

第 37 回山梨医科大学 CPC 記録

日時：平成 12 年 6 月 14 日(水) 午後 5 時 15 分～7 時

場所：臨床講堂大講義室

司会：柳 光章助手(内科学 2), 加藤良平助教授(病理学 2)

全身の皮下腫瘍とリンパ節腫脹を認めた症例

要旨：患者は 72 歳の男性で、腹部から背部にわたる紅色皮疹を主訴として来院した。皮疹からの生検では悪性リンパ腫(T細胞)と診断された。その後血中の抗 HTLV-1 抗体が高値、腫瘍の HTLV-1 proviral DNA の検索でも欠損型が証明され、また末梢血の過分葉を示す異常リンパ球の存在から成人型 T 細胞性リンパ腫/白血病と診断された。剖検所見では、ATL 細胞は全身皮膚と全身リンパ節を中心に認められ、脾臓、骨髓、精巣にも浸潤が証明された。剖検時の検索から本例は最終的にカリニ肺炎を併発して死亡したものと考えられた。

症例提示 西山真由美医員(内科学 2)

症例：K. Y. 72 歳, 男性。(ID 086-542-4, AN 1354)

主訴：皮疹, 表在リンパ節腫脹

現病歴：平成 11 年 4 月中旬より腹部・背部に約 5 mm 大の紅色結節状皮疹が出現し、徐々に広がりを見せていたが放置していた。6 月には四肢・顔面にまで皮疹が出現するようになり、近医を受診したが改善せず、7 月 1 日当院皮膚科を紹介された。この際に皮膚腫瘍や悪性腫瘍の皮膚転移などが疑われ、7 月 15 日精査加療目的にて入院となった。入院中も皮膚病変は増悪し、表在リンパ節の腫脹も出現した。皮膚腫瘍生検の結果 Tcell-lymphoma の所見であり、抗 HTLV-1 抗体陽性及び末梢血中に過分葉を呈する異常リンパ球が認められたため、(図 1) 治療目的にて第二内科に転科となった。

既往歴：S25 年頃 梅毒, S45 年頃 肺結核, 平成元年 白内障手術

家族歴：父, 脳卒中で死亡, 母, 老衰。家族内に本患者と同様な症状の人はいない。

患者背景：出生地：和歌山県, 職業歴：航海士
アレルギー：なし, 喫煙：1 日 20 本, 51 年間,
飲酒歴：なし

転科時身体所見：身長 166.5 cm, 体重 53.8 kg,

体温 36.4°C, 血圧 128/68 mmHg, 脈拍 80 bpm; 整, 皮膚には体幹を中心に 1 cm ~ 3 cm 大の結節状皮疹が多数散在し、一部では痂皮を有する。同様の皮疹は四肢や頭皮にも認める。眼・耳・鼻・口腔内・咽頭部に異常なし。表在リンパ節では両頸部に 5 mm ~ 1 cm 大の硬く圧痛のないリンパ節を数個、腋窩・兪径には 2 cm ~ 3 cm 大の同様のリンパ節を 2, 3 個触知する。胸・腹部及び四肢では皮膚腫瘍以外は異常なし。神経学的に異常所見なし。

入院時血液検査結果：WBC 7630/ μ l, (neut 55.0%, eos 2.0%, mono 3.0%, lymph 32.0%, ab-lym 8.0%) RBC 410 万/ μ l, Hb 13.6 g/dl, Ht 40.5%, MCV 98.8 fl, MCH 33.2 pg, MCHC 33.6 g/dl, plt 27.9 万/ μ l, PT-T 10.0 s, APTT 31.9 s, fib 424 mg/dl, TP 5.9 g/dl, Alb 3.4 g/dl, CHE 288 IU/l, ZTT 2.4 KU, TTT 0.3 KU, T.BIL 0.6 mg/dl, D.Bil 0.1 mg/dl, ALP 266 IU/l, LAP 42 IU/l, γ -GTP 48 IU/l, LDH 232 IU/l, GOT 44 IU/l, GPT 38 IU/l, BUN 9 mg/dl, CRE 0.92 mg/dl, UA 5.8 mg/dl, Na 142 mEq/l, K 4.0 mEq/l, Cl 105 mEq/l, Ca 8.5 mg/dl, IP 3.3 mg/dl, CRP 0.3 mg/dl, IgG 896

mg/dl, IgA 193 mg/dl, IgM 52 mg/dl, 抗核抗体 陰性, 抗 HTLV-1 抗体 4,092 倍

特殊検査: HTLV-1 proviral DNA (全血, 皮膚) 欠損型

遺伝子再構成: TCR J γ , TCR J β 1, TCR J β 2 陽性

全血表面マーカー: CD2, 3, 4, 25 陽性, CD8 陰性

画像・組織: 当日供覧

入院後経過: 以上の所見より Adult T-cell leukemia (ATL)(リンパ腫型)と診断し, 8月3日より CHOP (CPA, DXR, VCR, PSL) 療法を施行した。治療開始により一時的に皮膚腫瘍とリンパ節は縮小したが, 約2週間を過ぎると再び病変は増大傾向となった。その後は外来にて VP-16 内服療法, 皮膚病変に対しての電子線照射, ATRA (レチノイン酸) 内服療法などの治療を施行したが, いずれも一時的な病状の緩和に過ぎない状況であった。平成12年3月頃より皮膚腫瘍と四肢の浮腫が増悪し, 全身状態も悪化したため3月21日に入院。ATLについては積極的治療を施行せず 対症的に補液や利尿剤投与を行い, 時折認められた発熱に対して抗生剤や NSAIDs などを投与した。(各種細菌培養で菌同定されず)。4月8日に右下肺に間質性異常陰影が出現し, 急激に両側全肺野に間質性変化が広がった。肺病変に対してステロイド, 抗真菌剤, ST 合剤, 抗生物質の投与を行ったが改善なく, 呼吸不全が進行し4月21日永眠された。

(剖検目的)

1) 直接死因は肺病変であると考えられるが, その原因はなにか。

(ex.腫瘍細胞の浸潤か, 真菌感染, ウイルス感染, カリニ肺炎, 又はその他か)

2) 各臓器への ATL 細胞の浸潤の有無について。

3) 経過中に認められた上下肢の浮腫の原因となる腫瘍が存在したか。

病理所見と診断 第2病理大学院生 近藤哲夫 <病理所見>

1. 外表: 身長 166 cm, 体重 46.6 kg。

鎖骨上, 腋窩, 鼠径に 10 ~ 30 mm の腫大したリンパ節蝕知。四肢に浮腫を認める。

頭部, 顔面, 四肢, 体幹皮膚に 5 ~ 30 mm の暗紫色の結節状皮疹が無数にみられ, 一部は痂皮を伴っている。(図2) これらのリンパ節および皮膚には大小の多形な異型リンパ球の増殖がみられ, 免疫染色では T cell マーカー (UCHL-1) が陽性となる。(図3)

2. 体腔液: 胸水 少量, 心嚢水 少量, 腹水 少量

3. 心臓 (420 g): 左室壁 14 mm, 右室壁 2 mm, 梗塞巣なし。冠状動脈に狭窄なし。弁膜に異常なし。

右心房壁に 10 mm のフィブリン, 慢性炎症細胞の浸潤からなる疣贅がみられる。

4. 大動脈その他血管系: 大動脈全体にアテローム硬化を認める。

5. 肺臓 (左 900 g, 右 1200 g)

: 右肺は全面に壁側胸膜と線維性癒着。両肺とも重量が増加し, 全体に含気が低下, うっ血も認める。両側肺尖にプラ, 右肺尖には石灰化を伴う線維性癒着が認められる (陳旧性肺結核)。

組織学的にはびまん性に肺胞上皮の脱落, 硝子膜形成, 肺胞内線維化, 肺胞壁の線維性肥厚と慢性炎症細胞浸潤, 肺胞内マクロファージの増加がみられる。(図4) さらに肺胞内に泡沫状物質が貯留してみられ, グロコット染色でカリニ原虫が検出された。(図5)

6. 肝臓 (1480 g): 中心静脈を中心としてうっ血と肝細胞の壊死, 変性を認める。

7. 脾臓 (140 g): リンパ濾胞の消失。異型リンパ球の集簇が散在してみられる。

8. 膵臓 (十二指腸と合わせ 140 g): 著変なし。

9. 食道・胃・小腸・大腸: 胃角部に潰瘍癒着を認める。

10. 腎臓 (左 230 g, 右 100 g)

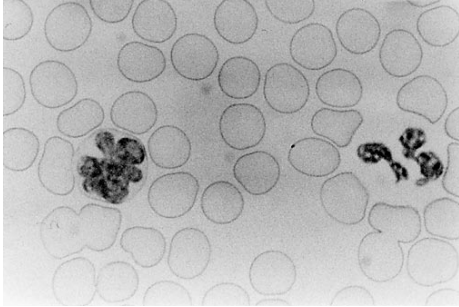


図1 末梢血塗沫標本。ATL 腫瘍細胞，典型的なクローバー様核を呈する。右端には多核白血球がみられる。

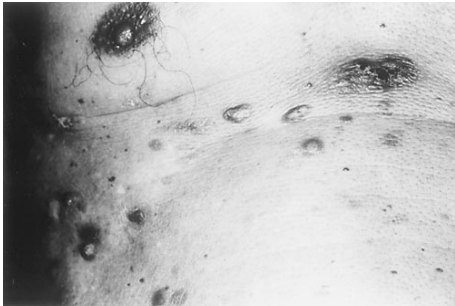


図2 胸部の皮疹。頭部，顔面，四肢，体幹皮膚に5～30 mmの暗紫色の結節状皮疹が無数にみられ，一部は痂皮を伴っていた。

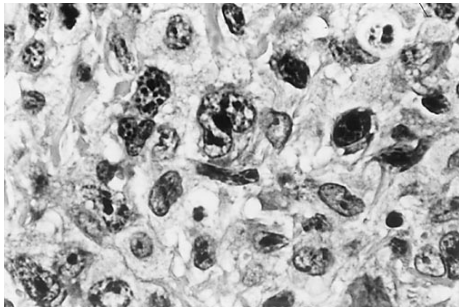


図3 皮膚結節ミクロ写真。皮膚およびリンパ節には大小の多形な異型リンパ球の増殖がみられ，免疫染色ではT cell マーカー（UCHL-1）が陽性であった。

：右腎は高度に萎縮し，水腎・水尿管症を認める。腎盂から膀胱尿管移行部まで尿管に拡張を認めるが，器質的な狭窄はみられない。左尿管は正常。両腎の糸球体の毛細血管内に

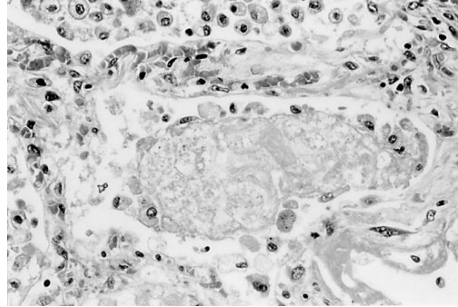


図4 肺ミクロ写真。両肺にびまん性に肺胞内に泡沫状物質が貯留してみられた。

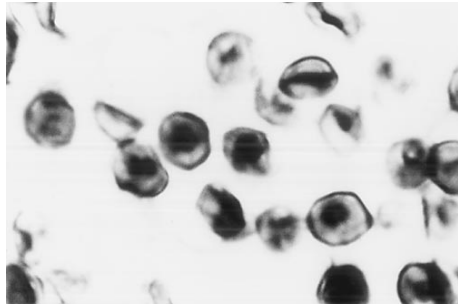


図5 肺ミクロ写真。肺胞内の泡沫状物質にはグロコット染色でカリニ原虫が検出された。

- は微小な血栓が多発してみられる。
11. 前立腺：軽度の線維腺性過形成。
 12. 精巣：異型リンパ球の集簇が認められる。
 13. 甲状腺（26 g）：著変なし。
 14. 副腎（左 8.0 g，右 6.5 g）：副腎皮質の萎縮。
 15. 胸骨：脂肪髄で，骨髓造血細胞はわずか。
 16. 骨髓：細胞髄/脂肪髄比 = 6 : 4 と細胞成分が増加し，顆粒球系，赤芽球系，巨核球の3系統とも正常に分化，分布を認めるが，異型リンパ球の小集団が散在してみられる。
 17. 大脳・中脳・橋・小脳・延髄（1,330 g）：著変なし。
 18. リンパ節：上記の表在リンパ節に加え，頸動脈周囲，縦隔，胸部・腹部大動脈周囲，後腹膜，総腸骨動脈周囲のリンパ節に1～3 cmのリンパ節腫大が累々とみられる。い

ずれも異型リンパ球の増殖がみられる。

< 病理診断 >

1. 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫

1) 皮膚生検による診断 (#61059, #61217)
: Malignant lymphoma, T cell, large
to pleomorphic type, of skin

2) リンパ腫細胞の浸潤: 全身皮膚; リンパ節 (頸動脈周囲, 縦隔, 胸部/腹部大動脈周囲, 後腹膜, 総腸骨動脈周囲, 鎖骨上, 腋窩, 鼠径); 脾臓, 骨髄, 精巣, 肺

2. カリニ肺炎

3. びまん性肺泡障害 (Diffuse alveolar damage/DAD)

4. 腎系球体多発微小血栓 (DIC)

5. その他

1) 右水腎・尿管症 2) 陳旧性肺結核
3) うっ血肝 4) 副腎萎縮 5) 胃角部潰瘍
癒痕 6) 大動脈粥状硬化症

死因: カリニ肺炎, DAD による呼吸不全

< 考 察 >

1. ATL の浸潤

臨床経過が示す通り本症例の ATL の腫瘍リンパ球は主に全身皮膚と全身リンパ節に広範に浸潤, 増殖してみられる。この他腫瘍細胞の浸潤がみられたのは, 脾臓, 骨髄, 精巣である。

肺には肺胞壁に炎症細胞浸潤がみられ, この中にはごく少数の異型を伴ったリンパ球も観察されるが, 皮膚, リンパ節, 脾臓, 骨髄, 精巣でみられるほどの集簇はなく, 末梢血にも腫瘍細胞がみられることも考えると, 肺浸潤とするには所見が弱く, 少なくとも直接の呼吸不全の原因ではない。

ATL でのリンパ節, 臓器への浸潤の頻度について, 鹿児島大第 2 病理で行われた ATL の剖検症例のリンパ節別, 臓器別の腫瘍細胞浸潤の統計 (117 例) をみると,

リンパ節: 後腹膜 64.5%, 腹腔 60.7%, 頸部 58.7%, 肺門 55.6%, 縦隔 45.3%, 鼠径 42.7%, 腋窩 34.2%

臓器: 脾臓 75.2%, 肝臓 58.1%, 肺 51.3%, 骨 49.6%, 骨髄 43.6%, 扁桃 33.3%

腸 31.6%, 副腎 29.9%, 胃 26.5%, 脾臓 24.8%, CNS 21.4%, 性器・卵巣 20.5%

心臓 18.8%, 皮膚 17.1%, 食道 14.5%, 胸腺 5.1% であった。

下線は本症例で浸潤を確認したもの。

本症例の異型リンパ球は免疫染色では T-cell であり, 大小不同が強く, 多形な異型リンパ球であることは ATL の典型像である。ATL のほとんどが血液細胞学的な検索と表面マーカーの検索により診断されるが, リンパ腫型 ATL, または皮疹を伴う ATL では初期に診断目的にてリンパ節, 皮膚が病理標本として提出されう。ATL は組織学的に small, medium, large, pleomorphic と subtype が知られているが, HTLV-1 が絡まない末梢性 T リンパ腫や peripheral non-ATL T lymphoma との組織学的な鑑別は困難で, 抗 HTLV-1 抗体, HTLV-1 プロウイルスのモノクローナルな組み込みなどが重要である。

2. 肺病変

本症例の死亡 2 週間前から両肺に急速に広がった間質陰影および呼吸状態の悪化は, カリニ肺炎が主な原因である。細菌, カンジダ, アスペルギルス, サイトメガロウイルスによる肺感染は明かではない。また剖検肺には肺胞内, 肺胞壁の線維化, 肺胞壁の慢性炎症細胞浸潤, 肺胞上皮の脱落, 肺胞硝子膜の形成がびまん性に見られ, 病理組織学的には Diffuse alveolar damage, proliferative phase の所見である。この所見は重篤なカリニ肺炎に伴うびまん性の肺胞の傷害として矛盾はなく, その他に高濃度酸素投与による肺胞上皮の障害, Sepsis, ウイルス感染の合併, 腫瘍細胞浸潤, HTLV-1 関連気管支肺泡異常症 (HABA) など他の因子の修飾が加わっている可能性が推測される。

< 病理解剖総括 >

全身の皮疹，リンパ節腫大にて成人 T 細胞性白血病/リンパ腫と診断された 72 歳男性。

化学療法にて一時的な改善はみられるも，その後増悪し，全身状態の悪化と免疫力の低下により，カリニ肺炎，DAD を併発，呼吸不全により永眠された。

発言 皮膚科講師 北島敏之

この症例はまず皮膚腫瘤を主訴として皮膚科を受診しました。皮疹の生検では異型なリンパ球様細胞の浸潤を認め，その DNA 解析で HTVLI proviral DNA の単クローン性組み込みを認め，抗 HTLV1 抗体も陽性であったため ATL と診断しました。内臓器に所見なく末梢白血化なく従来の分類ではくすぶり型に入ると思われましたが皮膚腫瘤が多発しているため，新しく提唱された皮膚型に入ると思われました。皮膚型は予後が悪いと報告されていますが，本症例も内科に転科後，短期間で病状が進行しています。従来のくすぶり型に含まれるもので，皮膚腫瘤を認めるものは，予後の悪い皮膚型としてみていく必要があると思われました。

発言 国立甲府病院長 戸川 敦

皮疹で山梨医大皮膚科に入院。(1) 白血化や節性リンパ腫を欠き，(2) 皮膚リンパ腫の病理組織像を示す特異疹が主症状であり，(3) 皮疹で HTLV-1 proviral DNA が陽性であることから，皮膚型 ATL と診断された。皮膚型 ATL は熊本大学の城野昌義先生により提唱された分類名で，急性型，慢性型，リンパ腫型，くすぶり型 ATL の臨床病型の中のくすぶり型（広義）に含まれている。ATL の臨床病型は診断時に決定される故，この病名はいずれ認知されると思われるが，未だ一般的ではない。

内科転科時の病歴はリンパ腫型そのもので，皮膚型 ATL の予後が悪いということと符牒を合わせている。一般的に化学療法に抵抗性で，インターフェロンなど biologic response modi-

fien（生物学的反応修飾物質）で良い成績を挙げている例もある。

発言 皮膚科教授 島田眞路

本症例は皮膚科において ATL-皮膚型（皮下腫瘤タイプ）と診断された症例である。本例が ATL であるとの診断は T 細胞リンパ腫であり，HTLV-1 抗体高値であるだけでなく，proviral DNA が単一バンドで認められる点から問題はない。

ただ subtype について議論のあるところである。本例はいわゆる subtype の診断基準からすると，くすぶり型といわざるを得ない。なぜなら末梢血異型リンパ球の数が少なく，他臓器病変としては皮膚のみで，当初リンパ節腫張はなくこの場合くすぶり型とすることになっている。リンパ節の腫大は末期になってあらわれたものである。リンパ節の腫張があるのでリンパ腫型と診断したいのならその時点で（剖検時ではなく）リンパ節の組織をとるべきで，リンパ節の病理診断がないまま，この程度のリンパ節腫張でリンパ腫型とするのは無理がある。リンパ腫型は，通常「リンパ節」が著明に腫大し，これが ATL 細胞の増殖からなるものをいう。

従って城野らが提唱した皮膚型というのが意味をもつ。皮膚型とは従来くすぶり型にしか分類できないが，皮膚病変（紅斑，丘疹または皮下結節）を伴うと予後が一段と悪くなるため，新たに提唱された概念である。本例は皮膚の結節が ATL 細胞からなるリンパ腫を主体とする。従って皮膚型の皮下結節タイプに相当し，皮膚リンパ腫型ともいうべき症例であり，従来の節性リンパ腫のみを target とするいわゆるリンパ腫型と区別しておくのがよいと考える。この皮膚型，特に皮下結節型はリンパ腫型と同じ程度予後が悪いということもつけ加えておく。

発言 放射線科助手 栗山健吾

本症例の皮膚病変は，化学療法に抵抗性を示して，全身皮膚（頭皮，顔面，体幹，四肢）に紅色の隆起性病変としてみられ，一部は滲出液

を伴っていました。そのため、皮膚病変の縮小目的に、11年12月2日から13日にかけて上半身の皮膚に、15日から27日にかけて下半身の皮膚に放射線治療を施行しました。放射線治療には、皮膚表面のみに対し主に照射するため、6 MeV（メガエレクトロンボルト）のエネルギーの電子線を使用し、上半身皮膚に25～30 Gy（グレイ）、下半身皮膚に25 Gy照射しました。

使用した電子線のエネルギーは、6 MeVであり、組織内の飛距離は約2 cmです。剖検の際、皮膚病変に伴ってみられた痂皮、および、手指の腫脹は照射による変化と考えられます。肺には電子線が到着することはほとんど考えられず、肺の病理学的変化（肺胞の肥厚、線維化）には、直接的に影響していないと考えられます。