リンパ節腫脹を欠き悪性組織球症類似の反応性組織球症を伴ったび慢性Ｂ細胞リンパ腫

－ 3 剖検例の報告－

酒井 力¹⁾, 高木 敏之¹⁾, 小黒 昌夫¹⁾, 若月 進²⁾
 碧井 猛²⁾, 丸山 孝士²⁾

1) 千葉県がんセンター血液化学療法科

2) 千葉県がんセンター病理研究部

Diffuse B Cell Lymphoma without Lymphadenopathy accompanied by Reactive Histiocytosis simulating Malignant Histiocytosis: A Report of Three Autopsy Cases

Chikara Sakai¹⁾, Toshiyuki Takagi¹⁾, Masao Oguro¹⁾, Susumu Wakatsuki²⁾, Takeshi Aoi²⁾, Kohshi Maruyama²⁾

1) Division of Hematology and Chemotherapy, Chiba Cancer Center Hospital

2) Department of Pathology, Chiba Cancer Center Research Institute

The clinical and autopsy findings of three cases of B cell lymphoma simulating malignant histiocytosis are reported. Case 1 was 60y.o. female, case 2 was 75y.o. male and case 3 was 61y.o. female. The presenting symptoms were pyrexia in three cases, dyspnea in case 1 and jaundice in case 2. There was no peripheral lymphadenopathy in these cases. A hyperplasia of monocytes and hemophagocytic histiocytes was seen in their bone marrow and many abnormal lymphoid cells were seen in the marrow of case 3. The lung biopsy revealed infiltration of abnormal cells in case 1. Case 1 and 2 were diagnosed as malignant histiocytosis and case 3 was diagnosed as malignant lymphoma with reactive histiocytosis. After chemotherapy using adriamycin or THP-adriamycin case 1 and 3 improved, however case 2 did not respond. The overall survivals of three cases were 26 months in case 1, 3.5 months in case 2 and 12 months in case 3.

The postmortem examination showed that abnormal cells infiltrated diffusely into many organs such as lungs, liver, spleen and kidneys. Neither lymphadenopathy nor tumor-formation was seen. Infiltrating abnormal cells were positive for pan B cell antibody (L26) but negative for pan T cell antibody, lysozyme and S-100 protein.

These cases indicate that a part of B cell lymphoma is accompanied by reactive histiocytosis simulating malignant histiocytosis.

Key words : B cell lymphoma, Hemophagocytic histiocytes, Malignant histiocytosis, Reactive histiocytosis

図1 3症例の初診時の骨髓像(塗抹標本, May-Grünwald-Giemsa 染色)

a: 症例1 ($\times 500$), b: 症例2 ($\times 640$),
c: 症例3 ($\times 1000$)

血球貪食性組織球が増えている。

結 言

Scott と Robb-Smith¹⁾は、発熱、消耗状態、リンパ節腫脹、肝脾腫、黄疸、汎血球減少などの多彩な症状を呈し、予後不良で、組織学的に盛んな赤血球貪食を示す組織球の系統的過形成を認める病態を“histiocytic medullary reticulosis”と名付けたが本体論(腫瘍か反応性病変か)については注意深く言及を避けた。その後 Rappaport²⁾は“malignant histiocytosis (MH)”の名称の下にこの病態を「形態学的に異常な組織球とその前駆細胞が systemic, progressive, invasive に増殖する病態」として定義し MH の腫瘍性性格を明確にした。しかし、現在単球・組織球系細胞の monoclonality を証明する手段はなく、純粋に形態学のみから増殖している組織球とその前駆細胞を腫瘍性か反応性か識別することはしばしば困難である³⁾。最近病理組織学的に MH と診断された症例の多くで遺伝子解析の結果、T または B リンパ球の monoclonality が証明され⁴⁾、従

来 MH と診断されていた症例の大半は悪性リンパ腫であって血球貪食性の組織球は反応性細胞であることが明らかになった。何故悪性リンパ腫の一部に MH 類似の反応性組織球症が伴うのか学問的に興味深い、臨床の現場では MH 様病像を示す患者の取扱いが重大な問題である。MH 様病像は感染症⁵⁾、白血病の末期⁶⁾、膠原病⁷⁾、免疫不全状態⁸⁾、固形癌⁹⁾、MDS¹⁰⁾など多くの疾患で見られ、それらの鑑別診断に手間取っている内に患者の病状が急速に悪化し死の転帰を取ることが少なくないからである。最近著者らは MH 様病像を呈して発症した 3 症例を経験した。はっきりした病理診断が得られず、臨床所見と骨髓像から 2 例を MH、1 例を悪性リンパ腫と診断し治療を行った。最終的に剖検で 3 例とも B 細胞リンパ腫が強く疑われた。ここに症例を報告し、主に臨床的観点から考察を加える。

症 例 報 告

1. 臨床像

2a

図2 3症例の臨床経過
a: 症例1, b: 症例2, c: 症例3

〔症例1〕60歳，女。1985年1月熱発し近医へ入院した。発熱は抗生物質に反応せずステロイドの投与でようやく解熱した。診断に苦慮し骨髓穿刺が行われ血液疾患が疑われて同年2月22日当センターへ転院となった。転院時栄養状態不良で軽度の貧血あり。黄疸，出血斑，皮疹はない。表在リンパ節腫脹なし。軽度の肝脾腫あり。胸部レ線で両側肺にび漫性のスリガラス状陰影を認めた。検査成績はRBC $374 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Hb 11.0g/dl ，Ret 38% ，PLT $17.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，WBC $9300/\mu\text{l}$ (Stab 6% ，Seg 77% ，Lym 11% ，Mo 6%)。骨髓は低形成($\text{NCC}3 \times 10^4/\mu\text{l}$)で赤芽球系 11.0% ，顆粒球系 62.8% ，単球 9.6% ，組織球（一部は血球を貪食） 1.8% であった（図1-a）。LDHが 4193WU （正常は 400 以下）と著増しGOT 123KU （正常は $8 \sim 40$ ）と上昇していたがその

他の生化学検査は概ね正常で，血清学的に異常なく各種ウイルス抗体価の上昇も見られず，血液や尿の細菌学的検査は全て陰性であった。入院後の経過を図2-aに示す。入院直後より呼吸困難が現れ，胸部レ線でび漫性のスリガラス状陰影（図3）は増強した。動脈血ガス分析で PO_2 は 46.0mmHg と低下していた。経気管支肺生検を行い，線維化と異常細胞の浸潤（図4）を認めた。この時点で骨髓所見を重視しMHと診断した。直ちにCHOP療法（adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone）を開始したところ呼吸困難は消失し全身状態は著明に改善した。5月に入って正常化したLDHが再上昇したため，第2回目のCHOP療法を施行し，診断を確かめるために6月20日摘脾を行った。しかし，脾の組織で腫瘍性病変は認められず，

2b

治療によって腫瘍細胞が消滅したものと推測された。患者の状態は良好で7月末退院した。その後定期的に外来通院し化学療法が続けられ約1年半寛解状態が保たれていたが、1986年12月再発し再入院した。種々の抗癌剤による治療が試みられたが、全く反応せず1987年3月死亡した。

〔症例2〕75歳，男。1988年9月熱発し近医へ入院した。検血で汎血球減少を指摘され当センターへ転院した。転院時軽度の呼吸困難あり。表在リンパ節腫脹なし。肝腫大（6cm）あり。脾は触知せず。RBC $296 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Hb8.6g/dl，Ret7%，PLT $6.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，WBC $1400/\mu\text{l}$ （Stab4%，Seg19%，Lym43%，Mo34%）。骨髓はdry tap気味（生検で軽度の線維化あり）で赤芽球系9.5%，顆粒球系21.5%，単球36.5%，組織球（一部は血球を貪食）15.5%であった（図1-b）。入院後の経過を図2-bに示す。入院後黄疸（T.B.4.3mg/dl，D.B.3.4）が現れ，さらに高Ca血症（7.1mEq/l）とDIC（FDP $24\mu\text{g/ml}$ ，フィブリノーゲン98mg/dl）も出現し全身状態は極度

に悪化した。骨髓所見よりMHと診断し直ちにTHP-adriamycin, cyclophosphamide, vincristineを投与した。その結果肝は縮小し触れなくなったが黄疸は増強（T.B.14.8mg/dl，D.B.14.5）した。その後黄疸は軽減し血小板数は回復したが第2回目の化学療法後高熱が持続し大量の消化管出血を来し1988年12月死亡した。

〔症例3〕61歳，女。1988年10月熱発し近医で抗生物質を投与され解熱した。その後もしばしば熱発が見られ高度の貧血（Hb5.8g/dl）のため近医へ入院した。骨髓穿刺がなされ異常細胞が見られたため、当センターへ転院した。表在リンパ節腫脹なし。肝脾腫なし。RBC $334 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Hb9.3g/dl，Ret38%，PLT $15.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，WBC $6000/\mu\text{l}$ （Meta1%，Stab8%，Seg46%，Ba1%，Lym25%，Mo18%，リンパ球様異常細胞1%）。骨髓は正形成（NCC $16 \times 10^4/\mu\text{l}$ ）で赤芽球系7.8%，顆粒球系35.0%，単球11.6%，組織球（一部は血球を貪食）2.2%，リンパ球様異常細胞35.2%であった（図1-C）。LDH804WU，

2c

CRP6(+). 腹部超音波検査でリンパ節腫脹なし。入院後の経過を図2-Cに示す。リンパ節腫脹は見られないが骨髄の異常細胞をリンパ腫の浸潤細胞と考え本例を悪性リンパ腫と診断した。CHOP療法を施行し、その結果解熱し全身状態は著明に改善した。骨髄の異常細胞も消失し寛解状態になった。しかし、1989年4月発熱、LDHの上昇、骨髄に異常細胞の再出現を認めた。間質性肺炎様陰影を伴う呼吸困難も現れ(PaO_2 53.4mmHg)、汎血球減少、血尿、消化管出血を来し1989年10月死亡した。

以上3例の臨床像の要約を表1に示す。3例とも全経過を通して白血化はみられなかった。

2. 病理解剖所見

3症例とも肉眼的に腫瘍性病変を認めず、リンパ節腫脹もみられなかった。症例1, 2, 3の組織像をそれぞれ図5, 6, 7に示す。症例1では大細胞型リンパ腫の腫瘍細胞に類似した細胞がび漫性に肺(図5-a,b,c)、腎、副腎、脾、甲状腺、下垂体(図5

-d)、十二指腸に浸潤しており、特に小血管内への浸潤が顕著であった。症例2では症例1と類似の細胞が肝(図6-a,b)、脾(図6-C)、骨髄、肺、腎、直腸にび漫性に浸潤していた。症例3ではやはり同様の細胞が肺、脾、骨髄(図7-a,b)、腎(図7-c)、副腎、肝、脾、胃、甲状腺、心、卵巣にび漫性に浸潤していた。免疫染色で3例とも異常細胞はMX-PanB(L26)陽性(図5-c, 図6-b, 図7-b)でMT-1, Lysozyme, S-100蛋白は陰性であった。なお、症例3の骨髄と脾に著明な血球貪食性組織球の過形成がみられた。症例2と3のリンパ節に限局性の異常細胞浸潤を認めた。

考 察

著者らの3症例はMH様病像で発症し、剖検時には、肺、肝、腎などの諸臓器にMX-PanB陽性の異常細胞がび漫性に浸潤していた。臨床経過からみてウイルス感染症や膠原病は考えにくく、Bリンパ球

図3 症例1の呼吸困難時の胸部レ線像
間質性肺炎様の陰影を認める。

図4 症例1の肺生検組織像 (H&E, ×400)
中央に異常細胞の集簇が見られる。

図5 症例1の剖検組織像

a : 肺 (H&E, ×200), b : 肺 (H&E, ×1000), c : 肺 (MX-PanB 染色, ×200),
d : 下垂体 (H&E, ×400)

に特異性が高い単クローン性抗体 MX-PanB (L26)¹¹⁾が陽性であることから3症例はB細胞リンパ腫と考えられる。3例とも全経過を通して表在リンパ節の腫脹を認めなかった。初診時の骨髓に血球貪食性組織球が多数見られたため、症例1と2をMHと誤診した。悪性リンパ腫にMH類似のreactive histiocytosisを伴うことは既に知られておりJaffeら¹²⁾, Rubinら¹³⁾, Kuratsuneら¹⁴⁾の報告がある。渋谷ら¹⁵⁾もMH様病像を示し剖検で malignant angioendotheliomatosis と診断された症例を報告しているが、この例は後にMoriら¹⁶⁾によって免疫組織化学的検討の結果、B細胞リンパ腫であることが明らかにされた。以上よりB細胞リンパ腫の中には節外性に腫瘤を形成することなく、び漫性に臓器に浸潤増殖し、しばしばreactive histiocytosis

を伴うためにMHと誤り易いsubtypeが存在すると思われる。

悪性リンパ腫にreactive histiocytosisを伴う機序についてJaffeら¹²⁾はリンパ腫細胞から産生されるリンフォカインが単球・組織球を活性化するのであろうと述べており、in vitroの実験でその考えを支持する成績を得ている¹⁷⁾。ただ彼らはTリンパ球由来のリンフォカインを想定しておりB細胞リンパ腫に伴うhistiocytosisを説明するにはもう少し複雑な機序を考える必要があると思われる。

一般に感染症などに伴うreactive histiocytosisでは組織球の貪食の程度が強く組織球は数多くの血球を貪食している⁵⁾。しかし、著者らの3症例では図1に示したごとく組織球の一部が1個の血球を貪食している程度であった。同じreactive histiocytosis

a

b

c

図6 症例2の剖検組織像

a : 肝 (H&E, ×400), b : 肝 (MX - PanB 染色, ×400), c : 脾 (H&E, ×100)

a

b

c

図7 症例3の剖検組織像

a : 骨髄 (H&E, ×400), b : 骨髄 (MX - PanB 染色, ×400), c : 腎 (H&E, ×200)

表1 Summary of Clinical Features of Three Cases

	Case 1	Case 2	Case 3
Age / Sex	60 / F	75 / M	61 / F
Initial symptoms	fever, dyspnea	fever, jaundice	fever
Physical signs :			
Lymphadenopathy	(-)	(-)	(-)
Splenomegaly	(+)	(-)	(-)
Hepatomegaly	(+)	(+)	(-)
Peripheral blood	anemia	pancytopenia	anemia
Bone marrow :			
Cellularity	hypo	? (dry tap)	normo
Monocyte	9.6%	36.5%	11.6%
Histiocyte	1.8%	15.5%	2.2%
Hemophagocytosis by histiocyte	(+)	(+)	(+)
Lymphoma cell	0%	0%	35.2%
LDH * (WU)	4,190	690	800
Ferritin # (ng/ml)	not done	7,200	7,000
CRP	0.5 (+)	4 (+)	6 (+)
EB•VCA IgG	40x	10x	40x
EB•EA-DR IgG	less than 10x	less than 10x	less than 10x
EB•EBNA	40x	10x	40x
Clinical diagnosis	Malignant histiocytosis	Malignant histiocytosis	Malignant lymphoma
Treatment & Response	CHOP Remission	VEP-THP No response	CHOP Remission
Survival(months)	26	3.5	12

* normal values: less than 400, # normal values: 3-250

でありながら、食食能に強弱が見られる理由は不明であるが、MHでは組織球のhemophagocytosisは軽度であり、reactive histiocytosisでは高度なので両者は鑑別できるとの主張⁵⁾⁷⁾は単純化し過ぎており、やはり組織球の形態のみで両者を区別することは無理と思われる³⁾¹⁸⁾。

著者らは確かな病理診断を欠いたまま抗癌剤による治療に踏み切った。それが患者を助ける最善の方法であると考えたからである。その結果は表1に示す如くで症例1では26カ月の生存期間を得た。もし診断が不確かであるとの理由で治療を行わなかったら患者はその時点で死んでいたであろう。MH様病像を示す患者に限らず努力の甲斐なく診断が付かない患者は存在する。その場合もし臨床家が抗癌剤の

投与で患者を救命できるかも知れないと思ったら勇気を出して決断すべきである。臨床家は自分の判断が誤った場合の非難を恐れてためらうが本来臨床的判断は病理診断に優先するものであり、患者を助けるための決断は、たとえ結果として成功しなかったとしても不決断による患者の死に比べれば遙かに価値があると思うのである。

謝 辞

有益なる御意見を賜りました北里大学病理学教室 岩渕啓一先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Scott RB, Robb-Smith AHT: Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* ii: 194-198 1939
- 2) Rappaport H: Malignant histiocytosis. Tumors of the hematopoietic system Armed Forces Institute of Pathology Washington, DC pp49-63 1966
- 3) 酒井力, 高木敏之, 小黒昌夫, 桑原竹一郎, 丸山孝士: 強い溶血性貧血と高Ca血症を伴った Malignant Histiocytosis—症例報告と文献の考察—. *日血会誌* 50: 1347-1357 1987
- 4) Weiss LM, Trela MJ, Cleary ML, Turner RR, Warnke RA, Sklar J: Frequent immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in "histiocytic" neoplasms. *Am J Pathol* 121: 369-373 1985
- 5) Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH, Simmons RL, Brunning RD: Virus-associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 44: 993-1002 1979
- 6) Shreiner DP: Acute lymphoblastic leukemia terminating as histiocytic medullary reticulosis. *JAMA* 231: 838-840 1975
- 7) Reiner AP, Spivak JL: Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine* 67: 369-388 1988
- 8) Salyer J, Craven CM: Malignant histiocytosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *Arch Pathol Lab Med* 114: 376-378 1990
- 9) James LP, Stass SA, Peterson V, Schumacher HR: Abnormalities of bone marrow simulating histiocytic medullary reticulosis in a patient with gastric carcinoma. *Am J Clin Pathol* 71: 600-602 1979
- 10) Prokocimer M, Inbal A, Gelber M, Shohat B, Basat MB, Shaklai M: Hemophagocytosis simulating malignant histiocytosis: A terminal event of the myelodysplastic syndrome. *Acta Haemat* 74: 164-167 1985
- 11) Ishii Y, Takami T, Yuasa H, Kikuchi K: Two distinct antigen systems in human B lymphocytes: Identification of cell surface and intracellular antigens using monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol* 58: 183-192 1984
- 12) Jaffe ES, Costa J, Fauci AS, Cossman J, Tsokos M: Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. *Am J Med* 75: 741-749 1983
- 13) Rubin M, Rothenberg SP, Panchacharam P: A histiocytic medullary reticulosis-like syndrome as the terminal event in lymphocytic lymphoma. *Am J Med Sci* 287: 60-62 1984
- 14) Kuratsune H, Machii T, Aozasa K, Ueda E, Tokumine Y, Morita T, Tagawa S, Taniguchi N, Inoue R, Kitani T: B cell lymphoma showing clinicopathological features of malignant histiocytosis. *Acta Haemat* 79: 94-98 1988
- 15) 渋谷彰, 斉藤棋一, 田中茂, 高梨利一郎: Malignant Angioendotheliomatosis の一例—悪性組織球症に関連して—. *日網会誌* 23: 197-205 1983
- 16) Mori S, Itoyama S, Mohri N, Shibuya A, Hirose T, Takanashi R, Oshimi K, Mizoguchi H, Epstein AE: Cellular characteristics of neoplastic angioendotheliosis. An immunohistological marker study of 6 cases. *Virchows Arch A* 407: 167-175 1985
- 17) Simrell CR, Margolick JB, Crabtree GR, Cossman J, Fauci AS, Jaffe ES: Lymphokine-induced phagocytosis in angiocentric immunoproliferative lesions (AIL) and malignant lymphoma arising in AIL. *Blood* 65: 1469-1476 1985
- 18) Horny HP, Inniger R, Kaiserling E, Busch FW: Hemophagocytic syndrome. Differential diagnostic aspects in a case of well-differentiated malignant histiocytosis. *Path Res Pract* 183: 80-85 1988