

末期腎疾患の65歳の老人が、下肢の怪我と搔痒を伴うびまん性の発疹のため救急外来を訪れた。

その患者は末期の腎不全をかかえ、透析を必要とする状態で、不健康であった。このプレゼンテーションの2年前、腎生検の病理検査にて尿細管の萎縮と間質の線維化を伴う進行した糸球体硬化症が明らかになった。

また、このプレゼンの6か月前、この病院の評価では重度の高血圧、高カリウム血症、抗窒素血症が明らかになった。そして、血液透析が開始となった。このプレゼンの3か月前、移植に対する初期評価は、11年前に二次梅毒の診断を受けていたことを示した。(これは1:2稀釈下におけるRPR試験陽性、脳脊髄液分析陰性といった結果に基づいている。)そしてそのため、1週間にペニシリンGを3回投与された。このプレゼンの4年前に施行されたフォローアップのRPR試験は、非反応であった。A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルスの血清学的検査は防御免疫に一致する結果となった。試験はC型肝炎ウイルス・ヒト免疫不全ウイルス1、2型陰性であり、HTLV1陽性であった。他の試験結果はtable 1に示す。

その後まもなくその患者はオキシコドンに関連があると考えられる前腕の皮疹に気付いた。そして彼は新しい透析瘻孔の位置に関連する痛みを受け取った。このプレゼンの3週間前に移植前評価のためこの病院の感染症専門外来を受診した。彼はここ最近発熱、悪寒、体重減少等なく、アトピー性皮膚炎、乾癬、または同様の湿疹等の既往がないことを報告した。検査上、バイタルは正常であった。貨幣状、落屑状、プラーク状の病変が体幹、腕、足に存在し、両側鼠径リンパ節腫脹があった。他に異常を示すことはなかった。RPR試験は1:1希釈反応であった。皮膚科医による評価が保留されているため、腎移植は延期された。翌3週間の間、発疹は胴体、腕、足のより広範囲に出現し搔痒を伴い進行した。このプレゼンの3日前、皮膚科のコンサルトを待っている間に、右足と左肩を転んで傷つけた。三日後、荷重とむくみを伴う痛みのため、この病院の救急に来院した。

患者は高血圧、大動脈二尖弁、上行、起始部の大動脈瘤があった。このプレゼンの13年前、彼は胸部Xp異常なし、ツベルクリン反応陽性であった。また、2年の間、意図しない13kgの体重減少があった。彼の処方薬は、オキシコドンであり、ほかにアセトアミノフェン、アルシトリオール、酢酸カルシウム、クロニジン、ジルチアゼム、ラベタロール、アトルバスタチン、セルトラリン、エルゴカルシフェロール、ビタミン、そして、透析中はエポエチンアルファであった。また、局所的にエモリエントと5%リドカインパッチも適用した。彼は自分の薬物・食物アレルギーの有無は把握していなかった。彼はハイチで生まれ、30年前にアメリカへ移住していた。彼は既婚者で、医療施設での仕事を退職していた。彼は20年前に禁煙する前15年間喫煙しており、アルコールや違法ドラッグの使用歴はなかった。彼の両親は80歳代で亡くなり、兄弟や子供は健在していた。皮膚がんや他の皮膚疾患の家族歴はなかった。

検査上、バイタルサインは正常であった。右足は紅斑があり、熱感の増強、圧痕を伴わない浮腫が内側近位部足に存在し、内側膝下に圧痛点があったものの、血栓性静脈示唆する所見

はなかった。びまん性の発疹が、胴体、腕、足に存在していた。残りの検査は正常であった。カルシウム、リン、マグネシウムの血中濃度は正常であった。他の検査結果はtable 1に示す。膝と脚のXp検査では、骨折や脱臼を疑う所見はなかった。脚の非侵襲性血管研究では、深部および表在性の静脈血栓症の証拠を示さなかった。バンコマイシンは静脈内に投与された。

その患者は、この病院の観察室に入院となった。皮膚科医による検査において、皮膚タイプはフィッツパトリックタイプIVであった。大きく、茶色で、薄く、平たい丘疹は広がっており、たいてい多角形のプラークに融合される。粉末試料と時折分厚い鱗屑が首、腕、腋窩、手首、手背、体幹、大腿前部、脚にみられた。腋窩のプラークのしわが両側にみられた。複数の薄い茶色斑が手のひらや少数足の裏にもみられた。殿部と性器部は免れていた。

そして診断が行われた。

このハイチ出身の65歳の男性は、梅毒の既往があり、また透析を必要とする末期の腎障害の既往、体幹・腕・脚に搔痒を伴うプラークの存在、また同様に体重減少、リンパ節腫脹、HTLV-1感染もみられた。この患者の既往と症状から、丘疹鱗屑状の皮疹の鑑別診断には炎症性疾患、感染症、癌が含まれる。

炎症性疾患

扁平苔癬は、誇張された皮膚斑と規模からもこの患者にまず考えられる炎症性皮膚疾患である。扁平苔癬に関連付けられている病変は、通常多角形で紫、搔痒、平たい丘疹、斑であり、この患者にみられるものはこれらに類似していた。ケプネル現象(すなわち外傷部位での病変の出現)は扁平苔癬の患者や、病変の線形分布の結果みられる。屈筋面と粘膜が一般的に関与しているが、病変はまた発疹性でありうる。

苔癬型薬疹に関連する病変は扁平苔癬のそれらに類似するが、たいてい写真に描かれるような領域にみられる。苔癬型薬疹の原因になりうる薬にはこの患者が飲んでいたラベタロールがある。これらは組織学的に区別をすることが可能である。

サルコイドーシスに合併した皮膚病変はうろこ状の丘疹、斑などさまざまな形態で発生する。病変を一般化してしまう可能性があるが、皮膚サルコイドーシスは傷跡、鼻孔や口唇に沿ってよく発生する。皮膚生検の病理結果で、むき出しの肉芽腫が真皮内にみられる。サルコイドーシスの患者で典型的にみられるのは肺門部リンパ節腫脹である。この患者は両側鼠径部リンパ節腫脹があり、サルコイドーシスと関連するかもしれないが、この診断は今回おそらく可能性が低いようである。

乾癬と関連する病変はたいてい分画化され角化されるピンクのうろこ斑である。乾癬は伸筋の表面部または摩擦部で最もよくみられるが、重症の場合広範囲に広がり、ラベタロールのようなβブロッカーを含む薬物によっても誘導されうる。この患者にみられた手のひらと足の裏の病変は乾癬の患者にみられるし、同様に異汗性湿疹にもみられる。異汗性湿疹は、通常搔痒、広範な貨幣状湿疹、あるいはアトピー性皮膚炎を伴う。この患者にはアトピー性皮膚炎の既往はなかったし、リンパ節腫脹がこの診断とは一致しない。

手の平に発疹を患っている患者は、第二期梅毒の可能性を考えなければならない。この患者は第二期梅毒になり(脳脊髄液分析では陰性)、ペニシリンによって適切な治療を受けた経験がある。続いて、彼は RPR テストを受け、陰性の結果が出た。それは治療が成功したことを意味していた。しかし、このプレゼンテーションの少し以前に、僅かながら検出可能な力価が RPR で出た。そして、トレポネーマ抗体吸収テストは陽性だった。トレポネーマに特化した抗体のテストは生命に対して陽性のままであるか、この場合は最も過去の感染を示すことが予測された。しかし、RPR 力価の非反応性から反応性の 1:1 の希釈までの増加は、治療の失敗(かつこの中不明)、再感染あるいは、誤った陽性テストを意味していた。RPR テストはトレポネーマテストではないため、RPR 力価は、他の感染所症、自己免疫疾患、癌を含むある無関係の条件によって、不当に高められ得る。

ENL は、ボーダーライン(?)とハンセン病の治療中に起こる免疫-複雑反応であり、痛みを伴うリンパ節症を含む全身の症状と併せて、発疹性、紅斑性の伝染病と小さなこぶという形で現れ得る。しかし、この患者はハンセン病の経歴は無く、またハンセン病の治療も受けておらず、これらの要素はこの診断結果を無視するものとなった。

主な皮膚の t 細胞リンパ腫

主な皮膚の t 細胞リンパ腫は掻痒性または発疹性の伝染病によって現れ得る。それはたいてい臀部や他の画像にはない場所で起こり、徐々に表れる。主な皮膚の t 細胞リンパ腫には、菌状息肉腫(最も一般的)、主な未分化の大細胞リンパ腫、主な皮膚のガンマーデルタ t 細胞リンパ腫、そして主な皮膚の攻撃的な表皮性の t 細胞リンパ腫を含むいくつかの種類がある。菌状息肉腫は斑点、発疹、腫瘍によって現れ、そして進行するとリンパ節と内臓も含むようになる。生検標本のテストでは、苔癬様のリンパ腫がみられた。この患者の場合、脇の下を含め、しわの寄った感染症は、肉芽腫性のたるんだ肌を連想させる？それは稀に見る菌状息肉腫の亜種で、腋の下と股の下の付け根のしわの中の垂れ下がったプラークと関連づけられる。肉芽腫性のたるんだ肌の患者の中では、組織学的な調査は異型細胞の真皮への浸透を明らかにした。

リンパ腫

この患者は主に腕と足に、掻痒性の発疹性の伝染病の激しい発病を提示した。それは菌状息肉腫にとっては軽く変則的なプレゼンテーション(症状?)だった。しかし、htlv の感染者の場合、我々はアダルト t 細胞ルケミアリンパ腫の可能性を考えなければならない。それは菌状息肉腫と識別するのが臨床的にも組織学的にも難しいが、より激しく、画像にある場所に起こる。アダルト t 細胞ルケミアリンパ腫は手の平への関与している。

アダルト t 細胞ルケミアリンパ腫の臨床的な異型は激しく、リンパ節で慢性的にくすぶっている。激しい異型を伴う患者は典型的に、一般化されたリンパ節症、肝脾腫、肌の損傷、末梢血液の関与、カルシウム過剰血を示した。くすぶっている慢性的な異型を患う患者(?)は、主に、肌の損傷、血液の欠乏、臓器肥大の欠乏がみられる。診断は、細胞学または組織学の、リンパの癌と htlv-1 の抗原に対する抗体が存在するという証拠、そして、普通では

ない末梢血液のリンパ球が存在するときである。htlv-1 はレトロウイルスであり、直接的に発がん性になるかわりに、アダルト t 細胞ルケミアリンパ腫へと続く、癌の前段階を誘発すると思われる。

他の考え

主な皮膚の B 細胞リンパ腫は、最も一般的に、単独または、グループのプラム色のこぶが、現れる。発見したことは、この患者の提案とは一致しなかった。激しい骨髄またはリンパの皮膚に関する白血病は広範囲の丘疹と伝染病と紫に繋がる。もし患者が血小板減少症ならば、紫はこの患者にはみられなかった。

・臨床診断

原発性皮膚 T 細胞リンパ腫

・ Dr MAYRA E. LORENZO's Diagnosis

成人 T 細胞リンパ腫

(Pathological discussion)

Dr.tosalynn

右前腕からの 3mm 大のパンチ生検をし、多発性丘疹と厚い鱗屑を伴った斑点の病歴があった。生検組織の切片では、非典型的な小〜中サイズの核の形も不整な単球浸潤を認め、真皮や表皮中に小集団を作っていた。その所見からは、表皮親和性と Pautrier 微小膿瘍を唆唆する。それらの細胞には染色体の凝集、核小体、好酸性細胞質を認める。免疫組織染色法では CD20・CD30 陰性でわずかに CD 2 陽性の CD3+CD4+CD5+CD8-Tcell からなる非典型的なリンパ球の集積が見られた。スピロヘータに対する免疫組織染色では何も見つからなかった。

表皮・真皮中の CD4+CD8-優位の非典型的な Tcell と Pautrier 微小膿瘍の存在から、細胞形態学に基づき皮膚合併症のある T 細胞リンパ腫と診断された。しかし、これらの病理学的所見は菌状息肉腫の診断と一致していたが、患者が HTLV-1 に感染していることが分かり、皮膚症状を伴う成人 Tcell 白血病の診断となった。

他の型の皮膚症状を伴う成人 Tcell リンパ腫によく似ているため、特に菌状息肉腫では診断が難しい。成人 Tcell リンパ腫の患者の皮膚生検では、最初は菌状息肉腫の診断となりやすい。菌状息肉腫ではなく、成人 Tcell リンパ腫の皮膚のパッチや皮疹の所見からは CD25 の発現増加と露光部のパッチ、皮疹を認める。

この患者で CD25 免疫染色を行ったところ、陽性であった。さらなる手がかりは、皮膚生検で比較的純粋な腫瘍性の Tcell 浸潤が認められたこと(非腫瘍性のリンパ球、組織球、好酸球、好中球などいろいろな細胞がなかった)、急速な臨床所見の進行であり、菌状息肉腫では普通は認めないものであった。慢性的な緩徐発症の成人 Tcell リンパ腫の亜型とする診断は最も困難であっただろう。

成人 Tcell リンパ腫の疑いが高いにも関わらず、HTLV-1 の多い地方の患者の血清試験では、成人 Tcell リンパ腫も菌状息肉腫の患者も HTLV-1 陽性となるかもしれない。したがって、HTLV-1 に感染しているこのような患者では、成人 Tcell リンパ腫の正確な診断には、皮膚の PCR でプロウイルス DNA が組み込まれていることを証明する必要がある。

この患者が HTLV-1 に感染していると分かると、HTLV-1 プロウイルス DNA 試験のため国立癌研究所の DrJaffe に皮膚生検を送り、結果は陽性だった。PCR によってクローナル T 細胞受容体遺伝子の再編成が起きていることも分かった。追加の情報に基づき、この症例では成人 Tcell リンパ腫の診断が確定した。末梢血リンパ球のフローサイトメトリーがその後行われ、CD2,CD5 が少ない異常な CD4+CD7-Tcell が 5% 見つかり、それは腫瘍性 Tcell の早期併発症と一致する所見だった。同時に行われた末梢血スメア試験では、分葉核分裂中の珍しいリンパ球が見られた。菌状息肉腫は皮膚合併症のある T 細胞リンパ腫の約 65% を占めるが、一方で成人 Tcell リンパ腫が占める割合は 1%未満である。菌状息肉腫の有病率は、アフリカ系アメリカ人で最も高い。HTLV-1 関連成人 Tcell リンパ腫は、HTLV-1 が風土病となっている地域(カリブ海沿岸、日本の南西部、南アメリカの一部、アフリカ中部)の患者に最も高頻度に見られる。また、アメリカ合衆国で認められるものは、たいてい風土病の地域からの移民である。菌状息肉腫の患者は数年の経過の中で何度も皮膚生検を受けることが多いが、これはアトピー性皮膚炎・乾癬・薬剤性皮膚炎など非腫瘍であ

ると誤診される可能性があるためである。T 細胞性リンパ増殖性疾患という診断が正しい場合でも、病理検査だけでその亜型を決めることは難しい。特に、菌状息肉腫の組織形態学の特徴は、成人 Tcell リンパ腫とほぼ区別できない。そして、それは全身疾患であり、原発性の皮膚疾患ではない。したがって皮膚合併症のある T 細胞リンパ腫の正確な診断をするためには、臨床・検査・病理の相関性が必須である。

Discussion of Management

Dr.jeffrey

この患者の臨床症状・HTLV-1 陽性・皮膚生検結果を基に考えると、診断はくすぶり型か慢性型の成人 Tcell リンパ腫に最も一致した。ポジトロン CT を施行すると、リンパ節腫脹が小さい結節のヤフルオロデオキシグルコース活性 (FDG-PET) で軽度上昇を認め、ある所見はその慢性型亜型により一致するものであった。血清 LDH は軽度上昇し 441U/L で、この所見も慢性型の亜型に一致するものである。末梢血フローサイトメトリーでは異型 T 細胞は低値を示し、これはくすぶり型でも慢性型でも当てはまるものである。

成人 Tcell リンパ腫は北アメリカとヨーロッパでは稀な疾患であるが、アジアとカリブ海の発症率は著名に高く、ここは HTLV-1 感染の有病率と直接的に関係している。HTLV-1 は潜伏期が長期であり、若い時にウイルスに曝露した患者ほどその影響が大きい。成人 Tcell リンパ腫には 4 つの亜型(急性、リンパ腫、慢性、そしてくすぶり型)があり、臨床経過と予後に関係する。すべての亜型で皮膚合併症を高率に起こす。くすぶり型と慢性型は骨髄合併症はなく、末梢血の合併症は低レベルである。この症例では、軽度リンパ節腫脹と LDH の軽度上昇が慢性型に一致する。

一般的にくすぶり型か慢性型の成人 Tcell リンパ腫患者の中では、経過観察では予後不良である。リンパ腫型以外の成人 Tcell リンパ腫の患者では、化学療法では典型的に予後不良である。加えてこの患者では年齢と根底の腎疾患のため化学療法による予後は悪い。新しい治療法は HTLV-1 ウイルスをターゲットにした治療を含め、化学療法より良い点が多いだろう。化学療法に加えてジドブジンとインターフェロンの抗ウイルス療法の小規模研究では、奏功率が良くなり、これは有害作用を管理できることと関連していた。この患者のために、腎機能に応じ調節して日に 3 度のインターフェロン α とジドブジンの抗ウイルス薬投与を推奨した。私の知る限り、管理の助けとなる前向き臨床研究のデータはないが、この治療法での 5 年生存率は 100% とのメタ分析データはある。この患者では治療で有害作用も副作用もなく、4 週間後にはペグインターフェロン治療に切り替わった。痒痒感は改善したが、皮疹は持続した。

Dermatologic Management

Dr.Joi 成人 T 細胞リンパ腫の患者の約 50% は、パッチ、斑、丘疹、小結節、腫瘤、紅皮症や紫斑のような幾つかの皮膚合併症を持っている。パッチ、斑のある患者より腫瘤、紅皮症の合併した患者の方が生存率が低く、皮膚病変は予後に重要である。急性型かリンパ腫型の成人 T 細胞リンパ腫患者では、皮膚合併症が生存率の低下と関連する。

慢性型とくすぶり型の成人 T 細胞リンパ腫の全身療法に加え、ステロイド外用や narrow-band UVB、ソラレン UVA、放射線といった皮膚の治療法を含めた他の治療の選択肢を考慮する。インターフェロン α とジドブジン、ステロイド外用でこの患者の状態は部分的に良くなったが、narrow-band UVB 光線療法を引き続き行った。最も最近のフォローでは、光線療法が始まってから皮膚症状がかなり改善し、残存していた痒痒感が完全になくなったと記載があった。成人 T 細胞リンパ腫の診断の後移植リストから彼は除外され、血液透析を受けて続けている。

Anatomical Diagnosis : 成人 T 細胞リンパ腫