

琉球大学学術リポジトリ

[症例報告]Lymphomatoid papulosis 様皮疹が出没した atypical ATL の1例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学医学部 公開日: 2010-06-30 キーワード (Ja): キーワード (En): atypical ATL, spontaneous healing of skin eruption, suppressor / cytotoxic T-cell 作成者: 上里, 博, 茂木, 良恵, 清水, 昭彦, 照屋, 智, 真栄平, 房裕, 宮里, 肇, 名嘉真, 武男, 新里, 脩, 荒木, 弘一, 斎藤, 義雄, 国吉, 光雄, Uesato, Hiroshi, Mogi, Yoshie, Shimizu, Akihiko, Maehira, Fusahiro, Teruya, Satoshi, Miyazato, Hajime, Nakama, Takeo, Shinzato, Osamu, Araki, Kooichi, Saito, Yoshio, Kuniyoshi, Mitsuo メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015773

Lymphomatoid papulosis 様皮疹が出没した atypical ATL の1例

上里 博 茂木 良恵 清水 昭彦 照屋 智
真栄平房裕 宮里 肇 名嘉真武男¹ 新里 脩
荒木 弘一² 斎藤 義雄³ 国吉 光雄⁴

- 1) 琉球大学医学部皮膚科学教室
- 2) 琉球大学医学部第二内科学教室
- 3) 日立総合病院皮膚科
- 4) 開南皮膚科, 那覇市

要 旨

Lymphomatoid papulosis 様皮疹が出没を繰返す, 62歳女性の症例を報告した。皮疹は丘疹から始まり, 中心臍窩を形成し, やがて皮疹の中央が壊死に陥り, その後軽度の色素沈着を残して治癒した。末梢血ではいわゆる flower cell の出現もみられ, OKT 4 低値, OKT 8 高値を示し, 抗 ATLA 抗体陽性, ATL-associated antigen 陽性などより atypical な ATL と思われるが, 特異疹への皮膚浸潤細胞の表面形質が, 典型的な ATL のそれと異なり, 末梢血と同様表皮・真皮の腫瘍細胞が Leu 1 陰性, Leu 3a 陰性, Leu 4 陽性, Leu 2a 陽性, Leu HLA-DR 陽性を示した。

はじめに

典型的な ATL (Adult T cell leukemia) の臨床的特徴として, 高月ら¹⁾は 1) 患者の出身地の大半は九州・沖縄で, 2) 皮膚浸潤が高率にみられ, 3) 肝脾臓, リンパ節腫大があり, 4) 貧血はないか, あっても軽度である。5) 骨髄への浸潤は著明でないことが多く, 6) 血清免疫グロブリンはほぼ正常範囲内にある。7) 末期には肝機能障害が著明で, 8) 高カルシウム血症を伴う症例も少なくない。9) 経過は1か月から6年以上に及び, 50%生存率は4.4か月と短い。10) 白血球細胞の特徴は切れ込みの強いいわゆる flower cell がみられ, helper/inducer

T cell の表面マーカーを示すと述べている。今回我々は上記の臨床といささか異なる, 非典型的な ATL と思われる症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者: 上○輝○, 62歳女, 沖縄県糸満市出身在住。

初診: 昭和60年6月27日

家族歴: 既往歴に特記することはない。

現病歴: 昭和59年8月頃より, 軀幹・四肢に軽度痒疹を伴う皮疹出現。近医で治療を受けていたが, 完治せず。昭和60年3月外陰部にも同様な皮疹が出現したため, 当院産婦人科を受診し, 生検の結果皮膚科的疾患と言われたと言う。その後数か所の皮膚科医で治療を受けていたが, 皮疹の新生があったため, 当科を受診した。

初診時現症: 前胸部・両前腕部・外陰部・左膝窩に紅色丘疹ないし中央陥凹性丘疹がみられた。

検査成績: 主な検査成績を表1に示す。白血球数は正常範囲内であったが, 異型リンパ球は最高14%まで占め, いわゆる flower cell も認められた(図1)。LDHは532 IU/lとやや高値, PPD皮内テストは陰性であった。抗 ATLA 抗体は320倍と陽性であった。GIN14に²⁾に対する蛍光抗体間接法の検査では, ATL 関連抗原は, 末梢血リンパ球の短期培養4日目の培養細胞においては陰性, 65日目のそれでは約10%に陽性細胞が認められた。末梢血リンパ球表面マーカー

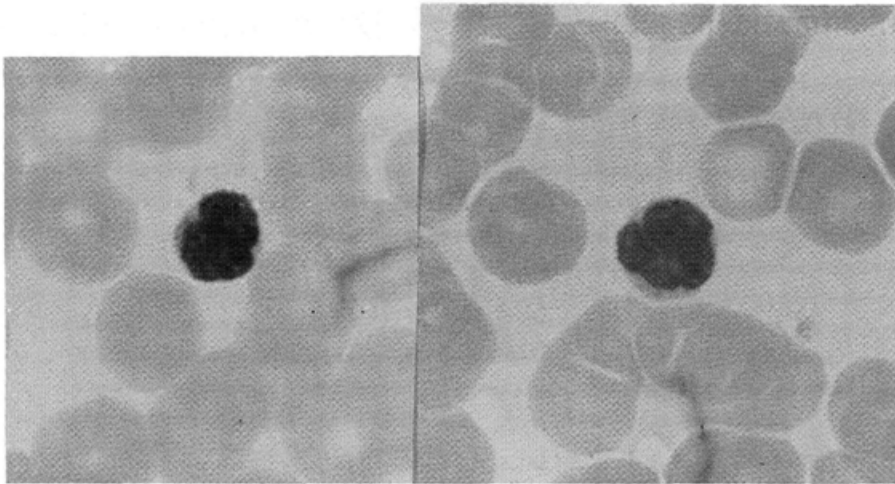


図1 末梢血の核異型リンパ球を示す。

WBC 7000 /mm ³	T.P.	7.1g/dl	CRP	(-)	末梢血リンパ球表面マーカー					
RBC 451×10 ⁶ /mm ³	Alb	4.4g/dl	RA test	(-)						
HB 14.1 g/dl	Glu	77mg/dl	LE test	(-)						
Ht 43.7 %	BUN	12mg/dl	Ig-G	1180 mg/dl	昭和61年	2月13日	3月8日	5月20日	7月3日	(正常参考値)
Plt 30.1×10 ⁴ /mm ³	Na	146mEq/l	Ig-M	153 mg/dl						
Baso 1 %	K	4.2mEq/l	Ig-A	53 mg/dl	OKT 3	79.0%	67.7%	85.5%	84.2%	58.6--89.0%
Eosi 1	Cl	105mEq/l			OKT 4	21.4 "	39.3 "	18.8 "	16.8 "	31.7--52.1 "
Mbl 2	Ca	4.5mEq/l	ATLA 抗体320倍		OKT 8	56.8 "	36.3 "	62.8 "	65.8 "	17.4--43.0 "
Stab 16	T.b	0.6mg/dl	PPD 皮内テスト 0×0		OKT 4/8	0.38 "	1.08 "	0.3 "	0.3 "	0.5--2.3 "
Seg 22	GOT	16IU/l			OKIal	22.6 "		19.8 "	23.1 "	3.9--23.9 "
Lym 39	GPT	19IU/l	骨髓 異型リンパ球(-)		T cell			83.0 "	81.5 "	78.7--90.9 "
Mono 5	ALP	9.0KA. U			B cell			4.5 "	9.5 "	4.2--10.2 "
Aty. L14	LDH	532IU/l	尿・便 異常なし							

ESR 6 mm/hr 梅毒検査 陰性

表1 主な検査成績

一は、昭和61年2月13日、5月20日、7月3日の検査結果ではOKT4の低値、OKT8の高値およびOKT4/OKT8比の減少がみられた。

病理組織学的所見；昭和61年3月18日にみられた腹部の中央陥凹性丘疹を生検した。中央陥凹性壊死性丘疹の組織像は、壊死の部位に一致して表皮のnecrosis、痂皮形成、表皮への異型リンパ球の浸入がみられ、真皮では、表皮のnecrosis直下の膠原線維の変性、一部好酸球・

好中球を混ざる異型リンパ球を主とする瀰慢性・島嶼状の細胞浸潤がみられた。異型リンパ球は核辺縁にくびれをもつ、クロマチンに富む細胞と胞体の明るい比較的大型の核を有する細胞からなっていた。mitosisも散見された。辺縁部ではいわゆるPautrier's microabscessがみられ、また表皮へのexocytosisが強い部分の直上では表皮のnecrosisの初期を思わせる所見が認められた(図2, 3, 4)。

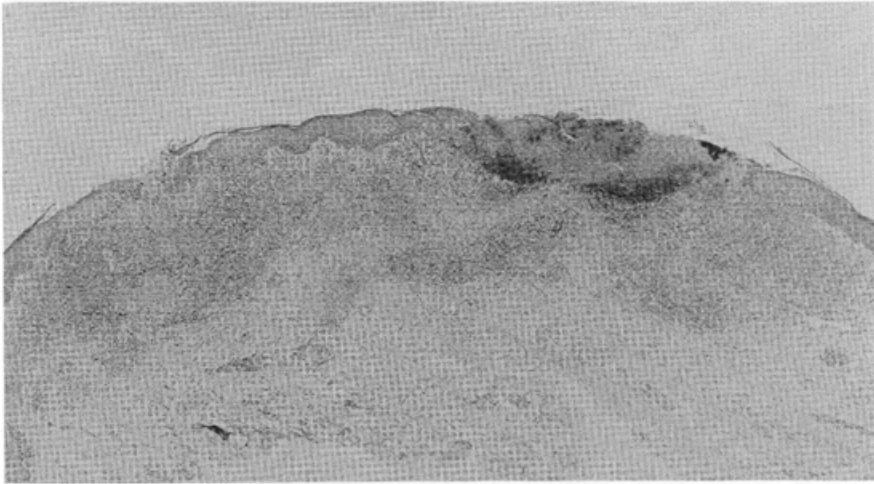


図 2 下腹部の中央陥凹性丘疹の組織像を示す(HE染色, 3.3×2 倍).

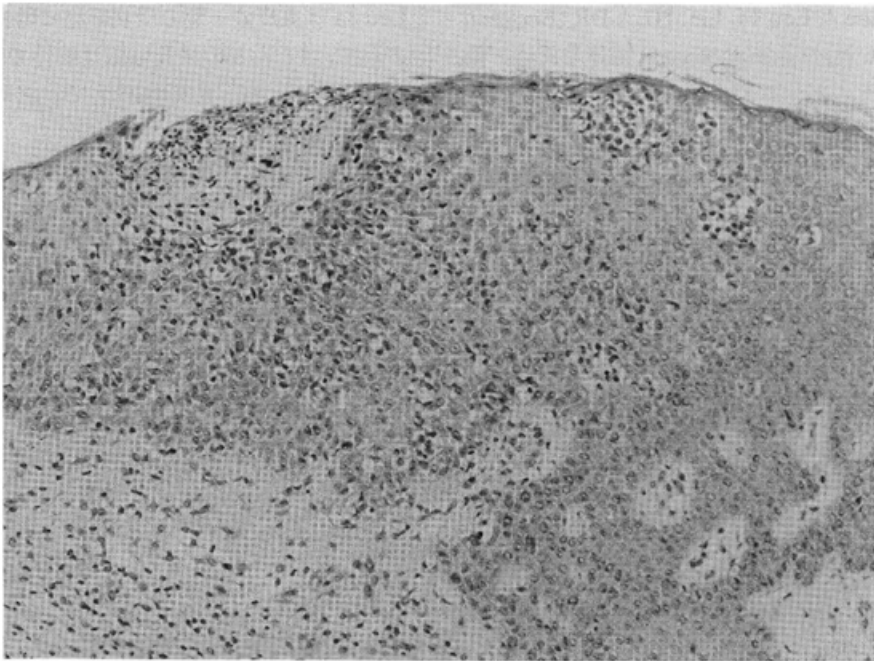


図 3 下腹部の中央陥凹性丘疹の組織の拡大像, 表皮への exocytosis および表皮内の Pautrier's microabscess を示す (HE 染色, 3.3×10 倍).

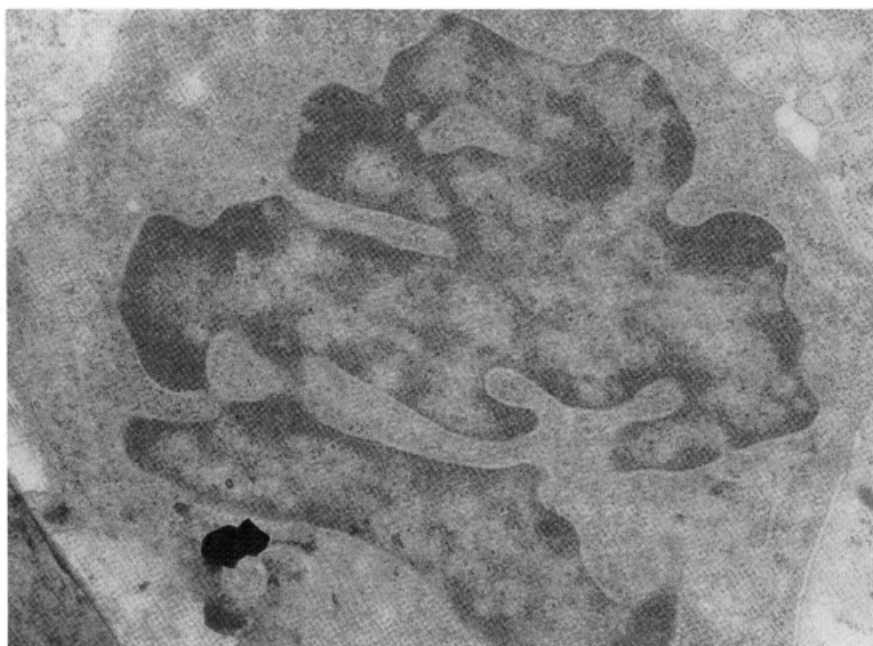


図4 下腹部の中央陥凹性丘疹の電顕像を示す。

免疫組織学的所見；昭和61年3月18日の皮膚生検の一部の凍結切片を用い、Leu 1, Leu 2a, Leu 3a, Leu 4, Leu 14, Leu HLA-DR (Beckton Dickinson 社)の各 monoclonal 抗体を反応・染色した。その結果は表皮および真皮への浸潤細

胞は Leu 2a 陽性, Leu 4 陽性, Leu HLA-DR が陽性であり, Leu 1・Leu 14 は陰性であった。Leu 3a は真皮の一部の浸潤細胞に陽性であったのみで, ほとんどの浸潤細胞は陰性であった(図5, 6, 7, 8)。その他パラフィンブロックよ

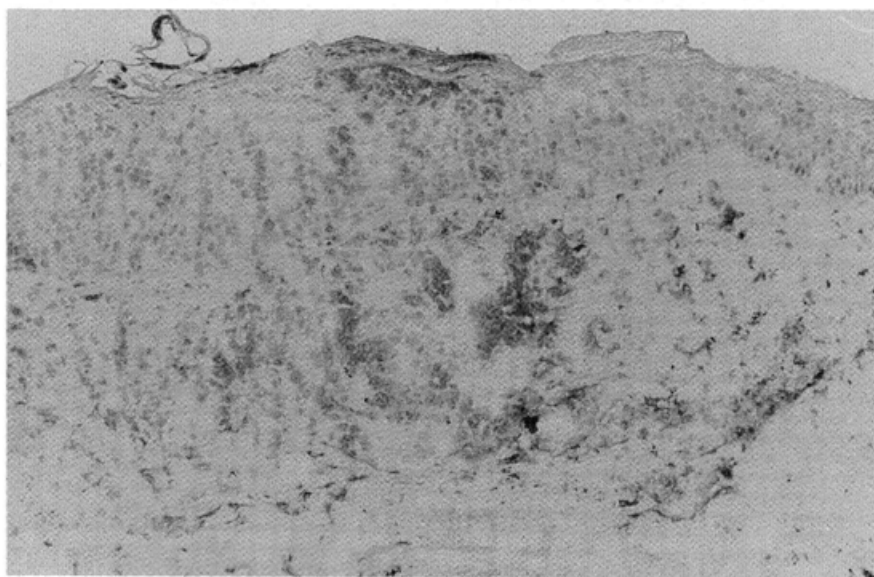


図5 下腹部の中央陥凹性丘疹の免疫組織像, Leu 4 陽性細胞を示す (ABC法3.3×10倍)。

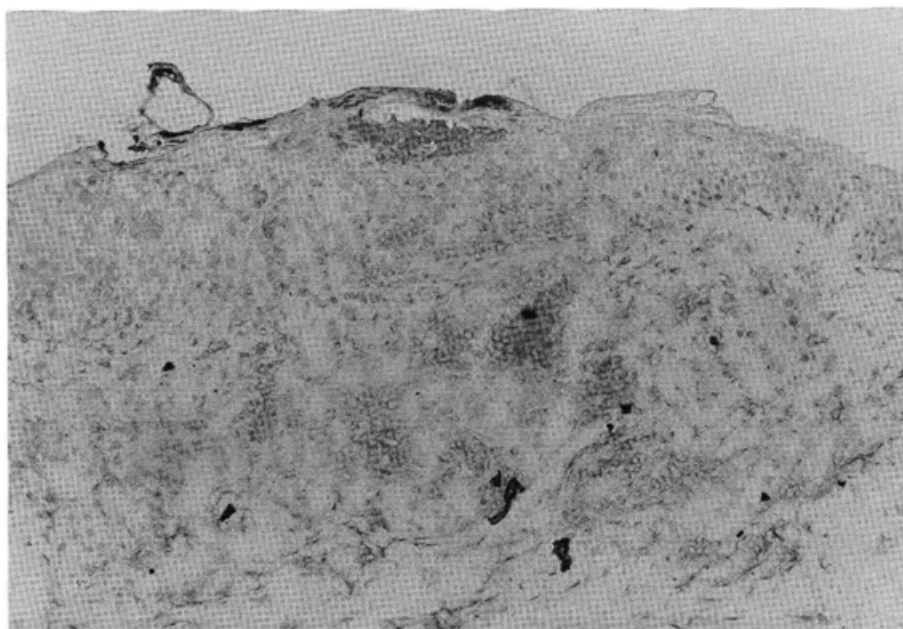


図 6 下腹部の中央陥凹性丘疹の免疫組織像, Leu HLA-DR 陽性細胞を示す (ABC 法, $3. \times 10$ 倍).

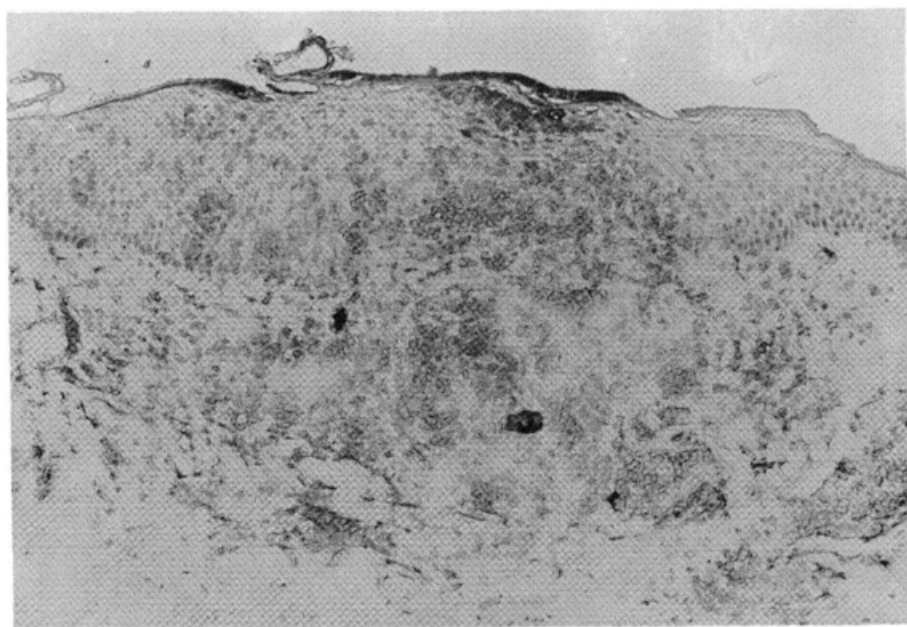


図 7 下腹部の中央陥凹性丘疹の免疫組織像, 表皮内および真皮の Leu 2a 陽性細胞を示す (ABC 法, 3.3×10 倍).

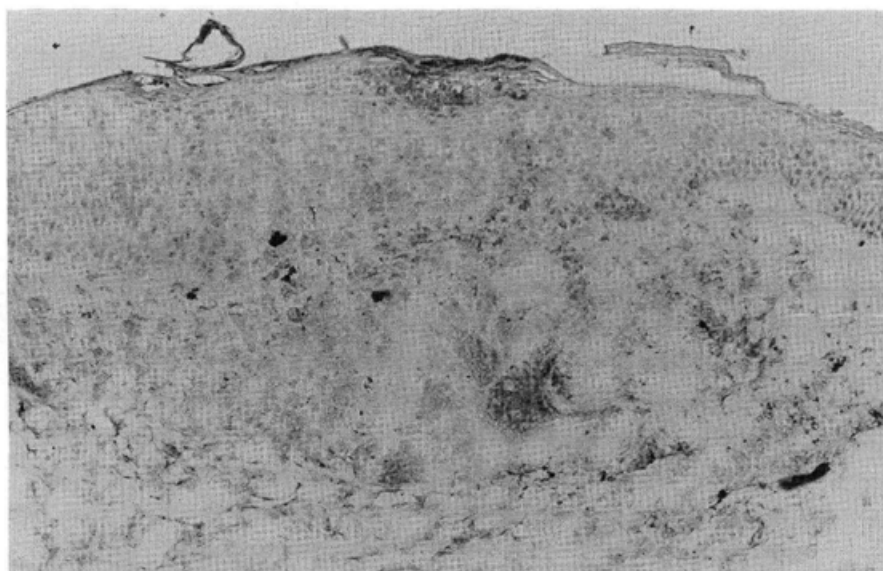


図8 下腹部の中央陥凹性丘疹の免疫組織像,表皮内および真皮への浸潤細胞のほとんどがLeu3a陰性(ABC法, 3.3×10 倍).

りの, S-100, リゾチーム, Ig G, Ig A, Ig M, 第VIII因子関連抗原を用いた酵素抗体法による染色では各抗体とも腫瘍細胞は染色されず, 陰性と判定した.

患者末梢血リンパ球培養細胞の電顕所見; GIN 14が陽性であった培養細胞(65日目)の電顕的検索では, 細胞外にvirus particlesを思わせる所見が得られた(図9).

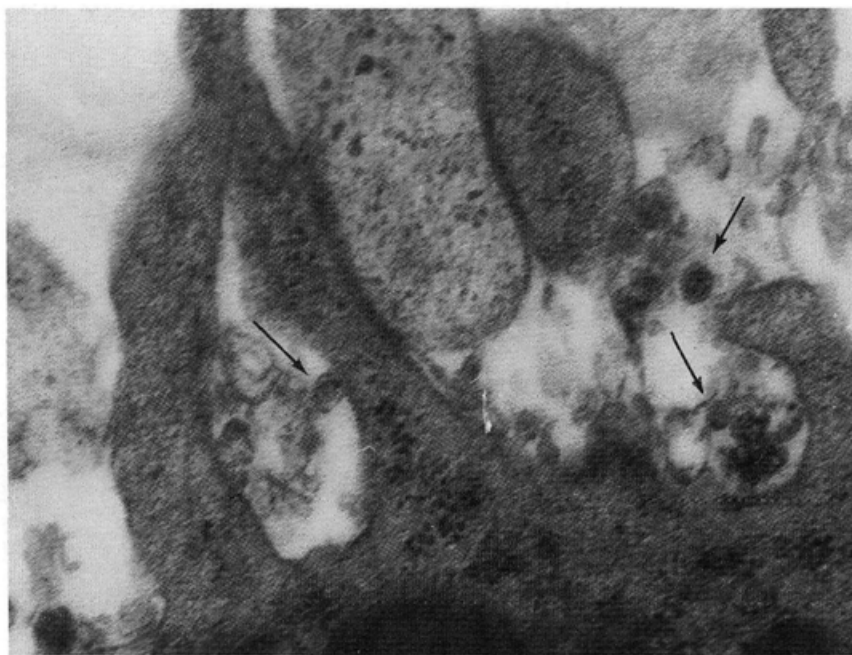


図9 末梢血リンパ球培養65日目の培養細胞の電顕像, →はvirus particleを示す.

治療および経過：当初四肢，軀幹，外陰部などに結節状を呈する皮疹が散在性にみられたため，prurigo として Celestamin の投与，非ステロイド剤の外用，また手白癬の合併もあったため，抗真菌剤の外用をおこなった．Celestamin は7月4日より4錠を1週間，引き続き3錠を1週間投与した．皮疹は投与後1週目より扁平化の傾向を認め，2週間目にはほぼ消褪した．

しかし7月30日頃より皮疹が再燃したため，8月1日より Celestamin 4錠を投与したが，効果がないと判定し，1週間で中止した．しかし皮疹は同剤の中止1週間後には消褪した．また8月下旬頃より同様な皮疹が出現したが，ステロイド剤の内服を行わずに，止痒剤およびステロイド外用剤のみで10月下旬には皮疹は消褪した（図10）．その後昭和61年2月上旬より皮疹の再



図10 皮疹が消褪した腹部を示す（昭和60年11月21日）．



図11 右前腕の Lymphomatoid papulosis 様の皮疹を示す（昭和61年2月18日）．

燃がみられ(図11), 3月13日より1週間 Prednisolone 20mg/2日を投与したが, steroid 投与中および中止後も, 皮疹の増悪がみられたが(図12), 4月中旬頃より皮疹は消褪傾向を示し, 5

月20日には軽い瘢痕を残して治癒した(図13). しかし6月下旬より皮疹の再燃がみられ, 現在経過観察中である(図14).

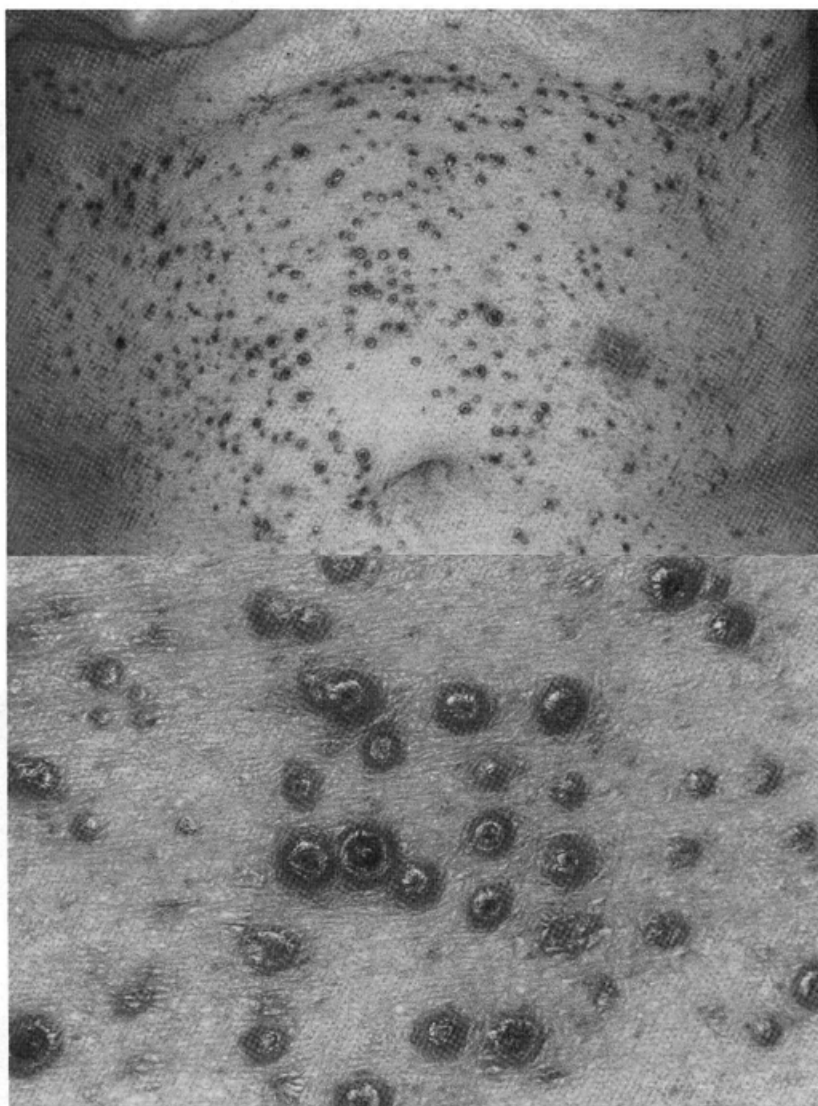


図12 腹部の再燃・増悪した皮疹を示す(昭和61年4月8日).

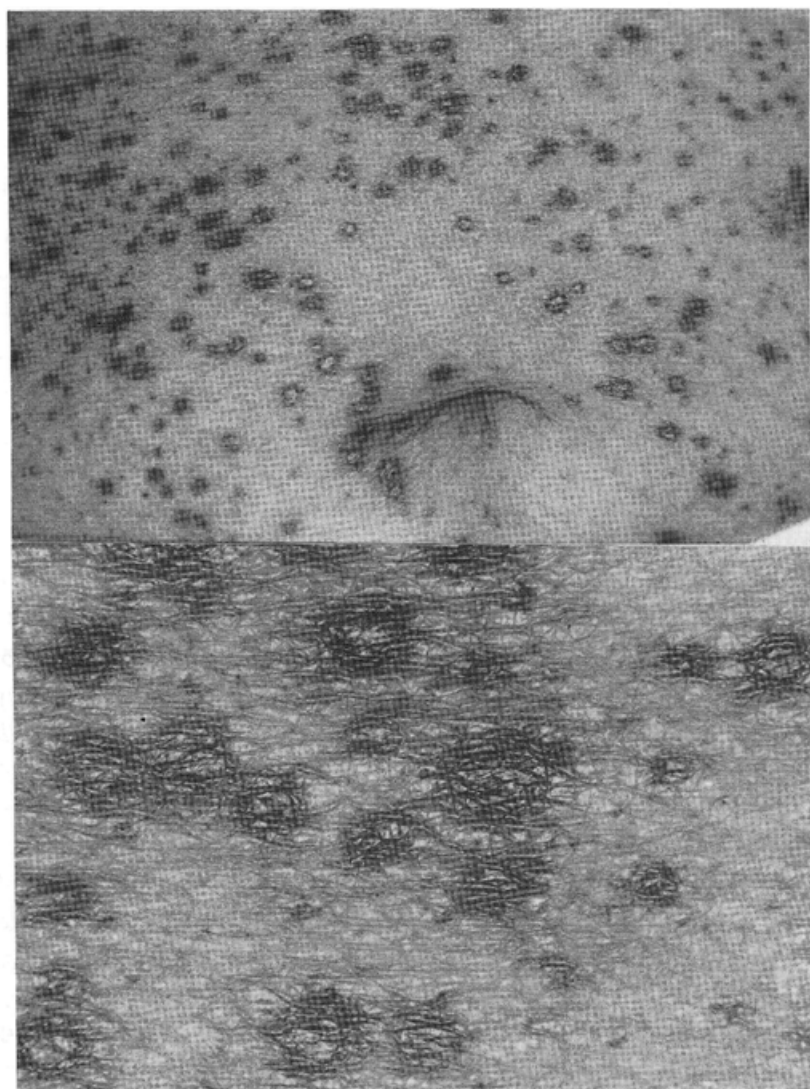


図13 軽度の色素沈着を残して治癒した腹部の皮疹を示す（昭和61年5月20日）。

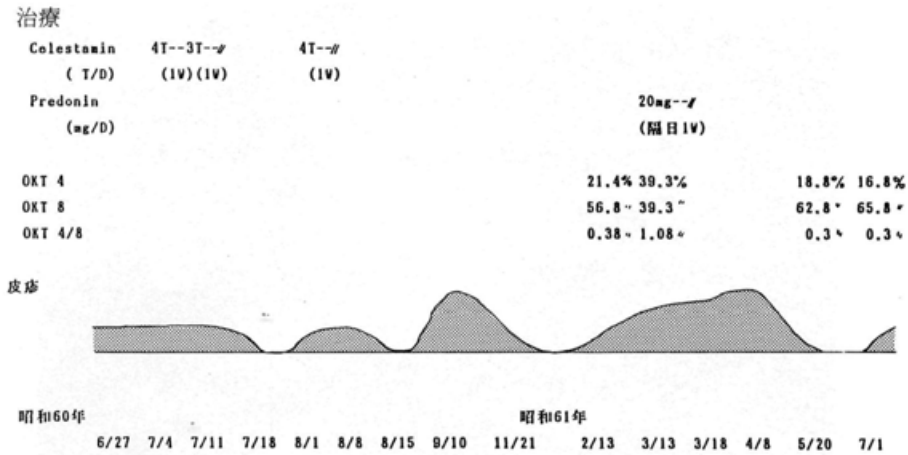


図14 治療および経過

考 按

1976年高月³⁾により提唱された ATL (Adult T cell Leukemia)の臨床には多様性があることが指摘され、^{4,5,6)}症例の集積により ATL の末梢血の腫瘍細胞の表面形質にも多様性があるとの報告がみられる^{7,8,9)}。すなわち典型的な ATL の腫瘍細胞の表面マーカーは OKT 1+, 3+, 4+, 5-, 6-, 8-, 9+/-, 11+, Ia+/-, Tac+ を示し, helper/inducer T 細胞の表面形質を示すと言われているが^{10,11)}, 典型的な腫瘍細胞の表面形質を示す症例以外に OKT 4・OKT 8 陽性を示した症例や^{12,13,14)}OKT 4・OKT 8 陰性の症例および OKT 8 陽性の症例があると報告されている^{7,8,9,15)}。自験例では末梢血のリンパ球の表面形質は OKT 4 低値, OKT 8 高値, OKT 4/OKT 8 比低値を示し, 皮膚に浸潤した腫瘍細胞も Leu4・Leu 2a・Leu HLA-DR 陽性を示し, Leu 1・Leu 3a・Leu 14 は陰性であった。

ATL の確定診断には Adult or Human T cell leukemia/lymphoma virus (ATLV/HTLV-I) の proviral DNA を腫瘍細胞内に存在することを証明しなければならないが, 自験例では末梢血リンパ球の培養細胞に, 蛍光抗体法および電顕的に virus particles を認めたのみで, proviral DNA の腫瘍細胞内への integration の証明が未施行のため, 確診にはいたっていない。

しかし抗 ATLA 抗体が340倍であり, 末梢血リンパ球短期培養では GIN 14 に対する抗原は陰性であったが, 65日目では陽性であったこと, また培養細胞の電顕所見で virus particles を認め, 組織学的にも表皮の壊死の辺縁にいわゆる Pautrier's microabscess が認められたことなどより, 非典型的ではあるが, 自験例を ATL と診断した。

ATL の皮膚症状は非常に多彩であるが, 柚木ら¹⁶⁾や飯島ら¹⁷⁾によると紅斑, 丘疹ないし結節がほとんどを占め, また皮膚の自然消褪・再燃を繰り返した症例の報告もみられる¹⁸⁾。自験例でも steroid 剤投与に一致して皮膚の消褪がみられた時期もあったが, steroid 剤中止中にも皮膚の再燃・自然消褪がみられた。その個疹は, 最初粟粒大の丘疹から始まり, 丘疹が増大すると共に中央に d'elle が認められ, 次第に中心臍窩が壊死に陥り, 噴火口状を呈し, やがて軽い色素沈着を残して治癒する過程をとるという特徴があった。

ところで皮膚の病理組織学的所見は悪性の像を呈しながら, 臨床的には全身症状を伴わず, 皮膚の自然消褪がみられ, 良性の経過をたどるリンパ増殖性疾患に, Lymphomatoid papulosis がある¹⁹⁾。自験例では, 個疹は軀幹特に腹部では集簇する傾向にあったが, 四肢では散在性にみられ, また自然消褪もみられたことなどより,

Lymphomatoid papulosis に類似すると思われた。Ralfkiaer ら²⁰⁾や Willemze ら²¹⁾によると Lymphomatoid papulosis の皮疹に浸潤するリンパ球の phenotype は helper T cell が多くを占めると報告している。自験例での浸潤細胞は helper T cell ではなく、suppressor/cytotoxic T cell の表面形質を示し、Lymphomatoid papulosis とは異なっていると思われた。浸潤細胞の表面マーカーのみからみると、自験例は Caputo ら²²⁾の報告した A verrucoid epidermotropic OKT 8 positive lymphoma にも類似すると思われた。

ATLV/HTLV-I は T4 (helper/inducer T cell) への親和性があり、T4 の腫瘍化に深く関わっているとされている。しかしその後 B cell への感染もあり得ると報告され^{23,24,25)}、また ATL と診断された症例が剖検時に B cell lymphoma が認められた報告もある²⁶⁾ことなどより、ATLV/HTLV-I が感染・腫瘍化の対象とする細胞は単一ではなく、T4 malignant lymphoma 以外の malignant lymphoma への関与も考えられる。自験例においては腫瘍細胞が T8 (suppressor / cytotoxic T cell) の表面マーカーを持ち、monoclonal な増殖をしており、かつ ATLV/HTLV-I が陽性であるため、ATLV/HTLV-I が T8 に感染し、その腫瘍化に関与している可能性もあるのではないかと考えられる。

結 語

lymphomatoid papulosis 様皮疹が出没を繰返し、T8 陽性、T4 陰性の atypical な ATL と思われる症例を報告した。

本症例の要旨は第 5 回皮膚リンホーマ研究会で報告した。

- 1) 高月 清, 山口一成, 河野文夫, 西村弘道, 津田弘之, 真田 功, 藤原弘一: 成人 T 細胞白血病の病態と治療. 医学のあゆみ, 128: 1064~1068, 1984.
- 2) Tanaka Y., Koyanagi Y., Chosa T., Yamamoto N., Hinuma Y.: Monoclonal antibody reactive with both p28 and p19 of Adult T cell leukemia virus-specific polypeptides. Gann 74; 327~330, 1983.
- 3) Takatsuki K., Uchiyama T., Sagawa K., Yodoi J.: Adult T cell leukemia. Topic in Haematology. Excerpta Medica, Amsterdam. 1977, p73~77.
- 4) 高月 清, 山口一成: 成人 T 細胞白血病の臨床-, 臨床像の多様性-, 免疫と疾患, 5: 649~654, 1983.
- 5) 河野文夫, 山口一成, 西村弘道, 津田弘之, 真田 功, 石井正夫, 麻生範雄, 中川幹子, 高月清: 成人 T 細胞白血病の臨床経過の多様性について一病型分類の試み一, 臨床血液, 25: 305~312, 1984.
- 6) 上里 博, 宮里 肇, 真栄平房裕, 佐野幸仁, 細川 篤, 伊集 操, 照屋 智, 名嘉真武男, 新里 脩, 荒木弘一, 斎藤義雄: 皮膚結節及び末梢血より ATL virus を確認した chronic ATL の 1 例, 琉球大学医学会雑誌 8: 40~52, 1985.
- 7) 松元 正: ATL の細胞像・表面形質の多用性. 日網会誌, 25: 67, 1985.
- 8) 松元 正: 末梢 T 細胞型悪性リンパ腫及び成人 T 細胞白血病の細胞表面形質に関する研究. 鹿大医誌. 37: 309~342, 1985.
- 9) 松元 正, 松元 實, 菊地 博, 柚子一雄: 成人 T 細胞白血病 / リンパ腫の細胞表面形質・細胞像の多用性. 臨床血液, 27: 693~700, 1986.
- 10) 内山 卓, 通堂 満, 和野雅治, 淀井淳司: 成人 T 細胞白血病 (ATL) の表面形質. 癌と化学療法, 10: 300~307, 1983.
- 11) 内山 卓, 高月 清: 成人 T 細胞白血病 (Adult T cell leukemia; ATL) の病態. 癌と化学療法, 10: 642~649, 1983.
- 12) 平岡 締, 池岡清光, 高 義雄, 岩尾憲人, 倉掘知弘, 若宮吉次郎, 金倉 譲, 玉置俊治, 金山良男, 垂井清一郎: 下痢を主症状とし著名な腸管浸潤のみられた成人 T 細胞白血病の 1 例. 臨床血液, 23: 1178~1782, 1982.

- 13) 名取英世, 江上康一郎, 田中 健, 中村栄治, 名取一幸, 加治正郎, 大久保慶二, 松尾良信, 千葉県三, 石井惟友, 吉田光昭, 山口一成: OKT 4・OKT 8 陽性を示した Adult T cell leukemia の 1 例. 26: 52~57, 1985.
- 14) 池田 洋, 伊藤 元, 山内 真, 天野佳香, 加藤良一: 染色体異常ならびに OKT 4・OKT 8 陽性を示し, 消化管浸潤を伴った Adult T cell leukemia の 1 剖検例. 臨床血液, 27: 43~49, 1986.
- 15) 中野 優, 森 真爾, 重福英俊, 湯野川孝一, 大戸隆明, 伊藤健次郎, 長村重之, 大井網郎: 著名な低免疫グロブリン血症を伴った成人T細胞白血病の 1 例. 臨床血液, 23: 392~399, 1982.
- 16) 柚子一雄: T細胞型悪性リンパ腫の皮膚病変. 日網会誌, 21: 69~70, 1981.
- 17) 飯島茂子, 堀内早苗, 佐久間満里子, 高橋秀東, 上野賢一, 森 尚義: 水疱形成をみた ATLL の 1 例. 臨床皮膚, 40: 489~496, 1986.
- 18) 山崎玲子, 山崎正博, 地土井能襄瑩, 森川茂, 小笹正三郎: 皮膚症状が初発と考えられた Adult T-cell leukemia. 臨床皮膚, 38: 103~109, 1984.
- 19) Warren L. Macaulay: Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign-histologically malignant. Arch Dermatol, 97; 23 ~30, 1968.
- 20) Ralfkiaer E., Stein H., Wantzin G. L., Thomsen K., Ralfkiaer N., Mason D.Y: Lymphomatoid papulosis. Characterization of skin infiltrates by monoclonal antibodies. Am J Clin Pathol 84; 587~593, 1985.
- 21) Willemze R., Scheffer E., Ruiter D.J., Van Vloten W.A., Meijer C.J.L.M: Immunological, cytochemical and ultrastructural studies in lymphomatoid papulosis. Br J Dermatol 108; 381~394, 1983.
- 22) Caputo R., Monti M., Berti E., Cavicchini S.: A verrucoid epidermotropic OKT 8-positive lymphoma. Am J Dermatopathol, 5; 159~164, 1983.
- 23) Yamamoto N., Matsumoto T., Koyanagi Y., Tanaka Y., Hinuma Y.: Unique cell lines harbouring both Epstein-Barr virus and T-cell leukemia virus, established from leukaemia patients. Nature, 299: 367~369, 1982.
- 24) Yamamoto N., Okada M., Koyanagi Y., Kannagi M., Hinuma Y. Transformation of human leukocytes by cocultivation with an Adult T cell leukemia virus producer cell line. Science, 217:735~739, 1982.
- 25) 安田佳織: Adult T-cell leukemia 患者由来の B細胞株 (Kei-4 および Kei-5) の樹立と性状. 日血会誌 48: 90~99, 1985.
- 26) 上平 憲, 森内幸美, 田川真須子, 松尾健治: 剖検時 Bリンパ腫が確認された HTLV-I 関連 Tリンパ腫の 1 例. 臨床血液, 27: 238~241, 1986.

A case of lymphomatoid papulosis-like atypical ATL (Adult T-cell leukemia)

Hiroshi Uesato, Yoshie Mogi, Akihiko Shimizu, Fusahiro Maehira, Satoshi Teruya,
Hajime Miyazato, Takeo Nakama¹,
Osamu Shinzato, Kooichi Araki²,
Yoshio Saito³, Mitsuo Kuniyoshi⁴,

- 1) Department of Dermatology, Ryukyu Univ. School of Medicine.
- 2) Second Dept. of Internal Medicine, Ryukyu Univ. School of Medicine.
- 3) Dept. of Dermatology, Hitachi General Hospital.
- 4) Kainan Dermatological Clinic, Naha City.

Key words: atypical ATL, spontaneous healing of skin eruption, suppressor / cytotoxic T cell.

Summary

A case of lymphomatoid papulosis-like skin eruption repeatedly appeared in a 62-years-old female was reported. Skin eruption first appeared as papules, forming central concavity on the top, then cured in the end with some pigmentation. It would suggest that it could be an atypical ATL from the appearance so called "flower cell" in the peripheral blood as well as low OKT 4, high OKT 8, positive anti-ATLA antibody and positive ATL antigen on one hand, but cells infiltrating to epidermis and dermis of the specific skin eruption showed negative Leu 1, negative Leu 3a, positive Leu 4, positive Leu 2a, and positive Leu HLA-DR by immuno-chemical stain method as in the peripheral blood on the other hand.