顎下リンパ節の腫脹を契機に診断に至った 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の 1 例

松宮由香^{1,2)}・宇佐美 悠³⁾・今井智章²⁾
竹下彰範²⁾・鶴澤成一²⁾・末松基生¹⁾

A case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma diagnosed by submandibular lymphadenopathy

MATSUMIYA Yuka^{1,2)}・USAMI Yu³⁾・IMAI Tomoaki²⁾
TAKESHITA Akinori²⁾・UZAWA Narikazu²⁾・SUEMATSU Motoo¹⁾

Abstract: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) is one of the subtypes of non-Hodgkin lymphoma. The neoplasm is characterized by aggressive, rapid growth and a poor prognosis. A standard treatment protocol has not been established. In our literature review, only one case of AITL of the head and neck was diagnosed. We report a case of AITL diagnosed by submandibular lymph node biopsy. A 74-year-old woman visited our department because of a swelling in submandibular region. Magnetic resonance imaging showed multiple lymphadenopathy in the bilateral submandibular region. Positron-emission tomography-computed tomography showed the abnormal uptake of FDG in lymph nodes of the entire body. A submandibular lymph node biopsy was performed, and AITL was diagnosed histopathologically. CHOP or Hyper-CVAD, which are standard treatments for non-Hodgkin lymphoma, were proposed, but were not accepted by the patient. Alternatively, anti-CCR4 antibody therapy was conducted, but resulted in poor control of the disease. Finally, palliative care was performed until the patient died of the disease.

Key words: angioimmunoblastic T-cell lymphoma (血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫), submandibular lymph node (顎下リンパ節)

緒 言

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma, 以下 AITL) は非ホジキンリンパ腫における末梢性 T 細胞腫瘍の一亜型に分類され、全身の著明なリンパ節の腫脹、発熱、皮疹、肝脾腫、関節痛、高 γ グロブリン血症、溶血性貧血などを主徴とする。非ホジキンリンパ腫の約 1~2% とまれな疾患でありながら、進行が早く、診断時には病期がⅢ / Ⅳ期であることが多く、5 年生存率は 30~36% と予後不良である^{1, 2)}。なお、頭頸部領域の症状のみから診断に至ることはきわめてまれである。

今回われわれは、顎下リンパ節の腫脹を契機に診断に至った AITL の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症 例: 74 歳, 女性。

初 診: 2014 年 8 月。

主 訴: 右側顎下部の腫脹。

既往歴: 高血圧症。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2014 年 8 月初旬に右側顎下部の腫脹を自覚した。

¹⁾ 明和病院歯科口腔外科
(主任: 末松基生部長)

²⁾ 大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病態制御学講座口腔
外科学第二教室
(主任: 鶴澤成一教授)

³⁾ 大阪大学大学院歯学研究科口腔病理学教室
(主任: 豊澤 悟教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Meiwa
General Hospital (Chief: Dr. SUEMATSU Motoo)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery II, Osaka
University Graduate School of Dentistry (Chief: Prof. UZAWA
Narikazu)

³⁾ Department of Oral and Maxillofacial Pathobiology, Osaka
University Graduate School of Dentistry (Chief: Prof.
TOYOSAWA Satoru)

受付日: 2016 年 9 月 23 日

採択日: 2019 年 1 月 29 日

写真1 初診時顔貌写真
右側顎下部に腫脹を認める。

腫脹が急速に増悪し、家族に勧められ8月中旬に当科を受診した。

現 症：

全身所見；体格は中等度，栄養状態は良好であった。明らかな盗汗や発熱，半年間の体重減少，皮疹は認めなかった。

口腔外所見；右側顎下部に著明な腫脹を認め，顔面は左右非対称であった。右側顎下リンパ節の腫脹は3つ触知され，どれも境界明瞭で弾性硬，可動性で圧痛は認めなかった。Level I Bに大きなものから30mm大1個，15mm大1個，12mm大1個を触知できた。左側にもLevel I Bに10mm大のリンパ節を2個触知し，弾性軟，可動性で，圧痛は認めなかった（写真1）。

口腔内所見；異常所見は認めなかった。

画像所見：

パノラマ X 線所見；歯および顎骨に有意な感染巣は認めなかった。

MRI 所見；両側顎下部から鎖骨下にかけて多数のリンパ節の腫脹を認めた。とくに大きなものは右側顎下部の4個で，前方から13×12mm，15×14mm，21×18mm，12×9mm大で，T2強調像で高信号を呈し，後方2個は癒着が強く一塊となっていた（写真2）。

PET-CT 所見；左側耳下腺内，右側顎下部，左側深頸部から鎖骨上窩，両側腋窩に多数のリンパ節の腫脹，FDG max = 20の集積を認めた。また，両側口蓋扁桃，上腸間膜動脈根部レベル，右側鼠径部にも集積を認めた（写真3）。

写真2 初診時 MR 像 (T2 強調像)
右側顎下部に腫脹した4つのリンパ節を認める。
前方から3個のリンパ節 (A) と前方から3個目のリンパ節と4個目のリンパ節の癒着 (B 矢印) を認める。

臨床検査所見；可溶性 IL-2 受容体（正常値 122～496 U/mL）は 593 U/mL と軽度上昇を認めた。貧血やその他の血球系の異常は認めず，LDH や IgG も正常値であった。TP 抗体，HCV 抗体，HBs 抗原は陰性であったが，HBc 抗体は 7.06 S/CO 陽性であった。また，HBV DNA 量は 2.1 log copies/mL 未満であった。EB ウイルスは既感染パターンであり，HTLV-1 (ATLV) 抗体は陰性であった。その他の血

写真3 初診時 PET-CT 像

左側耳下腺内, 両側頸部, 腋窩に多数のリンパ節の腫脹, FDG 集積を認める。

両側口蓋扁桃, 上腸間膜動脈根部レベル, 右側鼠径部にも集積を認める。

写真4 術中写真

右側顎下部から4つのリンパ節を剥離し摘出した。リンパ節は平滑で黄白色であった。

液検査, 尿検査所見に異常は認めなかった。

骨髓穿刺検査所見: 正形成の骨髓であり, 細胞の異型性はなく, リンパ腫細胞は認めなかった。

臨床診断: 悪性リンパ腫疑い。臨床病期第Ⅲ期。

処置および経過: 画像検査, 血液検査から悪性リンパ腫を第一に疑い, 当院血液内科に対診した。そのうえで適切な診断のために十分量のリンパ節標本が必要なことから, 当科にて腫大している顎下リンパ節を生検することとなった。生検は2014年9月初旬, 全身麻酔下に施行した。右側顎下部に5 cmの皮膚切開を加え, 深頸筋膜浅層下で4個のリンパ節を剥離摘出した。被膜外の結合組織とは癒着しておらず, 剥離は比較的容易であったが, 4個のリンパ節はそれぞれ分離せずに摘出した(写真4)。標本は速やかに免疫関連遺伝子再構成 PCR 法に提出すると共に, 病理組織検査を行った。

病理組織検査により AITL の診断を得た。また, 免疫組織化学的に CCR4 に陽性であった。患者と家族は, 友人が悪性リンパ腫の化学療法により衰弱した経緯をみており, CHOP 療法 (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone) や Hyper-CVAD 療法 (cyclophosphamid, vincristine, doxorubicin, dexamethasone) を拒否した。そこで, CCR4 陽性であったことから抗 CCR4 抗体分子標的薬 Mogamulizumab による加療を行うこととなった。

血液内科により, 2014 年 9 月中旬から Mogamulizumab 57mg を 2 週ごとに計 3 回投与された。その間に明らかな有害事象は認めなかった。その後, 2014 年 10 月中旬に CT で評価した。リンパ節は縮小したものの一部認められたが, 増大したものもあり, 全体として効果は不良であった。このため, 再度 CHOP 療法, Hyper-CVAD 療法を提案したが, その副作用や根治性が低いこと, 現状での生活に支障がなく過ごせており, 余命を可能な限り在宅で自由に過ごしたいという意思から緩和ケアを希望された。

その後, 3 か月間は著変なく過ごしていたが, 2015 年 2 月初旬に頸部リンパ節, 扁桃の腫瘍が腫大し, 頸部や咽頭部の自発痛, 嚥下痛が出現したため, ペインコントロールを開始した。4 月中旬に経口摂取が不可能となったため入院下での管理となり, 4 月下旬に他院の緩和ケア病棟へ転院するも 5 月初旬に死の転帰をとった。

病理組織学的所見: 標本は正常リンパ節の構造が破壊され, リンパ濾胞は完全に萎縮し認められなかった。高内皮細静脈 (High endothelial venule ; HEV) が目立ち, 形質細胞, 好酸球を混在しながら中型から大型の異型 T 細胞, 淡明細胞様の T 細胞の増生を認め, 核分裂像も散見された(写真 5A, B)。免疫組織化学的に LCA, CD3, CD4, CD10, CCR4 陽性で, CD8, CD20, CD30 陰性であった(写真 5C~E) また, CD21 陽性の濾胞樹状細胞の樹枝状増殖をみとめた(写真 5F)。

免疫関連遺伝子再構成 PCR 法: T 細胞受容体 β 鎖遺伝子, γ 鎖遺伝子に再構成を認め, T 細胞性リンパ腫であると示唆された。免疫グロブリン H 鎖遺伝子, L 鎖 κ 遺伝子, L 鎖 λ 遺伝子, T 細胞受容体 δ 鎖遺伝子に再構成は認めなかった。

写真5 顎下リンパ節病理組織像

- A: 正常リンパ節の構造が破壊されており、リンパ濾胞は完全に萎縮してみられない (H-E 染色, ×20).
 B: 血管増生像が目立つ。形質細胞、好酸球を混在しながら中～大型の異型T細胞の増生を認め、核分裂像も散見される (H-E 染色, ×200).
 C: 異型細胞はT細胞マーカーであるCD3陽性である (免疫染色CD3, ×400).
 D: 異型T細胞は濾胞性ヘルパーT細胞マーカーであるCD10陽性である (免疫染色CD21, ×200).
 E: 異型T細胞はCCR4陽性である (免疫染色CD10, ×100).
 F: CD21陽性の濾胞樹状細胞の樹枝状増殖を認める (免疫染色CCR4, ×400).

最終診断: 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (AITL), Ann Arbor 分類ⅢB期。

考 察

AITLは非ホジキンリンパ腫の約1～2%とまれであり、平均年齢は60歳代で、男性に多く、ヨーロッパに多いと報告されている²⁾。診断時の病期は89%がⅢ/Ⅳ期で予後も不良である。高悪性とされ、生存中央値は3年以下で、一度寛解を得られても再発率が高く、5年生存率は32%と報告されている²⁻⁴⁾。検査所見では貧血(40～57%)、その他の血球減少(20%)、好酸球増多症(39%)、高 γ グロブリン血症(50～83%)、低 γ グロブリン血症(9～27%)、LDH高値(70～74%)などを示す⁵⁾。本症例ではいずれも認められず、血液検査所見は典型的ではなく、診断が困難であった。標準治療は確立しておらず、CHOP療法などの多剤併用化学療法による治療実績が最も多く推奨される一方で、既存薬剤の新規併用化学療法や新規薬剤を含む化学療法の臨床試験への参加も推奨されている^{6,7)}。

頭頸部領域の症状から診断に至ったAITLの報告は、渉猟し得た限り1例のみで⁸⁾、歯科および口腔外科領域からの報告はない。非ホジキンリンパ腫は頸部、腋窩、鼠径部など非連続性にリンパ節腫脹を生じるとされ、そのなかでも頸部は自他覚的に腫脹に気づきやすい部位である。本症例では、当科受診時には顎下リンパ節の腫脹以外に自覚症状はなかったが、確定診断時の病期はⅢB期であった。本症例のように頸部リンパ節腫脹はAITLの診断の契機として、また診断のためのリンパ節生検の対象に適していることから、口腔外科医が関与する可能性が高くその役割は重要と考えられる。

病理組織学的典型例はリンパ節基本構造の破壊、反応性リンパ節濾胞の消失・萎縮、傍皮質領域の拡大、濾胞樹状細胞の増生、HEVの樹状増生、その周囲のTリンパ球およびT免疫芽球の増殖を示し、Tリンパ球はしばしば淡明細胞の形態を呈する。早期に治療を開始するためには迅速な診断が必要であるが、これらの特徴が明瞭ではない初期病変や中間病変もあり^{1,9)}、反応性病変との鑑別が困難な場

合も少なくない¹⁰⁾。診断には生検標本の病理組織学的検査以外にフローサイトメトリーによる表面形質検査、染色体検査、免疫関連遺伝子解析などが行われる。このため事前に病理医と十分連携を取り、適切な標本の量と取り扱いについて把握しておくことが重要である¹¹⁾。本症例では、事前に病理医、血液内科医と話し合い、リンパ節は顎下部から可能な限り多く摘出し、標本はすぐに固定せずに速やかに提出した。今回連続する4個のリンパ節を摘出したが、分離することで播種する危険性もあったことから一塊摘出した。

AITLは、他の末梢性T細胞リンパ腫に比べてEBV陽性B細胞が高率に顕出されるのも特徴とされる。また、EBV関連B細胞性リンパ増殖性疾患が続発したとする報告¹²⁾や、T細胞性、B細胞性リンパ腫の共存するComposite lymphomaとして、AITLとびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の混在した症例が多く報告されている¹³⁻¹⁵⁾。AITLに伴う免疫不全によりEBVが再活性化し、B細胞の増殖を促進する可能性などが示唆されている¹⁵⁾。本症例では、組織のEBVがコードする小RNA (EBV-encoded small RNA: EBER) について検査されていなかったが、病態を把握するうえで検査することが望ましいと考える。

AITLには標準治療はなく、臨床試験への参加も推奨されている。近年、T細胞性リンパ腫におけるCCR4の発現についての研究が進んでおり、予後不良因子であるとともに、その分子標的薬である抗CCR4抗体での治療が行われている。CCR4は液性免疫やアレルギー反応などに関与するTh2細胞や免疫を抑制する制御性T細胞、皮膚指向性メモリーT細胞などで選択的に発現するケモカイン受容体であり、成人T細胞白血病リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma, 以下ATLL) で高頻度に発現することが知られている¹⁶⁾。抗CCR4抗体mogamulizumabの効果は、抗体依存性細胞傷害 (Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity, 以下ADCC) 活性を増強することによる。また、CCR4抗原は正常な制御性T細胞にも発現しているため、mogamulizumabの投与により正常な制御性T細胞の低下が生じ、細胞障害性T細胞やNK細胞が活性化することもADCC活性以外の抗腫瘍効果として期待できる。

ATLLの88%がCCR4を発現しており、陽性のATLは陰性例に比べて有意に皮膚浸潤率が高く、予後不良であることが示唆されている¹⁷⁾。AITLでは、その34.8%でCCR4の発現がみられ¹⁸⁾、mogamulizumabの効果 (PR+CR) は50%に認められたと報告されている¹⁹⁾。mogamulizumabはinfusion reactionや皮膚障害などに注意を要するが、自覚症状としての悪心や嘔吐の出現率は比較的低く、本症例でも投与中の自覚症状は認められなかった。

AITLの初期にはリンパ節に病変を認めるが、リンパ節

以外にも、脾臓、肝臓、皮膚、骨髄にも病変が生じる。また、唾液腺や歯肉に生じた報告例もある^{20, 21)}。口腔外科には、このような病変のみではなくWaldeyer咽頭輪などのリンパ組織や顎下リンパ節の腫脹を理由として受診する可能性があり、口腔外科医はその点を認識しておく必要がある。

悪性リンパ腫は度々遭遇する疾患ではあるが、診断にはさまざまな検査を要し、適切な対応が必要となる。AITLなどの希少なリンパ腫も念頭に各分野と連携を取り、速やかに確定診断に至ることが望まれる。

謝辞

稿を終えるにあたり、診断および治療にご尽力頂いた明和病院血液内科部長 林 邦雄先生、臨床検査科部長 覚野綾子先生に深謝いたします。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) 青笹克之, 森井英一: 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫; リンパ球増殖疾患 癌診療指針のための病理診断プラクティス. 中山書店, 東京, 2010, 227-235頁.
- 2) Federico M, Rudiger T, et al: Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol* 23: 240-246, 2013.
- 3) The world health organization classification of malignant lymphomas in japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int* 50: 696-702, 2000.
- 4) Niitsu N, Okamoto M, et al: Clinico-pathologic features and outcome of Japanese patients with peripheral T-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 26: 152-158, 2008.
- 5) Dogan A, Attygalle AD, et al: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 121: 681-691, 2003.
- 6) 鈴木律朗: T/NK細胞リンパ腫ガイドライン. *臨血* 54: 1764-1769, 2013.
- 7) (一社)日本血液学会: 末梢性T細胞リンパ腫, 造血器腫瘍診療ガイドライン: 2013. Available at: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_7.html Accessed August 20, 2016.
- 8) 平賀幸弘, 黄 純一, 他: 頸部原発の血管免疫芽球性T細胞リンパ腫の1症例. *日耳鼻* 116: 1114-1119, 2013.
- 9) 岡本昌隆: 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫—病理・病態・治療. *医のあゆみ* 234: 549-554, 2010.
- 10) 伊豆津宏二: 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫. *Nippon Rinsho* 72: 519-523, 2014.
- 11) 田丸淳一, 川野竜太郎, 他: 悪性リンパ腫の病理. *日耳鼻* 112: 465-473, 2009.
- 12) Yang QX, Pei XJ, et al: Secondary cutaneous Epstein-Barr virus-associated diffuse large B-cell lymphoma in a patient with angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a case report and review of literature. *Diagn*

- Pathol doi: 10.1186/1746-1596-7-7, 2012. Accessed July 21, 2016.
- 13) Yang G, Abdelhalim F, et al : Composite Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma and B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Involving Both Lymph Node and Bone Marrow With Digital Gangrene. *Hematopathology* 3: 14-21, 2018.
 - 14) Wang Y, Xie B, et al : Development of angioimmunoblastic T-cell lymphoma after treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 7: 3432-3438, 2014.
 - 15) Suefuji N, Niino D, et al : Clinicopathological analysis of a composite lymphoma containing both T- and B-cell lymphomas. *Pathol Int* 62: 690-698, 2012.
 - 16) 義江 修: ケモカイン受容体 CCR4 と HTLV-1 感染, ATL 発がん. *ウイルス* 58: 125-140, 2008.
 - 17) Ishida T, Utsunomiya A, et al : Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Clin Cancer Res* 9: 3625-3634, 2003.
 - 18) Ishida T, Inagaki H, et al : CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res* 10: 5494-5500, 2004.
 - 19) Ogura M, Ishida T, et al : Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 32: 1157-1163, 2014.
 - 20) Attygalle AD, Kyriakou C, et al : Histologic evolution of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in consecutive biopsies: clinical correlation and insights into natural history and disease progression. *Am J Surg Pathol* 31: 1077-1088, 2007.
 - 21) Argyris PP, Koutlas IG, et al : Angioimmunoblastic T-cell lymphoma of the oral cavity presenting as gingival mass : report of the histopathologic and molecular characteristics of an unusual case featuring clonal T-cell receptor γ gene rearrangement by polymerase chain reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 118: e198-204, 2014.