白血化し死の転帰をたどった CD4+/CD56+hematodermic neoplasm の1例

福本 毅¹ 鬼木俊太郎¹ 松田 聡子¹ 山田 陽三¹
堀川 達弥¹ 錦織千佳子¹ 柴垣 亮² 大島 孝一³

¹ 神戸大学医学系研究科皮膚科学教室, ² しばがき皮膚科, ³ 久留米大学病理学教室

要旨 症例は、74歳男性。2004年12月に右大腿に紅班を自覚し、結節を伴うようになった。2005年6月に皮膚生検を行い、芽球様異型リンパ球の広範な皮膚への浸潤を認めた。この細胞は、免疫組織学的特殊染色ではCD4、CD56、CD123、TdTが陽性、cCD3、CD45RO、CD20、CD79a、TIA、LFA-1が陰性であった。遺伝子検査では、T細胞レセプター、免疫グロブリンH鎖の遺伝子再構成がなく、またEBウイルスのterminal repeatが認められないことよりCD4+/CD56+hematodermic neoplasmと診断した。CHOP療法6クールにて一旦完全に緩解を認めたが、5ヵ月後に、両大腿の皮膚とその所属リンパ節に再発を認めた。皮膚病変は外科的に切除した。その1ヵ月後には所属リンパ節への腫瘍細胞の浸潤、次に髄膜浸潤を認め、いずれも電子線照射を施行した。しかし、その後末梢血中への腫瘍細胞の白血化を認め、2006年10月に多臓器不全・脳幹部出血にて永眠した。

A case of CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm lapsing into leukemic stage

Takeshi FUKUMOTO¹, Shuntaro ONIKI¹, Satoko MATUDA¹, Yozo YAMADA¹, Tatsuya HORIKAWA¹, Chikako NISHIGORI¹, Ryo SHIBAGAKI², Koichi OSHIMA³

Division of Dermatology¹, Kobe University Graduate School of Medicine, Shibagaki Clinic², Department of Pathology³, Kurume University School of Medicine

A 74-year-old male recognized an erythema on his right thigh in December 2004, and it became an erythematous nodule in 6 months. A biopsy was performed in June 2005. Histopathologic analysis revealed diffuse proliferation of lymphoblastic cells in the dermis. By immunophenotyping, CD4, CD56, CD123, and TdT were positive, while cCD3, CD45RO, CD20, CD79a, TIA, and LFA-1 were negative. In genetic analysis, no T cell or B cell gene rearrangement was observed. Further, *in situ* hybridization showed no relationship with EB virus. We diagnosed the patient as having 'CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm'. Although combination chemotherapy was undertaken and complete remission was noted once, recurrence in the skin and in the regional lymph node was observed 5 months after the therapy. Simple resection and local radiation therapy were performed, respectively, but the disease invaded the bone marrow, and eventually lapsed into the peripheral blood stream, developing to the leukemic stage. Finally, the patient died of multiple organ failure and brainstem hemorrhage. [*Skin Cancer (Japan)* 2008; 23: 66-71]

Key words : CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm, CD 123, Plasmacytoid dendritic cell, Leukemic stage

はじめに

CD4+/CD56+hematodermic neoplasm は、1970 年台後半より報告が始まり、2001 年新 WHO 分類で Blastic NK-cell lymphoma で分類され、2005 年 WHO-EORTIC 分類において、Precursor hematologic neoplasm という範疇の中の CD4+/CD56+hematodermic neoplasm と命名された。男性優位に発症し、平均発症年齢は 60 歳台で皮膚原発であることが多く、髄膜浸潤や白血化を来しやすいことが知られており、予後が悪い疾患と考えられている。今回、我々は CHOP 療法 6 クール施行にて 1 度緩解し、その 5 ヶ月後に皮膚やリンパ節などに再発を認め、さらには髄膜浸潤を合併し、最後には白血化し死の転帰をたどった CD4+/CD56+hematodermic neoplasm の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：74 歳、男性

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：高血圧、胃潰瘍

現病歴：2004 年 12 月頃、右大腿伸側に紅色皮疹が出現し、2005 年 5 月下旬より、同部に皮下硬結も伴ってきたため、同年 6 月 9 日に近医皮膚科を受診した。皮膚生検にて悪性リンパ腫を疑われ、同年 6 月 21 日に当科を紹介受診し、精査加療目的にて同年 7 月 4 日入院した。

現 症 (図 1)：右大腿伸側に、手拳大の暗赤色皮下硬結があり、左肩・右背部にも母指頭大の紅斑性局面をそれぞれ 1 個認めた。表在リンパ節は触知せず、発熱・盗汗・体重減少も認めなかった。

入院時検査所見：WBC 4600/ μ l (seg 50%, lym 31%), RBC 396×10^4 / μ l, Hb 12.3g/dl, Ht 36.5%, Plt 24.2×10^4 / μ l, AST 14IU/l, ALT 9IU/l, ChE 279IU/l, LDH 137IU/l, γ -

GTP 13IU/l, ALP 305IU/l, LAP 46IU/l, BUN 12mg/dl, Cre 0.65mg/dl, TP 6.3mg/dl, Alb 3.3mg/dl, Na 140mEq/l, K 4.6mEq/l, Ca 8.7mg/dl, sIL-2R 564U/l, EBV-VCA IgG 40 倍, EBV-VCA IgM <10 倍, EBNA 40 倍, EA-DR IgG <10 倍, 抗 HTLV-1 抗体 陰性。

画像検査など：全身 CT/頭部 MRI：異常なし。心エコー：軽度の心嚢水貯留のみ。上部消化管内視鏡：萎縮性胃炎のみ。耳鼻咽喉科診察：特記すべきことなし。

骨髓生検：異常なし (浸潤する腫瘍細胞なし)。

皮膚病理組織像 (図 2 a, b)：表皮に著変なく、Grenz zone を介して真皮全層と脂肪織にかけてび漫性に稠密な腫瘍細胞の浸潤を認める。腫瘍細胞は中型で N/C 比が高く芽球様であり、多数の分裂像も散見される。

免疫組織学的特殊染色 (図 3 a, b, c, d)：CD4, CD56, CD123, TdT 陽性, cCD3, CD45RO, CD20, CD79a, TIA, CD3, LFA-1 は陰性。

皮膚組織フローサイトメトリー：CD4 49.8%, CD7 42.4%, CD56 97.7% (CD45 ゲーティング)。

遺伝子検査：TCR $\beta \cdot \gamma$ 鎖, IgH 鎖 rearrangement なし, EB virus の terminal repeat なし (Southern blotting 法)。In situ hybridization：EBER 陰性。以上より CD4+/CD56+hematodermic neoplasm と診断した。

入院後経過 (図 4)：診断確定後、CHOP 療

図 1. 2005 年 6 月入院時現症

図 2. a. HE 染色 ×12.5
表皮に著変なく、Grenz zone を介して真皮全層と脂肪織にかけてび慢性に稠密な腫瘍細胞の浸潤を認める
b. HE 染色 ×400
腫瘍細胞は中型で N/C 比が高く芽球様であり、多数の分裂像も散見される

図 3. a. CD4 陽性
b. CD56 陽性
c. CD123 陽性
d. TdT 陽性

a | b
c | d

図4. 経過表

法6クール施行し、皮疹は一旦緩解を認めたが、2006年5月中旬より顆粒球減少の持続を認め、骨髓異型性症候群（MDS）と診断された。ほぼ同時期に、右大腿内側部・左大腿伸側部皮膚に再発がみられ、それぞれ外科的に切除した。また、同年6月には、右鼠径部リンパ節にも腫瘍細胞の浸潤が認められ、これに対して電子線照射計50Gyを施行した。同年8月には多発脳神経麻痺が出現し、髄液検査にて腫瘍細胞の髄膜浸潤と診断し、症状緩和目的で全脳照射を計30Gy施行した。多発脳神経麻痺は一旦軽快したが、同月末より腫瘍細胞の白血化が確認された（末梢血フローサイトメトリーにて、CD4+/CD56+の腫瘍細胞を確認した。）同年10月に多臓器不全・脳幹部出血にて永眠された。

剖検所見：全身のあらゆる臓器（皮膚・骨髓・脳・肺・心臓・肝臓・腎臓・脾臓・全身のリンパ節）への腫瘍細胞の浸潤による多臓器不全。骨髓浸潤による脳幹部出血。

考 察

CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm は、米国 NIH の Jaffe らにより 1994 年に blastic NK-cell lymphoma という名称が提案されてか

ら¹⁾、2001 年の新 WHO 分類で blastic NK cell lymphoma と正式に分類され²⁾、2005 年の WHO-EORTC 分類で precursor hematologic neoplasm の範疇の CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm と改名された³⁾。現在までに腫瘍細胞は、CD123（インターロイキン 3 受容体アルファ）陽性であり、腫瘍細胞がインターロイキン 3 存在下で刺激を加えるとインターフェロンを産生し、同種ナイーブ T 細胞をヘルパー T 細胞タイプ 2 に分化できたことが報告されており、由来細胞として、plasmacytoid dendritic cell (pDC) の腫瘍化による白血病/リンパ腫と考えられている⁴⁾。しかし、生体内の pDC は CD56 陰性であり、この疾患の由来細胞の同定は未だ完全にはできておらず、今後の研究・疾患の蓄積が待たれる。

CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm の皮膚症状は、孤立性あるいは多発性に暗赤色の結節あるいは腫瘤を生じることが多く、潰瘍化は稀である。

病理組織像では、表皮向性はみられず、grenz zone の存在はほぼ必発である。また、血管中心性の細胞浸潤や血管破壊像は認めず、腫瘍細胞は単一の形態を持ち、個々の細胞は中～大型のリンパ芽球様細胞で、アズール顆粒は認めな

いことが特徴である。免疫組織学的特徴は、CD4+CD56+CD123+HLA-DR+CD3-CD45RO-CD20-CD79a-MPO-の表面形質を示し、*in situ* hybridization にてEBER陰性で、EBウイルスとの関連を否定できることも鑑別に有用である。加えて遺伝子検査では、T細胞レセプター、免疫グロブリンH鎖の遺伝子再構成がないこと、またEBウイルスのterminal repeatがないことが主な所見である。腫瘍細胞の染色体異常は幾つか報告されているが、特徴的な所見は分かっていない。

病理組織像と免疫組織学的特徴を加えて、鑑別を要する疾患を表1にあげた。いずれの疾患の腫瘍細胞もCD56陽性である。しかし、Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal typeとaggressive NK-cell lymphomaは、アズール顆粒とEBERが陽性であることより、また、Myeloid/NK-cell precursor acute leukemiaはMPOが陽性であり、末梢血中に腫瘍細胞を認めることより除外できる。CD123は前述pDCの表面抗原であり、この疾患の重要なマーカーと考えられており、鑑別に有用である。本症例では、CD123が陽性であったこと、腫瘍細胞にアズール顆粒を認めず、EBERが陰性で、血中および骨髓にも腫瘍細胞を認めなかったことよりCD4+/CD56+hematodermic neoplasmと診断した。

CD4+/CD56+hematodermic neoplasmの治療は、おもに多剤併用化学療法や電子線照射が第一選択となることが多い。自験例も診断確定後、CHOP療法6クールにて一旦緩解を認めた。しかし、緩解後3ヵ月目には、骨髓異形成症候群を合併し、治療開始1年6ヵ月後、末梢血液中に腫瘍細胞を認め白血化が確認され、多臓器不全にて永眠となった。自験例のように、一旦治療効果を認め緩解した症例においても約80%以上で早期の再発することが多く、生存中央値は14ヵ月と、比較的予後の悪い疾患である⁵⁾。腫瘍細胞の髄膜浸潤や白血化が死因として今までの報告で多く認められており、その原因としては、多剤併用化学療法による正常骨髓細胞の破壊と腫瘍細胞の骨髓向性が考えられている。一方で、若年発症の場合は、骨髓移植や末梢血幹細胞移植にて完全緩解を維持する症例も報告されている⁶⁾⁷⁾。しかし、CD4+/CD56+hematodermic neoplasmの好発年齢は比較的高齢であり、移植の適応となる症例が少ない。よって今後は、骨髓非破壊的造血幹細胞移植など骨髓抑制などの副作用が少ない治療法や、CD123抗原をターゲットとする、表面抗原特異的キメラモノクローナル抗体療法の開発、さらにはフルダラビンなどのような新しい抗癌剤の発見などが待たれる。その為にも、診断・治療法の確立に向けて、今後の症例の蓄積が必要

表 1. CD56 陽性の鑑別疾患

	CD4 ⁺ /CD56 ⁺ hematodermic neoplasm	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	Aggressive NK-cell lymphoma	Myeloid/NK- cell precursor acute leukemia
アズール顆粒	-	+	+	-
CD4	+	-	-	+/-
CD123	+	-	-	+/-
MPO	-	-	-	+
EBER	-	+	+	-
CD56	+	+	+	+

と考える。

本症例は第23回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会（2007年5月12日，新潟市）で発表した。

文 献

- 1) Jaffe ES : Classification of natural killer (NK) cell and NK-like T cell malignancies. *Blood*, 15 : 1207-1210, 1996
- 2) Fink-Puches R : Primary cutaneous lymphomas : applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large of patients. *Blood*, 99 : 800-805, 2002
- 3) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al : WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 105 : 3768-3785, 2005
- 4) Suzuki R, Nakamura S, Suzumiya J, et al : Blastic natural killer cell lymphoma/leukemia (CD56-Positive Blastic Tumor) : Prognostication and categorization according to anatomic sites of involvement. *Cancer*, 104 : 1022-1031, 2005
- 5) Chaperot L, Bendriss N, Manches O, et al : Identification of a leukemic counterpart of the plasmacytoid dendritic cells. *Blood*, 97 : 3210-3217, 2001
- 6) Petrella T, Bagot M, Willemze R, et al : Blastic NK-Cell Lymphomas (agranular CD4 + CD56 + Hematodermic Neoplasms). *Am J Clin Pathol*, 123 : 662-675, 2005
- 7) 前川武雄, 湧川基史, 菅谷 誠, 他 : 皮膚原発 blastic NK cell lymphoma : 1 例報告と過去の報告例 35 例のまとめ. *日皮会誌*, 112, 829-836, 2002