

寒冷凝集素症を伴った非 Hodgkin リンパ腫の一例

菅井 義尚, 遠藤 文朗, 山本 匡
遠藤 一靖, 長沼 廣*, 加藤 新一**
三浦 偉久男***

はじめに

寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease: CAD) は自己冷抗体である寒冷凝集素による溶血性貧血を示す。CAD は自己免疫性溶血性貧血の約 10% とされ¹⁾, 特発性と続発性に大別されるが, 本邦では続発性はインフルエンザや EB ウイルス, マイコプラズマなどの感染に伴うものが多く, まれにリンパ増殖性疾患, 特に非 Hodgkin リンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma: NHL) に合併することが知られている。本邦では欧米に比して CAD そのものの頻度が低い²⁾ため悪性リンパ腫に合併した CAD の症例は少ない。今回, CAD を伴う NHL 症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 71 歳, 女性。

主訴: 全身倦怠感, 寒冷暴露下の手足の搔痒感, 食欲低下。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 61 歳より高血圧の治療中。

現病歴: 平成 8 年 10 月より冷水暴露で手掌の冷感と搔痒感を自覚し近医で軟膏を処方されて軽快した。同時期に素足で廊下を歩行すると足底部に搔痒感が出現していた。同年 12 月中旬には両下顎角下部の腫脹に気づき, 下旬には全身倦怠感, 食欲低下が出現した。平成 9 年 1 月より発熱を伴い近医受診したが腹痛, 食欲低下, 全身倦怠感が増

強したため 1 月 23 日 JR 仙台病院に紹介され入院した。その際, 高度な溶血性貧血と腹部エコー検査で脾腫, 傍大動脈領域と腹腔内に多数のリンパ節腫脹を認め, 悪性リンパ腫疑いでプレドニゾロン 40 mg/日 を投与開始したが貧血は改善せず, 1 月 28 日当科に紹介入院となった。

入院時現症: 身長 142.5 cm, 体重 47 cm, 体温 35.8°C, 脈拍 96/分・整, 血圧 100/62 mmHg。眼瞼結膜は高度貧血様。胸骨右縁第 2 肋間に収縮期雑音を聴取。肝・脾また多数の表在リンパ節を触知し, 腹部正中線左側に硬い腫瘤を触知した。手指足趾にレイノー現象なく下肢に浮腫を認めなかった。

検査所見 (表 1): 末梢血では赤血球数 $259 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 8.4 g/dl と高度な正球性貧血を認め, 赤血球大小不同あり, 網赤血球数は 11.6% と著しい増加を示した。血液凝固系検査では異常を認めなかった。血液塗沫標本では赤血球凝集像を認め, 室温と 37°C での RBC 数, Ht 値に大きな差異が認められた。血液生化学検査では LDH 1,851 IU (I, II 型優位) と増加を認め, 血清ハプトグロビンは 5 mg/dl 以下と低値を示した。尿ウロビリノーゲンの増加が認められた。CRP は 10.90 mg/dl であった。免疫学的検査では IgM は 973 mg/dl と増加し, 免疫電気泳動では IgM(λ) の M 蛋白を認めた。寒冷凝集素価は 16,384 倍, 抗 I 抗原特異性を示しその型は IgM(λ) であった。室温で直接・間接クームス試験とも陽性の所見が得られた。また, Donath-Landsteiner 試験, 抗核抗体, 抗 DNA 抗体などの各種自己抗体は陰性であった。血清補体価は CH_{50} 27.7 U/ml と低値を示した。

胸腹部 CT: 肝・脾腫を認め, 気管・腹部大動脈・脾門部の周囲と鼠径部に径 10 mm 程度の小結節

仙台市立病院内科

* 同 病理科

** 同 中央臨床検査室

*** 秋田大学医学部第三内科

表 1. 入院時検査所見

赤沈 50 mm/1 時間, 83 mm/2 時間			免疫血清学		
尿検査			CRP 10.90		
糖 (-), 蛋白 (-), ウロビリノーゲン (+), ビリルビン (-), 潜血 (-), 尿沈渣正常。			抗核抗体 20 倍以下		
末梢血検査			血清補体価 27.7 U/ml		
	(室温)	(37°C)	クリオグロブリン (-)		
RBC	122×10 ⁴ /μl	259×10 ⁴ /μl	IgG 1,190 mg/dl		
Hb	8.5 g/dl	8.4 g/dl	IgA 98 mg/dl		
Ht	14.8%	25.6%	IgM 973 mg/dl		
Plt	24.2×10 ⁴ /μl	24.9×10 ⁴ /μl	寒冷凝集素価		
Reticulo	11.6%	-	4°C: 16,384 倍, 25°C: 128 倍		
WBC	19,500/μl	16,500/μl	寒冷凝集素反応	(4°C)	(25°C)
Seg	92.0%	87.5%	OI	8,192 倍	64 倍
Lym	7.2%	7.7%	Oi (adult)	2,048 倍	16 倍
Mono	0.7%	3.6%	Oi (cord)	NT	NT
Baso	0.0%	0.9%	A.I	8,192 倍	32 倍
赤芽球	3/100WBC	-	OI (酵素処理)	16,384 倍	512 倍
赤血球凝集塊	(#)	(-)	Autologus	8,192 倍	2 倍
骨髓検査			寒冷凝集素は抗 I 型赤血球 IgM 抗体 (λ 型) と 考えられた。		
N.C.C. 28.2×10 ⁴ /μl, Meg. 187/μl : 赤芽球系優位			直接 Coombs		
血液生化学			室温: (+), 37°C: (-)		
AST 45 IU/l			(広範+; 抗 IgG-, 抗 C3b+, 抗 C3d+)		
ALT 17 IU/l			関節 Coombs		
LDH 1,851 IU			室温: (+), 37°C: (-)		
T. Bil 0.8 mg/dl			Donath-Landsteiner 反応 (-)		
T.P 5.5 g/dl			Mycoplasma 抗体 (-)		
Alb 2.8 g/dl			EA IgM (-)		
A/G 比 1.04			CMV IgM (-)		
ハプトグロビン 5 mg/dl 以下			免疫電気泳動		
			IgM (λ) 型の M タンパクを認めた。		

高度な正球性貧血と寒冷凝集素価の著大な上昇を認めた。

を多数認めリンパ節と考えられた。

⁶⁷Ga シンチグラム: 両側頸部, 両側上部胸膜, 縦隔, 脾臓, 腹部大動脈から骨盤腔内, 両側鼠径部に多発性異常集積を認め, 多発性リンパ節腫大と考えられた。

左頸部リンパ節生検: 生検採取リンパ節は剖面が白色均一で, 組織的には異型単核球のびまん性増殖からなり, 悪性リンパ腫 (びまん性大細胞型 NHL) と診断された (図 1)。生検リンパ節の遺伝子解析では免疫グロブリン Heavy Chain 遺伝子

再構成と免疫グロブリン λ Light Chain 遺伝子再構成を検出した。染色体分析 (図 2) では 46, XX, t(2;3) (q13;q12) [18]/46, idm, t(3;6;11) (p21;p21.3;q13.1), t(6;12) (p12.1;q24.1) [2] であった。表面マーカーでは CD45, CD19, CD20, CD22 が陽性, CD5, CD10 は陰性と B 細胞性であり, λ (+)・λ (?) の単クローン性を示した。以上の所見よりマントル細胞リンパ腫は否定された。

臨床経過 (図 3): 平成 9 年 1 月 30 日リンパ節生検で悪性リンパ腫と診断が確定し, THP-

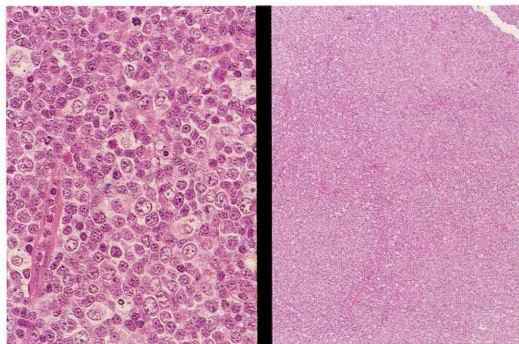


図1. 左頸部リンパ節生検組織像：左図；HE染色，弱拡大，右図；同じく強拡大

COPE療法（THP 40 mg, CPA 670 mg, VCR 1 mg, VP-16 100 mg, PSL 40 mg）を開始した。その後速やかに解熱，腫大リンパ節の縮小を認め，全身状態が改善して治療3日後にはリンパ節を触知しなくなった。CADに対しては全身を保温するとともに高度の貧血に対しては保温しながらの輸血で対処し一時状態が安定した。しかし，THP-COPE療法3週後には再び全身のリンパ節腫脹を認め再度治療を必要とした。その後，状態は一時改善したものの3月中旬になりリンパ節が再度腫大傾向を示したためVP-16を連日経口投与した。この治療により寒冷凝集素価は低下し貧血が

改善して4月27日退院した。外来でVP-16を隔日投与にしたところリンパ節が再度腫脹をきたし6月30日再入院となった。7月1日よりTHP-COPE療法を行うもリンパ節が腫大し，9月4日よりAra-C持続投与を行ったが十分な効果は得られず，9月9日，血小板数 $3.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$ の際に頭部打撲後の脳出血による左半身麻痺と意識障害をきたし，穿頭ドレナージ術を施行したが意識状態は改善せず死亡した。

考 察

自己免疫性溶血性貧血は，リンパ系腫瘍に合併する頻度の高いことが以前より指摘されている。しかし自己免疫性溶血性貧血はそれ自体まれな疾患であり，しかも明らかに悪性リンパ腫に合併した症例の記載は予想外に少なく，Jones⁹⁾によると非Hodgkinリンパ腫で515例中9例，約1.7%にその合併を認めたに過ぎない。また，CADは自己免疫性溶血性貧血の中でも約10%の低頻度であり本邦での報告は約30例と少数である。本邦報告例でCADを伴ったNHLは本症例を加え12例^{2,4,6)}に過ぎず，本症例は非常にまれな疾患と言える。

一般に寒冷凝集素はIgM型かつI抗原特異性

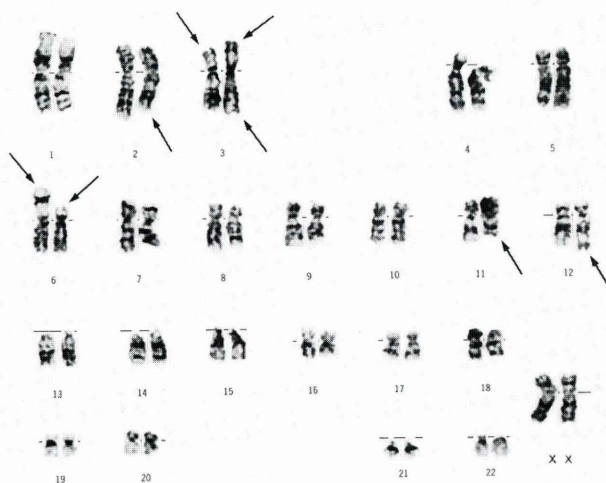


図2. 生検リンパ節の染色体解析：核型は46, XX, t(2; 3) (q13; q12), t(3; 6; 11) (p21; p21.3; q13.1), t(6; 12) (p12.1; q24.1)を示す。

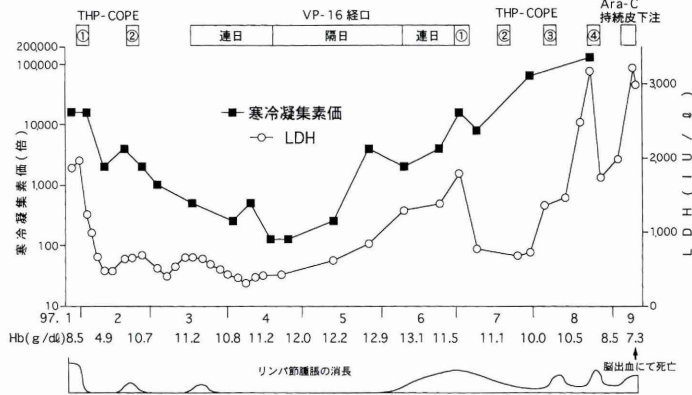


図3. 臨床経過

を示す場合が最も多く、本症例も同様であった。寒冷凝集素価は温度に依存し、28～32°Cではじめて凝集反応を起こし、低温0～4°Cでの力価は通常8,192～65,000倍であるが、100万倍もの報告がある。本症例では0～4°Cでの力価が65,536倍と比較的高値であるため溶血が著しく全身を保温するとともに輸血・補液も保温しながら施行する必要があった。

CADと悪性リンパ腫の合併の機序については、リンパ腫細胞が寒冷凝集素を産生している可能性が考えられる³⁾が、実際にリンパ腫細胞によるCADの産生を直接的に証明した報告は少ない。近藤ら⁷⁾はIgM, IgG mixed typeの寒冷凝集素症を伴ったB細胞性悪性リンパ腫で、リンパ腫細胞の破碎上清で間接クームス試験で抗IgM血清のみに特異的に反応したこと、および蛍光抗体法で抗IgM血清のみでリンパ腫細胞が染色されたことより、リンパ腫細胞の自己抗体産生を証明している。本症例は表面マーカーの解析よりB細胞性NHL細胞であり、しかも λ の単クローン性を示した。このことよりリンパ腫細胞がIgM(λ)を産生していると推定され、リンパ節の腫大の消長と寒冷凝集素価の高低がよく相関したことから抗体産生系の異常により寒冷凝集素の産生が起こったと考えられた³⁾。一方、T細胞性リンパ腫でのCAD合併例の報告⁷⁾もあり、この場合はリンパ腫細胞が直接寒冷凝集素を産生しているとは考えにくい。Lymphoblastic lymphomaの症例では胸腺

皮質Tリンパ球の形質を示すことより胸腺がCAD発症に関与しているとの報告⁸⁾や、B細胞を介して間接的に寒冷凝集素の産生を刺激しているとの報告もある。

本邦報告例でCADを伴ったNHL 12例の内訳は5例がT細胞性、7例がB細胞性であった。注目すべきは12例中8例が化学療法を施行しても寛解に入らず死亡していることである。T細胞性NHLだけでなく、本症例のようにB細胞性NHLでも従来の治療に抵抗性を示すことが報告されており²⁾、今後、治療は早期からの強力な化学療法、あるいは幹細胞移植などの治療法を選択する必要があると考えられた。

さらに、本症例で認められた染色体相互転座は未だ報告がなくその切断部位の意義についても興味深い。

まとめ

症例は71歳女性。寒冷暴露による手足の搔痒感と全身のリンパ節腫脹、高度の貧血を認め、寒冷凝集素価が16,384倍で抗I特異性を示した。生検にてびまん性大細胞型のB細胞性非Hodgkinリンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma: NHL)と診断された。化学療法によるリンパ節の縮小に伴い寒冷凝集素価が低下し貧血も改善したが、その後治療抵抗性となり脳出血で死亡した。寒冷凝集素症を伴ったNHLは本邦報告例は少ないが、治療抵抗例が多く治療上十分な配慮を要する。

文 献

- 1) 前川 正 他：自己免疫性溶血性貧血の臨床病態・予後に関する追加成績と発作性寒冷ヘモグロビン尿症，寒冷凝集素症の臨床病態。厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班昭和53年度研究業績報告書：115～127, 1979
- 2) 新津 望 他：寒冷凝集素症を合併した非Hodgkinリンパ腫の2例，臨床血液 **38**：587～591, 1997
- 3) Pruzanski W et al: Biological activity of cold-reacting autoantibodies. *New Engl J Med* **297**：583～589, 1977
- 4) Sandhaus LM et al: Diffuse large-cell lymphoma with monoclonal IgM κ and cold agglutinin. *Am J Clin Pathol* **86**：120～123, 1986
- 5) Economopoulos T et al: Cold agglutinin disease in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* **55**：69～71, 1995
- 6) Pascali E: Monoclonal gammopathy and cold agglutinin disease in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* **56**：114～115, 1996
- 7) 近藤 敦 他：IgG, IgM mixed type寒冷凝集素が高値を示したB-cell malignant lymphomaの一例，臨床血液 **21**：46～51, 1980
- 8) 土橋卓也 他：T cell lymphoblastic lymphomaに合併した寒冷凝集素症の一例，臨床血液 **23**：743～748, 1982
- 9) Jones SE: Autoimmune disorders and malignant lymphoma. *Cancer* **31**：1092～1098, 1973