg/dL	IgM	1,239 mg/dL
Baso	1.0%			Glu	123 mg/dL	BNP	8.5 pg/mL
Lympho	17.5%			HbA1c	5.3%	sIL-2R	2,608 U/mL
Mono	6.0%						

Table 2　蛋白電気泳動

	濃度（g/dL）	割合（%）
アルブミン分画	4.55	64.0
α1 グロブリン分画	0.21	3.0
α2 グロブリン分画	0.63	8.9
β グロブリン分画	0.97	13.7
γ グロブリン分画	0.74	10.4

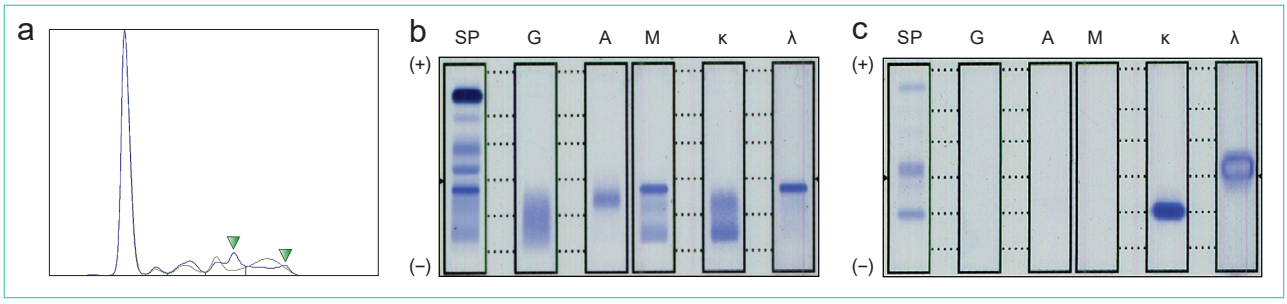

Figure 2　蛋白電気泳動及び免疫固定法（a：蛋白電気泳動，b：免疫固定法－血清，c：免疫固定法－尿）
蛋白電気泳動ではβ分画及びγ分画に M-peak を認める。血清検体における免疫固定法ではβ分画の M-peak に IgM-λ型及びγ分画の M-peak に IgM-κ型の M 蛋白を認めた。尿検体における免疫固定法ではβ分画の M-peak にλ型及びγ分画の M-peak にκ型のベンスジョーンズ蛋白を認めた。

3）。また，検体処理時に作成したタッチスメアでは 15～30 μm の大型異常リンパ球を認めた（**Figure 4a**）。

病理検査ではリンパ節の基本構造は認めず，中型から大型の異型リンパ球がびまん性に増生しており，異型リンパ球は CD20 陽性，半数で BCL-2 陽性，一部 CD5，BCL-6 陽性，CD10 陰性であった（**Figure 4b**）。これらの所見より DLBCL と診断された。リンパ節生検検体の G-banding 検査は増殖不良のため解析できなかった。骨髄検査では DLBCL の浸潤は認めなかった。

また，APTT 延長の精査目的にクロスミキシング試験が施行された。即時型，遅延型共に上に凸のインヒビターパターンとなり，ループスアンチコアグラント（lupus anticoagulant; LA）陽性または凝固因子インヒビターの存在が疑われた（**Table 3, Figure**

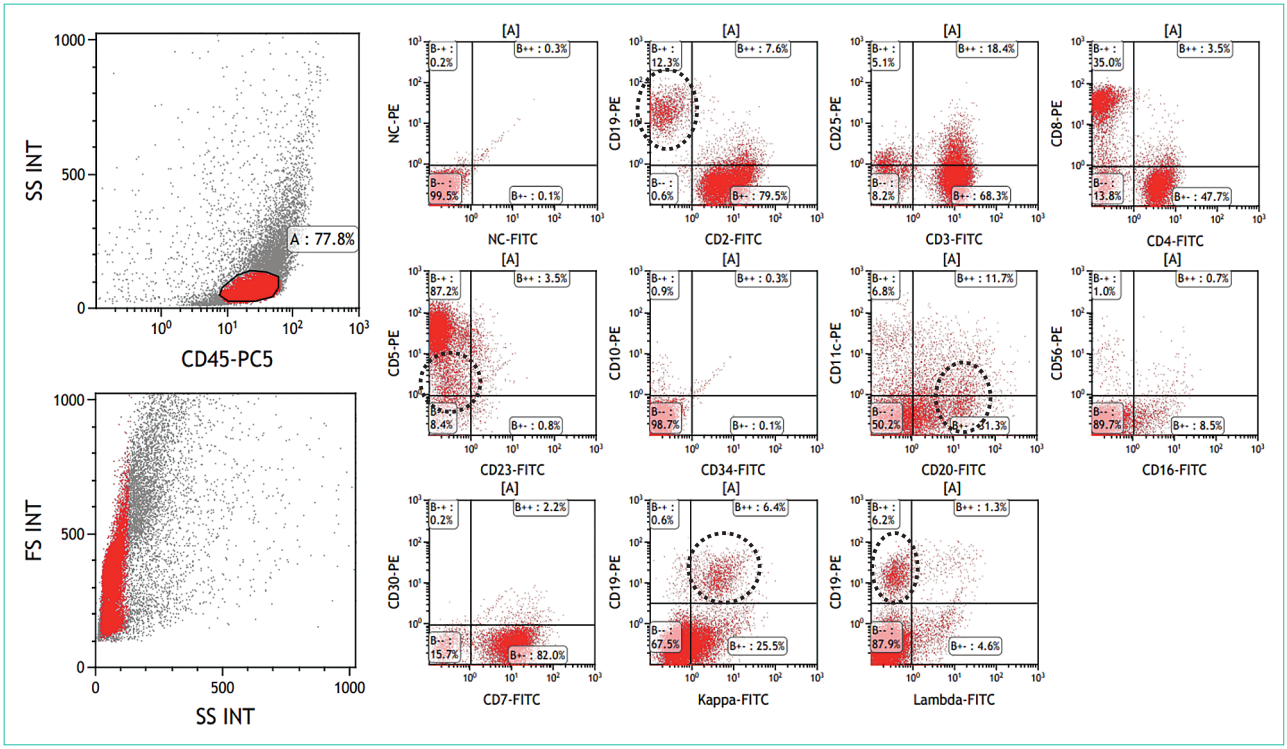

Figure 3　フローサイトメトリー解析結果（リンパ球ゲーティング）
CD45 蛍光強度と側方散乱光強度によるリンパ球ゲーティング。少数ではあるが CD5，19，20 陽性，CD11c 弱陽性，CD19 陽性集団は細胞表面 κ 陽性及び λ 陰性であり軽鎖制限のある B 細胞集団を認める（黒い円内）。また，タッチスメアで認められる大型細胞領域のゲーティングでもリンパ球ゲーティングと同様の細胞表面抗原パターンを示す B 細胞集団が認められた。

5）。凝固因子欠乏や凝固因子インヒビターの存在は認めず，希釈ラッセル蛇毒時間（diluted Russell's viper venom time; dRVVT）検査は 1.27（基準値 1.20 以下）であり（**Table 4**），LA 陽性が疑われた。そこで，ELISA 法による抗リン脂質抗体の測定を行い，IgM 型抗カルジオリピン抗体（IgM 型 aCL）のみ陽性であった（**Table 5**）。しかし，患者には現在に至るまで血栓症のエピソードは無く，抗リン脂質抗体症候群（antiphospholipid syndrome; APS）の診断には至らなかった。

左腋窩リンパ節生検の FFPE 標本より DNA 抽出を行い，*MYD88* 遺伝子及び *CD79B* 遺伝子変異をダイレクトシークエンス法にて解析した。*MYD88* L265P 変異は陽性，*CD79B* Y196 変異は陰性であった。

IV　経過

入院日より悪性リンパ腫による神経症状が強く疑われたため，デキサメタゾン（6.6 mg/day）が開始され，脊椎腫瘍に対する局所放射線照射も開始された。速やかに背部痛や筋力低下症状の改善を認めた。その後，患者の居住地域へ転院となり，リツキシマブ併用化学療法が転院先で開始された。デキサメタゾン投与開始時より徐々に APTT は短縮傾向となり血清 IgM 値，sIL-2R 値も低下していた（**Figure 6**）。

V　考察

抗リン脂質抗体を有した DLBCL 症例を経験した。治療経過中に臨床症状の改善と IgM 値低下に伴い，APTT が正常化したこと，dRVVT による LA 陽性，ELISA 法によって IgM 型 aCL が検出されたことから，DLBCL に由来する IgM 型 M 蛋白が APTT 延長を引き起こした原因であると考えられた。

aCL-ELISA の測定原理は，ウエルに固相化したカルジオリピンに，緩衝液中に含まれるウシ血清由来の β2-グリコプロテイン I（β2-GlycoProtein I; β2GPI）を結合させ，構造変化を誘発することで β2GPI 分子上に出現するネオエピトープにて β2GPI 依存性 aCL として捉え，POD 標識抗ヒト IgG/IgM 抗体にてサンドイッチ法を行い，色原性基質を発色させることにより定量する。しかし，測定原理上，β2GPI 依存性 aCL（APS の血栓性病態に特異性の高い抗体）以外にも固相化カルジオリピンに直接結合する β2GPI 非

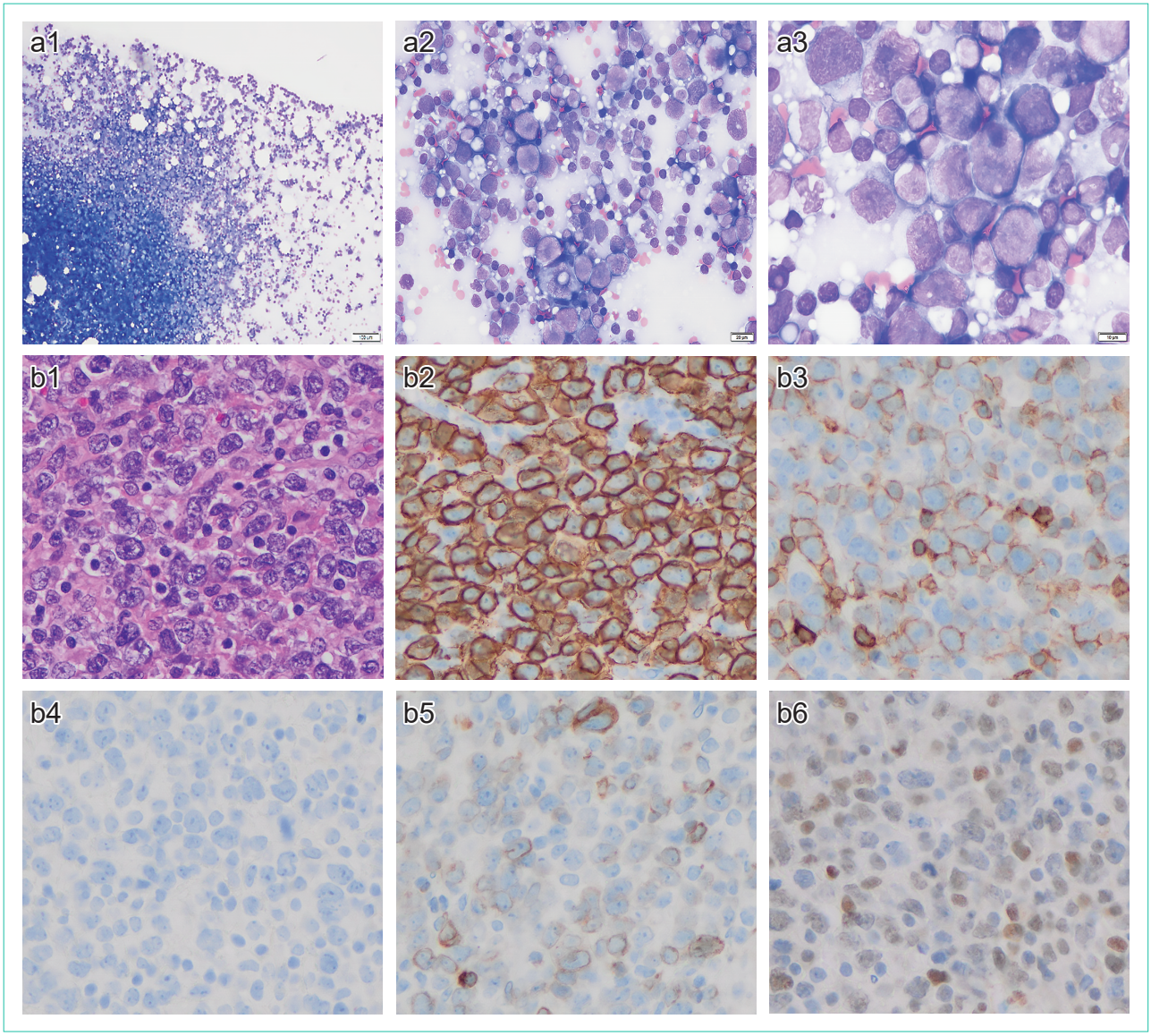

Figure 4　左腋窩リンパ節生検（a1：×100，a2：×400，a3：×1,000，メイ・グリュンワルド・ギムザ二重染色（May-Grünwald Giemsa；MG 染色），b1～6：×400，b1：ヘマトキシリン・エオシン染色（Hematoxylin Eosin；HE 染色），b2：CD20，b3：CD5，b4：CD10，b5：BCL-2，b6：BCL-6）
a はタッチスメア標本。多数の小リンパ球を背景に大型（15～30μm）で核形不整を伴った異常リンパ球が認められる。b は病理標本。大型～中型の異型リンパ球のびまん性増生が認められる。異型リンパ球は CD20 陽性，半分程度で BCL-2 陽性，一部 CD5，BCL-6 陽性，CD10 陰性であった。

依存性 aCL（膠原病，造血器腫瘍，感染症等で出現する抗体）も混在して検出してしまうことが知られている[4]。一方で抗 β2GPI(aβ2GPI)-ELISA では，γ 線照射等により陰性荷電を導入したウエルに精製ヒト β2GPI を結合させ構造変化を誘発させることにより，β2GPI 分子上のエピトープに対する抗体を特異的に測定する[5]。本症例では IgM 型 aCL のみ検出されており，IgM 型 aβ2GPI は基準値範囲内であった。この結果から，aCL-ELISA にて測定された IgM 型 aCL が β2GPI 依存性 aCL ではなく固相化カルジオリピンに直接結合する β2GPI 非依存性 aCL であったと推測される。APTT 測定についてはリン脂質の量が限られた *in vitro* で反応を行うため[5]，IgM 型 M 蛋白がリン脂質を介した凝固反応を阻害し，APTT 延長を来したと考えられる。

多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症をはじめとする M 蛋白血症を伴う B 細胞性腫瘍では，様々な検査の測定に M 蛋白が干渉し，異常値となることがしばしばある[6),7)]。特に生化学・免疫学的検査領域では M 蛋白による影響も大きく，M 蛋白による干渉を軽減するための様々な対策が報告されている。一方で，凝固検査においては M 蛋白による干渉

Table 3　クロスミキシング試験

正常血漿割合［%］	0	10	20	50	80	90	100
即時型［sec］	62.5	62.2	61.9	60.0	55.9	50.1	31.1
遅延型［sec］	66.3	65.1	63.8	62.2	48.7	—	28.0

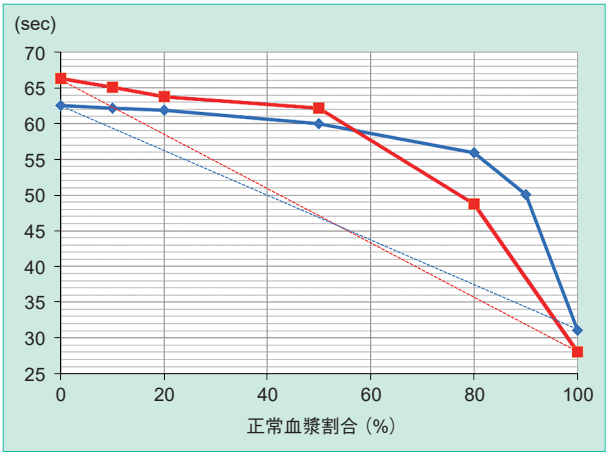

Figure 5　クロスミキシング試験
即時型（青），遅延型（2 時間，37℃でインキュベート，赤）共に上に凸でありインヒビターパターン。

を軽減するような検討報告は少なく，影響を回避することは困難なのが現状である。M 蛋白血症を伴う B 細胞性腫瘍症例では，凝固検査における M 蛋白の干渉も想定し，異常値や臨床的に合致しない結果であった場合は，M 蛋白による影響である可能性を考慮する必要がある。過去には IgM 型 M 蛋白がカルジオリピンと結合し，凝固反応を阻害するといった報告[8),9)]や M 蛋白を伴った B 細胞リンパ腫において，抗リン脂質抗体と APTT 延長を認め，治療後に検査値が改善した報告[10)]もあり，凝固検査への干渉は珍しくはない。凝固検査は出血及び血栓傾向を調べる上で重要な検査であり，結果の適切な解釈が病態把握や治療方針の決定に重要となる。M 蛋白を有する患者の検体を測定する際には臨床症状や病態を確認し，合致しない検査結果を認めた場合には，M 蛋白による影響も考慮して，検査結果を判断する必要がある。

最近，IgM 型 M 蛋白血症を伴った DLBCL は特徴的なサブタイプ（IgM-secreting DLBCL; IgMs-DLBCL）であると報告されている。この IgMs-DLBCL は非 IgMs-DLBCL と比較して予後不良であることや高齢好発，骨髄浸潤や全身性のリンパ節外局在を特徴とする。また，DLBCL は遺伝子プロファイリング解析に基づく Cell of origin（COO）による分類では，活性型 B 細胞（activated B-cell type; ABC type）と胚中心 B 細胞型（germinal center B-cell type; GCB type）に分けられるが，IgMs-DLBCL は非 GCB/ABC type の頻度が高いと報告されている[3)]。ABC type は

Table 4　凝固追加検査

凝固検査			
第 II 因子	86%	第 VII 因子インヒビター	陰性
第 V 因子	90%	第 VIII 因子インヒビター	陰性
第 VII 因子	72%	von willebrand 因子抗原定量	129%
第 VIII 因子	70%	von willebrand 因子活性	120%
第 IX 因子	95%	PIVKA-II	1.0 μg/mL
第 X 因子	66%	FDP	3.0 μg/mL
第 XI 因子	74%	LA（dRVVT）	1.27
第 XII 因子	58%	中和前	49.8 sec
第 XIII 因子	123%	中和後	39.3 sec

Table 5　抗リン脂質抗体測定結果（ELISA 法）

抗リン脂質抗体	測定値	参考基準範囲	健常人 99 パーセンタイル	単位
aCL IgG	3.1	< 10	< 12.3	U/mL
aPS/PT IgG	1.6	< 12	< 19.1	U/mL
aCL IgM	> 80	< 8	< 10.9	U/mL
aβ2GPI IgM	16.6	≤ 20	< 18.0	SMU

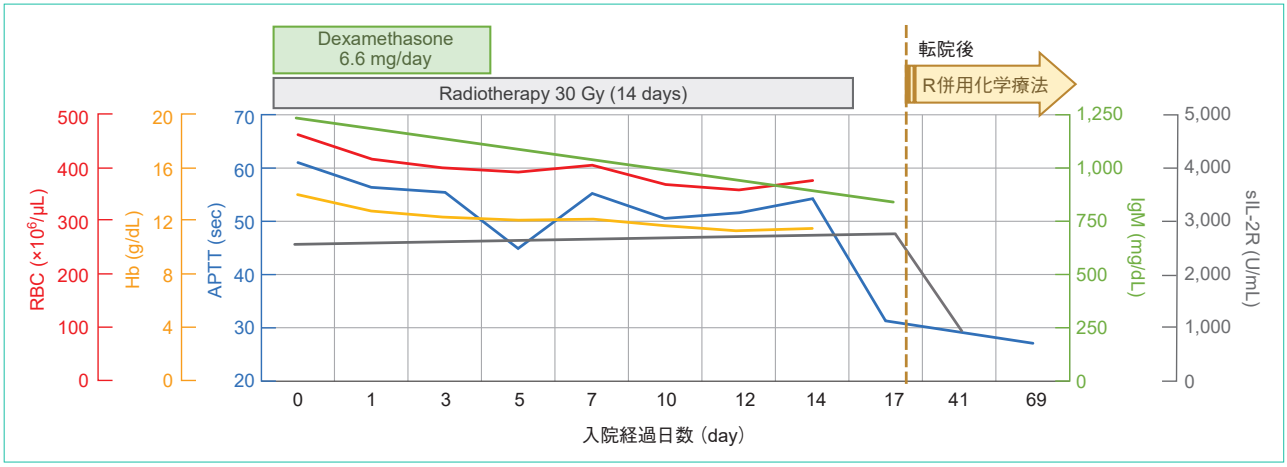

Figure 6　治療経過
入院初日より放射線照射とデキサメタゾンが開始された。転院後よりリツキシマブ併用化学療法が開始された。治療経過中に IgM 値及び血清 sIL-2R 値は低下傾向，APTT は正常化した。

予後不良であり[11]，再発や中枢神経浸潤（CNS）を来しやすいとも報告されている[12]。IgM 型 M 蛋白の存在は DLBCL にとって予後不良因子の 1 つであると考えられる。本症例は *MYD88* L265P 変異陽性で MCD サブタイプ（LymphGen 分類）[13]，免疫染色にて CD10 陰性で BCL-6 陽性率も低い点から非 GCB/ABC type（Hans 分類）[14]に該当すると考えられ，治療経過は良好であったが今後の経過には注意する必要があると考えられる。

本症例は山口大学医学部附属病院 IRB にて承認を受けている（管理番号：20230322-5-2）。

文献

1) Shi Y *et al.*: Advances in biology, diagnosis and treatment of DLBCL. Ann Hematol, 2024; 103: 3315–3334.
2) 丸山 大：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の病態・診断・治療～高悪性度 B 細胞リンパ腫の代表的病型として～．日本内科学会雑誌，2021; 110: 1404–1410.
3) Cox MC *et al.*: IgM-secreting diffuse large B-cell lymphoma: Result of a multicentre clinicopathological and molecular study. Leukemia, 2022; 36: 2719–2723.
4) 野島 順三：抗カルジオリピン抗体／抗カルジオリピン-β_2GPI 複合体抗体／抗 β_2GPI 抗体. 検査と技術, 2023; 51: 1013–1016.
5) 野島 順三：抗リン脂質抗体症候群の鑑別診断と血栓形成機序．Sysmex Journal, 2011; 34: 1–12.
6) Yilmaz NS *et al.*: Contribution of the laboratory to a diagnosis process by sequential reflective testing: Paraprotein interference on a direct bilirubin assay. Biochem Med, 2021; 31: 020801.
7) Zhao Y *et al.*: Spurious dyslipidemia due to paraprotein in a patient with Waldenström macroglobulinemia. Clin Chim Acta, 2024; 563: 119900.
8) Wu XY *et al.*: IgMk paraprotein from gammopathy patient can bind to cardiolipin and interfere with coagulation assay: A case report. BMC Immunology, 2017; 18: 32.
9) 小宮 格，他：2 種類の M 蛋白を有し凝固検査に多彩な異常を認めた多発性骨髄腫の 1 例．臨床血液，1990; 31: 62–65.
10) 森井 崇，他：抗リン脂質抗体を伴った脾辺縁帯 B 細胞リンパ腫．臨床血液，2004; 45: 1095–1099.
11) Wright GW *et al.*: A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. Cancer Cell, 2020; 37: 551–568.
12) Ollila TA *et al.*: Genomic subtypes may predict the risk of central nervous system recurrence in diffuse large B-cell lymphoma. Blood, 2021; 137: 1120–1124.
13) Schmitz R *et al.*: Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med, 2018; 378: 1396–1407.
14) Hans CP *et al.*: Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood, 2004; 103: 275–282.

本論文に関連し，開示すべき COI 状態にある企業等はありません。

Case Report

A case of diffuse large B-cell lymphoma with antiphospholipid antibodies

Tomoya EBISUI[1)2)] Kaori NAKANO[1)] Yukari KISHIDA[1)] Sayaka SAITOU[1)]
Ryoga NISHIMOTO[1)2)] Yukari MOTOKI[3)] Junzo NOJIMA[3)] Toshiaki YUJIRI[2)]

1) Department of Clinical Laboratory, Yamaguchi University Hospital (1-1-1, MinamiKogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-0046, Japan)
2) Department of Clinical Laboratory Science, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University
3) Department of Basic Laboratory Science, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University

Summary

We report a case of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) presenting with antiphospholipid antibodies. An elderly male patient presented to a local clinic with back pain and was found to have multiple bone lesions. PET-CT revealed lymph node enlargement with high FDG uptake, leading to referral to our hospital for further evaluation and treatment. Initial laboratory findings showed prolonged APTT (61.0 sec), elevated IgM (1,239.3 mg/dL), and increased sIL-2R (2,608 U/mL). Immunofixation identified both IgM κ and IgM λ M-proteins. Lymph node biopsy revealed CD5, CD19, and CD20 positive cell populations, confirming the diagnosis of DLBCL. Further investigation of prolonged APTT showed inhibitor patterns in both immediate and delayed mixing tests. Russell's viper venom time was 1.27, and ELISA detected only IgM anticardiolipin antibodies (aCL). Despite these findings, antiphospholipid syndrome was not diagnosed due to the absence of thrombotic events. Treatment with dexamethasone and local radiation therapy was initiated, followed by rituximab-based chemotherapy. APTT normalized concurrent with declining IgM levels, suggesting that prolonged APTT was caused by β2GPI-independent IgM aCL, based on ELISA methodology. This case highlights the importance of careful interpretation of laboratory results in patients with M-proteins. Moreover, as DLBCL with IgM M-protein reportedly carries a poor prognosis, careful monitoring of disease progression is warranted.

Key words: DLBCL, paraproteinemia, antiphospholipid antibodies

(Received: January 20, 2025; Accepted: April 7, 2025)