HTLV-I ウイルス関連リンパ節炎

大島 孝一, 菊池 昌弘

福岡大学医学部第一病理

HTLV-I associated lymphadenitis

Koichi Ohshima, Masahiro Kikuchi

Department of the Pathology, School of Medicine, Fukuoka University

We examined the histopathologic changes of lymph nodes from 10 patients with mild lymphadenopathy, a few atypical lymphocytes in peripheral blood, skin lesions, and proviral DNA of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) in the nodes. The proviral DNA of HTLV-I was detected by Southern blot analysis, in situ hybridization technique, and/or polymerase chain reaction. The lymph nodes showed preserved nodal architecture with diffuse infiltration of small to intermediate sized lymphocytes in association with scattered transformed lymphocytes and few immunoblast-like cells in the enlarged paracortex. The infiltrating lymphocytes were positive for CD4, but neither rearrangement nor deletion of T-cell receptors and immunoglobulin heavy chain genes was detected. All patients were alive and healthy at more than 5 months after the biopsies. The histology resembled that of a viral infection and could be distinguished from HTLV-I associated lymphomas.

Key words | HTLV-I, Lymphadenitis, CD4

はじめに

Adult T cell leukemia-lymphoma (ATLL) は, Human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) によって引き起こされる T 細胞由来悪性腫瘍で^{1,2)}, 末梢血像と臨床像から, くすぶり型, 慢性型, 急性型, リンパ腫型に分けられている³⁾. また, それらの T 細胞中には, HTLV-I プロウイルスの組込が確かめられている. リンパ腫型の前段階として, ホジキン病様の組織像をとることがあることを我々は報告しているが⁴⁾, これとは別に炎症段階のリンパ節があり⁵⁾, これについて述べる.

臨床像

多くの症例で, 1 cm 以下の小リンパ節を局所もしくは全身性に触れ, 約半数が軽度の倦怠感を訴えるが顕著な訴えはない. 3 分の 1 の例が皮膚に紅斑を示していた. 末血, 白血球数は約半数で軽度増加しており, また半数で 3 % 以下の異型リンパ球が出現しており, これは経過中増加を認めていない (表 1). 末血の CD4 : 8 は小数例で増加している. 臨床的には, 生検後多くの症例は未治療で, その後, 全員が特に変化なく健康で過しており, その後も特に白血病, 悪性リンパ腫の徴候は見られていない, いわば臨床的にも, 以下に述べるが, 分子生物学的にも, クロナールな増殖を認めない非腫瘍性の明らか

Table 1 Clinical findings

Case No.	Age (yrs)	Sex	Lymphadenopathy	Skin lesion	WBC (/ μ l)	Atypical lymphocytes	Change of WBC	Duration (mos)	Status
1	42	F	Local	—	5,100	0 %	5,100-6,600 (0-1 %)	35	Healthy
2	24	M	Local	—	2,300	3 %	2,300-5,800 (0-3 %)	12	Healthy
3	55	M	General	—	7,600	0 %	5,500-7,600 (0-2 %)	42	Healthy
4	59	F	General	—	10,300	2 %	5,100-10,300 (0-2 %)	113	Healthy
5	66	F	General	—	3,900	0 %	3,900 (0 %)	6	Healthy
6	53	M	Local	—	5,100	3 %	5,100-6,100 (0-3 %)	6	Healthy
7	55	M	General	+	7,400	2 %	6,000-11,000 (1-3 %)	8	Healthy
8	52	M	Local	+	4,800	1 %	4,000-5,000 (1-2 %)	9	Healthy
9	32	M	Local	—	9,000	0 %	9,000-14,200 (0 %)	5	Healthy
10	67	M	Local	+	6,100	0 %	5,600-6,100 (0 %)	9	Healthy

な症例である。末梢血の異型リンパ球は、小数の場合、ATLA 陽性の健康なキャリアにも観察され、この花弁様の異型細胞は、かならずしも腫瘍性変化に直結したものではなく、HTLV-I の感染に関連した変化であろうと考えられており、これらのリンパ節炎で出現しても矛盾しないと考えられる。

その他のウイルス感染を除外するため、血清抗体検査を行なったが、特に有意な上昇はみられず、HTLV-I を除く他のウイルス感染は一応除外できるだろうと思われる。しかしながら、他のウイルスの再燃を HTLV-I が助長している可能性は残っていると思われる。

HTLV-I の感染にはリンパ球の存在が必要であり、感染経路として、①母→児、②男→女、③輸血、が想定されている。①については母乳中のリンパ球が関係するといわれており、②は精液中のリンパ球が関係すると考えられる⁶⁾。今回の症例は、全員、輸血歴はなく、母児間感染および配偶者間の感染経路が最も考えやすかった。また、年齢は24から67歳、平均50歳で悪性リンパ腫の発症年齢より若かった。生後すぐ感染したとしても、HTLV-I 抗体陽性化は通常20歳以後であり、また一般的に、疫学調査の結果から、ATLL は小児期またはそれ以前の早い時期に HTLV-I の曝露を受けた者が、長い潜伏期間（平均40-50年）を経て発病する可能性が高いと考えられている⁷⁾。キャリアの症例が数年後 ATLL になった報告もあり、これらの炎症性変化を示す症例が ATLL に進展する可能性も考えらるが、現在のところ、そのような症例は確認できていない。

組 織 像

組織学的には、主体は、1) 腫大した傍皮質領域に幼弱化したリンパ球や免疫芽球様細胞が存在し、これらの免疫芽球様の大細胞は、Reed-Sternberg 細胞や ATLL の脳回様巨細胞より小さく、核の振れは少ない。2) 同領域に、ほとんど核異型を伴わない小中リンパ球が瀰漫性に浸潤している。3) リンパ節構造は保たれ、リンパ濾胞は軽度に腫大して、germinal center には変化はほとんど見られない。4) 核分裂像は見られない。5) よく好酸球や形質細胞の浸潤が見られる。また、これらの組織像を示すものでも、大きく分けて2つ型があり、一つは、傍皮質反応性腫大病変の型で、リンパ節は構築を保ち、小濾胞が散在するものと、もう一つは皮膚病性リンパ節炎の型で、前者と同様の反応が主体になるが、傍皮質領域に、Langerhans cell や interdigitating reticulum cell が目立つ型がある（図1）。また、皮膚病変を示す症例の皮膚の組織像は、傍血管領域に小数の軽度異型小リンパ球の浸潤を認め、核分裂は見られず、また巨細胞も見られていない。

リンパ腫型の ATLL の組織像は、腫瘍細胞の瀰漫性増殖を示し、腫瘍細胞は大小不同にとみ、核の異形が強く、脳回様の巨細胞の出現が特徴的で、LSG (Japanese Lymphoma Study Group) 分類では、Pleomorphic type に分類され、明らかにこれらの炎症性の病変とは異なる。また初期の腫瘍性リンパ節病変は、ホジキン病様の組織像をとり⁸⁾、具体的には、(1) 異型の強い分葉状、脳回状、または Reed-Sternberg 様の巨細胞が、腫張した傍皮質領

図1 (A, B) (HE 染色) 傍皮質反応性腫大病変の型. (C, D) (HE 染色) 皮膚病性リンパ節炎の型.
(文献5より)

域に核分裂をともしない散在する。(2) 小から中型のリンパ球が、背景に瀰漫性に浸潤しており、これらのリンパ球の核には、異型はほとんど見られていない。今回の炎症性変化とこの初期の腫瘍性リンパ節病変を比較すると、背景の小中リンパ球については、若干、炎症性変化より、初期の腫瘍性リンパ節病変のほうが異型があるような感じを受けるが、区別は不能である。しかしながら、初期の腫瘍性リンパ節病変のほうは、明らかに異型の強い巨細胞が出現しており異なっている。

このような HTLV-I による炎症性のリンパ節の変化は、ウイルスによるリンパ節変化、特に伝染性単核球症の EB ウイルスによる変化と類似している⁸⁾。この EB ウイルスによる変化では、リンパ節は、多くの免疫芽球と形質細胞の浸潤により傍皮質は不均一に腫大し、血管の増生、壊死巣が見られ、さらには、洞には幼弱化したリンパ球が多数みられている⁸⁾。しかしながら、HTLV-I によるリンパ節

変化においては、壊死巣はみられていない。また HIV による generalized lymphadenopathy では、濾胞形成像が目立ち、皮質周域のみならず傍皮質にまで及ぶことがあり、濾胞の大半を占める胚中心は不規則な形を示し⁹⁾、HTLV-I による炎症性のリンパ節の変化とは、濾胞の反応形態が異なっている。

免疫染色

リンパ節傍皮質領域の小リンパ球のほとんどは、ヘルパー／インデューサー型 (CD1-, 2+, 3+, 4+, 8-) の T 細胞の表現系を持っていた (図 2)。幼弱化リンパ球および免疫芽球様細胞は、CD25, CD30, CD15, DRC, Ki-67 に反応するものが見られ、多くは小リンパ球と同様に T 細胞 (CD4+, 8-) の表現系を示す。

ATLL は、一般的に、ヘルパー／インデューサー型 (CD4) の腫瘍細胞に HTLV-I プロウイルスの組込がある。また、初期の腫瘍性リンパ節病変でも

図2 (A, B:免疫染色, CD4, CD8), リンパ節傍皮質領域の小リンパ球はCD4陽性(A), CD8陰性(B) (文献5より). RT-PCR-ISHを行うと, 少数の細胞にtax/rexの発現を見る(D, E) (文献12より).

CD4陽性細胞が主体をなすのはCD4で, この炎症性変化と同様であったが, 以下に述べるT細胞受容体の遺伝子解析からは, クロナルな増殖はなく, 炎症性変化の場合, このCD4に対する反応は, HTLV-Iウイルスに対するものであって, 腫瘍性変化とは関連はないだろうと思われる. また, EBウイルスによる伝染性単核球症では, CD8が主として反応している¹⁰⁾. 一方, AIDSのHIVウイルスによるリンパ節症でもCD8の細胞が主体をなし, CD4細胞は減少しており¹¹⁾, これらのHTLV-Iによる炎症性変化とは異なっていた.

遺伝子解析

ATLLは, 一般的にCD4の腫瘍細胞にモノクローナルなHTLV-Iプロウイルスの組込があり, T細胞受容体遺伝子の再構成を示す. 今回の炎症性変化において, Southern blot analysisで, HTLV-I

のモノクローナルな組込とポリクローナルな組込を調べたところ⁸⁾, 2例で2本のモノクローナルなバンドを認めたが, これらのバンドは通常のATLLより薄く, ウイルスの組込まれた細胞集団が小さいためと考えられる(図3). また, この2本が2つのクローナルな細胞に起源するのか, 1つの細胞の2カ所の組込の場所に由来するのかは分らなかった. しかしながら, 上下のバンドの濃淡が異なることより, 2つの細胞に起源するほうが考えやすく, 今後, 片方の細胞が選択され, 腫瘍性変化を起こして行く可能性もあり, 今後の研究課題として興味深いものがある. また, Polymerase chain reaction法での解析では, すべての症例のリンパ節でHTLV-Iウイルスの存在が確認されており(図3), ウイルスの組込まれた細胞集団は非常に小さいと考えられる. また, Inverse PCR (IPCR)を行うと, 多くの症例ではモノかポリクローナルな薄い

図3 HTLV-Iプロウイルスの検索, Southern blot (EcoRI) で2本のHTLV-Iプロウイルスのバンドが見られるが, 通常のATLLより濃度が薄い. Polymerase chain reactionで増殖されたHTLV-I DNAが見られる(A). Southern blot analysis: TCR J γ でポリクロナルな再構成バンドが見られる. その他のプローブでは再構成バンドは見られない(B). (文献5より)

バンドが得られる. このことは, HTLV-Iの感染した小さなクロナールな集団がリンパ節に存在することを示していると考えられている.

リンパ増殖性疾患の細胞起源, クロナリティを検索するうえで, T細胞受容体 (TCR), およびインムノグロブリン (Ig) 遺伝子の再構成は, 非常に有用で, 例えばATLLや, 我々の報告した初期のATLL病変では, TCR遺伝子の再構成が欠落が証明される. しかしながら今回の炎症性変化を示す症例では, そのようなクロナールな変化は見られず,

ただ2例で, TCRのJ γ がポリクロナルなバンドを示していたのみであった. また, TCR γ 鎖の領域のPCRを行なうと, 小さなクロナールなT細胞の集団がある可能性があり, この結果はIPCRの結果と一致するものと考えられる. しかしながら, 大多数のCD4陽性細胞はクロナールな集団ではなく, 反応性のものと考えられた.

In situ hybridization

HTLV-Iはレトロウイルスであり, RNAを標的としてHTLV-Iのexpressionを調べたところ, 傍皮質領域のごく少数の小リンパ球にHTLV-I RNAを示す銀粒子が見られた. しかしながら, RT-PCR-ISHにて感度を上げると, 約1-2%の陽性細胞が散在性に見られる(図2)¹²⁾.

最近のAIDSに関する研究では, HIVウイルスの伝播においてリンパ管と洞が重要な役割を果たしており, in situ hybridizationによる検索では, やはり傍皮質領域のリンパ管と洞に感染細胞が存在することがわかっている¹¹⁾. HTLV-Iによるこれらのリンパ節の変化は, HIVと同様, リンパ節が持続感染の源となっている可能性が考えられ, これらのリンパ節変化が, 腫瘍性変化とどのようにつながっていくのか, また腫瘍性変化と関係がないのかは, 今後の重要な研究課題であろう.

まとめ

HTLV-Iウイルスによる炎症性のリンパ節病変変化について述べてきたが, これらの症例は, 軽度のリンパ節腫脹を示し, 末血に少数の異型リンパ球の出現をみたり, 皮膚病変をみるものもある. HTLV-Iプロウイルス遺伝子が, Southern blot, またはpolymerase chain reactionで確認できる. 組織学的にはリンパ節の構造は保たれており, 腫脹した傍皮質領域に小リンパ球の浸潤がみられ, 幼弱化したリンパ球や免疫芽球が散在し, 浸潤リンパ球は均一にCD4陽性である. しかしながら, 抗原受容体遺伝子の再構成は見られず, クロナールな増殖はない. 多くの症例は未治療で, 健康で経過している. 以上より, 明らかに悪性リンパ腫とは異なっており, 注意が必要であろう.

文 献

- 1) Yamaguchi K, Nishimura H, Kawano F, Kohrogi H, Jono M, Miyamoto Y, Takatsuki K : A proposal for smoldering adult T-cell leukemia-diversity in clinical pictures of adult T-cell leukemia. *Jpn J Clin Oncol* 13 : 189-200 1983
- 2) Kondo T, Nonaka H, Kohno H, Miyamoto N, Inoue H, Hanaoka M : Epidemiology of ATLL and preceding stages in a cluster area. *Jpn Soc RES* 25 : 156-67 1985
- 3) Takatsuki K : Overview of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Jpn Soc RES* 25 : 97-103 1985
- 4) Ohshima K, Kikuchi M, Yoshida T, Masuda Y, Kimura N : Lymph nodes in incipient adult T cell leukemia/lymphoma with Hodgkin's disease like histological features. *Cancer* 67 : 1622-8 1991
- 5) Ohshima K, Kikuchi M, Masuda Y, Sumiyoshi Y, Eguchi F, Mohtai H, Takeshita M, Kimura N : Human T-cell leukemia virus type I associated lymphadenitis. *Cancer* 69 : 239-248 1992
- 6) 高月 清 : 現状の概念と問題点 ATL 図解臨床癌シリーズ (メディカルビュー社) 9 : 6-9 1986
- 7) 田島和雄 : ATL の疫学 ATL 図解臨床癌シリーズ (メディカルビュー社) 9 : 62-71 1986
- 8) Frizzera G : The clinico-pathological expressions of Epstein-Barr virus infection in lymphoid tissues. *Virchow Arch B* 53 : 1-12 1987.
- 9) Brynes RK, Chan WC, Spira TJ, Ewing EP, Chandler FW : Value of lymph node biopsy in unexplained lymphadenopathy in homosexual men. *JAMA* 250 : 1313-1316 1983
- 10) Krueger GRF : Pathology of Epstein-Barr virus(EBV) associated disease (the lymphatic system) In : Levine PH, Ablashi DV, Pearson GR, Kottaridis SD(eds) Epstein-Barr virus and associated diseases. Martinus Nijhoff, Boston 106-130 1985
- 11) Tunner RK, Racz P, Schmidt H, Dietrich M, Kern P, Louie A, Gartner S, Popovic M : Immunohistochemical, electron microscopic and in situ hybridization evidence for the involvement of lymphatics in the spread of HIV-1. *AIDS* 2 : 299-309 1988
- 12) Ohshima K, Suzumiya J, Izumo S, Mukai Y, Tashiro K, Kikuchi M : Detection of human T-lymphotrophic virus type-I DNA and mRNA in the lymph nodes ; using polymerase chain reaction in situ hybridization (PCR/ISH) and reverse transcription (RT-PCR/ISH). *Int J Cancer* 66 : 18-23 1996