

[症例報告]Immunoblastic Lymphadenopathy の1例

メタデータ	<p>言語:</p> <p>出版者: 琉球大学医学部</p> <p>公開日: 2010-06-30</p> <p>キーワード (Ja):</p> <p>キーワード (En): immunoblastic lymphadenopathy(IBM), skin eruption, cytomegalovirus infection, lymphocyte subpopulation</p> <p>作成者: 上里, 博, 宮里, 肇, 真栄平, 房裕, 清水, 昭彦, 照屋, 智, 名嘉真, 武男, 中河, 志朗, 田中, 重徳, 宮国, 毅, 長嶺, 啓由, Uesato, Hiroshi, Miyazato, Hajime, Maehira, Fusahiro, Shimizu, Akihiko, Teruya, Satoshi, Nakama, Takeo, Nakagawa, Shiro, Tanaka, Shigenori, Miyaguni, Tsuyoshi, Nagamine, Yoshiaki</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属:</p>
URL	<p>http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015810</p>

Immunoblastic Lymphadenopathy の1例

上里 博 宮里 肇 真栄平房裕 清水 昭彦
照屋 智 名嘉真武男* 中河 志朗 田中 重徳**
宮国 毅*** 長嶺 啓由****

*琉球大学医学部皮膚科教室

**琉球大学医学部第一解剖学教室

***沖縄県立那覇病院内科

****沖縄県立那覇病院病理

はじめに

Frizzeraら¹⁾やLukes & Tindle²⁾が提唱したAngioimmunoblastic Lymphadenopathy with DysproteinemiaとImmunoblastic Lymphadenopathy (IBL)は現在ではほぼ同一の疾患とみなされている³⁾。

IBLの臨床像は、全身のリンパ節腫脹・肝脾腫・異常免疫グロブリン症・皮疹などの症状を伴い、種々の自己抗体の出現をみるなどの特徴を有し、そのリンパ節の組織所見は明らかな悪性像を呈しないにもかかわらず、経過・予後が不良な疾患とされている^{4)~11)}。

我々は貧血・血小板減少症や種々の自己抗体の出現および皮疹を伴った、典型的と思われるIBLの1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

症 例：70歳女子，主婦，沖縄県出身

初 診：昭和59年5月31日

家族歴：兄に食道癌

既往歴：特記することはない。

現病歴：昭和59年5月14日頃より圧痛を伴う頸部リンパ節腫脹に気づいた。同時期より発熱も出現してきたため、近医を受診し、common coldとして、ABPC・Ibuprofen (Brufen)・Eprazinone・2HCL (Resplen)の投与を受けた。

昭和59年5月28日頃より全身に痒疹を伴う皮疹が出現したため、当科外来を受診した。

初診時Toxikodermiaとして、steroid剤の外用およびClemastine Fumarate (Tavegil)の内服を行っていたが、皮疹の軽快傾向がみられず、圧痛を伴うリンパ節も腫大しており、また当院の移転による休診のため、Malignant lymphomaの疑いとして、沖縄県立那覇病院内科へ紹介した。

現症：ほぼ全身に粟粒大から半米粒大まで淡紅色丘疹が認められた。前胸部では丘疹が網目状を呈し、一部ではpetechiaeも混在していた(図1)。

表在リンパ節は圧痛を伴い、左頸部リンパ節の大きさは2×1cm、右頸部リンパ節では3×2cmであり、弾性軟であった。腋窩およびそ径部のリンパ節は触知しなかった。また肝脾腫も認められなかった。

臨床検査所見：血液像；WBC5100/mm³(好酸球2%，桿状核12%，分葉核59%，リンパ球18%，単球8%，異型リンパ球1%)，RBC415×10⁴/mm³，Hb12.5g/dl，Ht38.3%，血小板26.2×10⁴/mm³。血沈；1時間値94mm，2時間値104mm。電解質；Na145mEq/l，K4.7mEq/l，Cl105mEq/l。血液化学；総蛋白8.4g/dl，アルブミン3.5g/dl，血糖84mg/dl，尿素窒素10mg/dl，クレアチニン1.2mg/dl，尿酸7.4mg/dl，総ビリルビン0.3mg/dl，GOT26IU/l，GPT17IU/l，ALP6.0KA-

U, LDH545IU/1, γ -GTP15IU/1, CHE 0.63 Δ PH, ZTT26.5KU, 総コレステロール177 mg/dl, 血清学的検査; CRP 1(+), ASLO320 Todd, ストレプトキナーゼ320倍, RAtest(+), 検尿; 蛋白(+), 糖(-).

免疫学的検査: T. P 8.4g/dl, アルブミン39%, α_1 -グロブリン4%, α_2 -グロブリン8%, β -グロブリン9%, γ -グロブリン40%, Ig G 2,901mg/dl, Ig A401mg/dl, Ig M258.3 mg/dl, Ig E 310 u/ml, 補体; C₃90mg/dl, C₄ 10mg/dl, CH₅₀22u/ml, LE test (-), 直接クームステスト(+), 間接クームステスト(+), クリオグロブリン定性(偽陽性), サイロイドテスト100倍以下, マイクロゾームテスト100倍以下, 抗血小板抗体(-), 免疫電気泳動検査M-protein (-), Ig G・Ig Mのpolyclonalな著増, リンパ球幼弱化テストPHA(+), 5,477CPM, con -A (+) 23,730CPM, control 1210CPM,

リンパ球表面マーカー: 末梢血; T cell 85% (76-86%), B cell 1% (8-16%), Ig G FCR. T cell 6% (8-20%), OKT 3 56.6% (54.4-73.0%), OKT 4 39.9% (32.3-48.7%), OKT6 0.2% (0.5%以下), OKT 8 21.6% (18.8-32.6%), OKT 4/OKT 8 比1.85 (1.54-1.94), OKT9 4.9% (0.5%以下), OKT 10 12.1% (3.0-14.4%), OKT 11 71.6% (68.0-81.8%), OKM1 18.9% (1.8-12.0%), OKIa1 19.4% (10.3-21.9%), OKT 4A 39.8%, OKM5 1.7%, OKB2 1.2%, OKB7 4.1%.

リンパ節; T cell 53%, B cell 22%, Ig G FCR. T cell 1%, OKT 3 63.6%, OKT 4 60.8%, OKT8 35.2%, OKT 4/OKT 8 比1.73, OKIa1 69.6%, OKT 6 47.0%, OKT 11 65.7%, OKT 9 31.1%, OKT10 43.3%

ウイルス学的検査: サイトメガロIg G (FA) 40倍 (10倍以下), サイトメガロIg M (FA) 10倍以下 (10倍以下), EB. VCA Ig-G (FA) 40倍 (10倍以下), EB. VCA Ig M (FA) 10倍以下 (10倍以下), EB. VCA Ig A (FA) 10倍以下 (10倍以下), EB. EA-DR Ig G (FA) 10倍以下 (10倍以下), EB. EA-DR Ig A (FA) 10倍

以下 (10倍以下).

その他の検査: 腹部エコー; 腹腔内リンパ節腫大あり, 肝脾腫なし.

生検組織所見: 皮膚; 肩甲部の紅色丘疹を生検した. 表皮には著変なく, 真皮上層から中層の血管の周囲に, plasma cell を混ざる単核球の細胞浸潤を認め, 血管壁の変性も強い(図2).

リンパ節; リンパ節の正常構造は不明瞭で, リンパ母細胞は消失し, リンパ節全体にわたって小血管の樹枝状の増生がみられた. 浸潤細胞は主に核小体が明瞭な, 明るい大型の核を持つ, いわゆるImmunoblast とperinuclear halo がみられるplasma cell および好中球より構成されていた. また2核のmirror image を思わせる細胞もみられ, mitosis も散見された. 細胞間にはヘマトキシリン・エオジン染色で好酸性に染まる均質無構造の物質が認められ, それはPAS染色で弱陽性を呈していた.(図3, 4, 5).

12指腸; 昭和59年7月30日胃カメラ施行時に12指腸潰瘍部の生検が行われた. その結果は粘膜上皮細胞に囲まれた管腔内に, 大型の核を有し, 胞体内に明るい泡沫状のCytomegalic inclusion body をもつ細胞が認められた(図6).

電顕所見: 皮膚; 血管壁に接して, 類円形の核を有し, 辺縁にクロマチンが凝集した, 胞体に多くの粗面小胞体を持つplasma cell がみられた(図7).

リンパ節; 大型の円形ないし類円形の核を有し, 大型の核小体を持ち, 細胞質内に多数のリボゾームがみられるImmunoblast と, 皮膚の浸潤細胞と同様細胞質内に著明に発達した粗面小胞体が認められるPlasma cell がみられた(図8, 9).

免疫組織学的所見: リンパ節; 蛍光抗体直接法によりリンパ節の浸潤細胞の胞体内 Immunoglobulin (DAKOPATTS 社) を検索した. その結果は胞体内にIg G およびIg M が陽性の細胞が多数認められた. 尚Ig A・C₃陽性の細胞はほとんど認められなかった.

酵素抗体法によるT cell marker (Becton Dickinson 社) の検索の結果はLeu 4・Leu 3a・Leu 2aのいずれの陽性細胞も混在して

認められた。

皮膚；パラフィン包埋された皮膚組織片を用い、胞体内の Immunoglobulin (Ig G・A・M・

K・λ) を染色した。その結果はいずれの Immunoglobulinも血管周囲の浸潤細胞の一部に陽性に認められた (図11)。



図1 肩甲部の粟粒大の淡紅色丘疹を示す。

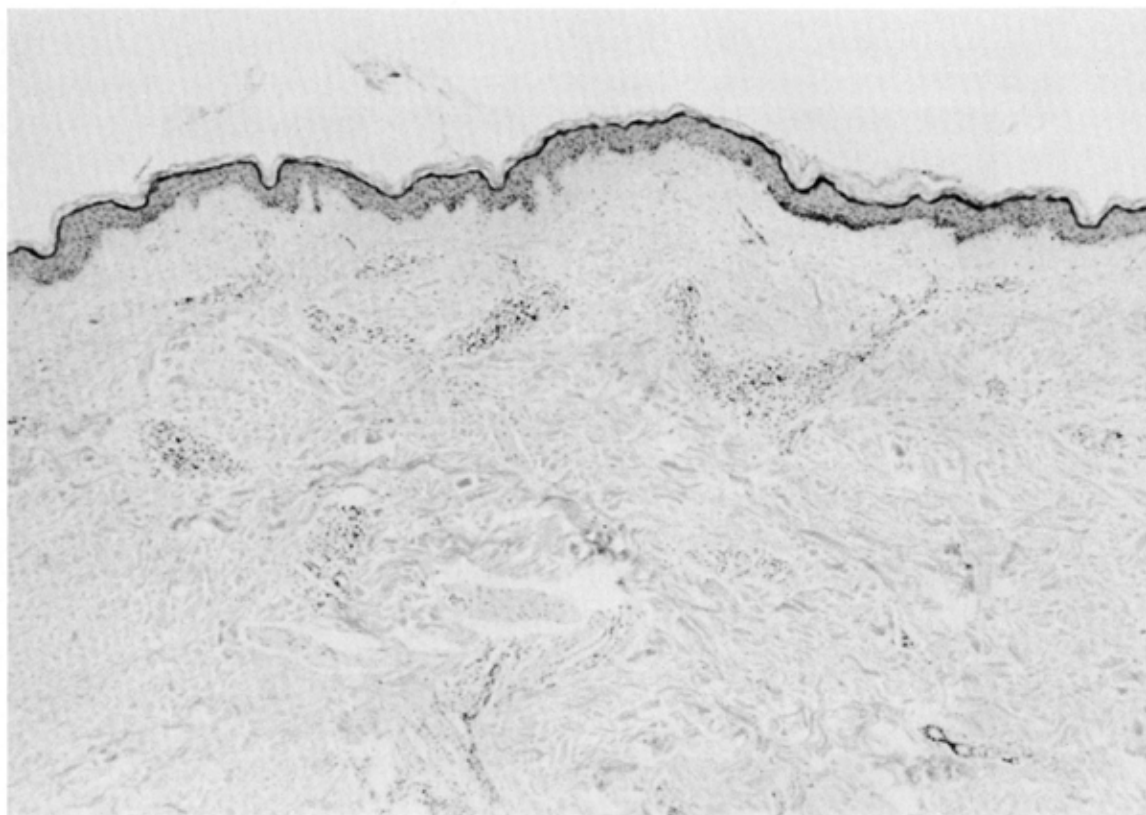


図2 淡紅色丘疹の組織像を示す。
(HE染色, 5×4倍)

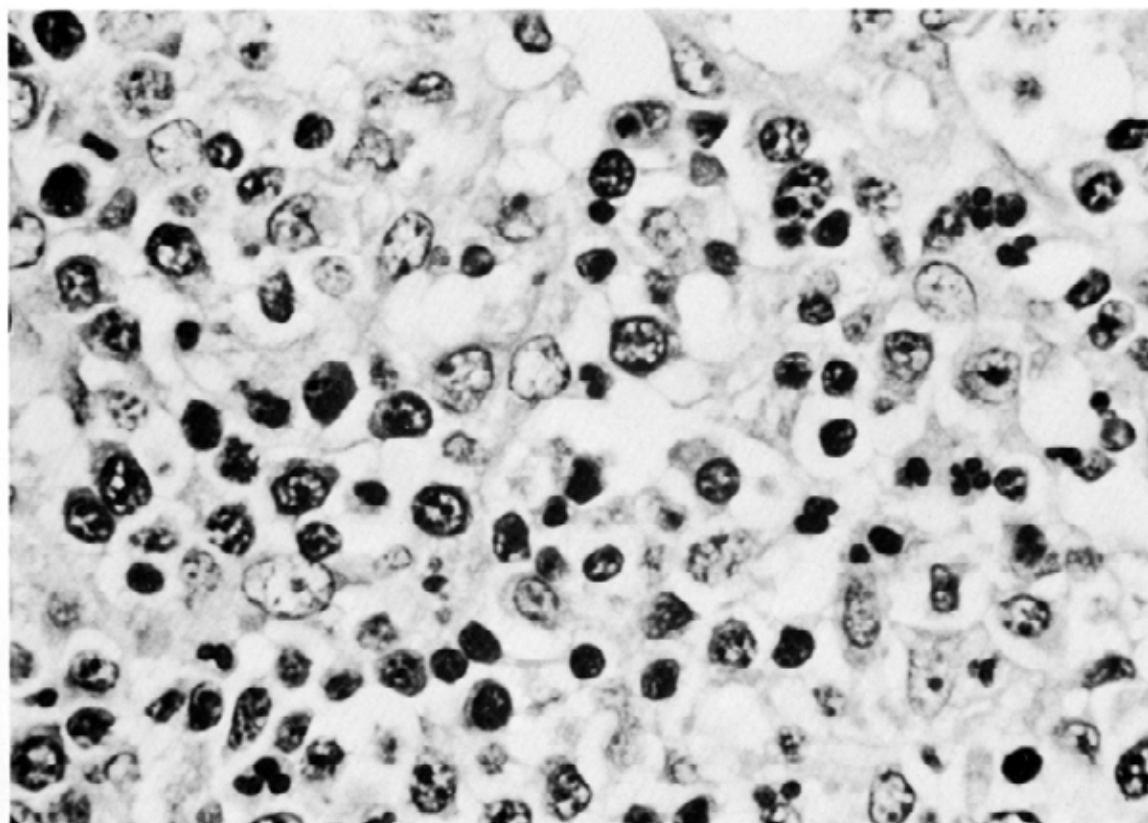


図3 リンパ節；Immunoblast, Plasma cell, 好中球の混在を示す。
(HE染色 5×40倍)

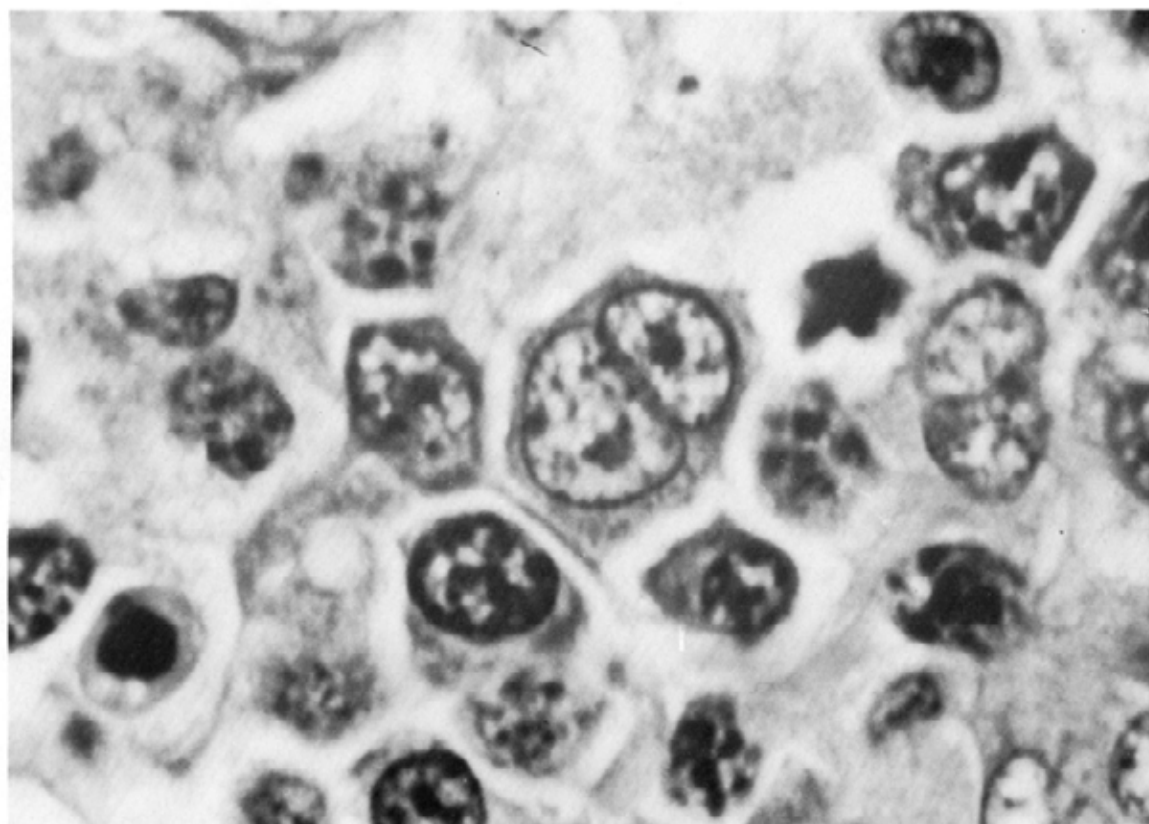


図4 リンパ節；2核の大型の細胞を示す。
(HE染色5×100倍)

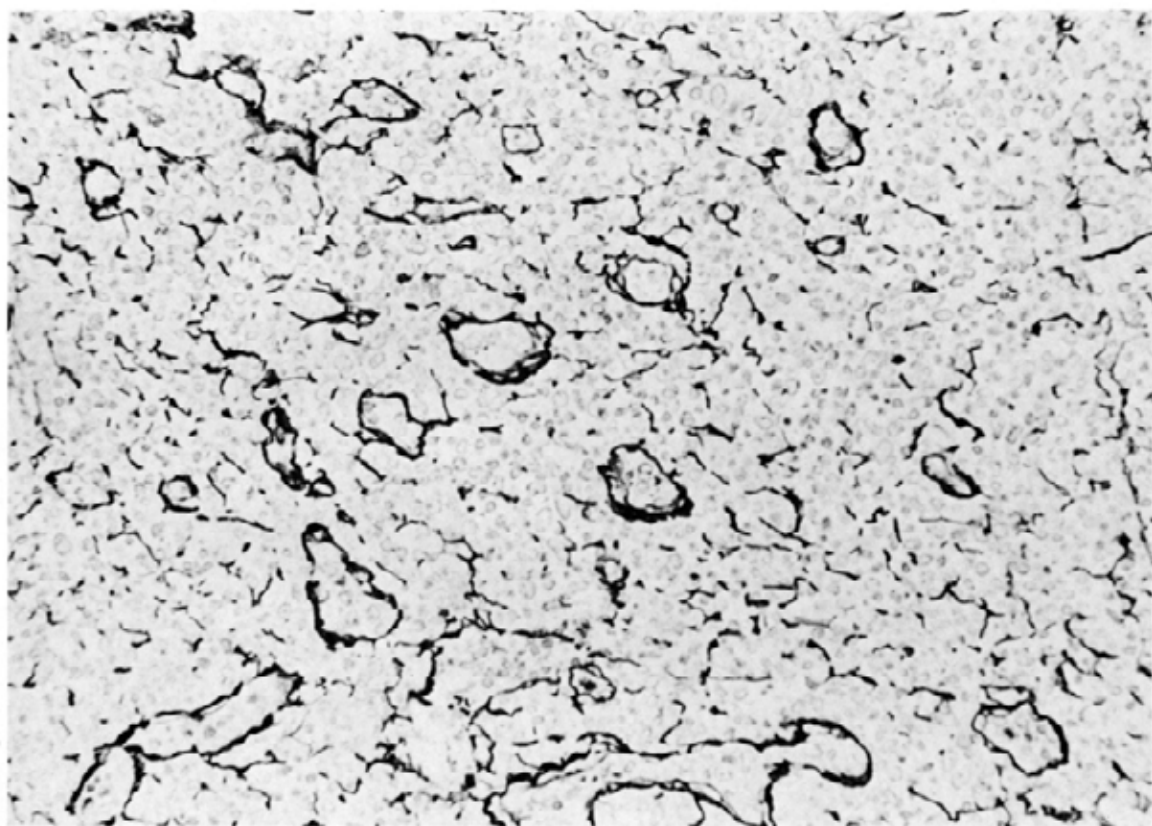


図5 リンパ節；樹枝状血管の増生を示す。
(Gitter染色5×10倍)

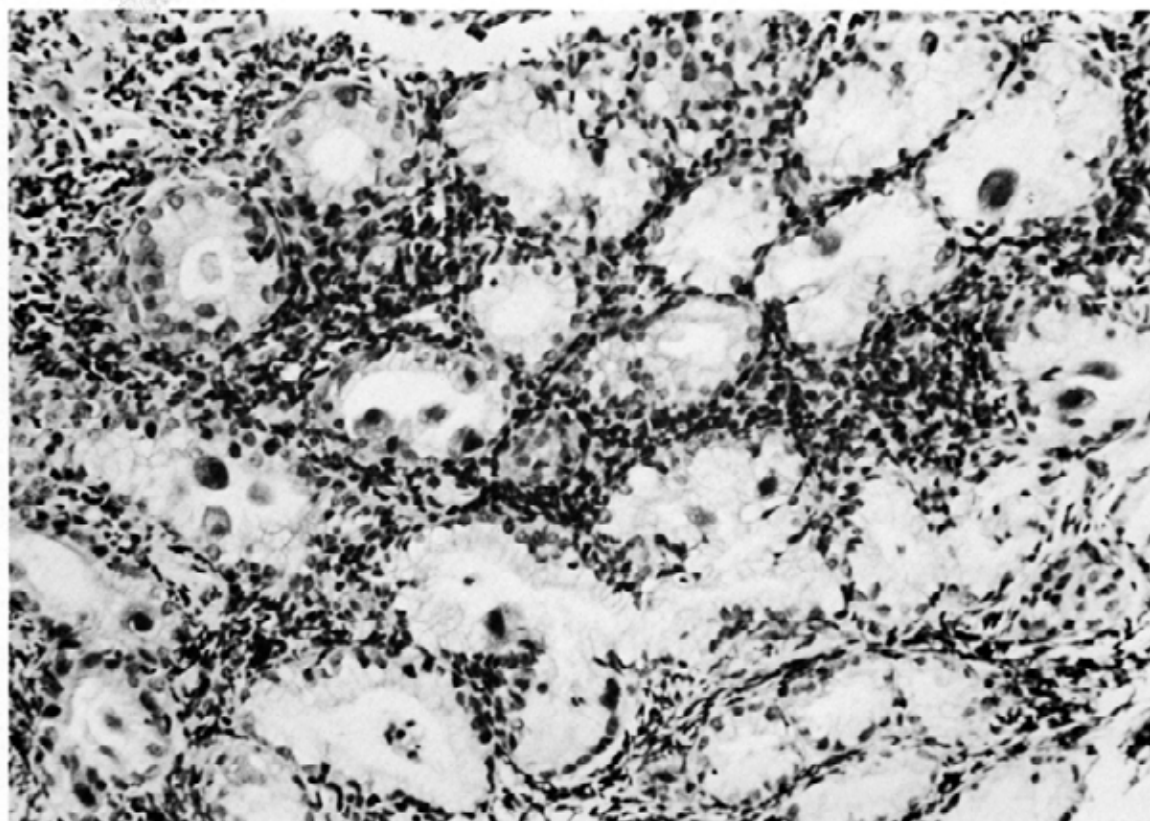


図6 12指腸；管腔内に、Cytomegalic inclusion body をもつ細胞を示す。
(HE染色，5×20倍)

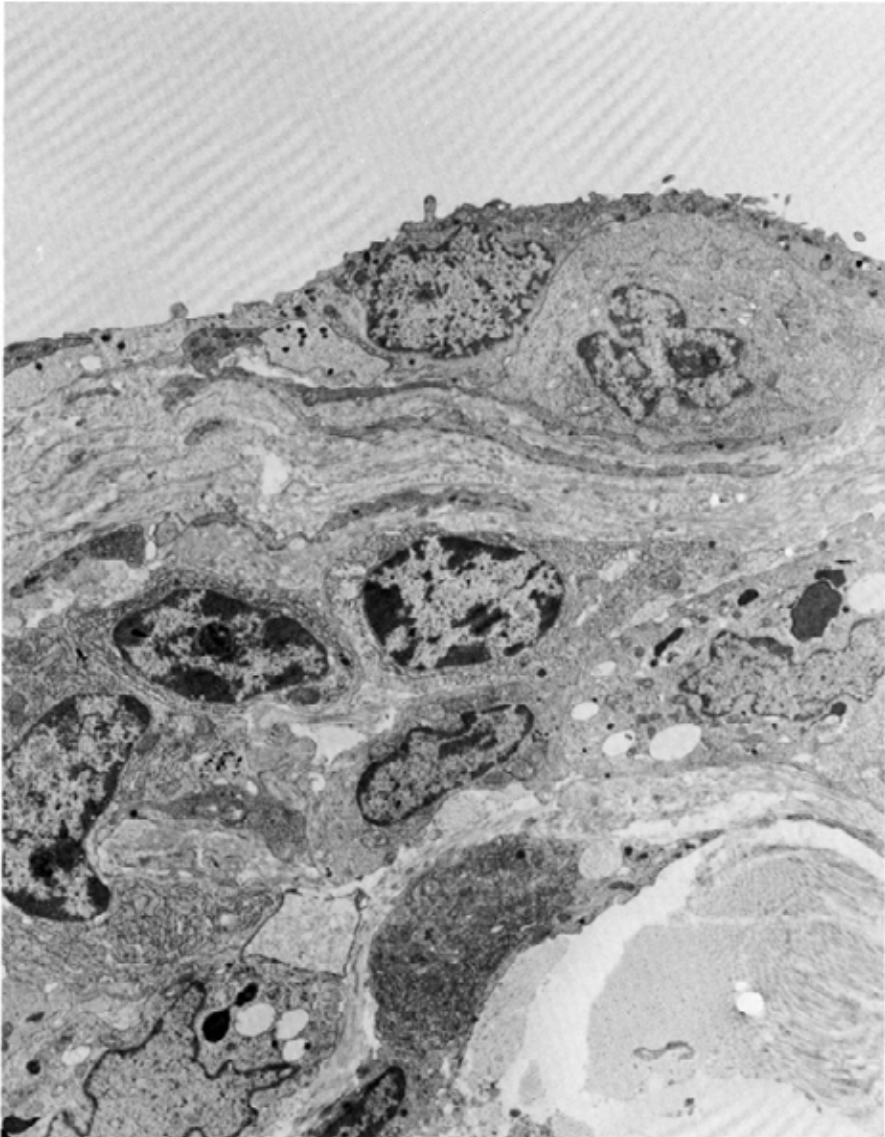


図7 皮膚；血管壁に接して、胞体内に多くの粗面小胞体をもつPlasma cellを示す。
(2000倍)

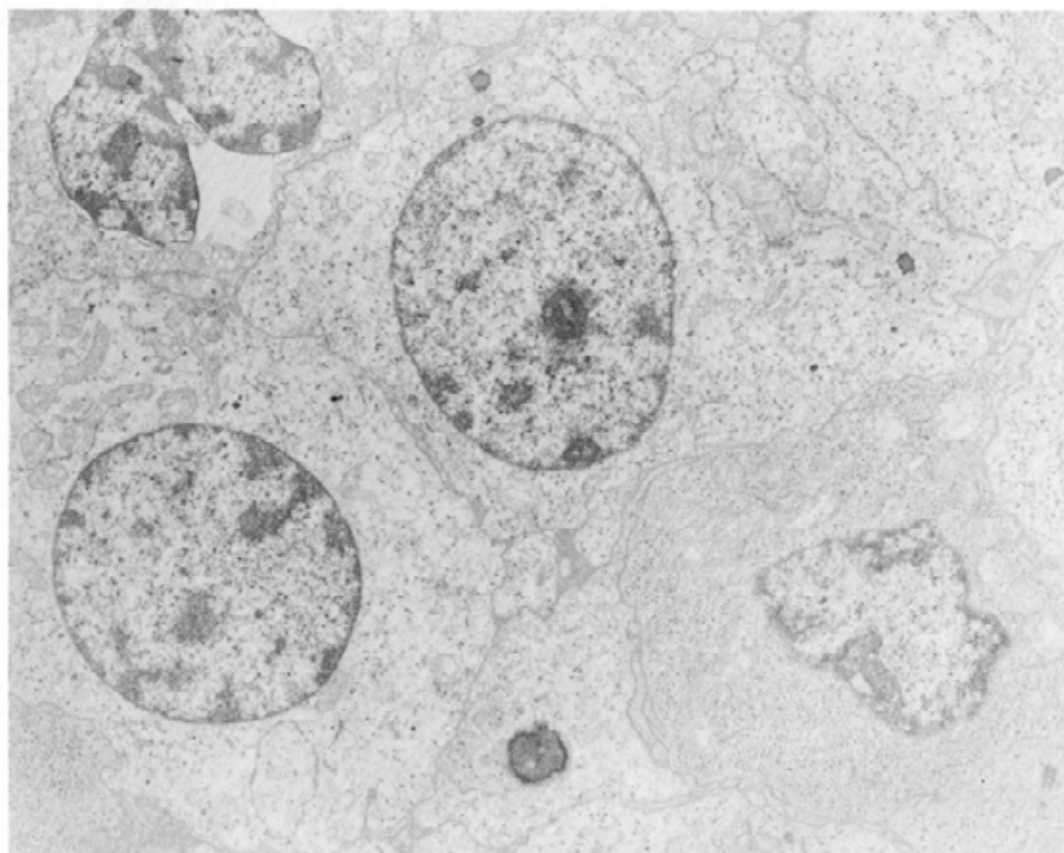


図8 リンパ節；胞体内に多数のリボゾームを有するImmunoblastを示す。
(2500倍)

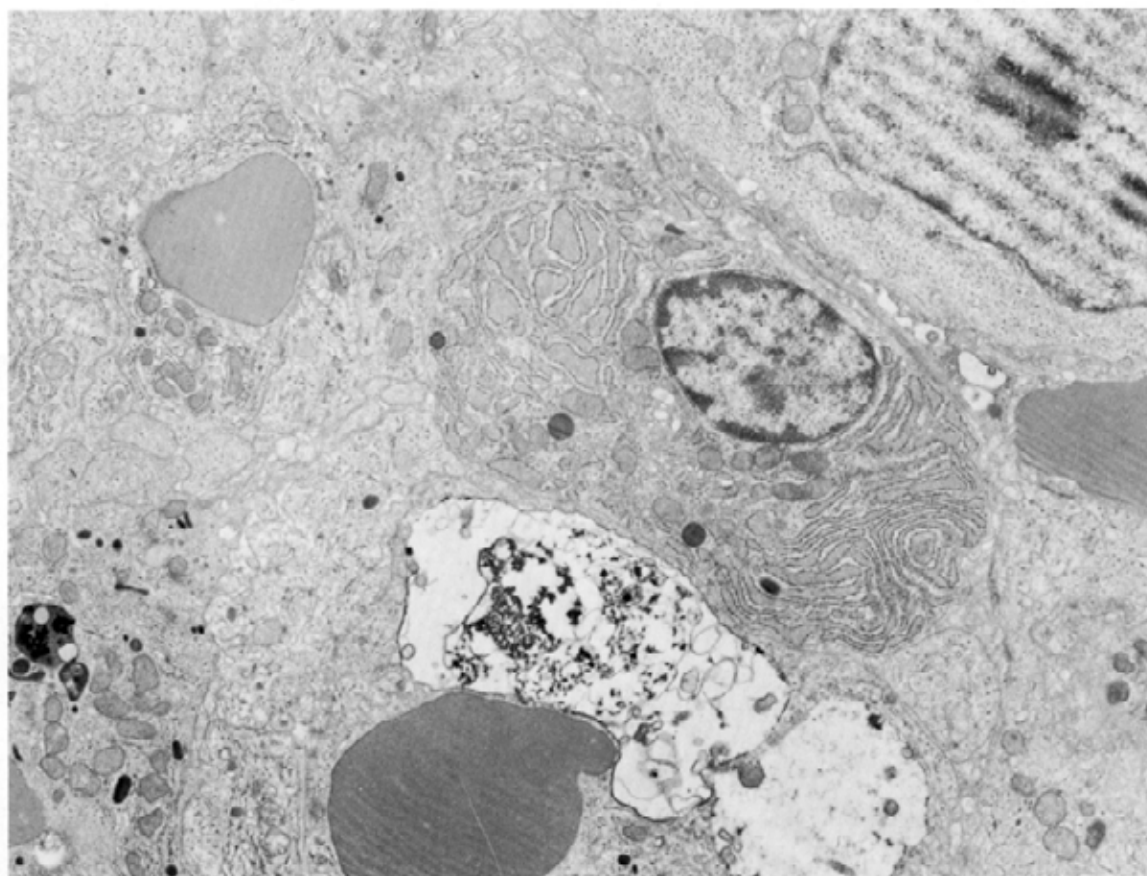


図9 リンパ節；胞体内に著明な粗面小胞体を有するPlasma cellを示す。
(3000倍)

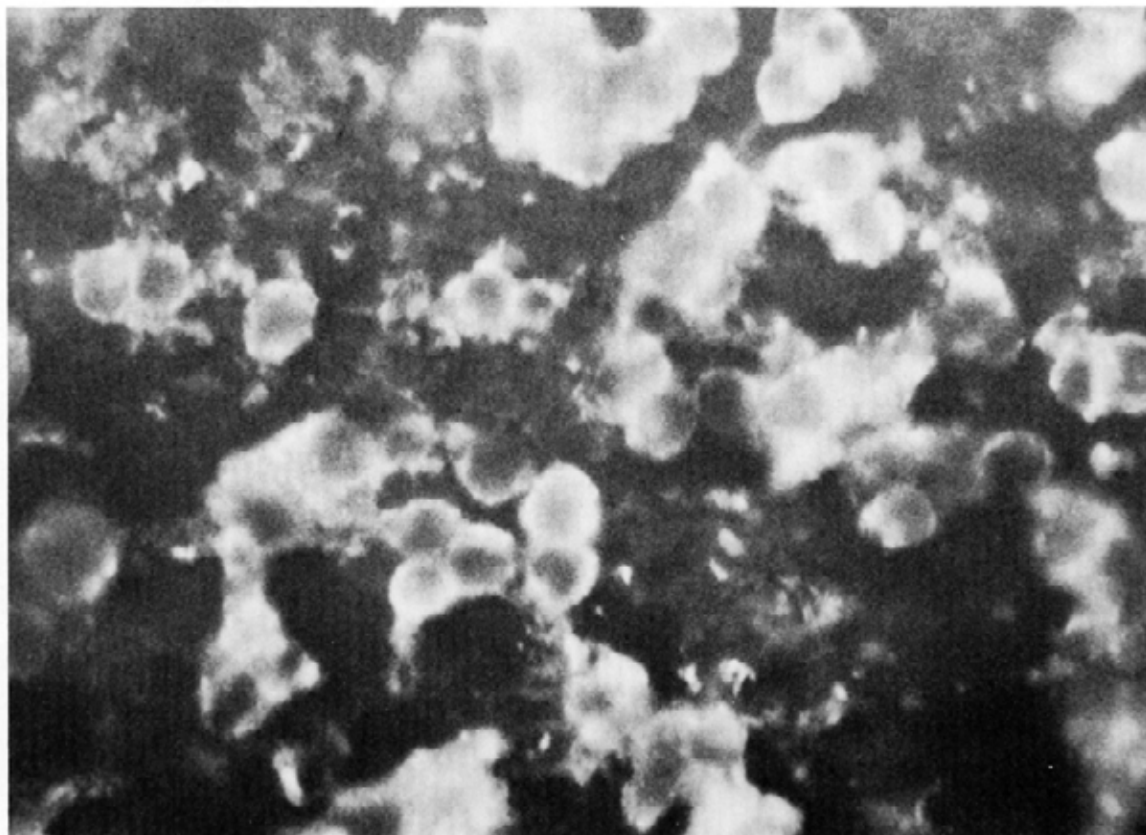


図10 リンパ節; Ig M陽性細胞を示す。
(蛍光抗体直接法, 5×40倍)

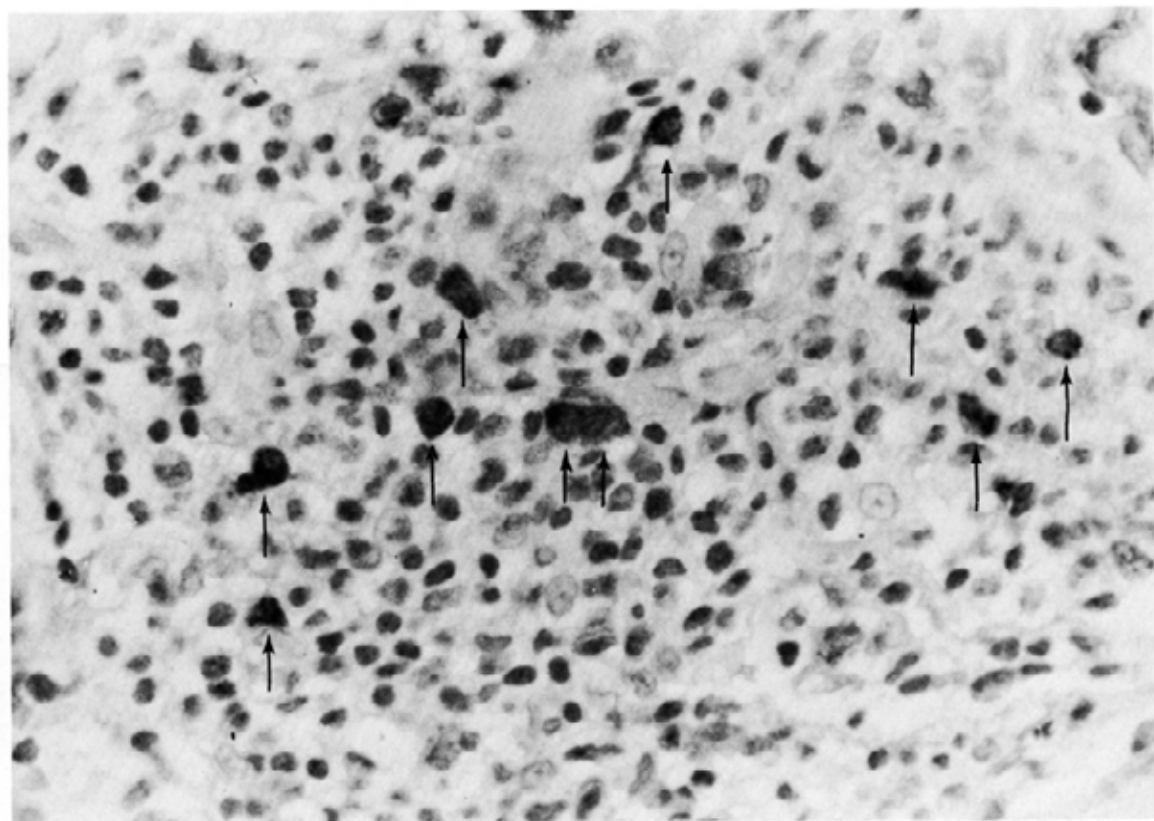


図11 皮膚；血管周囲性のIg M陽性細胞(↑)を示す。
(酵素抗体法〈ABC法〉, 3.3×40倍)

治療および経過

当初malignant lymphomaを否定するため、二度に亘るリンパ節生検を行ったが、リンパ節の組織学的所見からは明らかな悪性像は得られなかった。本症はリンパ節の組織所見および種々の自己抗体の出現や高 γ -globulin血症などの諸検査より、IBLと診断した。入院当初は一般的な検査には著変は認められず、全身状態も悪くなかったため、入院時より続いていた不明熱に対してIndomethacinの投与が行なわれた。

初診時(昭和59年5月31日)の末梢血は正常範囲内であったが、6月25日には貧血および血小板数の減少傾向を認め、7月11日には更に赤血球数が $314 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 、ヘモグロビン $9.2 \text{g} / \text{dl}$ 、そして血小板数が $1.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と著明な血小板減少が認められたため、Sodium Hydrocortisone Succinate (Solu-Cortef) $100 \text{mg} / \text{日} \cdot 2$ 日間投与されたが、7月16日には更に進行性の貧血と血小板減少症があったため、Prednisolone $40 \text{mg} / \text{日}$ の投与が開始された。その結果7月23日には赤血球数が $293 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 、ヘモグロビン $9.2 \text{g} / \text{dl}$ 、血小板数も $5.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と貧血および血小板減少症も改善してきた。し

かし7月20日より腹部不快感・タール便が出現したため、7月21日より抗潰瘍剤(MM-3, Marzulene-S)を追加・投与され、7月30日胃カメラを施行された。その結果は12指腸に多発性の潰瘍・びらんが認められたため、生検が行われた。その病理組織所見は潰瘍部に一致してcytomegalic inclusion bodyが認められ、cytomegalovirus (CMV) 感染が最も考えられた。そのため7月31日よりPrednisoloneの内服を経静脈投与に変更され、抗潰瘍剤としてCimetidine・Solcoserylが追加された。8月9日の糞便検査では潜血反応は陰性となった。その後は経過が良好なため、Prednisoloneを $20 \text{mg} / \text{日}$ に減量された。

10月1日より咳嗽・39度台の発熱および扁桃・表在性リンパ節腫脹が出現した。細菌性肺炎の可能性も考えられたため、LMOX・PIPC・FOMの抗性剤の投与が行われ、解熱した。しかし扁桃・表在性リンパ節腫脹は改善・縮小せず、血小板数も減少したため、IBLの増悪と考え、6-Mercaptopurine $50 \text{mg} / \text{日}$ ・Cyclophosphamide $50 \text{mg} / \text{日}$ ・Vincristine $1 \text{mg} / \text{週}$ の投与がなされ、経過観察中である(図12)。

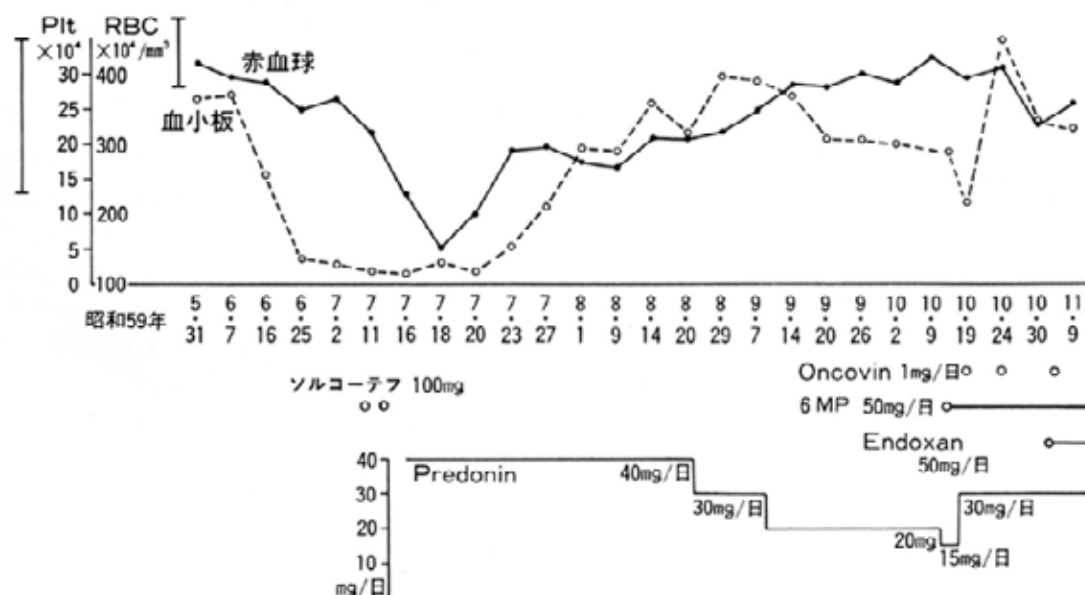


図12 治療及び検査成績

考 察

本症例は発熱、皮疹、リンパ節腫脹、貧血、 γ -グロブリン陽性、Rates⁺陽性、白血球増多、血小板減少、高 γ -globulin血症、血沈昂進、クリオグロブリン定性偽陽性、リンパ節の病理組織所見では免疫芽球、類形質細胞および形質細胞の増生、樹枝状血管の増生、PAS陽性均質無構造物質の存在、胚中心の消失、好中球および組織球の浸潤などがみられたことより、IBLと診断された。

IBLは急激な経過をたどり、しばしば重篤な感染症を合併して死亡するが、リンパ節の病理学的形態は非腫瘍性増殖性の態度をとり、悪性リンパ腫とは異なるとされている。¹¹Lukesら²¹によると、IBLのリンパ節の組織学的特徴は、i) 樹枝状小血管の増生、ii) 顕著な免疫芽球、類形質細胞および形質細胞の増生、iii) 間質内の好酸性・均質無構造の沈着の三点をあげており、本症例も同様の所見を呈していた。

Bernengoら¹²はIBL患者の末梢血およびリンパ節・皮膚のT cell・B cellの分画を検索し、その結果はT cellが増加していることから、helper T cellの増殖によりB cellの活性化が起き、そのため異常免疫状態を来しているのではないかと推論し、Blumingら¹³は2例のIBL患者の末梢血リンパ球がin vitroでsuppressor T細胞機能の欠如があったことを指摘して、同様の推論をしている。しかし本症例のリンパ腫の表面マーカーは、免疫病理組織所見や表面マーカーの結果にみられたように、monoclonalな腫瘍性の増殖をしめさず、同様に末梢血の表面マーカーの結果もhelper T cellなどの増加もみられず、いずれのOKT 4/OKT 8比も正常範囲内であった。Con-AやPHAのmitogenに対するリンパ球幼弱反応では、Con-Aに対しては十分な反応がみられ、PHAに対してはやや低値を示したものの、コントロールより高値を呈し、これらの検査結果をみる限りにおいてはT cellの機能はほぼ保たれていると思われた。以上のことは本症がT cellの減少あるいはその機能不全によりB cellの異常な増殖が引き起こされたとする機序については、更に

検討を要すると思われた。

IBLの患者の約40%には皮膚症状が伴うという。^{25,69,101,117-120} Seehater¹⁷らによると、皮疹の性状はgeneralized maculopapular eruption, generalized petechiae,四肢にpetechiaeを伴うgeneralized erythrodermaなどであり、組織学的にはlymphohistiocytic vasculitis,血管の増殖および赤血球の漏出、ときに散在性の成熟したPlasma cellが認められたという。木村ら¹⁸によるとIBLの皮疹は多彩であり、痒痒症、斑状丘疹性、麻疹様発疹、浸潤性紅斑、皮下結節状浸潤性紅斑、融合性網状ないし不定型紅斑、痂皮性紅斑、結節ないし腫瘍状皮疹、中毒様皮疹、局面ないし結節などとしている。このようにIBLの皮疹には特徴的なものはなく、非常に多彩であり、診断的特徴がないと思われる。本症例の皮疹は全身性のpetechiaeが混在する紅色丘疹であり、その病理学的組織所見もPlasma cellやImmunoblastと思われる細胞の軽度の血管周囲性浸潤を認め、酵素抗体法による免疫組織学的所見も、多少の差はあったが、Ig G, IgA, Ig M陽性細胞の浸潤が認められ、非特異的組織所見と思われた。

Frizzeraら¹¹やLukesら²¹はIBLの臨床的特徴のひとつに薬物アレルギー(Penicillin, Sulfonamides, Aspirin, Halothane, Phenytoin sodium, Griseofulvinなど)があるとしている。またMotioffら¹⁹によると、皮膚症状を呈した症例の約80%に皮疹出現前薬物投与の既往があり、Bernstein¹⁶らも約31%の症例に、皮疹出現前PenicillinやPhenytoinなどの薬物投与の既往があったとしている。本症例は皮疹の出現前にABPC, Brufen, Resplenの投与がなされていたが、内服テストなどが未施行のため、発疹の出現と薬物との関わりは不明であった。

IBLの発症誘因としては異常免疫状態を引き起す、薬物^{12,21}EBウイルス²⁰麻疹ウイルス²¹風疹ウイルス²²などの発症への関与があげられている。本症例では経過中12指腸潰瘍部にCytomegalic inclusion bodyが認められたものの、特に発症にvirusが関与した積極的な所見は得られず、12指腸潰瘍部のCytomegalovirus感染は

IBLに伴った二次的な免疫不全状態に伴う感染症と考えられた。

IBLの生存期間の中央値は15か月²⁾35か月¹⁵⁾などと、その予後が悪い傾向にあるが、Frizzera⁹⁾らは化学療法を行わず、ステロイド剤によく反応し、長期生存する群、化学療法によく反応し、長期生存する群、種々の治療に抵抗性の急激な経過をたどる群に分け、個々の症例で異なるとしている。

IBLの治療は通常ステロイド剤が用いられているが、ステロイド剤に無効例にはnon-Hodgkin Lymphomaに準じて化学療法が行われている⁸⁾¹⁴⁾本症例では進行性の貧血および血小板減少があったため、当初Prednisolone 40mg/日の投与を行い、一時経過は良かったが、扁桃腫大・リンパ節腫脹および血小板減少もみられたため、6-MP, Cyclophosphamide, Vincristinの化学療法をおこなっている。

結 語

汎発性の紅色丘疹を主訴とし、リンパ節腫脹・貧血・血小板減少症を伴い、経過中12指腸潰瘍部にCytomegalovirus感染がみられた、典型的なIBLの1例を報告した。

(本症例の要旨は第78回日本皮膚科学会鹿児島地方会で発表した。)

文 献

- 1) Frizzera, G., Moran, E.M., Rappaport, H.: Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Lancet* 1: 1070-1073, 1974.
- 2) Lukes, R.J., Tindle, B.H.: Immunoblastic lymphadenopathy: A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 292: 1-8, 1975.
- 3) Rappaport, H., Moran, E.M.: Angio-Immunoblastic (Immunoblastic) lymphadenopathy. *N Engl J Med* 292: 42-43, 1975.
- 4) 群柳武男: 免疫芽球性リンパ節症. *日本医事新報*: No.2918, 25-31, 1980.
- 5) 天木一太, 西成田進: Immunoblastic Lymphadenopathy. *日本臨床* 35: 68-73, 1977.
- 6) 今村幸雄: Immunoblastic Lymphadenopathy. *内科* 41: 436-442, 1978.
- 7) 小島 瑞: Immunoblastic Lymphadenopathy (Lukes & Tindle) について—Polycyclonal immunoblastosisの提唱—. *臨床血液* 19: 412-417, 1978.
- 8) Moore, S.B., Harrison E.G., Weiland L.H.: Immunoblastic Lymphadenopathy. *Mayo Clin proc* 51: 273-280, 1975.
- 9) Frizzera, G., Moran, E.M., Rappaport, H.: Angio-immunoblastic lymphadenopathy. Diagnosis and Clinical Course. *Am J Med* 59: 803-818, 1975.
- 10) Pruzanski, W: Lymphadenopathy associated with Dysgammaglobulinemia. *Seminars in Hematology*. 17: 44-62, 1980.
- 11) 小島 瑞, 飯島宗一, 花岡正男, 須知泰山編集: 新分類による悪性リンパ腫アトラス, 97-99, 文光堂, 東京, 1981.
- 12) Bernengo, M.G., Levi, L., Zina, G.: Skin lesions in angioimmunoblastic lymphadenopathy: histological and immunological studies. *Br J Dermatol* 104: 131-139, 1981.
- 13) Bluming, A.Z., Cohen H.G., Saxon, A.: Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. A pathogenetic link between physiologic lymphoid proliferation and malignant lymphoma. *Am J Med* 67: 421-428, 1979.
- 14) Neiman, R.S., Dervan, P., Path, MRC., Haudenschild, C., Jaffe, R.: Angioimmunoblastic lymphadenopathy. An ultrastructural and immunologic study with review of the literature. *Cancer* 41: 507-518, 1978.
- 15) Nathwani, B.N., Rappaport, H., Moran, E.

- M., Pangalis, G.A., Kim, H.: Malignant lymphoma arising in Angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Cancer*, 41: 578-606, 1978.
- 16) Bernstein, J.E., Soltani, K., Lorincz, A.L.: Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic lymphadenopathy. *J Am Acad Dermatol* 1: 227-232, 1979.
- 17) Seehafer, J.R., Goldberg, N.C., Dicken, C.H., Daniel Su, W.P.: Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Arch Dermatol* 116: 41-45, 1980.
- 18) 木村恭一, 大西泰憲, 白井 求, 十川聖三, 泉丸雅子: Angioimmunoblastic lymphadenopathy (Frizzera) の1例, *臨床皮膚*, 33:289-296, 1979.
- 19) Matloff, R.B., Neiman, R.S.: Angioimmunoblastic lymphadenopathy. A generalized lymphoproliferative disorder with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol* 144: 92-94, 1978.
- 20) 磯谷治彦, 篠田恵一, 菱谷好高, 高松順太, 茂在敏司, 佐野浩一, 中井益代.: EBNA 抗体陽性化を認め, リンパ節電顕像より EB ウイルス関与が示唆された Immunoblastic Lymphadenopathy の1例, *臨床血液*, 26:527-531, 1985.
- 21) 20 より引用.
- 22) 20 より引用.

A case of Immunoblastic Lymphadenopathy (IBL).

Hiroshi Uesato, Hajime Miyazato, Fusahiro Maehira, Akihiko Shimizu,
Satoshi Teruya, Takeo Nakama*, Shiro Nakagawa, Shigenori Tanaka,**
Tsuyoshi Miyaguni,*** Yoshiaki Nagamine****

*Department of Dermatology, Ryukyu Univ. School of Medicine.

**First Dept. of Anatomy, Ryukyu Univ. School of Medicine.

***Dept of Internal Medicine, Okinawa Naha Hospital.

****Dept. of Pathology, Okinawa Naha Hospital.

Key word: immunoblastic lymphadenopathy (IBL), skin eruption, cytomegalovirus infection,
lymphocyte subpopulation.

Abstract

A typical case with immunoblastic lymphadenopathy (IBL) was reported.

Patient was a 70 years old female who had maculopapular skin eruptions with swelling of lymph nodes, anemia and thrombocytopenia. During the course, multiple duodenal ulcers caused by secondary Cytomegalovirus infection were developed. The T cells and B cells of peripheral blood and lymph node not showed monoclonal proliferation. The OKT 4 / OKT 8 ratio was not elevated.