□ 症 例 報 告

全身性エリテマトーデス様の臨床所見を呈した
idiopathic plasmacytic lymphadenopathy
with polyclonal hyperimmunoglobulinemia の1症例

橋 本 通・吉河 康二*・神宮 政男・江崎 一子
野中 史郎・安田 正之・延 永 正

Jpn. J. Clin. Immun., 17 (3) : 221~228, 1994.

**A case of idiopathic plasmacytic lymphadenopathy
with polyclonal hyperimmunoglobulinemia mimicking systemic lupus erythematosus**

Michi Hashimoto, Yasuji Yoshikawa*, Masao Shingu, Ichiko Ezaki,
Shirou Nonaka, Masayuki Yasuda and Masashi Nobunaga

*Department of Clinical Immunology, and *Department of Pathology,
Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University*

【Summary】

This paper reports a case of idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) resembling systemic lupus erythematosus (SLE). A 48-year-old lady was hospitalized with complaints of abdominal pain and high fever. She was found to have a pleural effusion in the right side, hepatosplenomegaly, general lymphadenopathy, and Raynaud's phenomenon. Laboratory examination revealed the followings : ESR 125 mm/hr, Hb 9.5 g/dl, WBC 5,400/ μ l, platelet 1.6×10^4 / μ l, creatinine 3.0 mg/dl, amylase 622 IU/l, γ -globulin 4.19 g/dl, CRP 15.2 mg/dl, CH 50 less than 12.0 U/ml, rheumatoid factor 148.9 IU/ml, negative tests for LE cells or antinuclear antibody. A biopsy of the cervical lymphnodes revealed a marked increase of plasma cells with preserved follicular structures. She was diagnosed as IPL, and successfully treated with the combination chemotherapy (vincristine 1.5 mg, cyclophosphamide 500 mg and prednisolone). IPL is a distinct clinical entity, characterized by systemic lymphadenopathy and marked polyclonal hyperimmunoglobulinemia. The disorder must be distinguished from other diseases, in the spectrum of lymphadenopathies from angioimmunoblastic lymphadenopathy-related disorder to autoimmune-associated lymphadenopathy, most notably SLE.

Key words : idiopathic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia, systemic lupus erythematosus, thrombocytopenia

【概 要】

症例は48歳の女性。平成4年10月微熱、11月Raynaud症状出現、12月31日高熱、全身リンパ節腫脹、肝脾腫、右側胸水、肺炎、腎機能障害にて近医入院となった。血小板減少症、低補体血症ならびに著明な高 γ グロブリン血症を伴い、リウマトイド因子、抗甲状腺自己抗体陽性を示した。リンパ節生検にてidiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) に合致した組織像を呈した。副腎皮質ステロイド剤投与を受けたが微熱、リンパ節腫脹、肝脾腫が持続したため平成5年5月11日当科転院となった。VEP療法を開始、自他覚的に著明に改善、同年8月5日退院となった。IPLなどのリンパ増殖性疾患はしばしば自己免疫疾患類似の症状を呈し、自己抗体も陽性となることが知られている。当症例は全身性エリテマトーデス(SLE)様の臨床症状を示したが、抗腫瘍剤の投与によるリンパ節の縮小に伴い臨床症状の改善がみられた。

I. はじめに

多クローン性高免疫グロブリン血症を中心とした免疫学的異常と全身リンパ節腫脹を主徴とする疾患群として、angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia (AILD, AIL)¹⁾、immunoblastic lymphadenopathy (IBL)²⁾などが提唱されて20年になる。これらは現時点では、明白な腫瘍性細胞増殖を示すところの悪性リンパ腫と反応性リンパ節症との境界病変とされている。10%程度に自然寛解を認める反面、予後は一般的には不良であり患者の70%前後は2年以内に死亡する。しばしば自己免疫疾患類似の臨床所見を呈し、症例の半数近くはクームス試験が陽性となり、約3割にクリオグロブリンが認められる。多様な自己抗体が検出され、低補体血症を呈した症例や、免疫複合体が臨床経過とともに消長した症例などの報告もある³⁻⁷⁾。遺伝子再構成の検索や表面形質、核型の分析などによって、AIL型病変の多くに異常クローンの存在が証明され、Frizzeraらは、AILをAIL, AIL-like dysplasia, AIL-like lymphomaに細分することを提案している⁶⁾。

著しい多クローン性高ガンマグロブリン血症と全身リンパ節の高度の形質細胞増生を呈する症候群として、1980年にわが国の森らによって提唱されたidiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL)⁸⁾は、plasma cell typeのCastleman lymphoma⁹⁾やAILなどとの異同が問題となりながら、広く認知されつつ

ある疾患概念である。AILと同様、発熱、肝脾腫、皮疹、貧血などを呈し、抗甲状腺自己抗体、リウマトイド因子陽性を示した例や、汎血球減少症、間質性肺炎、急速進行性糸球体腎炎などを伴った例などの症例報告がある¹⁰⁻¹³⁾。副腎皮質ステロイド剤や抗腫瘍剤の投与が試みられているが、治療プロトコルはいまだに確立していない。IPLは現時点では除外診断的な症候群であり、膠原病のリンパ節病変は、臨床的・組織学的に鑑別診断として重要である。今回われわれは、高熱、胸水貯留、Raynaud症状、腎機能不全、肺炎、血小板減少、低補体血症と多彩な臨床症状を呈し、VEP療法が著効した、IPLと考えられる1症例を経験したので、ここに臨床経過を報告する。

II. 症 例

患 者：48歳、女性。

主 訴：高熱、腹痛、右側胸水、全身リンパ節腫脹、肝脾腫。

家族歴、生活歴：特記すべきことなし。

既往歴：昭和37年虫垂切除術施行。

現病歴：平成4年10月微熱出現、抗生物質、非ステロイド性消炎剤の投与を受けていた。同年11月頃よりRaynaud症状出現。同年12月31日高熱、腹痛が出現したため、近医に緊急入院となった。

現 症：身長156.7 cm。体重61.5 kg。体温38.1°C。脈拍114/分、整。呼吸数24/分。血圧90/54 mmHg。眼球結膜黄疸なし。眼瞼結膜貧血様。心音清。右側胸水貯留。心窩部および背部に自発痛を認

表 1 検査成績

Urinalysis ; normal findings.		Serology ;	
Stool ; normal findings.		CRP	<u>15.2</u> mg/dl
ESR ; <u>125</u> mm/hr		IgM	<u>343</u> mg/dl
CBC ;		IgG	<u>3,860</u> mg/dl
Hb	<u>9.5</u> g/dl	IgA	401 mg/dl
RBC	<u>295</u> ×10 ⁴ /μl	IgD	<0.6 mg/dl
Ht	<u>27.5</u> %	IgE	<u>1,000</u> U/ml
Ret	1.3%	RF	<u>148.9</u> IU/ml
WBC	5,400/μl	CH 50	<u><12.0</u> U/ml
St	1%	C 4	<u><3</u> mg/dl
Seg	65%	C 3	<u>12</u> mg/dl
Eo	5%	CIC(C 1 q)	(-)
Mo	1%	ANF	(-)
Ly	28%	Anti SS-A Ab	(-)
Plat	<u>1.6</u> ×10 ⁴ /μl	Anti SS-B Ab	(-)
Fibg	<u>637.4</u> mg/dl	Anti DNA Ab	3.0 IU/ml
FDP	<5 μg/ml	Anti RNP Ab	(-)
LE cell	(-)	Anti Sm Ab	(-)
Coomb's test	(-)	Thyroid-T	<u>400</u> ×
Serum chemistry ;		Microsome-T	<u>400</u> ×
T. prot	6.9 g/dl	Anti platlet Ab	(-)
Alb	<u>28.9</u> % (<u>2.00</u> g/dl)	Ela-1	<u>840</u> ng/dl
γ-gl	<u>60.6</u> % (<u>4.19</u> g/dl)	PSTI	<u>170</u> ng/ml
GOT	<u>43</u> IU/l	HTLV-1 Ab	(-)
GPT	<u>27</u> IU/l	HIV Ab	(-)
ALP	<u>353</u> IU/l	HBs Ag	(-)
LDH	335 IU/l	HCV Ab	(-)
γ-GTP	<u>37</u> IU/l	STS	(-)
T. bil	0.91 mg/dl	EB VCA IgG	40×
Amylase	<u>622</u> IU/l	EB VCA IgM	<10×
BUN	<u>44.4</u> mg/dl	EB VCA IgA	<10×
Creat	<u>3.0</u> mg/dl	EB EADR IgG	<10×
UA	<u>8.8</u> mg/dl	EB EADR IgA	<10×
Fe	<u>11</u> μg/dl	EB EBNA	20×
UIBC	<u>153</u> μg/dl	IL-6	<4.0 pg/ml
Bone Marrow ;		Flow cytometric analysis of peripheral lymphocyte ;	
NCC	14.5×10 ⁴ /μl	CD 2	69.8% Smκ 10%
MgK	<u>234.3</u> /μl	CD 4	55.1% Smλ 7%
Plasma cells	<u>7.6</u> %	CD 5	69.9% SmIgM 20%
46, XX = 20/20		CD 8	11.9% SmIgD 14%
Pleural effusion ;		CD 14	0.2% SmIgG 1%
Yellow, Clear		CD 19	28.6% SmIgA 0%
S.g. 1.031		CD 20	24.9% HLADR 26.5%
Rivalta (+)			
Class I			

め、腹部全体に圧痛あり。肝 3 横指、脾 2 横指触知。
頸部、そけい部に拇指頭大のリンパ節を数個触知、可
動性は良好で圧痛なし。皮疹、関節痛なし。

Raynaud 症状が認められた。

検査成績 (表 1) : 検尿、検便、異常なし。血沈は
125 mm/hr と亢進しており、FDP、AT III は正常範

図 1 腹部 CT 像

最大 $5 \times 3 \times 2$ cm のリンパ節腫脹がみられる。

図 2 頸部リンパ節の組織像 (HE 染色, $\times 400$)

リンパ濾胞の周囲に形質細胞の高度の浸潤がみられる。形質細胞は成熟しており、異型性がない。

囲内であった。Hb 9.5 g/dl と軽度の貧血を認め、血小板数は $1.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と減少していた。 γ -globulin の著明な増加 (4.19 g/dl) を認めたが monoclonal protein はなかった。GOT, ALP, γ -GTP の軽度上昇を認め、膵型 amylase の上昇を伴っていた。BUN 44.4 mg/dl , creatinine 3.0 mg/dl と腎機能障害を認め、尿酸値も軽度上昇していた。CRP は 15.2 mg/dl と著明に上昇、リウマトイド因子が陽性を呈し、低補体血症を認めた。サイロイドテスト、マイクロゾームテストともに陽性であったが、甲状腺機能は正常範囲内であった。LE 細胞、クームス試験、抗核抗

体、抗 DNA 抗体、抗血小板抗体は陰性であった。胸骨骨髓穿刺を施行したところ、正形成性で、巨核球数は $234.3 / \mu\text{l}$ と増加、異型性に乏しい形質細胞の増生が認められた。ツベルクリン反応は陰性、ウイルス・細菌学的に有意な所見はなく、胸水は漿液性でリバルタ反応陽性、細胞診では異常細胞の浸潤はなかった。腹部に最大 $5 \times 3 \times 2$ cm のリンパ節が多発性に腫脹 (図 1)、小指頭大の縦隔リンパ節も CT 上認められた。

病理組織学的所見：平成 5 年 1 月 13 日左そけい部リンパ節生検、同年 2 月 22 日左頸部リンパ節生検施

図 3 肝生検像 (HE 染色, $\times 100$)

形質細胞, リンパ球, 組織球の著明な浸潤が認められる。

行, 図 2 にその組織像を示す。リンパ濾胞の発達と濾胞間の著明な形質細胞の浸潤を認めたが, 酵素抗体法による染色で多クローン性であることが証明された。同年 2 月 23 日肝生検施行, 図 3 はその組織像である。リンパ球, 形質細胞の著明な浸潤がみられたが, 免疫組織学的検索にて monoclonality は認められなかった。

臨床経過 (図 4) : ERCP などの画像診断上膵臓に異常は認められなかったが, 膵炎様症状が持続するため, 中心静脈栄養施行, 抗生物質, 蛋白分解酵素阻害剤を開始した。amylase, elastase-I, PSTI は 1 カ月で正常化, また creatinine は入院後 10 日で正常化した。右側胸水は胸腔ドレナージによって 3 週間後には消失, 7 週間後に再び一過性の貯留を認めた。やや解熱傾向がみられたものの, 抗結核剤, 抗真菌剤, 免疫グロブリン製剤の併用にもかかわらず, 発熱, 全身倦怠感が持続し, 全身性エリテマトーデス (SLE) として, 平成 5 年 3 月 24 日より, prednisolone (PSL) 30 mg 経口投与が開始された。60 mg まで PSL を増量しても, 微熱が続きリンパ節腫脹, 肝脾腫に改善がみられないため, 平成 5 年 5 月 11 日当科転院となった。口唇唾液腺生検, 唾液腺造影にて Sjögren 症候群は否定され, 甲状腺も機能, 形態学的に正常であり, SLE も含めて診断基準を完全に満たす既知の自己免疫疾患はなかった。成熟型形質細胞増生を示す全身リンパ節腫脹と著明な高免疫グロブリン血症を呈し, 組織学的に腫瘍性の増殖がみられず, 定型的 AIL の病理学的所見もみられなかったことから,

IPL に合致する症例と考えられた。同年 5 月 17 日より VEP 療法 (vincristine 1.5 mg, cyclophosphamide 500 mg および PSL 40 mg, tapered) による化学療法を開始, 計 8 回施行した。図 1 に示すように腹部にのびのびと腫脹していたリンパ節も痕跡程度に縮小, 肝脾腫にも改善がみられた。検査所見上も血沈, CRP, 補体価の正常化, リウマトイド因子および炎症所見の消失がみられた。骨髓抑制を伴う抗腫瘍剤の併用にもかかわらず, 白血球数, 血小板数は PSL 単独投与時よりも増加し, 同年 8 月 5 日退院となった。PSL も中止して外来で経過観察中であるが, Raynaud 症状なども含めて再発の兆しはない。

III. 考 察

森らが, “全身リンパ節に高度の形質細胞増生を認め, 同時に著しい多クローン性高免疫グロブリン血症をはじめとする種々の臨床症状を呈する症例で, 既知の疾患が否定されたもの” として, IPL を提唱したのは 1980 年のことである⁸⁾。AIL が当初臨床的悪性を示す良性疾患として報告されたように, IPL の位置づけが今後の解析につれて変わっていく可能性は高い。しかしながら現時点では, IPL はあくまでも polyclonal な B 細胞の刺激状態として定義づけられており, いわゆる膠原病は鑑別診断として最も重要なもののひとつである。

当症例では LE 細胞ならびに抗核抗体は陰性ながら, 抗甲状腺自己抗体, リウマトイド因子が陽性で Raynaud 症状も認められた。発熱, 胸水, 腎機能障

図 4 臨床経過

害、低補体血症、血小板減少症、貧血など SLE に類似した臨床症状を示し、著明な高免疫グロブリン血症から Sjögren 症候群も疑われたが、これらの診断基準を完全には満たさなかった。膠原病や各種感染症で

も反応性形質細胞増多症をきたしうるが、当症例のような直径 5 cm にも及ぶリンパ節腫脹は一般にきたさない。さらに、抗腫瘍剤投与によるリンパ節の縮小とともに症状の改善をみたという臨床経過も、感染症や

膠原病によるリンパ節炎との鑑別点かと思われる。

また、本症例ではAIL型病変などとの鑑別が問題となった。当症例の主病変は腹腔内にあり、その組織的診断は表在リンパ節生検によったため、under-diagnosisの可能性があり、完全には否定できないが、AIL、IBLなどは病理学的に定義された疾患概念であり、①リンパ節構造の破壊と好酸性細胞間物質の沈着、②高内皮静脈の増生、③免疫芽細胞・形質細胞などの浸潤などによって、各々組織学的に厳密に診断されており、この場合除外されるべきと思われる。そして、形質細胞腫とは形質細胞の異型性を欠くこと、monoclonal proteinを欠くことによって鑑別可能と思われる。

さらに、Castlemanリンパ腫は主として縦隔に限られることから区別される。しかしながら、Frizzeraが報告したa systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease¹⁴⁾など、全身性Castlemanリンパ腫という疾患単位が成立すれば、その形質細胞型とIPLの異同が改めて問題となろう。森らも、多中心性Castleman病として報告されているものはIPLときわめて類似した症例群からなっていると述べている⁸⁾。病理学的な比較検討のみならず詳細な臨床像の検討が必要とされるところと思われる。

リンパ増殖性疾患に自己免疫疾患様の臨床症状を伴うことはしばしば経験される。HIV感染症における血小板減少症やSjögren症候群の合併はあまりにも有名であり、自己抗体や免疫複合体も検出される¹⁵⁾。HIVやHTLV-1感染症の免疫異常の原因としては、細胞性免疫不全が直接に大きく与っていることは間違いない。AILにおいても、B細胞の異常免疫反応の基幹を少数のT細胞の失調に求めうるものが確かにあ

る⁵⁻⁷⁾。また、これらの病態におけるサイトカイン異常症としての側面も検討されている。interleukin-6 (IL-6) 産生能がHIVやHTLV-1感染細胞において亢進することがあり、自己抗体産生などに影響しているものと思われる^{16,17)}。IPLやCastlemanリンパ腫におけるIL-6産生の増加や血清中IL-6レベルの上昇に臨床的意味を求める報告も多い^{13,18)}。当症例では血清中のIL-6の上昇はみられなかったが、リンパ節、肝生検にて著明な形質細胞の浸潤を認め、末梢血には成熟B細胞サブセットの増加がみられた。一過性の腎機能障害や、胸膜炎、脾炎といった多彩な臨床症状の発現にこれらの細胞浸潤やサイトカイン産生異常の関与が想像される。

IPL, Castlemanリンパ腫, AILは造血器疾患の中でも最も謎と混迷に満ちた分野であろう。しかしながらSLEやSjögren症候群などの自己免疫疾患も、その病理・病因は現在のところ不明であるといわざるをえない。慧眼の識者が指摘してきたように、これらは自己免疫疾患とリンパ増殖性疾患の、いわばmissing linkとして両者のpathogenesisに示唆を与える病態としての意義も大きい。さらなる症例の集積と基礎的解析が待たれる。

IV. 結 語

IPLなどのリンパ増殖性疾患はしばしば自己免疫疾患類似の症状を呈し、自己抗体も陽性となることが知られている。当症例は、発熱、胸水、腎機能障害、低補体血症、血小板減少症など、SLE様の臨床所見を呈し、抗腫瘍剤の投与によるリンパ節の縮小に伴い症状の改善をみた点で興味深い。若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Frizzera, G., Moran, E.M., Rappaport, H.: Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Lancet*, 1: 1070~1073, 1974.
- 2) Lukes, R.J., Tindle, B.H.: Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *N. Eng. J. Med.*, 292: 1~8, 1975.
- 3) Coupland, R.W., Pontifex, A.H., Salinas, F. A.: Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia, circulating immune complexes and the review of 18 cases. *Cancer*, 55, 1902~1906, 1985.
- 4) Rosenstein, E.D., Wiecezorek, R., Raphael, B. G. et al.: Systemic lupus erythematosus and angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Semin. Arthritis Rheum.*, 16: 146~151, 1986.
- 5) Knecht, H.: Angioimmunoblastic lymphadenopathy: Ten year's experience and state of

- current knowledge. *Semin. Hematol.*, 26 : 208~215, 1989.
- 6) Frizzera, G., Kaneko, Y., Sakurai, M. : Angioimmunoblastic lymphadenopathy and related disorders : a retrospective look in search of definitions. *Leukemia*, 3 : 1~5, 1989.
 - 7) Steinberg, A.D., Seldin, M.F., Jaffe, E. et al. : Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Ann. Intern. Med.*, 108 : 575~584, 1988.
 - 8) 森 茂郎・毛利 昇・内田俊和・他 : 著しい多クローン性高免疫グロブリン血症と全身リンパ節の高度の形質細胞増生を呈する症候群—形質細胞型 Castleman リンパ腫との異同一—. *日網内会誌*, 20 : 85~94, 1980.
 - 9) Castleman, B., Iverson, L., Menendez, P. : Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*, 9 : 822~830, 1956.
 - 10) 井関 徹・近藤春樹・岩佐小緒理・他 : 高度の貧血, 高粘稠度症候群を合併した idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia の 1 例. *臨床血液*, 29 : 1250~1255, 1988.
 - 11) 津谷 寛・神谷健一・堂前尚親・他 : 著明な血小板減少と間質性肺炎を合併した idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) の 1 例. *臨床血液*, 31 : 452~456, 1990.
 - 12) 山崎嘉宏・甲斐啓子・金川賢治・他 : 急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) と ITP 様病像を伴った idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) と考えられた一例. *臨床血液*, 34 : 1337, 1993.
 - 13) 溝呂木ふみ・服部 晃・小笠原久隆・他 : 血清 interleukin-6 高値を示した idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia の 1 例. *臨床血液*, 33 : 221~226, 1992.
 - 14) Frizzera, G. : A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. *Am. J. Surg. Pathol.*, 7 : 211~218, 1985.
 - 15) Dorsett, B., Cronin, W., Chuma, V. et al. : Antilymphocyte antibodies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Med.*, 78 : 621~625, 1985.
 - 16) Nakajima, K., Martinez-Maza, O., Hirano, T. et al. : Induction of IL-6 (B cell stimulatory factor-2/IFN- β_2) production by HIV. *J. Immunol.*, 142 : 531~536, 1989.
 - 17) Sawada, T., Tsuda, H., Takatsuki, K. : Spontaneous production of interleukin 6 by adult T-cell leukemia cells. *Br. J. Cancer*, 62 : 923~924, 1990.
 - 18) Yabuhara, A., Yanagisawa, M., Murata, T. et al. : Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) with production of high levels of B-cell differentiation factor activity. *Cancer*, 63 : 260~265, 1989.