症 例

Ki-1 lymphoma の 1 例

——捺印細胞像を中心として——

岩手医科大学臨床病理部門¹⁾, 同 小児科学講座²⁾

安保 淳一¹⁾ 笹生 俊一¹⁾ 及川 守康¹⁾ 高山 和夫¹⁾
高野 長邦²⁾

悪性リンパ腫の一型で、腫瘍細胞が Ki-1 (CD 30) 陽性である Ki-1 lymphoma の 1 例を経験し報告した。症例は 4 歳の男児で、主訴は発熱と右頸部腫脹であった。右頸部皮膚病変の生検時に捺印細胞診を行った。捺印された腫瘍細胞は、大型で淡い豊富な細胞質を有しており、核は類円形のほか、腎形、環状などの形もみられた。このうち、環状の核は約 1 割を占め、特徴的な所見であった。多核の細胞もみられた。核小体は、大型、明瞭で 2~5 個認めた。免疫組織化学的に、Ki-1, EMA, HLA-DR と IL-2 R が陽性で、LCA は一部の細胞に陽性であった。細胞所見は特徴的であり、本疾患の疑われる際には、免疫組織化学的検索を行うことが必要であると考えられた。

Key words : Malignant lymphoma——Ki-1 lymphoma——Skin——Cytology

I. はじめに

Ki-1 lymphoma は腫瘍細胞に Ki-1 (CD 30) の発現する悪性リンパ腫の一型であるが、その細胞像についての記載は著しく少ない^{16,18)}。われわれは、小児の頸部皮下に発生した Ki-1 lymphoma の 1 例を経験したので、その捺印細胞所見、組織所見、免疫組織化学的所見および超微形態学的所見について報告する。

II. 症 例

症 例 : 4 歳, 男児

主 訴 : 発熱, 右頸部腫脹

現病歴 : 1990 年 8 月頃より右頸部腫脹に気付き同年 9 月 8 日, 某病院小児科を受診した。抗生剤の投与で症状は一時軽減したが、再度同部の発赤腫脹, 発熱を来し、同年 9 月 18 日, 同病院に入院した。入院後も発熱を繰り返し、抗生剤投与の効果がみられないため右頸部リンパ節生検を施行した。malignant lymphoma と診断され、同年 11 月 1 日, 岩手医科大学小児科に紹介入院となった。

入院後経過 : malignant lymphoma の皮膚浸潤が考えられたため、入院翌日, 同頸部皮膚およびリンパ節生検を施行し、同時に捺印細胞診を行った。

入院時検査所見 : CT-scan で、右側顎下、頸部、左側頸部のリンパ節腫脹を認めた。骨髓検査 (表 1) で、細胞分類困難な blastoid cells を 6.4% 認めたが、その細胞は小型で腫瘍細胞とは異なる細胞であった。生化学検査では特に異常はなかった。human T cell

Cytological Features in a Case of Ki-1 Lymphoma
Junichi ANBO¹⁾, C.T., I.A.C., Shunichi SASOU¹⁾, M.D.,
Moriyasu OIKAWA¹⁾, C.T., I.A.C., Kazuo TAKAYAMA¹⁾, M.D.,
Toshikuni TAKANO²⁾, M.D.

¹⁾Division of Pathology, Central Clinical Laboratory, School of Medicine, ²⁾Department of Pediatrics, School of Medicine, Iwate Medical University

論文別刷請求先 ☎ 020 岩手県盛岡市内丸 19 の 1 岩手医科大学臨床病理部門 笹生俊一

平成 4 年 1 月 8 日受付

平成 4 年 4 月 17 日受理

表 1 Blood Laboratory Data

P.B.			B.M.			
RBC	436	$\times 10^4/\mu l$	NCC	$39.3 \times 10^4/\mu l$		
WBC	$12.7 \times 10^3/\mu l$		megakaryocyte	$94/\mu l$	M/E	4.3
PLT	607	$\times 10^3/\mu l$	— Cytogram (%) —			
Hb	10.5	g/dl				
HCT	31.8	%				
— Cytogram (%) —			myeloblast	0.7	lymphocyte	11.9
			promyelocyte	2.2	plasmacyte	1.5
			myelocyte	9.3	monocyte	2.4
			metamyelocyte	5.1	histiocyte	0.9
neutro.	63		bandform	26.3	erythroblast	14.4
lympho.	32		seg.	15.7	osteoblast	0.2
eosino.	1		eosino.	1.9	mitosis	1.1
mono.	4		baso.	0	blastoid cell	6.4

写真 1 捺印細胞。腫瘍細胞は類円形で、淡い細胞質を有している (Pap. 染色, $\times 250$)

写真 2 捺印細胞。腫瘍細胞の核形は、類円形、腎形、環状、くびれの強いものと多彩である (Pap. 染色, $\times 250$)

leukemia virus-1 抗体は particle agglutination 法で陰性であった。Epstein-Barr Virus 感染の有無についての検索はしていない。

捺印細胞所見 (写真 1～3)：腫瘍細胞は孤立散在性にみられ、好中球や成熟小型リンパ球も混在して認められた。腫瘍細胞は大型で、ライトグリーン好性の淡い豊富な細胞質を有していた。核は類円形のものが多く、ほかにくびれのあるもの、腎形、環状のものを認めた。環状の核は、比較的多く、その割合は 1 割弱であった。核クロマチンは顆粒状から粗顆粒状で増量しており、核縁側に多く集積していた。核小体は大型で、2～5 個認め、2 核の細胞や多核巨細胞もあり、その一部は、Reed-Sternberg 細胞や、Hodgkin 細胞に類似していた。少数の核分裂像が認められた。腫瘍細胞による貧食は認めなかった。ギムザ染色標本では、細胞質はやや好塩基性で泡沫状を示し空胞はみら

写真 3 捺印細胞。環状核細胞 (A) および多核巨細胞 (B) (Pap. 染色, A : $\times 1,000$, B : $\times 500$)

れなかった。

病理組織所見 (写真 4)：腫瘍細胞は、真皮と皮下組織に浸潤増殖しており、摘出したリンパ節には病変

写真 4 組織像。腫瘍細胞は類円形大型で(A)，多核巨細胞も散見される(B) (H-E 染色，A と B：×250)

表 2 免疫染色の結果

陽性	(抗体作製会社)	陰性	(抗体作製会社)
CD 30 (ki-1)	[DP]	CD 1 (Leu 6)	[BD]
EMA	[DP]	CD 3 (Leu 4)	[BD]
IL-2 R	[BD]	CD 4 (Leu 3a+3b)	[BD]
HLA-DR	[DP]	CD 5 (Leu 1)	[BD]
HLA-DR alpha chain	[DP]	CD 8 (Leu 2a)	[BD]
alpha-1-antitrypsin	[DC]	CD 15 (Leu M1)	[BD]
alpha-1-antichymotrypsin	[DP]	CD 19 (Leu 12)	[BD]
vimentin	[BS]	CD 20 (Leu 16)	[BD]
LCA (±)	[DP]	CD 22 (Leu 14)	[BD]
		UCHL-1	[DP]
		L 26	[DP]
		S 100	[DC]
		cytokeratin (PKK-1)	[LA]

DP=Dakopatts, Denmark.

BD=Becton Dickinson, U.S.A.

DC=Dako Corporation, U.S.A.

BS=Bio-Science Products AG, Switzerland.

LA=Labsystems Oy, Finland.

はみられなかった。腫瘍細胞は大型で、豊富な細胞質を有し、核形は、類円形、腎形、環状と多彩であった。核小体も大型で数個認められた。一部に多核巨細胞を認めた。

免疫組織化学的所見 (写真 5)：パラフィン切片と凍結切片を用いて各種抗原について免疫組織化学的に検索を行った。その結果は表 2 に示してあるが、特異的なものとして、Ki-1 (抗ヒト Ki-1 抗原マウスモノクローナル抗体, Dakopatts, M 751) は細胞質に強陽性に染まり、さらに細胞質内の核周辺に dot 状に染まっていた。細胞質内に dot 状にのみ陽性であるものも認めた。Epithelial membrane antigen (EMA) は細胞膜に陽性であった。HLA-DR alpha chain は陽

写真 5 免疫染色。腫瘍細胞は ki-1 陽性(A)，EMA 陽性(B)，LCA は一部陽性(C)である (ABC 法，×250)

性部位が腫瘍細胞の細胞質内の核周囲に dot 状にみられた。Leucocyte common antigen (LCA) は一部の腫瘍細胞に陽性であった。

超微形態学的所見：腫瘍細胞に微絨毛様細胞突起をみたが、細胞間接着装置は認めない。核クロマチンは euchromatin で占められており、ミトコンドリア、ゴルジ野などの細胞質内小器官の発達の良い細胞が多かった。

III. 考 察

Ki-1 抗体は、Hodgkin 病の細胞株 L 428 に対して作成され、Hodgkin 病の Hodgkin 細胞や Reed-Sternberg 細胞に特異的に反応する¹²⁾。1985 年、Stein ら¹³⁾は、Non-Hodgkin lymphoma の中で、未分化な Ki-1 陽性細胞からなる一群があることを報告し、現在、これらは、Ki-1 lymphoma⁶⁾、あるいは anaplastic large cell lymphoma¹⁵⁾と呼ばれている。しかし、現在、Ki-1 lymphoma 以外にも Ki-1 陽性を示す疾患のあることが知られている。伝染性単核症¹⁾、成人 T 細胞白血病・リンパ腫⁸⁾、T zone lymphoma¹⁰⁾、リンパ腫様丘疹症¹⁰⁾、Myelodysplastic syndrome より発生した白血病¹⁰⁾などである。これらは Ki-1 陽性である点から鑑別が必要である。Ki-1 lymphoma の細胞由来については、免疫染色所見、DNA 解析所見から腫瘍細胞が、T 細胞のマーカーを示すという報告が多い^{3,4,6,7,9,11)}。Agnarsson ら²⁾は本腫瘍を活動型 T リンパ球の腫瘍と考えているが、彼らの例では本例のように T 細胞と B 細胞のいずれのマーカーも陰性であったのが 28% を占めていた。

本例では、皮膚に病変が存在していたが、皮膚病変を伴う例⁶⁾や、伴わない例¹¹⁾があり、皮膚病変のみという例も報告されている¹⁷⁾。Ki-1 lymphoma 以外で Ki-1 陽性の皮膚病変を伴う疾患には、リンパ腫様丘疹症があり、Hodgkin 様細胞や Reed-Sternberg 様細胞がみられるといわれ¹⁰⁾、鑑別を要する。その際には、EMA などの各種抗体について検索する必要がある。

これまでの Ki-1 lymphoma の細胞診に関する報告はきわめて少ない^{16,18)}。報告されている細胞所見をまとめると^{16,18)}、リンパ節から吸引された塗抹細胞は2種類の細胞集団からなり、ひとつは、円形の成熟小型リンパ球で、ほかは腫瘍細胞である。腫瘍細胞は、大型で、豊富な細胞質を有し、核は類円形や bizarre なもの、多核のものや、多核で花輪状の環状配列のものである。これらは核小体が明瞭で、Reed-Sternberg 細胞や Hodgkin 細胞に類似している。細胞質は好塩基性で空胞を有するものがある。Yazdi ら¹⁸⁾は、これらの像から Hodgkin 病の可能性を考え、リンパ節生検を求めている。Reed-Sternberg 細胞および Hodgkin 細胞に類似する細胞が出現する場合は、伝染性単核症などのいくつかの良・悪性疾患にもみられる¹⁴⁾ので注意を要するが、Tani ら¹⁶⁾は、花輪状配列の核をもつ巨細胞は Ki-1 リンパ腫を強く示唆する所見と考えている。本例においても、塗抹細胞は腫瘍型細胞と成熟小型リンパ球の細胞集団からなり、腫瘍細胞は異型が強く、一部に環状核や Reed-Sternberg 細胞や Hodgkin 細胞に類似した細胞を認めた。本例では、環状核は特徴的で、腫瘍細胞の1割弱を占め、Ki-1 リンパ腫の診断に重要であると考えられた。細胞診においても Ki-1 リンパ腫の診断には、免疫染色による検索が必要であり、他の腫瘍との鑑別に有用である^{16,18)}。腫瘍細胞は、Ki-1 陽性のほかに EMA が陽性であり⁵⁾、その他 IL-2 R および HLA-DR が陽性である。LCA は陰性の場合もあり⁷⁾、cytokeratin は陰性である¹⁸⁾。細胞診で前述のような特徴的細胞がみられたときは、免疫染色を施すことが診断の確定に有用であると考えられる。

Summary

The cytological features of a case of Ki-1 lymphoma are presented. The patient was a 4-year-old boy with fever and right-side swelling of the neck. In imprinted cytological

specimens, tumor cells were large and had pale and rich cytoplasm. Nuclei were round, kidney-and ring-shaped. The ring shaped nuclei were specific in the present case and accounted for nearly 10% of tumor cells. Multinucleated tumor cells were found. Tumor cells were Ki-1+, EMA+ and HLA-DR+. Some tumor cells were LCA+. Histologically, tumor cells infiltrated into the dermis and subcutaneous tissue, but not the lymph node. Tumor cells were similar to those in the imprinted specimen.

文 献

- 1) Abbondanzo, S.L., et al.: Acute infectious mononucleosis. CD30 (Ki-1) antigen expression and histologic correlations, *Am.J.Clin.Pathol.*, 93: 698~702, 1990.
- 2) Agnarsson, B.A., et al.: Ki-1 positive large cell lymphoma. A morphologic and immunologic study of 19 cases, *Am.J.Surg.Pathol.*, 12: 264~274, 1988.
- 3) Burns, B.F., et al.: Ki-1-positive non-Hodgkin's lymphomas. An immunophenotypic, ultrastructural, and morphometric study, *Am.J.Clin.Pathol.*, 93: 327~332, 1990.
- 4) Chan, J.K.C., et al.: Anaplastic large cell Ki-1 lymphoma. Delineation of two morphological types, *Histopathology*, 15: 11~34, 1989.
- 5) Fujimoto, J., et al.: Ki-1 lymphomas in childhood: Immunohistochemical analysis and the significance of epithelial membrane antigen (EMA) as a new marker, *Virchows Archiv A pathol. Anat. Histopathol.*, 412: 307~314, 1988.
- 6) Kadin, M.E., et al.: Childhood Ki-1 lymphoma presenting with skin lesions and peripheral lymphadenopathy, *Blood*, 68: 1042~1049, 1986.
- 7) 増永敦子・他: Ki-1リンパ腫の診断と病態, *医学のあゆみ*, 152: 904~908, 1990.
- 8) 中村直哉・他: HTLV 抗体陽性を示した Ki-1陽性Tリンパ腫の1例, *日網会誌*, 27: 175~180, 1987.
- 9) 中村栄男・他: 未分化大細胞型リンパ腫 (Ki-1リンパ腫といわれる悪性組織球症), *日網会誌*, 29: 293~311, 1989.
- 10) 那須 芳・他: Ki-1陽性リンパ腫とその周辺疾患, *病理と臨床*, 7: 840~845, 1989.
- 11) Schnitzer, B., et al.: Ki-1 lymphomas in children, *Cancer*, 61: 1213~1221, 1988.
- 12) Schwab, U., et al.: Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymph-

- oid cells, *Nature*, 299 : 65~67, 1982.
- 13) Stein, H., 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*, 66 : 848~858, 1985.
 - 14) Strum, S.B., et al. : Observation of cells resembling Sternberg-Reed cells in conditions other than Hodgkin's disease, *Cancer*, 26 : 176~190, 1970.
 - 15) Suchi, T., et al. : Histopathology and immunohistochemistry of peripheral T cell lymphomas : a proposal for their classification, *J.Clin.Pathol.*, 40 : 995~1015, 1987.
 - 16) Tani, E., et al. : Fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry of large cell lymphomas expressing the Ki-1 antigen, *Acta Cytol.*, 33 : 359~362, 1989.
 - 17) 植村芳子・他 : Ki-1陽性を呈した大細胞リンパ腫の超微形態像, *日網会誌*, 30 : 235~242, 1990.
 - 18) Yazdi, H.M., et al. : Fine needle aspiration biopsy of Ki-1-positive large-cell "Anaplastic" lymphoma, *Acta Cytol.*, 35 : 306~310, 1991.
-