原 著

血管免疫芽球性リンパ節症の
リンパ節の細胞所見について

愛知県がんセンター病院

栗田 宗次 村瀬 和子 布施 清子 蒲 貞行
黒木須雅子 木島 悦子 須知 泰山

血管免疫芽球性リンパ節症は、リンパ節に内皮細胞の腫大した樹枝状小血管といわゆる免疫芽球が著明に増殖し、免疫グロブリンの異常を伴う予後不良な疾患である。本症の11例のリンパ節生検捺印メイ・ギムザ染色標本にて細胞所見を検討した。リンパ節細胞所見は前リンパ球、小リンパ球、小型類リンパ球とともに類形質細胞、大型類リンパ球が種々の程度に出現し、また好中球、好酸球、免疫芽球、形質細胞、明細胞なども散見され、多彩な像を呈する。これら細胞のうち主要な増殖細胞は類形質細胞と大型類リンパ球であるが、類形質細胞や大型類リンパ球の多い症例は、初診時発熱や血清 LDH 値上昇、あるいは末梢血リンパ球数減少のみられる例が多く、治療に反応し難く、予後不良であることが認められた。

Key words : Lymph node—Angio-immunoblastic lymphadenopathy—Cytology—Clinical findings—Prognosis

I. はじめに

従来、Hodgkin 病に多くの点で類似するが、定型的な病像を欠き、Hodgkin 病の周辺疾患として Hodgkinoid、特発性、あるいはいわゆる細網症などと呼ばれてきた症例があった。近年、これらの症例のなかでリンパ節に増殖する細胞がリンパ球の芽球化におけるいわゆる免疫芽球であり、免疫グロブリンの増加を主とする免疫異常を伴う一群の症例が注目され、血管免疫芽球性リンパ節症 angio-immunoblastic lymphadenopathy (AIL と略、Frizzera ら^{2,3)}), immunoblastic lymphadenopathy (IBL と略、Lukes ら^{6,7)}), immunodysplastic disease (須知

¹¹⁾), Lymphogranulomatosis X (Lennert ら⁹⁾) などの名称によりあいついで報告された。Frizzera ら²⁾の AIL は臨床的に悪性リンパ腫に類似し、リンパ節の組織像は内皮細胞の腫大した樹枝状小血管と免疫芽球の著明な増殖によりリンパ節構造は消失し、免疫グロブリンの異常を伴い、急激な経過でしばしば重篤な感染症を合併して死亡する新しい疾患概念として提唱され、Lukes ら⁶⁾の IBL もほぼ同一の範疇に属する疾患と考えられ、これらは従来の報告に比し疾患概念と病理組織学的特徴が明確に記載されており、その後 AIL、あるいは IBL として多数の症例が報告されている。しかし本症の病因や本態については現在なお明らかでなく、過剰免疫反応⁵⁾、前腫瘍性疾患^{6,7)}、あるいは腫瘍性疾患^{4,10)}として論じられている。今回、本症の11例におけるリンパ節の細胞所見を検討し、臨床所見と関連する興味ある知見を得たので報告する。

II. 症例および方法

症例は愛知県がんセンターにおいて開設以来16年間に取扱われ、AIL の診断基準に一致した16例のうち、

Cytological findings in lymph nodes of angio-immunoblastic lymphadenopathy

Soji KURITA, M.D., M.I.A.C., Kazuko MURASE, C.T., I.A.C., Kiyoko FUSE, C.T., I.A.C., Sadayuki KABA, C.T., I.A.C., Sugako KUROKI, C.T., I.A.C., Etuko KIZIMA, C.T., J.S.C., Taizan SUCHI, M.D.

Aichi Cancer Center Hospital

論文別刷請求先 ☎464 名古屋市中千種区田代町鹿子殿 81 愛知県がんセンター病院

昭和57年6月21日受付

写真 1 リンパ節捺印標本にみられる免疫芽球(←), 大型類リンパ球(↔), および小型類リンパ球(←) (メイ・ギムザ染色, $\times 1,000$)

写真 2 リンパ節捺印標本にみられる類形質細胞(↗) (メイ・ギムザ染色, $\times 1,000$)

診断時の生検リンパ節の捺印標本より細胞所見を検討し得た 11 例である。

リンパ節の細胞所見は、捺印メイ・ギムザ染色標本にて細胞集団が比較的疎で個々の細胞が明瞭に観察し得る個所にて 500 個の細胞を、小リンパ球、大リンパ球、前リンパ球、リンパ芽球、大型類リンパ球、形質細胞の今までのリンパ球系細胞の分類⁵⁾に、さらに小型類リンパ球、類形質細胞、明細胞を加えて分類し、各細胞の出現頻度を検討した(写真 1~3)。小型類リンパ球は比較的濃染核に細網状ないし細顆粒状のクロマチンと好塩基性の細胞質を有し、小リンパ球と同程度の大きさの細胞である。類形質細胞は比較的大型で粗顆粒状のクロマチンと強塩基性の細胞質を有する。明細胞は比較的大型の細胞で、網状クロマチンと広く明るい細胞質を有する。これらの細胞のうち、本疾患において主要な増殖細胞と考えられる類形質細胞および大型類リンパ球と、初診時の臨床所見、治療効果、および予後との関係を検討した。なおここで類形質細胞、大型類リンパ球と分類した細胞は広義の免疫芽球に含まれる細胞であるが、大型類リンパ

写真 3 リンパ節捺印標本にみられる大型類リンパ球(↔), 類形質細胞(↗), 形質細胞(↖) (メイ・ギムザ染色, $\times 1,000$)

球は細胞質は弱塩基性で細網状クロマチンを有し、両細胞は形態学的に異なる細胞として分類した。また類形質細胞は形態が形質細胞に類似することを示すが、形質細胞と同様に B 細胞性であることを意味するものではない。

III. 成 績

1) 症例の概略

11 例は男 9 例、女 2 例であり、年齢は 40 歳から 82 歳に分布し平均 56.7 歳であった。初診時の症状は、 38°C 以上の発熱 4 例 (36.4%)、皮疹 3 例 (27.3%) であり、リンパ節は全例に腫脹がみられ、2 例 (18.2%) は限局性であるが 9 例 (81.8%) は全身性に腫脹し、肝腫 4 例 (36.4%)、脾腫 1 例 (9.1%) であり、悪性リンパ腫の病期分類では I 期 1 例、II 期 1 例、III 期 5 例、IV 期 4 例であった。

初診時の検査成績は、貧血 (赤血球数 $350 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満) 2 例 (18.2%)、白血球数増加 ($10,000/\text{mm}^3$ 以上) 1 例 (9.1%)、粒球数減少 ($10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満) 1 例 (9.1%) であり、リンパ球数減少 ($1,000/\text{mm}^3$ 未満) は 5 例 (45.5%) であった。白血球数減少 ($4,000/\text{mm}^3$ 未満) はなかった。骨髓像にて形質細胞 5% 以上、あるいは異型リンパ球 10% 以上は 9 例中 3 例 (33.3%) にみられた。赤沈亢進 (50 mm/hr 以上) 10 例中 3 例 (30.0%)、血清 LDH 値上昇 (350 U 以上) は 9 例中 3 例 (33.3%)、高免疫グロブリン血症 (IgG $2,000 \text{ mg/dl}$ 以上、IgA 500 mg/dl 以上、IgM 200 mg/dl 以上) は 6 例中 3 例 (50.0%) であった。

11 例の初回治療は種々な治療が行われ、prednisolone (PSL) 療法 2 例、Endoxan (EX) 療法 1 例、vincristine

図1 血管免疫芽球性リンパ節症のリンパ節における各種細胞の頻度

表1 血管免疫芽球性リンパ節症11例のリンパ節における各種細胞の百分率

	平均	(範囲)
小リンパ球	19.3	(2.2~37.4)
大リンパ球	1.8	(0.0~5.4)
前リンパ球	43.4	(11.2~78.2)
小型類リンパ球	10.4	(0.2~34.6)
大型類リンパ球	8.7	(1.0~27.8)
明細胞	0.4	(0.0~3.4)
免疫芽球	0.4	(0.0~1.6)
類形質細胞	11.2	(1.6~27.6)
形質細胞	0.5	(0.0~2.6)
好中球	1.5	(0.0~5.8)
好酸球	1.2	(0.0~5.4)
類上皮細胞	0.3	(0.0~1.4)
食細胞	0.8	(0.0~1.4)

(VCR) と PSL 併用 VP 療法1例, 6 MP と PSL 併用 MP 療法2例, VCR, EX と PSL 併用 VEP 療法1例, VCR, EX, 6 MP と PSL 併用 VEMP 療法2例, bleomycin (BLM), VCR, Natulan と PSL 併用 BONP 療法1例, および放射線療法1例であるが, そのうち多剤併用化学療法である VP 療法, VEP 療法, BONP 療法, および放射線療法各1例の計4例にリンパ節腫の消失する完全寛解が得られた。

11例中9例は死亡し, 2例が現在生存中である。9例の直接死因は細菌性肺炎4例, びまん性間質性肺炎, 巨細胞性封入体症, 免疫芽球性肉腫(旧称は細網肉腫), 急性骨髄性白血病および不詳各1例である。診断から死亡までの生存期間中央値は26ヵ月であり, 3年生存率46%, 5年生存率35%である。

2) リンパ節の細胞所見

診断時の生検リンパ節捺印メイ・ギムザ染色標本にみ

られる各種細胞の頻度は表1に示すごとく, 前リンパ球が平均43%と最も多く, ついで小リンパ球19%, 類形質細胞11%, 小型類リンパ球10%, 大型類リンパ球9%などである。すなわち, 本症の細胞所見の特徴は, 前リンパ球, 小リンパ球, 小型類リンパ球とともに, 類形質細胞, 大型類リンパ球が種々の程度に混在して出現し, 好中球, 好酸球, 狭義の免疫芽球, 形質細胞, 明細胞なども散見され, 多彩な像を呈することである。しかし, 各種細胞の頻度は図1に示すごとく, 症例によりかなり異なることがみられる。

3) リンパ節の細胞所見と臨床所見

本症のリンパ節にみられる主要な増殖細胞である類形質細胞および大型類リンパ球の頻度と初診時の臨床所見との関係を検討した。

表2は類形質細胞の頻度と初診時臨床所見との関係を示し, 類形質細胞10%以上の症例では, 発熱60%, 末梢血リンパ球数減少80%, 血清LDH値上昇66.7%であり, 類形質細胞10%未満の症例に比し高率に認められた。

表3は大型類リンパ球と臨床所見との関係を示し, 大型類リンパ球5%以上の症例では, 発熱60%, 血清LDH値上昇75%であり, 大型類リンパ球5%未満の症例に比し高率に認められるが, 皮疹は逆に大型類リンパ球5%未満の症例に多く認められた。

類形質細胞10%以上の5例中3例は大型類リンパ球5%以上であるが, 両細胞の頻度は必ずしも並行しない。表4は類形質細胞と大型類リンパ球の合計の頻度と臨床所見との関係を示し, その合計20%以上の症例は, その20%未満の症例に比し, 発熱66.7%, 末梢血リンパ球数減少66.7%, 血清LDH値上昇75%などが高率

表 2 血管免疫芽球性リンパ節症のリンパ節における類形質細胞の頻度と初診時臨床所見

		類形質細胞	
		10% 以上	10% 未満
例数		5	6
性別		男 5	男 4, 女 2
平均年齢(範囲)		51.8 歳 (40~73)	60.8 歳 (42~82)
発熱 (38°C 以上)		3/5 (60.0%)	1/6 (16.7%)
皮疹		1/5 (20.0%)	2/6 (33.3%)
肝腫		2/5 (40.0%)	2/6 (33.3%)
リンパ球数減少 (1,000 未満)		4/5 (80.0%)	1/6 (16.7%)
PPD 反応陰性		2/3 (66.7%)	3/4 (75.0%)
赤沈亢進 (50 mm/hr 以上)		1/5 (20.0%)	2/5 (40.0%)
血清 LDH 値上昇 (350 U 以上)		2/3 (66.7%)	1/6 (16.7%)
高免疫グロブリン血症		1/3 (33.3%)	2/3 (66.7%)

表 3 血管免疫芽球性リンパ節症のリンパ節における大型類リンパ球の頻度と初診時臨床所見

		大型類リンパ球	
		5% 以上	5% 未満
例数		5	6
性別		男 3, 女 2	男 6
平均年齢(範囲)		55.4 歳 (40~73)	57.8 歳 (42~82)
発熱 (38°C 以上)		3/5 (60.0%)	1/6 (16.7%)
皮疹		0/5 (0.0%)	3/6 (50.0%)
肝腫		2/5 (40.0%)	2/6 (33.3%)
リンパ球数減少 (1,000 未満)		3/5 (60.0%)	2/6 (33.3%)
PPD 反応陰性		3/4 (75.0%)	2/3 (66.7%)
赤沈亢進 (50 mm/hr 以上)		2/5 (40.0%)	1/5 (20.0%)
血清 LDH 値上昇 (350 U 以上)		3/4 (75.0%)	0/5 (0.0%)
高免疫グロブリン血症		2/2 (100.0%)	1/4 (25.0%)

に認められた。

4) リンパ節の細胞所見と治療効果および予後

リンパ節にみられる類形質細胞, 大型類リンパ球の頻度を治療効果ならびに予後との関係より検討した。治療方法は前述のごとく種々異なるが一括して効果を検討した。

類形質細胞の頻度と治療効果との関係は, 類形質細胞 10% 以上の 5 例には完全寛解は得られなかったが, 類形質細胞 10% 未満の 6 例では 4 例 (66.7%) に VP 療法, VEP 療法, BONP 療法, あるいは放射線療法による完全寛解が得られた。

図 2 は類形質細胞の頻度と予後との関係を示し, 類形質細胞 10% 以上の 5 例は生存期間中央値 4 ヶ月で全例 5 年以内に死亡しているが, 類形質細胞 10% 未満の 6 例は生存期間中央値 64 ヶ月で 5 年生存率 67% であつ

表 4 血管免疫芽球性リンパ節症のリンパ節における類形質細胞と大型類リンパ球の頻度と初診時臨床所見

		類形質細胞と大型類リンパ球	
		20% 以上	20% 未満
例数		6	5
性別		男 4, 女 2	男 5
平均年齢(範囲)		53.5 歳 (40~73)	60.6 歳 (42~82)
発熱 (38°C 以上)		4/6 (66.7%)	0/5 (0.0%)
皮疹		1/6 (16.7%)	2/5 (40.0%)
肝腫		3/6 (50.0%)	1/5 (20.0%)
リンパ球数減少 (1,000 未満)		4/6 (66.7%)	1/5 (20.0%)
PPD 反応陰性		4/5 (80.0%)	1/2 (50.0%)
赤沈亢進 (50 mm/hr 以上)		2/6 (33.3%)	1/4 (25.0%)
血清 LDH 値上昇 (350 U 以上)		3/4 (75.0%)	0/5 (0.0%)
高免疫グロブリン血症		2/3 (66.6%)	1/3 (33.3%)

図 2 血管免疫芽球性リンパ節症のリンパ節における類形質細胞百分率と生存期間

図 3 血管免疫芽球性リンパ節症のリンパ節における大型類リンパ球百分率と生存期間

図 4 血管免疫芽球性リンパ節症のリンパ節における類形質細胞, 大型類リンパ球百分率と生存期間

た。

大型類リンパ球の頻度と治療効果との関係は, 大型類リンパ球 5% 以上の 5 例では 1 例 (20.0%) に VEP 療法による完全寛解が得られたが, 大型類リンパ球 5% 未満の 6 例では 3 例 (50.0%) に VP 療法, BONP 療法,あるいは放射線療法により完全寛解が得られた。

図 3 は大型類リンパ球の頻度と予後との関係を示し, 生存期間中央値は大型類リンパ球 5% 以上の 5 例は 16 ヶ月であるに対し, その 5% 未満の 6 例は 57 ヶ月と長いことが認められた。

類形質細胞と大型類リンパ球の合計の頻度と治療効果との関係は, 合計 20% 以上の 6 例中 1 例 (16.7%) に VEP 療法による完全寛解がみられるが, 合計 20% 未満の 5 例では 3 例 (60%) に VP 療法, BONP 療法,あるいは放射線療法による完全寛解が得られた。

図 4 は類形質細胞と大型類リンパ球の合計の頻度と予

後との関係を示し, 合計 20% 以上の 6 例は生存期間中央値 16 ヶ月で全例 5 年以内に死亡しているが, 合計 20% 未満の 5 例は生存期間中央値 64 ヶ月で 5 年生存率 60% であった。

なお治療効果と予後との関係は, 多剤併用化学療法あるいは放射線療法により完全寛解の得られた 4 例は全例 1 年以上生存し 3 例が 3 年以上生存しているが, 完全寛解の得られなかった 7 例は生存期間中央値 15 ヶ月で 2 例 (28.6%) のみが 3 年以上生存しており, 完全寛解の得られた例に生存期間の長い例が多く認められた。

IV. 考 察

血管免疫芽球性リンパ節症の細胞所見として, 前リンパ球, 小リンパ球, 小型類リンパ球とともに, 類形質細胞, 大型類リンパ球が種々の程度に出現し, さらに好中

球, 好酸球, 免疫芽球, 形質細胞, 明細胞などが散見され, Hodgkin 病に類似の細胞像を示すが, Hodgkin 病に特有な Reed-Sternberg 細胞は認められない. 本症における主要な増殖細胞として類形質細胞と大型類リンパ球が認められ, これら類形質細胞と大型類リンパ球の頻度と初診時臨床所見, 予後などを検討し, これら細胞の多い症例は発熱や血清 LDH 値上昇のみられる例が多く, 治療による完全寛解例が少なく, 予後不良であり, リンパ節の細胞所見より患者の予後を推定しうる事が認められた. Lukes ら⁶⁾は, 最初 IBL の 32 例中 3 例に immunoblastic sarcoma (IBS と略) への移行を報告したが, その後に 100 例中 25 例に再検, あるいは他部位に IBS の合併を認め, IBL を形態学的に悪性リンパ腫と異なるが制御されない進行性の異常免疫反応であって, IBS への前リンパ腫状態と考えている⁷⁾.

Nathwani ら⁸⁾は診断時 AIL の組織像のみを示す 48 例と, AIL の像とともに large lymphoid cells の多数の密な集簇あるいは島形成巣より immunoblastic lymphoma (IL と略) の合併と診断された 36 例があり, また診断時 AIL のみで経過をへて再度組織診, あるいは剖検の行われた 23 例中 8 例に IL への移行を認めたが, 診断時 AIL のみの症例と AIL+IL の症例を比較し, 既往歴や臨床所見に明らかな差異はないが, 副腎皮質ホルモンや制癌剤による治療の完全寛解が AIL のみの症例では 63% であるに対し, AIL+IL の症例は 23% と低く, また生存期間中央値は AIL のみの症例の 35 ヶ月に対し, AIL+IL の症例は 6 ヶ月と短いことを報告している. この IL にみられる large lymphoid cells として, 形質細胞様所見がなく悪性リンパ腫の旧分類による細網肉腫細胞に類似する細胞から, 種々の程度に形質細胞様の所見を示す細胞があると述べ, それぞれ著者の大型類リンパ球と類形質細胞に相当する細胞と考えられる. 著者の大型類リンパ球や類形質細胞の多数認められた症例は完全寛解が少なく予後不良であり, AIL+IL に類似する症例と考えられるが組織像にて IL と診断し得た症例はなかった. なお阿部¹⁾は IL の診断規準とされている増殖細胞の集簇あるいは島形成巣, 顕著な細胞増殖状態を示すが, 必ずしも腫瘍性増殖を意味するものでないと述べている.

本症は一般に前リンパ腫状態と考えられているが, 治療は主として悪性リンパ腫に準じた多剤併用化学療法により完全寛解が得られ, 完全寛解の導入により生存期間の延長も期待しうると考えられ, 本症の治療には多剤併用化学療法が必要と思われる.

V. 結 論

血管免疫芽球性リンパ節症のリンパ節細胞所見は, 前リンパ球, 小リンパ球, 小型類リンパ球とともに, 類形質細胞, 大型類リンパ球が種々の程度に出現し, 好中球, 好酸球, 免疫芽球, 形質細胞, 明細胞などが散見され, 多彩な像を呈し Hodgkin 病に類似するが, Hodgkin 病に特有な Reed-Sternberg 細胞は認められない.

本症の主要な増殖細胞は類形質細胞と大型類リンパ球であり, これら細胞の多い症例は, 初診時発熱や血清 LDH 値上昇のみられる例が多く, また治療に反応し難く, 予後不良であることが認められた.

Summary

Angio-immunoblastic lymphadenopathy is a systemic disease, of which prognosis is usually unfavorable, characterized by generalized lymphadenopathy consisting of dendritic small vessels with swollen endothelial cells and the proliferation of so called immunoblasts. Fever and dysproteinemia are frequently present. Imprints of lymph node biopsies obtained from 11 patients with this disease revealed the pleomorphic cellular findings of the proliferation of plasmacytoid cells and large lymphoid cells in addition to small lymphoid cells, small lymphocytes and polymorphocytes (May-Giemsa's stain).

Both plasmacytoid cells and large lymphoid cells are included in so-called immunoblasts in a wide sense. Patients with high frequencies of plasmacytoid cells and/or large lymphoid cells in imprints of lymph node biopsies were frequently suffered from fever, high serum LDH level and/or decreased lymphocyte counts in the peripheral blood. They often had poor response to therapies, resulted in unfavorable prognosis. Therefore, it was suspected that the cytological findings of lymph nodes were correlative to the clinical findings and prognoses of patients with this disease.

文 献

- 1) 阿部正文: Polyclonal immunoblastosis の病理学的研究, 日網会誌, 19: 145~163, 1979.
- 2) Frizzera, G., Moran, E.M., Rappaport, H.: Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia, Lancet, 1: 1070~1073, 1974.
- 3) Frizzera, G., Moran, E.M., Rappaport, H.: Angio-

- immunoblastic lymphadenopathy, diagnosis and clinical course, *Am. J. Med.*, 59 : 803~815, 1975.
- 4) Hossfeld, D.K., Hoffken, K., Schmidt, C.G., Dierichs, H. : Chromosome abnormalities in angioimmunoblastic lymphadenopathy, *Lancet*, 1 : 198, 1976.
- 5) 栗田宗次 : 新本態観による悪性リンパ腫の細胞診, *日臨細胞誌*, 4 (Suppl.) : 74~78, 1980.
- 6) Lukes, R.J., Tindle, B.H. : Immunoblastic lymphadenopathy, A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease, *N. Engl. J. Med.*, 292 : 1~8, 1975.
- 7) Lukes, R.J., Tindle, B.H. : Immunoblastic lymphadenopathy : a prelymphomatous state of immunoblastic sarcoma, *R.R.C.R.*, 64 : 241~246, 1978.
- 8) Nathwani, B.N., Rappaport, H., Moran, E.M., Pangalis, G.A., Klim, H. : Malignant lymphoma arising in angio-immunoblastic lymphadenopathy, *Cancer*, 41 : 578~606, 1978.
- 9) Radaszkiewicz, T., Lennert, K. : Lymphogranulomatosis X, *Klinisches Bild, Therapie und Prognose*, *Dtsch. med. Wschr.*, 100 : 1157~1163, 1975.
- 10) Shimoyama, M., Minato, K., Saito, H., Takenaka, T., Watanabe, S., Nagatani, T., Naruto, M. : Immunoblastic lymphadenopathy (IBL)-like T-cell lymphoma, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 9 (Suppl.) : 347~356, 1979.
- 11) Suchi, T. : Atypical lymph node hyperplasia with fatal outcome, A report on the histopathological, immunological and clinical investigations of the cases, *Recent Adv. in RES Res.*, 14 : 13~34, 1974.
-