

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本皮膚科学会雑誌 (1996.04) 106巻4号:439～443.

MEPP療法が奏効した皮膚原発anaplastic large cell lymphomaの1例

伊藤康裕、山本明美、青木直子、伊部昌樹、中村哲史、浅野一弘、田村俊哉、松尾忍、飯塚一

MEPP 療法が奏効した皮膚原発 anaplastic large cell  
lymphoma の 1 例

伊藤康裕、山本明美、青木直子、伊部昌樹、  
中村哲史、浅野一弘、田村俊哉、松尾 忍、  
飯塚 一 \*

\* 旭川医科大学皮膚科学教室（主任 飯塚  
一教授）

別刷請求先：〒078

旭川市西神楽4線5号3-1-1

旭川医科大学皮膚科学教室

伊藤康裕

## 要 旨

57歳男。腹部の暗赤色腫瘍を主訴に来院した。組織学的に真皮全層から皮下組織にかけて大型で核の異型性に富む腫瘍細胞の増殖と、これらの腫瘍細胞に混じて多数の好中球の浸潤が認められた。腫瘍細胞はCD30(+), CD4(+), CD8(-), CD25(+), EMA(+), HLA-DR(+)を示し、anaplastic large cell lymphomaと診断した。腫瘍の摘出術を行ったが、その後、左胸部、頸椎、腰椎、仙骨部、肺野に次々に転移が認められた。放射線療法、化学療法を行い、特にミトキサントロンを含むMEPP療法が奏効した。

欄外見出し:anaplastic large cell lymphoma, MEPP療法

## はじめに

anaplastic large cell lymphoma は CD30 (Ki-1 抗原) 陽性の胞体に富む大型の異型性の強い特徴的な腫瘍細胞を示す悪性リンパ腫である<sup>1)2)</sup>。皮膚原発型は通常 T cell マーカーを有し、予後は比較的良好とされているが<sup>2)3)</sup>、わが国においては報告は少ない。今回われわれは皮膚に原発し、脊椎、肺野に次々に転移を示したが、強力な MEPP 療法と放射線療法の併用で完全寛解 (CR) を得ることができた anaplastic large cell lymphoma を経験したので報告する。また自験例は組織学的に最近 Mann らにより提唱された neutrophil-rich variant<sup>4)</sup> に相当すると考えられた。

## 症 例

患 者 53歳、男性。

初 診 平成5年8月27日。

主 訴 腹部の無症候性の暗赤色腫瘍。

既往歴、家族歴 特記すべき事なし。

現病歴 平成5年3月頃、腹部の約3 mm の無症候性隆起性病変に気づいた。放置していたところ徐々に増大し、平成5年8月富良野協会病院皮膚科を受診した。皮膚生検を施行し、悪性リンパ腫が疑われ治療及び全身精査のため当科に入院した。

現 症 腹部に径2.5cm大のドーム状に隆起した暗赤色の腫瘍を認める。表面は一部潰瘍化し、周辺には淡紅色の紅斑を伴っている（図1）。表在リンパ節は触知せず、肝脾腫もない。

入院時検査所見 血液一般検査で白血球数が $12470/\text{mm}^3$ （好中球67%、リンパ球23%好酸球3.5%、単球5%）と高値を示している。血液生化学検査、腫瘍マーカー、尿検査で異常を認め

ない。末梢血、骨髄にも異型リンパ球の出現はない。胸部 X 線写真、Gaシンチ、頭部 CT、胸腹部 CT では異常は認めない。抗 HTLV-1 抗体及び腫瘍組織中の HTLV-1 genome proviral DNA integration はいずれも陰性であった。また染色体検査でも異常は認めない。

病理所見：真皮上層から皮下組織にかけて腫瘍細胞の浸潤を認めるが、表皮向性はみられない。腫瘍細胞は大型で豊富な胞体を持ち、染色性は好酸性、好塩基性、淡明なものと同様々であった。核は楕円形、不整形やいびつな分葉を示すもの、多核なものなど多形性に富み、一部は Reed-Sternberg 細胞様の形態をとっていた。これらの多くは比較的大型で好酸性の明瞭な核小体を 1 から数個有し、核質は瀰漫性に好塩基性に染まるものが多いが、明るく抜けているものもみられた。異常な核分裂像も観察された。この他に多数の好中球の瀰漫性の浸潤と、軽度の好酸球、リンパ球の浸潤も認められた（図 2）。

免疫組織学的所見：凍結切片を用いた免疫組織化学法にはストレプトアビジン・ビオチンペルオキシダーゼ法（ニチレイキットを使用）を用い、アミノエチルカルバゾールにより発色させた。なお内因性ペルオキシダーゼはあらかじめ切片を3%過酸化水素水処理することにより不活化した。大型の腫瘍細胞はCD30陽性（図3）で、このほかCD25, HLA-DR, EMA, LCAで陽性所見を示した。またT cell マーカーでは UCHL-1, CD3, CD4 は陽性だが、CD8 は陰性だった。一方B cell マーカーCD19, CD20, CD21 はすべて陰性だった。またCD1a, CD15は陰性だった。以上よりT cell マーカーを有す anaplastic large cell lymphoma, neutrophil-rich variant と診断した。

Southern blot 法を用いた TCR  $\beta$ 、 $\gamma$  の遺伝子の再構成はいずれも陰性だった。

治療と経過 腹部の腫瘍に対して広範囲切除術後、cyclophosphamide, epirubicin, vincristine, prednisoloneによるCEOP療法を行った。しかしながら、その1週間後、左胸部に皮下腫瘍が出

現し、皮膚生検の結果、多数の好中球の浸潤を伴った、大型で核の異型性の強い腫瘍細胞の浸潤が認められ、腹部の腫瘍同様 anaplastic large cell lymphoma, neutrophil-rich variant と診断した。また同時期に右顎下部にも大豆大の結節を認めた。左胸部の腫瘍、右顎下部に対しては放射線照射を施行したところ腫瘍は著明な縮小を示した。10月初め頃から腰痛、上肢のしびれを訴えるようになりMRIを行ったところ頸椎、腰椎、仙骨部に転移と思われる high signal intensity を認めた。頸椎、腰椎、仙骨部に対しては放射線照射を行い、化学療法は epirubicin を adriamycin に変更してCHOP療法を施行した。放射線照射では腫瘍の縮小を認めるが、胸部CT上肺野に転移と思われる多発性の結節が認められ（図4）、化学療法には全く反応していないことが明らかになった。また腰部、仙骨部の痛みも増強し、ベッドからの起床や歩行もできず、上肢のしびれのため箸も使えない状態となった。そこで平成6年



2月から mitoxantrone, etoposide, cisplatin, prednisolone によるMEPP療法<sup>5)</sup>を2クール施行した。副作用として重篤な汎血球減少を認め、白血球は200/mm<sup>3</sup>まで低下したが、G-CSFの投与により回復した。化学療法後の胸部CTでは前回認めた多発性の結節の消失が認められ(図5)、MRI上でも頸椎、腰椎の圧迫骨折の所見はあるが、はっきりと転移と思える所見はなかった。平成6年5月からは etoposide, prednisoloneの内服によるEP療法を開始したが、約1カ月で白血球数が2190/mm<sup>3</sup>と低下したため中止した。現在、外来で経過観察中であるが再発、転移は認めない。

## 考 案

本症例は anaplastic large cell lymphoma と診断された。anaplastic large cell lymphoma は改訂 European American lymphoma 分類<sup>6)</sup>で peripheral T cell and Putative NK-cell neoplasm に分類され、CD30陽性の大型の異型性に富む腫瘍細胞を特徴とする

悪性リンパ腫である。年令的には成人と小児の2相性の分布を示し、リンパ節以外に皮膚、軟部組織、骨などを高率に侵す。予後は一般に不良であるが、皮膚原発のものは比較的良好と言われている<sup>3)</sup>。anaplastic large cell

lymphoma は原発性のほかに、他の悪性リンパ腫に続発するものがあり、この場合は予後不良の事が多い。

最近 Mann らは、自験例のような壊死を伴わない好中球浸潤の著明な anaplastic large cell

lymphoma を neutrophil-rich variant として報告し、通常の悪性リンパ腫では稀な特徴としてとらえている<sup>4)</sup>。好中球浸潤は一般に皮膚、肺などのリンパ節以外の組織で認められ、腫瘍細胞と好中球が入りまじった特徴的な組織像を呈する。自験例の組織像は彼らの記載によく合致していた。一方、anaplastic large cell lymphoma においてしばしば炎症細胞浸潤がみられるとの記載があり<sup>3)</sup>、neutrophil-rich variant の独立性に関しては今後の問題と考えられる。また自

験例でみられた末梢血の好中球増加も Mann らの報告 6 例中 2 例に認められており注目される。

鑑別すべき疾患として Hodgkin 病, mixed cellularity type と lymphomatoid papulosis, type A があげられる<sup>3)7)</sup>。前者については典型的な Reed-Sternberg 細胞が少ないにも関わらず CD30 陽性の大型な異型性に富んだ特徴的な腫瘍細胞が多数認められることから鑑別した。臨床的にも皮膚原発の Hodgkin 病は極めて例外的であり、過去に報告された症例は大部分が anaplastic large cell lymphoma に相当するものと考えられている。Lymphomatoid papulosis とは臨床的に大きな腫瘍として発症し、自然寛解傾向が認められないことから除外した。しかしながら lymphomatoid papulosis、Hodgkin 病および anaplastic large cell lymphoma の間には発症に関連性があるとする意見もあり<sup>4)8)</sup>、これら 3 者の組織学的な鑑別は今後もある程度の困難をとまなうものと予想される。自験例のマーカ-

検索は peripheral T cell として anaplastic large cell lymphoma の特徴によく合致した。TCR 遺伝子の再構成は  $\beta$ 、 $\gamma$ とも陰性であったが、一回のみの検索で、標本量が十分でなかった可能性もあり、本当に陰性であったかどうか断定できない。自験例は現時点でCRが続いており、今後の検討課題として残される。

皮膚を原発とする anaplastic large cell lymphoma の予後は、比較的良好と言われており、その場合通常EMA陰性と言われている<sup>3)</sup>。自験例においてはEMA陽性で皮膚を原発とした後、全身的に骨、肺野に次々に転移病巣が認められた。これらは放射線照射にはよく反応したものの、CEOP, CHOPといった通常の化学療法には全く反応が認められなかった。放射線照射量にも限界があり、自験例では mitoxantrone (以下MXT)を主力とするMEPP療法を選択した。MXTはanthraquinone系に属し、構造的には adriamycin と比較的近縁であるが、交差耐性に乏しく<sup>9)10)</sup>、また心筋毒性が少ないとされてい

る。有効率も non-Hodgkin lymphoma に対して同等かそれ以上と報告されている<sup>11)</sup>。本症例においても MEPP 療法 2 クールで肺野、脊椎の転移の消失が認められ、CR を得ることができた。また dose limiting factor としての白血球減少も G-CSF の投与で乗りきることができ、少なくとも自験例においては極めて有効と考えられた。改訂 European American lymphoma 分類によると、ある特定の lymphoma であっても組織学的な grade や臨床的な悪性度は症例によって異なることが有り得るとされている<sup>6)</sup>。自験例は EMA 陽性、末梢型 T cell マーカー陽性の皮膚原発 anaplastic large cell lymphoma, neutrophil-rich variant と診断したが、現時点でこの病型における好中球浸潤の発生機構や化学療法に対する反応性、予後についての評価は確定しておらず、今後の症例の蓄積が期待される。

## 文 献

- 1) Stein H, Mason DY, Gerdes J ,et al: The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells, Blood, 66:848-858,1985.
- 2) deBurin P, Beljaards R, vanHeerde P, et al: Differences in clinical behavior and immunophenotype between primary cutaneous and primary nodal anaplastic large cell lymphoma of T-cell or null cell phenotype, Histopathology, 23:127-135,1993.
- 3) Willemze R, Beljaards RC: Spectrum of primary cutaneous CD30(Ki-1)-positive lymphomoproliferative disorder, J Am Acad Dermatol, 28:973-980,1993.
- 4) Mann K, Hall B, Kamino H, Borowitz M,Ratech H: Neutrophil-rich, Ki-1 positive anaplastic large cell malignant lymphoma, Am J Surg Pathol, 19:407-416, 1995.
- 5) 大熨泰亮、林恭一、上岡博、他:Non-Hodgkin's lymphoma における salvage 法:mitoxantrone, etoposide, cisplatin, prednisolone 併用療法 (MEPP) の検討, 癌と化学療法,14:626-629,1987.

6) Harris N, Jaffe E, Stein H, et al: revised European–American classification of lymphoid neoplasms:a proposal from the international lymphoma study group , Blood, 84:1361–1392, 1994.

7) Leoncini L, Del Vecchio M, Kraft R, et al: Hodgkin’s disease and CD30–positive anaplastic large cell lymphoma continuons spectrum of malignant disorder, Am J Pathol, 137: 1047–1057, 1990.

8) Davis THMC, Miller–Cassman R, Balk SP, Kadin ME: Hodgkin’s disease, lymphomatoid papulosis,and cutaneous T–cell lymphoma derived from a common T–cell clone,N Engl J Med, 326:1115–1122, 1992.

9) 上岡博、上野邦夫、山根俊樹、他：造血器腫瘍に対する mitoxantrone の phase 2 study, 癌と化学療法 ,10:2399–2402, 1983.

10)小川一成，斎藤達雄，涌井昭，他：Anthraquinone 系新抗癌剤 mitoxantrone の phase 1 study, 癌と化学療法 ,8:1600–1603, 1981.

11)木村郁郎、大熨泰亮，正岡徹，他：Non–Hodgkin’s lymphoma における mitoxantrone,

cyclophosphamide, vincristine, prednisolone 併用療法  
(MCOP) と adriamycin, cyclophosphamide, vincristine,  
prednisolone 併用療法 (CHOP) の比較試験 (予  
報) 、癌と化学療法 ,13:2813-2819, 1986.



図 1 暗赤色の腫瘍

図 2 大型で胞体に富む異型性の強い腫瘍細胞。核小体は明瞭で 1 ～ 数個存在する。中央に Reed-Sternberg 様巨細胞を認める。腫瘍細胞に混じて多数の好中球を認める。

図 3 表皮直下に浸潤している腫瘍細胞の CD30 陽性所見

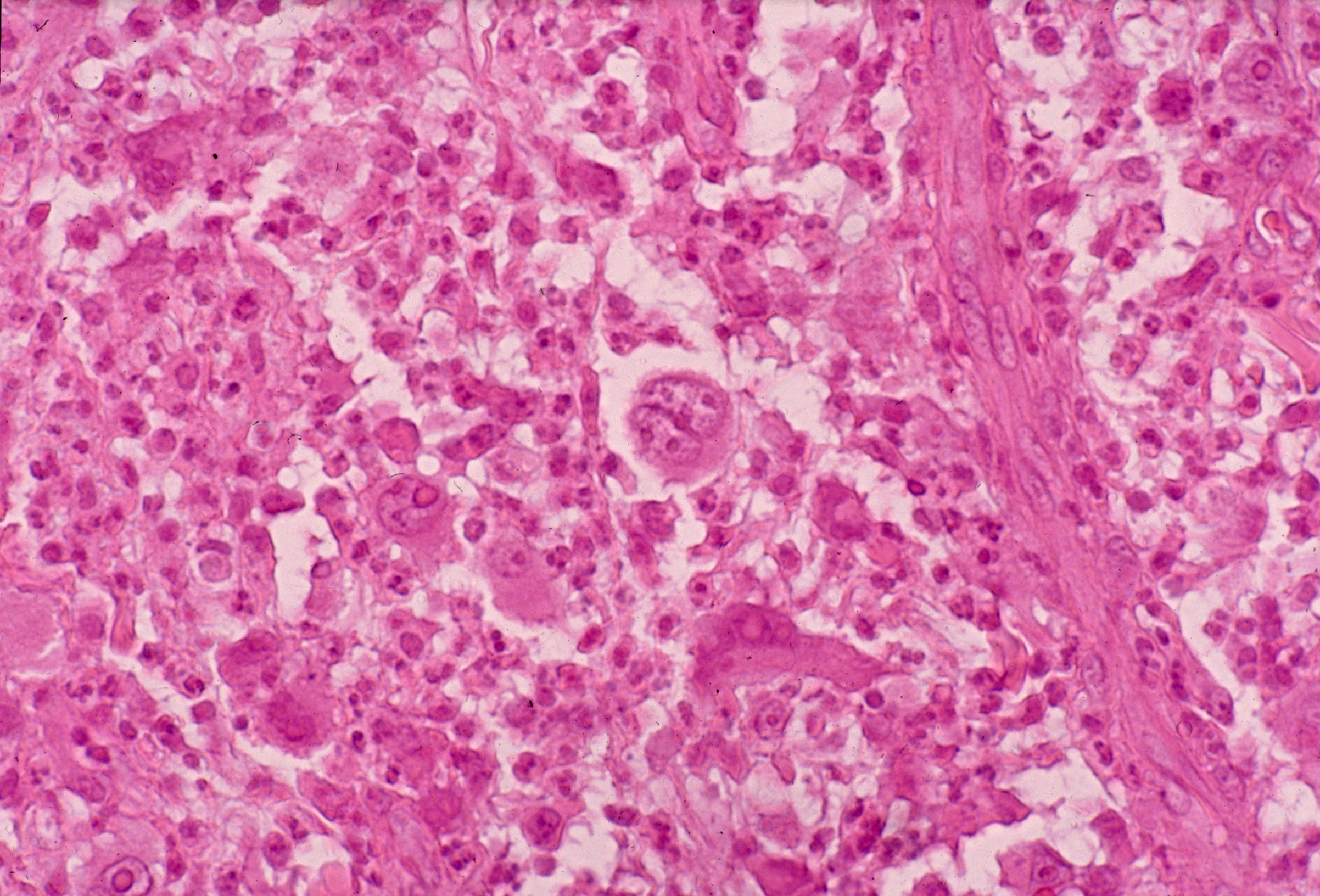
図 4 胸部 CT ( MEPP 療法前 ) 矢印に腫瘍を認める

図 5 胸部 CT ( MEPP 療法 2 クール後 ) 図 4 の腫瘍が消失している。

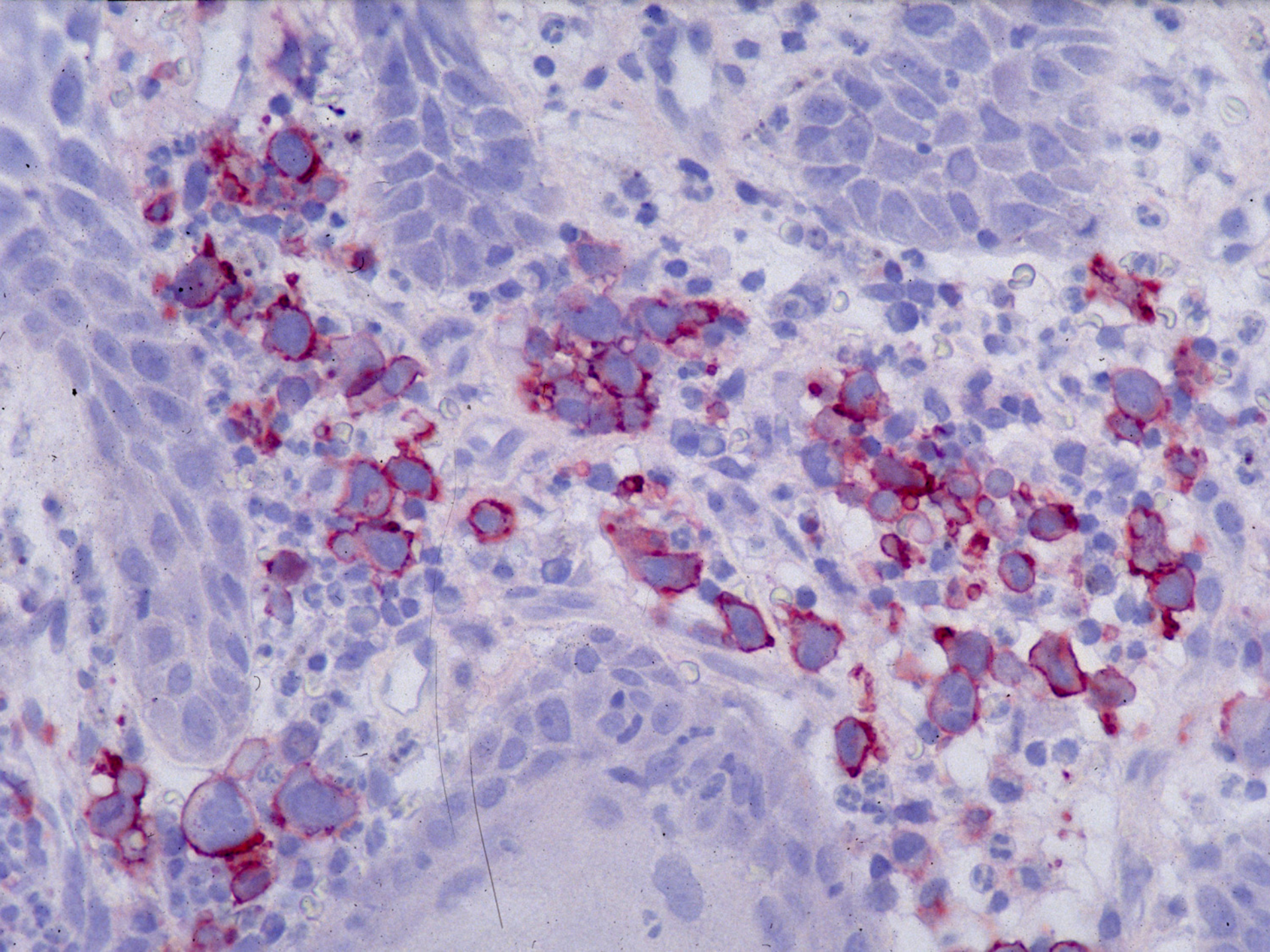






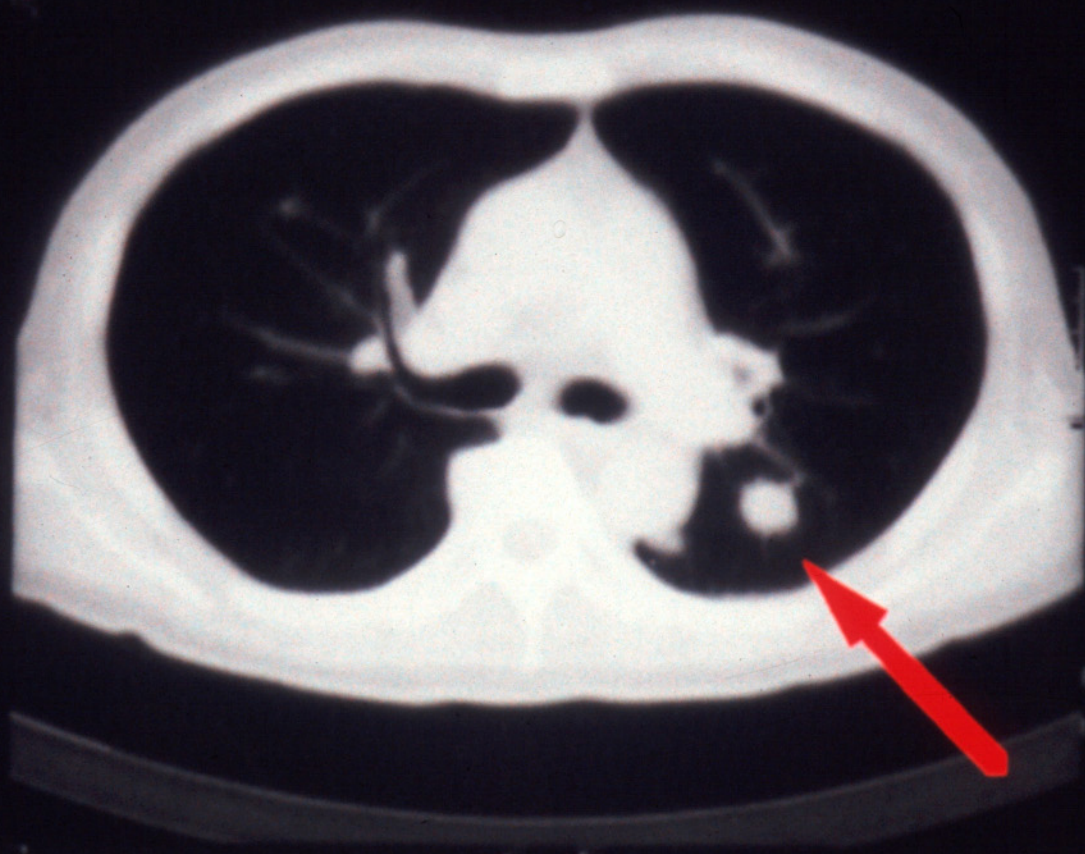








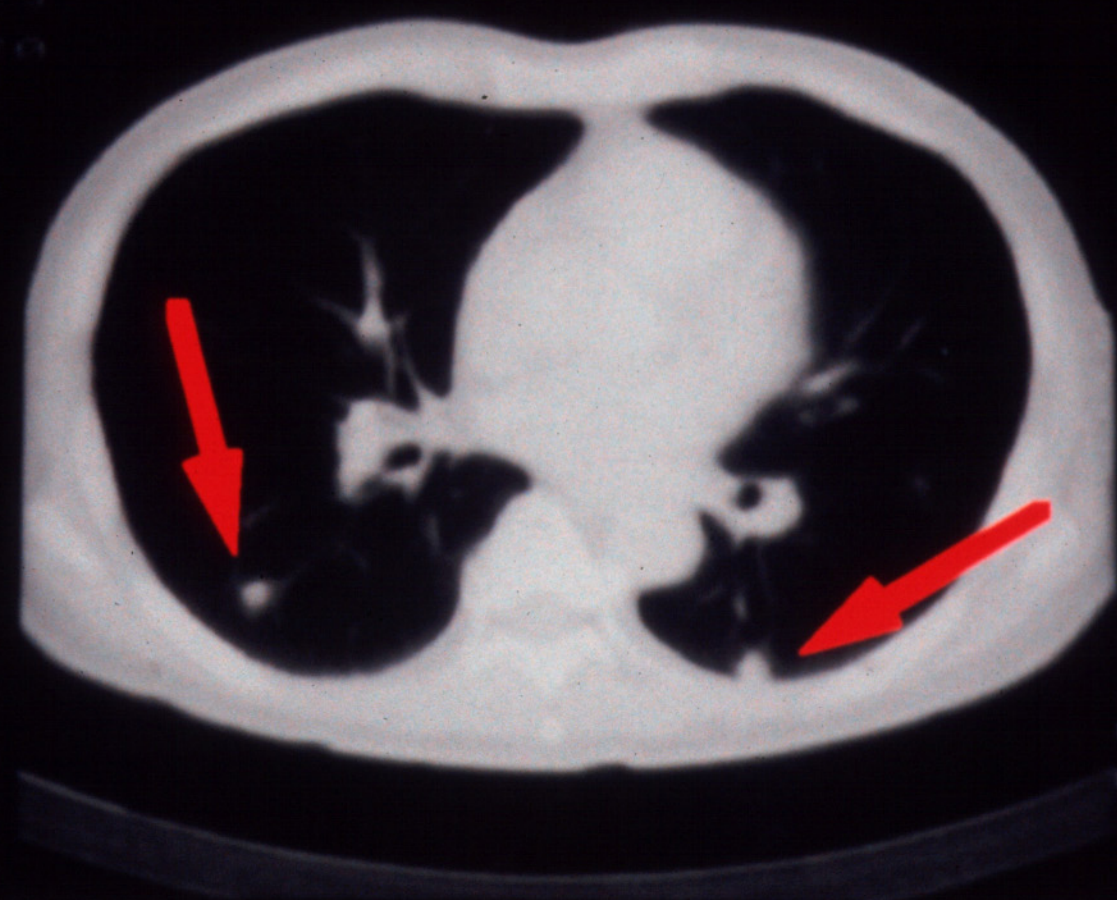
CTON 20510 M52 000 1201275  
25 JUN 94 FRONT  
14 22 19  
007 024  
500H 25



TI 3  
KV 125  
MA 20  
SL 8  
CT 0  
TE 28.7

1500  
500

CTON 20510 M52 000 1201275  
25 JUN 94 FRONT  
14 22 26  
007 029  
500H 30



1500  
500



