

[症例報告]

Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma (AITL) の1例

金岡 亜也加^{1*}, 赤松 洋子², 原 礼子¹, 杉山 暁子³, 瀬戸口 美保子⁴¹産業医科大学 医学部 皮膚科学教室²独立行政法人 地域医療機能推進機構 下関医療センター 皮膚科³独立行政法人 地域医療機能推進機構 下関医療センター 血液内科⁴独立行政法人 地域医療機能推進機構 下関医療センター 病理診断科

要 旨：84歳，女性．初診数ヶ月前より全身紅斑が出没していた．初診時，38℃台発熱，意識レベル低下，全身に一部紫斑を混じる粟粒大紅斑が播種していた．WBC(8,200/ μ l)，異型リンパ球(3%)，sIL-2R(4,030U/ml)，CTで全身リンパ節腫大があった．左鼠径リンパ節生検では，リンパ節の構造が破壊され，高内皮細静脈の増生と異型リンパ球の浸潤がみられ，Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)と診断した．AITLは発熱，全身性リンパ節腫脹などの激しい全身症状を呈する比較的稀な末梢性T細胞リンパ腫である．節外病変として，約半数で皮疹を呈し，初発症状の一つとなるが，多彩な臨床像をとり，非特異疹も多く診断に苦慮する場合がある．皮膚病理組織学的所見でAITLの特異所見が得られない場合，リンパ節の特徴的な組織像により診断される．皮疹の遷延，全身症状，異型リンパ球出現など血液検査値の異常が続く場合には，リンパ腫も鑑別として挙げる必要がある．

キーワード：angioimmunoblastic T-cell lymphoma, 皮疹, リンパ節生検.

(2022年1月19日 受付, 2022年3月1日 受理)

はじめに

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)は，末梢性T細胞リンパ腫の一型で，全悪性リンパ腫の2~3%と比較的稀な疾患であり[1]，5年生存率は36%と予後不良である[2]．発熱，全身性リンパ節腫脹などの激しい全身症状を呈する．節外病変として，約半数で皮疹を伴い，初発症状の一つとなるが，多彩な臨床像をとり，非特異疹も多く診断に苦慮する場合がある[3]．皮膚病理組織学的所見でAITLの特異所見が得られない場合，リンパ節の特徴的な組織像により診断される．今回，発熱，全身リンパ節腫脹，全身皮疹を主訴に来院し，左鼠径リンパ節生検よりAITLと診断した1例を経験したので報告する．

症 例

患者：84歳，女性
 初診：2019年3月
 主訴：発熱，全身紅斑
 既往歴：パーキンソン症候群，右大脳髄膜腫術後，水頭症，高血圧，脳底動脈瘤術後，甲状腺機能低下症，虫垂炎，子宮筋腫
 現病歴：初診数ヶ月前より全身紅斑が出没していた．初診1週間前より38℃台発熱，全身紅斑が出現した．尿路感染症の診断で抗生剤が開始され，その後解熱したが，皮疹はさらに拡大し，薬疹疑いで被疑薬は全て中止された．その後も皮疹の改善はなく，初診前日より喘鳴，意識レベル低下を認め，当院へ救急搬送された．
 入院時現症：前額部から両頬部を中心に浸潤を触れる紅斑が広がり，粟粒大の紫斑が混在していた(Figure

*対応著者：金岡亜也加，産業医科大学 医学部 皮膚科学教室，〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1, Tel: 093-691-7445, Fax: 093-691-0907, E-mail: ak---1007@med.uoeh-u.ac.jp

1A). 眼脂が著明で, 眼球結膜充血もみられた. 胸背部には, 境界不明瞭なび漫性の紅斑が播種し, 腹部から両下肢にかけても粟粒大~母指頭大までの紅斑が播種, 一部癒合がみられ, 紅色丘疹が混在していた (Figure 1B). 全身性の浮腫も伴っていた. 両側頸部, 鼠径部には腫大リンパ節を触知した.
臨床検査所見: Hb 12.5 g/dl, Plt 168.0/ $\times 10^3/\mu\text{l}$, WBC 8,200 / μl (Eos 1.0%, Neut 66.0%, Baso 0.0%, Lympho 12.0%,

Mono 16.0%, Aty-ly 3.0%, Myelo 1.0%, Meta 1.0%), 可溶性IL-2R 4,030 U/ml, BUN 8.6 mg/dl, Cre 0.29 mg/dl, AST 19 IU/l, ALT 12 IU/l, LDH 196 IU/l, CRP 1.83 mg/dl, Alb 2.8 g/dl, Na 133 mmol/l, K 4.0 mmol/l, Cl 95 mmol/l
胸腹部単純CT: 頸部, 縦隔, 腸間膜, 鼠径において両側性に腫大リンパ節を多数認め, 脾腫, 両側胸水を伴っていた (Figure 2).
病理組織学的所見(皮膚): 左大腿の浸潤を触れる紅

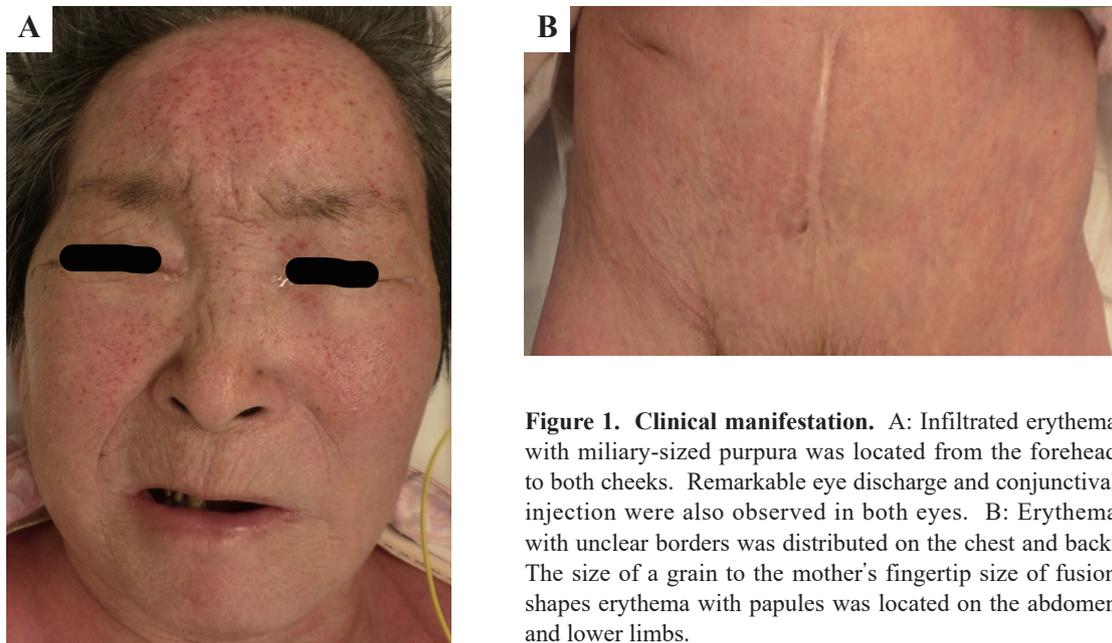


Figure 1. Clinical manifestation. A: Infiltrated erythema with miliary-sized purpura was located from the forehead to both cheeks. Remarkable eye discharge and conjunctival injection were also observed in both eyes. B: Erythema with unclear borders was distributed on the chest and back. The size of a grain to the mother's fingertip size of fusion shapes erythema with papules was located on the abdomen and lower limbs.

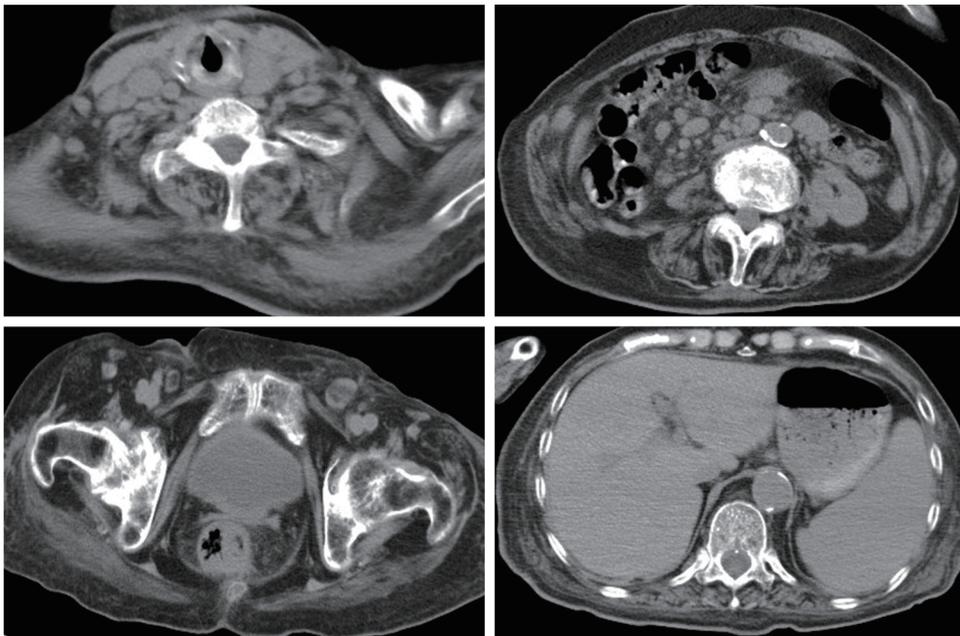


Figure 2. Computed Tomography. Swollen lymph nodes were found in the bilateral neck, mediastinum, mesentery, and inguinal region with splenomegaly.

斑より生検した。表皮に明らかな変化はなく、真皮浅層～深層の血管周囲を中心に、小型～中型のリンパ球浸潤があり、異型細胞は少数であった(Figure 3)。免疫組織染色では、リンパ球はCD3陽性細胞が大半を占め、CD10陽性細胞はごく一部観察されるのみであった(Figure 4 A, B, C)。

病理組織学的所見(リンパ節)：左鼠径よりリンパ節生検を実施した。リンパ節の構造は破壊されており

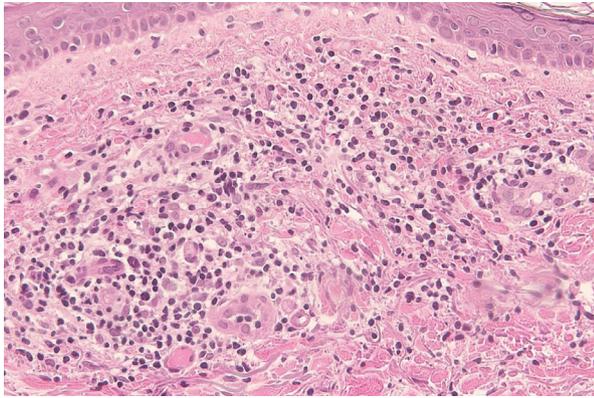


Figure 3. Skin biopsy. Plasma cells and small to medium-sized lymphocytes were infiltrated in the superficial to the deep dermis in addition to a few atypical lymphocytes (H-E staining, ×200).

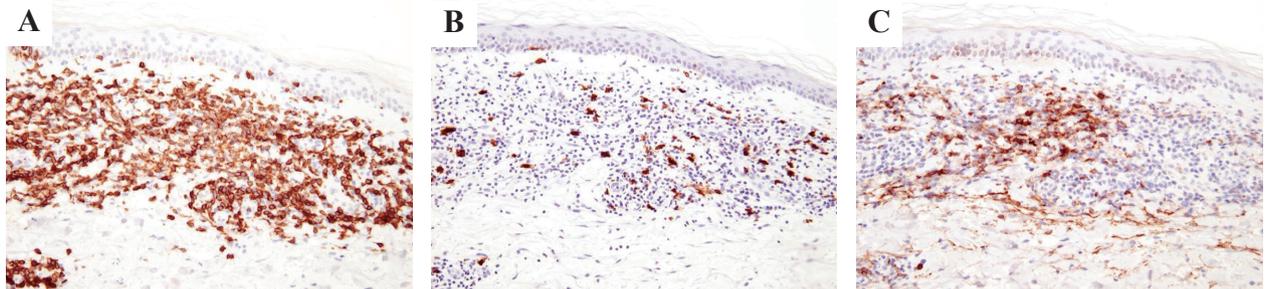


Figure 4. Immunostaining findings. A: CD3, B: CD20, C: CD10. Immunohistochemical staining revealed that most of the lymphocytes were dominantly CD3 immunoreactive cells. CD10-positive cells were also observed in these CD3-positive cells.

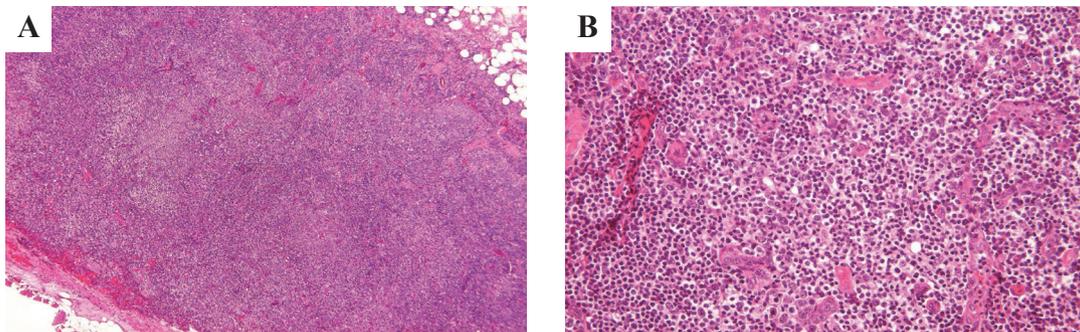


Figure 5. Lymph node biopsies. A: The structure of the lymph nodes was destroyed (H-E staining, ×40). B: Small to medium-sized atypical lymphocytes and large immune blast cells increases. Endothelial cells in enlarged high endothelial venules showed a dendritic growth. Clear cells are gathered around the blood vessels (H-E staining, ×200).

(Figure 5A), 小型～中型の異型リンパ球や大型の免疫芽球が増え、内皮細胞が腫大した高内皮細静脈の樹枝状増生が目立つ。血管周囲に淡明な細胞質を有すclear cellが集簇していた(Figure 5B)。免疫組織染色では、増生する腫瘍細胞はCD3陽性のT細胞で、CD10陽性のものが多くみられた(Figure 6 A, B, C)。

治療および経過：以上の所見より、AITLと確定診断し、皮膚病理像より、皮疹は非特異疹と考えられた。自験例では、緩和的治療を望まれたため、プレドニゾロン10mg/day(0.25mg/kg)と少量での治療を開始したところ、速やかに解熱し、呼吸状態、浮腫など全身症状も次第に改善した。プレドニゾロン開始10日目頃には、皮疹も消退傾向となった。その後は、緩和ケア病院へ転院となり、発熱などの全身状態に応じて、プレドニゾロン10～15mgで適宜増減し調整された。

考 察

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) は、末梢性T細胞リンパ腫の一型で、2008年のWHO分類第4版において、AITLの腫瘍細胞はfollicular helper T cell (T_{FH})由来であると記載された[4]。2016年改訂のWHO分類では、nodal peripheral T-cell lymphoma with

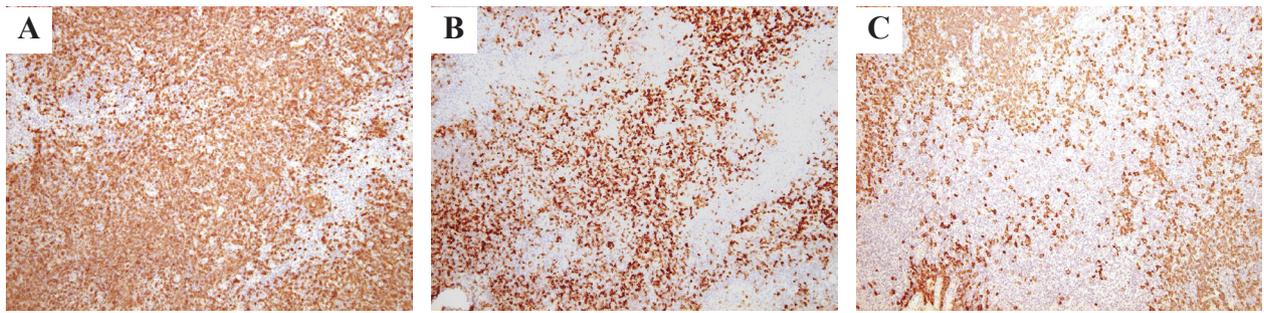


Figure 6. Lymph node immunostaining. A: CD3, B: CD10, C: CD20. Immunohistochemical staining revealed that the growing tumor cells were CD3-positive T cells, and these cells dominantly expressed CD10.

T_{FH} phenotypeに包括されている[5]. 全悪性リンパ腫の2~3%, T/NK細胞腫瘍の約10%を占め[1], 比較的稀な疾患である. 生存期間中央値36ヶ月, 5年生存率36%と予後不良であり[2], 発熱, 全身倦怠感, リンパ節腫脹, 肝脾腫などの激しい全身症状を呈する. 自験例でも, 発熱, 全身リンパ節腫大, 脾腫, 胸水を伴っていた.

AITLでは, 48~58%に皮疹が認められ, 皮疹が初発症状として先行することが多いが[3], その臨床像は非特異的で多彩である. 皮膚病理組織学的所見でAITLの特異所見が得られない場合, リンパ節の特徴的な組織像により確定診断される. リンパ節病理所見としては, リンパ濾胞構造の消失, 高内皮細静脈の樹枝状増生, 異型リンパ球の増殖, 淡明細胞(clear cell)の出現, 濾胞樹状細胞の増殖が特徴である. 免疫組織染色では, 陽性率はそれぞれ, PD1(100~69%), CXCL13(100~77%), bcl6(76~59%), CD10(86~35.3%)[6-8]で, PD1, CXCL13は感度・特異度ともに優れるとの報告があり, 診断に有用とされている. また, 自験例では実施できていないが, 皮膚組織のTCR遺伝子再構成の検索も有効である[9]. 自験例では, リンパ節生検より, 腫瘍細胞はCD10陽性であり, 特徴的な病理組織像が確認された.

本邦において, 皮疹を伴ったAITLで論文報告された症例は, 調べ得た限りで自験例を含め24例であった[10-32]. 60代前後の中高年に多く, 男性に多くみられた. 生検部の皮疹の性状の内訳は, 紅斑が17病変ともっとも多く, 次いで, 紫斑, 結節の順であった. 皮膚の病理組織像は, 血管周囲リンパ球浸潤がもっとも多く, その他, びまん性リンパ球浸潤, 白血球破砕性血管炎などがみられたが, 異型リンパ球が確認されたのは15例であり, 結節, 紅斑において異型リンパ球の陽性率が高い傾向にあった. 診断に重要となる病理組織学的特徴は, 皮膚を含む節外病変では欠如することが多いため, 皮膚からの確定診断は困難であるといわれている[33].

自験例では, 浸潤を触れる紅斑より皮膚生検し, 血管周囲リンパ球浸潤がみられたが, 皮膚組織でのCD10陽性の異型リンパ球はわずかであり, AITLの非特異疹と考えられた. また, 紅斑は, 消退再燃をくり返すことも多いとされており[34], 自験例も初診数ヶ月前より紅斑の出現・消退をくり返していたことから, この皮疹もAITLに関連していた可能性が考えられる. 治療は, 標準的な治療法は確立されていないが, 通常, CHOP療法, THP-COP療法などの多剤併用化学療法が行われる[2]. 治療によって寛解しても早期に再発し, 免疫異常に随伴する日和見感染での死亡率が高く予後不良である[2]. 自験例では, 緩和的治療を望まれたため, プレドニゾロン10mg/day(0.25mg/kg)と少量での治療を行い, 全身症状および皮疹が軽快した.

薬疹やウイルス性発疹症が疑われるような臨床像において, 稀ではあるが, AITLも鑑別として考えられ, 早期発見の手がかりとなることもある. 生検, 画像検査, 免疫組織化学的検査などを積極的に実施することが重要であると考えた.

利益相反

なし

その他

本論文の主旨は第71回日本皮膚科学会西部支部学術大会(2019年9月7日, 高知市)で発表した.

文献

1. Chihara D, Ito H, Matsuda T *et al* (2014): Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol* 164 (4): 536-545

2. 本告匡, 谷田部恭 (2014): 血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫. リンパ腫アトラス. 改訂・改題 第4版(大島孝一, 他, 編), 文光堂, 東京 pp 216-218
3. Dogan A, Attygalle AD & Kyriakou C (2003): Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 121 (5): 681-691
4. Dogan A, Gaulard P, Jaffe ES, et al (2008): Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma, WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. IARC Press, Lyon 309-311
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA *et al* (2016): The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127 (20): 2375-2390
6. Dorfman DM, Brown JA, Shahsafaei A & Freeman GJ (2006): Programmed death-1 (PD-1) is a marker of germinal center-associated T cells and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 30 (7): 802-810
7. Miyoshi H, Sato K, Niino D *et al* (2012): Clinicopathologic analysis of peripheral T-Cell lymphoma, follicular variant, and comparison with angioimmunoblastic T-Cell lymphoma: Bcl-6 expression might affect progression between these disorders. *Am J Clin Pathol* 137 (6): 879-889
8. Dupuis J, Boye K, Martin N *et al* (2006): Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-Cell lymphoma (AITL): A new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T Cells. *The Am J Surg Pathol* 30 (4) 490-494
9. Martel P, Laroche L, Courville P *et al* (2000): Cutaneous involvement in patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia: A clinical, immunohistological, and molecular analysis. *Arch Dermatol* 136 (7): 881-886
10. 嵯峨賢次, 本間光一, 加藤光子(1983): 皮膚に形質細胞と免疫芽細胞の著明な浸潤を認めたAngioimmunoblastic Lymphadenopathy の1例. *皮膚科の臨床* 25 (13): 1305-1310
11. 加藤哲子, 小関伸, 吉川賢一, 他(1997): Angioimmunoblastic T-cell lymphoma の1例. *皮膚科の臨床* 39(10): 1587-1590
12. 大津孝枝, 長尾洋, 松岡孝, 國友忠義, 今城健二, 吉野正(1998): 多彩な皮疹, 高IgE血症, 好酸球増多を伴ったAngioimmunoblastic T-cell Lymphoma の1例. *皮膚科の臨床* 40 (11): 1763-1766
13. 川内麻美子, 清水昭彦, 古賀哲也, 利谷昭治 (1998): 全身の紅斑が先行したAngioimmunoblastic T-cell lymphoma (AILD). *西日本皮膚科* 60 (4): 483-486
14. Sugaya M, Nakamura K, Asahina A & Tamaki K (2001): Leukocytoclastic vasculitis with IgA deposits in angioimmunoblastic T Cell lymphoma. *J Dermatol* 28 (1): 32-37
15. 芝木光, 小池且弥, 里梯子, 櫻井宏治, 坂井博之, 今井陽俊(2002): 特異疹を伴ったAngioimmunoblastic T-cell Lymphoma の1例. *旭川厚生病院医誌* 12 (1): 53-57
16. 中村哲史, 山本明美, 高橋英俊, 他(2002): Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma の1例. *皮膚科の臨床* 44:15-19
17. 内野ゆり, 福丸圭子, 児玉京子, 児浦純義, 太良光利, 花田正明(2002): Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma (AILD) の1例. *西日本皮膚科* 64 (6): 722-725
18. 早川郁子, 中條園子, 川原繁, 瀧口哲也, 福島俊洋 (2003): Angioimmunoblastic T-cell lymphoma の1例. *臨床皮膚科* 57 (6): 519-522
19. 菊池智(2003): 【皮膚科医のためのリンパ腫の病理・遺伝子診断マニュアル】AILDの病態と診断. *Derma* (71): 53-60
20. 小林真己, 大西善博, 藤本典宏, 吉永英司, 多島新吾(2005): 再燃時特異疹を生じた血管免疫芽球T細胞リンパ腫の1例. *皮膚科の臨床* 47 (6): 882-885
21. 永尾麻由子, 齊藤敦, 中須一郎, 原田昭一郎, 出月健夫, 五十嵐敦之(2006): Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma の1例. *皮膚科の臨床* 48(5):697-699
22. 勝野正子, 岡野絵里子, 戸倉広一, 他(2000): 【リンフォーマ・白血病】中毒疹が初発症状であった血管免疫芽球性T細胞リンパ腫. *皮膚科の臨床* 42 (4): 567-570
23. 新田悠紀子, 倉橋直子, 小池文美香, 他(2007): 特異な皮疹を呈したangioimmunoblastic T-cell lymphoma の2例. *臨床皮膚科* 61 (9): 673-678
24. 時田智子, 藤島行輝, 沼岡英晴, 及川隆喜, 笹生俊一, 赤坂俊(2009): 紅斑が先行したangioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) の1例. *臨床皮膚科* 63(8): 597-601
25. 花輪書絵, 出口順啓, 安藤典子, 他(2010): AGEPを伴ったangioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)

- の1例. *Skin Cancer* 25 (2): 150-156
26. 鈴木規弘, 鈴木大介, 藤田淳史, 他(2011): 中毒疹様皮疹, 多クローン性高ガンマグロブリン血症, 骨髓浸潤を伴った angioimmunoblastic T-cell lymphoma の1例. *Skin Cancer* 26 (2): 134-138
 27. 小藺可奈, 山村和彦, 増野年彦, 古江増隆, 麻奥英毅, 藤原恵 (2012): 皮疹を伴った Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma の2例. *西日本皮膚科* 74 (4): 399-404
 28. 楠葉展大, 大橋理加, 辻岡馨(2012): A case of angioimmunoblastic T cell lymphoma associated with paraneoplastic acral vascular syndrome. *臨床皮膚科* 66 (6): 452-456
 29. 新井崇, 谷津璃恵, 室繭子, 三橋善比古, 坪井良治 (2014): 【網状を呈する皮膚疾患】<臨床例> 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫を合併したIgG4関連疾患 網状皮斑と壊死性血管炎を呈した例. *皮膚病診療* 36 (3): 263-266
 30. 猪熊大輔, 古口華子, 渡邊美佳, 菊地一博, 土屋喜久夫, 清水聡子, 坂井俊哉, 柳内充, 辻隆裕, 深澤雄一郎(2014): 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫の1例. *臨床皮膚科* 68(7): 535-539
 31. Saito K, Okiyama N, Shibao K, Maruyama H & Fujimoto M (2016): Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mimicking dermatomyositis. *J Dermatol* 43 (7): 837-839
 32. 箕輪智幸, 柳澤健二, 加賀谷真起子, 高橋博之, 井端淳, 後藤田裕子(2018): Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma の1例. *西日本皮膚科* 80 (1): 38-44
 33. Ortonne N, Dupuis J, Plonquet A *et al* (2007): Characterization of CXCL13+ neoplastic t cells in cutaneous lesions of angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL). *Am J Surg Pathol* 31 (7): 1068-1076
 34. Schmuth Matthias, Ramaker Jutta, Trautmann Christoph *et al* (1997): Cutaneous involvement in prelymphomatous angioimmunoblastic lymphadenopathy. *J Am Acad Dermatol* 36 (2, Part 2): 290-295
-

A Case of Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma (AITL)

Ayaka KANEOKA¹, Yoko AKAMATSU², Reiko HARA¹, Akiko SUGIYAMA³ and Mihoko SETOGUCHI⁴

¹ *Department of Dermatology, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan*

² *Department of Dermatology, Japan Community Health Care Organization, Shimonoseki Medical Center. Kamishinchi, Shimonoseki 750-0061, Japan*

³ *Department of Hematology, Japan Community Health Care Organization, Shimonoseki Medical Center. Kamishinchi, Shimonoseki 750-0061, Japan*

⁴ *Department of Pathology, Japan Community Health Care Organization, Shimonoseki Medical Center. Kamishinchi, Shimonoseki 750-0061, Japan*

Abstract : A 84-year-old female noticed erythema over her whole body for several months and was referred to our department for evaluation of her skin eruption. A physical examination revealed millet-sized erythematous papules and macules all over her body, a high body temperature, and a decreased level of consciousness. A laboratory examination showed an elevated white blood cell count (8200/ μ l), atypical lymphocytes (3%) and sIL-2R (4030U/ml). Computed Tomography showed systemic lymphadenopathy. A lymph node biopsy taken from the left inguinal lymph node revealed destruction of the lymph nodes, enlargement of the high endothelial venules, and atypical lymphocyte infiltration. Based on the clinical findings and laboratory examination, we diagnosed angioimmunoblastic Tcell lymphoma (AITL). AITL is a relatively rare peripheral T-cell lymphoma with severe systemic symptoms such as fever and lymph node swelling. While approximately half of all cases experience skin symptoms, which are one of the initial symptoms, it is difficult to determine the diagnosis due to the various clinical features or many non-specific rashes. We should keep in mind a differential diagnosis of lymphoma in cases of the presence of persistent eruption, systemic symptoms, and the existence of atypical lymphocytes in peripheral blood.

Key words: angioimmunoblastic T-cell lymphoma, erythema, lymph node biopsy.