

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫に伴う貧血管理の経験

橋本ひろみ¹⁾ 大幡 真也²⁾ 富田 孝子¹⁾ 小西 和吾¹⁾ 久保田義則¹⁾
 神澤 真紀³⁾ 南 陽介⁴⁾ 杉本 健²⁾

〔緒言〕血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma : AITL) の 2 症例につき輸血対応の特殊性を報告する。〔症例 1〕86 歳男性。腹腔内リンパ節腫脹を指摘され、リンパ節生検で AITL と診断した。ヘモグロビン (Hb) 8.9g/dl, 直接抗グロブリン試験 (DAT) 陽性, 間接抗グロブリン試験 (IAT) 陽性, 抗体同定検査では汎凝集パターンであった。内服化学療法及びステロイド投与が施行され, 奏効中は IAT の陰性化を認め無輸血で経過した。〔症例 2〕75 歳男性。皮疹・発熱を主訴に入院し AITL と診断したが, 骨髄に腫瘍細胞の浸潤を認めた。Hb 8.5g/dl, DAT 陽性, IAT 陽性, 抗体同定検査では汎凝集パターンであった。点滴化学療法 4 コースが施行され, IAT は一過性に陰性化した。経過中顕性出血は無かったが, 赤血球濃厚液 34 単位, 濃厚血小板 80 単位の輸血を必要とした。〔考察〕症例 1 は治療奏効期間中の輸血非依存性が保たれ, 症例 2 は血球減少の原因として骨髄造血機能低下と血球破壊亢進の関与が考えられた。活動性 AITL 患者では輸血効果の得にくい場合がある。

キーワード：血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫, 輸血療法

緒 言

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma : AITL) は T 細胞性の悪性リンパ腫の一亜型である。臨床所見では全身リンパ節腫脹や肝脾腫, 皮疹, 多クローン性の高 γ グロブリン血症を高頻度に伴い, 自己抗体産生のために自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) や免疫性血小板減少症 (ITP) を伴うことがある。AITL では貧血を伴いやすいが, 貧血の原因としては腫瘍細胞の骨髄浸潤, 赤芽球癆 (pure red cell aplasia : PRCA), また AIHA 等が考えられている。今回 AITL と診断した 2 例につき貧血, 血小板減少に対する輸血対応の特殊性を報告する。

症 例 1

86 歳男性。既往歴は 2 型糖尿病と高血圧症。2015 年 1 月に食欲不振を主訴に当院紹介入院となった。現症では右季肋部の圧痛と背部及び両下肢の紅斑を認め, 表在リンパ節では両側頸部リンパ節と右そけいリンパ節の腫脹を認めた。入院時検査所見では, Hb 8.9g/dl と貧血を認め, LD は 446IU/l と上昇を認めたが, 溶血所見は認めなかった。免疫学的検査ではグロブリン分

画が増加しており, IgG は 2,655mg/dl と上昇していた。補体値低下を認めた。可溶性 IL-2 レセプターは 12,600 U/ml, 抗サイログロブリン抗体は 4,000IU/ml 以上であり, 共に上昇を認めた (Table 1)。腹部 CT 検査では胆嚢壁の肥厚と胆石, 腹腔内リンパ節腫脹を指摘された (Fig. 1-A)。胆嚢炎は腹腔内リンパ節腫脹が原因となる物理的狭窄が誘因となったと判断し, 胆管ステント留置が施され軽快した。その後同年 2 月に頸部リンパ節生検が施行され, AITL の病理診断を得た (Fig. 1-B)。輸血関連検査では, 間接抗グロブリン試験は陽性であり, 抗体同定検査は汎凝集パターンであった。直接抗グロブリン試験 (Direct antiglobulin test : DAT) も陽性であり, そのため血液型関連自己抗体の存在が考えられた。AITL (Stage IV) の診断のもと, 治療は高齢のために VP16 ; 75mg/週の内服化学療法が開始となり, またプレドニン 10mg/日の内服が併用となった (Fig. 2)。臨床経過では AITL 診断時には間接抗グロブリン試験 (Indirect antiglobulin test ; IAT) は陽性であったが 5 月に陰性化し, DAT は 6 月に陰性化した。6 月の CT では腹腔内リンパ節腫脹は軽減しており PR と判断した。輸血に関しては治療開始前の Hb は 8.9g/

1) 北播磨総合医療センター中央検査室

2) 北播磨総合医療センター血液腫瘍内科

3) 神戸大学医学部附属病院病理診断科

4) 神戸大学医学部附属病院輸血細胞治療部

〔受付日 : 2016 年 6 月 15 日, 受理日 : 2016 年 11 月 21 日〕

Table 1 Case 1. Clinical data on admission

WBC	19,600 / μ l	IgG	2,655 mg/dl
Atypical-Ly	3 %	IgA	353 mg/dl
RBC	280×10^4 / μ l	IgM	315 mg/dl
Hb	8.9 g/dl	Total protein	6.5 g/dl
MCV	89.8 μ m ³	albumin	39.1 %
Reticulocyte	12.0×10^4 / μ l	α 1	3.3 %
Plt	17.2×10^4 / μ l	α 2	7.0 %
AST	30 IU/l	β	6.7 %
ALT	42 IU/l	γ	43.9 %
LD	446 IU/l	CH50	39 U/ml
T. Bil	0.7 mg/dl	C3	52 mg/dl
BUN	7.0 mg/dl	C4	8 mg/dl
Creatinine	0.7 mg/dl	Blood type	Type A, RhD (+)
CRP	3.1 mg/dl	Direct antiglobulin test	(+)
Haptoglobin	45 mg/dl	Indirect antiglobulin test	(+)
Serum IL-2 receptor	12,600 U/ml		
Anti-nuclear antibody	$\times 40$ Titer		
Anti-thymoglobulin antibody	$>4,000$ IU/ml		
HTLV-1 antibody	(-)		

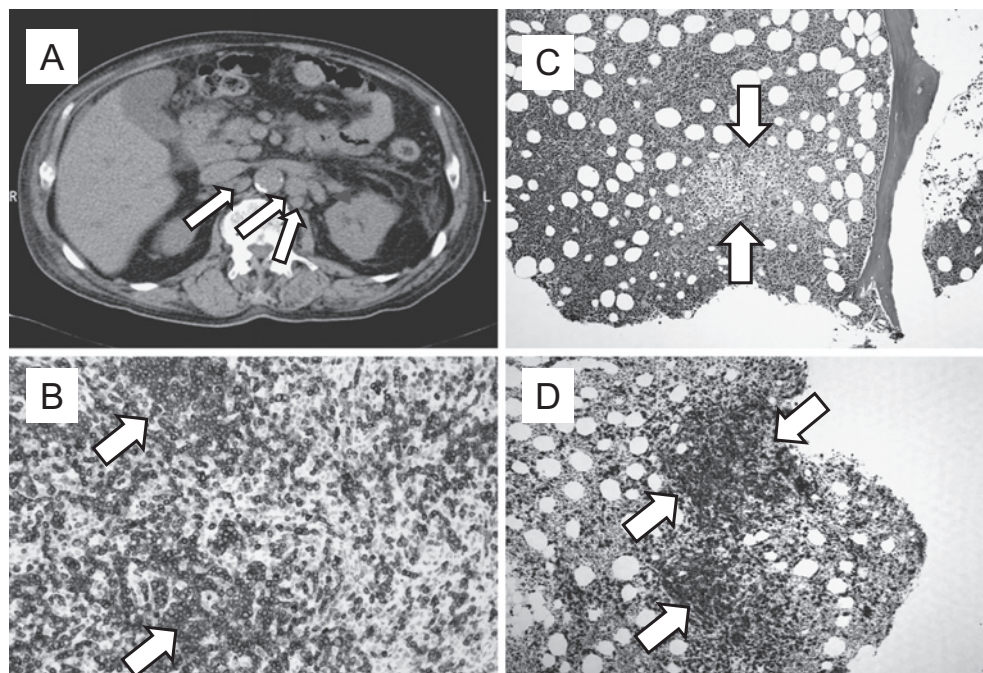


Fig. 1

A. Case 1. Abdominal lymph nodes were swollen in the CT scan (arrow).

B. Case 1. Cervical lymph node biopsy specimen stained with a CD3 monoclonal antibody ($\times 200$). AITL cells were stained well by a CD3 antibody.

C, D. Case 2. Bone marrow biopsy specimen. C; HE staining ($\times 100$) and D; CD3 immunostaining ($\times 100$). AITL cells infiltrated the bone marrow, shown as clear cells (arrow). These clear cells were stained well by a CD3 antibody.

dI であり、赤血球濃厚液 (Red blood cells ; RBC) 2 単位の投与を行ったが、その後の Hb は 10g/dl 以上を維持し約 6 カ月間は無輸血で経過した。同年 8 月に呼吸困難感を自覚し再入院となったが、再入院時の CT にて両側肺の浸潤影及び胸水・腹水の貯留を認めた。AITL に対しての治療効果が減弱したと判断して VP16

内服を中止とし、症状緩和主体の治療に変更した。その後 11 月に永眠された。

症例 2

75 歳男性。既往歴は脳梗塞、狭心症、2 型糖尿病。2015 年 2 月に皮疹と発熱を訴えた。引き続いて頸部腫

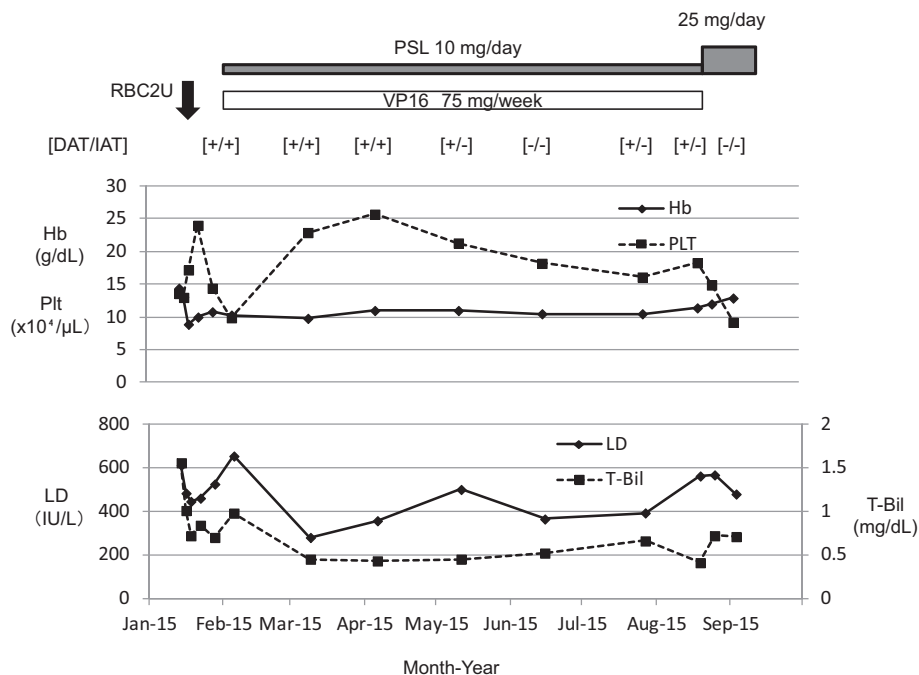


Fig. 2 Case 1: Clinical course. The titer of direct and indirect antiglobulin tests changed from positive to negative under VP16 and steroid treatment. No further transfusion therapy was needed.

脹を自覚、呼吸困難感を認めため近医を受診した。胸腹部単純CTにて胸水・腹水の貯留を指摘され、精査加療目的にて3月上旬に当科紹介入院となる。現症では両側頸部の腫脹リンパ節を触知した。入院時検査所見では、白血球は $11,400/\mu\text{l}$ と高値であり、末梢血に異常リンパ球を17%認めた。Hb 8.5g/dlと貧血を認めたが、溶血所見は認めなかった。血小板数は 7.3 万/ μl と低値であった。LDは 324 IU/lと上昇を認めた。免疫学的検査ではグロブリン分画が増加しており、IgGは $2,958$ mg/dlと上昇を認めた。可溶性IL-2レセプターは $6,870$ U/mlと上昇し、またリウマチ因子の上昇と補体値の低下を認めた (Table 2)。頸部リンパ節生検にてAITLと診断したが、骨髄穿刺検査ではdry tapのため骨髄生検を施行し腫瘍細胞の骨髄浸潤との結果を得た (Fig. 1-C, D)。輸血関連検査では、IATは陽性であり、抗体同定検査は汎凝集パターンであった。DATは陽性であり、血液型関連自己抗体の存在が考えられた。AITL (Stage IV)と判断し、治療はCHOP療法を施行した。臨床経過ではCHOP療法1コース後にて頸部リンパ節腫脹の消失を認め、またCTにて頸部・腋下・縦隔・腸間膜等に治療開始前に指摘されていたリンパ節病変の縮小を認めた。IAT, DAT共に治療開始時は陽性であったものの、CHOP療法3コース終了時点でIATの陰性化を確認した。LD値は 200 IU/l未満を推移し、これらの所見からCHOP療法3コース終了時点ではPRと判断した (Fig. 3)。この間網赤血球の割合は低値にて推移

した。治療中の出血症状は顕性出血を認めなかったが、RBCを34単位、PCを80単位必要とし、化学療法の強度に対して多量の血液製剤を必要とした。RBC輸血時の交差適合試験では自己抗体の反応によって凝集を認めたため、凝集の弱い製剤を選択して輸血を行った。CHOP療法は通算4コース行ったが、黄疸の出現と腫瘍細胞の肺浸潤を認めた。原疾患が悪化したと判断し、緩和療法後に永眠された。

考 察

AITLはT細胞性リンパ腫に分類され、全身リンパ節腫脹や肝脾腫、皮疹、多クローン性の高 γ グロブリン血症を高頻度に伴う。同疾患はリンパ腫として症状を呈する他に、自己抗体産生による症状を呈すると考えられている。貧血症は多くみられ、報告では約40~70%程度である¹⁾²⁾。また血小板減少は約20%程度である¹⁾。同疾患では貧血、血小板減少は予後不良因子とされており治療遂行上特に注意を払う点である³⁾。

AITLでの貧血の原因としては、①腫瘍細胞の骨髄浸潤や、②溶血性貧血の合併、③赤芽球勞の存在、等が考えられている。溶血性貧血については抗グロブリン試験陽性率では32~43%と高いものの、この中で実際に溶血性貧血に至る割合は13~19%と低い割合に留まるとされる¹⁾。赤芽球勞の原因としては、骨髄幹細胞レベルでの造血異常、赤芽球産生を抑制するサイトカインの存在、パルボウイルス等による赤芽球障害^{4)~6)}、赤

Table 2 Case 2. Clinical data on admission

WBC	11,400 / μ l	IgG	2,958 mg/dl
Atypical-Ly	17 %	IgA	324 mg/dl
RBC	256×10^4 / μ l	IgM	759 mg/dl
Hb	8.5 g/dl	Total protein	6.1 g/dl
MCV	92 μ m ³	albumin	40.3 %
Reticulocyte	1.1×10^4 / μ l	α 1	3.1 %
Plt	7.3×10^4 / μ l	α 2	6.9 %
AST	19 IU/l	β	5.9 %
ALT	11 IU/l	γ	43.8 %
LD	324 IU/l	CH50	30 U/ml
T. Bil	0.8 mg/dl	C3	36 mg/dl
BUN	25.5 mg/dl	C4	5 mg/dl
Creatinine	0.8 mg/dl	Blood type	Type AB, RhD (+)
CRP	0.7 mg/dl	Direct antiglobulin test	(+)
Haptoglobin	82 mg/dl	Indirect antiglobulin test	(+)
Serum IL-2 receptor	6,870 U/ml		
Anti-nuclear antibody	<40 Titer		
Rheumatoid factor	170 IU/ml		
HTLV-1 antibody	(-)		

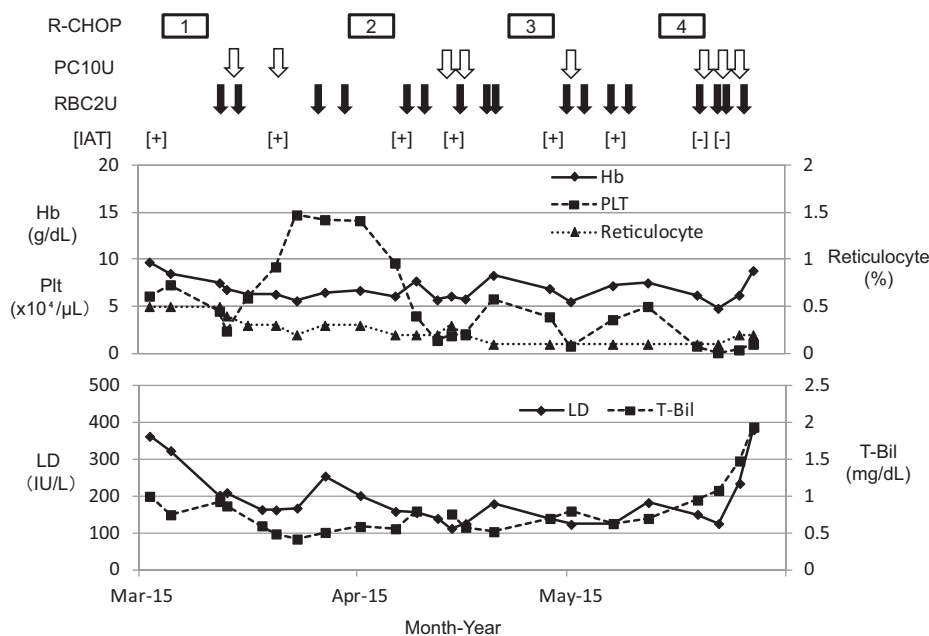


Fig. 3 Case 2: Clinical course. The titer of direct and indirect antiglobulin test changed from positive to negative after three courses of CHOP therapy.

血球前駆細胞に対する抗体による赤血球造血障害⁷⁾が報告されている。さらには血管炎や自己免疫性甲状腺炎などの自己免疫疾患に付随する貧血症状を併せ持つと思われる。また AITL の血小板減少の原因としては、①腫瘍細胞の骨髄浸潤、②自己免疫性血小板減少症⁸⁾⁹⁾が考えられている。そして腫瘍細胞の骨髄浸潤についての病理学的検討は少ないが、Grogg KL ら¹⁰⁾は 13 例中 7 例 (54%) に、Delfau-Larue MH ら¹¹⁾は 22 例中 11 例 (50%) に骨髄浸潤がみられたと報告している。これらより約半数の症例で骨髄浸潤があると思われる。

症例 1, 2 については上述の腫瘍細胞の骨髄浸潤や赤

芽球癆の存在が貧血に関与していると考えられ、特に赤芽球癆の原因としては赤芽球産生を抑制するサイトカインの存在を考えている。なお骨髄浸潤については症例 2 では証明されたが、症例 1 では骨髄検査は行っておらず推測の域を出ない。今回の 2 症例では共に DAT が陽性であるものの明らかな溶血所見は認めず AIHA の合併はないと判断した。症例 2 では赤血球輸血の効果が乏しい経過となったが、脾腫を合併しており輸血後赤血球の血管外溶血による破壊亢進も関与している可能性がある。症例 2 での血小板減少症については腫瘍細胞の骨髄浸潤の影響に加えて自己免疫性血小板減

少症も考えられる。

AITL の治療法については確立していないが、①アントラサイクリン系薬剤を含む多剤併用化学療法、②大量化学療法、③免疫抑制療法やサリドマイド等の免疫調整療法が行われている¹²⁾。プレドニン等の免疫抑制療法に比べ多剤併用化学療法の成績は寛解率において勝るとの結果が前向き非ランダム化比較試験で報告されている¹³⁾。今回の症例では症例1において多剤併用化学療法は非適応と判断したため内服化学療法と免疫抑制療法を選択し、症例2では多剤併用化学療法としてCHOP療法を選択した。症例1では上述の治療が奏効した結果貧血改善につながったと判断している。Higuchi Tらはプレドニン投与後にPRに至り血球減少回復を認める2例を報告しており¹⁴⁾、本例と同様の経過と思われる。

AITLでの化学療法中の血球数の推移及び輸血効果について注視した報告は限られる。Choi JHらは重度の溶血性貧血を認めるも、病初期に洗浄赤血球投与で対応し、CHOP療法3回施行後に貧血が改善した例を報告している⁶⁾。溝部らは病初期に赤血球輸血依存性の貧血が存在するもTHP-COP療法にて輸血依存を脱却し、IAT陰性化を認めた症例を報告している⁴⁾。また田村らは病初期に赤血球輸血を1,600mlと多量に必要とするも、化学療法で輸血依存から脱却できたAIHA合併AITL症例を報告している¹⁵⁾。血小板輸血の関与するAITL症例については、末廣らが免疫学的血小板減少症を併発し、血小板輸血依存性であった症例を報告している¹⁶⁾。今回の我々の報告では症例1において治療奏効期間では貧血が改善したため輸血非依存性が保たれたと思われる。一方症例2では、CHOP療法施行中に赤血球濃厚液を34単位、濃厚血小板を80単位必要とした(Fig. 3)。これらの血液製剤使用量は通常のCHOP化学療法の強度に対して多量であると思われるが、腫瘍細胞の骨髓浸潤などの骨髓造血機能低下、赤血球前駆細胞の抑制に加え、免疫学的機序による血球破壊亢進の関与も想定された。AITLの治療中に輸血を行う場合には輸血効果の得にくいことを踏まえた対応が必要と思われる。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

本論文の要旨は、第64回日本輸血・細胞治療学会総会にて発表した。

文 献

1) Lachenal F, Berger F, Ghesquières H, et al: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: clinical and laboratory features at diagnosis in 77 patients. *Medicine (Baltimore)*, 86: 282—292, 2007.

2) Kameoka Y, Takahashi N, Itou S, et al: Analysis of clinical characteristics and prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Int J Hematol*, 101: 536—542, 2015.

3) Tokunaga T, Shimada K, Yamamoto K, et al: Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan. *Blood*, 119: 2837—2843, 2012.

4) 溝部貴光, 塚田順一, 東 文裕, 他: 赤芽球癆を合併した血管免疫芽球型T細胞リンパ腫. *臨床血液*, 46: 211—216, 2005.

5) Tsujimura H, Sakai C, Takagi T: Pure red cell aplasia complicated by angioimmunoblastic T-cell lymphoma: humoral factor plays a main role in the inhibition of erythropoiesis from CD34(+) progenitor cells. *Am J Hematol*, 62: 259—260, 1999.

6) Choi JH, Oh YH, Park IK: A case of pure red cell aplasia associated with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Cancer Res Treat*, 42: 115—117, 2010.

7) Lynch JW, Eifenbein GJ, Noyes WD, et al: Pure red cell aplasia associated with angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Am J Hematol*, 46: 72—78, 1994.

8) Oka K, Nagayama R, Yatabe Y, et al: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma with autoimmune thrombocytopenia: a report of two cases. *Pathol Res Pract*, 206: 270—275, 2010.

9) Sekiguchi Y, Shimada A, Imai H, et al: CD56+ angioimmunoblastic T-cell lymphoma with evans syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Exp Hematol*, 53: 37—47, 2013.

10) Grogg KL, Morice WG, Macon WR: Spectrum of bone marrow findings in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 137: 416—422, 2007.

11) Delfau-Larue MH, de Leval L, Joly B, et al: Targeting intratumoral B cells with rituximab in addition to CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. A clinicobiological study of the GELA. *Hematologica*, 97: 1594—1602, 2012.

12) Iannitto E, Ferreri AJ, Minardi V, et al: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 68: 264—271, 2008.

13) Siegert W, Agthe A, Griesser H, et al: lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma using prednisone with or without the COPBLAM/IMVP-16 regimen. A multicenter study. Kiel Lymphoma Study Group. *Ann Intern Med*, 117: 364—370, 1992.

- 14) Higuchi T, Mori H, Niikura H, et al: Hypocomplementemia and hematological abnormalities in immunoblastic lymphadenopathy and immunoblastic lymphadenopathy-like T cell lymphoma. *Acta Haematol*, 96: 68—72, 1996.
- 15) 田村雅仁, 壹岐聖子, 八木澤雅子, 他: 自己免疫性溶血性貧血を合併した Immunoblastic Lymphadenopathy-like T Cell Lymphoma. *臨床血液*, 33: 396—401, 1992.
- 16) 末廣 悟, 白土基明, 末廣陽子, 他: 自己免疫性血小板減少症を伴った血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫. *臨床血液*, 43: 841—845, 2002.

EXPERIENCE OF MANAGING ANEMIA IN ANGIOIMMUNOBLASTIC T-CELL LYMPHOMA

*Hiromi Hashimoto*¹⁾, *Shinya Ohata*²⁾, *Takako Tomita*¹⁾, *Kazuko Konishi*¹⁾, *Yoshinori Kubota*¹⁾,
*Maki Kanzawa*³⁾, *Yosuke Minami*⁴⁾ and *Takeshi Sugimoto*²⁾

¹⁾Division of Laboratory Medicine, Kita-Harima Medical Center

²⁾Department of Hematology and Oncology, Kita-Harima Medical Center

³⁾Department of Pathology, Kobe University Hospital

⁴⁾Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kobe University Hospital

Abstract:

【Background】 Anemia in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) is caused by bone marrow involvement of tumor cells, pure red cell aplasia, or autoimmune hemolytic anemia. We present the results of transfusion therapy in two AITL cases. **【Case 1】** An 86-year-old male was diagnosed with AITL by lymph node biopsy. Hemoglobin level was 8.9 mg/dl. Direct anti-globulin test (DAT) and indirect anti-globulin test (IAT) were positive, and a pan-agglutinin pattern was shown on a blood antibody detection test. Oral anti-tumor therapy and steroids were started, which were effective for 6 months. IAT titer reduced and transfusion was spared. **【Case 2】** A 75-year-old male with eruption and fever was diagnosed with AITL. Tumor cells infiltrated the bone marrow. Hemoglobin level was 8.5 mg/dl. Both DAT and IAT were positive, and a pan-agglutinin pattern was shown on a blood antibody detection test. After three cycles of systemic chemotherapy, IAT titer was reduced. Transfusion of 34 units of red blood cells (RBCs) and 80 units of platelet concentrate (PC) were needed. **【Discussion】** Blood transfusion was spared by therapeutic effects in case 1. Bone marrow suppression and hyper-destruction of blood cells resulted in case 2. Transfusion effectiveness may be reduced in activated AITL.

Keywords:

angioimmunoblastic T-cell lymphoma, transfusion therapy