著明な好酸球増多を伴った ALK陰性未分化大細胞リンパ腫の1例

今滝 修¹⁾
久保 博之¹⁾

植村 麻希子¹⁾
横倉 繁行¹⁾

橋本 希²⁾
横平 政直²⁾

内田 俊平¹⁾
門脇 則光¹⁾

要旨

我々は、好酸球増多を伴う腹痛を契機に発見された腹腔内リンパ節腫大を呈する75歳、男性を未分化大細胞リンパ腫と診断した。本症例の腹水、鼠径リンパ節生検ならびに病理解剖での心外膜には、好酸球を伴うリンパ腫細胞の浸潤所見を認めた。好酸球浸潤に対して副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン）、悪性リンパ腫に対して化学療法（THP-COP：pirarubicin, cyclophosphamide, vincristin, prednisolone）の治療を行ったが奏効せず、急性循環不全で死亡した。本症例の病態にIL（interleukin）-5過剰産生が関与していた。

〔日内会誌 108：1187～1196，2019〕

ポイント

- ・好酸球増多症候群（hypereosinophilic syndrome：HES）は、末梢血中好酸球数 $1,500/\mu\text{l}$ 以上が6カ月以上持続する慢性的病態であり、ほとんどが続発性である。
- ・基礎疾患の鑑別が困難な特発性（idiopathic）好酸球増多症候群も時にみられ、鑑別診断と同時に治療介入が必要である。
- ・HESの病態にIL-5、IL-3、GM-CSF（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor）の増加が関与していることが知られており、病態を想定した治療が必要である。

Key words 好酸球増多症，未分化大細胞リンパ腫，好酸球性心外膜炎

はじめに

好酸球増多症（hypereosinophilia：HE）は、時にみられる血液学的異常であり、そのほとんどは何かの基礎疾患に伴って生じる続発性である。HEは、古典的に、（1）6カ月以上持続する、（2）末梢血中好酸球数 $1,500/\mu\text{l}$ 以上という2項目で診断される¹⁾。原因となる基礎疾患としては、一般的に知られるようなアレルギー疾患、気管支喘息、寄生虫疾患の他に、Wegener肉芽

腫症、Churg-Strauss症候群、好酸球性肺炎等、稀なものとしては、悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍が知られている²⁾。原因の如何を問わず、好酸球増多に伴う臓器障害等の症候性になっている場合のHEを、好酸球増多症候群（hypereosinophilic syndrome：HES）と呼ぶ。そのようなHESのなかで基礎疾患が特定できない症例も時にみられ、その多くは特発性好酸球増多症（idiopathic HES：iHES）として総称される¹⁾。一方で、原発性の好酸球増多症とは、好酸球が腫瘍性に増殖

〔第117回四国地方会（2017/12/03）推薦〕〔受稿2018/07/17，採用2019/03/12〕

¹⁾香川大学医学部附属病院血液内科，²⁾香川大学腫瘍病理学

Case Report：A case of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with hypereosinophilic syndrome.

Osamu Imataki¹⁾, Makiko Uemura¹⁾, Nozomi Hashimoto²⁾, Shumpei Uchida¹⁾, Hiroyuki Kubo¹⁾, Shigeyuki Yokokura¹⁾, Masanao Yokohira²⁾ and Norimitsu Kadowaki¹⁾ : ¹⁾Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Kagawa University Hospital, Japan and ²⁾Onco-Pathology, Department of Pathology and Host-Defense, Faculty of Medicine, Kagawa University, Japan.

表1 好酸球増多の原因分類

(1) 家族性 (HE _{FA}) : 遺伝性
(2) 腫瘍性 (HE _N) : クローン性 …………… 一次性 : 好酸球がクローン性に増加
(3) 反応性 (HE _R) : 続発性 …………… 二次性 : 好酸球が反応性に増加する続発症
(4) 特発性 (HE _{US}) : 原因が特定できない …………… 特発性好酸球増多症候群

する血液腫瘍性疾患であり、好酸球がクローン増殖するような遺伝子異常を検出することで診断可能である³⁾。このような好酸球増多症の原因遺伝子として、*PDGFRα*、*PDGFRβ*、*FGFR1*が、そして近年では、*JAK2*遺伝子の関わる染色体転座による融合遺伝子異常が知られている³⁾。

HEの分類は、原因別に考案された国際専門委員会による2012年発表の診断区分¹⁾が最も画期的で一般的である。これに基づけば、好酸球増多疾患は、(1) 家族性に生じる遺伝性疾患、(2) 腫瘍性に生じるクローン性好酸球増殖、(3) 腫瘍以外の基礎疾患に伴う反応性好酸球増殖、(4) 原因の特定できない特発性の4つに分類されている(表1)。腫瘍性を一次性、反応性のもを二次性あるいは続発性と呼び、最後一者がいわゆる特発性症候群として位置付けられるiHESである。

このように、続発性の好酸球増多症である場合も含め、HEの病態では、好酸球の臓器浸潤あるいは液性因子に伴う臓器障害がみられることがあり、その機序として、好酸球による直接の組織障害や産生されたIL (interleukin)-5による組織障害が知られている⁴⁾。1,500~2,000/ μ l以上の好酸球増多は臓器障害を来す場合があり、原因の鑑別と適切な管理が必要となることがあるが、これは一般的見解であり²⁾、そもそも慢性の経過を呈するHEの病態に矛盾する¹⁾。従って、HEの病態においては、単に好酸球数のみで対応を決めるのではなく、症候の内容と病状の進行速度も考慮すべきであろう。今回、我々は、著明な好酸球増多の精査で、ALK (anaplastic lymphoma kinase) 陰性未分化大細胞リンパ腫

(anaplastic large cell lymphoma : ALCL) と、それに伴う好酸球増多症lymphocytic variant HE/HESと診断し、急激な転帰をたどった1例を経験したので報告する。

- 一口メモ**
- ・ 好酸球増多症/好酸球増多症候群 (HE/HES) の診断には、持続する末梢血中好酸球数 1,500/ μ l以上が必要である。
 - ・ 明らかな基礎疾患のない場合を特発性HE/HESと呼び、悪性リンパ腫等が併存している続発性の場合をlymphocytic variant HE/HESと呼ぶ。
 - ・ 治療介入の目安は、持続する好酸球増多症とそれに伴う症候が臨床的に問題となっているかどうかである。

症例

患者：75歳、男性。主訴：腹部膨満。現病歴：X年7月頃より、腰痛と腹部膨満を自覚し、前医に入院した。腹部CT (computed tomography) で腹腔内及び両側鼠径部のリンパ節腫大を認め、画像上、悪性リンパ腫が疑われたため、同年8月に当科転院となった。既往歴：特記すべき事項なし。アレルギー歴：なし。内服薬：常用薬はないが、腰痛に対してロキソプロフェンを頓用内服していた。生活歴：20歳から今回の入院直前まで1日20本の喫煙があった。飲酒は機会飲酒であった。入院時身体所見：意識障害なし。PS 4。身長167.8 cm、体重74.7 kg。体温37.4℃。脈拍110回/分、整。血圧130/80 mmHg。SpO₂ 96% (room air)。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄染なし、咽頭には発赤なし、口腔内粘膜出血なし。心音整で雑音

表2 血液検査所見

WBC	45,040 / μ l	CRP	10.03 mg/dl	PT-INR	1.28
RBC	479 $\times 10^4$ / μ l	TP	5.9 g/dl	APTT	63 sec
Hb	15.2 g/dl	ALB	2.4 g/dl	FIB	270 mg/dl
Ht	44.7 %	BUN	35.3 mg/dl	AT3	85 %
PLT	28.3 $\times 10^4$ / μ l	Cre	1.35 mg/dl	D-D	2.1 μ g/ml
白血球分画		T-Bil	0.4 mg/dl	sIL-2R	48,500 U/ml
好中球	11.5 %	AST	43 U/l	IgE	904 IU/ml
好酸球	87.0 %	ALT	70 U/l	MPO-ANCA	<3.0 U/ml
(実数)	39,185 / μ l	ALP	1,332 U/l		
好塩基球	0 %	γ -GTP	178 U/l		
リンパ球	1.5 %	LDH	884 U/l		
単球	0 %	Na	129 mmol/l		
		K	5.8 mmol/l		
		Cl	93 mmol/l

図1 骨髄検査所見

過形成性骨髄に多数の好酸球増多を混じ、腫瘍細胞の浸潤はみられなかった。

なし、肺音清で雑音なし、腹部は全体的に膨隆し軟、肝脾・腫瘤を触知しない。左鼠径部に3 $\times$ 4 cm大のリンパ節を触知し、弾性軟で可動性良好、自発痛や圧痛は伴わない。腰痛を訴えるが、肋骨脊柱角の叩打痛はない。四肢麻痺なし、感覚障害なし。血液検査所見（表2）、入院時に施行した骨髄検査所見（図1）を示す。血液検査所見で特記すべきは、著明な好酸球増多とLDH高値である。骨髄所見では、正形成性骨髄で好酸球増加があり（91.6%）、芽球の増加やリ

ンパ腫細胞の浸潤は認められなかった。細胞表面マーカー検査において、異常な発現パターンを示す細胞群は認められず、染色体検査G-banding法では20細胞が検査され、全て正常男性核型であった。FISH検査で*PDGFR α* 、*PDGFR β* 、*FGFR1*の遺伝子異常は認めなかった。腹水穿刺では、著明な好酸球浸潤とともに、大型の異型リンパ球の浸潤がみられた（図2）。画像検査所見では、¹⁸F-FDG-PET（fluorodeoxyglucose positron emission tomography）/CTにおいて、傍大動

図2 腹水細胞診
 著明な好酸球浸潤と共に、大型の異型リンパ球の浸潤がみられた。

図3 ^{18}F -FDG-PET/CT
 腹腔内の多部位多数のリンパ節に異常集積がみられ（左）、動脈リンパ節，腹腔内・腸間膜リンパ節（右上）及び左鼠径リンパ節（右下）に強いFDGの集積を認めた。

脈リンパ節，腹腔内・腸間膜リンパ節，左鼠径リンパ節等にFDGの強い集積を認めた（**図3**）。FDG-PETで描出された同リンパ節の生検を実施したところ，組織学的には好酸球増多を伴い，濾胞構造が消失し，馬蹄型核を持った大型異型リンパ球様細胞がびまん性に浸潤しており（**図**

4），免疫組織学的検査では，腫瘍細胞はCD30，MUM1 陽性であった。CD3，CD20，CD79a，CD10，Bcl-6，CD5，CD56，TIA-1，granzyme B，perforin，EMA，CD1aは陰性であった。また，ALKは陰性であった。病理学的には，ALK陰性未分化大細胞リンパ腫（anaplastic large cell

HE染色

図4 リンパ節生検病理組織

好酸球増多を伴い、濾胞構造が消失したリンパ節内に大型異型リンパ球様細胞がびまん性に増殖し、免疫組織学的検査において、腫瘍細胞はCD30、MUM1は陽性、ALK、EMAは陰性であった。

lymphoma, ALK-negative) (WHO分類2017) と診断された。

・腫瘍性に好酸球増多がみられる慢性好酸球性白血病 (chronic eosinophilic leukemia: CEL) の確定診断に、*PDGFRα*, *PDGFRβ*, *FGFR1* の遺伝子異常が有用である。

臨床経過

著明な好酸球増多が続いたため、IL-5を測定したところ、139 IU/lと高値 (基準値3.9以下) であった。診断のためにリンパ節生検を施行すると同時期に、胸水/腹水の増加がみられ、プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 40 mg/日で治療を開始した。好酸球数は減少したが、2万/ μ lより低下せず、依然として著明に高値であったため、PSL 80 mg/日に増量した。第13病日、病理組織診断がついたため、翌日の第14病日より、THP-COP療法を開始したが、胸水/腹水の改善はみられず、第17病日に急性循環不全で死亡した (図5)。ご遺族の方の了承を得て、病理解

剖を実施した。

病理解剖検査では、腹腔内、腸間膜、大動脈周囲リンパ節への腫瘍細胞浸潤がみられ、腹膜播種とともに腹腔内臓器全体に進展を来とし、病理学的には化学療法の効果はみられなかった。心外膜への腫瘍細胞及び好酸球の浸潤がみられ (図6)、心機能低下と突然の心停止に至ったと考えられた。

・好酸球増多では、一般的に好酸球数が1,500~2,000/ μ l以上で臓器症状を来すとされている。

考察

本症例における好酸球増多は、ALK陰性ALCLに起因して生じた血清IL-5高値による二次性好酸球増多症と考えられた。この病態は、好酸球が腫瘍性に増殖する原発性HEとも、原因の特定できないiHESとも異なり、基礎疾患により反応性に好酸球が増加する続発性HEである (表1)。そのなかでも、基礎疾患を悪性リンパ腫として診断できる場合があり、これをWHO分類

図5 臨床経過

前医からの経過で著明な好酸球増多が続いていたため、IL-5を測定したところ、139 pg/ml（基準値3.9以下）と著明高値であった。診断のためにリンパ節生検を施行したのと同時期に、胸水/腹水の増加がみられ、PSL 40 mg/日で治療を開始した。好酸球数は減少したが、2万/μlより低下せず、PSL 80 mg/日に増量した。第13病日、病理組織診断がついたため、翌日の第14病日より、化学療法（THP-COP療法）を開始したが、胸水/腹水の改善はみられなかった。第17病日に急性循環不全で死亡した。

図6 病理解剖検査での心臓肉眼組織学所見

心外膜へのリンパ腫細胞及び好酸球の浸潤がみられた。リンパ腫細胞の壊死像はみられず、化学療法による治療効果は認められなかった。

（2017）では「lymphocytic variant of HES」（HE or HES with a demonstrable clonal or phenotypically aberrant lymphocyte population producing cytokines that drive eosinophilia）と定義している。HEに関する病態生理では、IL-3、IL-5、GM-CSF（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor）が好酸球増多を来たすサイトカイン

ンとしての記載がみられるが⁴⁾、T細胞の関わるHEでは、IL-5の他にIL-4、IL-13等のTh2サイトカインの関与が大きいとされている^{4,5)}。本症例の場合、悪性リンパ腫の進展と好酸球増多の程度が関連しており、腫瘍細胞によるIL-5産生が血清IL-5上昇の原因と考えられた。この高IL-5血症は、major basic protein（MBP）、eosinophil

【本症例 腹水HE染色】

図7 本症例の想定された分子病態

リンパ腫細胞から産生されたIL-5が高IL-5血症を引き起こし、好酸球からのMBP, ECP, EDN, EPOの産生を促し、これらは好酸球の産生を助長するとともに、体腔への難治性胸腹水を悪化させ、急性循環不全の病態に陥ったと考えられた。

IL: interleukin, ECP: eosinophil cationic protein, MBP: major basic protein, EDN: eosinophil-derived neurotoxin, EPO: eosinophil peroxidase

cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDN) ならびに eosinophil peroxidase (EPO) の産生を生じて好酸球増多をさらに助長し⁶⁾、本症例においては、難治性胸腹水から急性循環不全の病態に至ったと考えられる(図7)。また、本症例では、これら生理活性物質の測定は行っていないが、TARC (thymus and activation-regulated chemokine) 高値がみられたことから、前述したTh2偏向のT細胞反応の病態が関わっていたと考えられた。好酸球は組織傷害作用、血管透過性亢進作用を持つ顆粒を有し、IL-5受容体を介してこの放出が誘導される⁶⁾。HE/HESによる組織障害は、好酸球の直接浸潤に加え、好酸球の産生するTNF (tumor necrosis factor)- α による間接的な障害が知られており⁴⁾、好酸球増多に伴い、心筋障害や循環不全を来とし、致命的な転帰をたどった症例の報告は数多く蓄積されている^{7,8)}。

腫瘍に伴う続発性HEの場合、好酸球のTNF- α 受容体の発現が腫瘍の進展に関わるとの研究もあり、HESの治療⁹⁾は、副腎皮質ステロイドであるPSLの他に、難治性の場合には抗IL-5抗体が考えられる。抗IL-5抗体はHESに対して有効と報告されており、同様の病態と考えられる本症例

でも有効である可能性がある¹⁰⁾。HES治療介入の閾値は好酸球数1,500~2,000/ μ lであるとされているが²⁾、これは単に目安を示しているに過ぎない。すなわち、好酸球数が1,500/ μ l未満であっても、治療介入が必要とされる病状もあれば、慢性的に好酸球数が1,500~2,000/ μ l以上であっても、vital organの症候がなければ経過をみるかもしれない。

HE/HESの診断に、「6カ月以上持続する」という古典的な要件が盛り込まれているが¹⁾、現在、これは必ずしも必須の条件ではないと考えられている^{1,2)}。本症例のように、急性~亜急性の発症で、6カ月前にはHEが存在しなかった、あるいは6カ月間のHEの有無が確認できなくとも、初診時に症候性であれば、治療診断の介入が必要である。実際に古典的定義においては、持続した (persistent) 好酸球増多を示すために、1カ月以上間隔を置いて、2時点での好酸球増多を証明する形でよい¹⁾という付則が記されているが、現在では、より柔軟に診断してもよいであろう。診断基準からすれば、慢性化していなければHE/HESではないと理解しがちであるが、臨床経過での随伴症状をみてHE/HESを診断すればよいのではないか。

症候性好酸球増多症，すなわち，HESのほとんどの場合において，その原因は続発性であり^{1,2)}，発展途上国では寄生虫感染症，工業先進国ではアレルギー疾患が最も多い．原因が明確でない好酸球増多症に遭遇した際に，非常に稀な病態を鑑別してから治療を開始しようとするのではなく，原因基礎疾患の鑑別と併行して，早期に介入し，診断の好機をうかがうのが賢い対処方法である．本症例では，基礎疾患が悪性リンパ腫であったが，これは，血液内科でなくとも診断可能な病状であった．一般内科で好酸球増多の患者を診た場合においても，速やかな診断と対応を期待したい．

ローメモ ・ HE/HESによる組織障害は，好酸球の直接浸潤と，好酸球が産生するサイトカインによる間接的な障害が知られている．
 ・ HE/HESへの介入は，鑑別診断と並行して，症候に対する治療を行うことが適切である．

最終診断

→ **ALK陰性未分化大細胞リンパ腫
 lymphocytic variant of hypereosinophilic
 syndrome**

おわりに

好酸球増多の患者を診察する際には，慢性的な病態であるかどうかという注意深い観察とともに，内科一般の見地から原因疾患を鑑別しつつ，診断の好機をうかがいながら，早急に治療介入することが望まれる．

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Valent P, et al : Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol 130 : 607–612. e9, 2012.
- 2) Gotlib J : World Health Organization-defined eosinophilic disorders : 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 92 : 1243–1259, 2017.
- 3) Reiter A, Gotlib J : Myeloid neoplasms with eosinophilia. Blood 129 : 704–714, 2017.
- 4) Sanderson CJ : Interleukin-5, eosinophils, and disease. Blood 79 : 3101–3109, 1992.
- 5) Roufosse F, et al : T-cell receptor-independent activation of clonal Th2 cells associated with chronic hypereosinophilia. Blood 94 : 994–1002, 1999.
- 6) Séguéla PE, et al : Eosinophilic cardiac disease : molecular, clinical and imaging aspects. Arch Cardiovasc Dis 108 : 258–268, 2015.
- 7) Fazel R, et al : Clinical problem-solving. A red flag. N Engl J Med 360 : 2005–2010, 2009.
- 8) Parrillo JE, et al : The cardiovascular manifestations of the hypereosinophilic syndrome. Prospective study of 26 patients, with review of the literature. Am J Med 67 : 572–582, 1979.
- 9) Dispenza MC, Bochner BS : Diagnosis and novel approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes. Curr Hematol Malig Rep 13 : 191–201, 2018.
- 10) Roufosse FE, et al : Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. J Allergy Clin Immunol 131 : 461–467. e1–5, 2013.

症例掲載施設紹介

香川大学医学部 血液内科

皆さんは香川県がどこにあるかご存知でしょうか。香川県は「四国の右上の県です」とお伝えすると多くの方にわかっていただけます（図左上）。香川県の面積は全国で最も小さく（表1）、県内全域に亘って移動しやすいコンパクトな県です。香川県内の移動は、香川大学医学部附属病院の前にある「高松東インターチェンジ（IC）」までの高速道路移動時間で検索すると（E-NEXCO Drive Plaza「ドラぷら」のルート検索機能を利用：<https://www.driveplaza.com/>）（図），香川県の最東端IC「引田」からだと23分、香川県の最西端IC「大野原」からだと38分と、驚異的なスピードで当院まで到達できます。香川県を横断するには60分程度で隅から隅まで行けてしまうということです。香川県のほぼ中央地域に位置する当院は、香川県全域のど

こからでも交通のアクセスが比較的良好と考えられます（ただし、小豆島等の群島を除く）。そのような香川県の人口はちょうど100万人で、統計上、全国1/100のミニモデルに例えられます。従って、香川県という保険医療圏で考えた場合、疾患の罹患率や発症率を小規模に捉えることができます。

血液専門医は4,132名（日本血液学会ホームページ：2019/1/5アクセス）、人口比で考えると、香川県には100分の1の40人の血液専門医がいてよいはずですが、実際には30人しかいません。その30人の専門医が、県内全血液内科病床数の約120床前後を診療しています。代表的な血液疾患だけをみても、外来で治療を継続できる症例の割合が増えており、年間発症率から考えると（表2）、初発血液疾患症例よりは治療

図 香川県の位置（左上）

（<http://jmap.jp/cities/detail/pref/37>より転載）と香川県的高速道路移動（<https://www.driveplaza.com/dp/MapSearch>より転載）

表1 全国下位4都府県の面積と人口密度

香川県は、全国の都道府県のなかで最も面積が小さく、県人口が約100万人で、都市機能と利便性がコンパクトに集約された自治体です。県面積については、1988年10月1日、国土地理院が面積算定法を見直したことを受け、東京都・大阪府・香川県で順位の変動が生じました。

全国順位		面積 (km ²)	人口密度 (人/km ²)
44	沖縄県	2,281	628
45	東京都	2,191	6,169
46	大阪府	1,905	4,640
47	香川県	1,877	520

抵抗性/難治性の症例管理に病床が割かれていることがわかります（筆者試算）。私共香川大学の血液病棟を見渡してみても、重症のため退院できない化学療法中の症例や診断に至らない原因不明の血球減少、骨髄移植等の造血幹細胞移植後症例、化学療法抵抗性になって来院された各種血液腫瘍性疾患の患者さんが入院されていました（2019年1月現在）。当科入院症例の80%が65歳以上であり、病床の高齢化率は80%でした。香川県の高齢化率（65歳以上人口比率）は29.9%（2015年内閣府調べ：http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/html/zenbun/s1_1_2.html）と全国平均27.3%と比較してそう高くはありませんので、これは全国どの血液内科病棟でもみられる光景なのではないかと思いましたが、皆さんの病棟ではいかがでしょうか。高齢化してフレイル（frail）/ブルネラブル（vulnerable）となった血液疾患症例にも対応で

表2 各種血液疾患の年間発症件数

病名	略号	年間発症人数 (10万人あたり)
急性骨髄性白血病	AML	2.5
急性リンパ性白血病	ALL	1.0
慢性骨髄性白血病	CML	0.7
慢性リンパ性白血病	CLL	0.3
骨髄異形成症候群	MDS	2.0
悪性リンパ腫	ML	13.0
多発性骨髄腫	MM	5.0
合計	—	24.5

写真 血液内科の集合写真

きる血液内科医でありたいと思います。当科5人のスタッフで15床のクリーンルーム（うち同種造血幹細胞移植用無菌室4床）を診療しております（写真）。

ホームページ

<http://kagawa-ichinai.jp/>

文責：今滝 修