

小児の皮下型環状肉芽腫

矢田貝 剛* 三澤 淳子* 橋爪 秀夫** 新村祐一郎***

Key words

皮下型環状肉芽腫, 小児

症例のポイント

- 皮下型環状肉芽腫(subcutaneous granuloma annulare, 以下, SGA)は, 主に小児に生じる環状肉芽腫(granuloma annulare, 以下, GA)の比較的まれな非典型例である。
- 臨床像, 病理組織学的所見の類似するリウマチ結節(rheumatoid nodule, 以下, RN)との鑑別が必要となる。
- 本邦では本症例を含め, 現在まで論文発表された症例報告は34例であるが, 単発例は自験例を含め6例のみである。
- ステロイド外用や皮膚生検により消褪することが知られており, 自験例においてもステロイド外用, 皮膚生検を行うことにより消褪傾向を示している。

症例1 4歳, 女。

初診 2009年2月。

家族歴 特記事項なし。

既往歴 Croup症候群(11カ月時), 臀部母斑細胞母斑(当科にて2歳時より経過観察中)。

現病歴 初診の2年ほど前(2歳ごろ)から, 外傷, 虫刺症などの誘因なく, 右足背に小豆大の皮下結節が出現した。緩徐な増大傾向を示したが, 自覚症状はないため放置していた。1年ほど前より同

部に皮下結節が多発性に増数してきたため, 当科を受診した。

現症 全身状態は良好であった。右足背に米粒大から小豆大の弾性硬の皮下結節が集簇性に8個存在している。結節は下床に対し可動性を有し, 自発痛や圧痛はなかった。被覆皮膚は正常色から淡紅色を呈していた(図1)。

臨床検査成績 血液検査では血算, 一般生化学的所見に異常値はなかったが, 血清リゾチーム4.1 $\mu\text{g/ml}$ (正常7.7~13.3 $\mu\text{g/ml}$)と低下し, 血中ACE値(angiotensin converting enzyme)は7.7 IU/l(正常8.0~27.6)と軽度低値であった。

病理組織学的所見 H-E染色では, 真皮上層の血管周囲にリンパ球が軽度浸潤していた。真皮深層には蒼白, 浮腫状の類壊死巣があり, 同部に, 好酸性に膨化, 変性および断裂した線維組織を散在性に認めた。類壊死巣を取り囲むように組織球やリンパ球の浸潤がみられたが, 一部中心部にも同様にリンパ球, 組織球の浸潤を認め, 不完全な柵状配列を呈していた。異物巨細胞の浸潤は認めなかった。周囲の間質の線維化は乏しかった(図2)。病変中央部はAlcian blueおよびコロイド鉄染色陽性で, ムチンの沈着が示唆された。Periodic acid-Schiff染色陰性, bacille Calmette-Guérin染色, ツベルクリン染色は陰性であった。

鑑別診断 小児に生じる米粒大から小豆大の弾

* Yatagai, Tsuyoshi/Misawa, Junko (科長) 掛川市立総合病院皮膚科(〒436-8502 掛川市杉谷南1-1-1)

** Hashizume, Hideo(准教授) 浜松医科大学皮膚科学教室(〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1)

*** Shinmura, Yuichirou(科長) 掛川市立総合病院病理科

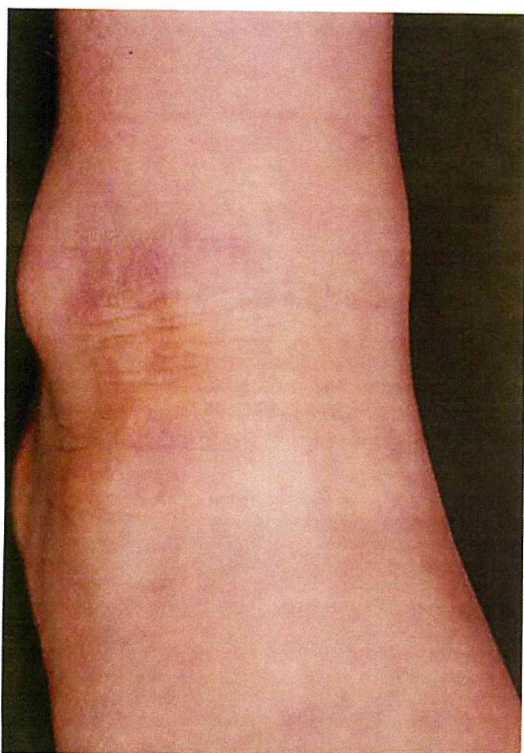


図1 症例1. 右足背に米粒大から小豆大の弾性硬の皮下結節が散在する。

性硬の皮下結節であり、病理組織学的所見では palisading granuloma を呈する疾患が鑑別にあがる。

SGA：通常、小児の四肢、頭部に好発し、疼痛を伴わない弾性硬の皮下結節である。病理組織学的所見では palisading granuloma を呈し、自験例の所見に合致していた。

RN：硬い無痛性の結節であり、腱や骨膜と癒着して可動性がない。本邦では関節リウマチの20%に生じる。病理組織学的所見ではSGAと同様に palisading granuloma を呈するが、自験例では関節痛等の症状を欠いていた。

皮膚結核および非定型抗酸菌症：自験例では、結核を思わせる呼吸器症状はなく、クオンティフェロン (tuberculosis interferon- γ) はESAT-6 (the early secreted antigenic target 6 kDa protein) 0.05未満 (正常0.10未満)、CFP-10 (10 kDa culture filtrate protein) 0.05未満 (正常0.10未満) と陰性であった。ツベルクリン反応は弱陽性であったため、

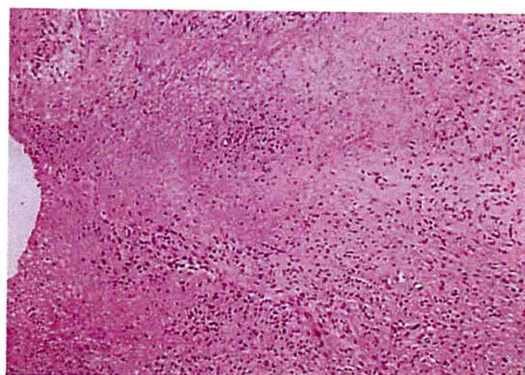


図2 症例1. 不完全な palisading granuloma の像を呈する (H-E染色, 10 \times 10)。

否定的であった。

necrobiosis lipoidica：成人以降の前脛骨部に好発する、境界明瞭な紅褐色局面であり、両側性のことが多い。病理組織学的所見では palisading granuloma を呈するが、変性した膠原線維の部位にムチンの沈着はないか乏しいため、自験例の所見と異なる。

診断確定 臨床像および病理学的所見から、RNとの鑑別が問題となったが、リウマチ性疾患を疑う全身症状を欠くことに加え、病理組織学的に豊富なムチンを含み、異物巨細胞や著明な間質の線維化を認めないことから、SGAと診断した。

治療と経過 皮膚生検を行った皮下結節は、皮膚生検後4カ月でほぼ消褪した。Very Strongクラスのステロイド軟膏を外用した他の皮下結節は外用開始後1年7カ月でほぼ消褪した。

症例2 5歳、女。

初診 2008年11月。

家族歴、既往歴 特記事項なし。

現病歴 2008年11月上旬、左外踝に大豆大の皮下結節を発見した。外傷、虫刺症等の誘因はなく、増大傾向もなかった。その9日後に、当科外来を受診した。

現症 全身状態は良好であった。左外踝に径1.8 \times 1.3 cmの皮下結節を認めた。結節の下床に対する可動性はやや不良であったが、X線上で異常所見はなかった。自発痛や圧痛はなかった。被覆皮膚は正常色を呈していた(図3)。

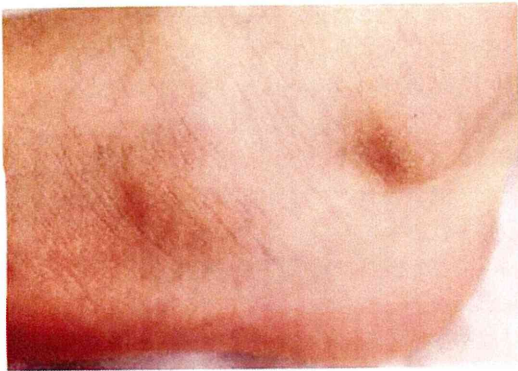


図3 症例2. 左外踝に単発する径1.8×1.3 cmの皮下結節

臨床検査所見 血液検査にて血算および一般生化学的所見に異常はなかった。血清リゾチーム値5.8 $\mu\text{g/ml}$ (正常7.7~13.3)であった。クオンティフェロンはESAT-6, 0.05未満(正常0.10未満), CFP-10, 0.05未満(正常0.10未満)であった。ツベルクリン反応は弱陽性であった。

病理組織学的所見 H-E染色では、真皮上層の血管周囲にリンパ球の軽い浸潤があった。真皮深層には蒼白、浮腫状の類壊死巣があり、同部に、好酸性に膨化、変性および断裂した線維組織を散在性に認めた。類壊死巣を取り囲むように組織球やリンパ球の浸潤がみられ、不完全な柵状配列を呈していた。異物巨細胞の浸潤は認めなかった。周囲の間質の線維化は乏しかった(図4)。病変中央部のAlcian blue(図5)およびコロイド鉄染色は陽性で、ムチンの沈着が示唆された。Periodic acid-Schiff染色陰性、bacille Calmette-Guérin染色、ツベルクリン染色は陰性であった。

鑑別診断 SGA, RNを鑑別する必要があった。

診断確定 病理組織学的所見において豊富なムチンを含み、異物巨細胞や著明な間質の線維化を認めないことより、SGAと診断した。

治療と経過 臨床像および病理組織学的所見から、SGAと診断した。皮膚生検後、3週間で皮下結節の隆起は初診時の1/2程度となった。

考 按

SGAはGAの比較的まれな非定型疹であり、主に小児に生じる。病変は結節性であり、頭部や下

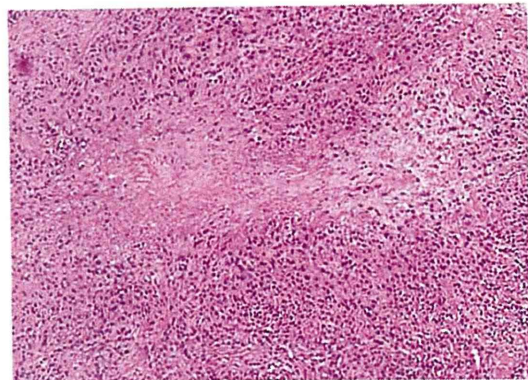


図4 症例2. 病理組織学的所見. 不完全な palisading granulomaの像を呈する(H-E染色, 10×10).



図5 症例2. Alcian blue染色では陽性を示した(10×10).

肢、とくに脛骨前部に生じる頻度が高い¹⁾。本邦では、1970年に安野ら²⁾が報告して以来、学会発表例を含めると59例の報告がある。このうち、単発例の報告例は比較的少なく、われわれの調べたかぎりでは自験例を含め6例³⁻⁷⁾だけであった。本邦にて論文発表された症例報告34例(山本ら⁸⁾のまとめた過去の文献報告27例に自験例を含めた7例^{7, 9-12)}を加えた)では、男女比は1:2.1(男11例、女23例)であり、発症年齢は0~6歳が25例(73.5%)、7歳以降が9例(26.5%)と、幼児に多い傾向があった。成人例は8例のみであった。SGAの好発部位は足背(12例)、頭部(9例)、膝蓋(6例)、下腿(5例)、外踝(3例)と下床の骨の圧迫を受けやすい部位に生じやすく、足背、外踝に生じた自験例の所見と合致していた。単発例は発症部位が下肢に限られ

ていた。SGAの約1/4に、丘疹～結節が環状に配列し、中央部が陥凹する、定型疹を合併する¹³⁾。定型疹を合併する例では診断は比較的容易であるが、合併のない例では臨床像、病理組織学的所見の類似する、RNとの鑑別が問題となる。

RNは、関節リウマチ患者の20%にみられる。一般にリウマトイド因子陽性で、関節破壊の著しい重症例に好発する。血管炎を伴うものでは80～95%に出現するといわれている¹⁴⁾。骨性突起部に小さな外傷などの外的刺激が繰り返し加わることにより、その部位にリウマチ因子や免疫複合体が集まって血管に作用し、肉芽腫が形成され、反応が強いために中央に壊死巣を形成すると考えられている。臨床的にはドーム状に隆起する硬い皮下結節で、前腕伸側に7割以上が発生するほか、圧迫を受けやすい部位である、膝、臀部、後頭部等にも生じる。病理組織学的には3層構造を示す palisading granulomaで、中心の無構造なフィブリノイド壊死層を組織球が柵状に取り囲み、さらに外層に血管の豊富な肉芽組織を認める^{3,14-16)}。

以下にSGAとRNの臨床、病理組織学的所見での相違点をまとめた。

臨床所見では、両者とも圧迫を受けやすい部位に生じるうえに多発する傾向があり、鑑別はむずかしい。検査所見では、リウマトイド因子は、成人の関節リウマチでは70～80%の高い陽性率を示すのに対し、若年性関節リウマチでは15～20%に陽性を示すのみ¹⁷⁾であり、幼児に生じることの多いSGAでは有意な検査とはいえない。

Pattersonら¹⁸⁾は、RN11例とSGN9例の病理組織学的所見を比較し、RNの類壊死巣は均質、好酸性であるのに対し、SGAでは蒼白、浮腫状で好酸性に膨化、変性した線維組織を認めることが相違点としてあげられるとしている。また、RNでは異物巨細胞がしばしば認められ、間質の著明な線維化が認められるのに対し、SGAでは異物巨細胞は認められず、間質の線維化も乏しかったとしている。

ムチンが染色される、Alcian blue染色にて、SGAは全例の類壊死巣が青染したのに対し、RNでは1例の類壊死巣のみ青染し、残り10例の類壊死巣は青染せず、この染色性の違いが鑑別にもっとも有用であると述べている。本邦において論文発表された、SGAの34例では、異物巨細胞の出現報告は散見されるものの^{3,6)}、Alcian blue染色が行われた23例のうち22例の類壊死巣が青染し、同部の青染を認めなかったものは1例¹⁹⁾のみであり、上記の結果を支持する。成書²⁰⁾では、SGAとRNを病理組織学的所見から鑑別することは、常に可能なわけではないが、SGAはRNと比較し、豊富なムチンを有することが多く、異物巨細胞や間質の著明な線維化を認めることが少ないと結論づけている。

SGAの多くの症例では、皮膚生検後に皮下結節の縮小や消褪を認める。Felnerら²¹⁾は47例のSGAを検討した結果、9例(19%)で再発があり、再発までの平均期間は10カ月であったと述べており、消褪後も注意深い観察が必要と考える。

<文 献>

- 1) Champion, R.H. et al. : Rook's Text Book of Dermatology 7th ed, Blackwell, Malden, p.57, 109, 2004
- 2) 安野洋一ほか：皮膚臨床 12 : 504, 1970
- 3) 千葉万智子ほか：皮膚臨床 30 : 589, 1988
- 4) 窪田泰夫ほか：皮膚臨床 32 : 137, 1990
- 5) 手塚匡哉ほか：皮膚臨床 37 : 1251, 1995
- 6) 鈴木洋美, 玉木 毅：臨床皮膚 58 : 1047, 2004
- 7) 足立孝司ほか：西日皮膚 70 : 251, 2008
- 8) 山本純照ほか：臨床皮膚 60 : 349, 2006
- 9) 小野公司ほか：皮膚病診療 28 : 699, 2006
- 10) 永田佳子ほか：皮膚臨床 48 : 1687, 2006
- 11) Takeyama, J. et al. : J Hand Surg Am 31 : 103, 2006
- 12) 三原清香ほか：臨床皮膚 62 : 541, 2008
- 13) Muhlbauer, J.E. : J Am Acad Dermatol 3 : 217, 1980
- 14) 福田奈津子：皮膚臨床 42 : 1614, 2000
- 15) 檜垣祐子：皮膚臨床 46 : 1512, 2004
- 16) 今山修平：Visual Dermatology 7 : 228, 2008
- 17) 今中啓之：小児臨床検査ガイド, 文光堂, 東京, p.502, 2006
- 18) Patterson, J.W. : Am J Dermatopathol 10 : 1, 1988
- 19) 奥田長三郎, 伊藤雅章：臨床皮膚 49 : 79, 1995
- 20) Ko, C.J. et al. : Lever's Histopathology of the Skin, Elder D ed, 10th ed, Lippincott-Raven, Philadelphia, p.361, 2009
- 21) Felner, E.I. et al. : Pediatrics 100 : 965, 1997

後天性特発性全身性無汗症の1例*

馬場まゆみ*¹・小野 孝彦*²・服部 隆一*²・橋爪 秀夫*³

要 約 36歳，男性．労作時のうつ熱と無汗を自覚し，当科を受診した．無汗部の皮膚生検では，汗腺周囲にCD4陽性リンパ球の浸潤を確認し，後天性特発性全身性無汗症と診断した．ステロイドパルス療法を計3クール施行し，発汗量は増加した．経過中にコリン性蕁麻疹を発症した．無汗範囲が広く，また無汗症状出現より遅れてコリン性蕁麻疹を合併するなど，過去の報告例より経過が複雑であったが，ステロイドパルス療法にて症状の改善が得られた．

キーワード 後天性特発性全身性無汗症，コリン性蕁麻疹，発汗テスト，ステロイドパルス療法

馬場まゆみ，他：臨皮 65：611-614，2011

はじめに

後天性特発性全身性無汗症(acquired idiopathic generalized anhidrosis:AIGA)は報告例が少なく，稀な疾患と考えられているが，十分に認知されている疾患とは言いがたく，潜在する患者は想像以上に多いと思われる．本疾患には，効果の期待できるいくつかの治療法が提唱されているため，診断が確定できれば，病状が改善される可能性がある．

われわれは，当初他疾患として治療されていたAIGA患者に対して，ステロイドパルス療法が奏効した症例を経験した．自験例を供覧し，本疾患の診断のポイントと治療法に焦点を当てて考察した．



症 例

患 者：36歳，男性

主 訴：労作時のうつ熱と無汗

既往歴：27歳，36歳時，心筋炎

職業歴：塗装業(トルエン，キシレン使用)

家族歴：父親が高血圧，糖尿病，くも膜下出血

現病歴：2008年冬より労作時のうつ熱を自覚し，その後，顔面や前胸部は多汗，背部や四肢は無汗であることに気づいた．近医を受診し，「自律神経失調症」と診断され，投薬を受けたが，症状は改善しなかった．精査目的にて当院総合診療科を紹介され，検査の結果，症候性無汗症を否定された．AIGAを疑われ，2009年7月下旬当科

* A case of acquired idiopathic generalized anhidrosis

*¹ Mayumi BABA：市立島田市民病院皮膚科 Division of Dermatology, Shimada Municipal Hospital, Shimada, Japan

*² Takahiko ONO and Ryuichi HATTORI：市立島田市民病院総合診療科 Division of General Medicine, Shimada Municipal Hospital, Shimada, Japan

*³ Hideo HASHIZUME：浜松医科大学皮膚科 Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

〔論文責任者〕馬場まゆみ：国立療養所奄美和光園(☎ 894-0007 鹿児島県奄美市名瀬和光町 1700)

〔略語〕AIGA:acquired idiopathic generalized anhidrosis, IPSF:idiopathic pure sudomotor failure, AN: autonomic neuropathy, SGF:sweat gland failure



図1 発汗テスト(ステロイドパルス前)
a: 前胸部, b: 上背部

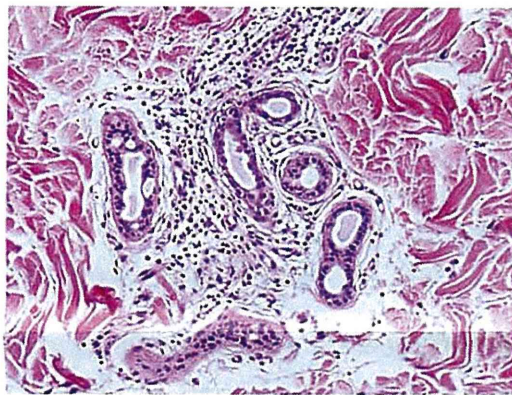


図2 病理組織像(HE染色)

を受診した。

現 症：皮疹なし。皮膚硬化なし。皮脂欠乏症はないが、掌蹠には過角化がみられた。

検査所見：WBC 7,600/ μ l, RBC 4.78×10^6 / μ l, Plt 271×10^3 / μ l, TP 7.9 g/dl, Alb 4.3 g/dl (A/G 比 1.87, Alb 分画 65.1%, α_1 分画 2.1%, α_2 分画 7.3%, β 分画 9.8%, γ 分画 15.7%), TSH 1.334 μ U/ml, FreeT4 1.08 ng/dl, HbA1c 4.9%, 抗核抗体 40 倍, 抗 SS-A 抗体陰性, 抗 SS-B 抗体陰

性, 抗 Scl-70 抗体陰性, α -ガラクトシダーゼ 0.146 U/l, 脳 MRI 所見には異常はなかった。

発汗テスト (Minor 変法)：発汗テストは, 3% ヨード・アルコール液を外用し乾燥させた後, ヒマシ油：テンブン 1：1 混合液を塗布し, 気温 $32 \sim 40^\circ\text{C}$, 湿度 $40 \sim 60\%$, 時間 $10 \sim 30$ 分にて発汗誘発を行う。汗により双方が混合されてヨード・テンブン反応が起こることにより発汗点が黒点として確認できる。

検査結果では, 前胸部には着色を認めたが, 背部には相対的に着色は認めず, 患者の訴えを裏付けた(図 1a, b)。

病理組織学的所見：上背部中央の無汗部(図 1b の赤丸部位)から皮膚生検を行った。表皮の変化は乏しく, 真皮は全体に浮腫状であり, 汗腺周囲にリンパ球が浸潤していた(図 2)。浸潤リンパ球に異型なく, CD4 陽性細胞が, CD8 陽性細胞より優勢で, 汗腺上皮内に浸潤している像も確認され, 同様の所見は脂肪織内の汗腺周囲にもみられた。真皮全層において血管周囲にはリンパ球は浸潤していなかった。

治療および経過：上記臨床症状および病理学的



図3 発汗テスト(ステロイドパルス後)

所見から、AIGAと診断した。AIGAでは、精神性発汗は正常に保たれ掌蹠は発汗低下を認めないか、代償性発汗亢進となることが多いが、自験例では掌蹠も発汗は低下していた。当院総合診療科より7月下旬から桂枝茯苓丸加薏苡仁の内服が開始され、自覚的に少し発汗量が増加した。しかし、うつ熱のため仕事を中断せざるを得ない状況が続いたため、文献的に本症に有効とされるステロイドパルス療法(ソル・コートフ® 1,000 mg/日、3日間)を9月上旬から行い、その後はPSL 40 mg/日から2~3日ごとに5 mg/日ずつ減量した。治療開始から1週間ほど経過してから自覚的な発汗量が増加し、うつ熱を感じる事がなくなった。PSL 15 mg/日内服中の9月中旬に再度発汗テストを行ったところ、汗孔に一致した黒点は増加した(図3)。しかし、まだ発汗量は全体的に低下しており、同日行った皮膚生検では汗腺周囲のリンパ球の浸潤の減少は、約7割に過ぎなかったため、ステロイドパルス療法2クール目を提案したが、患者はさらなる治療を拒否した。内服ステロイド量を漸減し、9月末にステロイド内服は中止した。

10月末頃から再び、労作時の明らかなうつ熱を自覚するようになり、11月末には自覚的発汗量は治療前と同程度まで低下した。12月頃から、うつ熱時に顔面の、特に眼周囲に蕁麻疹を伴うようになった。2010年2月上旬からステロイドパ

表 無汗症を呈する全身疾患

神経因性
①甲状腺機能低下
②高度の脱水状態
③薬物(アトロピン、スコポラミン、テトラエチルアンモニウム、ヘキサメトニウム等)
④中枢および抹消の病変(脳幹障害、Horner症候群、脊髄空洞症、糖尿病性ニューロパチー、アルコール性多発神経炎等)
⑤視床下部病変(尿崩症、Simmonds病、Addison病)
皮膚因性
①汗腺の限局性欠損または発育不全(遺伝性無汗性外胚葉形成不全、先天性外胚葉欠損症、魚鱗癬)
②汗腺の萎縮および機能障害(Sjögren症候群、色素性乾皮症)
③汗孔、汗管の閉塞や汗管の破壊(汗疹、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、乾癬、扁平苔癬、Darier病)
④その他(Fabry病)

(文献1から転載)

ルス療法を2クール行い、以後の内服ステロイドを緩徐に漸減し、9月上旬ステロイド内服を中止した。その後も、患者は、掌蹠を除いて、発汗量の増加を自覚し、治療効果に満足している。本治療後、蕁麻疹は消失した。発汗テストによる客観的評価は施行していないが、全身に比べて掌蹠の発汗は自覚的に改善がみられなかった。この原因として、炎症により不可逆的な汗腺の萎縮・減少が生じていると考えた。

考 按

無汗症は、発汗を誘発する刺激や環境下にあるにもかかわらず、発汗を欠く状態である。AIGAの診断においては、神経因性、皮膚因性による全身性無汗症を呈す症候性無汗症(表)¹⁾を除外することが必須である。自験例における鑑別診断として、有機溶剤を使用していることから、generalized morphea-like systemic sclerosisも考えたが、臨床的に皮膚硬化を認めなかったこと、また組織学的にも膠原線維の膨化や増生がみられなかったことから否定した。

AIGAは、①特発性純粋発汗機能障害(idiopathic pure sudomotor failure: IPSF)、②発汗系交感神経障害(autonomic neuropathy: AN)、③汗腺障害(sweat gland failure: SGF)の3つに分類される。このうち、IPSFは最も頻度が高い。

本疾患は、①若年男性に多い、②全身の疼痛またはコリン性蕁麻疹を伴う、③精神性発汗は正常に保たれる、④皮膚に器質的病変がない、⑤無汗症以外の自律神経障害を伴わない、⑥副腎皮質ステロイドが著効を示す、⑦自然寛解することがある等の特徴を示すことが知られている。また、SGFは汗腺へのリンパ球浸潤という病理学的所見をその特徴としている。自験例は、梅原ら³⁾の報告と同様に、病理学的にはSGFを、また臨床症状からはIPSFを疑わせ、両者が混在していると考えられる。

本症の治療としてエビデンスに基づくものはないが、免疫学的機序に基づくと想定されているため、抗炎症作用をもつ薬剤による治療が主に試みられている。中里⁴⁾によると、ステロイド治療は50例のうち41例(82%)に有効で、またパルス療法は39例中30例(78%)で有効であった。過去の報告で詳細が明記されたものでは、ステロイドパルスは1,000 mg/日、3日間を2ないし3クール行っているものが多くみられた。そのほか、無治

療で自然治癒したもの、ピロカルピン内服⁵⁾やPSL 30~60 mg/日にて改善したという報告、ステロイドパルス療法が無効で、シクロスポリンA内服が有効であったという症例も報告されている⁶⁾。

本患者は、心筋炎を2回発症しているが原因は不明であり、自験例の発症との関連は今のところ明らかでない。

本症例は第96回日本皮膚科学会静岡地方会(2010年2月13日、浜松市)において報告した。

文 献

- 1) 常深祐一郎, 他: 臨皮 56:936, 2002
- 2) 中里良彦: J Visual Dermatol 7:1010, 2008
- 3) 梅原康次, 他: 臨皮 64:303, 2010
- 4) 中里良彦: 臨床神経学 47:119, 2007
- 5) 久保田典子, 他: 第74回日皮会東部支部学術大会プログラム・抄録集, p 178, 2010
- 6) 八木洋輔, 他: 皮膚臨床 52:863, 2010

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

<総合診療ボックス>

皮膚科医直伝 皮膚のトラブル解決法

中村健一

●A5 頁208 2007年
定価4,200円(本体4,000円+税5%)
[ISBN978-4-260-00506-7]

【総合診療誌JIM】で好評を得た「皮膚科医直伝シリーズ」待望の単行本化。一般医に向けて、現場で活躍する皮膚科開業医が教科書では学べない実践的な皮膚トラブルの治療法を豊富な臨床写真とともに伝授。取り上げる皮膚疾患・皮膚トラブルごとに、すぐに使える「患者向け説明コラム」が付いて患者とのコミュニケーションも万全に。臨床に役立つ「デジカメ・テクニック」も収録。

皮膚生検にて診断しえた血管内 B 細胞リンパ腫の 1 例*

船井 尚子*¹・小粥 雅明*¹・杉山 崇史*²
柳生 友浩*³・橋爪 秀夫*⁴

要約 70 歳，男性．2009 年 4 月以降，排尿障害と計 3 回の比較的速やかに回復する両下肢の脱力が出現し，その約 1 年 3 か月後からは認知機能の低下や性格の変化がみられるようになった．入院時，LDH 963 IU/l，sIL2R 1,520 U/ml と高値であり，頭部 MRI では血管支配領域に一致しない多発性虚血性病変を疑わせる所見がみられた．無症状の胸部の淡い紅斑から皮膚生検を施行し，病理組織像で真皮深層の小血管内に LCA 陽性，L26 陽性，CD79a 陽性，CD3 陰性の大型の異型細胞を認め，血管内 B 細胞リンパ腫と診断した．近年，本疾患の診断方法の 1 つとして，無疹部からのランダム皮膚生検が注目されている．しかし，皮疹部生検での腫瘍細胞陽性率はほぼ 100% であり，皮疹の有無を注意深く観察して，生検部位を決定するべきと考えた．

キーワード 血管内 B 細胞リンパ腫，皮膚生検

船井尚子，他：臨皮 65：887-890，2011

はじめに

血管内リンパ腫 (intravascular lymphoma: IVL) は，リンパ腫細胞が血管内に限局して増殖し，小血管を閉塞することによってさまざまな症状を来す，比較的まれで，ほとんどが B 細胞型の悪性リンパ腫である．診断には生検にて，血管内に局在する腫瘍細胞を証明する必要がある．皮膚生検は本疾患の診断手技の 1 つとして有用であるが，どの場所を生検するのが良いのか議論がある．今回われわれは，無症候性の紅斑や無疹部から皮膚生検を行い，紅斑部の病理組織所見から確

定診断しえた血管内悪性リンパ腫の 1 例を経験したので報告する．



症 例

患 者：70 歳，男性

初 診：2010 年 8 月

家族歴・既往歴：特記すべきことなし．

現病歴：2009 年 3 月まで営業の仕事に従事，元来，穏やかで社交的な性格だった．同年 4 月両下肢の脱力と排尿障害が出現し，近医整形外科で脊髄梗塞として加療を受け，両下肢の脱力は軽快

* A case of intravascular large B-cell lymphoma

*¹ Naoko FUNAI and Masaaki OGAI：聖隷浜松病院皮膚科 Division of Dermatology, Seirei Hamamatsu Hospital, Hamamatsu, Japan

*² Takashi SUGIYAMA：聖隷浜松病院神経内科 Division of Neurology, Seirei Hamamatsu Hospital, Hamamatsu, Japan

*³ Tomohiro YAGYUU：聖隷浜松病院血液内科 Division of Hematology, Seirei Hamamatsu Hospital, Hamamatsu, Japan

*⁴ Hideo HASHIZUME：浜松医科大学皮膚科 Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

〔論文責任者〕船井 尚子：浜松労災病院皮膚科 (〒430-8525 静岡県浜松市東区将監町 25)

〔略語〕IVL: intravascular lymphoma

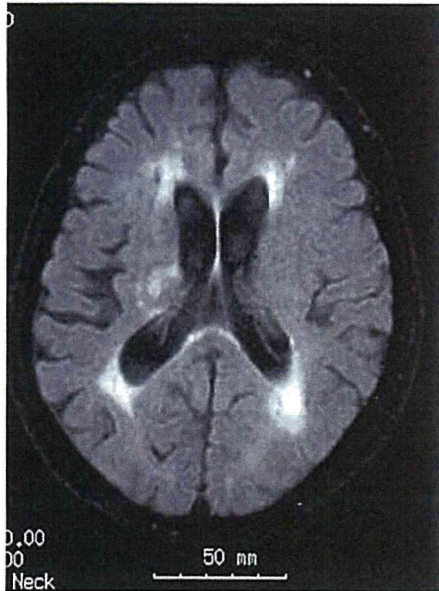


図1 頭部 MRI T2 強調画像
高信号を示す病変を多発性に認める。

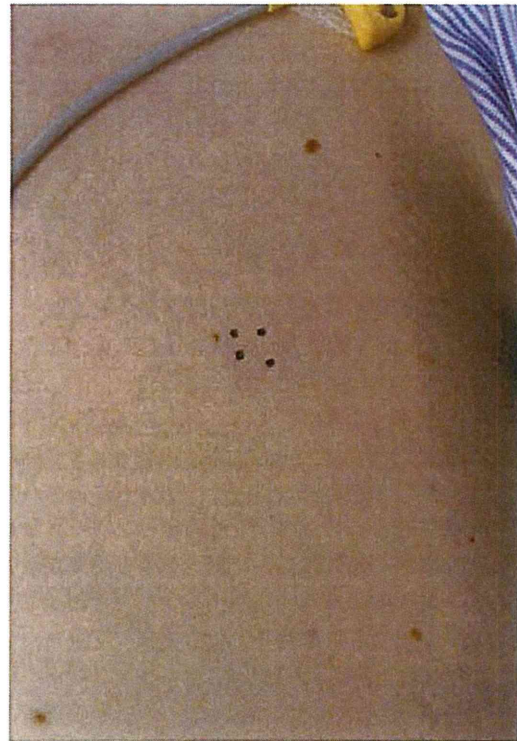


図2 当科初診時臨床像
左胸部に淡い紅斑を認める。浸潤は触れない。

した。同年12月に2回目の両下肢の脱力が出現したが、このときは無治療で改善した。2010年7月に入り見当識障害が生じ、3回目の両下肢の脱力も出現したが、同日中に歩行できるまでに回復した。その後も見当識障害は続き、些細なことでイライラするなどの性格の変化も出現しはじめたため、2010年8月精査目的で当院神経内科を受診し入院した。

臨床検査所見：WBC 8,680/ μ l [Bas 0.2% (正常値：0.3~1.4), Eos 1.0%, Neu 85.9% (41.0~79.0), Mon 2.2% (3.5~8.5), Lym 10.7% (21.0~51.0), 異型リンパ球なし], RBC 500×10^4 / μ l, Plt 15.5×10^4 / μ l, TP 6.7 g/dl, Alb 3.7 g/dl, T-BIL 0.6 mg/dl, AST 27 IU/l, ALT 18 IU/l, LDH 963 IU/l (110~210), ALP 244 IU/l, γ -GT 12 IU/l, CK 136 IU/l, UA 5.5 mg/dl, BUN 28 mg/dl (8~22), Cr 0.90 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 4.0 mEq/l, Cl 101 mEq/l, Ca 8.3 mg/dl (8.5~10.5), CRP 2.0 mg/dl (0.0~0.3), HIV 抗体(-), HTLV-1(-), CMV C7-HRP(-), EBウイルス抗EBNA(-), 抗EA IgG(-), 抗VCA IgG(+), 抗VCA IgM(-), 抗EBNA IgG(+),

sIL2R 1,520 U/ml (145~519)

髄液検査では髄液中蛋白濃度 319 mg/dl (10~40), 髄液中細胞数 5/ μ l (5以下)と蛋白細胞解離を示した。髄液細胞診では異型細胞は認められなかった。頭部MRIでは、脳内に虚血性病変を疑う、血管支配領域に一致しない多発するT2高信号領域を認めた(図1)。全身のCT, Gaシンチでは、いずれも非特異的所見のみで確定診断には至らなかった。

入院後、意識障害が進行し血管内リンパ腫が疑われた。明瞭な皮疹は認められなかったが、皮膚生検目的で8月当科を受診した。

当科初診時現症：左胸部に浸潤を伴わない淡い紅斑が1か所あるのみで、他の部位に皮疹はみられなかった(図2)。

左胸部の紅斑と皮疹のみられない左上腕, 左大腿部の計3か所から皮膚生検を施行した。

病理組織学的所見：左胸部紅斑生検組織像で

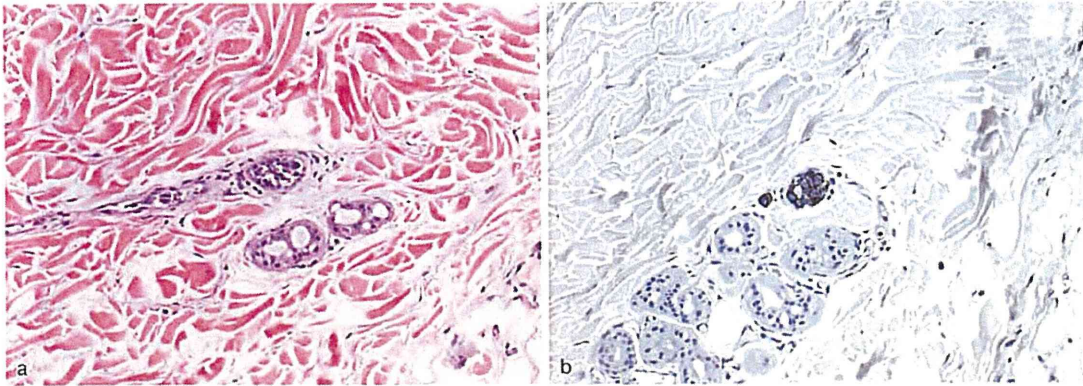


図3 左胸部紅斑生検像

a: HE染色. 真皮深層の小血管内に異型細胞を認める.
b: 免疫化学染色 L26. 異型細胞は L26 陽性を示す.

は、真皮深層の小血管内に一部核に切れ込みを持つ大型の異型細胞を少数認めた(図3a)。これらの細胞は大部分が LCA 陽性、L26 陽性、CD79a 陽性、CD3 陰性であった(図3b)。ランダムに採取した左上腕、左大腿部の検体では、異常所見は得られなかった。

診断: 以上の結果より、自験例を血管内 B 細胞リンパ腫と診断した。

臨床経過: 血液内科で治療予定であったが、肺炎、胸膜炎を併発し、9月に永眠された。



考 按

IVL は 1959 年皮膚科医である Pflieger と Tappeiner により初めて報告された。当初は血管内皮細胞由来の腫瘍と考えられていた。多彩な神経症状を呈するため、その後は神経内科領域からの症例報告が続いた。本邦最初の報告も、神経内科医である萬年¹⁾により neoplastic angioendotheliosis の名称でなされている。1980 年代半ばに本態が B 細胞性リンパ腫であることが明らかとなり、2008 年発行の WHO 分類では intravascular large B-cell lymphoma の名称で、成熟 B 細胞性腫瘍の一型として記載されている²⁾。また、従来から報告されている型(classical IVL: CIVL)だけでなく、本邦を含む東アジアで見られる血球貪食症候群を伴うアジア亜型(Asian variant IVL: AIVL)や、まれな T-cell type の報告もみられる

ようになってきている。

IVL は、リンパ腫細胞が血管内に限局して浸潤することが特徴で、全身の小血管が腫瘍細胞で閉塞される結果、さまざまな臓器に症状を呈する³⁾。血管内に腫瘍細胞が充満する疾患でありながら、末梢血中への腫瘍細胞の出現やリンパ節腫大、腫瘤の形成はほとんどない⁴⁾。中高年の発症が多く、性差はない。好発部位は中枢神経と皮膚で、次いで肺や肝臓などである。中枢神経系症状は、急性ないし亜急性の四肢、特に下肢の脱力や感覚障害、排尿障害をはじめとする膀胱直腸障害で発症し、その後認知症や意識障害が出現する⁵⁾。これら症状は基本的には進行性だが、一時的に軽快、寛解することもある。皮膚症状は疾患特異的なものではなく、紅斑や硬結をはじめとする多彩な像を呈する。頻度は報告によりばらつきがあり、村瀬⁶⁾のまとめた本邦 96 例の報告では約 15%、国外の報告⁷⁾では約 45% となっている。検査値異常としては、ほぼ例外なく血清 LDH、sIL2R が異常高値である。頭部の画像所見では、浮腫や微小な虚血、梗塞と考えられる多発性の病巣が認められることが多い。髄液検査では蛋白細胞解離の所見はみられるが、異型細胞は見つからないことが多い。自験例は、臨床経過、検査所見、画像所見すべてにおいてこの特徴にはほぼ合致していた。

IVL は、決め手となる臨床所見や検査所見に

乏しいため、かつては剖検によって診断される例が多かったが、近年になって、生前に診断される例が増加してきている⁸⁾。確定診断にはいずれかの臓器の生検によって血管内に局在する腫瘍細胞を証明することが必須である。皮膚病変がある場合、腫瘍細胞の陽性率はほぼ100%との報告がある^{7,9)}ため、まずは全身の皮膚を注意深く観察し、何らかの皮膚病変があればその部位から生検することが大切である。その一方で、皮膚病変のない患者においては、かつては脳や脊髄などの生検が必要と考えられていた¹⁰⁾。しかし近年、剖検例、生検例で病変がない皮膚においても、腫瘍細胞の浸潤が確認されており⁸⁾、無疹部からのランダム皮膚生検が診断に有用との報告がされている^{8,9)}。ランダム皮膚生検を行う場合、無疹部での腫瘍細胞の陽性率は68%⁹⁾と報告されているため、上腕、腹部、大腿部など少なくとも3か所以上の検体採取が勧められている。またその際、IVLは真皮深層から皮下組織などの小血管に病変を形成することが多いため、パンチではなくメスを用いて多くの脂肪組織を含むように採取することも推奨されている^{8,9)}。しかしながら自験例では、自覚症状を伴わない淡い紅斑部位には腫瘍細胞が浸潤し、無疹部の2か所では腫瘍細胞を認めなかった。皮疹がない場合はやむを得ないが、皮膚科医

の眼で注意深く皮疹の有無を観察することは、本症の正診率を上げるためにも重要であると思われる。

IVLは、早期に診断し治療を開始することで長期生存が期待できる疾患となりつつある。臨床の現場で、神経内科などから皮膚生検を依頼された際には、生検が診断確定の決め手になることを意識して、わずかな皮疹でも見落とさないことが大切である。そのうえで、皮疹が認められない場合には、ランダム皮膚生検を積極的に施行すべきと思われる。加えて、少数の異型細胞を見逃さないために、HE染色だけでなく免疫化学染色も行うべきであると考えられる。

文 献

- 1) 萬年 徹, 他: 神経内科 11:48, 1979
- 2) Nakamura S, et al: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, p 252, 2008
- 3) 萬年 徹: 神経内科 57:289, 2002
- 4) 柴田益成, 富本秀和: 分子脳血管病 4:104, 2005
- 5) 橋詰良夫: 神経内科 73:8, 2010
- 6) 村瀬卓平: 神経内科 73:1, 2010
- 7) Zuckerman D, et al: Oncologist 11:496, 2006
- 8) 滑川道人, 中野今治: 神経内科 73:12, 2010
- 9) 小田原淳, 末永孝生: 血液・腫瘍科 56:472, 2008
- 10) 中原登志樹, 他: 神経内科 57:306, 2002

2 NK/T細胞リンパ腫

橋爪秀夫 (市立島田市民病院)

【要旨】 NK/T細胞リンパ腫は、アジアに多く、Epstein-Barr virus 感染と深い関連を示す予後の悪いリンパ腫で、高率に皮膚病変を伴うことから、皮膚科医が本症の診断に関わることが多い。本症は血管炎を含む炎症性疾患と臨床的にも、また組織学的にも鑑別が困難な場合があるため、本症に関する正確な知識をもつことが、皮膚科医に求められる。本症の診断、治療に関して、最近の知見を併せて概説する。

はじめに

Natural killer (NK) 細胞は、細胞傷害性分子を保有した細胞で、細菌感染症、ウイルス感染症の際の防御のみならず、腫瘍免疫においても重要な役割を果たしている。この細胞の腫瘍をNK細胞腫瘍と呼ぶ。NK細胞腫瘍には、幼若な細胞由来の骨髄/NK前駆細胞白血病、成熟細胞由来の節外性鼻NK/T細胞リンパ腫およびNK/T細胞リンパ腫鼻型、アグレッシブNK細胞白血病、慢性NK細胞増多症などがある。以前芽球型NK細胞白血病・リンパ腫とされていたものは、芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍であることが判明したため、NK細胞腫瘍からは除かれた。NK細胞腫瘍が真のNK細胞由来であることを証明することは難しく、また同様な臨床症状を伴うものの中にT細胞由来と考えられる腫瘍もあることから、鼻や鼻周辺の組織をオリジンとするある一連の節外性リンパ腫をNK/T細胞とまとめて表記するのが正式であるが、明らかにNK細胞由来であると考えられる場合は、NK細胞リンパ腫と表記される場合もあって、統一されていないようである。本稿は、主に節外性NK/T細胞リンパ腫に焦点をあて、我々の経験した症例を紹介しながら、本症例の症状、診断、治療に関して概説する。

1. 本症の疾患概念と用語について

NK/T細胞リンパ腫、鼻型は、地域特異性があり、アジア人やメキシコ、中央および南アメリカに多いことが知られている。咽頭、口蓋、皮膚、眼窩、消化管、精巣、遅れて中枢神経や骨髄などを高率に侵し、

Epstein-Barr virus (EBV) の関連が強い。通常の末梢性T細胞リンパ腫と比較して予後が悪く、治療に抵抗性である。皮膚悪性リンパ腫の分類は、2008年の新WHO分類に準拠して呼ぶことが推奨されているが、やや混乱を生じ易い。本稿で取り扱うNK/T細胞リンパ腫は、節外性NK/T細胞リンパ腫鼻型となる。鼻型というのは、鼻に病変が限局する鼻(nasal)NK/T細胞リンパ腫とまぎらわしいが、皮膚を含む他臓器へ侵襲が及ぶものを指す。'nasal'と対比的して、'extranasal(鼻外)'ということもあるが、これも鼻周囲の組織病変の有無によって定義されているものではなく、微小な病変(鼻炎型などともいう)を含めると、殆どの例で鼻病変は存在していると考えられる。前者は、後者に比べて予後や寛解率がよいことが本分類の根拠であるのだが¹⁾²⁾、病期を揃えると両者の予後に有意差を認めないこと³⁾、また、皮疹を認めた場合については、むしろ前者の予後が悪いこと⁴⁾も指摘されており、この呼称に議論があるのも事実である。

2. 症状(表1)

本症は鼻腔、眼窩および副鼻腔、口蓋、ワルダイエル輪、咽頭等を侵すため、患者は鼻閉感、鼻汁、鼻出血などを訴える。特に鼻閉感は7割以上の患者にみられる症状であり、本症を疑う大切な糸口である。口腔内の潰瘍病変や出血を認めるとも多い(図1A)。眼窩病変がある場合は、複視を自覚することもある。

皮疹は鼻症状の次に多い症状であり、本症の10~40%にみられる。その皮疹の性状に関する統計的な報告は多くはないが、我々の経験を併せると、四肢に多

発する疼痛を伴う紅斑や丘疹が出現し、急速に潰瘍化するのが典型で(図1C~E)、時に皮下結節や蜂窩織炎様の症状を呈する。進行すると中枢神経系や精巣への浸潤(図1B)がみられる。

時に血球貪食症候群を合併し、発熱とともに肝機能障害および汎血球減少が出現することがある。このような例は極めて予後不良である。進行すると、骨髄や精巣、中枢神経などに侵襲が及ぶ。本腫瘍細胞は neural cell adhesion molecule として知られる CD56 を発

現しているが、これを介した homophilic な細胞接着機序によって神経親和性をもつと考えられている。

3. 検査所見と診断

血球貪食症候群を呈する場合は、それに応じた検査所見がみられるが、本症に特異的な血液検査所見はない。LDH の高値は、予後に関連すると考えられている。EBV 感染が本症の殆どすべての例に関与することから、血清学および分子生物学的な検索は不可欠である。特に EBV の血漿中のウイルス量は予後とも相関するといわれているため、フォローアップにも有用なパラメータである⁵⁾。組織および末梢血抽出 DNA の EBV ターミナル領域をプローブとして用いたサザンブロット解析は、同一の EBV の増殖の程度、すなわち、感染腫瘍細胞のモノクロナリティーの有無を知ることができる(図4A)。

診断に際し最も重要なのは、組織所見である。腫瘍細胞はそれ自身が発現する Fas-FasL 経路を介して、腫瘍細胞およびその周囲組織のアポトーシス・壊死を引き起こし、二次的に炎症細胞の浸潤を伴う。部位によっては、混在する炎症によって確定診断が難しい。

表1 臨床症状(文献12.を改変)

臨床症状	頻度(%)
鼻閉	73.04
発熱	46.96
鼻汁および鼻出血	43.48
頭痛	21.33
頸部リンパ節腫大	18.26
咽頭の腫瘍	15.65
軟口蓋および硬口蓋の潰瘍	11.30
眼の腫れと流涙	9.57
鼻中隔の腫れと潰瘍	8.70
その他	10.43

図1 NK/T細胞リンパ腫の臨床症状

A: 硬口蓋の潰瘍。B: 精巣の腫大と陰嚢の浸潤性紅斑。C: 下腿の浸潤性紅斑。中心部に壊死を認める。D: 下腿の浸潤性紅斑と潰瘍病変。E: 浸潤性紅斑と中心部の壊死。血管炎様に見える。

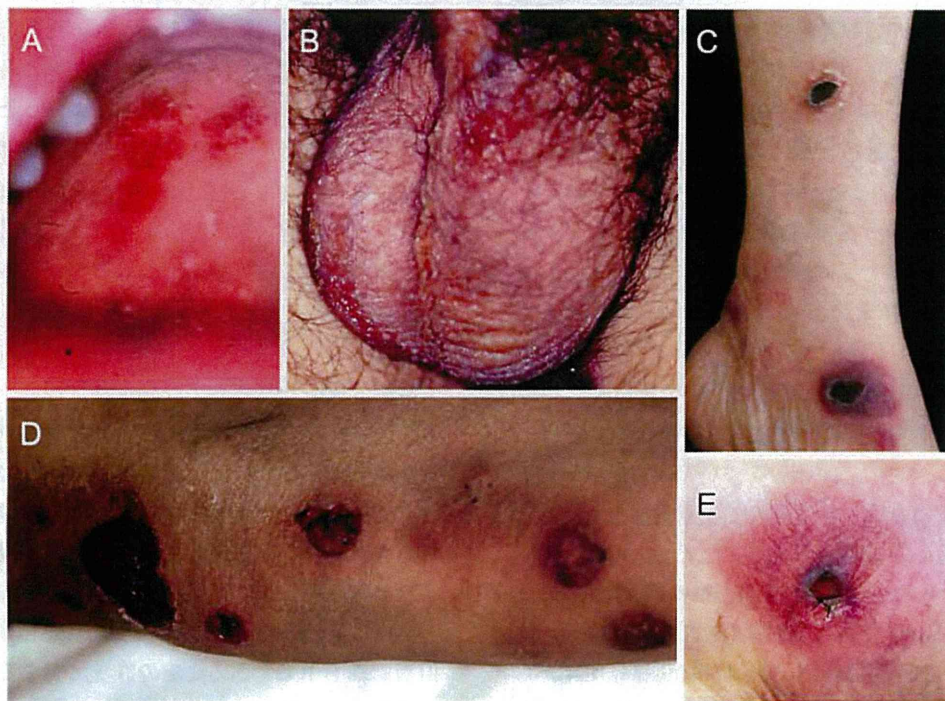


図2 皮膚部の組織学的所見.

A: 血管中心性にリンパ球浸潤を認める。(弱拡大像) B: 真皮深層の血管周囲に密なリンパ球浸潤をみる. 一部 cucumber-like cell を認める.(強拡大像)

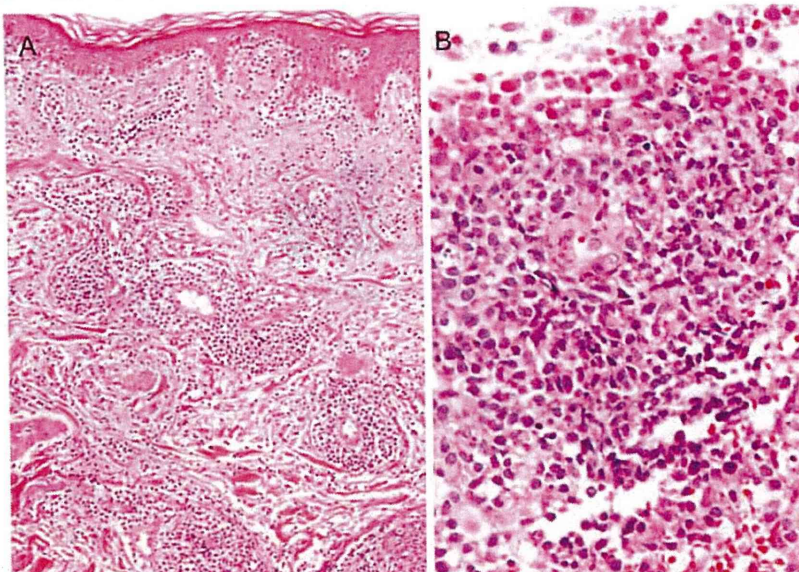
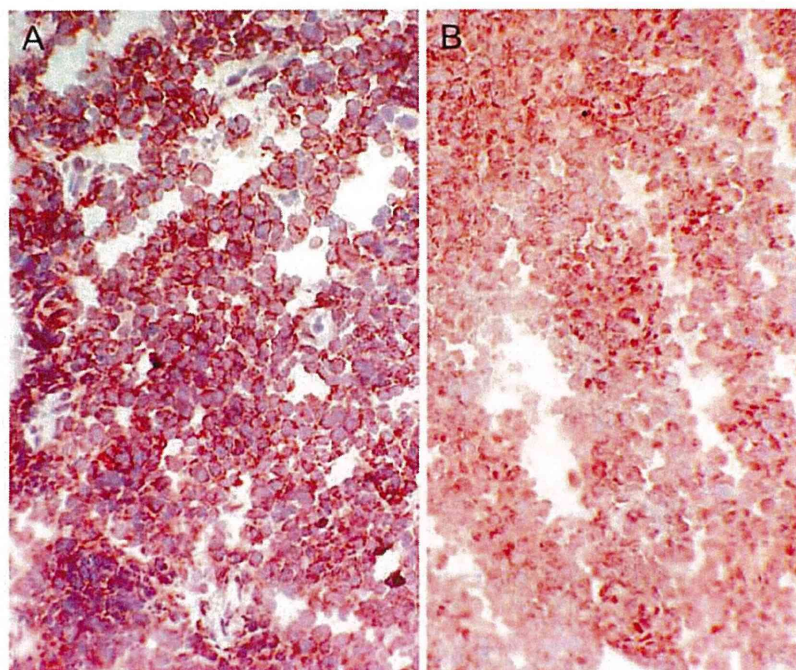


図3 免疫組織学的所見.

A: CD56 染色像. B: Granzyme B 染色像.

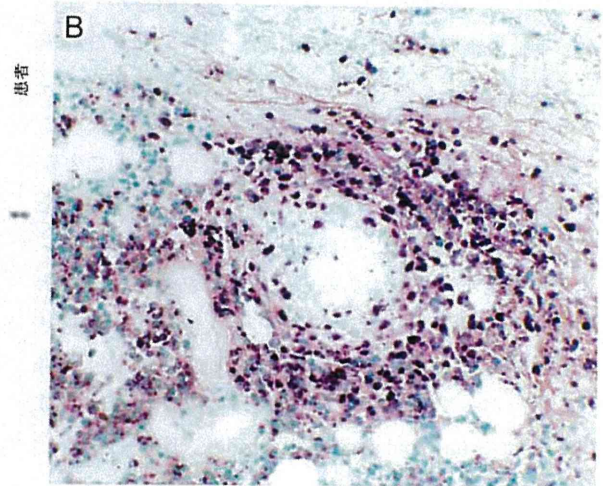


本症を疑った場合は、繰り返して皮膚生検を行うことが必要である。本症の組織所見として特徴的なのは、血管を中心とした異型リンパ球浸潤、いわゆる 'angio-centric lymphoma' である (図 2AB)。時には angiodestructive なパターンを示すこともある。組織所見から血管炎が鑑別として重要である。細長い核をもった

cucumber like cell は、本症に特徴的であり、診断的価値をもつ。NK 細胞上の発現分子である CD2, CD7 および CD56 (図 3A) や細胞傷害性分子である TIA および perforin や granzyme B の発現 (図 3B) は、本細胞が NK 細胞由来であることを決定づける。CD3 は細胞内に陽性であり、T 細胞にみられる膜上の発現とは分

図4 EBVに関する検査所見.

A: 皮膚部組織由来のDNAによるEBV-terminal repeat領域をプローブとしたサザン・ブロット解析. 陽性コントロールと患者を示す. B: 皮膚部の *in situ* hybridization 法を用いたEBER染色.



布が異なる. *in situ* hybridization を用いた腫瘍細胞内のEBER染色によるEBV感染の証明は, 本症を確定する重要な所見である(図4B). 時に鼻や鼻近傍から生じたリンパ腫で, 免疫組織学的および分子生物学的にT細胞由来と考えられるものが報告され, 本症の亜型として捉えられているが, 予後はNK細胞由来より良いことが判明しており, このような例の独立性に関する議論がある.

耳鼻科的な診察に加え, 画像学的な検査, 特に鼻腔を中心としたCTやMRI, PET, Ga-シンチグラフィ, 消化器内視鏡検査, 骨髄穿刺は広がりを確認する上で重要な検査である. 節外性という言葉でもわかるように, 必ずしもリンパ節浸潤はみられず, むしろ精巣(図1B)や中枢神経への浸潤に注意する必要がある.

4. 鑑別診断

臨床的には浸潤性の紅斑または結節を呈し, 自潰し潰瘍化することもあり, 発熱や全身倦怠感など, 全身症状を伴うこともあるため, 悪性腫瘍の皮膚転移やリンパ腫などの皮膚浸潤などの他にも, 多型滲出性紅斑や膠原病, 血管炎症候群, Sweet病などの炎症性疾患やツツガムシ病や他の細菌感染症などを除外する必要がある. いずれも, 皮膚組織所見および免疫組織学的所見が決定的な鑑別点となる. 病理学的には, 血管を中心とした炎症と壊死がみられることから, 血管炎を来す疾患や, lymphomatoid granulomatosis との鑑別が必要である. 特に後者は, EBV感染症と関連がある

点でも本症と類似点が多い. CD56陽性細胞は通常の皮膚の炎症においては, 多数みられることはほとんどない. したがって, この細胞を皮膚内に多数認めたら, 血管炎より本症が強く疑われる. CD56の発現は, 本腫瘍細胞の特徴的な所見であるが, 急性骨髄性白血病, 多発性骨髄腫, 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍の細胞もこの分子の発現がみられる. これらの皮膚浸潤は鑑別する必要がある.

5. 病期分類

本症において, 非ホジキンリンパ腫に準じ, 現在も便宜上 Ann Arbor の分類が用いられている. 早期(病期 I/II)と進行期(病期 III/IV)では, その予後に差があるとされる報告もあるが, 急速に組織破壊的に進行する本症では, 段階的に進行するリンパ腫とは本質的に異なるので, 本分類の意義はあまりないと言われている. 最近, 鼻病変から上気道や消化器に連続性に進展するものと, 非連続性に皮膚や離れた臓器へと侵襲が及ぶものとは, 後者が予後や寛解率が悪いことから, これを新しい分類として提唱する向きもある⁶⁾.

6. 治療と予後

本症の予後は極めて悪く, シンガポールのグループ¹⁾でのそれぞれ39例の本症例および58例の末梢性T細胞リンパ腫をまとめた報告では, 全体3年生存率が29.5%, 寛解率は33%と, 末梢T細胞リンパ腫(3年生存率, 47.5%; 寛解, 53%)と比べて著しく低い. これは, 現在行われている放射線療法と化学療法の効

果が本腫瘍には満足すべき効果を持たないということの意味する。理由として、メカニズムは明らかでないが、本腫瘍細胞の放射線感受性が、通常のリンパ腫細胞より低いこと、いくつかの化学療法薬抵抗性を誘導するP糖タンパクの発現が本腫瘍細胞でみられることから、従来のリンパ腫治療薬の効果が乏しいことが挙げられる。しかし、自己またはアロ骨髓細胞移植を含む新しい治療戦略との併用の試みと、新しい治療レジメの開発が進みつつあるのは事実であり、将来の治療に対する期待は大きい。びまん性大細胞性B細胞リンパ腫の時にもちいられる年齢、病期、LDH値、節外病変数、パフォーマンスステータスの各要素から算出するInternational prognostic index (IPI)は、本症にも有用である²⁾。

a) 放射線療法

日本のグループにおける報告では、本症において6 cm以上の腫瘍塊をコントロールするためには、52 Gy以上の照射量が必要であるという報告がある⁷⁾。通常のリンパ腫よりも多めの照射量が必要である。限局病変では本治療は有用であるのはいままでの鼻型であっても、放射線療法を早期から行うことが予後を改善することが報告されている⁸⁾。

b) 化学療法

CHOP療法の中心的薬剤であるドキシソルピシンとビンクリスチンを細胞外へ汲みだすP糖タンパクが本腫瘍細胞に発現するため、リンパ腫のスタンダードとされるこの療法は、本症に対してあまり効果がない。放射線療法を併用し、カルボプラチン・イホスファミド・エトポシド・デキサメタゾンを用いたDeVIC療法(RT-DeVIC)は、我が国ではCHOP療法にかわる本症の治療のスタンダードとなりつつある⁹⁾。

最近、L-アスパラギナーゼの本症に対する効果が注目されている¹⁰⁾。我が国を含む東アジアで本剤を含む、デキサメタゾン、メソトレキセート、イホスファミド、エトポシドの5剤による化学療法(SMILE)が試験的に行われ、その有効性が検討されている最中である¹¹⁾。

c) 造血幹細胞移植

患者選択においてバイアスは避けられず、真のデータとはいえないが、自己造血幹細胞移植における長期生存率は50~70%、アロ造血幹細胞移植では30~40%

と報告されている。本症における有効性の報告も散見されるが、まだ確立した治療として認められていない。

最後に

本症は、依然予後の悪い悪性リンパ腫の代表である。その理由として、定型的なリンパ腫と異なり、臨牀的または病理学的に血管炎などの炎症性疾患と誤認しやすく、診断確定までに時間がかかることと、進行した本症に対する治療がまだ確立していないことによると考えられる。しかし、私自身が初めて経験した16年前の症例の壮絶な死を思う時、最近の治療学の目覚ましい進歩は私の眼に頼もしくうつる。本症が治癒を目標とすることができる日が来るのを、心から願っている。

文献

- 1) Lim ST, Hee SW, Quek R, et al: Comparative analysis of extra-nodal NK/T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma: significant differences in clinical characteristics and prognosis. *Eur J Haematol*, 2008; 80: 55-60.
- 2) Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al: Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*, 2009; 113: 3931-3937.
- 3) Suzuki R, Suzumiya J, Oshimi K: Differences between nasal and extranasal NK/T-cell lymphoma. *Blood*, 2009; 113: 6260-6261; author reply 1-2.
- 4) Choi YL, Park JH, Namkung JH, et al: Extranodal NK/T-cell lymphoma with cutaneous involvement: 'nasal' vs. 'nasal-type' subgroups—a retrospective study of 18 patients. *Br J Dermatol*, 2009; 160: 333-337.
- 5) Ishii H, Ogino T, Berger C, et al: Clinical usefulness of serum EBV DNA levels of BamHI W and LMP1 for Nasal NK/T-cell lymphoma. *J Med Virol*, 2007; 79: 562-572.
- 6) Kim TM, Heo DS: Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: new staging system and treatment strategies. *Cancer Sci*, 2009; 100: 2242-2248.
- 7) Sakata K, Fuwa N, Kodaira T, et al: Analyses of dose-response in radiotherapy for patients with mature T/NK-cell lymphomas according to the WHO classification. *Radiother Oncol*, 2006; 79: 179-184.
- 8) Wang ZY, Li YX, Wang WH, et al: Primary radiotherapy showed favorable outcome in treating extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in children and adolescents. *Blood*, 2009; 114: 4771-4776.
- 9) Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al: Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0211. *J Clin Oncol*,

- 2009; 27: 5594-5600.
- 10) Matsumoto Y, Nomura K, Kanda-Akano Y, et al: Successful treatment with Erwinia L-asparaginase for recurrent natural killer/T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003; 44: 879-882.
 - 11) Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, et al: Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. *Cancer Sci*. 2008; 99: 1016-1020.
 - 12) Wu X, Li J, Yang X, et al: A clinical study of 115 patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Clinical Oncology*. 2008; 20: 619-625.

High-dose Intravenous Immunoglobulin Monotherapy for Drug-induced Hypersensitivity Syndrome

Yukiko Kito, Taisuke Ito, Yoshiaki Tokura and Hideo Hashizume

Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Higashi-ku, Hamamatsu 431-3192, Japan. E-mail: yukiko@hama-med.ac.jp

Accepted April 15, 2011.

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), also known as drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), is a severe, multi-organ, adverse reaction characterized by erythema with facial oedema, fever, lymphadenopathy, hepatitis, and leukocytosis with eosinophilia (1–3). In more than 60% of DIHS cases, human herpesvirus (HHV)-6 reactivation is observed and is associated with an unfavourable outcome (4). High-dose corticosteroid therapy is a controversial treatment for DIHS/DRESS because patients may become susceptible to infections (5). We describe here the case of a DIHS/DRESS patient successfully treated with high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) containing a high titre of anti-HHV-6 antibodies.

CASE REPORT

A 49-year-old woman had developed a postoperative infection after radical resection of a pelvic chondrosarcoma. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens* were identified in the surgical wound by bacterial culture. Although various antibiotics were sequentially administered, the infection persisted and her body temperature remained higher than 38.5°C for approximately 3 months. She also experienced neuropathic pain in her right leg due to a nerve injury and was treated with a 3-month course of mexiletine. The drug was discontinued when the neuralgia abated. Three days later, erythema spread over her body and facial oedema appeared. Physical examination revealed cervical and inguinal lymphadenopathy. Maculopapules,

with follicular accentuations, were distributed over her body, apart from the areas around the eyes and mouth (Fig. 1A and B). There was no enanthema in her oral cavity. Laboratory investigations showed an elevated white blood cell count (10,400/ μ l, normal range: 3,600–9,200/ μ l) with eosinophilia (17%, normal: <5%) and atypical lymphocyte (1%), elevated liver enzymes (aspartate aminotransferase, 125 IU/l, normal: 11–30 IU/l; alanine transaminase, 107 IU/l, normal: 5–42 IU/l), C-reactive protein (2.4 mg/dl, normal: <0.1 mg/dl) and serum anti-human herpesvirus (HHV)-6 IgG titre (1:640), and decreased serum IgG (840 mg/dl, normal: 870–1,700 mg/dl). No increase was observed in the titre of antibodies against Epstein-Barr virus or cytomegalovirus antigens. Skin histology showed mild liquefaction degeneration, a few dyskeratotic cells in the epidermis, and perivascular lymphocytic infiltration in the dermis (Fig. 2). Some lymphocytes were large, with condensed nuclei, resembling lymphoma cells. We diagnosed the patient with “atypical” DIHS based on the diagnostic criteria for DIHS by a Japanese consensus group (the patient’s score was 5 points) (3). Patch testing and lymphocyte transformation test with mexiletine after the resolution gave negative results. However, we considered it as the causative drug because there have been accumulating cases of DIHS/DRESS induced by this agent, and the 3-month administration in this case was consistent with the incubation time for this disease. We started IVIG 3 days after the eruption appeared. To avoid any worsening of the pre-existing infection, the patient was treated with high-dose IVIG therapy at 0.4 g/kg/day for 5 successive days instead of the more “conventional” high-dosage corticosteroid therapy. We used batches containing relatively high titres of IgG antibodies against HHV-6 (1:160, as assessed by the fluorescent antibody method) and cytomegalovirus (86.4 U/ml, as assessed by enzyme immunoassay). The body temperature returned to normal in 3 days and the eruption had disappeared completely 7 days after treatment was initiated.

The elevated liver enzymes returned to normal levels thereafter. There was no worsening of the surgical wound infection after treatment. The titres of herpes viruses after IVIG are shown in Table S1 (available from: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1168>).

DISCUSSION

Anti-inflammatory agents are usually used for the treatment of severe adverse drug reactions (SADRs) such as Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and DIHS/DRESS, since the simple discontinuation of the culprit drugs does not reduce the inflammatory response in such cases. High-dose corticosteroid therapy has been used empirically in SADRs. However, serious conditions affecting patients with SADRs may



Fig. 1. (A) Maculopapules, sparing the eyes and mouth. Erythema on (B) the trunk and (C) the thigh.

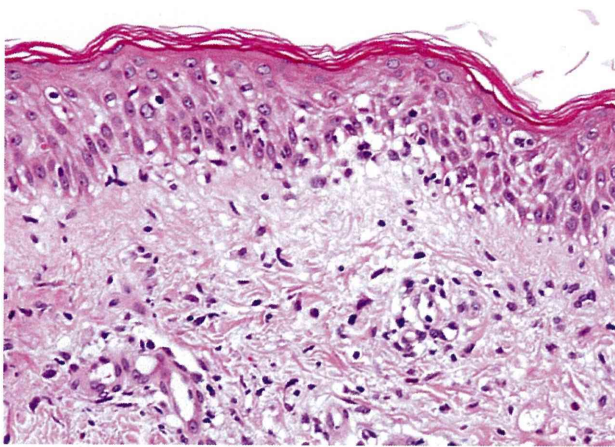


Fig. 2. Mild liquefaction degeneration, a few dyskeratotic cells in the epidermis and perivascular lymphocytic infiltration of the dermis were observed. Haematoxylin and eosin $\times 200$

impose restrictions on the choice of treatment. The present case was induced by mexiletine, one of the more “notorious” culprits, and showed characteristic features of DIHS/DRESS (2–4). However, we hesitated to use high-dosage corticosteroid therapy because the patient also had a severe post-operative infection. We therefore decided to use high-dose IVIG monotherapy to treat this case, although only a few cases of such treatment have been reported (6, 7). This course of treatment rapidly reduced disease activity without causing any worsening of the wound infection. We successfully treated this patient with high-dose IVIG monotherapy.

DIHS is distinct from other SADR because of the dynamic alterations of immunity observed during the course of the disease. The phenotype of circulating lymphocytes is altered from a CD4⁺ cell-dominant profile to CD8⁺ cell-dominant profile that coincides with the time of viral reactivation (8). Regulatory T cells in the circulation and skin initially increase in number, but decrease further thereafter, in parallel with the observed functional impairment (9). The concentration of serum immunoglobulins also decreases during the early phase of DIHS/DRESS (10). These unique immunological phenomena may be associated with immunological defects that cause HHV-6 reactivation, a unique event in DIHS/DRESS, although the precise mechanism remains unknown.

High-dose IVIG therapy for DIHS/DRESS has two immunological effects. First, it compensates for the decreased immunoglobulin concentration and immunological defects for protection of HHV-6 infection. Batches containing high titres of antibodies against the viruses might be particularly effective in preventing HHV-6 reactivation (11). Secondly, high-dose IVIG has

a substantial anti-inflammatory effect that regulates the immune response, as seen in the treatment of autoimmune disorders (12). Our experience in this case should encourage clinicians to consider IVIG as a therapeutic option for DIHS/DRESS patients, especially in those patients with a high risk of infection.

REFERENCES

1. Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M. Human herpesvirus 6 and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 255–260.
2. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007; 156: 609–611.
3. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1083–1084.
4. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2007; 157: 934–940.
5. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology* 2003; 206: 353–356.
6. Fields KS, Petersen MJ, Chiao E, Tristani-Firouzi P. Case reports: treatment of nevirapine-associated dress syndrome with intravenous immune globulin (IVIG). *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 510–513.
7. Santos RP, Ramilo O, Barton T. Nevirapine-associated rash with eosinophilia and systemic symptoms in a child with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1053–1056.
8. Hashizume H, Takigawa M. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with cytomegalovirus reactivation: immunological characterization of pathogenic T cells. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 47–50.
9. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009; 182: 8071–8079.
10. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anti-convulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004; 140: 183–188.
11. Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T. Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* 2005; 209: 165–167.
12. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S525–553.