血清サイトカインを測定した血管内リンパ腫症の一例

青木 昭子・大野 滋・上田 敦久
萩原 恵里・辻 隆・石ヶ坪 良明

Jpn. J. Clin. Immun., 25 (3) : 285~288, 2002.

A patient with intravascular lymphomatosis : changes with time in concentrations of serum cytokines

Akiko Aoki, Shigeru Ono, Atsuhisa Ueda,
Eri Hagiwara, Takashi Tsuji, Yoshiaki Ishigatsubo

First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine

【Summary】

Serum cytokines were evaluated in a patient with intravascular lymphomatosis (IVL). A 62-year-old man was admitted to our hospital for his general malaise, arthralgia, and high-grade fever. He was diagnosed as dermatomyositis, initially. His symptoms were improved by high dose of corticosteroid and immunosuppressive therapy. However his condition deteriorated gradually, and died ten months after the onset of symptoms. Postmortem examination revealed IVL (B cell type). The serum concentrations of inflammatory cytokines, IL-6 and TNF- α , were elevated. Level of serum IFN- γ was high only at the end of his illness. Serum IL-2 was not detected during the course. Serum IL-4 was slightly elevated. Elevated CRP and hypoalbuminemia might be related to the elevation of these inflammatory cytokines. The clinical diagnosis of IVL is usually difficult because of the absence of specific clinical manifestations and laboratory findings. The time course and/or concentrations of serum cytokines could be a key to make an early diagnosis.

Key words : intravascular lymphomatosis,
dermatomyositis,
cytokine

【概 要】

B細胞性血管内リンパ腫 (IVL) 患者における血清サイトカインを測定した。症例は62歳男性, 全身倦怠感, 関節痛, 発熱のため入院した。皮膚筋炎と診断, 副腎皮質ホルモン大量および免疫抑制剤投与により一過性に改

善するも、発熱、全身倦怠感増悪。発症 10 カ月後に死亡し、剖検にて IVL と診断された。炎症性サイトカインである TNF- α と IL-6 は経過に伴い上昇し、IFN- γ は経過の最後のみ上昇が見られた。IL-2 は経過を通じて感度以下であり、IL-4 は低下した。IVL における CRP 高値や低アルブミン血症などの病態と炎症性サイトカイン上昇との関連が推測された。IVL に特異的な症状、所見がないことから生前診断は困難であるが、血清サイトカインの経時的変化や高値が診断の手がかりになるのではないかと考え報告した。

I. はじめに

血管内リンパ腫 (Intravascular lymphomatosis; IVL) はリンパ腫細胞が全身諸臓器の小血管内に集簇して認められる悪性リンパ腫の一病型である。2001 年の WHO 新分類ではびまん性大細胞型 B リンパ腫 (diffuse large B-Cell lymphoma; DLBL) の一型として分類されている¹⁾。臨床的には意識障害、発疹、不明熱など多彩な症状が出現し、剖検にて診断される例も少なくない。複雑な病態にはサイトカインの関与が推測されるが、実際にサイトカインが測定された症例の報告は稀である。我々は発熱、皮膚症状、筋力低下などで発症し、皮膚筋炎と診断されたが、発症 10 カ月後に死亡、剖検にて IVL と診断された症例を経験した。この症例の保存血清を用いてサイトカインを測定したので報告する。

II. 症 例 (図 1)

62 歳男性。2000 年 1 月から発熱、全身倦怠感あり。2 月某病院受診、心電図異常、低血圧よりウイルス性心筋炎を疑われ入院となった。プレドニゾロン (PSL) 大量投与 (80 mg/日) により改善したが、背部、手指、眼瞼に発疹が出現し 3 月当科入院となった。近位筋の筋力低下あり、筋生検は施行しなかった

が、血清アルドラーゼ高値、筋電図で筋原性変化を認めた。背部の紅斑は非典型的であったが、典型的の皮疹 (ヘリオトロープ疹、ゴットロン疹) を認めたことから皮膚筋炎と診断した。当科入院時、糖尿病を合併していたため、PSL 減量のためシクロスポリン (CYA) 併用開始した。筋力低下は改善し、4 月 PSL 20 mg/日にて退院したが、5 月下旬発熱のため再入院となった。皮膚筋炎の再燃と考え PSL 増量し、CYA をアザチオプリンに変更したが発熱、炎症反応ともに改善せず、筋力低下、全身倦怠感、食思不振増悪、9 月初めには四肢の浮腫、低アルブミン血症、甲状腺機能低下症 (TSH 低値) が出現した。9 月中旬から DIC、意識障害が続き、10 月死亡となった。剖検にて腎、肝、副腎、皮膚など全身諸臓器の小血管にリンパ腫細胞の浸潤を認め、IVL と診断した。リンパ腫細胞は CD 79 a 陽性、UCHL 陰性で B 細胞性と判断した。

大量の PSL や免疫抑制剤の効果が見られず、発熱が続き、徐々に全身状態が悪化したことから、悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍の合併 (悪性腫瘍に合併した皮膚筋炎) を疑い、Ga シンチ、胸腹部 CT、心エコー、腹部エコーを繰り返したが、異常所見を認めなかった。また表在リンパ節の腫大なく、生前の背部紅斑の皮膚生検、骨髓穿刺、髄液検査ではリンパ腫細胞を認

図 1 経過表

PSL; プレドニゾロン, CYA; シクロスポリン A, AZ; アザチオプリン

表 1 血清サイトカインを含む検査結果の経時的変化

	3月3日	4月26日	7月3日	9月20日	10月5日	
IL-6	47.9	ND	ND	93.2	185	pg/ml
TNF- α	<5	ND	ND	7	9	pg/ml
IFN- γ	0.3	ND	ND	<0.1	1.5	IU/ml
IL-2	<0.8	ND	ND	p<0.8	<0.8	U/ml
IL-4	6.2	ND	ND	3.1	2.1	pg/ml
sIL-2 R	2480	ND	1,190	1,270	ND	U/ml
TK	19	ND	370	530	ND	U/l
WBC	15,300	10,700	16,400	21,500	11,300	/mm ³
CRP	1.5	0.2	11.7	6.2	10.6	mg/dl

sIL-2 soluble Interleukin 2 receptor

TK thymidine kinase

ND ; not determined

めなかった。

III. 血清サイトカインの推移 (表 1)

3月3日 (入院日), 9月8日, 10月5日 (死亡日) の血清でサイトカインを測定した。3月の採血時は PSL 40 mg 内服中で筋力低下は見られたが全身状態は良好であった。9月の採血時は, PSL 増量するも発熱続き, 下腿に浮腫出現, 徐々に全身状態が悪化していた。炎症性サイトカインである IL-6 は病初期から高値で, 死亡前に最も高値となった。同じく炎症性サイトカインである TNF- α は3月の時点では測定感度以下であったが, 9月, 10月と上昇した。Th1 サイトカインである IFN- γ は10月のみ軽度高値を示した。Th2 サイトカインである IL-2 は3点とも測定感度以下であったが, IL-4 は病初期が最も高値で, その後軽度低下した。可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2 R) は9月に低化したが, チミジンキナーゼ (TK) は徐々に上昇した。

IV. 考 察

疾患の成立や病態とサイトカインの関連については多くの報告があるが, 血清サイトカイン測定については, 血中の量が pg/ml レベルと極微量であることや, 半減期が短く, 測定時期による変化が大きいことなどから臨床的な意義は定まっていない。しかし川崎病や劇症肝炎などの疾患や血球貪食症候群などではサイトカインの経時的変化が報告され, 臨床症状や予後との関連が報告されている²⁾。IVL では高頻度に sIL-2 R 高値を伴うと報告されているが¹⁾, 血清サイトカインの測定結果が報告されているのは, いずれも血球貪食

症候群を合併した症例である^{3~5)}。Ip ら⁶⁾は Systemic inflammatory response syndrome を呈した T 細胞性 IVL 例でリンパ腫細胞が産生した TNF や IL-1 が病態の原因ではないかと考察している。また Inooka ら⁷⁾は発熱, 高血圧を主症状とした B 細胞性 IVL 症例で発熱はリンパ腫細胞が産生したリンホカインによるのではないかと述べているが, 実際には測定されていない。本症例では経過中, 症状の増悪に伴い TNF- α , IL-6 が上昇しており, これらが CRP 上昇や低アルブミン血症を引き起こした可能性があると考えた。IFN- γ は in vitro では TNF- α 産生を増強する最も強力なサイトカインであるが, 本例では IFN- γ の上昇を伴わずに TNF- α の上昇が見られ, サイトカインネットワークから逸脱した TNF- α 産生が疑われた。一般にサイトカインを産生するリンパ球は T 細胞であるが, リンパ腫細胞では B 細胞表面マーカー陽性であってもサイトカインを産生する可能性は否定できない。

IVL の診断のためには, 積極的に生検を行うことが重要であるが, 本疾患ではリンパ節腫大を呈することは稀で, 診断が困難であることも少なくない。しかし近年化学療法が有効であった IVL 症例も報告されており⁸⁾, 早期診断, 治療導入の重要性が増している。sIL-2 R や TK の上昇は IVL を含めた悪性リンパ腫を疑う契機となるが, 特異的なマーカーではなく, IL-6 の持続上昇や IFN- γ の上昇を伴わない TNF- α の上昇などの血清サイトカインの特徴が診断の手がかりになるのではないかと考え報告した。

文 献

- 1) 村瀬卓平, 中村栄夫: Intravascular lymphomatosis と Malignant histiocytosis-like B-Cell lymphoma. 血液・腫瘍科 42: 40~49, 2001.
 - 2) 今宿晋作: 血球貪食症候群における高サイトカイン血症. 別冊・医学のあゆみ, サイトカインと疾患 73~76, 2000.
 - 3) Murase, T., Nakamura, S., Tashiro, K., et al.: Malignant histiocytosis-like B-cell lymphoma, a distinct pathologic variant of Intravascular lymphomatosis: a report of five cases and review of the literature. Brit. J. Hematol. 99: 656~664, 1997.
 - 4) Miyanara, M., Sano, M., Shibata, K., et al.: B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics. Ann. Hematol. 79: 378~388, 2000.
 - 5) 川内善代隆, 小笠原壽恵, 安山雅子: 血球貪食症候群を合併した B細胞リンパ腫の臨床的検討. 日本臨床免疫学会誌 23: 454~461, 2000.
 - 6) Ip, M., Chan, K.W., Chan, I.K.L.: Systemic inflammatory response syndrome in Intravascular lymphomatosis. Intensive Care Med. 23: 783~786, 1997.
 - 7) Inooka, G., Ishikawa, S., Sato, T., et al.: An autopsy case of intravascular lymphomatosis (neoplastic angioendotheliomatosis) accompanied by high fever, hypertension and without focal sign. Intern. Medicine 31: 666~670, 1992.
 - 8) Dwmirer, T., Dail, D.H., Aboulafia, D.M.: Four varied cases of intravascular lymphomatosis and a literature review. Cancer 73: 1738~1745, 1994.
-