〈症例報告〉

悪性組織球症様病態を示し、Epstein-Barr virus 陽性であった
anaplastic large cell lymphoma の 1 例

菊川 昌幸¹⁾ 新 弘一¹⁾ 岩本 俊彦¹⁾ 高崎 優¹⁾
植田 竜仁²⁾ 末松 直美³⁾ 高橋 敦³⁾ 森 茂郎⁴⁾

〈要 約〉 82 歳，女性．発熱，食欲不振の精査を目的として入院．入院後に汎血球減少症，肝機能障害，播種性血管内凝固症候群が出現した．フェリチンは 9,100ng/ml と著しく増加しており，骨髓穿刺によって血球貪食像を伴う組織球の増殖が認められたため，血球貪食症候群と診断された．全身状態不良のため支持療法を施行したが，多臓器不全によって死亡した．剖検の結果，腹腔大動脈周囲や傍大動脈などのリンパ節に，異型性の強い核と豊富な細胞質をもった大型の腫瘍細胞が多数の反応性組織球をともなって増殖していた．腫瘍細胞は免疫組織化学的に CD3, CD5, LCA, CD20, CD79a, UCHL1, MT1, CD15 は陰性，CD30 陽性，Epstein-Barr virus (EBV) の転写産物である EBER が陽性であった．骨髓では腫瘍細胞が軽度の浸潤を示し，同時に赤血球や顆粒球を貪食した組織球が反応性に増加していた．以上の結果から，最終的にリンパ腫関連血球貪食症候群を合併した p80 陰性 null type anaplastic large cell lymphoma (ALCL) と診断された．ALCL の疾患解釈やその発生機序を考える上で示唆に富む症例であると考えられた．

Key words：未分化大細胞型リンパ腫，リンパ腫関連血球貪食症候群，Epstein-Barr virus，悪性組織球症，高齢者

(日老医誌 2003; 40: 515—519)

緒 言

anaplastic large cell lymphoma (ALCL) は，特に大きな核と豊かな胞体をもち，CD30 陽性の非 Hodgkin リンパ腫である．ALCL では血球貪食像を伴う組織球の著しい反応性増殖を認めることがあり，この場合悪性組織球症との鑑別を必要とする．一方，Epstein-Barr virus (EBV) は，human T-cell lymphotropic virus, human herpes virus type 8 とともに悪性リンパ腫の発生にかかわる腫瘍ウイルスである．ALCL には EBV 陽性例の報告もある．今回，悪性組織球症様病態を呈し，EBV が腫瘍発生に関与したと思われた ALCL の 1 例を経験したので報告する．

症例：82 歳，女性（浴風会病院 No. 5991）．

主訴：発熱．

既往歴：1989 年，慢性硬膜下血腫．

現病歴：1999 年 7 月まで自立生活を送っていた．同年 8 月下旬よりぼんやりすることが多くなり，また同時

期より食欲不振が出現し持続した．10 月初旬から 38 度台の発熱が生じ，解熱剤，抗生剤を投与されたが回復せず，10 月 12 日に精査加療を目的として浴風会病院内科に入院した．

入院時現症：血圧 98/smmHg，脈拍 102/min，整，体温 38.2 度，意識清明，眼球結膜貧血なし，眼瞼結膜黄染なし，胸腹部異常所見なし，リンパ節腫脹なし，チアノーゼなし，浮腫なし，皮膚やや乾燥，明らかな神経学的所見なし．

入院時検査所見（Table 1）：軽度の貧血および好中球の増加，軽度のトランスアミラーゼ，LDH の上昇，低ナトリウム血症が認められた．CRP は 11.4mg/dl と上昇していた．

入院後経過：発熱の原因として，まず感染症が疑われたため，尿，喀痰，血液培養が行われ，同時に抗生剤が投与された．一旦解熱傾向が認められたが，CRP は持続して高値であった（Fig. 1）．培養からも発熱の原因となるような菌は認められなかった．

入院後第 11 日目に汎血球減少症が認められた．また肝機能障害が増悪し，LDH は 1,685IU/l まで上昇した（Fig. 1）．フェリチンは 9,100ng/ml と著増していた．また，DIC score は 8 点で DIC が確認された．

第 15 日目に骨髓穿刺を施行したところ，正形成性骨髓であり，骨髓 3 系統は保たれており異形成は認められ

1) M. Kikukawa, K. Shin, T. Iwamoto, M. Takasaki：東京医科大学老年病科

2) R. Ueda：浴風会病院内科

3) N. Suematu, A. Takahashi：浴風会病院器官病理科

4) S. Mori：東京大学医科学研究所病理学研究室

受付日：2002. 12. 18，採用日：2003. 3. 17

Table 1 Laboratory data

Peripheral blood		Blood chemistry		Bone marrow	
WBC	5,300 / μ l	TP	5.9 g/dl	NCC	6×10^4 / μ l
Myelo	1 %	ALB	3.1 g/dl	M/E	1.5
Stab	5 %	BUN	19.7 mg/dl	Histiocyte	1.8 %
Seg	84 %	UA	2.2 mg/dl	Phagocytosis	(+)
Eo	1 %	CRE	0.7 mg/dl	Gene rearrangement	
Ly	5 %	T-Chol	137 mg/dl	TCR β 鎖C β	germ line
Mo	4 %	GLU	108 mg/dl	IGH JH	germ line
RBC	351×10^4 / μ l	GOT	55 IU	Serology	
Hb	10.0 g/dl	GPT	29 IU	EBV VCA-IgG	320 倍
Ht	30 %	ALP	260 IU	EBV VCA-IgM	(-)
Plt	17.3×10^4 / μ l	LDH	512 IU	HTLV-1	(-)
Blood coagulation		γ -GTP	7 IU	ANA	(-)
PT	11.6 sec	T-Bil	1.0 mg/dl	HBs Ag	(-)
APTT	33.2 sec	TG	101 mg/dl	HCV Ab	(-)
Fib	507 mg/dl	Na	128 mEq/l	CRP	11.4 mg/dl
FDP	< 5 μ g/ml	K	3.6 mEq/l	Ferritin	9,100 ng/ml
		Cl	92 mEq/l

Fig. 1 Clinical course.

なかったが、血球貪食を示す組織球が造血巣を置換している所見が認められた。骨髓組織を用いた T 細胞受容体 β 鎖 C β 領域および免疫グロブリン H 鎖 JH の遺伝子解析では、遺伝子再構成は認められなかった。EBV は、VCA-IgG 320 倍、VCA-IgM 10 未満であり、既往感染

を示唆する所見であった。

以上の臨床経過および検査所見によって、血球貪食症候群と診断された。全身状態が不良であったため、支持療法が施行された。第 20 日目には新鮮血の下血あり、その後黄疸が急速に進行した。徐々に尿量が減少し、全

Fig. 2a ALCL cells with pleomorphic nucleus in a retroperitoneal paraaortic lymph node were shown in this picture mixed with a large number of hemophagocytosis-revealing histiocytes (H-E, original magnification $\times 200$).

Fig. 2b ALCL cells in a retroperitoneal paraaortic lymph node were positive for CD30, mainly in the Golgi apparatus (original magnification $\times 400$).

Fig. 2c ALCL cells in a retroperitoneal paraaortic lymph node were strongly positive for EBV by the use of *in situ* hybridization (original magnification $\times 200$).

Golgi 装置を中心に繊細に、EBER は細胞質全体に反応しており、ともに形態学的に同一細胞に発現していると考えられた。多くのリンパ節内では腫瘍細胞は組織球と混在して増殖し、類洞内への浸潤も認められた。

骨髄にも赤血球や顆粒球を貪食する多数の組織球が増加し、腫瘍細胞も弧在性、散在性に浸潤していた。その他、肝脾腫（肝臓 1,510g、脾臓 175g）を認め、肝、脾、副腎に腫瘍細胞の浸潤が認められた。また、S 状結腸では長さ 5 cm にわたって壁の壊死がみられ、この周囲には膿汁が貯留し、限局性の腹膜炎を併発していた。このことが直接死因に関係していた可能性が示唆された。同部位には明らかな腫瘍細胞は確認できないが、腫瘤状に膨隆した壁が全層にわたって壊死しておりリンパ腫浸潤の可能性が疑われた。

以上の病理組織学的所見、免疫組織化学的所見から、本例は EBV 陽性、p80 陰性 null type anaplastic large cell lymphoma (ALCL) にリンパ腫関連血球貪食症候群が合併した症例と診断された。

考 察

ALCL は大型の細胞によって構成され、CD30 (Ki-1) に陽性に反応する悪性リンパ腫である¹⁾。腫瘍細胞は、基本的に大型で異型性の強い核と豊富な細胞質をもつ細胞であり、ときに Hodgkin 病にみられる Reed-Sternberg 細胞に類似した大型の細胞が認められる。ALCL は染色体転座 t(2, 5) (p23; q35) を有し、この転座によって生じるキメラ蛋白質である p80^{NPM/ALK} 陽性で若年者に多く比較的予後の良好な型と、p80^{NPM/ALK} 陰性で高齢者に多く予後不良な型とに分けられる²⁾³⁾。本症例は免疫組織学的検索および遺伝子解析の結果から、p80 陰性

身の浮腫が著明になり、第 32 日目に多臓器不全によって死亡した。

剖検所見：腹腔大動脈周囲、傍大動脈、腎門部、肝門部、噴門リンパ節に、大型で異型性の強い核と胞体をもった大型の腫瘍細胞が特定の配列を示さずに増殖していた (Fig. 2)。同時に、貪食能を示す多数の組織球が増加していた。腫瘍細胞の中には多形性を示す核、多核分葉状の核をもった細胞、Reed-Sternberg 細胞に類似した細胞も多く認められた。腫瘍細胞と組織球の形態上の区別は容易であった。

これらの腫瘍細胞は、免疫組織学的に CD30 および EBV-encoded small nonpolyadenylated RNAs (EBER) に陽性に反応したが、CD3、CD5、LCA、CD20、CD79a、UCHL1、MT1、CD15、p80 には反応しなかった。CD30 は

Table 2 Relationship between ALCL and EBV

Authors	Number of patients	Area	Methods for the detection of EBV					
			PCR	Southern blotting	ISH		IS	
					EBER	Bam HIW	LMP1	EBNA2
1. Shimakage M et al.	7	Japan			3/6(50%)	7/7(100%)	2/2(100%)	2/2(100%)
2. Peris K et al.	16	Italy	5/16(31%)		1/5(20%) ⁺			
3. Ross CW et al.	8	USA	8/8(100%)					
4. Herbst H et al.	47	Germany	15/47(32%)		9/11(81.8%) ⁺		5/28(17.9%)	2/28(7.1%)
5. Anagnostopoulos I et al.	22	Germany		1/22(4.5%)				
6. Brousset et al.	11 [*]	France			0/11(0%)		0/11(0%)	

⁺ Patients with positive PCR were examined. ^{*} Children with ALCL.

null type ALCL と診断された。

p80 陰性 ALCL は、p80 陽性 ALCL に比較して、非特異的な細胞性格や病態を示す。ALCL を T 細胞性、null 細胞性に限定するという考えが主であるが、分類基準によっては B 細胞性を含むという考えもある⁴⁾。CD15 陽性例や EBV 陽性例の報告も認められる^{2)~4)}。p80 陰性 ALCL には、本質的には Hodgkin 病と考えられる REAL 分類での Hodgkin 様未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma, Hodgkin's-like; HD-ALCL) が多く含まれていることも指摘されている⁴⁾。

本症例においては、形態上、また免疫学的マーカーの上からは今日多く使用されている新 WHO 分類における ALCL として矛盾はないが、EBV 陽性例を ALCL に含めるべきか否かについては意見が分かれる可能性もある。本症例では反応性の組織球の浸潤が著しく、悪性リンパ腫としての実体はむしろ少なく悪性組織球症に類似した病態を示していた。ALCL や asian variants intravascular large B-cell lymphoma などでは、血球貪食像を伴う組織球の反応性増殖を示すことがあり⁵⁾⁶⁾、本症例もリンパ腫関連血球貪食症候群を合併したと考えられた。

一方、本症例ではその腫瘍発生に Epstein-Barr virus (EBV) が関与したことが示唆された。ALCL と EBV の関連に関しては、DiGiuseppe らは、AIDS-associated, Ki-1-negative, large-cell immunoblastic lymphoma が EBV の感染により Ki-1-positive ALCL に形態転換した症例を報告しており⁷⁾、また、Shimakage らも BamHIW probe を用いた mRNA *in situ* hybridization によって ALCL 患者 7 例中全例が EBV 陽性であったと報告している⁸⁾。しかし、いままでの ALCL と EBV との関与を検討した報告では一致した結果が得られていない (Table 2)。Anagnostopoulos らは、サザンブロット法を用いて ALCL 患者 22 例中 1 例のみが EBV 陽性であった

と報告しており⁹⁾、また Brousset らも EBER に対する反応を検索して小児 ALCL11 例全例が EBV 陰性であったと報告している¹⁰⁾。PCR 法を用いた検討では、Herbst らは ALCL 患者 47 例中 15 例が¹¹⁾、Peris らは ALCL 患者 16 例中 5 例が EBV 陽性であったと報告している¹²⁾。一方、Ross らは nested PCR 法を用いて ALCL 患者 8 例中全例が EBV 陽性であったと報告しているが、ALCL 以外の non-Hodgkin lymphoma でも 9 例中 7 例が EBV 陽性であったと報告している¹³⁾。これらの報告の不一致は、その検出方法による陽性率の違いや、地域性による違い、ALCL が疾患単位として普遍性を欠くことなどが原因と考えられる。ALCL 以外の EBV が関与するリンパ腫として、Burkitt リンパ腫、膿胸後リンパ腫、AIDS などの免疫不全に合併するリンパ腫、脂肪織炎リンパ腫などがあげられる¹⁴⁾。

これらの疾患において、EBV によるリンパ腫発生機序として、免疫不全によるウイルスの排除不全、ウイルス遺伝子のメチル化、新たな染色体転座の出現などが指摘されている¹⁵⁾。本症例は自立生活を営んでいた 82 歳の高齢者であるが、関連づけられる既往歴は確認されていないため、どのような機序で EBV が活性化され腫瘍発生に関与したのかは不明である。しかし、ALCL の疾患解釈やその発生機序を考える上で示唆に富む症例であると判断された。

文 献

- Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, et al.: The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985; 66: 848-858.
- Shiota M, Nakamura S, Ichinohasama R, Abe M, Akagi T, Takeshita M, et al.: Anaplastic large cell lymphomas expressing the novel chimeric protein p80NPM/ALK: a

- distinct clinicopathologic entity. *Blood* 1995;86 (5): 1954—1960.
- 3) Nakamura S, Shiota M, Nakagawa A, Yatabe Y, Kojima M, Motoori T, et al.: Anaplastic large cell lymphoma: a distinct molecular pathologic entity: a reappraisal with special reference to p80 (NPM/ALK) expression. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1420—1432.
 - 4) 森 茂郎, 塩田真美, 中村栄男: 未分化大細胞型リンパ腫. 新悪性リンパ腫アトラス (須知泰山, 菊池昌弘編), 文光堂, 東京, 2000, p171—177.
 - 5) Murase T, Nakamura S, Kawauchi K, Matsuzaki H, Sakai C, Inaba T, et al.: An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 2000; 111: 826—834.
 - 6) Kuratsune H, Machii T, Aozasa K, Ueda E, Tokumine Y, Morita T, et al.: B cell lymphoma showing clinicopathological features of malignant histiocytosis. *Acta Haematol* 1988; 79: 94—98.
 - 7) DiGiuseppe JA, Wu TC, Zehnbauser BA, McDowell PR, Barletta JM, Ambinder RF, et al.: Epstein-Barr virus and progression of non-Hodgkin's lymphoma to Ki-1-positive, anaplastic large cell phenotype. *Mod Pathol* 1995; 8: 553—559.
 - 8) Shimakage M, Nakamine H, Tamura S, Takenaka T, Yutsudo M, Hakura A: Detection of Epstein-Barr virus transcripts in anaplastic large-cell lymphomas by mRNA *in situ* hybridization. *Hum Pathol* 1997; 28: 1415—1419.
 - 9) Anagnostopoulos I, Herbst H, Niedobitek G, Stein H: Demonstration of monoclonal EBV genomes in Hodgkin's disease and Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma by combined Southern blot and *in situ* hybridization. *Blood* 1989; 74: 810—816.
 - 10) Brousset P, Rochaix P, Chittal S, Rubie H, Robert A, Delsol G: High incidence of Epstein-Barr virus detection in Hodgkin's disease and absence of detection in anaplastic large-cell lymphoma in children. *Histopathology* 1993; 23: 189—191.
 - 11) Herbst H, Dallenbach F, Hummel M, Niedobitek G, Finn T, Young LS, et al.: Epstein-Barr virus DNA and latent gene products in Ki-1 (CD30)-positive anaplastic large cell lymphomas. *Blood* 1991; 78: 2666—2673.
 - 12) Peris K, Niedermeyer H, Chimenti S, Radaskiewicz T, Kerl H, Hoefler H: Detection of Epstein-Barr virus in cutaneous and lymph nodal anaplastic large cell lymphomas (Ki-1+). *Br J Dermatol* 1995; 133: 542—546.
 - 13) Ross CW, Schlegelmilch JA, Grogan TM, Weiss LM, Schnitzer B, Hanson CA: Detection of Epstein-Barr virus genome in Ki-1 (CD30)-positive, large-cell anaplastic lymphomas using the polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 1992; 141: 457—465.
 - 14) 森 茂郎, 守山 正: 悪性リンパ腫の発生機序. 新悪性リンパ腫アトラス (須知泰山, 菊池昌弘編), 文光堂, 東京, 2000, p31—38.
 - 15) Rowe M, Lear AL, Croom-Carter D, Davies AH, Rickinson AB: Three pathways of Epstein-Barr virus gene activation from EBNA1-positive latency in B lymphocytes. *J Virol* 1992; 66: 122—131.

Abstract

A case of anaplastic large cell lymphoma associated with Epstein-Barr virus infection, representing clinicopathological features of malignant histiocytosis

Masayuki Kikukawa¹⁾, Kouichi Shin¹⁾, Toshihiko Iwamoto¹⁾, Masaru Takasaki¹⁾,
Ryuji Ueda²⁾, Naomi Suematu³⁾, Atushi Takahashi³⁾ and Shigeo Mori⁴⁾

An 82-year-old woman was admitted with fever and anorexia. Aggravated pancytopenia and liver dysfunction suggested the presence of disseminated intravascular coagulation. The serum ferritin level increased to 9,100ng/ml. Bone marrow aspiration showed an increase of histiocytes with phagocytosis and a diagnosis of hemophagocytic syndrome was made. Symptomatic therapy was performed because of her deteriorated general condition. She died of multiple organ failure, 32 days after admission. Autopsy revealed swollen lymph nodes with proliferation of large neoplastic cells containing rich cytoplasm and pleomorphic and multi-segmented large nuclei. The immunophenotype of the neoplastic cells was LCA-, CD3-, CD5-, CD20-, CD79a-, UCHL1-, MT1-, CD15-, p80-. Neoplastic cells were positive for CD30, mainly in Golgi apparatus, and also positive for EBV-encoded small nonpolyadenylated RNAs (EBER). This case was diagnosed as anaplastic large cell lymphoma (ALCL) associated with hemophagocytic syndrome. It was estimated that Epstein-Barr virus had played an important role in the development of ALCL in the present case.

Key words: *Anaplastic large cell lymphoma, LAHS, Malignant histiocytosis, Elderly patient, Epstein-Barr virus*
(*Jpn J Geriatr* 2003; 40: 515—519)

1) Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University

2) Department of Internal Medicine, Yokufukai Geriatric Hospital

3) Organ and Function Pathology Division, Yokufukai Geriatric Hospital

4) Department of Pathology, Institute of Medical Science, The University of Tokyo