

●症 例

好酸球増多と間質性肺陰影を伴った血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の 1 例

大村 春孝 永田 忍彦 若松謙太郎 南 貴博 田口 和仁
岡村 恭子 小野 聡子 片平 雄之 榎 早苗 赤崎 卓

要旨：76 歳女性。呼吸不全にて紹介入院。CT 上、両側多発性の間質性陰影と縦隔リンパ節腫脹があり、血液検査では炎症所見に乏しいが好酸球増多を認めた。診断がつく前に呼吸不全が急速悪化したためステロイドを投与した。症状・病変が消失したため退院となったが、4 日後再発。気管支鏡検査施行するも診断に至らず病変は自然消失した。半年後再発。腋下リンパ節生検にて血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と診断された。肺陰影も同リンパ球のびまん性増殖浸潤にて形成されたものと判断した。本疾患は稀な疾患であるが、呼吸不全が急速悪化して予後不良である。また臨床的に類似疾患との鑑別が難しく、診断には速やかなリンパ節生検を要する。

キーワード：血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL)、縦隔リンパ節腫脹、好酸球増多、間質性陰影
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL), Eosinophilia, Interstitial shadow

緒 言

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL) は非ホジキンリンパ腫の一型で稀な疾患である。縦隔リンパ節腫脹、間質性陰影などの肺病変を伴う頻度が高く、呼吸器内科に紹介されることが多い。今回、好酸球増多を伴って軽快増悪を繰り返し、その過程で縦隔リンパ節・間質性陰影の消長をきたし、診断に苦慮した症例を経験した。臨床所見・経過を中心に報告する。

症 例

67 歳、女性 主婦。

主訴：咳・呼吸困難。

既往歴：高血圧・糖尿病。

生活歴：喫煙歴なし。

現病歴：2009 年 3 月より咳が出始め、徐々に増強した。4 月に入り、食欲低下も加わり、37℃ 台の熱が一日中出るようになった。近医にて抗生物質 (クラリスロマイシン (Clarithromycin; CAM)) を処方されたが下痢、全身皮疹が出現し、更に 4 月中旬、呼吸困難感が加わったため再受診した。WBC 6,170/μl (好酸球 18%), CRP 0.43mg/dl, 低酸素血症 (SpO₂ 80%) を認めた。酸素投与、イミペナム・シラスタチン (Imipenem/Cilastatin;

IPM/CS) 点滴を開始した。翌日、胸部 X 線異常影精査のため本院へ救急搬入された。

入院時現症：身長 141cm 体重 39kg 体温 37.0℃ 血圧 147/65mmHg 脈拍 85/分。意識は清明、経鼻酸素 4L/分にて SpO₂ 98%。呼吸音に明らかな異常なし。皮膚に皮疹なく、表在リンパ節を触れず。

入院時胸部レ線/CT 所見 (Fig. 1)：両側多発性にスリガラス～浸潤影、気管支血管束の軽度肥厚、小葉中心・胸膜直下に粒状影を認め、また縦隔・肺門リンパ節腫脹と両側胸水も認めた。更に軽度の肝脾腫を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：WBC 6,700/μl, CRP 0.25 mg/dl と正常であったが、分画にて好酸球が 22%、リンパ球 19%、異型リンパ球 2% と異常を認めた。LDH は 318IU/L, sIL-2R 2,810U/ml と上昇していた。これらの所見より感染症よりも悪性リンパ腫・好酸球性肺炎・サルコドーシス・薬剤性肺炎などによる間質性肺炎、小細胞癌などを疑った。

入院後経過：肺病変の診断確定前に呼吸不全が悪化したためステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 500mg×3 日間) 施行。IPM/CS・ミノサイクリン (Minocycline; MINO) を併用した。症状は改善して肺病変・リンパ節腫脹も消失し、sIL-2R は 1,680U/ml へと改善した。入院時の喀痰培養では常在菌のみであった。5 月中旬、一旦退院となったが、4 日後、呼吸困難を訴えて再入院した。CRP 0.18mg/dl WBC 2,900/μl (Eo27%, Ly 22%) であり、LDH 289IU/L と上昇していた。胸部 CT 上、間質性陰影・縦隔リンパ節腫脹が再出現し、sIL-2R は 2,560U/ml と再上昇していた。気管支鏡検査実施。



Fig. 1 A: a chest X ray film on admission shows ground-glass opacity in the right middle lung field. B-D: chest CT shows ground-glass and consolidative shadows in both lung fields with mediastinal and bilateral hilar adenopathy. In addition, there are thickened bronchovascular bundles, and many centrilobular and subpleural nodular shadows.

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Tumor marker		Arterial blood gas (nasal cannul 4l/m)	
WBC	6,700/ μ l	Pro-GRP	21.2 pg/ml	pH	7.42
Neu.	48%	NSE	8.6 ng/ml	PaO ₂	106 Torr
Eosi.	22%	sIL-2R	2,810 U/ml	PaCO ₂	40.1 Torr
Lym.	19%			HCO ₃	25.5 mmHg
Mono.	9%	Serology		BE	1.1 mEq/l
RBC	384 \times 10 ⁴ / μ l	CRP	0.26 mg/dl	Pulmonary function test	
Hb.	11 g/dl	ANA	40 \times	VC	1,000 ml
Ht.	34%	C3	45 mg/dl	%VC	50.3%
Plt.	7.1 \times 10 ⁴ / μ l	C4	4 mg/dl	FEV	620 ml
Blood chemistry		CH50	12.2 /ml	FEV1.0%	70.5%
TP	7.5 g/dl	PR3-ANCA	-	BALF	
Alb.	2.8 g/dl	MPO-ANCA	-	Recovery	78ml/150 ml
AST	15 IU/L	Lysozyme	7.1 μ g/ml	TCC	14.0 \times 10 ⁴ /ml
ALT	13 IU/L	ACE	15.1 U/l	Eo	10.6%
Al-P	273 IU/L	KL-6	240 U/ml	Neu	13.4%
γ -GTP	12 IU/L	SP-D	328 ng/ml	Ly	39.9%
LDH	318 IU/L	SP-A	53.4 ng/ml	M ϕ	36.1%
CK	23 IU/L	ESR	65 mm/hr	CD4/CD8	0.93
T-Bill	0.2 IU/L	Infection marker			
BS	227 mg/dl	Aspergillus Ag	+		
BUN	8 mg/dl	Aspergillus Ab	-		
Cr.	0.56 mg/dl	Chlamydia pneumoniae IgG	+		
Na	131 mEq/l	Chlamydia pneumoniae IgM	-		
Cl	101 mEq/l	β -D-glucan	-		
K	4.4 mEq/l	HTLV-1 Ab	-		
HbA1c	7.2%				

気管支肺胞洗浄液 (BALF) 所見は総細胞数 14.0×10^4 /ml で、分画では好酸球 (10.7%), リンパ球 (39.9% (CD4/CD8=0.93)), 好中球 (13.4%) の上昇を認めた。洗

浄液培養では有意な菌は検出できなかった。気管支肺生検 (TBLB) では異型リンパ球が肺胞隔壁・肺胞腔に存在し、好酸球も肺胞隔壁に浸出していた (Fig. 2A)。骨

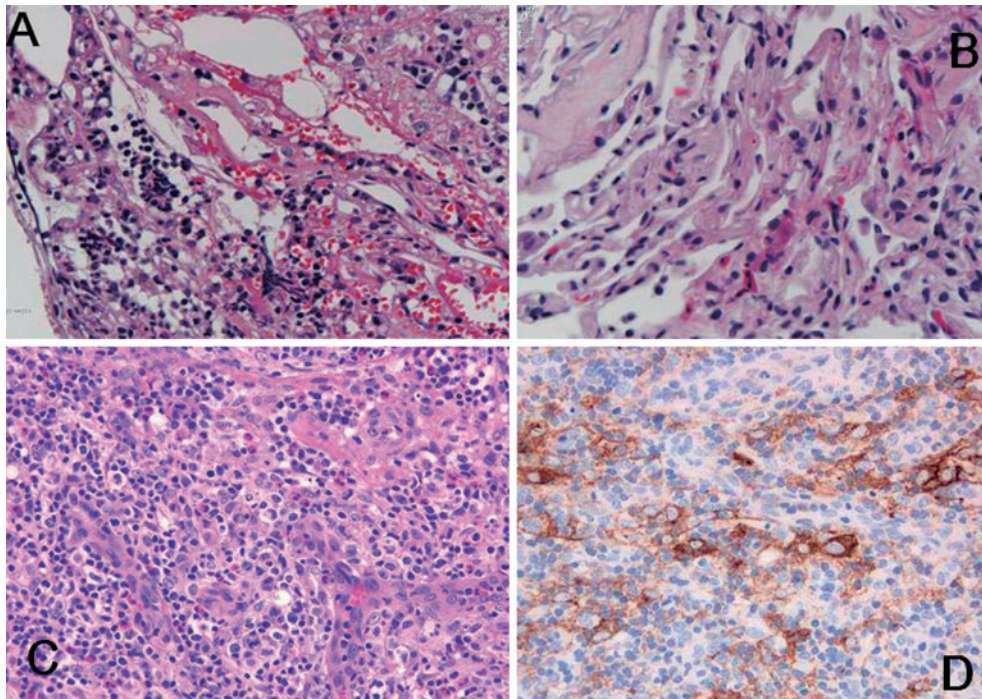


Fig. 2 A/B (TBLB): Atypical lymphocytes and eosinophils can be seen in the alveolar septa and lumen (HE staining $\times 280$ (A), $\times 560$ (B)). C (axillary lymph node): The lymph node structure was destroyed by diffuse proliferation of middle and large atypical lymphocytes with an increased number of vessels. Infiltrating small lymphocytes and eosinophils were also present (HE staining $\times 560$). D (CD21 staining $\times 560$): Positive cells (FDC) had increased around the blood vessels.

髄所見はリンパ球・好酸球の軽度増加以外に異常はなく、また慢性骨髄性白血病 (CML) 所見はなかった。CAM・IPM/CS に対する薬剤によるリンパ球幼若化試験 (DLST) は共に陰性、リゾチーム・ACE は正常、HTLV-I 抗体陰性、NSE・Pro-GRP は正常であった。以上よりホジキン型の悪性リンパ腫を疑ったが、呼吸状態が悪化し、血液専門病院へ転院となった。しかし精査中に症状はおさまり、リンパ節腫脹も消失したため診断には至らなかった。そのため次回症状再発時、早期の縦隔鏡検査・ビデオ補助胸腔鏡手術 (VATS) 等を予定して本院外来フォローとなった。半年後の10月、 38°C 台の発熱にて再発。今回は肺間質影・縦隔リンパ節腫脹以外に頸部リンパ節・腋下リンパ節など表在リンパ節腫脹を認めた。10月下旬、腋下リンパ節生検を施行し、更にVATSを試みたが患者の状態が悪くなり、肺組織を得ることはできなかった。

リンパ節の組織学的検索では、組織は破壊されて濾胞構造は見られず、血管の増生、小型リンパ球、好酸球のびまん性浸潤を背景に中型・大型異型リンパ球が見られた (Fig. 2C)。異型リンパ球免疫染色では CD3 (+), CD4 (+), CD5 (+), CD8 (-), CD10 (一部+), CD30 (-), CD25 (-), CD56 (-), TIAI (+), IgG4 (-), FDC 陽性細胞が増加。中型および大型異型リンパ球は

CD45RO (+), CD20 (-)。小型リンパ球の多くは CD45RO (+) だが CD20 (+) もみられた。染色体検査は異常なし。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) と診断された。

第2回目の入院時 TBLB・BAL にて得られた肺組織の所見 (Fig. 2A) とリンパ球浸潤は AITL によるものと判断され、胸部 X 線・CT 上の陰影の原因と考えられた。

治療は CHOP 療法 5 クール施行。軽快退院となった。

考 察

悪性リンパ腫の分類は 2001 年改訂され、それまでの異常蛋白血症を伴う血管芽球性リンパ節症 (AILD)、免疫芽球性リンパ節症 (IBL) などが統一されて AITL と呼ばれることとなった¹⁾²⁾。AITL は非ホジキンリンパ腫の中で中悪性度群に分類される末梢 T 細胞性腫瘍の一型である。全リンパ腫の 2~3% で、全身性のリンパ節腫脹および各種の節外臓器浸潤を同時に来すことが多い。発症は高齢者に多く、性差は認めない。臨床経過は急速であることが多く、注意が必要となる。診断は特徴的臨床所見、フローサイトメトリー検査、病理所見、T 細胞受容体 (TCR) 再構成の遺伝子診断等にてなされる。臨床像は個人差が大きくて診断に苦慮する症例が

多い。生存期間は平均3年と短く、免疫不全・感染症合併のため5年生存率は10~30%と予後不良である¹⁾。EBV感染のためB細胞性リンパ腫・ホジキンリンパ腫を続発する例も報告されている¹⁾。

臨床所見として全身リンパ節腫脹、肝脾腫、発熱、体重減少、過敏性皮膚疹、自己免疫性溶血性貧血、多クローン性高 γ グロブリン血症などが挙げられる¹⁾。今回の症例では初回入院時に深在リンパ節腫脹・軽度の肝脾腫は見られたが、表在リンパ節腫脹は2回目の再発まで見られなかった。アレルギーを疑う全身皮膚疹があったが入院時には消失していた。また少量の両側胸水、心のう液貯留をみた。

血液上の異常として貧血(40~57%)、その他の血球減少(20%)、好酸球増加(39%)、高 γ -globulin血症(50~83%)、低 γ -globulin血症(9~27%)、自己抗体(66~77%)、LDH上昇(70~74%)、赤沈亢進(45%)が報告されており、また骨髓浸潤(61%)も見られる³⁾。今回の症例では血小板減少・好酸球増多・LDH上昇・血沈亢進が認められた。

Fillyらは悪性リンパ腫の肺病変について300人の胸部X線を調べ、ホジキン病で11.6%、非ホジキン病で3.7%に異常が見られたと報告している⁴⁾。次にBradleyは12例のIBLの胸部X線を調べ、縦隔肺門リンパ節腫脹4例(33%)、間質性肺炎様陰影5例(48%)、胸水4例(33%)を認めたと報告している^{5)~7)}。本邦では杉山らが25例のIBLの胸部X線を調べ、縦隔肺門リンパ節腫脹14例(56%)、胸水10例(40%)、間質性陰影13例(52%)、肺胞性陰影6例(24%)を認め、剖検された17例中16例(94%)に縦隔肺門リンパ節腫脹を認めたと報告している。肺胞性陰影の内、病理所見で間質性肺炎2例があり、リンパ球と形質細胞が浸潤していたと報告している⁸⁾。更に間質性肺炎(9例)の剖検・TBLB所見の内訳は胞隔・間質肥厚と細胞浸潤が3例、ニューモシスティス肺炎3例、サイトメガロウイルス肺炎1例、細菌性肺炎1例、所見なし1例であった。

我々の症例でも縦隔肺門リンパ節が多数腫脹し、両側胸水があり、間質性陰影を認めた。TBLB所見では異型リンパ球と好酸球が肺胞・肺胞隔壁にみられた。またBALF所見では好酸球10.6%、リンパ球39.9%と増加しており、間質性陰影はこれらの細胞の浸潤によるものと考えられた。

AITLの好酸球増多メカニズムは未だ不明であるが、腫瘍化したT細胞が種々のサイトカイン(IL-3, IL-5, GM-CSF)を放出し、好酸球が増産されると考えられている⁹⁾。IL-3, GM-CSFでは血球貪食症候群や多臓器障害を起こすが、IL-5ではそれを認めない傾向にある⁹⁾。更に免疫芽球や形質細胞増多も同時に引き起こして無秩

序な抗体産生を促し、その結果、クームス試験陽性や薬疹、ウイルス性発疹症を起こすと考えられる¹⁰⁾。またリンパ節においても腫瘍T細胞からのIL-6, TNF α 等のサイトカイン分泌により多クローン性B細胞増殖を起こすと報告されている¹⁾。

今回、末血の好酸球増多と間質性陰影を見て、好酸球性肺炎・ホジキン病・他の血液疾患との鑑別が問題となった。結局、好酸球肺炎・ホジキン病との鑑別は組織像・フローサイトメトリーに頼らざるを得ず、臨床経過の急転性を考えれば、リンパ節生検ができないときは非常に診断が難しいと言わざるを得ない。

治療は症例数が少なく未だ確立されていない。現在、診断がつけばCHOP療法が推奨されている(寛解持続期間26月)。今回のように診断がつく前に呼吸不全が悪化すればステロイドを投与せざるを得ない¹¹⁾が、一時的に奏功するものの早期に増悪を来たす(寛解持続期間中央値13月)¹⁾と報告されている。そのため、容易に診断がつかない好酸球増多と縦隔・肺門リンパ節腫脹や間質性陰影がある症例では、AITLを考慮して、可能な限り早期にリンパ節生検などの病理学的検索が必要と思われる。

引用文献

- 1) 押味和夫. 悪性リンパ腫の基礎と臨床. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2003; 321-326.
- 2) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. WHO. Classification of Tumors: Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed). Lyon: IARC, 2008.
- 3) 鈴宮淳司. 末梢性T細胞リンパ腫の病態と治療. 治療学 2004; 38: 62-67.
- 4) Filly R, Blank N, Caetellino RA. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Radiology 1976; 120: 277-281.
- 5) 池田 俊, 直江弘昭, 武藤 真, 他. Immunoblastic lymphadenopathy 2 症例の肺病変の検討. 日胸疾会誌 1982; 20: 443-450.
- 6) Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angioimmunoblastic lymphadenopathy: Diagnosis and clinical course. Am J Med 1975; 59: 803-818.
- 7) Bradley SL, Dines DE, Banks PM, et al. The lung in immunoblastic lymphadenopathy. Chest 1981; 80: 312-318.
- 8) 杉山温人, 吉田島太, 上村光弘, 他. 免疫芽球性リンパ節症に伴う肺病変の臨床的検討. 日胸疾会誌 1995; 33: 1276-1282.
- 9) 永松卓也, 佐藤 勉, 井山 論, 他. リンパ腫細胞

- 由来のインターロイキン-5が好酸球増多を来たしたと考えられる末梢性T細胞性リンパ腫. 臨床血液 2006;47:1457—1462.
- 10) 中村哲史, 山本明美, 高橋英俊, 他. Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma の一例. 皮膚臨床 2002; 44:15—19.
- 11) 松宮春子, 新井愛子, 永井厚志. 7日間のステロイド投与後に間質性陰影の消失を見た血管免疫芽球性T細胞リンパ腫. 日呼吸会誌 2006;44:537—540.

Abstract

A case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with eosinophilia and interstitial shadows

Harutaka Omura, Nobuhiko Nagata, Kentaro Wakamatsu, Takahiro Minami,
Kazuhito Taguchi, Kyoko Okamura, Satoko Ono, Katsuyuki Katahira,
Sanae Maki and Takashi Akasaki
National Hospital Organization Omuta National Hospital

A 76-year-old woman was admitted because of respiratory failure with bilateral multiple interstitial shadows and mediastinal adenopathy on chest CT images. Blood examination revealed eosinophilia without leukocytosis and elevated C-reactive protein levels. Corticosteroids were administered before diagnosis because of rapid respiratory failure. Although her symptoms and pulmonary lesions disappeared with steroid therapy, they recurred 4 days later. A definitive diagnosis was not obtained until bronchofiberoptic examination. At the time of recurrence 6 months later, angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) was diagnosed with axillary lymph node biopsy. AITL is rare, and shows rapid deterioration of respiratory failure with poor prognosis. Lymph node biopsy is necessary to establish a definitive diagnosis.