Large cell transformation病巣が先行しHodgkin病と誤認された菌状息肉症

新井 栄一¹ 茅野 秀一¹ 廣瀬 隆則¹ 清水 道生¹
倉持 朗² 鈴木 正² 土田 哲也²

¹埼玉医大病理, ²同皮膚科

Large cell transformation of mycosis fungoides misdiagnosed as Hodgkin's disease

Eiichi ARAI¹, Hidekazu KAYANO¹, Takanori HIROSE¹, Michio SHIMIZU¹, Akira KURAMOCHI², Tadashi SUZUKI², Tetsuya TSUCHIDA²

Department of Pathology¹ and Dermatology², Saitama Medical School

A 66-year-old male noticed erythemas on his thigh 16 years ago and later he noticed generalized erythemas 7 years ago. They were clinically diagnosed as asteatic eczema. He had an axillary subcutaneous tumor sized 10 × 5cm, which was histologically diagnosed as an acute inflammatory process. Because the tumor had persisted, it was resected and showed a proliferation of large cells, which led to a diagnosis of Hodgkin's disease. Thereafter, generalized erythrodermatous lesions succeeded and an indurated erythema was newly formed in his left shoulder after chemotherapy (ABVD) and irradiation (40Gy). The lesions were biopsied and were diagnosed as mycosis fungoides (MF) showing large cell transformation. Retrospectively, the axillary subcutaneous tumor was reevaluated and the proliferation of large cells noted there was histologically similar to the latter one, thus diagnosed as MF with large cell transformation. [*Skin Cancer (Japan)* 2004 ; 19 : 167-172]

Key words : Mycosis fungoides, Large cell transformation, Hodgkin's disease

はじめに

Mycosis fungoides (MF) と他の悪性リンパ腫との区別を曖昧なものとする因子として、典型的MFが細胞学的に明らかなlarge cell lymphomaへとtransformationを示すことがあげられる。一般的にはlarge lymphoma cellがmicroscopic noduleを形成し、全浸潤細胞の25%を超えた場合にtransformしたと認められる。これらの腫瘍の約50%はCD30陽性のlarge cell peripheral T-cell lymphomaである。Primary cutaneous CD30 + anaplastic large T-cell lym-

phomaが予後良好なものが多いのに比し、transformationは予後不良を示唆する¹⁾。

今回我々はMFの存在が気付かれず、large cell transformation病巣が先行して病理学的診断に回され、それがHodgkin病と誤認され、現在までのところ治療によく反応している症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：66歳，男性

主 訴：右腋窩の腫瘍

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：以前より全身に紅斑が認められていたが、皮脂欠乏性湿疹との臨床診断のもとにステロイド剤の外用にて経過観察されていた。平成12年4月右腋窩に無痛性腫瘍が出現した。増大したため10月14日に埼玉医科大学血液内科を受診した。

初診時現症：右腋窩に10×5cm大の腫瘍を触知し、左腋窩リンパ節2×2cm大、両鼠径リンパ節2×2cm大の腫脹が確認された。

血液検査成績：CRPが2.0、末梢血分画にてneutrophilが88.2%と上昇し、リンパ球分画が8.6%と減少している以外には著変はみられなかった。

病理組織学的所見：初回生検が平成12年10月17日に右腋窩から施行され、acute inflammatory processと診断された。

治療と経過：右腋窩腫瘍性病変は経過観察していたが消退しないため、平成13年3月19日に全摘出された。病理組織学的に明らかなリンパ節構築は見出されず、皮下腫瘍と推定された。病変周囲には線維化がみられ、病変内への線維組織の進入や部分的には結節化も認められた(図1)。増生細胞は多形性、異型性に富む大型の細胞からなっていた。これらの腫瘍細胞は赤く著明な核小体と類円形核、やや好酸性の幅広い細胞質を有していた。これらの細胞には

Reed-Sternberg細胞に類似した細胞が多数認められた。また、好酸球浸潤を多数伴っていた(図2)。免疫染色にて大型異型細胞はCD30がびまん性に陽性で(図3)、CD15とLMP-1が一部に陽性であった。しかしながら、CD3およびCD4は大型細胞には陰性であった。以上の所見より、この時点ではclassical Hodgkin's disease, lymphocyte depletionと診断された。

Hodgkin病としてABVD療法(doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine)を6コースと局所放射線療法40Gyが施行され、寛解状態となった(図4)。

その後も全身皮膚にasteatosisを伴う紅斑が存在する紅皮症状態が継続しており(図5, 6),

図2. 図1の強拡大. 大型異型細胞にはReed-Sternberg様細胞も見出された(HE染色, ×60)

図1. Hodgkin病と誤認された右腋窩病変の低倍組織像(HE染色, ×2)

図3. 右腋窩病変に認められる大型異型細胞のCD30陽性所見(CD30, ×40)

図 4．ABVD療法後の右腋窩の所見．再発はみられない

図 5．Mycosis fungoidesの臨床像．前胸部および上腹部

図 6．Mycosis fungoidesの臨床像．背部

図 7．左鎖骨部の浸潤性紅斑

左肩に浸潤性紅斑が出現したため（図 7），平成 14 年 4 月 3 日に生検された。菌状息肉症を疑う像を背景に（図 8）大型異型細胞の集簇が見出された（図 9）。これらの腫瘍細胞は CD30（図 10）とともに CD3（図 11）と CD4（図 12）も陽性であった。CD15 と LMP-1 は陰性であった。

そこで，皮膚病変に関して詳細に尋ねたところ

図 8．左肩浸潤部の低倍組織像（HE 染色，×5）

図9. 左肩浸潤部の高倍組織像
大型異型細胞のcohesiveな増生を認める
(HE染色, ×40)

図10. 左肩浸潤部の大型異型細胞のCD30陽性所見
(CD30, ×40)

図11. 左肩浸潤部の大型異型細胞のCD3陽性所見
(CD3, ×40)

図12. 左肩浸潤部の大型異型細胞のCD4陽性所見
(CD4, ×40)

ろ, 16年前より大腿に紅斑が出現し, 7年前からは全身性に皮膚紅斑が広がり, 痒痒を伴っていたとのことであった。4月3日に皮疹を生検したところ, epidermotropismを示すとともに真皮浸潤は上層に軽度のみ認められ, 真皮中から下層への浸潤はなく, early stageのMFと考えられた(図13, 14)。しかしながら, cohesive noduleは示さないものの大型細胞を少数混じるところも認められた。なお, 5月8日に再生検し, サザンブロット法によるTCR β 1とTCRC β 1の遺伝子再構成を検索したが陰性であった。

図13. 菌状息肉症の低倍組織像 (HE染色, ×5)

図14. 菌状息肉症の高倍組織像 (HE染色, ×40)

治療はステロイド外用が選択され、皮膚病変は消退してきている。また、右腋窩の再発も認められず、表在リンパ節腫脹も消退し、現在までのところ経過良好である (図15)。

考 察

本例の特異な経過として、MFが以前より存在していたものの診断には至らず、large cell transformation部が先行して診断されたことがあげられる。MFの情報が得られていなかったために、右腋窩病変がHodgkin's diseaseと誤認された。右腋窩病変を見直してみると、大型異型細胞以外の小型細胞にも異型性が見出された。腫瘍細胞周囲のリンパ球は反応性であるというHodgkin病の特徴はみられず、また大型細胞自体の異型もHodgkin病としてはあまりに高度であった。

本例はMFにHodgkin病を伴ったものと解釈されていたが、MFのlarge cell transformationとの鑑別に際し問題となったのはCD3, 4の染色結果で、左肩の浸潤性紅斑病変はCD30に加えて、CD3, 4が陽性であり、右腋窩病変がCD30が陽性であるもののCD3, 4陰性とマーカー表現が異なっていたことである。この違いがseparate cellular originと考えた根拠であった^{2) 3)}。さらに、免疫酵素組織学的検索にて

図15. 臨床経過

CD3, 4が陰性なのに加えて、CD15およびLMP-1を軽度陽性がミスリードする誘因ともなったと考えられる。

しかしながら、マーカーのlossはリンパ腫においてはよく認められる所見であり、臨床病理学的に見直すと、large cell transformationを起こしたMFとして全体を捉える方が自然であると考えられた。

MF自体の生検組織診はearly stageの像を主体としていたが、少量ではあるもののlarge cellが散見されていた。そして、左肩の浸潤性紅斑ではlarge cellのcohesive noduleが見出された。MFにおけるlarge cell transformationの定義は「浸潤部の細胞の25%がCD30陽性のlarge cellからなるcohesive noduleが存在すること」であり、本例はこれに当てはまるものであった。しかしながら、臨床像を見直すと左肩と右腋窩以外にはtumor stageに相当する所見に乏しかった。また、右腋窩病変が臨床的にはリンパ節に生じた病変とも解釈される所見を呈していた。

本例はHodgkin病としての治療を受け、MFの紅斑性病変はステロイド剤の外用にて良好な経過を示している。MFのlarge cell transformationは予後不良であることが多いので慎重なfollow-upが必要と考えられる。

文 献

- 1) Wood GS : Benign and Malignant cutaneous lymphoproliferative disorders including mycosis fungoides. In : Knowles DM, ed, Neoplastic Hematopathology, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, p1183-1233
- 2) Bee CS, Blaise YP, Dunphy CH : Composite lymphoma of Hodgkin lymphoma and mycosis fungoides : previously undescribed in the same extracutaneous site. Leuk Lymphoma, 42 : 543-549, 2001
- 3) Sidwell RU, McLaughlin JE, Jones A, et al : Hodgkin lymphoma in a patient with mycosis fungoides : molecular evidence for separate cellular origins. Br J Dermatol, 148 : 810-812, 2003