ホジキン病・非ホジキンリンパ腫同時発症の一例

1)山形大学医学部病理学第二教室

2)長井市立総合病院内科

3)山形県立中央病院内科

4)山形県立中央病院病理

増永 敦子¹⁾, 松田 幹夫¹⁾, 橋本 秀樹¹⁾
 奈良林 至¹⁾, 前田 邦彦¹⁾, 今井 大¹⁾
 池田 英之²⁾, 新藤 徹郎³⁾, 高橋 克朗⁴⁾

(昭和63年 8 月16日受付)
 (昭和63年 9 月 5 日受理)

A case of Hodgkin's disease and non-Hodgkin Lymphomas, occurred in different anatomical sites at simultaneous onset

Atsuko Masunaga¹⁾, Mikio Matsuda¹⁾, Hideki Hashimoto¹⁾, Masaru Narabayashi¹⁾, Kunihi-ko Maeda¹⁾, Yutaka Imai¹⁾, Hideyuki Ikeda²⁾, Tetsuro Shindo³⁾, Katsuro Takahashi⁴⁾

1) Second department of pathology, Yamagata University school of medicine

2) Internal medicine, Nagai City Hospital

3) Internal medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital

4) Pathology, Yamagata Prefectural Central Hospital

Discordant malignant lymphoma composed of Hodgkin's disease (HD) and non-Hodgkin lymphoma (NHD) which occurred in a 38 years-old Japanese male is reported. He suffered from slight fever (38°C), general fatigue since December 25 in 1985. Thereafter, axillar and inguinal lymph nodes swelling was noticed. Because of systemic lymph node swelling with anemia, he was hospitalized in Nagai City Hospital 2 weeks later. Cervical, axillar and inguinal lymph nodes were excised. He was received chemotherapy (Adr, End, Prd, L-Asp). 6 months after, he was transfered to Yamagata Prefectural Central Hospital. In spite of chemotherapy, he died of a clinically suspicious perforation of alimentary tract in January 1986. Autopsy was not permitted. Resected cervical and inguinal nodes revealed scattered mononucleated Hodgkin's (H) cells and multinucleated Reed-Sternberg (RS) cells with intermingled lymphocytes, eosinophils and plasma cells, so they were diagnosed as HD, mixed cellularity (MC) type. Axillar node showed a diffuse proliferation of small and large mononucleated cells with prominent nucleoli, without diagnostic H cells and/or RS cells, and diagnosed as NHL, diffuse, mixed. Immunohistochemically, some of H cells and RS cells in cervical and inguinal nodes were positive for B1, MB1 and polyclonal cIgs (IgG, A, κ /IgG, A κ , λ). On the other hand, tumor cells in axillar node showed monoclonal cIg (IgG, κ). In the nodes of HD, there were small number of medium sized cells, which had a nucleus with prominent nucleolus and dispersed chromatin and were positive for B

cell markers (B1, MB1) and polyclonal cIgs (IgG, A, κ /IgG, κ λ). LeuM1 was not detected in H cells, RS cells and diffuse lymphoma cells. This case was suggestive that some sort of HD was of lymphocyte origin and has some possibilities to develop a simultaneous progression to diffuse lymphoma.

key words : Hodgkin's disease, Non-Hodgkin lymphoma, B-pleomorphic lymphoma, Immunohistochemistry

はじめに

Hodgkin 細胞(H cell)ないし Reed-Sternberg 細胞(RS cell)の由来については議論のあるところである。今回、異なる部位から同時生検した腫大リンパ節において、形態的にホジキン病(HD)と非ホジキンリンパ腫(NHL)との異なった組織像を呈した症例を経験した。種々の細胞学的検索の結果、形態学的に H cell ないし RS cell と認識される腫瘍細胞の本態を考える上で極めて示唆に富む症例と思われたので若干の考察を加え報告する。

症 例

38歳 男性
家族歴：父 胃癌
既往歴：15歳時、肺門リンパ節炎。結核として、SM, PAS 併用療法を受ける。
主訴：発熱、鼠径部腫瘍。
現病歴：昭和60年12月24日頃より発熱(37-38℃)、寝汗あり。咳嗽、喀痰なし。12月24日某医受診し、感冒の診断にて、薬剤投与されるも、発熱を繰り返す。12月29日両側鼠径部腫瘍に気づく。昭和61年1月6日、山形県長井市立病院受診入院。
現症：体重減少、出血傾向なし。薬剤過敏なし。両側頸部、鼠径部に母指頭大まで多数のリンパ節腫大を認める。肝3横指、脾4横指触知。1月8日、左頸部リンパ節(LN-A)、右腋下部リンパ節(LN-B)、右鼠径部リンパ節(LN-C)を生検。1月18日より化学療法(Endoxan, Predonine, Adriamicin, L-Asparaginase, 3 courses)施行し、家族の希望で山形県立中央病院に転院。61年11月、一時全身状態は軽快するも、肝は2横指触知、CTにてhepatosplenomegaly、後腹膜リンパ節腫大を認める。62年1月に、消化管出血あり、消化管浸潤を疑われ、化学療法継続施行す。穿孔性腹膜炎にて死亡。剖検は行われなかったが、肝の針死検を施行。経過中、末梢血には、異常細胞を認めず。
入院時検査所見は、軽度の貧血、末血分画で4%

の異型リンパ球の出現をみる他、GPT, LDH の上昇があり、EB ウイルス抗体価は正常であった。

材料および検索方法

材料 LN-A, B, C の各々、通常ホルマリン固定パラフィン切片とし、HE 染色の他、メチルグリーンピロニン(MGP)染色、銀染色、PAS 染色を施した。さらに、酵素抗体反応を PAP 法もしくは間接法にて検索した。PLP 固定標本も、間接法にて検索した。使用抗体と希釈倍率は表1に示す。cIg(胞体内免疫グロブリン)、AT (α 1-antitrypsin)、ACT (α 1-antichymotrypsin)、LYZ(lysozyme)、CEA(carcino-embryonic antigen)、Ferritin, S100(S100 protein)

表 1

抗体	希釈倍率
IgG, A, M, D, E (DAKOPATTS)	×400
κ , λ (DAKOPATTS)	×1000
CEA, Ferritin, LYZ AT, ACT (DAKOPATTS)	×100
PC, LC, HLA-DR (DAKOPATTS)	×10
MB1, MT1 (Coulterclone)	×10
B1 (Coulterclone)	×100
Leu1, LeuM1, Leu2a, 3a (Becton-Dickinson)	×100
S100	×400
Ki-1	×10

図1, 2 生検頸部リンパ節LN-A。H cell (写真1のarro) と, これを囲む lymphoid cell, および好酸球, 形質細胞がみられる。(HE 染色 撮影倍率 図1 $\times 100$, 図2 $\times 200$)

はホルマリン固定材料, PC, HLA-DR, Leu1, 2a, 3a, Ki-1, B1 は PLP 固定材料, LC (leukocyte common antigen), LeuM1, MB1, MT1 はホルマリン, PLP 双方の固定材料で検索した。核染は, メチルグリーンあるいはヘマトキシリンとした。電顕用検体は1.25%グルタルアルデヒド固定さらに2%オスミウム固定の後に, アルコールにて脱水, エポン包埋した。それを Ultratome2000 (LKB) で $500\text{ \AA}$ に薄切し, 酢酸ウラン, クエン酸鉛にて電子染色後日立 HS-9 で観察した。

結 果

LN-A の HE 染色標本では, 正常のリンパ節構造は失われ, 大型で核小体明瞭な明るい核, 豊かでやや好酸性の豊富な胞体をもつ H cell と同定すべき大型細胞が散在ないし一部集合傾向を示して認められる。これら細胞の周囲には小型の lymphoid cell および, 核小体は不明瞭だがクロマチンに富むやや不整な核をもち胞体は豊かで fine かつ弱好酸性の bizarre な中等大細胞が混在している (図1, 2)。

また好酸球, 形質細胞の混在も認められる。線維成分は乏しい。このリンパ節には多核のいわゆる RS cell もあり, その周囲にも同様の中等大細胞がみられた。H cell, RS cell およびこの中等大細胞は, MGP 染色では胞体はピロニン好性であった。銀染色では血管が中等量増生していた。電顕の検索では, H cell, RS cell は, 類円形ないし大きな陥凹を示す不整形な核で, 粗なクロマチンをもち, 明瞭な核小体を認め, 胞体内には free ribosome も中等量あり粗面小胞体 (rER) も発達している。mitochondria は乏しく, lysosomal granule は認めがたい (図8)。中等大細胞の電顕の所見も, 粗なクロマチン, 明瞭な核小体, 中等量の free ribosome など認められた (図9)。

LN-C は, LN-A に比べ, 多数の RS cell と, 周囲には LN-A と同様に少数ながら中等大細胞を認める。他に好酸球, 形質細胞, 小型リンパ球も RS cell 周囲に認められ, 線維成分も乏しい。このリンパ節における H cell, RS cell および中等大細胞の光顕, 電顕的所見は LN-A のそれとほぼ同様であった。以

図3, 4 生検鼠径部リンパ節 LN-C にみられた RS cell (arrow) と周囲の中等大細胞 (arrow head) で、これらの細胞は、LN-A のそれに似ている。(HE 染色 撮影倍率 図3 $\times 100$, 図4 $\times 500$)

図5, 6 生検腋窩リンパ節 LN-B。H cell, RS cell はみられず、中型から大型の腫瘍細胞が、びまん性に増殖する NHL, mixed, diffuse の組織像である。腫瘍細胞は、LN-A, C の中等大細胞に似ている。
(HE 染色 撮影倍率 図5 $\times 100$, 図6 $\times 500$)

表 2

	LN-A (HD-MC)	LN-B (NHL)	LN-C (HD-MC)
cIg	G, A, κ (G, A, κ)	G, κ	G, A, κ , λ (G, A, κ , λ)
LYZ	— (—)	—	— (—)
S100	— (—)	—	— (—)
Ferritin	— (—)	—	— (—)
CEA	— (—)	—	— (—)
AT	— (—)	—	— (—)
ACT	— (—)	—	— (—)
MT1	— (—)	—	— (—)
Leu1	+ ? (—)	—	— (—)
MB1	+ (+)	+	± (+)
B1	+ (+)	±	+ (+)
LC	+ (+)	+	+ (+)
PC	+ (+)	+	+ (+)
LeuM1	— (—)	—	— (—)
Ki-1	+ ? (+)	—	+ (+)
Leu2a	— (—)	—	— (—)
Leu3a	— (—)	—	— (—)
HLA-DR	+ (+)	+	+ (+)

() 内は LN-A, C の中等大細胞の所見。

他は H, RS cell と LN-B の腫瘍細胞の所見。

上の所見より LN-A, C はともに MC (mixed cellularity) の HD と診断された (図 3, 4)。

LN-B の HE 染色では、典型的な H cell, RS cell はみられず、中型から大型の細胞で、核小体明瞭な明い核をもちやや好酸性の胞体からなる腫瘍細胞がびまん性に増生している。その腫瘍細胞の間にはやや小型の lymphoid cell が混在している。増殖する腫瘍細胞は核小体明瞭で豊かなクロマチンをもつ核、胞体がやや好酸性で豊富である点、細胞の大きさからみても、LN-A, C の中等大細胞に類似しており悪性リンパ腫、びまん性、混合細胞型 (ML, mixed diffuse) と診断された (図 5, 6)。腫瘍細胞は、電顕的にみても、粗なクロマチン、明瞭な核小体、胞体内には豊富な free ribosome, rER を認める (図 10)。

各リンパ節における免疫組織学的所見を表 2 にまとめた。すなわち、LN-A では、H cell, RS cell および中等大細胞は、胞体内免疫グロブリン (cIg) が

IgG, A, κ で、LN-C では IgG, A, κ , λ で、ともに leu M1 陰性、Ki-1 陽性である。LN-B の腫瘍細胞は、cIg が IgG, κ の monoclonal で、MB1 陽性、B1 偽陽性、Leu1, Leu2a, 3a, MT1 の T cell marker は認められなかった (図 7)。

なお、LN-C については同一切片を用い蛍光抗体法で κ , λ ($\times 10$) を検索したが同一の H, RS cell および中等大細胞に双方の marker を有するものは認められなかった。

肝死検標本では、門脈周囲領域に少数の大型異型細胞の浸潤をみとめたが、これについては、cIg 他酵素抗体反応によるマーカーの同定は不可能であった。

考 察

本症例における組織学的所見より、LN-A, C は、いずれも典型的な H cell, RS cell の存在より MC type の HD と診断された。また LN-B は H cell,

図7 免疫組織学的所見。左図はLN-CのRS cellで、cIg, κ が陽性である(核をN, 胞体陽性像を→)。右図はLN-BのMB-1陽性像で、腫瘍細胞の細胞膜に陽性像をみる(arrow)。(核染ヘマトキシリン 撮影倍率 $\times 500$)

図8 LN-AにみられたRS cellの電顕像。核は大型、多核で明瞭な核小体を持ち、胞体内には少数のmitochondria (m), 中等量のfree ribosome, 粗面小胞体(rER)を認める。(×6000)

図9 LN-A にみられた中等大細胞の電顕像。核のクロマチンは粗で、中等量の free ribosome をみる。
($\times 5500$)

図10 LN-B の腫瘍細胞の電顕像。核のクロマチンは粗で、胞体内には豊富な free ribosome, rER をみとめる。
($\times 5500$)

RS cell が明らかではなく、大型ないし中型の atypical lymphoid cell のびまん性増生より非ホジキンリンパ腫 NHL, mixed cell type と考えられた。

二種類以上の解剖学的部位で、異なった組織型を示す悪性リンパ腫は discordant lymphoma と呼ばれているが、現在まで、そのほとんどがいずれも NHL の異なった sub type が共存する形で報告されており、一方に HD をみるものは稀である。T cell lymphoma が先行し治療中に HD が発見された例、あるいはその逆の例も報告されている¹¹⁻⁶⁾。さらに、Mycosis fungoides, Lymphomatoid papulosis と HD から、T cell と RS cell の関連を考察した報告もある⁷⁾⁻¹³⁾。T pleomorphic type の lymphoma では H cell 様の細胞が出現し、LD (lymphocyte depletion) の HD と形態的に類似の像をとりその鑑別が困難なことはよく知られている。以上のように、T cell lymphoma と HD の関連性は論じられている例が多い。しかし、marker 検索上は H cell が T cell としての marker を欠く為、H cell と T cell そのものの直接的関連性は認められていない。

本症例は、LN-A および C で、H cell に B cell

marker と Ki-1 が陽性であり、Leu M1 は陰性であったが、現在までの報告でも、すべての HD で H cell は Leu M1 陽性とは限らないようである¹⁴⁾⁻¹⁷⁾。一方 LN-B では腫瘍細胞は Leu M1, ki-1 とともに陰性であった。しかし、LN-A, C での H cell, RS cell の cIg は、A が IgG, A, κ , C が IgG, A, κ , λ 陽性で、HLA-DR 陽性の点では従来の報告と同様である。さらに、LN-A では、MT1 陰性ながら、Leu1 (panT ないし一部の B cell lymphoma の marker) が偽陽性の H cell, RS cell が存在し、B cell 系の腫瘍、もしくは B, T の双方の性格を有し得る未分化細胞の腫瘍の可能性も考えられる。PC は、H cell, RS cell に陽性であり、これらの細胞は分裂増殖能のある細胞である¹⁸⁾ことを示している。このような抗原性は、本症例における HD の腫瘍細胞が有す特異な抗原性としてとらえるのが妥当と思われる。すなわち、本症例の H cell, RS cell は B cell としての性格を有すと考えられ、cIg の polyclonality についても従来のように外来性の「しみこみ¹⁹⁾」である可能性の外に、免疫グロブリン産生能の有無も含めて B cell の各分化段階における腫瘍化

の可能性も考えられる。しかし、この点に関しては今回の検索では明らかにできなかった。

現在のところ、H cell, RS cell 以外の周囲の細胞に形態的異型性を認めないものが HD の診断条件とされている。本例の HD に混在する中等大の細胞は、電顕的形態では B cell に類似しており²⁰⁾ marker も B cell marker を有し、cIg の clonality を含めて H cell, RS cell に類似していた。この細胞群が H cell, RS cell の前駆細胞である可能性があるとするれば厳密な意味での HD とは診断し得ない。しかし、LN-A, C の組織型は他の非ホジキンリンパ腫の組織型とも合致せず、また従来どうり H cell, RS cell が HD の診断に必須である点を考えれば、現在のところでは MC の HD と診断することが妥当とみなされた。

本邦では一般に、H cell, RS cell は、T cell および B cell の双方の marker を欠き、いずれかを認め

れば T および B lymphoma と考えて HD とは区別される。このように考えれば、本症例は、B cell lymphoma の pleomorphic type ということになる。

しかし、以上に述べてきた考察からすれば、現在用いられている HD の subtype のなかでもさらに多様な疾患が含まれている可能性があり、NHL と、少なくとも HD の一部は近縁性を有す可能性もある。言い換えれば、NHL の或るものは形態的に HD を呈する可能性があり、従って現在分類されている HD の独立性、あるいは、その形態学的分類に再考の余地を呈示していることになろう。

また、本症例は同時に複数個の異なる部位の腫大リンパ節を生検し得る機会に恵まれたが、このような検索は、HD および NHL にかかわらず、リンパ腫の発生、とくに多中心性が浸潤性か、あるいは病勢の進展をみるうえで意義のあることと思われた。

文 献

- 1) Bharat B, Mittal, Michael Nalesnik : Composite Lymphoma (Hodgkin's and Non-Hodgkin's) of the Spleen in a Previously Untreated Patient Acta Haemat 76 : 29-32 1986
- 2) Fisher RI et al : Natural history of malignant lymphomas with divergent histologies at staging evaluation Cancer 47 : 2022-2025 1981
- 3) Leyser S et al : Multiple histologic types of non-Hodgkin's lymphoma. Clinical and pathologic features Cancer 48 : 2063-2069 1981
- 4) Long JC et al : Mycosis fungoides with extra cutaneous dissemination : A distinct clinicopathologic entity Cancer 34 : 1745-1755 1974
- 5) Chan WC et al : Mycosis fungoides and Hodgkin's disease occurring in the same patient Cancer 44 : 1408-1413 1979
- 6) Powell SM et al : Mycosis fungoides and Hodgkin's disease Br J Dermatol 103 : 1980
- 7) Donald D et al : Mycosis fungoides associated with nodular sclerosing Hodgkin's disease Cancer 46 : 2505-2508 1980
- 8) Lipa M et al : The occurrence of mycosis fungoides in two patients with preexisting Hodgkin's disease Arch Dermatol 118 : 563-567 1982
- 9) Hawkins KA et al : Simultaneous occurrence of mycosis fungoides and Hodgkin's disease : Clinical and histologic correlations in three cases with ultrastructural studies in two Am J Hematol 14 : 355-362 1983
- 10) Scheen SR et al : Morphologic heterogeneity of malignant lymphomas developing in mycosis fungoides Mayo Clin Proc 59 : 95-106 1984
- 11) Caya JG et al : Hodgkin's disease followed by mycosis fungoides in the same patient Cancer 53 : 463-467 1984
- 12) Charles RS et al : Coexisting Hodgkin's disease and mycosis fungoides Arch Pathol Lab Med 110 : 1029-1034 1986
- 13) Marschall E, Kadin : Common activated helper T cell origin for lymphomatoid papulosis, mycosis fungoides and some types of Hodgkin's disease Lancet 19 : 864-865 1985
- 14) Hsu S et al : Leu M1 and peanut agglutinin stain the neoplastic cells of Hodgkin's disease Am J Clin Pathol 82 : 29-32 1984
- 15) Michael JK et al : Leu M1 and S100 in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma Am J Clin Pathol 85 : 433-437 1986
- 16) Pinkus GS et al : Leu M1-A marker of Reed-Sternberg cell in Hodgkin's disease Am J Pathol 119 : 244-252 1985
- 17) Shwab U et al : Production of a monoclonal

- antibody specific for Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease and subset of normal lymphoid cells *Nature* 299 : 65-67 1982
- 18) Johannes Gerdes et al : Cell cycle analysis of a cell proliferation - associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67 *J. Immunol* 133 : 1710-1715 1984
- 19) Poppema S et al : The significance of intracytoplasmic proteins in Reed-Sternberg cells *Cancer* 42 : 1793-1801 1978
- 20) DW Henderson, JM Papadimitriou, M Coleman : Ultrastructural appearances of tumours 2nd Edition Churchill Livingstone Inc. New York pp280-299