皮膚浸潤を示したB細胞型リンパ腫の2症例

秦 正人・原 保明・浜本 誠
山口 朝・氷見 徹夫・大黒 慎二
齋藤 博子・吉岡 巖・形浦 昭克

Two Cases of B cell Lymphoma with Skin Infiltration

Masato Hata, Yasuaki Harabuchi, Makoto Hamamoto,
Tomo Yamaguchi, Tetsuo Himi, Shinji Ohguro,
Hiroko Saito, Iwao Yoshioka and Akikatsu Kataura
(Sapporo Medical University)

Non-Hodgkin's lymphoma usually occurs in the head and neck regions. It is commonly known that T cell lymphoma infiltrates the skin, while B cell lymphoma is rarely associated with skin infiltration. We report two cases of B cell lymphoma with skin infiltration. The first case was a 58-year-old female with swelling of the right tonsil. She was treated with chemotherapy (2 cycles VEPA) and radiotherapy.

The second case was an 82-year-old female with swelling of the left cheek, who was treated with radiotherapy.

Histopathological features of these two cases showed diffuse large cell types (LSG's classification).

Despite treatment, both patients died from B cell lymphoma infiltration of the skin.

Key words : B cell lymphoma, skin infiltration, diffuse large cell type

はじめに

頭頸部は、非ホジキンリンパ腫の好発部位である¹⁾。従来、T細胞リンパ腫の特徴として皮膚に容易に浸潤することが知られているが、B細胞リンパ腫においては比較的稀であるとされている²⁾。今回、我々は扁桃および副咽頭間隙原発のB細胞リンパ腫で皮膚浸潤を示し死亡した2症例を経験したので報告する。

症 例

症例1. 69歳、女性、主婦。

生活歴：北海道札幌市出身。他の地方への移住歴なし。

主訴：右頸部腫脹。および喘鳴。

既往歴：特記すべきこと無し。輸血歴なし。

家族歴：特記すべきこと無し。

現病歴：平成4年9月頃より咽頭痛が出現。札幌市内某内科を受診し、抗生剤等の投薬を受けるも症状の改善を認めなかった。その後、平成4年12月より右頸部腫脹が出現し、市内某耳鼻科にて投薬を受けるも改善せず、平成5年2月5日、当科受診となる。同年2月15日頃より頸下部の腫脹が増大し、喘鳴が出現したため、同年2月17日、当科に緊急入院となる。

入院時所見：身長156 cm。体重43 kg。呼吸は努力性で喘鳴があった。Performance statusは5段階で1。局所所見として、右扁桃は腫瘍状に腫大しており、喉頭蓋、披裂部も発赤、腫脹していた。頸部リンパ節は両側共多数触知された。最大腫瘍は右57×57 mm、左57×42

mmであった。両鎖骨下，両腋窩，両鼠径リンパ節は触知されなかった。全身倦怠感あり，体重減少，発熱，夜間盗汗は認めなかった。

入院時検査成績：LDH 732 IU/l， α -hBD 562 IU/l と上昇している以外，異常は認められなかった。

病理組織学所見：扁桃生検組織の H-E 染色標本では異型性のある大型リンパ球の瀰慢性増殖を認め，一部に分裂像が認められた。また B リンパ球に特異的に反応する L26 抗体による染色では細胞膜が茶色に染まり陽性像を呈した(図 1 a, b)。また T 細胞に特異的に反応する UCHL-1 抗体では異型な T 細胞は染色されなかった。以上より B 細胞型リンパ腫，瀰慢性大細胞型，臨床病期 II A と診断された。

入院後経過(図 2)：入院 3 日目よりピンクリスチン，シクロホスファミド，プレドニゾロン，塩酸ビラルビン(VEPA)の 4 者多剤併用療法を開始した。2 クール終了した 4 月上旬には症状は著しく改善し，右口蓋扁桃に腫脹は認めなかった。リンパ節は左頸部に 20 mm を認める以外消失した。また LDH 値も 200 IU/L 台まで低下した。4 月中旬より頸部を中心に放射線療法を開始し

た。年齢を考慮し，1 回照射量は 1.8 Gy，総量 40 Gy とした。照射量 30 Gy 時，左頸部のリンパ節は認められず寛解状態となった。

5 月下旬，放射線治療終了時，両腋窩リンパ節に 40 mm の腫瘤を触知した。またその数日後，前胸部に暗紅色の弾性硬に触れる腫瘤が 3 カ所出現したため生検した(図 3)その生検組織像の H-E 染色標本では異型リンパ球の増殖が皮下組織，および乳頭層を除く真皮浅層から深層にまで認められた。強拡大の組織像では，異型性のある大型リンパ球の瀰慢性増殖像を認めた(図 4 a, b)。また Pan B 抗原である CD19 の染色では細胞膜が染まり(図 4 c)，T 細胞に特異的に反応する UCHL-1 では異型な T 細胞は染色されなかった。以上よりこの皮膚病変は B 細胞型リンパ腫の皮膚浸潤と診断された。このため，VEPA 療法を開始したが，治療に抵抗性を示したため，塩酸ミトキサントロン，硫酸ビンデシン，エトポシドに変更して化学療法を 1 ユニット施行した。その後，全身倦怠感，2 次性の糖尿病，動脈血酸素分圧の低下などを示したため，間質性肺炎を疑いプレドニゾロンのパルス療法を施行した。同年 8 月下旬より狭心症発作，呼吸困

図 1 a 症例 1 の H-E 染色

異型性のある大型リンパ球の瀰慢性増殖を認める。(×340)

b 症例 1 の L26 抗体による染色像

細胞膜が茶色に染まり陽性像を呈する。(×340)

図2 症例1の入院後臨床経過

図3 症例1の皮膚病変

前胸部に暗紅色の弾性硬に触れる腫瘤を認める。

難が出現し同年9月3日死亡した。

症例2. 82歳, 女性。

生活歴: 北海道札幌市出身。移住歴不明。

主訴: 左頬部腫脹。

既往歴: 特記すべきこと無し。

家族歴: 特記すべきこと無し。

現病歴: 平成4年12月中旬より左頬部腫脹を自覚。市内某耳鼻咽喉科を受診し、投薬にて経過観察していたが改善せず、平成5年2月18日、当科受診となる。

入院時所見: 左頬部, 左耳管隆起部の腫脹。左カーテン兆候陽性。Performance-statusは0と全身状態は良好で、全身表在性のリンパ節の腫脹は認められなかった。また体重減少, 発熱, 夜間盗汗は認めなかった。

入院時検査所見: 赤血球370万と軽度低下している以外、血液, 生化学, 尿所見に異常は認めなかった。

病理組織学所見: 入院4日目に行った左耳管隆起部の生検像(図5)では間質にリンパ球の強い増殖が認められ、小型から大型の細胞が混在している。またL26抗体による腫瘍組織の染色像で、大型なリンパ球の細胞膜が染色され陽性像を呈し、T細胞に特異的に反応するUCHL-1抗体では異型なT細胞は染色されなかった。以上よりB細胞型リンパ腫, 瀰漫性大細胞型, 臨床病期IIAと診断された。

入院後経過(図6): 入院15日目より年齢, および臨床病期を考慮して45Gyの放射線療法を行った。その後,

a

b

c

- 図4 a 症例1の皮膚病変のH-E染色，弱拡大．異型リンパ球の増殖が皮下組織，および乳頭層を除く真皮浅層から深層にまで認められる．（×85）
- b 症例1の皮膚病変のH-E染色，強拡大．異型性のある大型リンパ球の瀰漫性増殖像を認める．（×340）
- c 症例1のPan B抗原であるCD19を用いた染色像．細胞膜が茶色に染まり陽性像を呈する．（×340）

図5 症例2のH-E染色

間質にリンパ球の強い増殖が認められ，小型から大型の細胞が混在している．（×340）

骨に浸潤と思われる異常陰影を認めたが年齢を考慮し，化学療法は施行せず，一時退院し，外来で，エトポシドの隔日投与にて経過観察とした．平成5年7月，背部痛が出現し，再入院となった．MRI等で骨盤と胸骨部に腫瘍の浸潤を認めたため，それぞれ，27 Gyの放射線療法を開始した．しかし，肺門部リンパ節や症例1と同様に右側胸部の皮膚へ浸潤を認め，平成5年10月7日に死亡した．

考 察

頭頸部は非ホジキンリンパ腫の好発部位であり¹⁾，当科においても現在までT細胞型リンパ腫30例，B細胞型リンパ腫84例を経験している．一般にT細胞型リンパ腫は皮膚病変を認める頻度が高いが，B細胞型リンパ腫では比較的稀とされており²⁾，当科でも今回報告した2症例(2.4%)以外皮膚浸潤を認めた症例はない³⁾．一般に，非ホジキンリンパ腫は他部位に浸潤しやすく，B細胞型リンパ腫の場合，Shippら⁴⁾⁵⁾の報告によると，B細胞型リンパ腫3273例の浸潤部位は骨髄が22%と最も多く，ついで消化管16%，肝臓11%の順となっている．これに皮膚への浸潤頻度は示されていないが稀であると考えられる．また，悪性リンパ腫の経過中に皮膚症状を認める症例は少なくないが，多くの場合には紅斑や潰瘍化などの非特異的病変であり，本症例のような皮膚腫瘤などを認めることは少ない⁶⁾．さらに，この皮膚腫瘤は，皮下結節，皮下腫瘤を認めるものが多く，症例1のように皮膚上皮に腫瘤を認めるものは比較的稀である⁷⁾．B細胞

図6 症例2の入院後臨床経過

型リンパ腫の皮膚浸潤による病理組織学的特徴として、真皮の中層から深層にかけて境界明瞭な浸潤があり、真皮浅層には浸潤の認められない clear zone が残されており、表皮内への浸潤は認められないとされている⁸⁾。今回我々が経験した症例1の皮膚の生検組織像は異型リンパ球の増殖が皮下組織、および乳頭層を除く真皮浅層から深層にまで認められ、B細胞型リンパ腫の皮膚浸潤としては、稀であると考えられる。

文献的に皮膚腫瘍を主症状とするリンパ増殖性疾患の大部分は、歯状息肉症、セザリー症候群およびATLなどのT細胞型であり、B細胞型、特に悪性リンパ腫は少数である⁹⁾。Kerlら¹⁰⁾の報告によると、皮膚のリンパ増殖性疾患は178例中、B細胞型は59例(33.1%)と従来の報告よりも多いが、その半数が慢性リンパ性白血病であり、悪性リンパ腫が少ないことを示している。またB細胞型リンパ腫において皮膚浸潤を示した頻度は、須知¹¹⁾によれば皮膚に病変を認めた65例中4例(約6%)、田代¹²⁾によると、約20%がB細胞型リンパ腫とされている。一般に節外性リンパ腫では、B細胞型リンパ腫の頻

度がT細胞型リンパ腫より多く、皮膚におけるT細胞型リンパ腫の優位性を示していると考えられる。これは皮膚において異物排除機能が精密に組み込まれていることが予想され、これらはSALT (skin associated lymphoid tissue) という概念で考えられている¹³⁾。そしてSALTを構成する細胞としてリンパ球(T and B)、ランゲルハンス細胞、表皮細胞、局所リンパ節が知られている。皮膚におけるSALTの機能のうち、体外からの抗原情報の処理と、遅延型過敏反応による抗原の除去が最も大きな部分を占める働きと考えられ、Tリンパ球、表皮細胞、ランゲルハンス細胞の3者が親密なネットワークを形成している¹⁴⁾。このため皮膚における悪性リンパ腫は表皮細胞、ランゲルハンス細胞に親和性を示すT細胞性のものが多く、B細胞性のものは少ないと考えられている¹⁵⁾。

頭頸部原発B細胞型リンパ腫の臨床病期Ⅱの5年生存率は、30~60%と施設によって差があるが^{16)~19)}、比較的良好であり、治療後再燃をきたす時期は1年以内から3年までと、他の頭頸部癌と比較してやや長期にわたる傾向が認められる²⁰⁾。今回我々が経験した2症例は治療

経過中、早期に皮膚浸潤を示し急速な死の転帰をとった。このことより、頭頸部原発B細胞型リンパ腫において治療経過中に皮膚浸潤を示した場合、予後が不良であると考えられた。

ま と め

頭頸部原発B細胞型リンパ腫において皮膚浸潤を示した2症例を報告した。この2症例は共にB細胞型リンパ腫、瀰慢性大細胞型、臨床病期ⅡAであり、比較的予後良好と考えられたが、治療経過中に皮膚浸潤を示し急速な死の転帰をとった。これらより、頭頸部原発B細胞型リンパ腫において皮膚病変を認めた場合、腫瘍細胞を念頭に置く必要があること。また、B細胞型リンパ腫の治療経過中に皮膚に浸潤した場合、予後が不良であることが考えられた。

本論文の要旨は第4回北海道造血器腫瘍談話会(1994年6月、札幌)において発表した。

参考文献

- 1) 須知泰山, 本告 匡, 長谷川かをり, 他: 筋外性リンパ腫の病理学的特徴. 病理と臨床 **4**: 475~479, 1986.
- 2) 田代正昭: 皮膚の悪性リンパ腫. 皮膚臨床 **24**: 269~285, 1982.
- 3) Yamanaka N, Harabuchi Y, Sambe S, et al: Non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring and nasal cavity. Cancer **56**: 768~776, 1985.
- 4) Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al: A predictive model for aggressive non hodgkin lymphoma. N Engl J Med **329**: 987~994, 1993.
- 5) Shipp MA, Harrington DP, Klatt MM, et al: Identification of major prognostic subgroups of patients with large-cell lymphoma treated with m-BACOD or M-BACOD. Ann Intern Med **104**: 757~765, 1986.
- 6) Lee YN and Spratt Jr. JS: Malignant lymphoma. Nodal and extranodal disease. Grune and Stratton, NY & London, pp 322~324, 1974.
- 7) 田代正昭: 悪性リンパ腫とリンパ節腫大. 皮膚科. 臨床と研究 **67**: 2071~2074, 1990.
- 8) 藤田英輔: 悪性リンパ腫, 皮膚悪性リンパ腫の分類と病態. 内科MOOK **17**: 147~156頁, 金原出版, 東京, 1982.
- 9) Goos M and Christophers E: Clinical, morphological and functional aspects of cutaneous T cell lymphomas. Lymphoproliferative diseases of the skin. pp 171~178, Springer-verlag, London, 1982.
- 10) Kerl H, Rauch HJ and Hodl S: Cutaneous B cell lymphomas. pp 179~191, Springer-verlag, London, 1982.
- 11) 須知泰山: 悪性リンパ腫の新分類と皮膚リンパ腫. 西日皮膚 **43**: 5~13, 1981.
- 12) 田代正昭: 皮膚の悪性リンパ腫. 皮膚臨床 **24**: 269~285, 1982.
- 13) Streilein JW: Skin-associated lymphoid tissue (SALT); origins and functions. J Invest Derm **80**(6) Suppl 1: 12~16, 1983.
- 14) Edelson RL and Fink JM: The immunologic function of skin. Sci Am **252**(6) 34~41, 1985.
- 15) 竹崎伸一郎: 皮膚のB細胞性リンパ腫. 皮膚MOOK **8**: 164~175頁, 金原出版, 東京, 1987.
- 16) Shirato H, Tsujii H, Arimoto T, et al: Early stage head and neck non-Hodgkin's lymphoma. Cancer **58**: 2312~2319, 1986.
- 17) Kong JS, Robbins KT, Fuller LM, et al: Stage I and II non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring and the neck. Am J Clin Oncol **7**: 629~639, 1984.
- 18) Monfardini F, Banfi A, Bonnadonna G, et al: Improved five year survival after combined radiotherapy-chemotherapy for stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys **6**: 125~134, 1980.
- 19) 犬山征夫, 堀内正敏: 悪性リンパ腫, 頭頸科領域. 内科MOOK **17**: 130~139頁, 金原出版, 東京, 1982.
- 20) 有本卓郎, 北原利博, 明神美弥子, 他: 頭頸部原発 stage I・II 悪性リンパ腫の再発後長期生存例の検討. 癌の臨床 **35**: 875~879, 1989.

(別刷請求先: 秦 正人
〒060 札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科学教室)