症 例

胸水の穿刺吸引細胞診が有用であった 前駆Tリンパ芽球性リンパ腫の1例

成田赤十字病院病理検査課¹⁾, 同 内科²⁾, 千葉大学医学部第1病理³⁾

齊藤 忠¹⁾ 田丸 淳一³⁾ 栢尾 純子¹⁾ 葛生 吉彦¹⁾
佐藤 美雪¹⁾ 脇田 久²⁾ 三方 淳男³⁾

胸水の穿刺吸引細胞診が有用であった前駆Tリンパ芽球性リンパ腫 (Precursor T-lymphoblastic lymphoma, T-LBL) の1例を経験したので報告する。

症例は42歳, 男性。平成7年8月, 顔面浮腫と労作時呼吸困難を主訴に来院, 諸検査にて縦隔腫瘍が疑われたが, 胸水の免疫細胞化学とリンパ球表面マーカー解析でT-LBLと診断された。腫瘍細胞は円形から類円形の核を有し, 微細クロマチンが増量, 一部の細胞には核縁の切れ込みもみられた。免疫細胞化学ではMT-1 (CD 43), CD 3が陽性, L-26 (CD 20), EMA がともに陰性であった。フローサイトメトリーによる表面マーカー解析ではCD 2, CD 5, CD 7が高い陽性率を示した。診断後ただちに化学療法を施行し, いったんは完全寛解となったが, 平成8年8月定期検診で頸部リンパ節腫脹を認め再入院, リンパ節生検にて再発が認められた。リンパ節摘出材料で行った免疫組織化学と表面マーカー解析も, 胸水の検索結果とほぼ一致していた。

本症例のごとく, 表在リンパ節を触知出来ない悪性リンパ腫症例においては, 穿刺吸引材料による細胞学的検索, 免疫細胞化学, および表面マーカー解析を積極的に行うことが診断上特に肝要であると思われた。

Key words : Precursor T-lymphoblastic lymphoma—Fine needle aspiration cytology—Pleural effusion—Case report

I. はじめに

前駆Tリンパ芽球性リンパ腫 (Precursor T-lymphoblastic lymphoma, T-LBL) は, 全非ホジキンリンパ腫の約5%程度を占め, 若年男子に好発する高悪性度群リンパ腫である。腫瘍はしばしば縦隔を侵し, 急速に増大する腫瘤を形成するとともに, 急性呼吸不全や上大静脈症候群などの臨床症状を伴う。本症例の診断は, 通常リンパ節摘出材料によってなされる。しかし腫瘍が胸腔内に限局しており, 表在リンパ節の腫脹を伴わず, 骨髓中にも腫瘍細胞の浸潤が認められない症例は, 一般に診断困難である。このような場合には, 縦隔鏡下生検や縦隔腫瘍摘出術などの外科

A case of precursor T-lymphoblastic lymphoma diagnosed with fine needle aspiration cytology of pleural fluid

Tadashi SAITO¹⁾, C.T., I.A.C., Jun-ichi TAMARU³⁾, M.D., Junko KAYAO¹⁾, C.T., C.M. I.A.C., Yoshihiko KUZUU¹⁾, C.T., I.A.C., Miyuki SATO¹⁾, M.T., Hisashi WAKITA²⁾, M.D., Atsuo MIKATA³⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Internal Medicine, Narita Red Cross Hospital

³⁾Department of Pathology, Chiba University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 286-8523 成田市飯田町90の1 成田赤十字病院病理検査課 齊藤 忠

平成9年12月2日受付

平成10年3月6日受理

的手段に頼らざるをえないが、胸水貯留を伴う症例では、穿刺吸引材料における細胞学的検索が、これに変わる方法として特に重要である。今回われわれは、胸水の穿刺吸引細胞診が有用であった T-LBL の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例：42 歳，男性

主 訴：顔面浮腫，労作時呼吸困難

家族歴および既往歴：特記すべきことはなかった。

現病歴：平成 7 年 8 月頃より上記症状を認め、その後改善せず当院内科を受診。縦隔腫瘍を指摘され、平成 7 年 9 月、精査および加療を目的に入院した。

入院時現症および検査所見：表在リンパ節は触知しなかった。白血球数 $3,500/\mu\text{l}$ と低値であった以外、異常検査所見は認められなかった。胸部 X 線写真では、上縦隔陰影の拡大と胸水貯留が認められた。胸部 CT では、前上縦隔より心臓周囲に浸潤する腫瘍が認められ、気道を圧排していた (Fig. 1)。

入院後経過：諸検査施行し、1) 縦隔腫瘍、2) 上大静脈症候群、3) 気道の圧排、と診断された。胸骨右縁より経皮針生検を施行したが確診が得られず、胸水細胞診およびフローサイトメトリーによる腫瘍細胞の表面マーカー解析によって T-LBL と診断した。診断後ただちに第三世代化学療法 (MACOP-B 療法の変法プロトコル) を開始し、3 クール施行後の CT では縦隔腫瘍はほぼ消失していた。その後、ALL に準じた多剤併用による地固め療法を 3 クール行った。寛解導入後、骨髄移植を考慮して HLA 検索を進めたものの donor は得られず、いったん退院し、外来にて

Fig. 1 Thoracic CT finding. A tumor mass localizing an anterior mediastinum (arrow)

経過観察されていたが、平成 8 年 8 月、定期検診にて頸部リンパ節腫脹を指摘され再入院、リンパ節生検で再発が認められた。再度化学療法を施行したが奏効せず、徐々に病変の進行がみられ、骨髄、末梢血中にも腫瘍細胞の浸潤が認められた。平成 8 年 12 月 6 日、呼吸困難増強、尿量減少と DIC を併発し、12 月 7 日に死亡した。

III. 胸水細胞所見および表面マーカー解析

胸水穿刺吸引材料において、核径 $15\mu\text{m}$ 前後、狭小で好塩基性の胞体を有する腫瘍細胞が散在性に、単調な像で出現していた。腫瘍細胞の核は円形から類円

Photo. 1 Cytological finding of pleural fluid. The tumor cells are composed of relatively uniform, intermediate sized cells. These cells have round or convoluted nuclei with fine chromatin pattern, and scanty basophilic cytoplasm (Pap. stain, $\times 100$)

Photo. 2 Cytological finding of pleural fluid. Proliferation of the atypical lymphoid cells demonstrating a starrysky pattern (May-Giemsa stain, $\times 40$)

Photo. 3 Positive immunocytochemical stain for CD3 (×100)

Table 1 Immunophenotyping study using a flow cytometry

	PE	LN	BM	PB
CD 2	98.9 (%)	97.5	93.3	77.7
CD 3	11.3	7.3	1.2	48.5
CD 4	5.2	6.8	0.2	23.9
CD 5	92.0	89.5	68.8	64.6
CD 7	99.4	97.7	98.9	74.7
CD 8	3.7	3.2	0.8	25.9
CD 10	3.4	0.9	1.4	2.4
CD 13	7.3	20.4	3.4	4.0
CD 14	2.2	0.1	0.1	1.6
CD 19	0.9	0.9	0.0	6.4
CD 20	2.2	2.3	0.8	7.4
CD 33	3.3	3.1	1.2	0.9
HLA-DR	70.2	92.4	78.5	49.3

PE : pleural effusion, LN : lymph node, BM : bone marrow
PB : peripheral blood.

形で微細クロマチンが密に充満しており、一部の細胞には核縁の切れ込みもみられた (Photo. 1)。またメイ-ギムザ標本上では starry-sky pattern も認められた (Photo. 2)。免疫細胞化学では MT-1 (CD 43) 陽性、細胞質内 CD 3 が陽性 (Photo. 3)、L-26 (CD 20)、EMA はともに陰性であった。フローサイトメトリーによる表面マーカー解析では CD 2、CD 5、CD 7 が高い陽性率を示した (Table 1)。

IV. 病理組織所見

再発時のリンパ節摘出材料において、微細クロマチンが増量し、円形から類円形核を有する腫瘍細胞のびまん性増殖を認めた。標本上の一部には starry-sky pattern も認められた (Photo. 4)。免疫組織化学では

Photo. 4 Histological finding of lymph node biopsy specimen. Occasionally starry-sky pattern is observed (H-E stain, ×40)

Photo. 5 Positive immunohistochemical stain for CD3 (×100)

Table 2 Immunostain results

	Pleural fluid	Lymph node
cCD 3*	+	+
MT-1 (CD 43)	+	+
LCA (CD 45)	+/-	-
UCL-1 (CD 45 RO)	-	-
L-26 (CD 20)	-	-
MB-1	ND	-
EMA	-	-

* cCD 3 : cytoplasmic CD 3, ND : not determined

MT-1 (CD 43) 陽性、CD 3 が細胞質内に陽性 (Photo. 5)、L-26 (CD 20) は陰性であった (Table 2)。表面マーカー解析では CD 2、CD 5、CD 7 が陽性で、胸水の検索結果とほぼ一致していた (Table 1)。

V. 考 察

全身性の悪性リンパ腫がしばしば縦隔や肺門リンパ節を侵し、ときに巨大な腫瘤を形成することはよく知られているが¹⁾、これらの病変の代表的なものに、結節硬化型のホジキン病²⁾、未分化大細胞型リンパ腫³⁾、そしてリンパ芽球性リンパ腫⁴⁾があげられる。なかでもリンパ芽球性リンパ腫は、きわめて高率に縦隔を侵すことが知られており、Sheibani ら⁵⁾によると、リンパ芽球性リンパ腫における縦隔腫瘤の発生頻度は、T-LBL 症例で約86%、NK 抗原およびCALLA 抗原陽性例で約54%であると報告されている。

T-LBL の形態学的特徴と免疫学的特性、および他のT細胞性リンパ腫との鑑別点を Table 3 に示す³⁾。T-LBL では、中型程度の大きさの腫瘍細胞がびまん

性に、比較的単調な像で出現する。これらの細胞は狭小な好塩基性の胞体を有し、核クロマチンは微細で、ときに核縁の切れ込みがみられる。組織標本上ではstarry-sky pattern を呈することも少なくない。またT-LBL は、形態学的所見のみではB細胞性リンパ芽球性リンパ腫との鑑別は困難であり⁶⁾、両者の鑑別には腫瘍細胞の免疫学的検索が不可欠である。T-LBL の腫瘍細胞は通常CD 3, CD 7 が陽性で、CD 2, CD 5 のT細胞関連抗原も陽性となることが多く、CD 4, CD 8 がdouble positive またはdouble negative となる場合がしばしばみられる。また、まれにCD 2 陰性の例やNK 抗原 (CD 16, CD 57) が陽性となる例があるが、これらのタイプは他と比較して、より悪性度が高いとされている。

われわれが経験した症例は、T-LBL としては比較的典型的なものといえる。しかし、腫瘍が縦隔内に限局しており、表在リンパ節の腫脹や骨髄への腫瘍細胞

Table 3 Morphological and immunophenotypical findings in T-cell and putative natural killer cell (NK) neoplasms

Lymphoma type	Morphological features	Immunophenotype
Precursor T-cell neoplasm		
T-Lymphoblastic lymphoma	Intermediate sized cells with round or convoluted nuclei	CD 7 ⁺ , CD 3 ⁺ , TdT ⁺
Peripheral T-cell neoplasms		
T-CLL/T-PLL	Small cells with prominent nucleoli, some nuclear irregularity and abundant cytoplasm	CD 2 ⁺ , CD 3 ⁺ , CD 5 ⁺ , CD 7 ⁺
LGL (T/NK)	Round or oval nuclei, abundant pale blue cytoplasm with azurophilic granules	CD 2 ⁺ , CD 3 ⁺ , CD 16 ⁺ , CD 56 ^{+/+} , CD 57 ^{+/+}
MF/SS	Small cells with cerebriform nuclei, with a minority of large cells	CD 2 ⁺ , CD 3 ⁺ , CD 5 ⁺
Peripheral T-cell lymphomas, unspecified	Variable : small, medium, and large cells	CD 3 ^{+/+} , CD 2 ^{+/+} , CD 5 ^{+/+} , CD 7 ^{-/+}
Angioimmunoblastic lymphoma	Heterogenous : typically "clear" cells	CD 2 ⁺ , CD 3 ⁺ , CD 5 ⁺
Angiocentric lymphoma	Heterogenous : small and large atypical lymphoid cells	CD 2 ⁺ , CD 3 ^{-/+} , CD 56 ^{+/+}
Intestinal T-cell lymphoma	Admixture of small, medium, large or anaplastic cells	CD 3 ⁺ , CD 7 ⁺ , CD 103 ⁺
Adult T-cell lymphoma	Small and large cells with pronounced pleomorphism, multinucleated giant cells ("clover leaf" or "flower" cells)	CD 2 ⁺ , CD 3 ⁺ , CD 5 ⁺ , HTLV ⁺
Anaplastic large cell lymphoma	Large blastic cells with pleomorphic, multinucleated cells resembling Reed-Stenberg cells	CD 30 ⁺ , EMA ^{+/+}

T-CLL/T-PLL : T-cell Chronic Lymphocytic Leukemia/Prolymphocytic Leukemia

LGL (T/NK) : Large Granular Lymphocyte Leukemia, T-cell and NK-cell types

MF/SS : Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome

の浸潤を伴わず、胸水の穿刺吸引細胞診によって診断に至った、という点が特に重要であると思われる。

悪性リンパ腫診断における穿刺吸引細胞診の有用性についてはいくつかの報告があるが⁷⁻⁹⁾、これらをまとめると、やはり細胞診の簡便さと迅速性、患者に対する侵襲や苦痛を与えることがきわめて少ないこと、などがあげられている。穿刺吸引細胞診の場合、検体中にどれだけの細胞量が採取されているか、という点が診断にかかわる重要なポイントとなる。われわれは、悪性リンパ腫の存在が疑われる症例における穿刺吸引細胞診では、穿刺材料を直接スライドガラスに塗抹せずに、1% 胎児ウシ血清加 RPMI-1640 (Gibco, U.S.A.) で細胞浮遊液を作製し、遠心沈降法を用いて検体処理を行っている。この方法を用いると、少ない材料でも複数枚の標本作製が可能であり、これを免疫染色に供することもでき、これらの所見が診断の一助となりうる。また、今回われわれの経験した症例のように胸水貯留を伴う場合には、さらにフローサイトメトリーによる表面マーカー解析を重ねて行うことで、より診断に近づくことができる。

T-LBL は縦隔腫瘍を伴うことが多いため、来院時にすでに、腫瘍による気道の圧排やそれに伴う急性呼吸不全、上大静脈症候群を併発している場合もあり、臨床症状から外科的生検が困難と判断される症例も少なくない。これらの症例では、穿刺吸引細胞診が組織生検に変わる方法として特に重要である。小児科領域でも、T-LBL は小児の全悪性リンパ腫の約 40%、ALL の約 15% を占めており、腫瘍が胸腔内に限局していて、その腫瘍の大きさや占拠部位などから外科的適応が少ないとされる症例では、穿刺吸引細胞診が診断上不可欠であると報告されている¹⁰⁾。

本症例のごとく表在リンパ節を触知せず、骨髄中への腫瘍細胞の浸潤を伴わない悪性リンパ腫症例においては、穿刺吸引材料における細胞学的検索、免疫細胞化学、および表面マーカー解析を積極的に行うことが、診断上肝要であると思われる。

本論文の要旨は、第 36 回日本臨床細胞学会秋期大会 (1997, 横浜) にて発表した。

Summary

Precursor T-lymphoblastic lymphoma (T-LBL) is a high grade malignancy occurring predominantly in adolescent

and young adult males, often those with a mediastinal tumor mass. The clinical diagnosis of T-LBL is often very difficult in patients with neither peripheral lymphadenopathy nor bone marrow involvement. In a patient with pleural effusion, cytological analysis of the pleural fluid is very important for diagnosis of T-LBL and determining its immunophenotypic characteristics. We describe here a case of T-LBL diagnosed by cytological analysis and immunocytochemical study of neoplastic cells obtained from pleural fluid. The patient was a 42-year-old man, with a mediastinal tumor mass, rapid dyspnea, SVC syndrome and pleural effusion. Peripheral lymphadenopathy and bone marrow involvement were absent. In the pleural fluid, neoplastic cells were composed of relatively uniform, intermediate sized cells showing a fine nuclear chromatin pattern and scanty basophilic cytoplasm. These cells showed a precursor T-cell phenotype by immunocytochemical study and by surface marker analysis using flow cytometry. Therefore cytological analysis of a fine needle aspirate is indispensable for diagnosis of malignant lymphoma in patients with normal bone marrow aspirates and no peripheral lymphadenopathy. This technique can be most useful for avoidance of a surgical biopsy in a patient considered a poor surgical candidate.

文 献

- 1) 栗田宗次, 尾山 淳, 後藤達彦. 悪性リンパ腫と縦隔, 肺門リンパ節. 肺と心 1983; 30: 50~56.
- 2) Lukes, R.J., Butler, J., Hicks, E.B. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer* 1966; 19: 317~344.
- 3) Harris, N.L., Jaffe, E.S., Stein, H., Banks, P.M., Chan, J.F.K., Cleary, M.L., et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 84: 1361~1392.
- 4) Nathwani, B.N., Kim, H., Rappaport, H. Malignant Lymphoma, lymphoblastic. *Cancer* 1976; 38: 964~983.
- 5) Sheibani, K., Nathwani, B.N., Winberg, C.D., Burke, J.S., Swartz, W.G., Blayney, D., et al. Antigenically defined subgroups of lymphoblastic lymphoma. Relationship to clinical presentation and biologic behavior. *Cancer* 1987; 60: 183~190.
- 6) Borowitz, M., Croker, B., Metzger, R. Lymphoblastic lymphoma with the phenotype of common acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.* 1983; 79: 387~391.

- 7) Kardos, T.F., Sprague, R.L., Wakely Jr. P.E., Frable, W.J. Fine needle aspiration biopsy of lymphoblastic lymphoma and leukemia. A clinical, cytologic, and immunologic study. *Cancer* 1987 ; 60 : 2448~2453.
 - 8) Martin, S.E., Zhang, H.Z., Magyarosy, E., Jaffe, E.S., Hsu, S.M., Chu, E.W. Immunologic methods in cytology. Definitive diagnosis of non - Hodgkin's lymphomas using immunologic markers for T and B cells. *Am. J. Clin. Pathol.* 1984 ; 82 : 666~673.
 - 9) Orell, S.R., Skinner, J.M. The typing of non-Hodgkin's lymphomas using fine needle aspiration cytology. *Pathology* 1982 ; 14 : 389~394.
 - 10) Petrella, T., Mottot, C., Cornier, F., Bailly, F., Michiels, J.F. Diagnosis of two childhood cases of T-lymphoblastic lymphoma by immunocytochemical study of pleural fluid. *Acta Cytol.* 1990 ; 34 : 580~582.
-