

技 術

**臨床検査所見から見た
リンパ濾胞増生を伴う血管免疫芽球型
T細胞リンパ腫 (AITL) の1例**

佐々木 淳* 村田 則明* 妹尾のり子*
 森田 曜江* 船木 千春** 長谷川 智**
 伊藤 実** 政氏 伸夫*** 堤 豊***
 金森 弘恵*** 梅原伸太郎*** 下山 則彦****

A case of Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) with follicular hyperplasia from the point of laboratory findings

Jun SASAKI, Noriaki MURATA, Noriko SENOO
 Akie MORITA, Chiharu FUNAKI, Satoshi HASEGAWA
 Minoru ITOU, Nobuo MASAUZI, Yutaka TUTUMI
 Hiroe KANAMORI, Shintarou UMEHARA
 Norihiko SHIMOYAMA

Key words : AITL Follicular hyperplasia
 Laboratory findings

はじめに

血管免疫芽球型 T細胞リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma : 以下 AITL) は、新 WHO 分類において成熟 T-cell/NK-cell 由来の非ホジキンリンパ腫に分類される T細胞性腫瘍である。様々な病像を呈するため、確定診断に困難を呈する事例が報告されている比較的希な疾患である (表 1)。同義語として Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia (AILD) がある。

今回我々は、AITL の亜型であるリンパ濾胞過形成を伴う AITL を経験した。その病像を多岐に渡る臨床検査所見を中心に報告・考察する。

症 例

(患者) 52歳, 男性
 (主 訴) 風邪様症状, 各部リンパ節腫脹
 (家族歴) 特記事項なし
 (既往歴) 虫垂炎 (17歳)
 (現病歴) 2004年 5月, 咳が続き近医受診。内服薬処方されるも全身倦怠感増強により歩行困難になった。2004年 5月15日市立函館病院呼吸器科を受診, 耳下腺・腋窩・両鼠径部のリンパ節腫脹 (1~3 cm 大の非可動性腫瘤多数) を認めたため当院内科に紹介され, 同日入院となった。

表 1 AITL の臨床像

- | |
|---------------------|
| 1) 全身リンパ節の腫脹 |
| 2) 肝脾腫 |
| 3) 発熱 |
| 4) 体重減少 |
| 5) 過敏性皮疹 |
| 6) 自己免疫性溶血性貧血 |
| 7) 多クローン性高 γグロブリン血症 |

*市立函館病院 輸血管理センター

**市立函館病院 中央検査部細胞生物検査センター

***市立函館病院 医局内科

****市立函館病院 中央検査部病理研究検査センター

初診・入院時臨床検査所見 (表2, 3, 4, 5)

肝機能・腎機能等の悪化, 免疫グロブリンの多クローン性の増生が認められた。また, 白血球算定では顆粒球が大多数を占めるが, 異型リンパ球が12%と増生していた。細胞免疫検査ではIL-2Rの高値が認められ, 造血器腫瘍が疑われた。凝固系検査では延長所見を示すデータが得られた。

輸血検査においては, 血液型検査にておもて検査・うら検査全管での凝集を認め, 精査として直接クームス試験を施行し, 陽性の反応。抗体・異常反応・薬物起因等の関与を疑い, 反応増強剤: Peg ポリエチレングリコール) 吸収法にて自己抗体を吸収し, 共存する不規則性抗体の有無及び同定を行った。

上記の結果よりリンパ系組織の悪性腫瘍・膠原病(全身性エリテマトーデス・慢性関節リウマチ・強皮症・特発性血小板減少性紫斑病など)等の基礎疾患をもつ症例に時折みられる, 「非特異性の温式自己抗体」の起因によ

ると示唆された。軽度の貧血は自己免疫性溶血性貧血 Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) によるものと推測された。輸血時には安全性を考慮し, Rh 式一致血 [E(-)・c(-)血, 表現型: CCDee] を選択血・適合血にする事とした。

入院後行われた骨髄穿刺検査では Myeloid, Erythroid 2 系統での異常は認められなかったが, 異型リンパ球: 6.8%, 形質細胞: 11.4%と増生しており, 多発性骨髄腫に類似した骨髄像であった(表4)。

メイ-ギムザ染色, 圧座標本・ストローマ部, 1000倍下での骨髄標本では, 異形リンパ球様細胞及び, 核周明底が明瞭な plasma cell を多数確認出来た(図1, 2)。

骨髄液でのフローサイトメトリー検査では CD45弱陽性領域においては, リンパ腫・白血病の指標となる CD30 が陽性であった。T 細胞由来細胞群では CD45弱陽性所見がなかった。CD19強陽性 B 細胞の過形成があり, 定型的 T 細胞性悪性リンパ腫の検査所見ではなかった。(表5)

表2 生化学的・免疫学的検査結果

生化学的検査		免疫学的検査	
T-bil	1.9mg/dl	CRP	5.2g/dl
D-bil	1.1mg/dl	IgG	2804mg/dl
TP	8.2g/dl	IgA	215mg/dl
Alb	3.4g/dl	IgM	1130mg/dl
LDH	889IU/l	C3	56mg/dl
GOT	69IU/l	C4	4mg/dl
GPT	48IU/l		
ALP	938IU/l	蛋白分画	
GTP	312IU/l	Alb	41.60%
Ch-E	176IU/l	1-G	3.40%
UN	32mg/dl	2-G	4.90%
CRE	2.1mg/dl	-G	4.90%
UA	12.4mg/dl	-G	45.20%
Na	133mEq/l		
K	5.0mEq/l	細胞免疫検査	
Cl	93mEq/l	IL-2R	14400U/ml
血糖(空腹時)	96mg/dl	ACE	11.4IU/l

表3 血液学的・凝固系検査結果

血液学的検査		凝固系検査	
WBC	233 × 10 ² /μl	PT	11.1sec
diff(%) Stab	0	PT-INR	0.98
Seg	81	APTT	43.2sec
Lymp	1	FIB	188mg/dl
Mono	6	S-FDP	21 μg/ml
Eos	0	D-D	5.5 μg/ml
Baso	0	AT3	61%
A-ly	12		
RBC	349 × 10 ⁴ /μl		
Hb	11.4g/dl		
Ht	33.10%		
PLT	19.5 × 10 ⁴ /μl		

表4 骨髄穿刺検査結果

骨髄穿刺検査			
・NCC	6.1万/μl		
・cellularity	過形成		
・骨髄巨核球分布	正常		
・骨髄像分布			
Mye-bla	: 1.0%	Lym	: 6.4%
Neu-Pro	: 4.2%	Mono	: 4.4%
Neu-Myelo	: 16.4%	Plasma	: 11.4%
Neu-Meta	: 7.2%	A-ly	: 6.8%
Neu-St	: 13.6%	other	: 0.8%
Neu-Seg	: 26.8%	M/E 比	: 87.5
Eos	: 1.0%		

表5 フローサイトメトリー検査結果

FCM 検査			
・リンパ球領域		・CD45弱陽性領域	
CD2	(+): 85.2%	CD2	(+): 6.9%
CD3	(+): 87.3%	CD3	(+): 5.7%
CD4	(+): 45.6%	CD4	(-)
CD5	(+): 80.4%	CD5	(+): 4.6%
CD8	(+): 32.0%	CD8	(+): 5.8%
CD10	(-)	CD10	(-)
CD19	(+): 10.2%	CD19	(+): 82.9%
CD33	(-)	CD30	(+): 32.1%
CD56	(-)	CD33	(+): 5.5%
HLA-DR(+)	: 61.7%	CD56	(+): 3.9%
		HLA-DR(+)	: 76.6%

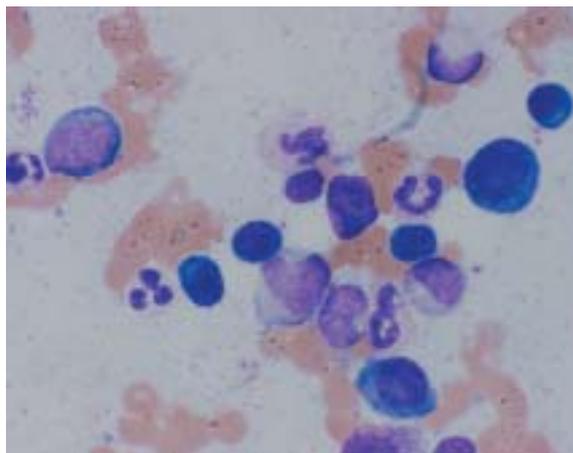


图1

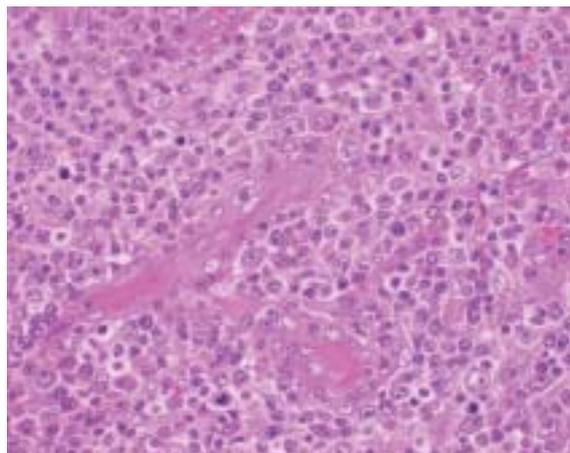


图4

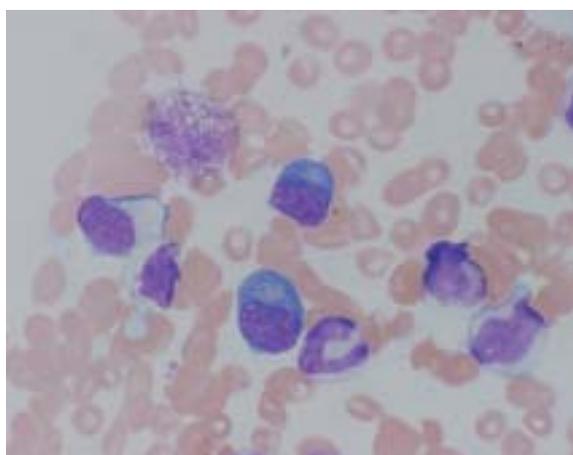


图2

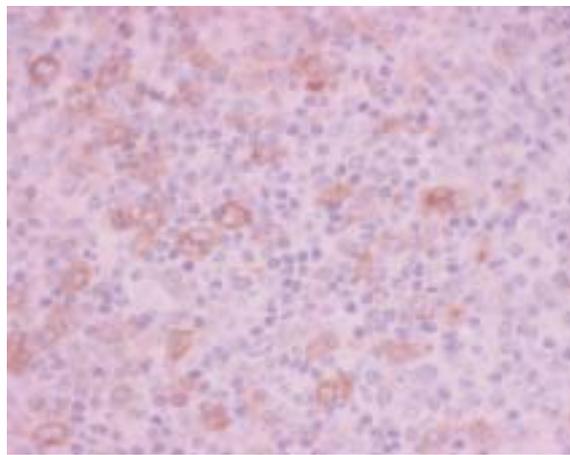


图5



图3

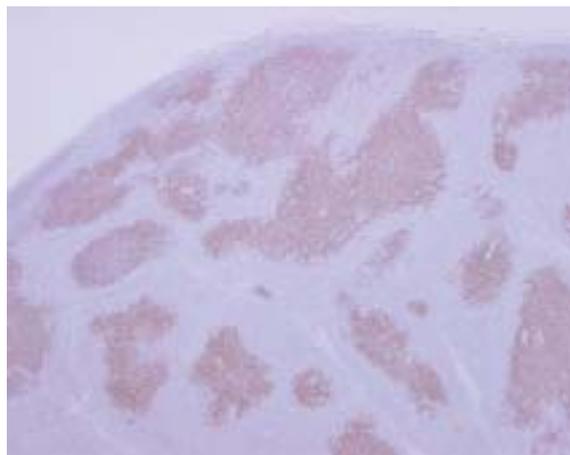


图6

初診・入院時画像所見

- ・CT 検査では両側顎下，頸部，鎖骨上および腋窩縦隔内に5～20mmのリンパ節が多数腫大。右少量の胸水が見られる。
- ・RI 検査(67Ga citrate 腫瘍シンチグラム)では両側上頸部，縦隔，両側肺門，両側腋窩に集積あり，悪性リンパ腫での特徴的な所見。腹部は正中～右下腹部に数カ所集積亢進を示す。

病理組織検査所見

Bone marrow section：実質は過形成，骨髓3系は揃っており，明らかな芽球増殖はなし。塗抹標本では normocellular，骨髓3系は mature。Lymphoplasmacytoid cell が15%程度認められ myeloma cell との鑑別が問題となった。骨髓細胞の PCR では IgH 再構成バンドは認められなかった。

リンパ節生検：リンパ節基本構築ははっきりせず，大型リンパ球が nodular pattern で増生(図3)，組織上は一見 follicular lymphoma が疑われる像であった。濾胞間には樹枝状に分岐する AITL に特徴的な血管と，免疫芽球の増生が認められ，少数の clear cell を伴っていた(図4)。リンパ組織による PCR では IgH 再構成バンドは認められなかった。免疫染色では拡大したリンパ濾胞構造に一致する CD21 の網状パターン陽性，CD30 陽性細胞の増生が確認出来た(図5)。この時点でリンパ濾胞拡大を伴う AITL が疑われた。

他院病理医による悪性リンパ腫セカンドオピニオン所見：一見びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を思わせる大型リンパ球の増生が見られる。CD21 陽性濾胞樹状細胞が濾胞のみではなく濾胞間に拡大したパターンを認める(図6)。大型 B 細胞の結節を T 細胞が取り囲み，その外側に形質細胞と大型 B 細胞の層，さらに繊維化が囲むパターンが見られる。

以上のセカンドオピニオン所見と合わせ B 細胞の過形成を伴う T 細胞リンパ腫 = AITL と診断された。

治療経過

入院時から診断確定・化学療法開始までの治療にはステロイド単独療法を行った。肝機能の改善・赤芽球癆は軽快したが，頸部リンパ節残存を認めていた。

化学療法は NDF 療法(Decadron 20mg day 1～5，Furudara 46mg day 1～3，Novantron 16mg day 1)を6クール行った。次のクールとの間にはプレドニン内服継続とした。ステロイド継続経過中にはサイトメガロウイルス(以下 CMV)感染細胞が血中に出現したが，デノシンにて対応した。4回目の化学療法終了後の全身評価では，数 mm 単位のリンパ節を確認するも病的腫大

はなく，肝脾腫の改善もみられた。また，IL-2R：479U/ml と低値を示した。6回目の化学療法終了後の PET-CT 検査にて CR に，CMV 感染も(-)となった。

2004年12月退院となった。その後通院により2005年4月現在も CR を維持している。

考 察

AITL は末梢血・骨髓所見の検査所見が非特異的であり，確定診断にはリンパ節生検による病理学的検査が必要である。非常に稀な疾患であり，昭和大学藤が丘病院・光谷からは1975年8月～2004年4月までの約20年間の病院内統計で，全悪性リンパ腫組織型件数614件のうち，AITL は9件(1.5%)と報告している。

AITL には特異的・特徴的な病理所見が存在する(表6)。今回の症例も結果的には病理組織所見により診断が確定したが，リンパ濾胞の増生・拡大を伴う AITL の亜型であったため，病理組織診断自体も困難であった。

AITL の予後は，生存中央値は3年以下，5年生存率は30～35%と報告されている。死亡原因は直接の腫瘍由来によるものは低く，細胞活性の非特異的上昇による免疫異常にて引き起こされるとされる感染症(肺炎・敗血症等)が主体をなしている。これは病巣中の悪性 T 細胞リンパ腫細胞数自体は少ないものの，正常の反応から逸脱した腫瘍性 T 細胞が産生するサイトカインなどにより，異常な B 細胞の活性化が引き起こされるためと考えられる。本症例においても多クローン性のリンパ球・形質細胞の増生，高γグロブリン血症や自己免疫性溶血性貧血(AIHA)を認めていた。

本症例では診断が確定するまでの約1ヶ月半，ステロイド単独療法が行われ一定の治療効果(肝機能の改善・赤芽球癆の軽快)がみられたが，実際には単独療法のみで CR を認めた例も存在している。しかし，CHOP 療法等の多剤性化学療法を組み合わせたケースでは，50%の CR を得た報告がある。

AITL は再発率が非常に高い疾患である為，今後再発した場合には，自家幹細胞移植も視野に入れた治療選択も考慮してゆくことになるであろう。ただ希少症例であり，日本造血細胞移植学会監修の「平成16年度 全国調査

表6 AITL の病理像

- | |
|---|
| ・ 胚中心の消失または高度の萎縮と無構造の好酸性物質沈着 (burn out) |
| ・ 高内皮細静脈の樹枝状増生 |
| ・ 異型性を示すリンパ球および免疫芽球の増殖 |
| ・ 淡明細胞 (clear cell) の出現 |
| ・ 形質細胞および形質細胞様細胞の増生 |
| ・ 組織球，類上皮細胞，好算球の混在 |
| ・ 濾胞樹枝状細胞 (follicular dendritic cell) の巣状増生 |

報告書」においても、詳細な移植件数・移植成績は判明していない。

今回は臨床検査部門内所見が非常に多彩な AITL の 1 症例を報告した。臨床検査技師は得られた検査情報から独自の検査・診断を、確定診断へと結びつける「キーポイント」として、まず最初に提供できる立場にある。しかしながら、検査所見を担当検査技師の専門的要素に絞って検討するケースが多い。

今回経験した AITL は担当検査だけでの知識のみでは疾患像を捕らえることが出来ない症例であり、「臨床検査」・「チーム医療」を考える良い経験となった。

ま と め

稀な悪性リンパ腫でリンパ濾胞増生を伴う AITL の 1 症例を経験した。臨床検査所見が非特異的で、リンパ節生検にて確定診断に至った興味深い 1 例であった。この症例を経験した事を機に、「広い視野」を持って病態分析を行う重要性を、担当する臨床検査領域を通し実感した。

文 献

- 1) 押味和夫ほか：白血病 リンパ腫 骨髓腫 今日の診断と治療 第2版．中外医学社 東京 2000.
- 2) 三輪史朗：血液病学2．文光堂 東京 1982.
- 3) 柴田昭ほか：エッセンシャル血液病学 第4版．医歯薬出版株式会社 東京 1998.
- 4) 認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会：スタンダード輸血検査テキスト．医歯薬出版株式会社 東京 1999.
- 5) 稲葉頌一，佐川公矯ほか：輸血検査の実際 改訂第3版．日本臨床衛生検査技師会 東京 2002.
- 6) 日本造血細胞移植学会 全国データ集計事務局：日本造血細胞移植学会 平成16年度 全国調査報告書．2005.2 名古屋 2005.
- 7) 光谷俊幸ほか：悪性リンパ腫の病態および診断 - 病理組織像を中心として - ．医学検査 2004 ; 53(9) : 1103-1115 東京 2004.
- 8) 藤野裕子ほか：溶血性貧血を合併した Angioimmunoblastic T-cell lymphoma ．血液診療 Osaka Hematology Report 2003 大阪 2003.
- 9) ミニレビュー 血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫 ．血液診療 Osaka Hematology Report 2003.
- 10) 梅木弥生ほか：末梢血に CD57+ /CD 3 + T 細胞 52.4% 認めた AITL の 1 症例 - 頸部リンパ節と末梢血のレパトア解析 - ．第44回近畿医学検査学会抄録集 大阪 2004.