

〈症例報告〉

胸水細胞診で形質細胞腫が疑われた血管免疫芽球性T細胞リンパ腫佐野 史典, 山田 聖子, 竹内 麻子, 徳永 博俊, 近藤 敏範,
松橋 佳子, 中西 秀和, 和田 秀穂, 杉原 尚

川崎医科大学血液内科学

抄録 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL) は新 WHO 分類において末梢T細胞 / NK細胞腫瘍に分類されているT細胞性腫瘍である。その臨床像は、全身リンパ節腫大、肝脾腫、発熱、多クローン性高 γ グロブリン血症など多様な症状を呈することが知られている。今回、我々は胸水細胞診で形質細胞腫が疑われたAITLを経験したので報告する。症例は80歳代の女性。近医にて気管支喘息治療中に、喘息症状が悪化し、全身の皮疹が出現。両側胸水貯留、CRP高値が出現したため、精査治療目的で当院紹介となった。血液検査で貧血を認め、末梢血に形質細胞様の異型リンパ球を10%認めた。胸水には大小不同のCD138陽性形質細胞を多数認め細胞診で形質細胞腫が疑われたが、胸水セルブロックでは $\kappa \cdot \lambda$ の軽鎖制限を認めなかった。骨髄検査では、形質細胞の増加を認めず赤芽球癆の状態であった。皮下腫瘤を生検した結果、AITLと診断した。AITLは、腫瘍細胞が直接的・間接的にサイトカインを産生し、それに起因した多彩な臨床像を呈する。そのため、AITLは反応性に形質細胞の増加を伴うことが多く、本症例は、反応性に胸水中に形質細胞の増加を伴ったと考えられた。また、AITLは赤芽球癆を合併することも報告されている。AITLでは、反応性の形質細胞増多を伴う胸水貯留や赤芽球癆をきたす場合があることに注意すべきである。

doi:10.11482/KMJ-J43(1)57 (平成29年5月10日受理)

キーワード：血管免疫芽球性T細胞リンパ腫，形質細胞腫，胸水細胞診

緒言

血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL) は、新 World Health Organization (WHO) 分類において末梢T細胞 / NK細胞腫瘍に分類されているT細胞性腫瘍である。その臨床像は、全身リンパ節腫大、肝脾腫、発熱、多クローン性高 γ グロブリン血症など多様な症状を呈することが知られている¹⁾。今回、我々は胸水細胞診で形質細胞腫が疑われたAITLの一例を経験したので報告する。

症例

症例：80歳代、女性。
現病歴：近医で気管支喘息の治療中であったが、20XX年8月に喘息症状の増悪、全身の皮疹が出現。両側胸水貯留、CRP高値を認め、近医で抗菌薬治療を開始されるも、改善しないため、精査治療目的に当院紹介となった。
アレルギー：特になし
入院時現症：意識清明、体温36.9℃、血圧133/74mmHg、脈拍85回/分、SpO₂98% (O₂2L nasal)。眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。呼

別刷請求先
佐野 史典
〒701-0192 岡山県倉敷市松島577
川崎医科大学血液内科学電話：086 (462) 1111
ファックス：086 (464) 1194
Eメール：s.fuminori@gmail.com

吸音は良好で喘鳴は聴取せず。心音は整で、雑音なし。腹部は平坦で軟、腸蠕動音は正常。肝脾は触知せず。表在リンパ節は触知せず。背部、腹部に掻痒感を伴う皮疹を認めた(図1)。

入院時血液検査所見(表1): WBC数が $11,000/\mu\text{L}$ と増加し、形質細胞様の異形リンパ球(図2)を10%認め、貧血や血小板減少を認めた。ALP, γGT , LDも高値であり、可溶



図1 背部・腹部の掻痒感を伴う紅色調の皮疹

性 Interleukin-2 receptor (sIL2R) は著明な高値であった。

胸部CT検査(図3)にて両側に著明な胸水

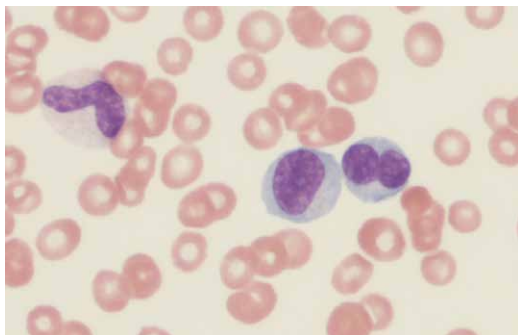


図2 末梢血: 形質細胞様の異形リンパ球

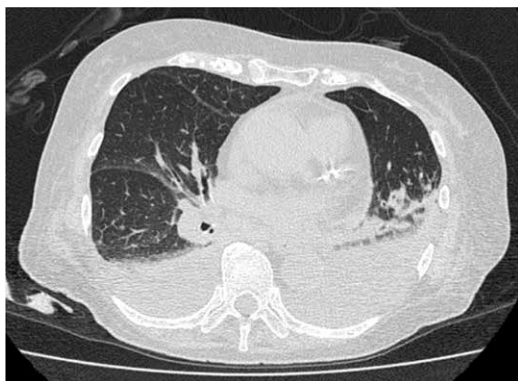


図3 胸部CT検査: 両側に著明な胸水を認めた

表1 入院時採血検査所見

末梢血検査		生化学検査			
WBC	11,110 / μl	TP	5.5 g/dl	IgG	2,099 mg/dL
Neut	69 %	Alb	2.2 g/dl	IgA	317.3 mg/dL
Eos	2 %	Glb	3.3 g/dl	IgM	347.9 mg/dL
Baso	0 %	T-Bil	0.8 mg/dl		
Mono	5 %	D-Bil	28 %	s-IL2R	12,100 U/ml
Lym	14 %	ALP	425 U/l		
Aty-ly	10 %	γGT	73 U/l		
RBC	$313 \times 10^4 / \mu\text{L}$	LD	417 U/l		
Hb	8.3 g/dl	ALT	21 U/l		
HCT	24.7 %	AST	25 U/l		
Retic	0.1 %	Crn	0.58 mg/dl		
PLT	$3.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$	UN	21 mg/dl		
		UA	4.6 mg/dl		
		Glu	104 mg/dl		
		CRP	2.84 mg/dl		
		Na	131 mEq/l		
		K	3.4 mEq/l		
		Cl	90 mEq/l		
		Ca	8.4 mg/dl		
凝固検査					
PT-Sec	12.4 sec				
PT-INR	1				
APTT	29.7 sec				
Fib	258 mg/dl				
FDP	11.8 $\mu\text{g/ml}$				
AT-III	72.7 %				

を認めたため、原因精査目的に胸水検査を施行した。胸水には、中～大型の形質細胞を多数認め、形質細胞腫を疑う所見であった。胸水セルブロックでは CD138 陽性細胞を認めたが、明らかな κ の差は認めなかった (図 4)。血清蛋白分画や免疫電気泳動検査では M 蛋白を認めなかった。骨髓検査では形質細胞の増加は認めなかった。また赤芽球を認めず、赤芽球癆の状態であった。M 蛋白を認めず、骨髓内にも形質細胞の増加を認めず、形質細胞腫とは考えにくく、sIL2R が著明に高値であったことから悪性リンパ腫を疑った。掻痒感を認めていた皮疹を生検したが、有意な所見は得られず、背部に圧痛のない 3×2 cm 大で可動性のある皮下腫瘤を 1 か所認めており、診断目的に摘出

生検した。皮下腫瘤の病理結果は、病変内に血管成分を多く認め、血管内皮細胞は著明に腫大し、clear cell を多数認めた。Clear cell は集塊を形成し、CD21 が区域性に陽性となり濾胞樹状細胞の増殖を認めた。Clear cell は CD4・CD5 陽性であり、Epstein-Barr encoding region (EBER) も一部陽性であった (図 5)。組織の PCR 法による TCR 遺伝子の再構成を確認し、AITL とそれに伴う反応性形質細胞増多および赤芽球癆と診断した²⁾。診断後、THP-COP (THP: therarubicin, C: cyclophosphamide, O: vincristine, P: prednisolone) 療法を開始した。sIL2R は正常化し、形質細胞を多数認めた胸水は消失、貧血も網赤血球の増加と共に改善した。

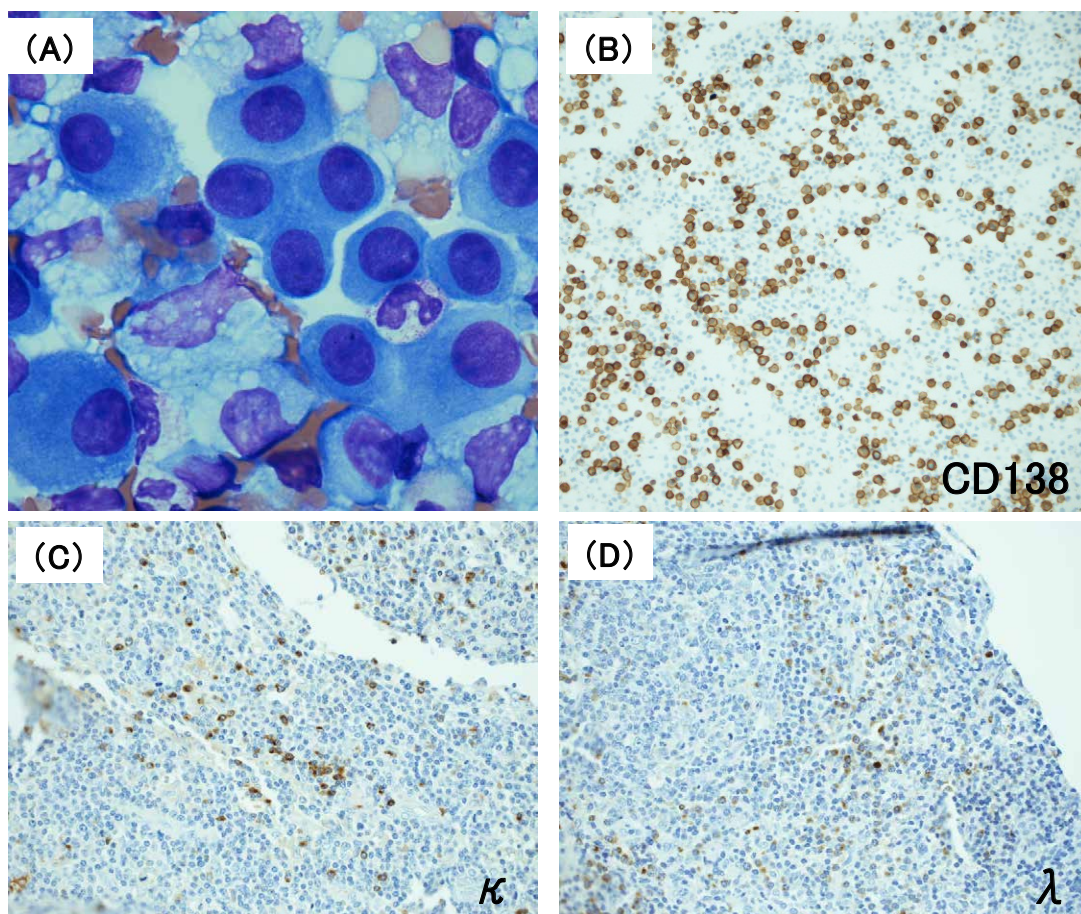


図4 胸水セルブロック: (A) Wright-Giemsa 染色 (B) 免疫染色 (CD138) (C) 免疫染色 (κ) (D) 免疫染色 (λ)

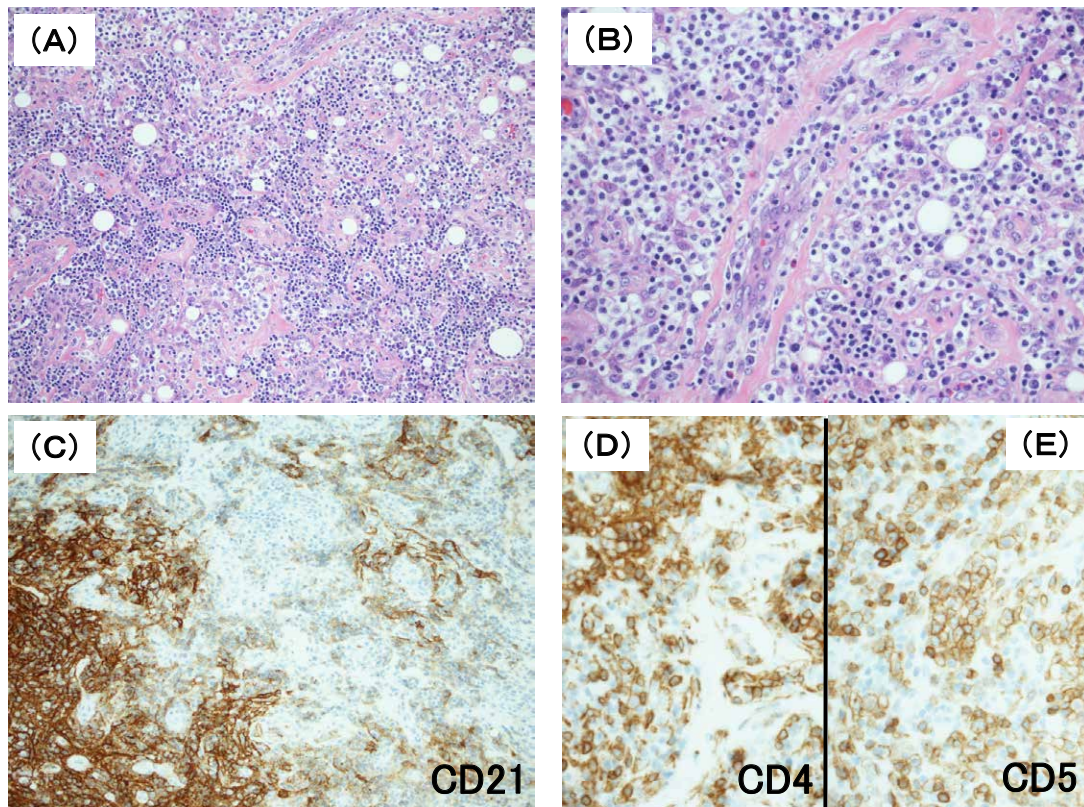


図5 皮下腫瘍病理所見

- (A) 病変内に血管成分を多く認めた (H.E.×100).
 (B) 血管内皮細胞は著明に腫大し, clear cell を多数認めた (H.E.×400).
 (C) CD21が区域性に陽性となり濾胞樹状細胞の増殖を認めた.
 (D) clear cell は CD4陽性であった.
 (E) clear cell は CD5陽性であった.

考察

AITL は, 高内皮細静脈と濾胞樹状細胞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 (peripheral T-cell lymphoma: PTCL) の一亜型と定義され³⁾, 全悪性リンパ腫の2~5%, 全末梢性T細胞リンパ腫の15~20%を占め, 比較的高齢者に多く発症する¹⁾. 全身リンパ節腫脹, 肝脾腫, 皮疹, 胸腹水, 多発性関節炎などの多彩な臨床症状を認め, 検査所見では高γグロブリン血症, LD高値, 貧血, 好酸球増加などを認める¹⁾. また, 自己免疫性疾患を合併することが多く, 自己免疫性溶血性貧血, 寒冷凝集素症, 血管炎, 多発性関節

炎, 自己免疫性甲状腺疾患がみられる⁴⁾. また, AITL は, 末梢血や骨髄に反応性の形質細胞の増加を伴う症例報告が散見される⁵⁾. 形質細胞が増加するメカニズムは, 腫瘍細胞が直接・間接的に産生するサイトカインによって生じると考えられており²⁾, 本症例で認めた胸水中の形質細胞の増加は, AITL による反応性の増加と考えられた. AITL は, 皮疹や骨髄浸潤などの節外臓器病変を同時に認めることが多く, 皮膚生検や骨髄検査で診断がついた症例も報告されている⁶⁾. 本症例では, 皮膚生検や骨髄検査では診断がつかず, 1か所のみ認めた皮下腫瘍を生検し診断することができた. また, 本症例は赤芽球癆を併発していた. AITL に赤芽球癆が

合併することは稀であり, 検索した限りでは 8 例の報告があり, T 細胞による赤芽球系前駆細胞の阻害によるものと考えられている⁷⁾. 治療により貧血は改善し, 治療後の骨髄検査では赤芽球の回復を確認することができた.

結 語

AITL では, 反応性の形質細胞増多を伴う胸水貯留や赤芽球癆をきたす場合があることに注意すべきである.

著者の COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし. なお, 本研究とは直接の関係はないが, 血液内科学教室として Meiji Seika ファルマ株式会社, 大日本住友製薬株式会社, 大塚製薬株式会社, 一般社団法人日本血液製剤機構, プリストル・マイヤーズ株式会社, アステラス製薬株式会社, 中外製薬株式会社, MSD 株式会社, エーザイ株式会社, 協和発酵キリン株式会社, 大正富山医薬品株式会社, 塩野義製薬株式会社, 大鵬薬品工業株式会社から奨学寄付金を受領している. このことについては事前に本学の利益相反委員会へ申告し, 適正に管理されている.

引用文献

- 1) 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
- 2) 吉野正, 中峰寛和, 岡本昌隆, 新津望: 悪性リンパ腫 臨床と病理-WHO 分類 (第 4 版) に基づいて. 東京, 先端医学社. 2009, pp350-361
- 3) Dogan A, Gaulard P, Jaffe ES, Ralfkiaer E, Muller-Hermelink HK: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *In* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL *et al.*). Lyon, France, IARC Press. 2008, pp309-311
- 4) Dogan A, Attyqalle AD, Kyriakou C: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 121: 681-691, 2003
- 5) 三橋健次郎, 志関雅幸, 石山みどり, 他: 形質細胞性白血病を疑わせるほど末梢血および骨髄に著明な多クローン性形質細胞増生を伴った Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *臨床血液* 52: 563-569, 2011
- 6) 新田悠紀子, 倉橋直子, 小池文美香, 大野稔之, 奥田容子, 黒木のぞみ, 森谷鈴子, 寺澤晃彦, 鈴木伸明: 特異な皮疹を呈した angioimmunoblastic T-cell lymphoma の 2 例. *臨床皮膚科* 61: 673-678, 2007
- 7) 溝部貴光, 塚田順一, 東丈裕, 他: 赤芽球癆を合併した血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫. *臨床血液* 46: 211-216, 2005

〈Case Report〉

AITL suspected to have plasmacytoma by pleural effusion cytology

Fuminori SANO, Seiko YAMADA, Asako TAKEUCHI,
Hirotohi TOKUNAGA, Toshinori KONDO, Yoshiko MATSUHASHI,
Hidekazu NAKANISHI, Hideho WADA, Takashi SUGIHARA

Department of Hematology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL) is a T cell-related tumor that is classified as a peripheral T cell/natural killer cell tumor according to the new World Health Organization classification. AITL shows various clinical features owing to the cytokines produced directly or indirectly by tumor cells and includes a variety of symptoms, such as general lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, fever, and polyclonal hypergammaglobulinemia. AITL is often accompanied by reactive plasmacytosis, and it has been reported that AITL can be complicated by pure red cell aplasia. Here, we report an 80-year-old woman with AITL who was suspected to have a plasma cell tumor by cytological diagnosis of hydrothorax. The patient presented with exacerbated asthmatic symptoms as well as exanthema over her entire body. Moreover, during treatment for bronchial asthma at a local doctor's clinic, hydrothorax in both lungs and high C-reactive protein levels were observed. She was referred to our hospital for detailed examination and treatment. Blood test results revealed anemia as well as a high proportion of plasma cell-like atypical lymphocytes in the peripheral blood. Specimens of the hydrothorax also contained CD138-positive plasma cells of varying sizes; however, there was no evidence of deviation in light chain limitation. We did not notice elevated plasma cell counts, and the patient was considered to have pure red cell aplasia based on the results of the marrow examination. However, we noted a subcutaneous mass under her shoulder blade. An excisional biopsy was performed, and she was diagnosed with AITL. The patient was considered to have hydrothorax with plasmacytosis as a reaction to AITL. As seen in our case, AITL may cause pleural effusions along with reactive plasmacytosis and pure red cell aplasia.

(Accepted on May 10, 2017)

Key words : **Angioimmunoblastic T-cell lymphoma, Plasmacytoma, Pleural effusion cytology**

Corresponding author

Fuminori Sano

Department of Hematology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1194

E-mail : s.fuminori@gmail.com