皮膚 B 細胞リンパ腫

皮膚 B 細胞リンパ腫の 1 例

石田 久哉* 三摩 宏* 桑原 広昌*
石黒 和守* 熊切 正信* 上田 恵一*

Summary

We report a case of cutaneous B cell lymphoma in a 29-year-old male. About one and half years before consultation, he noticed firm and red colored nodules on his left knee.

Histopathological examination revealed a dense infiltrate of large lymphoid cells with mitotic figures in the dermis. In an immunohistochemical study, most of these cells were found to be positive for CD20. Southern blot analysis demonstrated rearranged bands in the immunoglobulin heavy-chain gene. On physical examination lymph node swelling was not noted. CT and Ga scintigraphy showed no evidence of metastasis. The patient was diagnosed as having malignant lymphoma of the diffuse, large cell type by REAL classification associated with cutaneous B cell lymphoma, stage 1A, by Burg's staging.

Excision of the lesion with a 2cm margin was performed followed by local irradiation with a total dose of 30Gy.

Key words : Cutaneous B cell lymphoma, Malignant lymphoma,
Diffuse large B-cell lymphoma

はじめに

皮膚に生じる悪性リンパ腫は多くがT細胞リンパ腫であり、皮膚原発のB細胞リンパ腫は少ない。しかも皮膚原発のB細胞リンパ腫の分類・治療は未だ確立されていない。今回、我々は比較的若年者の左膝外側部に生じた皮膚B細胞リンパ腫の1例を経験したので報告するとともに、治療法について若干の文献的考察を行った。

症 例

患 者：29 歳，男性，福井県丸岡町生まれ，建設業

初 診：平成 9 年 7 月 8 日

主 訴：紅色の結節

家族歴：父に高血圧，兄に喘息あり

既往歴：20 歳頃からアレルギー性鼻炎あり

現病歴：平成 8 年の初め頃から左膝外側部に小結節が生じた。特に自覚症状がないため放置していたが，最近急に増大してきたため当科を受診した。同部を虫に刺された記憶はなかった。

* Hisaya ISHIDA, Hiroshi MIMA, Hiroaki KUWAHARA, Kazumori ISHIGURO, Masanobu KUMAKIRI, Keiichi UEDA：福井医科大学皮膚科

現 症：左膝外側部に2.5×2cmの範囲で紅色結節が3個融合してみられた。結節は弾性硬で軽い圧痛があった。また、結節から連続して、膝窩側に線状の淡い紅斑がみられた(図1)。全身の表在リンパ節は触知しなかった。

病理組織学的所見：表皮は表皮突起が平坦化している。病変は主に真皮にあり、一部皮下脂肪織にかけて、びまん性に、あるいは結節状に密な細胞浸潤がみられる。一部にリンパ濾胞様の構造がある。表皮内には浸潤細胞はなく、表皮との間にgrenz zoneがみられる(図2)。浸潤細胞はリンパ球、形質細胞と、大型の異型細胞から成っている。異型細胞は大型の空胞状の核を持ち、1個から2個の明瞭な核小体がみられた。その中には核に切れ込みをもつものがあった。多数の核分裂像も認められた(図3)。

結節の膝窩側にみられた線状の紅斑の部分では血管周囲性に密な細胞浸潤がみられた。細胞

はほとんどがリンパ球であり、大型の細胞はなかった。

免疫組織学的所見：皮膚切除組織のホルマリ固定パラフィン包埋切片をLSAB法を用いて各種のモノクローナル抗体で染色した。大型の細胞はCD20(L-26)に陽性(図4)、CD45RA(MB-1)、CD45RO(UCHL-1)、CD43(MT-1)、CD30(Ber-H2)、EMA(E29)に陰性。免疫グロブリンはすべて陰性で、PCNA(PC10)は大型細胞の大部分に陽性、bcl-2(124)、p53(DO-1)は陰性であった。結節の膝窩側にみられた線状の紅斑の部分ではリンパ球はCD45RO陽性細胞が主体であった。

図1．初診時現症
左膝外側部の紅色結節

図2．H.E.染色，弱拡大像
真皮から皮下脂肪織にかけて、びまん性に密な細胞浸潤がみられる

図3．H.E.染色，強拡大像
大型で空胞状の核を持つ異型細胞がみられる

図4．免疫組織化学
大型の異型細胞はCD20(L-26)に陽性である

遺伝子解析：株式会社 SRL 社に依頼し、手術時に切除した皮膚組織から抽出した DNA を制限酵素で処理し、サザンブロット法による DNA 解析を行ったところ、免疫グロブリン H 鎖遺伝子 (JH) にモノクローナルな再構成を示すバンドを認め (図 5), T 細胞受容体 β 鎖遺伝子 (C β 1) には再構成バンドを認めなかった。

検査所見：血算正常、肝機能・腎機能正常、AIP, LDH, Ca, フェリチンも正常範囲であった。sIL-2R は正常、CRP は陰性、IgG, IgA は正常、IgM は 499mg/dl, IgE は 215IU/ml で高値であった。HTLV-1 抗体陰性、HIV 抗体陰性であり、EB ウイルス抗体価は VCA-IgM・IgA 陰性、VCA-IgG 80 倍、EBNA 陰性、EADR-IgG・IgA 陰性で、最近初感染した可能性を示す結果であった。ツ反は中等度陽性であった。

術前に行った胸腹部 CT, Ga シンチグラフィにはいずれも異常所見はなかった。骨髄穿刺にも異常所見はなく、耳鼻咽喉科学的にも悪性リンパ腫を疑わせる所見はなかった。

診断および治療経過：外来での生検にて悪性リンパ腫が疑われたため、上記のような全身検索を行った。しかし、他の臓器に原発巣や転移巣を疑わせる所見がなかったため、10月13日に入院し、紅斑の部位を含めた病変部から周囲 2cm の範囲を、筋膜上で切除し植皮した。切除標本の解析および全身検索の結果から皮膚原発 B 細胞リンパ腫の diffuse, large cell type であ

り、Ann Arbor 分類で stage I E, Burg ら¹⁾ の分類で stage I A と診断し、病巣切除後の局所に電子線を 30Gy (9MV, 2Gy $\times$ 15 回) 照射し、経過観察中である。平成 10 年 2 月と 4 月に行った胸腹部 CT, Ga シンチグラフィでは異常所見はなく、現在までのところ、再発や転移の所見は認められていない。

考 案

これまでの皮膚原発の悪性リンパ腫、特に B 細胞リンパ腫は、主に節性リンパ腫で使用されてきた診断名、臨床病期を用いており、その診断名、臨床病期に基づいて、主に化学療法・放射線療法・手術療法の中から治療法が選択されてきた。一般的には非ホジキンリンパ腫の予後は臨床病期よりも病理組織型に大きく依存しているといわれている。自験例は REAL 分類に従うと diffuse large B-cell lymphoma に分類される。下山ら²⁾ は全身の B 細胞リンパ腫を検討し、臨床病期、原発臓器、病理組織型によって 5 段階の risk group に分けている。これによると皮膚に原発したもの、diffuse large cell type は、たとえ病期が I であっても、risk group で high-1 に分類され、予後不良群とされる。また、大慰ら³⁾ によって示された非ホジキンリンパ腫の治療方針では病期が I であっても diffuse, large cell type は Working Formulation による病理組織分類上 Intermediate grade になるため、多剤併用療法と放射線療法が必要であるとされている。しかし、皮膚原発の悪性リンパ腫は節性リンパ腫とは異なった点が多いことから、1997 年に EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) から皮膚原発悪性リンパ腫の新しい分類が報告された⁴⁾。この分類では、診断時から 6 ヶ月間経過した時点で皮膚以外の節外性病変の出現を認めないものを皮膚原発悪性リンパ腫と定義した上で、皮膚原発 T 細胞リンパ腫と皮膚原発 B 細胞リンパ腫をそれぞれに分類している。自験例は下肢に限

図 5. サザンブロット法による DNA 解析結果
免疫グロブリン H 鎖遺伝子 (JH) にモノクロー
ナルな再構成を示すバンドを認める

局した大型のB細胞から成る腫瘍であることから、EORTC 分類にあてはめると、large B-cell lymphoma of the leg に分類できると考えられる。そして、large B-cell lymphoma of the leg の治療には、孤立性あるいは限局性皮膚病変であれば放射線療法を奨めている。

最近の本邦における皮膚科関連の報告では、EORTC 分類に触れたものはまだ少なく、皮膚B細胞リンパ腫の治療については、皮膚のみに生じ、他臓器に病変がみつからない時には、病変が単発性か多発性かを重視する傾向があり、単発性の場合には化学療法は行わず局所的な治療のみを行っている報告も多い。白鳥ら⁵⁾が本邦の皮膚B細胞リンパ腫の治療法を集計したところ、多発性腫瘍ではほとんどが化学療法を行っているのに対して単発性腫瘍では3分の1以上(10/27)で化学療法は行われず、放射線療法や手術といった局所的な治療のみが行われていた。これまでのところ、本邦では皮膚B細胞リンパ腫の治療方針に関してはまだ確立されたものはない。また、我々の施設でも、これまで皮膚に単発したB細胞リンパ腫の治療経験がない。第96回日本皮膚科学会総会・学術大会で城野と岩月によって作成された皮膚のリンパ腫および白血病；診断と治療の標準化によると、単発性皮膚腫瘍でリンパ節浸潤、内臓病変のないBurgら¹⁾の分類上stage I Aの場合の治療法は外科切除、電子線照射とされている。今回、

自験例に対して、我々はこの治療指針を参考にし、さらに、患者がまだ若いことから、化学療法による二次性悪性腫瘍の生じる危険性⁶⁾⁷⁾も考え、外科切除と電子線照射という方法を選択した。今後、慎重に経過を観察していく必要があると考えている。

文 献

- 1) Burg, G., Kerl, H., Przybilla, B., et al. : Some Statistical Data, Diagnosis, and Staging of Cutaneous B-cell Lymphomas. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 10 : 256-262, 1984.
- 2) 下山正徳, 太田和雄 : Bリンパ腫の予後因子と治療. *日網内系会誌*, 27 : 329-342, 1987.
- 3) 大槌泰亮 : Hodgkin 病, Non-Hodgkin リンパ腫の治療法の選択の原理. *内科*, 68 : 260-265, 1991.
- 4) Willemze, R., Kerl, H., Sterry, W., et al. : EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphomas : A Proposal From the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood*, 90 : 354-371, 1997.
- 5) 白鳥麻紀, 菊池新, 松本博子, 他 : 皮膚B細胞性リンパ腫の治療—自験7例の症例報告および本邦報告例70例の治療の検討. *臨皮*, 50 : 679-683, 1996.
- 6) Travis, L. B., Curtis, R. E., Boice Jr, J. D., et al. : Second Cancers Following Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer*, 67 : 2002-2009, 1991.
- 7) 鶴池直邦 : 二次性AML/MDS. *血液・腫瘍科*, 29 : 306-316, 1994.