

AMCoR

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

旭川厚生病院医誌 (2010.06) 20巻1号:31～35.

RS3PE症候群を合併した血管免疫芽球型T細胞リンパ腫

進藤基博, 佐藤一也, 稲村純季

RS3PE 症候群を合併した血管免疫芽球型T細胞リンパ腫

進藤基博¹⁾ 佐藤一也²⁾ 稲村純季¹⁾

要 旨

73歳男性、両手関節の痛み・圧痕浮腫と、頸部リンパ節腫脹を自覚し受診。血液検査では、LDH・CRP・可溶性インターロイキン2受容体の高値と、肝障害・ポリクローナルな高γグロブリン血症を、CTでは全身リンパ節腫大を認めた。リンパ節生検では、増生した毛細血管周囲に、CD3+20-30-の形質を有するclear cellの増殖が見られ、angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)と診断。手の骨X線検査では異常所見はなくリウマチ因子陰性所見から、本例はRemitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema (RS3PE 症候群)を合併したAITLと診断した。本例のRS3PE 症候群は、その病勢が化学療法によるリンパ腫病変の消長と同調しており、腫瘍随伴症候群と考えられた。RS3PE 症候群と悪性リンパ腫の合併例は過去に8例の報告と稀であるが、その殆どがT細胞性リンパ腫(T-NHL)であった。RS3PE 症候群を診た際には、T-NHLの様な予後不良な悪性腫瘍合併も念頭に置く必要がある。

Key Words : RS3PE 症候群, 血管免疫芽球型T細胞リンパ腫, 腫瘍随伴症候群

はじめに

Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema (RS3PE 症候群)は、リウマチ因子(RF)陰性で、手背足背の対称性圧痕浮腫を伴う多発滑膜炎である¹⁾²⁾。高齢発症が多いがステロイド治療に良く反応し、予後良好な疾患とされている¹⁾²⁾。しかしながら、7.4~21.4%に悪性腫瘍の合併があり、このような例ではステロイド不応性で、近年腫瘍随伴症候群としても注目²⁾³⁾されている。今回我々は、RS3PE 症候群を合併した血管免疫芽球型T細胞リンパ腫(angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL)の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：73歳、男性。

主訴：両手関節の痛み。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2005年5月中頃より、両手関節（中手指節関節、近位指節間関節、手首）の痛み・こわばり・浮腫が出現。また両側頸部リンパ節腫脹も自覚、近医を受診したが診断に至らず。消炎鎮痛剤を処方されたが症状改善は認めなかった。全身に多発するリンパ節腫脹と、血清LDH、CRPおよび可溶性インターロイキン2受容体(sIL2R)の高値から悪性リンパ腫(malignant lymphoma: ML)が疑われ、同年6月精査・加療目的で当科に紹介入院となった。

入院時現症：身長171cm、体重70kg、血圧110/66 mmHg、体温36.6℃。両側頸部・腋窩・単徑部に、弾性硬で圧痛のない多発リンパ節腫脹を認める。両側手背に対称性の圧痕浮腫を認める。肝脾は触知せず。

入院時検査所見：Table 1に入院時の血液検査所見を示す。軽度の正球性正色素性貧血、及び血清アルブミンの低下、胆道系酵素の上昇を伴う肝機能障害があり、CRPの上昇、ポリクローナルな高γグロブリン血症を認めた。抗核抗体やRF・MMP-3は陰性であった。またLDH高値とsIL2Rの異常高値を認め、ML

1) 旭川厚生病院 血液・腫瘍内科
〒078-8211 旭川市1条通24丁目

2) 旭川医科大学病院 消化器・血液腫瘍制御内科

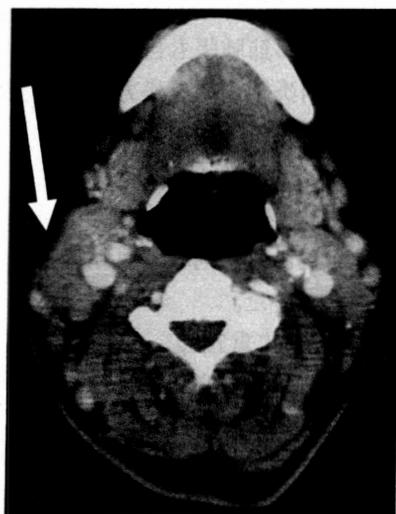
Table 1 入院時検査所見

WBC	8600/ μ l	T-P	7.4 g/dl	IgG	1909 mg/dl
neutro	79.0 %	Alb	3.1 g/dl	IgA	426 mg/dl
lymph	13.0 %	T-Bil	0.4 mg/dl	IgM	213 mg/dl
mono	6.0 %	ALP	411 IU/l	CRP	3.63 mg/dl
eosino	2.0 %	AST	54 IU/l	MMP-3	95.7 ng/ml
baso	0.0 %	ALT	91 IU/l	ANA	(-)
RBC	$365 \times 10^4/\mu$ l	LDH	372 IU/l	RF	(-)
Hb	11.7 g/dl	γ -GTP	157 IU/l	HBsAg	(-)
Ht	34.6 %	BUN	11.3 mg/dl	HCVAb	(-)
MCV	94.7 fl	Cre	0.81 mg/dl	HCVAb	(-)
MCH	32.1 pg	Na	141 mEq/l	HTLV-1	(-)
MCHC	33.8 %	K	3.9 mEq/l	HIV	(-)
Plt	$23.2 \times 10^4/\mu$ l	Cl	105 mEq/l	EB-VCA IgG	(+)
		BS	112 mEq/l	EB-VCA IgM	(-)
		HbA1c	5.9 %	EB-EA IgG	(+)
				EB-EBNA	(+)
				sIL-2R	5060 U/ml

を疑う所見であった。骨髓検査ではリンパ腫細胞の浸潤や他の血液疾患を疑う所見はなかった。造影CT検査 (Figure 1a) では、最大径30mmの右頸部リンパ節 (矢印) を含む両側頸部の多発リンパ節腫大の他、縦隔・両側腋窩・単径・腹腔内に多発するリンパ節腫大を認めた。Gaシンチ (Figure 1b) では、両側頸部を中心に多発するGaの異常集積像を認め、MLに矛盾しない所見であった。また両手首にGaの異常集積像を認め炎症を示唆する所見であった。右頸部リンパ節生検所見 (Figure 2) を示す。拡大した傍皮質に毛細血管が増生し、その周囲に免疫芽球様異型リンパ球がびまん性に増生し、一部広く明るい胞体を有する腫瘍

性淡明細胞 (clear cell) も認められた。その背景には種々の炎症細胞 (リンパ球, 形質細胞, 組織球等) を認めた (Figure 2a)。腫瘍細胞はCD3 (Figure 2b), CD5が陽性, CD10, 20, 30, 79aが陰性であり、非腫瘍性リンパ球の一部の核がEBV-encoded small non-polyadenylated RNA (EBER) 陽性であった。細胞表面マーカーでのCD4/8比はCD4優位で、サザンブロット法にてTCR-C β 1遺伝子再構成を認めた。以上よりAITLと診断した。

臨床経過：入院時感染症や他の悪性腫瘍の合併は認めず、また両側対称性の手関節の痛み・こわばり並びに手背浮腫という身体所見、CRP陽性、RF・MMP-3陰性所見、さらに骨びらんや破壊等の異常所見は認めない手の骨X線検査 (Figure 1c) 等の結果から、関節リウマチ (RA) は否定的であった。よって、RS3PE症候群を合併したAITL、臨床病期IIIBと診断した。治療法として同年7月よりTHP-COP療法 (Pirarubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone (PSL)) を合計6サイクル施行。治療後、手背浮腫・関節痛は改善し、sIL2Rは1540U/mlまで低下、FDG-PETでは腋窩リンパ節の異常集積が残存するのみで、部分寛解となった。RS3PE症候群の再燃抑制及び通院での治療という患者の希望により、同年11月よりPSL (10 mg/day) およびVP16 (25mg/day) の内服を開始した。



(a)



(b)



(c)

Figure 1 初診時画像所見

- (a) 頸部CT:右頸部の最大30mm(→)他、複数の頸部リンパ節腫脹を認める。
- (b) Gaシンチ:左右頸部に複数のGaの異常集積像を認める。また両手首にもGaの異常集積像を認める。
- (c) 両手骨X線:明らかな骨破壊像は認めない。

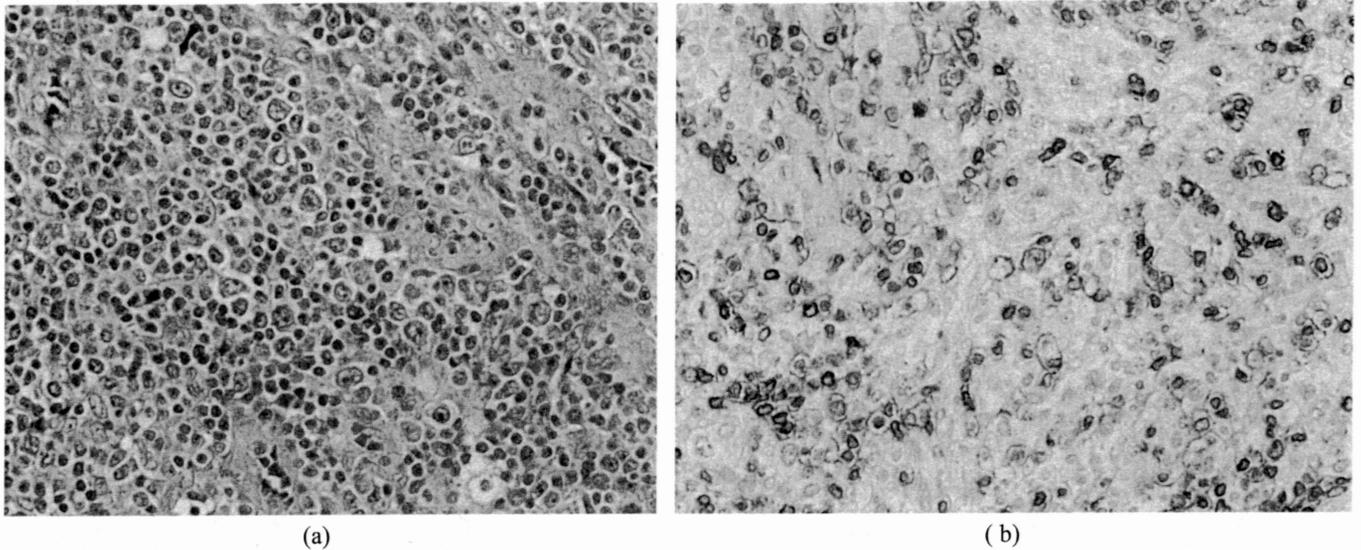


Figure 2 リンパ節病理像

(a) HE染色 (x400) では、拡大した傍皮質領域に毛細血管が増生し、その周囲に中型から大型の免疫芽球様腫瘍細胞がびまん性に増生し、一部淡明な胞体を有する腫瘍性淡明細胞 (clear cell) も見られる。種々の炎症細胞 (リンパ球、形質細胞、組織球など) も認める。Angioimmunoblastic T-cell lymphomaの所見。
 (b) CD3染色 (x400) では腫瘍細胞は陽性となる。

Table 2 RS3PE 症候群の合併を認めた悪性リンパ腫例の臨床的特徴

例	年齢/性	ML組織型	臨床病期	ML治療	RS3PE症候群発症からML診断までの期間(月)	RS3PE症候群の少量PSL反応性	転帰(ML診断後生存期間:月)	報告者(年)
1	63/F	diffuse large cell lymphoma	IIIB以上	IMVP16	5	不良	Alive (24)	Roldan (1993)
2	N/A	T-cell lymphoma	N/A	N/A	1	不良	N/A	Olive (1997)
3	N/A	T-cell lymphoma	N/A	N/A	1	不良	N/A	Olive (1997)
4	60/F	Low grade NHL	IVA	chlorambucil, PSL	-16	不良	Alive (28)	Goldenberg (1998)
5	60/M	NHL	N/A	Dexa, Epi, CY, VCR	16	不良	Alive (N/A)	Paria (2002)
6	67/M	PTCL	IIIB以上	CHOP, サルベージ	3	不良	Dead (4)	Yamazaki (2002)
7	65/F	PTCL	IVA	CHOP, サルベージ	-4	不良	Dead (12)	Gisserot (2004)
8	80/M	MZBCL	IIIA	chlorambucil, PSL	19	良好	Alive (16)	Baucaliou (2007)
9	73/M	AITL	IIIB	THP-COP, VP16, CsA, VeMP	1	一時的	Dead (13)	自験例(2010)

RS3PE: Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema; ML: malignant lymphoma; N/A: not available; M: male; F: female; NHL: Non-Hodgkin Lymphoma, PTCL: peripheral T-cell lymphoma; MZBCL: marginal zone B-cell lymphoma; AITL: angioimmunoblastic T-cell lymphoma, IMVP16: ifomide, mitoxantorone (Mit), etoposide; Dexa: dexamethasone; Epi: epidoxorubicin; CY: cyclophosphamide; VCR: vincristine; CHOP: CY, doxorubicin, VCR prednisolone (PSL); THP-COP: Pirarubicin, CY, VCR, PSL; CsA: cyclosporine; VeMP: VP16, Mit, PSL

2006年2月にRS3PE症候群及びML再燃を認め、AITLに有効性とされているcyclosporineの投与へ変更するも、効果は一時的であった。同年5月には急速増大する全身のリンパ節腫大と、高熱・全身の浮腫・関節痛が出現し、VeMP療法(VP16, Mitoxantone, PSL)を2サイクル施行するも効果なく、同年7月永眠された。

考 察

RE3PE症候群は、1985年にMcCartyらによって報告¹⁾された、主として高齢者に、予後の良い(Remitting)、リウマチ因子陰性(Seronegative)の、対称性(Symmetrical)に手背足背の圧痕浮腫を伴う滑膜炎(Synovitis with Pitting Edema)を特徴とする稀な炎症性疾患である。関節炎の部位は多彩で、Oliveらは中手指節関節81.5%、近位指節間関節70.4%、手首55.5%、肩48%、肘11.1%、膝33.3%、足首25.9%と報告²⁾しているが、画像所見では骨びらんや破壊を伴わない点が、RAとの鑑別点となる。

当初は、少量のステロイドによく反応し寛解する予後良好な疾患とされていたが、近年、悪性腫瘍の初期症状として発症し、ステロイド反応性が不良なparaneoplastic RS3PEの存在も明らかとなってきた³⁾。原因となる悪性腫瘍の多くは、前立腺癌・胃癌・大腸癌などの固形腫瘍であるが、MLや慢性リンパ性白血病などの造血器腫瘍も報告³⁾⁻¹⁰⁾されている。Table 1に自験例を含むMLに合併したRS3PE症候群9例⁴⁾⁻¹⁰⁾の臨床的特徴を示す。発症年齢の中央値は65歳(60-80歳)と比較的高齢発症で、男女比は4:3であった。診断において、由来細胞の詳細が記載されている6例中5例(症例2, 3, 6, 7, 9)がT細胞性リンパ腫(T-NHL)であり、進行期症例が多かった。RS3PE症候群は、2例(症例4, 7)を除きMLに先行して発症し、一般に有効とされる少量PSL投与は大半の例で反応性不良であった。MLにはCHOP等の化学療法が行われているが、特にT-NHLに関しては、本例も含めて記載のある3例全例が死亡しており、生存期間中央値が12カ月と予後不良であった。

RS3PE症候群の病因に関しては、いまだ十分には解明されていないが、RAなどの他の炎症性疾患に比べて、RS3PE症候群では血清vascular endothelial growth factor (VEGF)が著しい高値を示すという興味深い報告¹¹⁾が2005年になされた。VEGFは、元来微

小血管の血管透過性を亢進させる物質として同定された血管新生を促進する液性因子である¹²⁾が、近年腫瘍血管新生や転移など、腫瘍の悪性化との関与も明らかとなってきている。一方AITLは、高齢男性に発症し、全身リンパ節腫脹、多クローン性高ガンマグロブリン血症、肝脾腫、発熱、皮疹、浮腫、関節痛などの全身症状を来す予後不良のT-NHLである¹³⁾⁻¹⁵⁾。また病理所見上も著明な毛細血管増生を特徴とする¹⁵⁾。血清VEGF高値と相関する著明な全身浮腫を認めたAITL例の報告例¹⁴⁾や、AITLの腫瘍細胞自体がVEGFを産生しているという報告¹³⁾もなされている。本例ではVEGFは未測定であるが、RS3PE症候群の病勢が治療によるリンパ腫病変の消長と同調していた。よって、本例におけるRS3PE症候群は、AITLの腫瘍細胞由来のVEGFによる腫瘍随伴症候群であった可能性も考えられる。

今回我々はRS3PE症候群を合併したAITLの興味深い1例を経験した。RS3PE症候群が疑われ、またステロイド不応例では、本例の様な予後不良なT-NHLの合併も念頭に置き診療を進めることが重要である。

文 献

- 1) McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, et al: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. JAMA 254: 2763-2767, 1985
- 2) Olive A, del Blanco J, Pons M, et al: The clinical spectrum of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. The Catalan Group for the Study of RS3PE. J Rheumatol 24: 333-336, 1997
- 3) Olivieri I, Salvarani C, Cantini F: RS3PE syndrome: an overview. Clin Exp Rheumatol 18: S53-55, 2000
- 4) Bucaloiu ID, Olenginski TP, Harrington TM: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome in a rural tertiary care practice: a retrospective analysis. Mayo Clin Proc 82: 1510-1515, 2007
- 5) Olive A, del Blanco J, Pons M, et al: The clinical spectrum of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. The Catalan Group for the Study of RS3PE. J Rheumatol 24: 333-336, 1997
- 6) Goldenberg K, Rozenbaum M, Rosner I, et al: Remitting symmetric seronegative synovitis with pitting edema (RS3PE) secondary to non-Hodgkin's lymphoma. Clin Exp Rheumatol 16: 767-768, 1998
- 7) 山崎任國, 武岡康信, 中尾吉孝, ほか: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE)

- syndrome を呈した悪性リンパ腫の 1 症例. 日内会誌 91 : 1031-1033, 2002
- 8) Paira S, Graf C, Roverano S, et al: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema: a study of 12 cases. Clin Rheumatol 21 : 146-149, 2002
- 9) Roldan MR, Martinez F, Roman J, et al: Non-Hodgkin's lymphoma: initial manifestation. Ann Rheum Dis 52 : 85-86, 1993
- 10) Gisserot O, Cremades S, Landais C, et al: RS3PE revealing recurrent non-Hodgkin's lymphoma. Joint Bone Spine 71 : 424-426, 2004
- 11) Arima K, Origuchi T, Tamai M, et al: RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. Ann Rheum Dis 64 : 1653-1655, 2005
- 12) Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. Science 219 : 983-985, 1983
- 13) Zhao WL, Mourah S, Mounier N, et al: Vascular endothelial growth factor-A is expressed both on lymphoma cells and endothelial cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and related to lymphoma progression. Lab Invest 84 : 1512-1519, 2004
- 14) 関根理恵子, 大野伸広, 内丸 薫, ほか: 血清 VEGF と 相関する著明な全身浮腫を認めた angioimmunoblastic T-cell lymphoma. 臨床血液 48 : 1498-1502, 2007
- 15) de Leval L, Gisselbrecht C, Gaulard P: Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Br J Haematol 148 : 673-689, 2010

Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma Complicated with Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema (RS3PE) : A Case Report

Motohiro SHINDO¹⁾, Kazuya SATO²⁾, Jyunki INAMURA¹⁾

Key Words : RS3PE, AILT, Paraneoplastic syndrome

1) Dept. of Hematology/Oncology, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24, Asahikawa, 078-8211, Japan

2) Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Dept. of Medicine, Asahikawa Medical University

A 73-year-old male was admitted with complaints of arthritis with severe pitting edema of the dorsum of the hands and cervical lymphadenopathy. A laboratory examination revealed liver dysfunction, polyclonal hypergammaglobulinemia, and increased serum levels of LDH, C-reactive protein, and soluble interleukin-2 receptor. CT showed systemic enlarged lymph nodes including those in the cervical area. The pathological findings of the cervical lymph nodes were compatible with angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) with CD3+20-30- neoplastic clear cells in association with an abundant vasculature. He was diagnosed to have AITL complicated with Remitting

Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema (RS3PE) because he had negative findings for rheumatoid factor and normal radiographs of both hands. This case of RS3PE was thought to be a paraneoplastic syndrome because it was synchronous with the rise and fall of lymphoma with chemotherapy. Only 8 cases malignant lymphoma with RS3PE have been reported in the literature and most of them are T-cell lymphomas. It is therefore essential to note any underlying malignant disease with a poor prognosis, such as T-cell lymphomas, in patients presenting with the RS3PE.