症 例

腹水中に出現した小腸原発 NK/T 細胞リンパ腫の 1 例

埼玉社会保険病院病理検査室¹⁾ 獨協医科大学病理学 (形態)²⁾

埼玉医科大学第 2 病理³⁾

江原 輝彦¹⁾ 是松 元子¹⁾ 平野 剛¹⁾ 下地 恵吉¹⁾
河村 憲一¹⁾ 清水 健^{1,2)} 小島 勝²⁾ 鈴木 雅子^{1,3)}

背景: NK/T 細胞リンパ腫は一般に節外性で鼻腔に生じるものが多いが、消化管の報告もある。今回われわれは腹水中に出現した小腸原発 NK/T 細胞リンパ腫の 1 例を経験したので報告する。

症例: 49 歳, 男性。平成 10 年 12 月上旬より腹痛が出現し当院内科受診。平成 11 年 1 月 8 日腹痛増強し諸検査の結果穿孔性腹膜炎の診断で緊急手術となり, 術中に腹水貯留を認めたため細胞診を施行した。細胞所見は N/C 比の上昇した中型ないし大型の異型リンパ球が散在性に出現し, 核は円形〜類円形でくびれや切れ込みなどの不整形を示していた。メイ・ギムザ染色標本において弱好塩基性〜淡明な細胞質内に多数のアズール顆粒を認めた。

結論: 細胞診では NK/T 細胞性リンパ腫を推定するにはメイ・ギムザ染色標本における細胞質内のアズール顆粒が重要な手掛かりになると考えられた。

Key words : NK/T cell lymphoma—Small intestine—Ascitis—Cytology—Case report

I. はじめに

NK (Natural killer) 細胞関連抗原である CD 56 陽性の悪性リンパ腫の疾患概念は 1990 年代に入って急速に整理されてきた^{1~3)}。WHO 分類で疾患概念と

して取り上げられた Nasal and nasal type NK/T 細胞リンパ腫は中でも最も頻度が高く⁴⁾、欧米に比べ本邦を含めアジア地域に症例が多く、EB ウイルス感染と密接な関連がある^{1,2)}。好発部位は鼻腔、鼻咽頭であるが肺、皮膚、軟部組織、消化管、脾、唾液腺、睾丸などの報告も散見される^{1~3)}。今回われわれは腫瘍浸潤による穿孔のため腹水中に出現した小腸原発 NK/T 細胞リンパ腫の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例: 49 歳, 男性

既往歴, 家族歴: 特記すべき事項なし

現病歴: 平成 10 年 12 月上旬より腹痛が出現し当院内科受診。外来にて経過観察されていたが腹痛増強し平成 11 年 1 月 8 日に再度受診。腹部 CT にてフリーエアーを認めたため、穿孔性腹膜炎の診断で緊急手術

NK/T lymphoma arising in the small intestine with perforation

Teruhiko EHARA¹⁾, C.T., I.A.C., Motoko KOREMATSU¹⁾, C.T., I.A.C., Tsuyoshi HIRANO¹⁾, C.T., I.A.C., Keikichi SIMOJI¹⁾, C.T., I.A.C., Kenichi KAWAMURA¹⁾, C.T., I.A.C., Ken SHIMIZU^{1,2)}, M.D., F.I.A.C., Masaru KOJIMA²⁾, M.D., Masako SUZUKI^{1,3)}, M.D.

¹⁾Division of Pathology, Saitama Social Insurance Hospital
²⁾Department of Anatomical and Surgical Pathology, Dokkyo University School of Medicine

³⁾Department of Pathology, Saitama Medical College
論文別刷請求先 〒336-0002 浦和市北浦和 4 の 9 の 3 埼玉社会保険病院病理検査室 江原輝彦

平成 12 年 5 月 15 日受付

平成 12 年 8 月 30 日受理

となった。術前の緊急検査では末梢血に白血球増多 ($10,300/\mu l$) を認めたが、異型細胞の出現はみられなかった。術中の腹水細胞診検査では、アズール顆粒を有する異型幼若リンパ球がみられ悪性リンパ腫が考えられた。切除材料の病理組織検査にてNK/T細胞リンパ腫と診断された。術後化学療法のため内科に転科した時には、顆粒を有する異型リンパ球が末梢血中に14%出現し骨髓穿刺でも同様の細胞が37%認められた。術前CTの再検討により、腹部大動脈周囲、腸間膜にリンパ節腫脹を認め、また肝内門脈周囲に浸潤

Photo. 1 Intraoperative cytological specimens in the ascites. Scattered medium to large-sized atypical lymphoid cells with an inflammatory background were present (Papanicolaou stain, $\times 200$)

Photo. 2 Cytological details of tumor cells. They had a moderate amount of amphophilic cytoplasm. Their nuclei were round or slightly indented with a thick nuclear membrane, containing multiple small but conspicuous nucleoli situated at the nuclear membrane and finely dispersed chromatin (Papanicolaou stain, $\times 375$)

が疑われた。1月28日より化学療法を開始したが(CHOP2クール)、3月20日多臓器不全にて死亡した。病理解剖の承諾は得られなかった。

III. 細胞診所見

パパニコロー染色標本では、多数の炎症細胞を背景に、中型ないし大型の異型リンパ球系細胞が中等量散在性に出現していた。異型細胞は好中球よりやや大型のほぼ均一な大きさで、細胞相互の結合性はみられなかった (Photo. 1)。細胞質は中等量で、ライト緑に淡染し、辺縁は明瞭であった。N/C比は高度に上昇していた。核は円形～類円形で、腎形のくびれや切れ込みなどの核形不整が目立った。クロマチンは網状で密に増量しており、一部の細胞では小型で明瞭な核小体が核の辺縁にみられた (Photo. 2)。

メイ・ギムザ染色標本では、弱好塩基性～淡明で比較的広い細胞質内に多数のアズール顆粒を認めた。クロマチンは繊細で網状～顆粒状の分布を示していた (Photo. 3)。以上の所見より、悪性リンパ腫を考え、とくにNK/T細胞リンパ腫を推定した。

IV. 病理所見

約16 cm長に切除された空腸には、半周性で直径5 cm大と3 cm大の腫瘤を認めた。いずれも不整形の潰瘍形成を示し、中央には穿孔を伴っていた。剖面は灰白色、髄様で弾性軟であった (Photo. 4)。

組織学的には、中型ないし大型の異型リンパ球のび

Photo. 3 Cytological detail of tumor cells. Note the moderate number of azurophilic granules in the cytoplasm of tumor cells (Giemsa stain, $\times 500$)

Photo. 4 Macroscopic finding of resected tumor. Note an ulcerative mass with perforation

Photo. 5 Histological findings of resected tumor. The tumor cells consisted of medium to large-sized cells with round or slightly indented nuclei (HE stain, ×250)

Photo. 6 The majority of the tumor cells were positive for the CD 56 antigen (Immunoperoxidase, ×250)

まん性増殖がみられた。浸潤は腸壁全層に及んでいたが、粘膜の陰窩は残存していた。核は類円形ないしは不整形で核分裂像が目立った (Photo. 5)。壁内神経節、リンパ管侵襲像もみられた。腫瘍細胞は腸間膜、大網にも浸潤していた。

免疫組織学的には、CD 3 ε, CD 56 が陽性であった (Photo. 6, Table 1)。

V. 考 察

NK/T 細胞リンパ腫では細胞学的に腫瘍細胞は中型、あるいは大型で核形不整が目立つ症例が多い。しかし、本症例のように類円形あるいは核の切れ込みがみられる centroblastoid と称される細胞所見を呈することがある³⁾。一方、小腸に発生する悪性リンパ腫はほとんどが B 細胞性リンパ腫であり、とりわけ Kiel 分類の centroblastic lymphoma に相当するびま

Table 1 Immunohistochemical and EBV Findings

Antibody	Sources	Results
CD 3 (cytoplasmic)	Dako	+
CD 4	Novocastra	—
CD 5	Novocastra	—
CD 8	Novocastra	—
CD 20	Dako	—
CD 56	Novocastra	+
CD 45 RO	Dako	—
EBER	Dako	+

ん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の頻度が高い⁵⁾。本症例のパパニコロウ染色標本ではびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の所見と類似しており、NK 細胞リンパ腫と確診することは困難である。一方、メイ-ギムザ染色では腫瘍細胞に多数のアズール顆粒が認められ診断を推定しえた。

この腫瘍と最も鑑別診断が必要になると思われる顆粒球肉腫はまれに腸管に病変を形成することがあり、びまん性大細胞リンパ腫類似の細胞所見を呈することがある⁶⁾。細胞質内には多数のアズール顆粒を認めるため形態学的な鑑別は困難あるいは不可能と思われる。顆粒球肉腫の診断に際してはこの腫瘍を鑑別診断に含むことがまず重要であるとさえいわれており⁶⁾、骨髓性白血病の有無、末梢血所見などの臨床所見を参考にし、ペルオキシダーゼ反応など組織化学的検索を行って鑑別を進める必要がある。

小腸のびまん性大細胞型 B リンパ腫の 5 年生存率は約 50% (Domizo ら) であるが⁵⁾、NK/T 細胞リンパ腫は早期に全身播種を起し、予後不良の腫瘍である

ことが知られており, われわれの症例においても発症から4ヵ月という短期間で死亡している。リンパ腫の中で現在最も悪性度の高いとされるNK/T細胞リンパ腫は腫瘍細胞の血管壁への著明な浸潤と広範な組織壊死が病理組織上の特徴的所見の一つであり, それゆえにPolymorphic reticulosisとかlethal midline reticulosisと呼ばれていた時代もあった¹⁾。したがって新鮮材料はもとより, パラフィン切片からもその免疫学的特徴であるCD3 ϵ , CD56, CD43, CD45ROの陽性像や補助診断としての*in situ* hybridization法でのEBウイルスの検出が困難な場合があると思われる。メイ-ギムザ染色による細胞診標本はNK/T細胞リンパ腫の早期診断のための補助診断としてのみならず確定診断法としても非常に有用であると考え報告した。

Abstract

Background : Among primary intestinal lymphomas, CD-56-positive aggressive natural killer (NK) cell lymphoma is a rare disorder. We report a case of NK cell lymphoma arising in the small intestine.

Case : A 49-year-old Japanese male presented with abdominal pain due to tumor perforation. Intraoperative cytological specimens in the ascites contained scattered medium to large-sized atypical lymphoid cells with an inflammatory background. On Papanicolaou stain, the tumor cells had a moderate amount of amphophilic cytoplasm. Their nuclei were round or slightly indented with a thick nuclear membrane, containing multiple small but conspicuous nucleoli situated at the nuclear membrane and finely dispersed chromatin. Giemsa-stained specimens revealed numerous intracytoplasmic azurophilic granules. Based on histological examination of the surgical materials including immunohistochemical analysis, we finally confirmed this case to be NK cell lymphoma.

Conclusions : Giemsa-stained cytology specimens are informative when dealing with NK/T lymphoproliferative disorders, because azurophilic granules are easily identified in the cytoplasm of variable proportions of tumor cells. This feature, however, could not be appreciated in the Papanicolaou-stained specimens.

文 献

- 1) Jaffe, E.S., Chan, J.K.C., Su I.J., Fizzara, G., Mori, S., Feller, A.C., et al. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/natural killer cell lymphomas. Definition, differential diagnosis, and epidemiology. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996 ; 20 : 103~111.
- 2) Nakamura, S., Katoh, E., Koshikawa, T., Yatabe, Y., Nagasaka, T., Ishida, H., et al. Clinicopathologic study of nasal T/NK-cell lymphoma among the Japanese. *Pathol. Int.* 1997 ; 47 : 38~53.
- 3) Chan, J.K.C., Sin, V.C., Wong, K.F., Ng, C.S., Tsang, W.Y.W., Chan, C.H., et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56 : A clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997 ; 89 : 4501~4513.
- 4) Jaffe, E.S. Hematopathology : Integration of morphologic features and biologic markers for diagnosis. *Mod. Pathol.* 12 : 109~115, 1999.
- 5) Domizo, P., Owen, R.A., Shepherd, N.A., Talbot, I.C., Norton, A.J., Primary lymphoma of the small intestine : A clinicopathological study of 119 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993 ; 17 : 429~442.
- 6) Warnke, R.A., Weiss, L.M., Chan, J.K.C., Cleary, M.L., Dorfman, R.F. Extramedullary leukemia and mastocytosis. In : Rosai J. ed., *Tumor of the lymph node and spleen (Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, Fascicle 14)*, Bethesda : Armed Forces Institute of Pathology, 1995 : 385~410.