

●症 例

多発結節影と間質性陰影が2ヶ月で自然寛解した血管免疫芽球性 T細胞リンパ腫の1例

三島 有華^a 今瀬 玲菜^a 八木 太門^a
尾形 朋之^a 土屋 公威^b 稲瀬 直彦^b

要旨：症例は71歳，女性。3ヶ月前に全身の皮疹に対し皮膚生検を行い核異型のあるCD3陽性CD10陽性リンパ球の浸潤を認め，血管免疫芽球性T細胞リンパ腫と診断された。慢性咳嗽のため当科受診し，胸部CTにて両肺多発結節影とびまん性間質性陰影を認めた。胸腔鏡下肺生検の組織では，異型の弱いCD3陽性リンパ球の集簇と背景肺に散在する肉芽腫を認めた。肺病変は反応性のリンパ球浸潤とサルコイド反応を示すと考えられ，2ヶ月後に自然消失した。

キーワード：血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL），結節影，間質性陰影，サルコイド反応

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL), Pulmonary nodule, Interstitial shadow, Sarcoid reaction

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1.2%を占めるまれな疾患である¹⁾。肝脾腫，皮疹，全身リンパ節腫脹などを呈し，7%に肺病変をきたす²⁾。肺病変として縦隔肺門リンパ節腫脹，間質性陰影，結節影などが報告されている³⁾。今回，多発結節影と間質性陰影を認め経過中に自然寛解した，AITLの1例を経験したため報告する。

症 例

患者：71歳，女性。

主訴：慢性咳嗽。

既往歴：右乳癌術後（53歳）。

内服歴：なし。

生活歴：喫煙歴なし，粉塵曝露なし，ペット飼育なし。

現病歴：1年半前に右頸部リンパ節腫脹を認めたが自然消退した。4ヶ月前より咳嗽が出現した。3ヶ月前に全身皮疹が出現し皮膚科受診，皮膚生検にて核異型のある

CD3陽性CD10陽性リンパ球浸潤を認め，AITLと診断された。慢性咳嗽のため当科受診，胸部CTにて両側びまん性間質性陰影，両肺多発結節影を認めたため，精査目的に当科入院となった。

入院時現症：体温36.3℃，血圧102/64 mmHg，脈拍数95/min・整，SpO₂98%（室内気）。表在リンパ節触知せず，両側下肺野背側でfine crackles聴取，皮疹は消失，下腿浮腫なし。

入院時検査成績（表1）：白血球3,650/μl，ヘモグロビン10.9 g/dlと軽度低下を認めた。CRPとβ-Dグルカンは正常であった。KL-6は軽度上昇，SP-Dは正常であった。IgG 2,078 mg/dl，IgM 1,158 mg/dl，可溶性IL-2レセプター-1,120 U/mlと高値であった。肺機能検査では軽度の拘束性換気障害と拡散能障害を認めた。

画像所見：胸部X線写真（図1）では両側下肺野優位に淡いすりガラス様陰影を認めた。胸部単純CT（図2）では両側肺底区優位の小葉間隔壁肥厚とびまん性のすりガラス様陰影，右S⁸に20 mm大，右S¹⁰に8 mm大，左S¹⁰に12 mm大の多発結節影を認めた。気管分岐下リンパ節は短径11 mm大と腫大していた。軽度の脾腫を認めたが，肝腫大はなかった。頸部・腹腔内リンパ節腫大はなかった。

気管支鏡検査所見（表1）：右B^{5b}にて気管支肺胞洗浄を行った。細胞分画にてリンパ球82%と上昇し，CD4/CD8比は2.3であった。細胞診で明らかな異型細胞は認めなかった。

肺病理組織所見：右S¹⁰の結節影を含め胸腔鏡下肺部

連絡先：三島 有華

〒302-0022 茨城県取手市本郷2-1-1

^aJAとりで総合医療センター呼吸器内科

^b東京医科歯科大学呼吸器内科

(E-mail: yuccamsm@yahoo.co.jp)

(Received 11 Oct 2014/ Accepted 16 Feb 2015)

表 1 入院時検査成績

血算		K	4 mEq/L	気管支肺胞洗浄液	
WBC	3,650/ μ l	Cl	106 mEq/L	回収	93/150 ml
Neu	75.6%	LDH	246 U/L	回収率	62%
Lym	13.2%	AST	18 U/L	細胞密度	1.10×10^5 /ml
Baso	0.3%	ALT	13 U/L	細胞分画	
Eos	2.7%	ALP	211 U/L	リンパ球	82%
Mono	8.2%	γ -GTP	7 U/L	好中球	1%
Hb	10.9 g/dl	T-Bil	0.59 mg/dl	好酸球	1%
Ht	31.7%	血清		好塩基球	1%
Plt	18.4×10^3 / μ l	CRP	0.16 mg/dl	組織球	15%
凝固		KL-6	676 U/ml	CD4/8 比	2.3
PT-INR	1.04	SP-D	41 ng/ml	一般細菌培養	陰性
APTT	35.7 s	IgG	2,078 mg/dl	抗酸菌培養	陰性
生化学		IgA	294 mg/dl	肺機能検査	
TP	8.4 g/dl	IgM	1,158 mg/dl	VC	1.85 L
Alb	3.7 g/dl	CEA	1.3 ng/ml	%VC	79.1%
BUN	12 mg/dl	ACE	12.5 U/L	FVC	2.03 L
Cre	0.58 mg/dl	sIL-2R	1,120 U/ml	%FVC	92.3%
Na	138 mEq/L	β -D glucan	10.5 pg/ml	FEV ₁	1.67 L
		抗核抗体	80 倍	FEV ₁ /FVC	82.3%
				%FEV ₁	96.5%
				%DLco	50.3%
				%DLco/VA	55.6%



図 1 入院時胸部 X 線写真. 両側下肺野優位に淡いすりガラス影を認める.



図 2 入院時胸部単純 CT. 両側肺底区優位の小葉間隔壁の肥厚, びまん性のすりガラス様陰影, 両側の多発結節影を認める.

分切除術を施行した. 背景肺は多核巨細胞を伴う微小肉芽腫と間質炎症細胞浸潤が多発し, すりガラス様陰影に一致する所見と考えられた (図 3A). 結節影は核形不整がごく軽度の小型リンパ球増殖と血管増生を認め, 免疫染色にて CD3 陽性, CD4 陰性, CD5 陽性, CD8 陽性, CD10 陰性, CD20 陰性, CD79a 陰性であった (図 3B, C).

皮膚病理組織所見: 3ヶ月前, 両前腕に散在し一部癒合性の不整形紅斑に対し右前腕より 5 mm パンチにて生

検した. 付属器周辺にリンパ球様単核球が浸潤し, 組織球と好酸球, 多数の形質細胞が散在していた (図 4). 一部のリンパ球様単核球は核異型を認め, CD3 陽性, CD10 陽性, CD20 陰性, CD21 陰性, CD30 弱陽性, CD138 弱陽性, κ chain 弱陽性, λ chain 弱陽性であった.

経過: 皮膚病理組織所見と臨床像より AITL と診断した. 肺組織に腫瘍細胞は認めなかったが CD3 陽性リンパ球が有意に増殖し, AITL に伴う所見と考えた. 化学療法開始前評価の胸部 CT では, 入院時より 2ヶ月の経過で多発結節影と間質性陰影は自然に消失し, 気管分枝下リンパ節は短径 7 mm 大に縮小していた. 皮疹は消褪したままであった. CHOP [シクロホスファミド (cyclo-

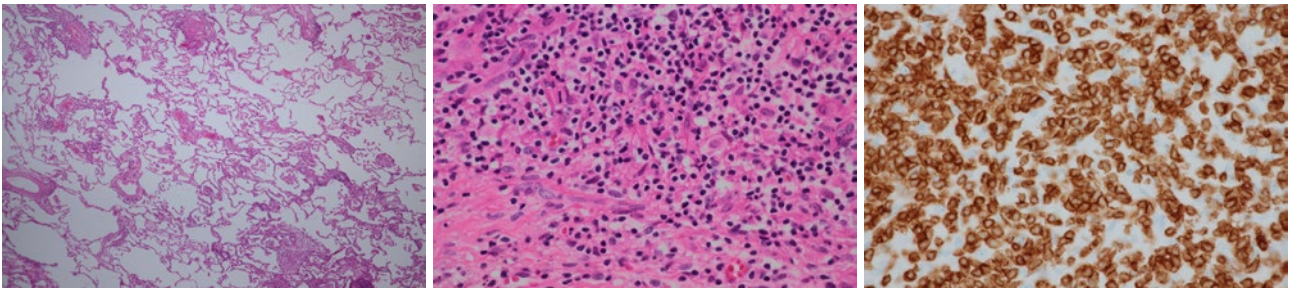


図3 病理組織 (胸腔鏡下肺生検). (A) 微小肉芽腫と間質炎症細胞浸潤の多発を認める [hematoxylin-eosin (HE), $\times 40$]. (B) 核異型の弱いリンパ球の集簇を認め、血管増生を伴う (HE, $\times 400$). (C) CD3 陽性細胞の増殖を認める ($\times 400$).

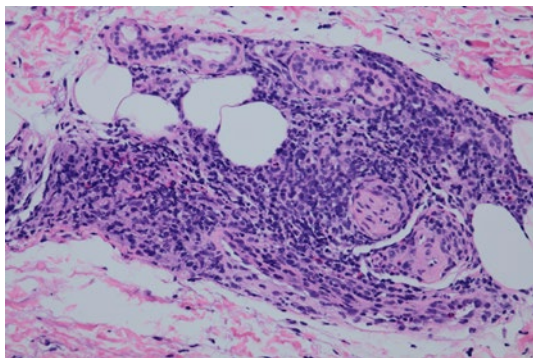


図4 病理組織 (皮膚生検). 付属器周辺に一部核異型のあるリンパ球様単核球が浸潤し、組織球と好酸球、多数の形質細胞も散在していた (HE, $\times 200$).

phosphamide), ドキソルビシン (doxorubicin), ビンクリスチン (vincristine), プレドニゾロン (prednisolone)] 療法6クール後のCT所見では肺病変の再燃はなかった. しかしその2ヶ月後に皮疹と両肺多発結節影が再度出現し AITL の再燃と診断し, CHOP 療法を再開した.

考 察

AITL は, 非ホジキンリンパ腫の 1.2% を占めるまれな疾患で¹⁾, 高齢者に多く我が国での男女比は 1.8 : 1 である²⁾. 節外病変として肝脾腫, 過敏性皮疹, 全身のリンパ節腫脹などを認める. 5年生存率 41% と予後は悪く, CHOP 療法などの化学療法が行われる²⁾. しかしまれながら自然寛解することもあり⁴⁾⁵⁾. 特に病初期には皮疹やリンパ節腫大が自然消失した例もある⁶⁾⁷⁾.

診断は組織診と免疫染色などで行う. WHO 分類では, 高内皮細静脈と濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell : FDC) の増生を伴う多彩なリンパ球浸潤を呈し, リンパ節を侵す系統的疾患として特徴づけられる末梢性 T 細胞リンパ腫と定義される⁸⁾. 初期には FDC 増生はほとんどなく, 形質細胞, 組織球, 類上皮細胞, 好酸球など非特異的で多様な反応性所見を認め⁹⁾, 組織中の腫瘍細胞

の割合は低く形態的にも判別困難な場合があり確定診断は難しい¹⁰⁾. 免疫染色では CD3 陽性かつ, CD10, CD4, CD57, Bcl-6, CXACL13 などが陽性となる. 特に CD10 は節外浸潤した腫瘍細胞の鑑別に有用である⁹⁾. 診断の多くはリンパ節生検によるが, 本症例は表在リンパ節の腫大がなくリンパ節生検は行えなかった. 皮膚生検の所見より, CD3 と CD10 陽性のリンパ球増殖と多様な炎症細胞浸潤を認めたこと, 全身の皮疹や肺病変などの臨床経過より, AITL と診断した.

AITL は 7% に肺病変をきたし²⁾, 縦隔・肺門リンパ節腫脹, 胸水, 間質性陰影, 肺胞性陰影, 結節影などが認められる³⁾. 組織にはリンパ球や形質細胞が局所浸潤しており, 免疫芽球の浸潤を認める症例は少ない³⁾. AITL がこれらの多彩な臨床所見を示す機序は, 腫瘍性 T 細胞が B 細胞増殖を刺激する TNF- α , IL-6 などのサイトカイン分泌を刺激し異常免疫反応を誘導するためと考えられている¹¹⁾. 本症例では皮膚組織にて CD3 陽性 CD10 陽性の腫瘍細胞を認めたが, 肺結節には CD3 陽性 CD10 陰性の免疫表現型が異なるリンパ球が浸潤しており, AITL の腫瘍細胞から放出されたサイトカインによって生じた反応性の細胞浸潤と推測した.

また悪性新生物はサルコイド反応として知られる類上皮細胞肉芽腫を認めることがあり, 悪性腫瘍 4.4%, ホジキンリンパ腫 13.8%, 非ホジキンリンパ腫 7.3% に認める¹²⁾. サルコイド反応は腫瘍細胞からのサイトカインにより生じるという仮説がある¹³⁾. 肉芽腫形成において特に TNF- α は形成と維持に重要であり¹⁴⁾, 本症例では AITL が TNF- α などを過剰分泌しサルコイド反応として肉芽腫が形成されたと推測された. 我が国において AITL の組織所見で肉芽腫を認めた例はなく, 本症例は貴重であると考えられた.

本症例では多発結節影と間質性陰影が自然消退した. これは病初期の自然寛解であった可能性がある. AITL の自然寛解はまれであり機序などはわかっていない⁵⁾. しかし AITL に付随する肺病変はサイトカインによって

生じた反応性病変とも考えられ、肺病変に対してステロイド投与が奏効したとの報告例もある⁶⁾⁷⁾。

両肺多発結節影と間質性陰影が自然寛解した AITL の 1 例を経験した。AITL のサイトカイン過剰産生による反応性病変の多様性、サルコイド反応については AITL に伴う免疫学的機序の関与が示唆された。

本論文の要旨は第 208 回日本呼吸器学会関東地方会（2014 年 2 月、東京）において発表した。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-18.
- 2) Tokunaga T, et al. Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan. *Blood* 2012; 119: 2837-43.
- 3) 杉山温人, 他. 免疫芽球性リンパ節症に伴う肺病変の臨床的検討. *日胸疾患会誌* 1995; 33: 1276-82.
- 4) 小林美津江, 他. 血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫の一例. *岩手病医会誌* 2003; 43: 75-8.
- 5) Humeniuk MS, et al. Spontaneous complete remission of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2014; 27: 242-5.
- 6) 松宮晴子, 他. 7 日間のステロイド投与後に間質性陰影の消失をみた血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫. *日呼吸会誌* 2006; 44: 537-40.
- 7) 大村春孝, 他. 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. *日呼吸会誌* 2010; 48: 831-5.
- 8) Swerdlow SH, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Geneva: WHO Press. 2008; 309-11.
- 9) 岡本昌隆. 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫. *医のあゆみ* 2010; 235: 549-54.
- 10) 伊豆津宏二. 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫. *日臨* 2014; 72: 519-23.
- 11) Ohshima K, et al. Cytoplasmic cytokines in lymphoproliferative disorders: multiple cytokine production in angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Leuk Lymphoma* 2000; 38: 541-5.
- 12) Hunninghake GW, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-73.
- 13) Brincker H. Sarcoid reaction in malignant tumors. *Cancer Treat Rev* 1986; 13: 147-56.
- 14) 内藤 眞. 肉芽腫形成におけるマクロファージの役割. *日サルコイドーシス肉芽腫会誌* 2010; 30: 93-4.

Abstract

A case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with multiple pulmonary nodules and interstitial shadow that were resolved in two months

Yuka Mishima^a, Reina Imase^a, Tamon Yagi^a, Tomoyuki Ogata^a, Kimitake Tsuchiya^b and Naohiko Inase^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, JA Toride Medical Center

^bDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

The patient was a 71-year-old woman who had experienced a skin biopsy for generalized eruption three months earlier. She had been diagnosed with angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL), since the pathological findings showed CD3⁺/CD10⁺ lymphocytes infiltration with dysplasia. She was referred to our department for her chronic cough, and chest computed tomography showed multiple pulmonary nodules and a diffuse interstitial shadow mainly in the bilateral lower lobes. Aggregation of CD3⁺ lymphocytes with mild atypia and scattered microgranulomas were detected in the lung tissue obtained by thoracoscopic lung biopsy. These findings were considered as reactive lymphocyte accumulation and sarcoid reaction associated with AITL. Spontaneous remission of the shadows was achieved with no treatment in two months.