症 例

蛋白滲出性腸症を伴う 腸管T細胞性リンパ腫の1例

伊勢崎市民病院中央検査科¹⁾, 獨協医科大学第一病理²⁾

群馬大学医学部臨床検査医学³⁾

鶴田 誠司¹⁾ 野本 豊¹⁾ 新保 千春¹⁾ 根岸 春美¹⁾
飯島 美砂¹⁾ 小島 勝²⁾ 城下 尚³⁾ 鈴木 豊¹⁾

背景:蛋白滲出性腸症を伴う腸管T細胞性リンパ腫 enteropathy type intestinal T-cell lymphoma (ETCL) は WHO 分類で独立した亜型として取り上げられているが, 本邦ではまれな疾患である。今回その1例を経験したので報告した。

症例:51歳, 男性。下肢浮腫, 低蛋白血症を主訴とし来院。十二指腸に潰瘍を伴った腫瘍を認め外科にて手術施行。T細胞性悪性リンパ腫の診断にて化学療法, 放射線治療を行うも全身状態は悪化し, 永眠された。

捺印細胞所見は反応性の組織球を背景に, 中型から大型の細胞が単調に出現していた。分裂像が散見された。核は類円形でくびれや脳回状を示すものも認められた。クロマチンは粗で点状に凝集していた。核小体は明瞭な核縁に付着するように数個認め, 胚中心芽球に類似した。Giemsa 標本では, 細胞質は塩基性で, アズール顆粒を認めた。

免疫組織化学および *in situ* hybridization により cCD 3, CD 56 陽性, EBER 陰性であった。

結論:ETCL は予後不良であり, 急速な経過をとることもあり, 迅速な診断が要求される。多数の抗体を用いたマーカーの検索ができない場合でも Giemsa 標本において細胞質内にアズール顆粒を認めることにより, ETCL を推定でき, 正確かつ迅速な診断につながると考えられた。

Key words : Enteropathy type intestinal T-cell lymphoma—Small intestine—Cytology
—Large granular lymphocytes—Case report

A case of enteropathy type intestinal T-cell lymphoma
Seiji TSURUTA¹⁾, C.T., J.S.C., Yutaka NOMOTO¹⁾, C.T., I.
A.C., Chiharu SHINBO¹⁾, C.T., I.A.C., Harumi NEGISHI¹⁾, C.
T., I.A.C. Misa IJIMA¹⁾, M.D., Masaru KOJIMA²⁾, M.D.,
Takashi JOSHITA³⁾, M.D., Yutaka SUZUKI¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Isesaki Municipal
Hospital

²⁾First Department of Pathology, Dokkyo University
School of Medicine

³⁾Department of Laboratory Medicine, Gumma University
School of Medicine

論文別刷請求先 〒372-0812 伊勢崎市連取町1180 伊勢崎
市民病院中央検査科 鶴田誠司

平成12年8月14日受付

平成12年11月2日受理

I. はじめに

蛋白滲出性腸症など吸収不良症候群を伴う腸管T細胞性リンパ腫は新WHO分類¹⁾において1亜型として分類されている。しかしながら本邦ではまれな疾患である^{2,3)}。今回その1例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例:51歳, 男性

主 訴:両下肢浮腫, 腹部膨満感

家族歴: 母, 癌腫の脳転移

既往歴: 虫垂炎, 蓄膿症, イレウス

現病歴: 平成6年10月 イレウスにて近医受診.

平成7年3月, 下肢浮腫, 低蛋白血症があり, 精査のため当院入院 (入院時血清総蛋白値は3.9 g/dl). 内視鏡にて十二指腸下行脚第三部~水平脚に全周性のBorrmann 3型の腫瘍を認め, 3月28日 外科にて手術施行 (臍十二指腸切除+右半結腸切除+小腸部分切除). 悪性リンパ腫の診断にて化学療法 (CHOP 3クール) 行うも効果なく, 低蛋白血症解消せず (血清総蛋白値は4.5~5.1 g/dl), 6月4日いったん退院. 6月17日再入院. 腹部エコーにて再燃 (臍頭部付近に約4.5 cm, および後腹膜に約6 cmのmass) を確認. 全腹部に計31 Gy照射. massはほぼ消失するが全身状態は悪化し, 10月11日永眠された.

III. 細胞および組織学的所見

手術所見: 十二指腸水平脚に大型の潰瘍を形成していた (Photo. 1). 空腸ではトライツ靱帯より40~50 cmのところ, および中央部にmassを認め膀胱漿膜に直接浸潤していた. また横行結腸間膜, 正中仙骨静脈にも直接浸潤していた. 腹膜播種転移, 肝転移, リンパ節転移は認められなかった. 空腸粘膜は顆粒状の変化を多発性に認め, 悪性リンパ腫が疑われた.

捺印細胞所見: 中型から大型の腫瘍細胞が単調に出現していた. 免疫芽球は認められなかった. 背景には分裂像および組織球が散見された. (Photo. 2). Papanicolaou (Pap.) 標本を40倍対物レンズにて10視野観察したが, 1視野あたり組織球が10~31個 (平均17.5個), 分裂像は1~5個 (平均2.1個) 認め

Photo. 1 Macroscopic finding of the duodenum. Note the ulcerative tumor.

られた. 好中球, 好酸球, 形質細胞は認められたがごく少数であった.

腫瘍細胞の核は類円形で核縁は不整でくびれや脳回状を示す細胞も認められた. クロマチンはPap. 標本では点状に凝集, Giemsa 標本では粗剛であった. 中型リンパ球および大型類リンパ球ともに同様のクロマチンパターンを示した. 核小体は小型で, 明瞭な核膜に付着するように1~数個認めた. 細胞質は狭いが認められ, Pap. 標本ではライトグリーンに淡染, Giemsa 標本では, 塩基性ないし淡染性で, 細胞質内にアズール顆粒を認めた (Photo. 3, 4).

組織所見: 粘膜内から漿膜にかけて全層にびまん性の腫瘍細胞の増殖を認めた. 上皮内に腫瘍細胞の浸潤を認めた (Photo. 5). 血管に富んでいたが, 腫瘍細胞の血管中心性の増殖は認められなかった. 腫瘍細胞は中型ないし大型で不整形核を有し, 分裂像も散見された. 組織球系細胞の浸潤を認めた (Photo. 6). リンパ節転移は認められなかった.

免疫組織化学: パラフィン切片を用いた免疫組織化学の結果をTable 1に示す. cytoplasmic CD3 (cCD3), CD56が陽性を示したが, CD4, 8はいずれも陰性, *in situ* hybridizationにてEBERも陰性であった.

IV. 考 察

腸管T細胞性リンパ腫はIsaacsonら⁴⁾により Malignant histiocytosis of the intestine として提唱

Photo. 2 Imprint cytology specimen. Medium to large cells have round or slightly indented nuclei. Multiple small nucleoli are conspicuously situated at the nuclear membrane. Note histiocytes and mitotic figures (Pap.×100).

Photo. 3 Imprint cytology specimen. Tumor cells have round or slightly indented nuclei. Note azurophilic granules in cytoplasm (arrow) (Giemsa $\times 100$)

Photo. 4 Imprint cytology specimen. Large lymphoid cells have irregular nuclei (Giemsa $\times 100$)

Photo. 5 Histological findings. Tumor cells infiltrate the epithelium (H-E $\times 40$)

Photo. 6 Histological findings. Medium to large cells are monotonous, with round or slightly indented nuclei. Note scattered histiocytes and mitotic figures (H-E $\times 40$)

Table 1 Immunohistological findings in paraffin sections

	Antibody	Source	Result
CD 3	(Polyclonal)	Zymed	+
CD 4	(1 F 6)	Novocastra	—
CD 8	(4 B 11)	Novocastra	—
CD 20	(L 26)	Dako	—
CD 45 RO	(UCHL-1)	Dako	+
CD 56	(1 B 6)	Novocastra	+
CD 57	(Leu 7/HNK-1)	Becton dickinson	—
Myeloid	(MAC 387)	Dako	—

されたが、後に本人らにより免疫組織化学や T cell receptor (TCR) の再構成により T 細胞性リンパ腫であることが確認された⁵⁾。REAL 分類⁶⁾では Intestinal T cell lymphoma と分類され、蛋白滲出性腸症など吸収不良症候群を伴うものとそうでないものの両者が含まれたが、現在では吸収不良症候群を伴うものが

Enteropathy type intestinal T-cell lymphoma (ETCL) として WHO 分類¹⁾において独立項目として取り上げられている。しかし本邦ではまれな疾患である^{2,3)}。

特徴としては潰瘍を形成することが多く^{7,8)}、腫瘍細胞は cCD 3 (+), CD 4 (—), CD 8 (—/+), TIA-1 や granzyme B などにより細胞障害性顆粒が証明され上皮内の T 細胞に似た形質を示す^{8,9)}。monomorphic で小から中型の細胞が主体のものについては CD 56 陽性例が多い^{8,9)}。surface CD 3 陰性、TCR の再構成を認めない真の natural killer (NK) 細胞性リンパ腫はまれである¹⁰⁾。Epstein-Barr virus に関しては欧州ではまれであるがメキシコ人には全例に陽性との報告がある¹¹⁾。穿孔を起こし⁶⁻⁸⁾、予後不良である^{2,7)}。自験例は臨床所見および上記の特徴に類似することから ETCL と診断された。組織学的に

は Chott ら⁹⁾の分類による monomorphic medium-sized type, Nakamura ら¹²⁾のいう centroblastoid type に相当すると考えられた。

鑑別診断としては小腸に多くみられるびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が対象となる。ともに潰瘍を形成することが多く^{2,3)}, なかでも新訂 Kiel 分類¹³⁾における centroblastic lymphoma polymorphic variant は頻度が高く^{3,7)}, さらに中型から大型の腫瘍細胞が出現する点も類似している^{3,7)}。しかし, ETCL はB細胞性リンパ腫に比べはるかに予後不良なため^{2,7)}両者の鑑別は重要である。ETCL では複雑な核の変形を示す細胞が混在し, クロマチンは Pap. 標本で点状に凝集, Giemsa 標本では粗剛であった。これに対しB細胞性リンパ腫でも核のくびれやきれこみを認めるが, 立体的で複雑な変形を認めることは少なく, クロマチン凝集は免疫芽球型以外はあまり認められない¹⁴⁾。しかし ECTL の腫瘍細胞も胚中心芽球に類似していることから Pap.標本のみでは鑑別が困難なこともあると考えられる。一方 Giemsa 標本において ETCL はアズール顆粒を認め large granular lymphocytes (LGL) の形態を示した。B細胞性リンパ腫では縦隔の大細胞型リンパ腫以外にアズール顆粒は通常認められず¹⁴⁾, 両者の鑑別に非常に有用である。

アズール顆粒という点では Granulocytic sarcoma (GS) も鑑別診断の対象となる。GS はまれに腸管にも発生する¹⁵⁾。GS の核は円形で核縁はうすく, クロマチンは微細である¹⁴⁾。T もしくは NK (T/NK) 細胞性リンパ腫においてまれに blastic type¹²⁾と呼ばれるリンパ芽球様の形態をとることもあるが, peroxidase 染色を行うことにより鑑別は可能であると考えられる¹⁴⁾。

Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID) は吸収不良や蛋白漏出性腸症といった臨床所見を呈するため^{2,8)}鑑別が必要である。しかし IPSID は本邦ではまれな疾患であり²⁾, 組織学的には MALT lymphoma の sub type⁸⁾であることから鑑別は可能であると考えられる。

ECTL の細胞標本に遭遇する機会はまれであると思われるが, 鼻腔, 咽頭, 肺, 皮膚などの節外臓器にも LGL の形態を示す T/NK 細胞性リンパ腫が発生することが知られている^{6,12,14)}。また胸・腹水中に T/NK 細胞性リンパ腫が出現した症例を経験している。上記のような検体採取が可能な部位であれば T/NK

細胞性リンパ腫に遭遇する機会も予想される。ECTL を含む T/NK 細胞性リンパ腫は予後不良で, 急速な経過をとることもあり^{6,12)}, 迅速な診断が要求される。しかし組織診断において種々の抗体を準備できない場合やそれらの検索に時間を要してしまうことも考えられる。節外臓器には T/NK 細胞性リンパ腫が発生すること, および Giemsa 標本を用いた細胞診により本腫瘍の推定が可能であることを理解しておくことは迅速かつ正確な診断につながると考えられた。

Abstract

Background : Malignant lymphoma, Enteropathy type intestinal T-cell lymphoma (ETCL) is a rare primary intestinal disorder, particularly in Japan. We report a case of ETCL arising in the duodenum.

Case : A 51-year-old Japanese man presented with malabsorption syndrome, including hypoproteinemia. An ulcerating mass in the duodenum was resected. Intraoperative cytological specimens of the duodenal tumor contained numerous atypical medium to large lymphoid cells associated with a background of histiocytes. On Papanicolaou (Pap) stain, tumor cells had moderate amounts 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. Scattered mitoses were also observed. Giemsa-stained specimens revealed numerous intracytoplasmic azurophilic granules. Based on histological examination of surgical materials, including immunohistochemical analysis, we confirmed ETCL.

Conclusion : Giemsa-stained cytology specimens are informative when dealing with ETCL because azurophilic granules are easily identified in the cytoplasm of variable proportions of tumor cells. This feature, however, could not be determined in Pap-stained specimens.

文 献

- 1) Jaffe, E.S. Hematopathology : Integration of morphologic features and biologic markers for diagnosis. Mod. Pathol. 1999 ; 12 : 109~115.
- 2) 中村昌太郎, 飯田三雄, 竹下盛重, 蔵原晃一, 松本主之, 八尾隆史・ほか. 小腸悪性リンパ腫の臨床病理学的特徴. 胃と腸 1998 ; 33 : 383~396
- 3) Kojima, M., Nakamura, S., Kurabayashi, Y., Shimizu, K., Hosomura, Y., Ohno, Y., et al. Primary malignant

- lymphoma of the intestine : clinicopathologic and immunohistochemical studies of 39 cases. *Pathol. Int.* 1995 ; 45 : 123~130.
- 4) Isaacson, P., Wright, D.H. Malignant histiocytosis of the intestine. Its relationship to malabsorption and ulcerative jejunitis. *Hum. Pathol.* 1978 ; 9 : 661~677.
 - 5) Isaacson, P.G., Spencer, J., Connolly, C.E., Pollock, D. J., Stein, H., O'Connor, N.T.J., et al. Malignant histiocytosis of intestine : a T-cell lymphoma. *Lancet* 1985 ; ii : 688~691.
 - 6) Harris, N.L., Jaffe, E.S., Stein, H., Banks, P.M., Chan, J.K.C., 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.
 - 7) Domizio, 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.
 - 8) Isaacson, P.G. Gastrointestinal lymphoma of T-and B-cell types. *Mod. Pathol.* 1999 ; 12 : 151~158.
 - 9) Chott, A., Vesely, M., Simonitsch, I., Mosberger, I., Hanak, H. Classification of intestinal T-cell neoplasms and their differential diagnosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 1999 ; 111 (Suppl. 1) : S 68~S 74.
 - 10) Martin, A.R., Chan, W.C., Perry, D.A., Greiner, T.C., Weisenburger, D.D. Aggressive natural killer cell lymphoma of the small intestine. *Mod. Pathol.* 1995 ; 8 : 467~472.
 - 11) Quintanilla-Martinez, L., Lome-Maldonado, C., Ott, G., Gschwendtner, A., Gredler, E., Reyes, E., et al. Primary non Hodgkin's lymphoma of the intestine : high prevalence of Epstein-Barr virus in Mexican lymphomas as compared with European cases. *Blood* 1997 ; 89 : 644~651.
 - 12) 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
 - 13) Lennert, K., Feller, A.C. *Histopathology of Non-Hodgkin's lymphomas (Based on Updated Kiel Classification)*, 2nd ed. Springer Verlag, Berlin, 1992.
 - 14) 栗田宗二, 須知泰山, 小川一誠, 中村栄男. 悪性リンパ腫細胞診アトラス—診断と治療の選択—. 名古屋大学出版会, 1994.
 - 15) Brugo, E.A., Marshall, R.B., Riberi, A.M., Pautasso, O.E. Preleukemic granulocytic sarcomas of the gastrointestinal tract : report of two cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1977 ; 68 : 616~621.
-