

症例報告

Dr. Max W. Adelman (医学) : トウレット症候群と水頭症のための脳室腹腔シャントがある45歳の男性が、頭痛および発熱のためにこの病院に入院した。

彼は入院3日前までは何もなかったが、重度のびまん性のひどい頭痛で目を覚ました。その痛みは24年前の脳室腹腔シャントの機能不全と関連していた痛みと似ていた。患者はイブプロフェンを服用したが、症状緩和されなかった。発熱、食欲不振、疲労、軽度の吐き気も発症した。入院前の夕方、彼は精査目的で別の病院の救急部に紹介となった。

頭痛のスケールは8/10であり、体温37.6°C、脈拍88、血圧96/56 mm Hg、呼吸数16、SpO₂:97%(RA)だった。全身状態は悪くなく、一般的なフィジカルは正常であった。検査結果をtable1に示す。画像検査もされた。

Dr. Efrén J. Flores : 単純頭部CTでは、頂部を横切って頭皮の左側を下方に通って第3脳室のすぐ上で終わる脳室腹腔シャントが見られた。水頭症の証拠はなかった。側脳室の前角は明瞭ではなく、右側脳室は側方後頭部の脳軟化やdensityの低い領域に隣接した目立った下角を有していた。さらに、脳室腹腔シャントの位置および機能を評価するために撮られたレントゲンでは、左胸郭にシャントカテーテルのいくつかの残骸が映り、右臍部には大きなマスを示した。

Dr. Adelman : アセトアミノフェンを経口投与し、生理食塩水、フェンタニルおよびオランダセトロンを静注した。翌日、患者は加療目的に救急車でこの病院の救急部に搬送された。

患者が救急車にいる間、体温は39.2°Cに上昇し、頭痛は持続し、モルヒネが投与された。救急部に到着した際、患者の頭痛は改善傾向にあった。数週間前、彼は周辺視力が不十分で運転免許証の視力検査に合格しなかった。彼はトウレット症候群と、小児期からの脳室腹腔内シャントで管理されている水頭症に関連した後頭蓋窩の嚢胞を有していた。シャントの置き換えは5回行われ、最新のものは、シャントの故障のため24年前に実施されていた。彼は投薬を受けておらず、アレルギーもなかった。彼はニューイングランドでガールフレンドと一緒に住んでおり、造船業に勤めていた。彼は屋外で時間を過ごし、ネイチャーガイドとしてアルバイトをしていた。ガールフレンドは一人で、週平均4本のビールを飲み、タバコや違法薬物を使っていなかった。彼は最近、ニューイングランドの外を旅しておらず、病気の人との接触や、ダニに噛まれたりもなかった。癌の家族歴もなかった。

検査では、体温39.2°C、脈拍81、血圧は121/79 mmHg、呼吸数20回、SpO₂:95%(RA)であった。左同名半盲があった。残りの一般的な検査は変化なしだった。検査結果をtable1に示す。

モルヒネおよびロラゼパムを静脈内投与し、左側臥位で腰椎穿刺を行った。圧は24 cmH₂Oであり、脳脊髄液は無色透明で、タンパクは124 mg/dl (基準範囲5~55)、グルコースは49 mg/dl (2.7 mmol/l; 50~75mg/dL(2.8~4.2mmol/L))、1μLあたり3つの有核細胞を認め、血球はなかった。グラム染色では微生物を認めず、細菌培養のために検体を送った。他の検査結果をtable1に示す。血液培養の結果から、バンコマイシン、セフトリアキソンおよびアシクロビルを静脈内投与した。患者は病院に入院し

た。

次の朝の身体検査では、頸部、耳下腺部、鎖骨上、腋窩、および鼠径部に非圧痛性リンパ節腫脹が認められた。脾臓は拡大せず、体温は36.4°C~38.0°Cの範囲であった。検査に変更はなかった。検査結果をtable1に示す。尿検査では、混濁あり、琥珀色、比重1.017、pH5.0、ウロビリノーゲン2+だった。寄生虫に対する末梢血スメアは陰性であった。さらに画像検査が行われた。

Dr.Flores：腹部超音波検査では、リンパ節腫大と思われる膜頭部に隣接するいくつかの無血管性低エコー性病変と左下腎杯に外方増殖性の低エコー病変（直径2cm）が見られた。胸部の単一ビューのX線写真（figure1A）では、左側に脳室腹腔シャントカテーテルの断片が見られた。加えて、縦隔の拡大および両側肺門部の結節性肥厚が認められた。これらの所見は、縦隔および両側性の肺門リンパ節腫脹と矛盾しない所見だった。

その後、胸部~骨盤腔の経口及び経静脈的に造影CTが入院後行われた（figure1B~1G）。軟部組織条件で撮られた胸部画像では、前血管、大動脈肺動脈、右傍気管、および右下傍気管領域を含むいくつかの縦隔リンパ節腫脹を認めた。肺野条件での胸部の画像では右中葉のボリューム低下と気管支を部分的に狭窄させ、右中葉の気管支を部分的に閉塞する右肺門リンパ節腫脹による無気肺を示した。軟部組織条件での腹部および骨盤の冠状断画像では、広範な後腹膜および左鼠径リンパ節腫脹を認め、水平断では後腹膜および左外腸骨リンパ節腫脹と浸潤性左腎病変を認めた。

Dr.Adelman：バンコマイシン、セフトリアキソン、アシクロビルは中止となった。頭痛、発熱は継続した。モルヒネとアセトアミノフェンを投与し、症状緩和した。

入院3日目、患者は気分が悪くなり、寝汗をかいた。38.3°Cの熱は続いていた。検査結果をtable1に示す。血液病理学者による末梢血スメアの評価を依頼され、フローサイトメトリーが実施された。

Dr.Aliyah R. Sohani：末梢血スメア（figure2A、2Bおよび2C）では、丸や不整な核を持つ異形リンパ球が見られ、いくつかは核小体を持ち、細胞質に富んでいた。さらにその中の少数には細胞質顆粒が見られた。形質細胞様のリンパ球および時折形質細胞も見られた。芽球は見られなかった。好中球のいくつかには顆粒が少なく、巨大血小板も見られた。末梢血のフローサイトメトリーでは35%のリンパ球、6%の単球、54%の顆粒球、3%の多クローン性B細胞、27%のCD3+T細胞(免疫表現型異常なし)、4%のNK細胞、1.5%のCD3+CD16+CD57+CD8+T細胞が見られ、骨髄系・リンパ系の芽球は見られなかった。CD4とCD8の比が0.08と明らかに逆になっていた(figure2D)。

Dr.Adelman：診断のための検査が行われた。

鑑別診断

Dr. Ann S. LaCasce：この小児期に脳室腹腔シャントが置かれた45歳の男性は、頭痛、発熱、倦怠感を示していた。

最初の検査の所見は同名半盲を除き正常だった。数日後、びまん性末梢リンパ節腫脹が発症した。画像では周囲のリンパ節を巻き込み、壊死領域を伴うリンパ節腫脹の拡大が見られ、急速な細胞増殖も見られた。検査では、軽度の腎障害、肝機能異常、好中球優位の正常白血球数、異形リンパ球、軽度貧血および血小板減少が認められた。

症状の特徴を説明するための鑑別診断を進める際に、まず頭痛と同名半盲の所見を検討し、次に発熱とびまん性リンパ節腫脹の発症を考える。この患者は重度の頭痛を呈したが、これはむしろ非特異的な症状であった。彼の頭痛は24年前に起こったシャントの故障時のものと似ており、脳室腹腔シャントの機能不全に起因するものの可能性があったが、頭部画像に目立ったものはなく、脳脊髄液検査で感染や癌は疑わしくなかった。症状は強いが頭痛は初期段階というよりむしろ疾患の非特異的な兆候であったと思われる。同名半盲は現在の症状とは関連のないものと思われ、後頭蓋窩の嚢胞に関連した水頭症の診断を受けた小児期の慢性的な過程での発症と考えられる。頭痛や視野異常が鑑別を絞っていく助けにならないため、発熱とびまん性リンパ節腫脹といった他の重要な所見に焦点を当てた。これらの所見はリンパ腫、自己免疫性および炎症性過程、感染といった3つのカテゴリーに関連する。まれに、薬物使用はびまん性リンパ節腫脹の原因となることがあるが、その時に薬を服用していなかったためこの患者では除外することができる。

リンパ腫

この患者にはリンパ腫があるか？ リンパ腫の2つのカテゴリーは、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫である。ホジキンリンパ腫患者は、典型的には、B症状（発熱、寝汗、体重減少など）の有無にかかわらず、頸部および胸部に亜急性リンパ節腫脹を呈する。一般的な検査所見では、白血球増加症、リンパ球減少症、小球性貧血、低アルブミン血症、および赤沈の上昇が見られた。この患者にはこれらの検査異常がいくつかあったが、疾患の進行速度はホジキンリンパ腫と一致しなかった。非ホジキンリンパ腫は、多様なグループがある。非ホジキンリンパ腫のサブタイプは、B細胞またはT細胞またはNK細胞のいずれかの起始細胞によって分類される。これらの癌の臨床的動態は、無痛性から急速進行性に変化する。急速進行のT細胞リンパ腫の患者は、典型的には顕著な全身症状を呈する。びまん性大細胞B細胞性リンパ腫およびバーキットリンパ腫は、B症状の有無にかかわらず、急速に増殖するリンパ節腫脹と関連するが、検査で炎症所見を見ることはあまりない。

この患者がリンパ腫を有する場合、最も考えられるサブタイプは血管免疫芽細胞性T細胞リンパ腫であり、2番目に多い末梢T細胞リンパ腫である。この疾患は末梢のヘルパーT細胞から発生し、細胞表面にCD10を発現し、形質細胞増加症および多クローン性高ガンマグロブリン血症と関連している。体質性B症状、びまん性リンパ節腫脹、そして自己免疫症状が一般的な特徴である。この患者は発熱および末梢性リンパ節腫脹を有し、血管免疫芽細胞性T細胞リンパ腫の診断を支持する所見があった。しかし、比較的若い年齢であることは一般的ではなく（この疾患の発症年齢中央値は65歳以降）、顕著な頭痛および疾患の急速な発症も同様に一般的ではなかった。さらに、末梢血のフローサイトメトリーは、血管免疫芽細胞性T細胞リンパ腫の診断と矛盾しない免疫表現性の異常を示さなかった。

多中心性キャッスルマン病

この患者は、血管免疫芽細胞性T細胞リンパ腫に似たキャッスルマン病などの炎症状態を有するか？ 多中心性キャッスルマン病は、臨床の場で血管免疫芽細胞性T細胞リン

パ腫と区別するのが難しい場合がある。キャッスルマン病は、HIV感染のあるなしに関わらず、どちらも特発性であったりHHV8関連疾患でありうるが、単中心性および多中心性に分けることができる。この患者のB症状、全身性炎症、多クローン性高ガンマグロブリン血症、臓器機能不全、CRPや赤沈高値といった症状の特徴はキャッスルマン病の診断と矛盾しない。特発性多中心性キャッスルマン病の診断基準に一致するため、リンパ節生検における典型的な組織病理学的特徴及び病理学的リンパ節腫脹が診断を確定するのに必要とされる。さらに、診断を確立するには、2つのマイナーな診断基準（少なくとも1つの検査異常を含む）が必要である。そしてそのマイナー基準とは炎症所見と臨床と画像所見の関連性を含むものである。Epstein-Barrウイルス

(EBV)、HIV、自己免疫感染などの感染症や悪性リンパ増殖性疾患は除外されなければならない。この患者では、赤沈の軽度上昇、異型リンパ球および異好性抗体検査陽性という所見があるため特発性多中心性キャッスルマン病の診断とするのは難しい。

感染

この患者において、急性サイトメガロウイルス (CMV) およびHIV感染は、血液検査陰性およびウイルス核酸が検出されなかったことで迅速に除外された。また、EBV特異的カプシド抗原とEBV特異的核内抗原の両方に対する抗体についての血液検査も陰性であり、EBV感染の既往がなかったことを示した。

感染性単核球症は、急性EBV感染に関連する臨床的な症候群である。EBV感染は、典型的には、2つの異なる期間のうちの1つの間に生じる。感染の第一波は、5歳未満の小児期の早い時期に起き、第二波は2〜30代に起きる。ほとんどの成人はEBVに感染しており、40歳以上の3〜10%のみが感染していない。

小児と若年成人を比較して、歳をとってからの初回感染の方が入院が必要となる様な重症となりやすく、咽頭炎の頻度は少ない。この患者の症状は急性発症の発熱、頭痛、急速に拡大する末梢リンパ節腫脹といった急性EBV感染に矛盾しないものだった。彼は、40歳以上で初感染の少数派に属する。彼の症状に咽頭炎がないことは珍しいことではない。彼の検査所見の多くは、CD8+T細胞の異型リンパ球、多クローン性高ガンマグロブリン血症、異好性抗体検査陽性、肝機能検査の異常結果、およびCRP異常高値といった典型的なものだった。

EBV特異的カプシド抗原に対するIgM抗体の陰性試験は、非常に早期の疾患を反映しうる。彼の画像検査を見る際に、特に胸部のリンパ節のサイズは、感染としては典型的ではないかもしれないが、壊死の領域は、ウイルスに対する活発な免疫応答の状況として、急性EBV感染の典型である。

EBV関連リンパ腫

悪性リンパ腫のいくつかのサブタイプは、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、リンパ腫肉芽腫症および血管免疫芽細胞性T細胞リンパ腫を含めEBV感染に関連している。しかし、これらの癌は、潜伏性の慢性EBV感染に関連しており、急性EBV単核球症には関連していない。リンパ腫で気になるEBV血症とびまん性リンパ節腫脹の患者では、ウイルスの血液検査を実施して初感染を除外することが重要で

ある。この患者におけるEBV陰性の血液検査は、EBV感染の既往がなく、EBV関連リンパ腫の診断を除外していることを示している。

サマリー

病理学的にリンパ節の拡大あり、全身症状もある患者では、リンパ腫およびキャッスルマン病は除外されるべきである。切開または切除しリンパ節生検を行うべきであり、その標本のサイズは、リンパ節構造および免疫染色の評価に十分なものであるべきである。この患者では触診可能なびまん性リンパ節腫脹を有していたため、外科的生検を安全に行うことができた。さらに、EBVのDNAの検出は、EBV陰性の血液検査から急性EBV感染の支持的証拠を示し、異好性抗体検査陽性が本当の疾患のマーカであることも示した。

Dr. Dennis C. Sgroi (病理学) : Dr. Goldstein、この患者を診察した際の臨床的印象は何でしたか？

Dr. Robert H Goldstein : 私はこの患者に初めて会ったとき、4日間続く頭痛、発熱、倦怠感があった。画像検査では、広範なリンパ節腫脹が明らかになり、検査所見では異型リンパ球増加が気になった。最初の鑑別診断では、急性ウイルス感染（特にEBV、CMV、HIV感染）および癌、特にリンパ腫を疑っていた。入院1日目、感染症科と腫瘍内科の両方にコンサルされた。感染症チームは、検査と画像所見から感染よりもリンパ腫を疑っていた。腫瘍内科チームは、彼の症状が、びまん性リンパ節腫脹を引き起こすような感染性または自己免疫性プロセスと一致していると考えていた。両チームとも切除生検が必要であった。

臨床診断

リンパ腫。

DR. ANN S. LACASCEの診断

急性エプスタイン-バーウイルス感染症（感染性単核球症）。

病理学的考察

Dr. Sohani : 拡大した左鼠径リンパ節（最大径2.0cm）の切除生検標本を調べると、壊死領域に関連した著しい傍皮質の拡大(Figure 3A)によって正常なリンパ節構造の歪みが見られた。濾胞内浸潤は多形性であり、小さなリンパ球、形質細胞様リンパ球、形質細胞を含んでおり、たまに小胞性のクロマチンや細胞学的異型を有する免疫芽細胞(Figure 3B)と一致する明らかに小さい核小体、を持つ中程度の大きさの細胞も含まれていた。免疫組織化学染色では、残存濾胞および濾胞内免疫芽細胞はCD20陽性B細胞であった(Figure 3C)。濾胞内小型リンパ球の大部分がCD3陽性T細胞であった(Figure 3D)。濾胞内形質細胞と免疫芽細胞は多型の免疫グロブリン軽鎖ラムダ・カッパ型だった(Figure 3E,3F)。インサイチューハイブリダイゼーション法では、大きな免疫芽細胞を含む様々なサイズのまばらな細胞が、EBVでコードされたRNA陽性であり、EBVに感染したリンパ球増殖と一致する結果であった(Figure 3G)。免疫芽細胞はMUM1陽性であり、CD10およびBCL6は陰性であり、後胚中心B細胞分化を示す所見

であった。リンパ節生検のフローサイトメトリーにより、CD4：CD8比を反転したT細胞の集団を含む末梢血に見られるものと同様の結果が見られたが、他の正常な免疫表現型および多型性B細胞の集団も見られた。

形態学的所見の鑑別診断では、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫の両方さらに反応性免疫芽細胞増殖が含まれた。後者の診断は、リンパ節構造の保存領域、リンパ浸潤の多形性、明らかに悪性に見える細胞の欠如、およびフローサイトメトリーでの免疫表現型異常がないといったことから有望視された。免疫芽細胞を含むリンパ節拡大の傍皮質パターンはウイルス感染に典型的に見られる。これらの所見に加え、EBV DNAのウイルス量は、血漿1mLあたり261,000コピーであった。まとめると、組織生検所見、異好性抗体陽性、EBV特異的IgMおよびIgG抗体の陰性、EBV DNAウイルス量の著明な上昇は、EBV初感染または急性感染性単核球症の診断と一致する。EBVの初感染は、CD4：CD8比（この患者に見られる）の反転を含む末梢血フローサイトメトリーの結果異常や、汎T細胞抗原の頻繁なダウンレギュレーションを特徴とする。CD8陽性T細胞集団の拡大所見は末梢血スミアでの異型リンパ球の所見に一致した。罹患したリンパ節および扁桃腺の生検は、構造的な歪み、細胞学的異型を伴う免疫芽細胞性増殖、および壊死を含むリンパ腫の特徴に似た多くの形態学的特徴を示す。

Dr.Goldstein：この患者のがんの疑いが高いことを考えると、最初の治療戦略としては切除生検の迅速な実施に焦点を当てた。いったん急性EBV感染の診断が確定すると、支持療法を行い患者の症状は着実に改善された。

退院時、頭痛、発熱、倦怠感、リンパ節腫脹は寛解していた。検査結果では肝炎症は下がりLactateはほぼ正常だった。患者は自宅退院し、フォローアップは初期対応者がすることとなった。

解剖学的診断

エプスタイン-バーウイルス初感染と一致する非定型免疫芽細胞反応。