

右鼠径と熱の腫脹を伴う 73 歳の女性

Alexandria K. Maurer 医師：右鼠径リンパ節症、発熱、および多量の寝汗のために、慢性リンパ性白血病（CLL）の病歴を持つ 73 歳の女性がこの病院に入院した。

患者は通常健康状態にあり、この発表の 2 週間前までに右鼠径部の腫脹が発症するまで、CLL のための積極的な医学的監視を受けていた。次の 2 週間で、腫れている部分の大きさは大きくなりました。多量の寝汗と自宅で 38.3°C 程度の発熱を毎日発症した。患者は彼女の血液専門医の診療所に電話して、評価のためにこの病院の救急部を受診するように依頼されました。

患者は 27 年前に CLL の診断を受けていた。その時、リンパ球増加症が発症し、評価により骨盤リンパ節腫脹が明らかになりました。患者は左卵巣と近くの後腹膜腫瘍の切除を受けた。病理学的評価において、卵巣組織は正常であったが、結節組織における所見は CLL と一致していた。次の 12 年間で、患者はゆっくり進行するリンパ球増加症と安定した脾腫を患っており、そして、彼女は定期的な血液検査と身体検査で積極的な経過観察を受けました。

この発表の 15 年前に、疲労と貧血が発症し、クロラムブシルの 3 ヶ月コースが投与され、リンパ球増加症と貧血は改善されました。次の 3 年間で、患者は症候性貧血のためにさらに 3 コースのクロラムブシルを受け、それぞれのコースに続いて寛解期間がありました。この発表の 9 年前に、貧血、血小板減少症、脾腫が発症し、フルダラビンとリツキシマブが投与され、血球数と脾腫が改善しました。この発表の 3 年前、治療後のサーベイランス中に疲労、貧血の悪化、および脾腫が発症し、イデラリシブとリツキシマブが投与され、症状の改善は改善した。1 年後、すべての治療はイデラリシブに起因するびまん性発疹のために中止されました。この発表の 2 か月前に、患者の立方ミリメートルあたり 19,000 の白血球数がありました（参照範囲、4500～11,000）。

さらに、この発表の数年前に低ガンマグロブリン血症がリツキシマブ治療と関連して発症し、再発性副鼻腔感染症を合併し、静脈内免疫グロブリン（IVIG）治療が開始されました。過去に患者は右脚からの扁平上皮癌および多発性基底細胞癌の切除を受けていた。他の病歴には性器の再発性単純ヘルペスウイルス（HSV）1 型感染（必要に応じてアシクロビルを投与）、憩室症、転倒後の最初の腰椎の破裂骨折、および右 L2 皮膚腫の帯状疱疹感染による右 L2 皮膚腫が含まれます。この発表の 4 年前に彼女はボレリアブルグドルフェリ感染症について経験的に治療を受けました。

患者には既知の薬物アレルギーはありませんでした。彼女の薬には、隔週の IVIG 皮下投与、マルチビタミン、炭酸カルシウム、ビタミンC、リジン、必要に応じたアシクロビルが含まれていました。彼女はタバコを10年間喫煙していましたが、この発表の40年前に禁煙しました。彼女は時々アルコールを飲み、違法薬物を使わなかった。彼女の夫はこの発表の1年前に亡くなり、彼女は性的に活動的ではありませんでした。彼女は司書を退職しマサチューセッツ州に住んでいましたが、米国外へは旅行していませんでした。彼女はペットも猫も飼っていませんでした。彼女は園芸を楽しんで、毎日外を散歩しました。彼女の家族歴には彼女の母親の心臓病と彼女の父親の皮膚癌がありました。

救急科では患者は、過去1ヶ月にわたって不特定の量の体重減少とともに、継続的な毎日の発熱および寝汗を報告した。彼女は頭痛、のどの痛み、咳、腹痛、悪心、嘔吐、下痢、排尿障害、膿分泌物、または発疹を報告していません。身体検査では、体温が37.4℃、脈拍が毎分84回、血圧が140/63mmHg、呼吸数が毎分18回、酸素飽和度が92%でした。体重は61 kg、身長158 cm、およびBMI24.7であった。患者は病気ではないようでした。腹部は正常な腸音で触診時の圧痛もなく、無痛であった。脾臓は触知した。複数の右鼠径リンパ節が拡大し、最大径は2~5 cmであった。結節は硬く、動かず、やや柔らかく、重なり合った皮膚の変化はありませんでした。複数の左鼠径リンパ節の最大径は1~2 cm。後頭部、後耳介、前部頸部、後部頸部、腋窩、上皮白斑、または鎖骨上窩領域にリンパ節腫脹はなかった。発疹や皮膚病変はありませんでした。身体検査の残りは正常でした。

腎機能検査およびプロトロンビン時間の結果と同様に電解質、グルコース、尿酸、乳酸、およびハプトグロビンの血中レベルは正常でした。尿検査により、比重1.024（基準範囲1.001から1.035）およびpH5.0（基準範囲5.0から9.0）で、血液、ケトン、グルコース、タンパク質、硝酸塩、またはウロビリノーゲンを含まない透明な黄色い尿が明らかになった。血液培養は陰性であった。他の実験室試験結果を表1に示す。画像検査が得られ、そして患者は病院に入院した。

Shahein H. Tajmir 医師：胸部X線撮影では、肺水腫の合併症または証拠は明らかにされていません。静脈内造影剤の投与後に行われた胸部、腹部、および骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）は、異栄養性石灰化を伴う複数の拡大縦隔リンパ節および肺門リンパ節、ならびに胸膜に接している末梢肺に直径1 cmの結節を明らかにした。憩室症、最初の腰椎の不変の圧迫骨折、および脾腫（長さ24 cm、参照範囲12 cm以下）があり、内部に不均一な減衰および脾臓実質石灰化の散在領域があった。内部の異質性を伴う複数の腫大した右鼠径リンパ節があった。最大の（優性）リンパ節は直径5 cmで、周囲の脂肪浸潤が見られました。右外腸骨および骨盤側壁リンパ節は直径4 cmまで測定し、左骨盤側壁リンパ節も拡大した。

¹⁸F-フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いた PET-CT による頸部から近位大腿部までの面積の評価により、右鼠径リンパ節に肝臓での取り込みの約3倍程度の強いFDGの取り込みが明らかにされた。優性結節には壊死を示唆する中枢性光減少症が見られた。右側外腸骨および骨盤側壁リンパ節は、肝臓における取り込みよりも大きい中程度のFDG取り込みを有していた。胸部では、高い右傍気管リンパ節に中程度のFDG取り込みがあり、肝臓での取り込みよりもわずかに大きく、左上葉の胸膜下結節では軽度のFDG取り込みがあった。脾臓におけるFDGの取り込みレベルは肝臓におけるレベルより低く、局所的な取り込み異常は見られなかった。

Maurer 医師:入院2日目に、右鼠径リンパ節の優位な穿刺吸引とコア生検が行われました。

Lucas R. Massoth 医師:コア生検標本の検査で、わずかな細胞質を有する小さな成熟リンパ球の密集した単形浸潤が明らかになった。腫瘍の一部の領域は壊死性でしたが、大細胞の形質転換の証拠はありませんでした。フローサイトメトリーおよび免疫組織化学染色により、CLLに特徴的な免疫表現型を有するモノクローナルB細胞が明らかになった。

Maurer 医師:追加の診断テストが行われた。

鑑別診断

Jacob D. Soumerai 医師:私はこの患者の治療をしていて、この症例の診断を知っている。27年間CLLを患っていたこの73歳の女性は、発熱、多量の寝汗、および体重減少を呈した。彼女の症状の最も顕著な特徴は急速進行性の右鼠径リンパ節腫脹であった。これらの特徴について鑑別診断を作成する。

CLLと関連リンパ腫

CLLの進行

この患者が治療を受けていなかった期間中に発症したCLLは進行しえたか? 過去27年間にわたり、彼女のCLLの特徴は、徐々に進行するリンパ節および脾臓病変の再発するエピソードであった。彼女の現在の症状は、彼女の確立した疾患パターンから著しく逸脱しており、CLL単独の進行によって説明されるものではない。さらに、顕著な全身症状、急速な進行、および非対称性リンパ節腫脹はすべて、CLLでは非常に珍しいものである。

高リスク細胞遺伝学的病変を伴うCLL

初期治療前および疾患の再発期間中にサンプルが採取された CLL 患者のコホートでは、遺伝子検査により再発性または難治性 CLL の患者においてクローン進化および高リスク遺伝子病変の頻繁な獲得が明らかにされた。以前、免疫グロブリン重鎖遺伝子（IGHV）の変領域における変異の程度や 17p または 11q、または TP53、ATM、SF3B1、または NOTCH1 の突然変異などのような染色体の欠失などの転帰不良に関連する細胞遺伝学的異常がないことに基づくと、この患者は予後良好であった。高リスク突然変異の獲得は、進行性の病気の経過をもたらす可能性がある。しかしながら、もしこの患者が高リスク遺伝子病変を有するならば、最も生物学的に進行性のタイプであっても、CLL は全身性の疾患であるため、主に右鼠径リンパ節腫脹ではなく、対称性リンパ節腫脹があるだろう。

リヒタートランスフォーメーションによる CLL

この患者の急速に成長する非対称性のリンパ節腫大、原因不明の発熱、寝汗、および体重減少は、CLL 患者にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）やまれなケースでは古典的ホジキンリンパ腫のような疾患が発症するリヒタートランスフォーメーションの可能性が高まります。CLL の患者 DLBCL のほとんどの症例は根本的な CLL と直接遺伝子的に関連し、同じ免疫グロブリン重鎖遺伝子（IGH）再配列を共有するが、いくつかの症例は根本的な CLL と遺伝的に無関係で明確な IGH 再配列を有する。リヒタートランスフォーメーションは、CLL 患者の 2~9% で起こり、CLL の診断後 2~4 年で発症する可能性が最も高いが、患者の疾患経過中のいつでも起こる可能性がある。CLL 関連の溶血を示さない CLL 患者における著しく高い LDH レベルは、リヒタートランスフォーメーションについての懸念を引き起こす。この患者の LDH の軽度上昇は非特異的であり、診断的には有用ではない。

イメージング研究と生検

この患者の画像検査からの手がかりは、鑑別診断を導くのに有用か？ CLL に関連する病変は、肝臓内のレベルにあるかまたはそれをわずかに上回る、ある程度の不均一性を有するレベルの FDG アビディティを有することが多いのに対して、リヒタートランスフォーメーションに関連する病変は、通常、高レベルの FDG アビディティを有する。この患者の右鼠径リンパ節は高い FDG 結合活性を有していた。これは CLL では珍しいことだが、リヒタートランスフォーメーションと一致している。CLL 患者にリヒタートランスフォーメーションが疑われる場合は、FDG-PET スキャンが、切除生検またはコア生検の際に標的となる最も適切なリンパ節を可視化するための好ましい画像検査であり、その後、リヒタートランスフォーメーションが存在するかどうかを判定する。

この患者では、18 ゲージのコア針を使用して、右鼠径リンパ節からコア生検標本が得られ、標本の検査は CLL の所見のみだった。患者の臨床所見および画像所見は CLL 単独と一致していないため、サンプリングエラーが原因で彼女の症状を引き起こしていた疾患プロセスを特定できなかった可能性がある。最高のコア生検標本でさえも、リンパ節のごく一部にすぎない。DLBCL は焦点を絞ることができるので、大規模な組織採取なしでは見逃す可能性がある。コア生検の結果のみに基づいて、リヒタートランスフォーメーションを除外することはできないが、限局性リンパ節腫脹の他の原因を検討する。

鼠径リンパ節症

右側では、臍下の脚、生殖器、臀部、骨盤、および腹壁からは、右鼠径リンパ節に流れ込む。これらの解剖学的部位の 1 つに由来する感染症または癌は、患者の右鼠径リンパ節腫脹を説明できる可能性がある。彼女は、VZV の再活性化、HSV の再発、および皮膚の扁平上皮癌の病歴を持っている。これらはすべて彼女の CLL や CLL 治療に関連する可能性がある。CLL における細胞性免疫機能の障害は、感染および二次癌の危険性を増大させる。免疫機能障害は、活性化 T 細胞と非悪性 B 細胞との間の異常な相互作用、ナチュラルキラー細胞における定量的および機能的欠陥、弱まった T 細胞応答を開始させる機能不全の樹状細胞に起因し得る。

感染

この患者は、ベースの CLL および抗 CD20 モノクローナル抗体のリツキシマブによる治療に関連した低ガンマグロブリン血症がある。低ガンマグロブリン血症は軟部組織感染の素因となりうるし、鼠径リンパ節腫脹につながる。しかし、そのような感染症のリスクは、IVIg の投与によって軽減された。この患者に CLL 治療で使用されたヌクレオシドアナログのフルダラビンは、T 細胞に対して特に有毒であり、そして CD4 陽性 T 細胞数の持続的かつ著しい減少を生じる。フルダラビンへの曝露により、多くの感染症、特にヘルペスウイルス、侵襲性真菌病原体、およびマイコバクテリアによる感染症の素因は有していた。リツキシマブ、フルダラビン、クロラムブシル、およびイデラリシブの使用に関連する感染症の広範なリストがあるが、これらの感染症のほとんどは治療中または治療直後に起こり、限局性リンパ節症の原因とは考えにくい。

活動性の皮膚または軟組織感染症では、発赤、熱感、浮腫、または圧痛があるが、この患者には見られない。梅毒、性器ヘルペス、リンパ性肉芽腫、軟性下疳などの活発な性感染症は性病変を引き起こすが、その所見もない。さらに、梅毒性リンパ節炎は通常 B 症状（すなわち、体重減少、盗汗、および発熱）は無いだろう。患者は屋外で多くの時間を過ごしてきたので、野兎病の可能性はある。彼女の右鼠径リンパ節腫脹は感染性リンパ節炎である可能性もある。これは黄色ブドウ球菌または連鎖球菌によって引き起こされること

が多いが、CLL の病歴および治療によってマイコバクテリア、侵襲性真菌、または HSV リンパ節炎のリスクが高まる。

私が患者の臨床評価をしたとき、彼女の症状が CLL のみでは矛盾すると考えた。リヒタートランスフォーメーション、DLBCL について最も懸念した。他の可能性としては、感染性リンパ節炎および未知の原発巣からの黒色腫のリンパ節浸潤と考えた。私は、右鼠径リンパ節の切除生検を推奨した。

Dr.Jacob D. Soumerai の診断

慢性リンパ性白血病のリヒタートランスフォーメーション

病理学的議論

Dr.Massoth : 診断的検査は右鼠径リンパ節と周囲の線維性脂肪組織の切除生検で行った。結節組織の組織学的検査により、既知の CLL によるびまん性病変が明らかになった。多くの領域で増加した **paraimmunoblast** があり、免疫グロブリン封入体を含む形質細胞も顕著であった (図 3A)。免疫組織化学的染色では、形質細胞は銅拘束性であり、これは CLL クローンの形質細胞分化を示唆する所見である。リヒタートランスフォーメーションの特徴 (シート状の大細胞) は見られなかった。

優位な右鼠径リンパ節は広範な壊死領域が顕著であり、リンパ節被膜への広範な波及およびリンパ節周囲軟部組織への浸潤もあった。壊死があるというのは、関連する炎症細胞が存在しない「燃え尽きた」状態から、好中球および核崩壊断片が豊富に存在するような激しい化膿の状態までである (図 3B および 3C)。柵状組織球および銅拘束性形質細胞の集塊が化膿した範囲を囲んでいた。化膿性壊死の領域は、多核化、隣接核の形成、および核のクロマチンの辺縁化を含む、HSV を示唆するウイルス細胞変性効果の特徴をもつ多形性細胞を有していた (図 3D および 3E)。すりガラス状の核およびウイルス粒子のエオジン好性核内封入体が豊富であった。HSV 1 型および 2 型についての免疫組織化学的染色は、ウイルス性細胞変性のある細胞で強陽性であり (図 3F)、これは HSV リンパ節炎の診断を確立する所見である。細菌、マイコバクテリア、真菌、および他のウイルスを検出するための追加の特殊染色および免疫組織化学的染色は陰性であった。

HSV は孤立性リンパ節炎の原因として稀であり、古典的には根底にある CLL と関連している。このウイルスは壊死性リンパ節炎を引き起こし、しばしば傍皮質および被膜領域に局在し、節外軟部組織にまで広がることもある。増殖した組織球は典型的には境界明瞭に壊死領域を取り囲むが、明白な肉芽腫形成は特徴的ではない。活発なウイルス複製の部位は強力な好中球反応を生じ、これは古い病変ではしばしば見られない。CLL 患者で報告された HSV リンパ節炎の症例では、背景リンパ腫の **paraimmunoblast** と前リンパ球の数が増加していることが示されていて、この症例でも見られる。これらの細胞は偽濾胞性増殖中心で豊富だが、これらのびまん性の増加は HSV リンパ節炎の重複で見られ、リヒタートラ

ンスフォーメーションの可能性もある。そのため、CLL 患者における大細胞数の増加は、HSV 感染が存在するという警告と解釈すべきである。

マネジメントの議論

Dr.Martin S. Hirsch : HSV はいたるところに存在し、1 型と 2 型という 2 つの主なタイプがある。以前は、1 型が主に顔の感染症（例えば唇や目）を引き起こすと考えられていて、2 型は主に性器感染症を引き起こすと考えられていた。過去数十年にわたって、この区別は崩壊し、そして現在、多くの口唇の感染症は HSV 2 型によって引き起こされることが知られ、多くの性器感染症は HSV 1 型に関連する。HSV の一次感染は、ウイルスの局所神経節への軸索輸送に伴い生涯神経節細胞に潜伏し、断続的なウイルスの再活性化および再発性の病変を伴う。新生児期、高齢、免疫不全、または免疫抑制に関連する免疫不全は、ウイルスの再活性化および増殖、臨床的重症度の悪化をきたしうる。

CLL における HSV の再活性化は一般的である。それは通常局所的な皮膚潰瘍をもたらすだけだが、より重症で広範囲にわたる感染症と関連しているかもしれない。しかし、臨床的に明らかな CLL の HSV リンパ節炎はまれで、報告されている症例数は 40 未満である。この症例のようにリヒタートランスフォーメーションを除外するためにリンパ節生検を行ったとき、CLL での HSV リンパ節炎が予期せずに出検されることが多い。CLL における HSV リンパ節炎の発症は 50 歳から 86 歳の間に起こり、発症率は男女間で差がない。

HSV 感染に対する主な抗ウイルス療法は、アシクロビルまたはその誘導体のバラシクロビルまたはファムシクロビルである。対照試験でアシクロビルとその誘導体はいくつかの HSV 関連症状（たとえば脳炎）の治療に有効な薬剤であることが示されているが、HSV リンパ節炎の治療にこれらの薬剤を使用することに関するデータはその希少性のために限られている。HSV リンパ節炎の偶発的な症例は、抗ウイルス療法なしで自然に治癒したため、この状態に対する標準的な治療法はない。この深刻な感染を易感染性宿主において治療しないために生じうる事態を考えると、アシクロビル静注に続いて長期のバラシクロビル内服を行うことは合理的であろう。

易感染性宿主における部分的なウイルス抑制はアシクロビル耐性をもたらしうるが、CLL 患者では持続的に免疫が低下しているために、生涯にわたる抗ウイルス抑制が示唆される。アシクロビル耐性が発生した場合、それは通常チミジンキナーゼ欠損を伴う突然変異のため、一般にホスカルネットまたはシドフォビルなどの代替薬への感受性はある。加えて、HSV 感染症の治療について現在研究されている薬剤（例えば、ヘリカーゼ・プライマーゼ阻害剤）は有用な可能性があるが、HSV リンパ節炎の治療についてはまだ研究されていない。

Soumerai 博士 : この患者は、単純ヘルペス脳炎、肝炎、肺炎を含む重症の全身性疾患を除外するため緊急の評価を受けた。リンパ節炎以外の HSV 感染の徴候は確認されなかった。彼女はアシクロビルの静脈内投与を受け、抗ウイルス療法の開始後 24 時間以内に B 症状が

消え、2週間の経口バラシクロビル投与で退院した。

4ヵ月後、進行性の汎血球減少症と左上腹部の不快感が現れた。骨髄検査では、CLLの広範な関与が明らかにされた。胸腹部、および骨盤のCTスキャンでは進行性の全身性リンパ節腫脹と肝脾腫が認められたが、右骨盤側壁リンパ節は縮小していた。

Nickpreet Singh 博士 (医学) : 1型および2型 HSV の免疫組織化学的染色は初期のコア生検で行われたか？

マソト博士 : いいえ。ウイルスの細胞変性効果の明白な所見はなく、焦点はリヒタートランスフォーメーションを除外することにあった。

Michael Mansour 博士 (医学) : 他のウイルスに対する予防接種は CLL 患者に必要なか？

Soumerai 博士 : CLL 患者にはアジュバント添加遺伝子組み換え帯状疱疹ワクチンを接種することを推奨する。

Sarah E. Turbett 博士 (医学) : 水痘帯状疱疹ウイルスはリンパ節炎をきたしうるか？

ヒルシュ博士 : 私は、CLL の孤立性リンパ節炎の原因として水痘帯状疱疹ウイルスの症例を診たことがない。理論的には、水痘帯状疱疹ウイルスが同様の症候群を引き起こす可能性があり、リンパ節腫脹が CLL 患者の皮節性あるいは播種性帯状疱疹に伴いうるが、CLL における孤立性リンパ節炎の少数の症例は主に HSV と関連している。

解剖学的診断

単純ヘルペスウイルスリンパ節炎

慢性リンパ性白血病