

汎血球減少症と発疹を認めた 66 歳の男性

症例提示

Dr. Joshua Salvi (医学) :

汎血球減少症の既往歴のある 66 歳の男性は、汎血球減少症と発疹の精査のために冬に当院紹介となった。

患者は、一時的な発熱がでる入院の 1 年前までは元気だった。入院の約 3 か月前に、38.3° C までの発熱が見られ、頻度と重症度が増し、悪寒も同時に見られた。手足には散在性丘疹が出現した。最初は深い紅斑であったが、数日間にわたって変色が消え、皮膚が脱落した。掻痒感はなく、発熱症状は皮膚病変の悪化と一致しなかった。

入院の 2 か月前に、起立性低血圧とめまいのエピソードがあった。また、ふらつきが再発するため、2 回他の病院に入院した。その際の検査によると、血中の ACTH は正常であり、ACTH 負荷試験によってコルチゾールの正常な増加を認めた。白血球数は 850 (参照範囲、4200~9900)、ヘモグロビン 9.2 g (参照範囲、13.0~17.4)、血小板数 61,000 (参照範囲、140,000~440,000)、MCV89 fl (参照範囲、82~100)。AST と ALT の血中濃度は上昇していた。A、B、C 型肝炎ウイルス、およびヒト免疫不全ウイルス (HIV) 1 型および 2 型の血清学的検査は陰性だった。フェリチンは 12,620 ng (参照範囲: 30~400) であったが、ヘモクロマトーシスに最も頻繁に関連する HFE 変異は陰性であった。フェリチン濃度が測定される 19 日前、血中 Fe は 67 µg/dl (12 µ mol/dl) (基準範囲: 45-182 µ g/dl [8-33 µ mol/L])、総鉄結合能 (TIBC) 143 µ g/dl (26 µ mol/L) (参照範囲 261-478 µ g/dl [47-86 µ mol/L])、トランスフェリン飽和度 47% (参照範囲、20-55%)、葉酸 18.3 ng/ml (41 nmol/l) (参照範囲、6-20 ng/ml [14-45 nmol/L])、および 861 pg/ml (635 pmol/l) (参照範囲、193-986 pg/ml [142~727 pmol/L])。MRCP では、浸潤を示唆する右傍結腸溝に少量の胆嚢周囲液と軽度の浮腫が見られた。胆管は正常であったが、肝内鉄沈着は見られなかった。起立性低血圧は輸液を行ったが完全には改善しなかった。患者その後退院となり、経過観察となっていた。入院の 8 日前に起立性低血圧が再発した。そして、悪化する立ちくらみと全身倦怠感を主訴に患者はまた別の病院に入院した。体温は 36.6° C、脈拍 91 回/分、仰臥位での血圧 119/71 mm Hg (立っている間 75/48 mm Hg)、呼吸数 16 回、Spo2 95%(RA) 体重 74.9 kg。彼は顔面蒼白で、脚および眼の周りに浮腫がみられた。両足、両前腕、および右内側大腿部に、重なった結痂を伴った貨幣状湿疹とびらん性病変を認めた。点状出血も腕と胸部に見られた。臨床検査結果を表 1 に示す。ライム病の抗体スクリーニング検査は陰性で、バベシア、エーリキア、アナプラズマ、アデノウイルス、サイトメガロウイルスの PCR 法も陰性であった。ヒストプラズマおよびアスペルギルス抗原は血中に検出されなかった。血培は陰性でだった。

経胸壁心エコーでは、両心機能正常であった。弁機能評価はできなかった。胸部レントゲンでは無気肺が認められたがそれ以外は正常だった。胸部造影 CT では、少量の両側胸水を認めたが、リンパ節腫脹などはみとめなかった。腹部～骨盤の CT では肝実質に異常所見なかったが、中等量の腹水、軽度の脾腫を認めた。リンパ節腫脹は認めなかった。静脈内 18 F-フルオロデオキシグルコース (FDG) トレーサーの投与後に行われた頭部～大腿部にかけての PET 検査にて、脾臓での FDG の均一な取り込みを認めた。腹部または骨盤内リンパ節への取り込みは認めなかった。

患者は、血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) の可能性が考えられ、精査加療目的に当院に搬送された。

Valentina Nardi 博士：前医で得られた骨髓生検標本と吸引物の検査により、成熟した三系統の造血と、細胞質に多くの組織球と多数の飲み込まれた赤血球成分を伴う軽度の骨髓過形成が認められた。調査結果は、血球貪食像とされ、感染やリンパ腫を疑う像ではなかった (図 1)。

Kristine M. Cornejo 博士：右下腿の紅斑性病変からの生検が前医で行われていた。標本の顕微鏡所見では、膿痂疹化した限局性の表皮のびらんを認め、真皮および皮下組織に軽度のリンパ組織球浸潤が認められた。真菌は認めなかった。浸潤物には異型がなく、血球貪食の証拠はなかった。検査結果から診断できず、リンパ腫像も認めなかった。(図 2)。

サルヴィ博士：静脈内輸液、クリオプレシピテート製剤、セフェピムが投与された。

HLH の鑑別診断

マルセラ・V・マウス博士：この 66 歳の男性は、1 年間の発熱と、腕と脚の紅斑性鱗状病変、汎血球減少症、および高フェリチン血症を認め、フェリチンは末梢で 1 ミリリットルあたり 10,000 ng を超えていた。フェリチンが著名に高値であることから、HLH 症候群が鑑別に挙がる。小児においてフェリチン値が 10,000 ng 以上を示す高フェリチン血症を認める疾患として最も一般的なものに HLH がある。しかし、成人において最もよくみられる疾患は血液がん (症例の 26% で発生) であり、HLH は成人症例の 14% のみで診断された。この患者の症状を踏まえると鑑別診断として、感染症、微小血管障害性溶血性貧血、DRESS (好酸球増加症および全身症状を伴う薬物反応) 症候群、およびマクロファージ活性化症候群が鑑別に上がる。罹患して 1 年が経過することから感染は否定的。末梢血塗抹標本において破碎赤血球数がわずかであることから微小血管障害性溶血性貧血は否定的。薬物への曝露の欠如により DRESS 症候群は否定的。自己免疫疾患の病歴がなく、マクロファージ活性化症候群は否定的。

HLH は、T 細胞およびマクロファージの活性化による高サイトカイン血症を認める過剰な

免疫反応を示す症候群である (図 3)。実際に、マクロファージ活性化症候群の病態生理学的な特徴は HLH と非常に似ているが、マクロファージ活性化症候群は既存のリウマチ性疾患の経過で発症する。HLH 発症の引き金はすべて免疫系の調節不全に関連しており、免疫不全症候群 (例えば、Chédiak-Higashi 症候群または Griscelli 症候群)、リウマチ性疾患、HIV 感染、エプスタインバーウイルス (EBV) 感染、および血液がんが含まれる。HLH は、成人よりも幼児や子供の間でよくみられる。これは、遺伝子変異の存在を特徴とする原発性 HLH が、小児期のウイルス感染により発症するからである。二次性 HLH は、免疫系の過剰反応を引き起こすような感染症によって引き起こされる。原発性と二次性の HLH はともに感染により生じ、遺伝子変異を持つことがあることから両者の区別は必ずしも有用ではない。

実際、この患者は HLH の 8 つの診断基準のうち 6 つを満たす。診断基準には、発熱 (患者の 95% に存在)、脾腫 (89%)、血球減少症 (92%)、高トリグリセリド血症または低フィブリノゲン血症 (90%)、血球貪食 (82%)、ナチュラルキラー (NK) 細胞活性の低下または欠如 (71%)、可溶性 CD25 (インターロイキン 2 受容体 α 鎖) の上昇 (71%)、およびフェリチン値が 500 ng/ml 以上 (94%) がある。この患者のように、これらの徴候のほとんどは一般的な精査の過程で明らかになるが、NK 細胞活性と可溶性 CD25 の測定は通常、HLH の精密検査の一環として行われる。HLH の基準は、免疫系の過剰な活性化を反映し、また、NK 細胞活性が低下している場合においては、無効な細胞溶解経路 (遺伝子変異による可能性が最も高い) を反映する。

成人は乳児や小児よりも原発性 HLH を発症する可能性が低く、基礎疾患をもつ可能性が高いことから、HLH の診断において代替基準が定義されている。これらの基準には、発熱、臓器肥大、血球減少、フェリチン濃度上昇、LDH 上昇、骨髄穿刺における血球貪食の存在、および、血液がんや感染症などの根本的な素因状態の存在が含まれる。ある研究では、基礎疾患は血液がんが 57% を占め、感染が 25% を占めるとする報告がある。2 番目の研究でも同様の結果が見られ、HLH の成人患者 162 人のうち 56% が非ホジキンリンパ腫であったことが示された。この患者の障害は、HLH の診断のすべての代替基準を満たす。ただし原因となる基礎疾患はまだ解明されていない。

入院後経過

マーク B. レイク博士：患者は入院 2 年前まで健康であった。当院入院時に、患者は食欲不振と経口摂取不足に加えて、足・前腕および眼窩周囲領域に増悪する腫脹を認めた。彼は、冠動脈疾患、高血圧、高脂血症、甲状腺機能低下症、および胃食道逆流症の病歴があった。彼は 2 年前に汎血球減少症の診断を受けており、1 年後フォローを受けた。血清タンパク電気泳動およびフリーライトチェーン検査の結果は正常であった。骨髄生検検査では癌の存在は明らかにならなかった。内服歴はパントプラゾール、レボチロキシン、リシノプリル、メトプロロール、アスピリンであった。アモキシシリンの内服で吐き気が出現し、シンバ

スタチンで筋肉痛を引き起こしたことがある。

患者は独身で、ニューイングランドの田舎に一人で住んでいた。彼は以前はヘルスケアで働いていたが、入院する数年前に退職した。彼は毎日葉巻を 3 本吸っていたが飲酒歴はなく、違法薬物歴もなかった。父親は冠動脈疾患で死亡し、彼の兄弟はサルコイドーシスと $\alpha 1$ アンチトリプシン欠乏症であった。叔母と叔父は癌であったが詳細不明であった。

患者は虚弱に見えた。体温は 36.4°C 、脈拍は毎分 93 拍、血圧は 119/74 mm Hg、呼吸数は毎分 16 回、体重は 78.6 kg、Spo2 97%(RA)であった。眼窩周囲の浮腫と紫斑が見られ、両脚にびらんと結節があり、さまざまな治癒段階の痂皮が覆われていた。腹部軟、圧痛や臓器肥大はなかった。臨床検査の結果を表 1 に示します。フェリチンは 29,600 ng/ml。血中の可溶性 CD25 は、8635 pg/ml に上昇していた（参照範囲 532~1891）。IFN- γ 値は高かった (> 520 pg/ml)。EBV DNA の PCR 検査は陽性で、1340 IU/L であり、ヒトヘルペスウイルス 6 およびパルボウイルスの PCR は陰性だった。結核の IGRA は陰性であり、単純ヘルペスウイルス 1 型および 2 型およびトキソプラズマの抗体は検出されなかった。

眼窩周囲浮腫の所見を考えると、静脈造影剤の投与なしで得られた顔の CT スキャンは、中隔前軟部組織に沿って、下眼窩裂内で両側に高吸収のはっきりしない領域を示し、限局性の排水可能な集積の徴候はありませんでした。静脈造影剤の投与の前後に、顔と眼窩の MRI を実施しました。T2STIR では、両側前中隔軟部組織、右側翼突筋および側頭筋内の高信号を示し、外眼筋の筋膜面に沿った高信号、および左上斜、内側、および外側の直筋の非対称性の拡大と強調と関連していました。

患者がこの病院に入院してから 2 日後、脂肪パッドの穿刺吸引生検が行われ、標本の病理学的検査では悪性細胞の所見は示されませんでした。アミロイドに対するコンゴレッドによる染色は陰性でした。血清タンパク質電気泳動の結果は正常であり、血清遊離軽鎖は検出されませんでした。デキサメタゾンの経口投与が開始されました。

患者の入院の 8 日後、フェリチンは 15,846 ng/ml に減少しましたが（正常範囲 20~300）、汎血球減少症は持続しました。入院の 9 日後、ルキシリチニブが投与されました。JAK1 および JAK2 阻害剤であるルキシリチニブは、HLH のマウスモデルで成功し、インターフェロン- γ 、インターロイキン-6、およびインターロイキン-12 が減少し、症状が減少し、ヒトでの使用に成功しています。次の 7 日間、患者は活気の増加、脚の浮腫の減少、および発熱の改善を自覚しました。血中フェリチン濃度はさらに 2759 ng/ml に減少しましたが、デキサメタゾンとルキシリチニブによる治療コース開始後 3 週間で汎血球減少および好中球減少は持続しました。

骨髓生検を再度実施しました。骨髓は著しく低細胞性であり（コア標本の細胞性は 1%未満）、斑状の漿液性萎縮を伴っていました。血球貪食組織球は見られませんでした。免疫組織化学検査により、多くの散在した T 細胞およびまばらに存在する B 細胞が明らかになりました。デキサメタゾンによる治療は継続されましたが、ルキシリチニブ治療は中止されまし

た。ルキソリチニブによる治療を中止した翌日、熱が再発し、血中フェリチン濃度は 4188 ng/ml に増加しました。好中球数は増加していませんでした。

診断検査が実行され、治療上の決定が下されました。

HLH トリガーの鑑別診断

マウス博士: この患者の HLH 症候群の引き金となったのは何ですか? 画像検査および骨髄生検を含む血液がんの標準的な精密検査は、脾臓での FDG の取り込みがわずかに拡大したことを除き、陰性でした。リンパ節腫脹または骨髄病変の欠如を特徴とするまれな血液がんがありますが、それでも HLH を引き起こす可能性があります。

節外リンパ腫

非ホジキンリンパ腫患者の約 10~35% が診断時に節外疾患を呈します。最も一般的な関与部位は、消化管、皮膚、精巣、骨、腎臓、および中枢神経系です。ただし、ほとんどのリンパ節外リンパ腫には FDG 親和性もあります。FDG 親和性のないリンパ腫には、慢性リンパ球性白血病、ワルデンシュトレームのマクログロブリン血症、辺縁帯リンパ腫、およびいくつかの T 細胞リンパ腫が含まれます。これらの FDG 親和性のないリンパ腫の中で、脾臓辺縁帯リンパ腫と T 細胞リンパ腫のみが典型的に節外疾患を伴います。脾臓辺縁帯リンパ腫には脾臓が関与しますが、疾患は緩徐であり、自己免疫疾患と関連し、めったに B の症状（すなわち、体重減少、寝汗、発熱）または急性疾患を引き起こさず、この患者の症状に合いません。したがって、最も可能性の高い原因は T 細胞リンパ腫です。

T 細胞リンパ腫

末梢 T 細胞リンパ腫は、まれではあるが一般的に侵襲性のがんの異種のグループです。最も一般的な末梢 T 細胞リンパ腫は「特に明記されていない」サブタイプですが、未分化大細胞リンパ腫を含む複数のサブタイプが存在します。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫; 肝脾 T 細胞リンパ腫; 腸症関連 T 細胞リンパ腫; 節外 NK T 細胞リンパ腫・鼻型; 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫; および原発性皮膚ガンマデルタ T 細胞リンパ腫。結節外 NK T 細胞リンパ腫、鼻型の潜在的な診断は、腫瘍細胞の EBV エンコード RNA 陽性の染色で CD56 を発現し CD8 を欠く生殖細胞系 T 細胞受容体 T 細胞を特徴とする EBV 関連リンパ腫であるため、この患者では考慮すべきです。この患者で得られたスキャンは、鼻腔で異常な信号強度を示しました。また、この病気は皮膚にも関係します。しかし、この疾患は通常、症候性の顔面中心の腫瘍で現れます。鼻型の NK T 細胞リンパ腫を有する患者の約 3% も HLH を呈します。ただし、このサブタイプのリンパ腫は通常、PET で FDG 親和性があり、患者には症状を伴う鼻腔腫瘍も臨床的に重大な FDG 親和性の疾患もありませんでした。

患者の主な症状の 1 つは、足の鱗屑性紅斑性発疹であったため、まれですが、皮膚 T 細胞リンパ腫は可能性が高いです。皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫は、足(患者の 71% に発生)、

腕 (62%)、体幹 (56%)、および顔 (25%) の痛みのない皮下結節またはプラークで現れます。増悪および寛解期の様々なステージの病変を伴う漸増、漸減の経過が典型的です。患者の約 20% に自己免疫疾患の既往があります。皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫の患者では、骨髄に血球貪食細胞がある可能性があります。皮膚以外の領域にリンパ腫が存在することはまれです。皮膚病変の病理学的検査では、通常、皮下脂肪中の T 細胞と組織球から構成される細胞浸潤が明らかになります。皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫に関連する腫瘍形成性細胞は、成熟した細胞傷害性 T 細胞から生じます。世界保健機構はもともと、腫瘍形成性 T 細胞がアルファ・ベータまたはガンマ・デルタ T 細胞受容体のクローン再配列を有すると特徴付けていましたが、現在では皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫はアルファ・ベータ T 細胞受容体のクローン再編成を伴う原発性皮膚 T 細胞リンパ腫に限定されるように再定義されています。9 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫腫瘍の他の免疫表現型の特徴には、CD3 +、CD8 +、CD4-、CD56-、グランザイム B、パーフォリン、T 細胞受容体アルファ・ベータ、および T 細胞細胞内抗原の陽性があります。EBV エンコード RNA の *in situ* ハイブリダイゼーション分析は陰性です。皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫の患者の約 17% は二次 HLH を呈し、これらの患者は二次 HLH を呈さない患者よりも予後が悪い。

皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫の患者では、病変は通常皮下脂肪のみに関係しています。この患者の結節の紅斑性落屑は、彼の病変が皮下脂肪だけでなく真皮と表皮に関係していることを示唆しています。この特徴は、皮膚リンパ腫のすべての症例の 1% 未満に相当する原発性皮膚ガンマ・デルタ T 細胞リンパ腫で一般的に見られます。ガンマ・デルタ T 細胞は、T 細胞発生の初期に二重陰性胸腺細胞から生じ、自然免疫系の一部を形成します。アルファ・ベータ T 細胞受容体とは異なり、ガンマ・デルタ T 細胞受容体は HLA によって制限されません。代わりに、脂質抗原または微生物化合物を認識します。ガンマ・デルタ T 細胞は、循環リンパ球の 5% 未満を構成しますが、皮膚と腸に豊富にあります。結核、リステリア、マラリアなどの感染症に反応して増殖する場合があります。

原発性皮膚ガンマ・デルタ T 細胞リンパ腫が確認された一連の 20 人の患者のうち、70% が HLH 症状を呈しました。原発性皮膚ガンマ・デルタ T 細胞リンパ腫の場合、マクロファージの活性化を含む HLH の症状を駆動するのは、自律的な T 細胞増殖と異常なサイトカイン産生であると思われます (図 3)。この疾患は非常に攻撃的であり、HLH 症状の有無にかかわらず予後不良の前兆となります。複雑な細胞遺伝学的特徴が報告されていますが、クローナルなガンマ・デルタ T 細胞受容体遺伝子の再編成を除き、原発性皮膚ガンマ・デルタ T 細胞リンパ腫の特徴的な変異は定義されていません。

患者の HLH 症状と検査所見の組み合わせ、リンパ節腫脹の欠如、および皮膚病変の存在を考えると、HLH 症候群を呈する原発性皮膚ガンマ・デルタ T 細胞リンパ腫の診断を支持します。皮下脂肪を含む左大腿部の結節の生検を推奨し、CD3、CD4、CD8、CD56、および T 細胞受容体アルファ・ベータおよびガンマ・デルタの免疫組織化学検査を T 細胞受容体クローン性および生殖細胞系と腫瘍の両方の遺伝子検査とともに実施します。

マルセラ・V・マウス博士の診断

血球貪食性リンパ組織球症候群の引き金となった原発性皮膚ガンマデルタ T 細胞リンパ腫。

病理学的考察

コルネホ博士：この病院で内側左大腿部から得られた皮膚生検標本は、顕著な核崩壊に関連する真皮および皮下組織の中型から大型の多形性細胞の異型増殖を示しました(図 4A)。潰瘍を伴う表皮の軽度の界面変化も確認されました。浸潤物は血管中心性で血管破壊的でした。血管壁を取り囲み、浸潤し、フィブリン血栓に関連していました(図 4B および 4C)。血球貪食の証拠はありませんでした。

免疫組織化学染色により、腫瘍細胞は CD3 + T 細胞であり、CD2 の共発現が保持され、CD4、CD8、および CD5 が失われていることが示されました(図 4D、4E、および 4F)。まれに散在する CD20 + B 細胞も見られました。リンパ球は、CD56、細胞傷害性タンパク質のグランザイム B およびパーフォリンを発現しました(図 4G および 4H)。CD68 の免疫組織化学染色により、散在する混合組織球が特定され、CD30 の染色により、まれな炎症細胞が強調されました。In situ ハイブリダイゼーションは、EBV エンコード RNA で陰性でした。ベータ F1 (T 細胞ベータ鎖抗原受容体に対する抗体) と T 細胞受容体デルタ染色は、両方とも非定型リンパ球で陽性でした(図 4I および 4J)。分子研究により、クローン T 細胞受容体ガンマ鎖遺伝子再構成の存在が示されました。分子所見と関連した形態学的特徴と免疫表現型は、原発性皮膚ガンマ-デルタ T 細胞リンパ腫と一致していました。免疫組織化学検査でのベータ F1 と T 細胞受容体デルタの共発現は以前に報告されています。

治療の議論

レイク博士：患者の悪性 T 細胞は低レベルの CD30 を発現したため、シクロホスファミド、ドキソルビシン、デキサメタゾン、およびブレンツキシマブベドチンによる治療が開始されました。CD30 を発現する末梢 T 細胞リンパ腫におけるこのレジメンの優位性を示唆する新たなエビデンスが与えられたため、標準のシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびデキサメタゾン (CHOP) レジメンではなく、このレジメンが投与されました。

化学療法の開始から 4 日後、患者の皮膚リンパ腫性病変の硬化は少なくなりました。しかし、翌日、急速に進行する呼吸不全が発生し、挿管、昇圧の開始、および集中治療室への移動をもたらしました。最も可能性の高い診断はびまん性肺泡出血でした。これは、挿管時に患者に鼻腔からの出血があり、気管から血栓が除去されていたことから考えました。気管支鏡検査は陰性でした。他の考えられる診断には、容量負荷(用量過多、多巣性間質性混濁を伴う)、および誤嚥性肺炎が含まれた。その後、患者は瞳孔を固定および散大したことが認められました。頭部の緊急 CT スキャンでは、左小脳半球に大きな脳実質内出血が見られ、脳幹および第 4 脳室に加えて、テント間および扁桃ヘルニアに大きな影響がありました。患者の義理の兄弟姉妹と相談して、快適さの対策が開始され、患者は病院の 57 日

目に平和に死亡しました。

患者の死後、シンシナティ小児病院で実施された家族性 HLH 生殖細胞系列の遺伝子分析では、生殖細胞突然変異が陰性でした。しかし、血液がんの患者の皮膚生検標本の標的遺伝子配列決定により、TNFAIP3 (NF- κ B 負の調節因子 A20 をコードする遺伝子) の対立遺伝子頻度が 34.6% のナンセンス変異が明らかになり、これは病原性多様体 (TNFAIP3 ENST00000237289.4 : c.1694C \leftarrow A、ENSP00000237289.4 : p.Ser565Ter) と予測されました。同じ遺伝子配列パネルを使用した患者の骨髄標本の最近の検査は陰性でした。したがって、患者は腫瘍特異的変異を有すると考えられていた。TNFAIP3 の機能不全は、ヒトの自己炎症性疾患、および *in vitro* 刺激中の T 細胞によるインターフェロン- γ および腫瘍壊死因子 α の産生の増加に関連しています。

解剖学的診断

原発性皮膚 γ -デルタ T 細胞リンパ腫と最も一致する末梢 T 細胞リンパ腫に関連する皮膚病変。