

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚の臨床 (2002.01) 44巻1号:15~19.

【リンフォーマ・白血病】 Angioimmunoblastic T Cell Lymphomaの1例

中村哲史, 山本明美, 高橋英俊, 橋本喜夫, 中島功雄, 山本晋, 伊藤智雄, 飯塚一

## 特集 リンフォーマ・白血病

# Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma の1例

中村 哲史\* 山本 明美\* 高橋 英俊\* 橋本 喜夫\*  
中島 功雄\*\* 山本 晋\*\*\* 伊藤 智雄\*\*\*\* 飯塚 一\*

**要約** 77歳, 女性。主訴は軽度のかゆみを伴う全身の浮腫性紅斑。理学的には左頸部リンパ節腫大, 好酸球増多,  $\gamma$ グロブリンの増多, 全身倦怠感が存在。皮膚病理組織は血管周囲性リンパ球浸潤, 表皮内リンパ球浸潤。浸潤細胞はCD4陽性細胞とCD8陽性細胞からなり, 異型性はない。頸部リンパ節は濾胞構造が破壊され, 血管が増生, 好酸球, CD3陽性の異型リンパ球と免疫芽球, 多クローン性B細胞と形質細胞が浸潤し, angioimmunoblastic T cell lymphomaと診断した。T細胞受容体, 免疫グロブリンの遺伝子再構成は陰性。経過中アナフィラクトイド紫斑様皮疹も出現。血清インターロイキン5は52.31 pg/ml, 抗血小板抗体(PAIgG)は3623 ng/10<sup>7</sup>血小板と高値を示した。

## I はじめに

angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITCL) はT細胞からの種々のサイトカインの産生増多に伴い多彩な血液学的異常を示すことが知られている<sup>1)~4)</sup>。この結果, 薬剤, ウイルス, 真菌などに過敏反応を起こし, 多彩な皮膚症状が引き起こされる<sup>5)</sup>。さらにサイトカイン増加はB細胞の活性化と無秩序な抗体産生を引き起こし, 種々の自己抗体を産生する場合があります<sup>6)~7)</sup>。今回われわれは中毒疹様皮疹を伴った典型的なAITCLを経験したので報告する。

## II 症 例

患者 77歳, 女性  
初診 2000年7月4日

**主訴** 全身の浮腫性紅斑と全身倦怠感  
**家族歴** 特記すべきことなし。  
**既往歴** 2000年4月, 肺炎にて深川市立病院内科入院  
**現病歴** 2000年7月から特に誘因なく軽度のかゆみを伴う浮腫性紅斑が全身に出現した。全身精査, 皮疹の治療のため7月4日当科に入院した。  
**現症** ほぼ全身に手掌大までの浮腫性紅斑が散在し, 一部では癒合し地図状を呈する(図1-a, b)。体幹には掻破痕も認める(図1-c)。1cm大の左頸部リンパ節腫脹をふれる。  
**入院時検査所見**  
末梢血液像; 白血球4300/mm<sup>3</sup>, 赤血球387万/mm<sup>3</sup>, 血小板16.5万/mm<sup>3</sup>, リンパ球18.5% (796個/mm<sup>3</sup>), 好酸球37.5% (1613個/mm<sup>3</sup>)でリンパ球が減少し好酸球が増加する。総蛋白7.3g/dl, 蛋白分画では $\gamma$ グロブリン21.4% (1.6g/dl)と増加。血液生化学的検査ではZTT 13.5KA/U, LDH

\* Satoshi NAKAMURA, Akemi ISHIDA-YAMAMOTO, Hidetoshi TAKAHASHI, Yoshio HASHIMOTO & Hajime IIZUKA, 旭川医科大学, 皮膚科学教室 (主任: 飯塚 一教授)

\*\* Isao NAKAJIMA, 深川市立病院, 内科 (主任: 安田真也院長)

\*\*\* Shin YAMAMOTO, 北海道大学, 分子細胞病理学教室 (主任: 長島和郎教授)

\*\*\*\* Tomoo ITO, 同, 病理部 (主任: 長島和郎教授)

[別刷請求先] 中村哲史: 旭川医科大学皮膚科 (〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1)

[キーワード] angioimmunoblastic T cell lymphoma, 抗血小板抗体, インターロイキン5, 好酸球性肺炎

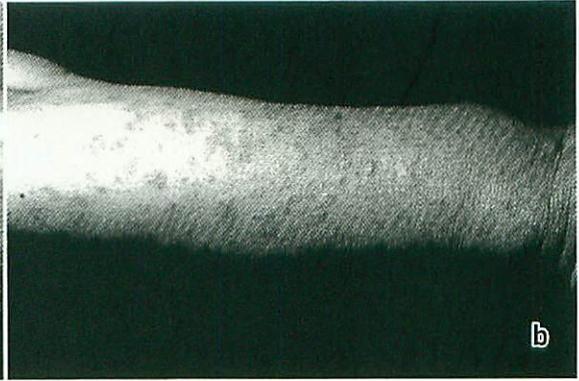
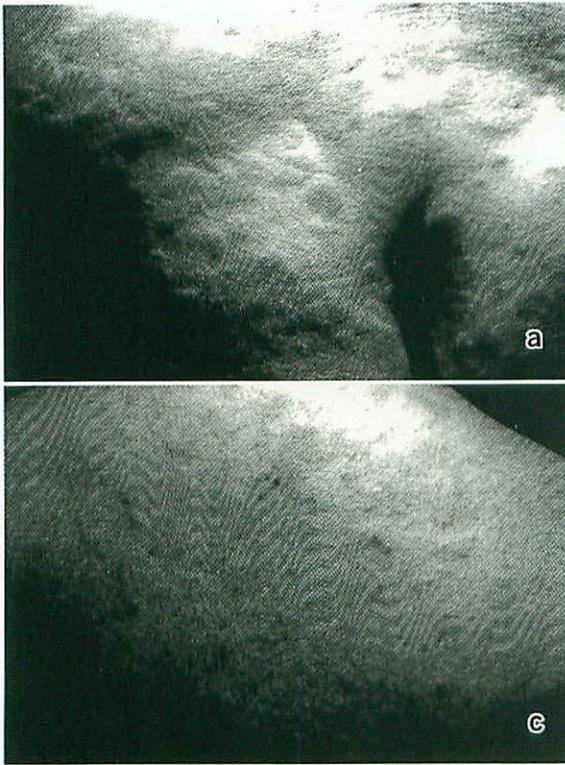


図1 臨床像

- a: 腰部、臀部に比較的境界明瞭、手掌大までの鮮紅色浮腫性紅斑。一部は融合し局面を形成
- b: 四肢では示指頭大までの鮮紅色丘疹が散在
- c: 背部は掻破痕を混じた丘疹、浮腫性紅斑が混在

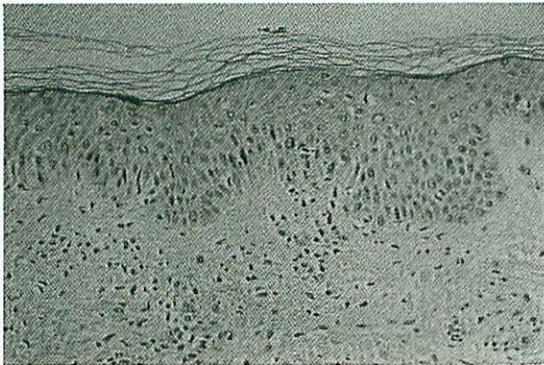


図2 皮膚病理組織学的所見: 真皮, 血管周囲にリンパ球が浸潤。表皮では一部に基底細胞層の液状変性, 表皮内リンパ球浸潤が存在

520 IU/l, ALP 617 IU/l と上昇。電解質には異常所見なし。リウマチ因子, 抗核抗体, ATLA 抗体は陰性。IgE は 20 U/ml と正常。血中 CEA, AFP, SCC, CA19-9 は陰性。握力は両手ともに 10 kg まで低下。右橈骨手根伸筋筋電図で筋原性の変化を認めた。

全身の CT 検査にて, 脾腫, および左頸部, 胸部大動脈周囲, 骨盤内のリンパ節腫脹を認め, Ga シンチでも左頸部, 胸部大動脈周囲, 骨盤内のリンパ節への取り込みを認めた。

**皮膚病理組織学的所見** 表皮内にリンパ球が浸潤し基底細胞は液状変性を起こしている。真皮血管周囲にリンパ球が浸潤する (図2)。リンパ球に異型性はなく, マーカーの検討では CD4 陽性細胞が 30%, CD8 陽性細胞が 60% であった。蛍光抗体法で基底膜部に線状の IgM の沈着をみた。

**リンパ節病理組織学的所見** リンパ濾胞構造が破壊され (図3-a), 血管成分が増生する (図3-b)。強拡大では多数の好酸球のほか, 大小さまざまな異型リンパ球, 形質細胞と免疫芽球が存在 (図3-c)。細胞間には好酸性無構造物質も認める。特殊染色では CD3 が多数の異型細胞に陽性であったほか (図3-d), CD20 陽性細胞も多数存在し, 免疫グロブリンの  $\alpha$  鎖と  $\lambda$  鎖は陽性細胞数が同程度であった (図3-e)。Epstein-Barr virus (EBV)-encoded nuclear RNAs (EBER) の in situ hybridization (ISH) は陰性。T 細胞受容体  $\beta$  鎖と免疫グロブリン重鎖の遺伝子再構成は陰性。血中チミジンキナーゼ活性は 110

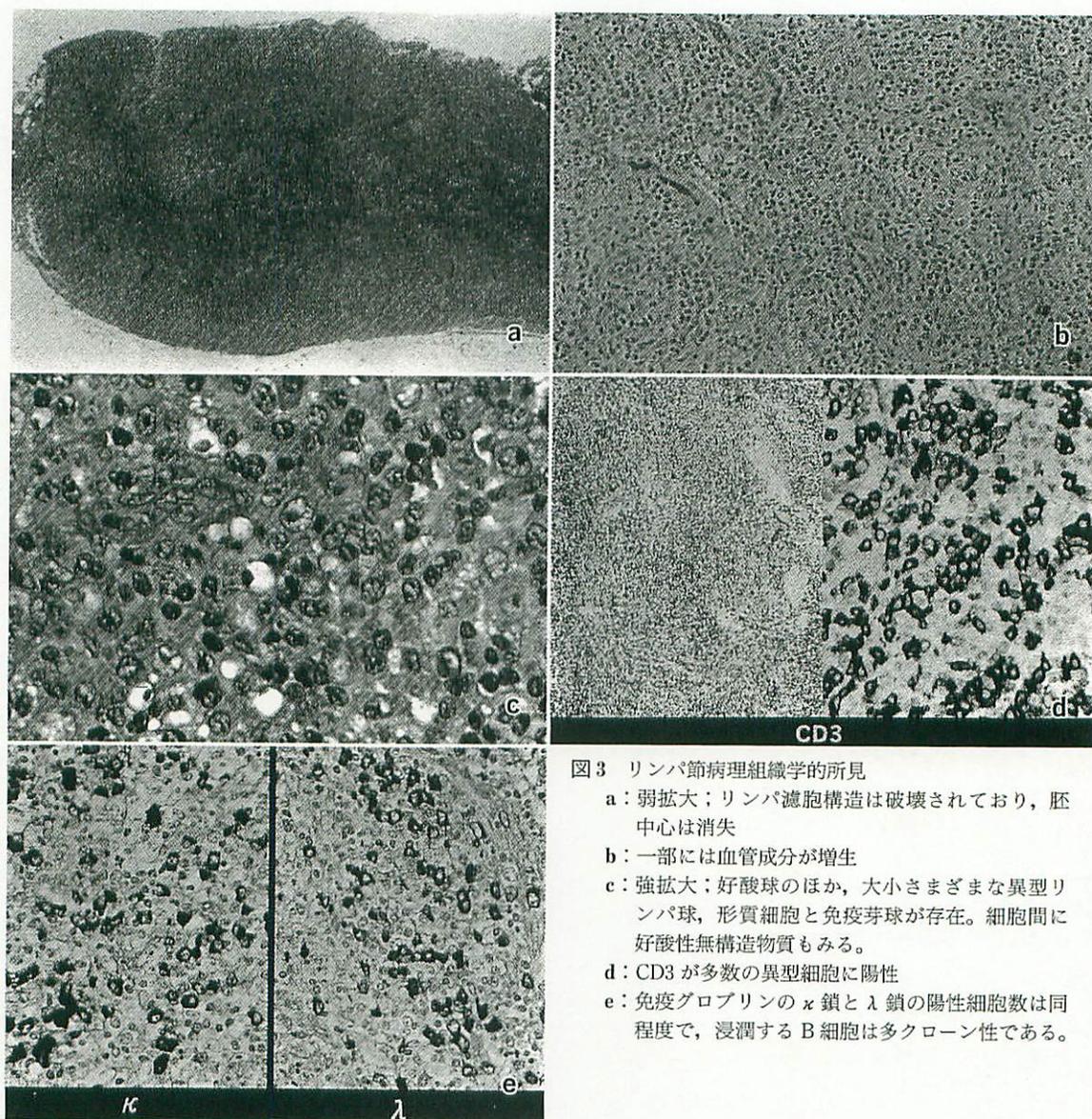


図3 リンパ節病理組織学的所見

- a: 弱拡大; リンパ濾胞構造は破壊されており, 胚中心は消失
- b: 一部には血管成分が増生
- c: 強拡大; 好酸球のほか, 大小さまざまな異型リンパ球, 形質細胞と免疫芽球が存在。細胞間には好酸性無構造物質もみる。
- d: CD3 が多数の異型細胞に陽性
- e: 免疫グロブリンの  $\kappa$  鎖と  $\lambda$  鎖の陽性細胞数は同程度で, 浸潤する B 細胞は多クローン性である。

単位, 血中可溶性インターロイキン (IL)-2 受容体は 8910 単位, 血清 IL-5 は 52.31 pg/ml と高値を示した (表 1)。

**診断** REAL 分類の AITCL と診断し, 皮疹は非特異疹と考えた。皮疹に関しては遺伝子再構成の検索はしていない。

**治療と経過** 皮疹はフマル酸ケトチフェン内服, フルオシノニド外用にて 7 月 16 日にはほぼ消失した。全身検索中に肺炎を併発し, 補液, セファゾリンナトリウムの点滴を開始するも発熱が続き, また好酸球増多も改善しないこと, 肺 X 線像と胸部 CT

での末梢浸潤陰影, 4 月の肺炎の既往など臨床的所見から好酸球性肺炎の診断のもと 7 月 31 日からプレドニゾロンを 30 mg の内服を併用した。徐々に解熱し, 肺炎の陰影も消失し, 好酸球数も減少したため抗生物質をセフォクラルの内服へと変更した。セフォクラル内服 4 日目から全身に拇指頭大の紫斑が出現し (図 4-a, b), 病理組織学的に壊死性血管炎の像であった (図 4-c)。浸潤細胞は leukocyte common antigen (LCA) 陽性, CD4, CD8 は陰性であった。セフォクラルの内服を中止し, さらに 8 月 10 日 AITCL の診断が確定した時点で CHOP 変法 (塩酸



図4 a, b: 体幹, 四肢に拇指頭大までの暗赤色, 紫紅色の紫斑が散在  
c: 病理組織学的所見; 血管周囲性に好中球, リンパ球が浸潤し, 血管内皮が肥厚する。核塵もある。

表1 各種血清学的異常値の変動

単 位	治療前 (2000年8月)	治療後 (2000年11月)	正常値
IL-5* pg/ml	52.31	3.29	8.09±2.80 (n=3) (参考値)**
PAIgG ng/10 <sup>7</sup> cell	3623.8	239.7	9.0~25.0
sIL-2R U/ml	8910	2810	220~550
TK U/ml	110	N.D.	<5

IL-5; インターロイキン5, PAIgG; 血小板表面 IgG, sIL-2R; 可溶性インターロイキン2レセプター, TK; チミジンキナーゼ活性, \* ERISA法 (イムノテック社) による, \*\* 健常人コントロール, N.D.; 測定せず

ピラルピシン 30 mg, シクロフォスファミド 500 mg, 硫酸ビソクリスチン 1 mg, プレドニゾロン 40 mg) による化学療法を施行。紫斑は急速に消失し, また表在リンパ節の腫脹も消失した。化学療法前から血小板が徐々に減少し, 抗血小板抗体を測定したところ PAIgG が 3623 ng (/10<sup>7</sup> 血小板) と高値を示した (表 1)。化学療法後は抗血小板抗体産生抑制のためメチルプレドニゾロン 1000 mg/日によるパルス療法や大量血小板輸血などを併用した。PAIgG は 239.7 ng まで減少したが, 消化管出血, DIC のため 11 月 15 日永眠された。

### III 考 案

AITCL は, REAL 分類, WHO 分類で採用された病名であるが, 以前から angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia, immunoblastic lymphadenopathy like T cell lymphoma などという名称で報告されている<sup>9)</sup>。本症は腫瘍化した T 細胞が種々のサイトカインを放出し, 好酸球増多に加え免疫芽球や形質細胞増多により, 無秩序に抗体産生が起こることが特

徴の1つとされている<sup>1-5)</sup>。その結果、クームス試験陽性例、薬疹、ウイルス性発疹症の合併、膠原病やリウマチ<sup>6)</sup>との合併例などが報告されている。皮疹は約50%にみられ<sup>5)</sup>、通常は中毒疹を思わせる非特異疹である。自験例も入院時は多形紅斑様皮疹であったが、経過中アナフィラクトイド紫斑様皮疹を伴い、抗血小板抗体が検出された。このほか血清IL-5も上昇し、各種血清学的異常(表1)、自己抗体とサイトカインの異常産生が認められた。

AITCLはB cell rich T cell lymphomaとでもいべき病態を示し、リンパ節においても反応性多クローン性B細胞の増殖を示すが、自験例においてもそれに合致する所見が得られた。T細胞受容体の遺伝子再構成は通常陽性であるが、腫瘍細胞以外の多数の反応性の細胞浸潤を反映して陰性例もまれならずみうけられる<sup>9)</sup>。経過中に疑われた好酸球性肺炎は皮膚T細胞性リンパ腫との合併例報告が散見され<sup>10)</sup>、免疫学的にはIL-5などのTh2型サイトカインの関与が好酸球の増殖、活性化、IgEの増加、肺への好酸球浸潤の原因と考えられている<sup>11)</sup>。自験例でも血清IL-5は増加しており、肺炎もAITCLに伴うものであった可能性が高い。本症ではEBVの関与が報告されているが<sup>12)-14)</sup>、関与はまれとする報告もあり<sup>5)</sup>、自験例でもEBERのISHは陰性であった。EBVに関しては本症発症の直接の原因というより併発する免疫不全による二次的感染または潜在ゲノムの活性化との考えが強い。EBVは本病変で発症する二次的B細胞性リンパ腫への関与が示唆されている<sup>15)</sup>。

本症の予後はさまざまであり、その差が大きいことからAITCLを3グループに分ける案が須知、中村らより提案されている<sup>16)</sup>。自験例は浸潤

細胞の異型性は強いものの、明細胞や免疫芽球の集合は目立たず、中村らの示すB型(AITCLにおける中等度悪性群)と考えられた。一般に明細胞や免疫芽球の割合が多いほどT細胞受容体の遺伝子再構成発現頻度が高く、予後が悪いことがいわれている。

治療法は多くは化学療法が選択されるが<sup>17)</sup>、その他、免疫抑制剤<sup>18)</sup>、プレドニゾロン、メトトレキセート、局所の放射線<sup>19)</sup>などでコントロール可能な症例も散見される。本症は早期の化学療法を施行したが、不幸な転帰をとった。

本症例は日皮学会第344回北海道地方会にて報告した。

(2001年5月31日受理)

#### 文 献

- 1) Hsu SM et al: Hum Pathol, 24: 126-131, 1993
- 2) Foss HD et al: Blood, 85: 2862-2869, 1995
- 3) Yamaguchi S et al: Exp Mol Pathol, 68: 85-94, 2000
- 4) Ohsha K et al: Leuk Lymphoma, 38: 541-545, 2000
- 5) Martel P et al: Arch Dermatol, 136: 881-886, 2000
- 6) Hashefi M et al: J Rheumatol, 27: 1087-1090, 2000
- 7) Quintini G et al: J Hematol, 24: 880-881, 2000
- 8) Pathologists LS: Pathol Int, 50: 696-702, 2000
- 9) Smith JL et al: Am J Pathol, 156: 661-669, 2000
- 10) Hirshberg B et al: Am J Hematol, 60: 143-147, 1999
- 11) Wang J et al: J Clin Invest, 102: 1132-1141, 1998
- 12) Weiss L et al: Blood, 79: 1789-1795, 1992
- 13) Khan G et al: Histopathology, 22: 145-149, 1993
- 14) Ohshima K et al: Histopathology, 25: 569-579, 1994
- 15) Viraben R et al: J Am Acad Dermatol, 38: 992-994, 1998
- 16) Nakamura S, Suchi T: Cancer, 67: 2565-2578, 1991
- 17) Pautier P et al: Leuk Lymphoma, 32: 545-552, 1999
- 18) Takemori N et al: Leuk Lymphoma, 35: 389-395, 1999
- 19) Okumura H, Misawa T: ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 60: 233-235, 1998