

心嚢ドレナージのみで消退傾向を示した心嚢水 Primary Effusion Lymphoma-like Lymphoma の1例

白石幸恵[†] 豊岡辰明 永田栄二 牧野謙二^{*} 田場 充 内藤慎二

IRYO Vol. 68 No. 1 (11-15) 2014

要 旨

Primary effusion lymphoma (PEL) は, body cavity-based lymphoma と呼ばれ, 腫瘍を形成することなく胸水や腹水, 心嚢水などの体腔液のみに lymphoma cell が出現するまれなリンパ腫である。その発症機構には human herpes virus 8 (HHV-8) の関与が指摘されているが, 近年わが国において HIV, HHV-8陰性の PEL-like lymphoma の報告が認められる。今回, 著明な心嚢水貯留が認められた PEL-like lymphoma の1例を経験した。症例は92歳, 男性。労作時呼吸困難を主訴に当嬉野医療センター入院となった。胸部レントゲンおよびCT検査にて著明な心嚢水貯留が認められ, 心嚢ドレナージを施行。心嚢水細胞診にて malignant lymphoma と診断した。全身画像精査にてリンパ節腫大や他臓器の腫瘍陰影が認められないため心嚢水に限局した lymphoma (PEL) と考えられ, また免疫染色で腫瘍細胞は HHV-8陰性であったことから PEL-like lymphoma が疑われた。PEL-like lymphoma の一部は, 体腔液のドレナージのみで寛解した報告があり, 本例もこれに一致するまれな症例であると考えられた。

キーワード 原発性浸出液リンパ腫, PEL 様リンパ腫, ヒトヘルペスウイルス8, エプスタイン・バールウイルス

はじめに

Primary effusion lymphoma (PEL) は, body cavity-based lymphoma と呼ばれ, 腫瘍を形成することなく胸水や腹水, 心嚢水などの体腔液のみに lymphoma cell が出現するまれなリンパ腫である¹⁾。human immunodeficiency virus (HIV) 感染などの免疫不全状態に発症することが多く, その発症機構に

は human herpes virus 8 (HHV-8) / Kaposi sarcoma herpes virus (KSHV) や Epstein-Barr virus (EBV) の関与が指摘されている²⁾。一方で, 近年 HHV-8陰性の PEL が認められ, HHV-8-negative PEL, malignant effusion lymphoma, PEL-like lymphoma と呼称され報告されている³⁾⁻⁵⁾。

今回, 著明な心嚢水貯留をきたし, 心嚢水細胞診と免疫染色, 全身画像所見から PEL-like lymphoma

国立病院機構嬉野医療センター 病理診断科 *放射線科 †臨床検査技師
別刷請求先: 内藤慎二 国立病院機構嬉野医療センター 教育研修部 〒843-0393 佐賀県嬉野市嬉野町大字下宿丙2436
e-mail: naito@uresino.go.jp

(平成25年1月19日受付, 平成25年9月13日受理)

A Case of Primary Effusion Lymphoma-like Lymphoma Showing Disappearance of Lymphoma Cells by Effusion Drainage Alone

Yukie Shiraishi, Tatsuaki Toyooka, Eiji Nagata, Kenji Makino*, Mitsuru Taba and Shinji Naito, Dep. of Pathology,

*Dep. of Radiology, NHO Ureshino Medical Center

(Received Jan. 19, 2013, Accepted Sep. 13, 2013)

Key Words: primary effusion lymphoma, primary effusion lymphoma-like lymphoma, HHV-8, EBV

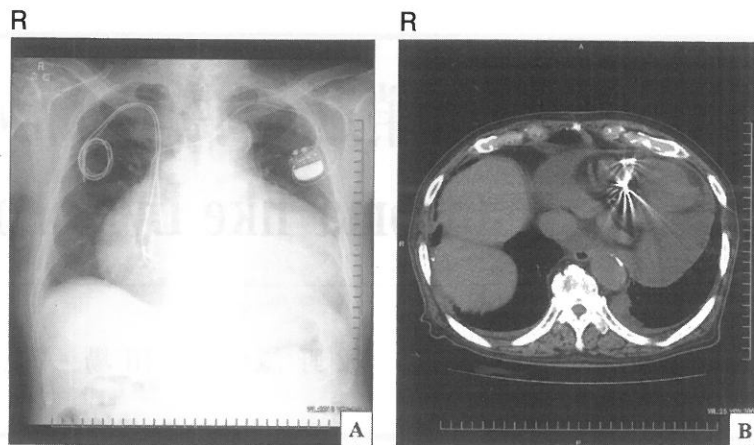


図1 放射線画像所見

- A. 胸部単純X線：著明な心陰影の拡大が認められる。
B. 胸部単純CT：多量の心嚢水と少量の両側胸水が認められる。

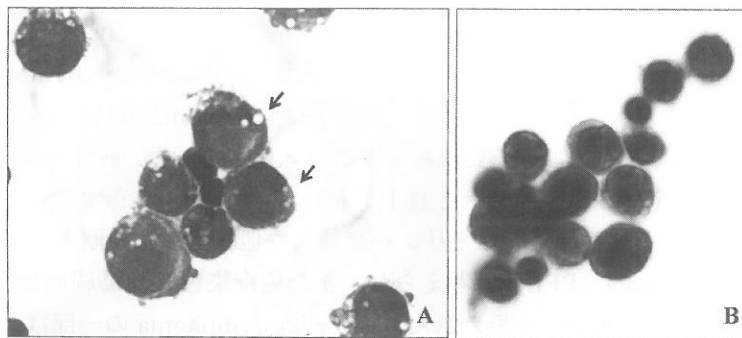


図2 細胞所見

- A. 腫瘍細胞の細胞質は好塩基性で、一部に打ち抜き状の不染色空胞が認められる。(メイ・ギムザ染色 x1000, 矢印)
B. 腫瘍細胞はライトグリーン淡染の細胞質を有し、核は大型類円形でくびれが目立ち、核クロマチンは細-粗顆粒状で増量している。(パパニコロウ染色 x1000)

と診断した1例を経験した。患者に免疫不全はなく、診断後の経過観察の中で、心嚢ドレナージのみで心嚢水中の異型細胞が減少、消退傾向を示した症例であり、細胞像と免疫染色の結果を中心に文献的考察を加え報告する。

部CT検査で、著明な心拡大と多量の心嚢水が認められ、心嚢ドレナージと細胞診が施行された。

血液・生化学検査

血液検査：WBC 3730/ μ l (Neutro 67%, Ly 17.7%, Mo 10.2%, Eo 4.8%, Baso 0.3%), RBC 303×10^4 / μ l, Hb 9.2 g/dl, Ht 27.7%, PLT 16.6×10^4 / μ l, 異型細胞なし

生化学検査：特記すべき検査値なし

免疫学的検査：可溶性IL-2R 939 U/ml

胸部単純X線検査：心胸郭比は81%と著明な心陰影の拡大が認められた (A)。

胸部CT検査：多量の心嚢水と少量の両側胸水が認められた (B)。

メイギムザ染色とパパニコロウ染色で、正常リンパ球を背景にN/C比大の中-大型リンパ球様腫瘍細

症 例

患者：92歳，男性

主訴：労作時呼吸困難

家族歴：特記すべき事項なし

既往歴：77歳：心筋梗塞，84歳：陳旧性脳梗塞，88

歳：洞不全症候群，89歳：ペースメーカー植込，

91歳：慢性心不全増悪，心嚢水貯留

現病歴：慢性心不全にて近医外来加療中。4-5日前から下腿浮腫を自覚。2-3日前から労作時呼吸困難が出現。増悪するため当嬉野医療センター循環器内科紹介入院となった。胸部X線検査および胸

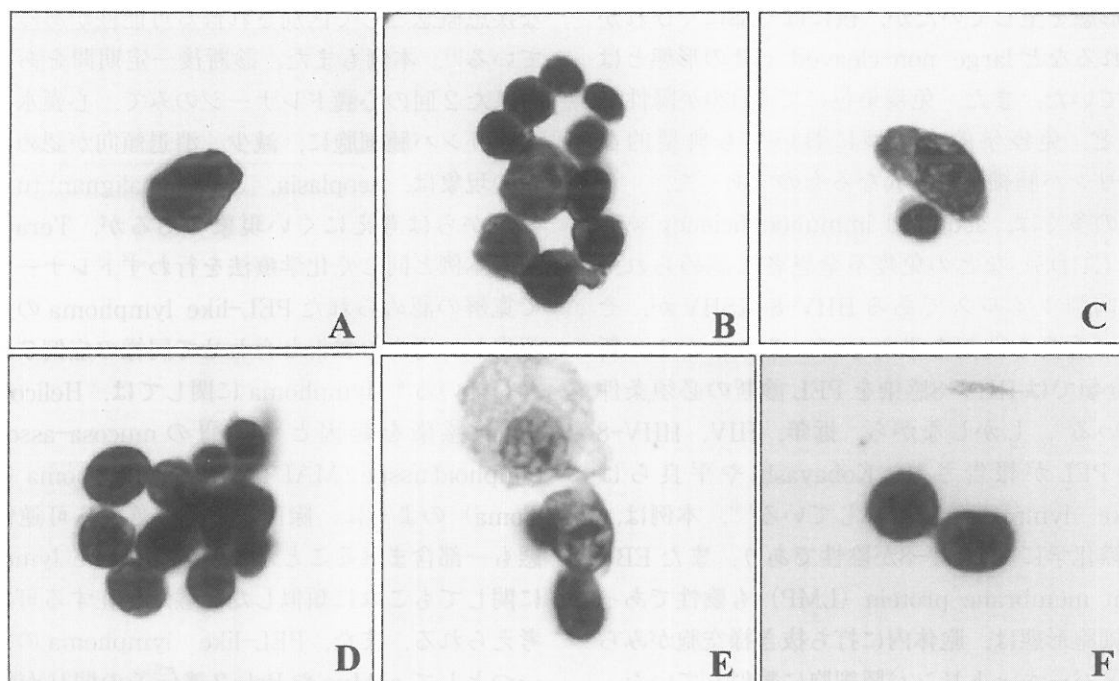


図3 免疫細胞化学所見

リンパ腫細胞は LCA と L26 (A) に陽性であり, UCHL-1 (B), EBV (C), HHV8 (D), Bcl-2 (E) は陰性である. また, NF- κ B (F) も, 明瞭な発現は認められない. (DAB 発色 x1000)

胞が孤立性に多数出現していた.

メイギムザ染色では, 好塩基性の細胞質に数個の打ち抜き状の不染色空胞が認められ (A, 矢印), 核分裂像も散見された.

パパニコロウ染色では, 腫瘍細胞はライトグリーン淡染の細胞質を有し, 一部には小型の空胞が認められた. 核は大型類円形で, 核形不整やくびれが目立ち, 核クロマチンは細-粗顆粒状で増量しており, 一個ないし数個の核小体が認められた (B). 以上より Class V, malignant lymphoma と診断した.

腫瘍細胞は, 免疫染色にて LCA (+), L26 (+) (A), UCHL-1 (-) (B), EBV (-) (C), HHV8 (-) (D), Bcl-2 (-) (E), NF- κ B ($\pm$) (F) であり, B-cell type の lymphoma と考えられた.

以上より Malignant lymphoma, large B-cell type と診断し画像検査による全身精査を行ったが, 全身のリンパ節および臓器に腫大や腫瘍形成は認められず, 心嚢水に局限した lymphoma cell の出現と判断し PEL と診断した. また免疫染色にて HHV-8 陰性であったことから PEL-like lymphoma が疑われた.

患者は高齢のため化学療法などの投薬治療は行われず経過観察となった. その後も心嚢水が貯留する

ため, 2 回 (診断 2 週間後と 1 カ月後) の心嚢ドレナージが行われたが, 心嚢水中のリンパ腫細胞は減少, 消退傾向を示した. その後, 心嚢水貯留も減少し退院となった.

考 察

今回, われわれは心嚢ドレナージのみで, リンパ腫細胞の減少, 消退が認められた心嚢水 PEL-like lymphoma の 1 例を経験した.

PEL は, 腫瘍を形成することなく腹水, 胸水, 心嚢水などの滲出液中にのみ多量の腫瘍性大型リンパ球が存在するリンパ腫で, リンパ腫細胞は, 淡明な細胞質を有する large non-cleaved cell の形態をとる. そして, まれに細胞質内に多数の空胞を示すなどバーキットリンパ腫細胞様の形態をとり, 皮膚などに腫瘍を形成する²⁾. これらのリンパ腫細胞は, 大部分が post-germinal center B 細胞と考えられており, その免疫学的表現型は, 多くの症例で CD30 が陽性で, また B 細胞でありながら CD20 (L-26) が陰性となる特徴を示す²⁾⁶⁾. 本例のリンパ腫細胞は, パパニコロウ染色でライトグリーン淡染を示す細胞質を有し, その一部には大小数個の打ち抜き様空胞が認められるなどバーキットリンパ腫細胞に類

似した形態を呈していたが、核には一部にくびれが認められるなど large non-cleaved cell の形態とは異なっていた。また、免疫染色にて CD20 が陽性であるなど、免疫学的表現型においても典型的な PEL のリンパ腫細胞とは異なるものであった。

PEL の多くは、acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) などの免疫不全患者に認められ、カポジ肉腫ウイルスである HHV-8/KSHV が、その発症に重要な役割を果たしていることから、新 WHO 分類では HHV-8 感染を PEL 診断の必須条件としている²⁾。しかしながら、近年、HIV、HHV-8 陰性の PEL が報告され、Kobayashi や平良らは PEL-like lymphoma と呼称している³⁾⁵⁾。本例は、免疫組織化学にて HHV-8 が陰性であり、また EBV の latent membrane protein (LMP) も陰性であったが、細胞形態は、胞体内に打ち抜き様空胞がみられるなどバーキットリンパ腫細胞に類似していた。EBV の感染に関しては polymerase chain reaction (PCR) や in situ hybridization による EBV mRNA の確認が必要と考えられるが、これらの免疫組織化学の結果は、本例が HHV-8 や EBV 感染とは関連性が低く、PEL-like lymphoma / HHV-8-negative PEL に相当する可能性を示唆していると思われる。また、HHV-8 感染では恒常的に活性化されている NF- κ B についても⁷⁾、NF kappa B p50 蛋白 (50 kDa DNA binding subunit) を認識する抗体を用いた免疫染色で明瞭な発現は認められず HHV-8 陰性に矛盾しない所見と考えられた。平良らは、PEL と PEL-like lymphoma の臨床病理学的特徴として、好発年齢、HHV-8 感染、HIV 感染、細胞形態、細胞表面マーカーについて比較しており、PEL ではそれぞれ、若年～中年男性、陽性、陽性、大細胞あるいは未分化大細胞型、Null cell であるのに対し、PEL-like lymphoma では、高齢者、陰性、陰性、大細胞型、成熟 B 細胞であると述べている³⁾。本例は、92 歳、男性で HHV-8 感染陰性、細胞形態は大細胞型、細胞表面マーカーは CD20 陽性の B 細胞であり、HIV 感染については不明であったが PEL-like lymphoma の特徴とはほぼ一致していた。

PEL-like lymphoma/HHV-8-negative PEL の予後については、生存率などの明確なデータは示されていないが、多くの報告で予後良好な傾向にあることが示されている^{8)~10)}。そして、鈴木らは、Rituximab が著効した HHV-8-negative PEL の報告の中で、HHV-8-negative PEL は比較的予後良好な新た

な疾患概念として区別され得る可能性があるとして述べている¹¹⁾。本例もまた、診断後一定期間をあけて行われた 2 回の心嚢ドレナージのみで、心嚢水に出現するリンパ腫細胞に、減少、消退傾向が認められた。この現象は、neoplasia、とくに malignant tumor の観点からは考えにくい現象であるが、Terasaki らは、本例と同じく化学療法を行わずドレナージのみで寛解の認められた PEL-like lymphoma の 2 例を報告し、過去の報告と合わせて同様の症例 7 例を紹介している¹⁰⁾。lymphoma に関しては、Helicobacter Pylori 感染を起因とする胃の mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) 由来の lymphoma (MAL-Toma) のように、除菌により改善する可逆性の病態も一部含まれることから¹²⁾、PEL-like lymphoma に関してもこれに類似した病態が存在する可能性も考えられる。また、PEL-like lymphoma の病因の一つとして c-Myc や Bcl-2 遺伝子の関与が指摘されているが⁴⁾⁵⁾⁹⁾、PEL-like lymphoma の予後良好な理由を明らかにするためには、今後の症例の集積とこれらの遺伝子を含めたリンパ腫関連遺伝子のさらなる解析が必要と思われる。

ま と め

著明な心嚢水貯留をきたした PEL-like lymphoma の 1 例を経験した。本例は心嚢ドレナージのみで経過観察の中で出現するリンパ腫細胞に消退傾向が認められたまれな症例であり報告した。

【文献】

- 1) Nador RG, Cesaman E, Chadburn A et al. Primary effusion lymphoma: A distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996; 88:645-56.
- 2) 森 茂郎, 片野晴隆. 14 原発性滲出液リンパ腫. In: 菊池昌弘, 森 茂郎 編. 最新・悪性リンパ腫 アトラス 東京: 文光堂; 2004: p183-4.
- 3) 平良民子, 長崎明利, 奥平多恵子ほか. 腔水症, 心タンポナーデにて発症した HIV, HHV-8 陰性 Primary Effusion Lymphoma-like Lymphoma の 1 例. *癌と化療* 2009; 36:1195-8.
- 4) Taira T, Nagasaki A, Tomoyose T et al. Establishment of a human herpes virus-8-negative malignant effusion lymphoma cell line (STR-428) car-

- rying concurrent translocations of BCL2 and c-MYC genes. *Leuk Res* 2007 ; 31 : 1285-92.
- 5) Kobayashi Y, Kamitsuji Y, Kuroda J et al. Comparison of human herpes virus 8 related primary effusion lymphoma with human herpes virus 8 unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma on the basis of HIV : report of 2 cases and review of 212 cases in the literature. *Acta Haematol* 2007 ; 117 : 132-44.
 - 6) Jenner RG, Maillard K, Cattini N et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-infected primary effusion lymphoma has a plasma cell gene expression profile. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 10399-404.
 - 7) 片野晴隆. [ヘルペスウイルス (HHV1-8) のウイルス学]. Epstein-Barr ウイルス (EBV) とカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV, HHV-8). *ウイルス* 2010 ; 60 : 237-45.
 - 8) 齋木 実, 齊藤 孝, 井上 満ほか. 腹水除去後, 寛解を維持した human herpesvirus-8 (HHV-8) 陰性 primary effusion lymphoma. *臨血* 2002 ; 43 : 548-53.
 - 9) Ichinohasama R, Miura I, Kobayashi N et al. Herpes virus type 8-negative primary effusion lymphoma associated with PAX-5 gene rearrangement and hepatitis C virus. A case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 1528-37.
 - 10) Terasaki Y, Yamamoto H, Kiyokawa H et al. Disappearance of malignant cells by effusion drainage alone in two patients with HHV-8-unrelated HIV-negative primary effusion lymphoma-like lymphoma. *Int J Hematol* 2011 ; 94 : 279-84.
 - 11) 鈴木 圭, 伊野和子, 菅原由美子ほか. Rituximab 併用化学療法により長期生存している Human Herpesvirus-8 陰性 Primary Effusion Lymphoma の 1 例. *癌と化療* 2008 ; 35 : 691-4.
 - 12) 稲垣 宏, 山田勢至, 滝野 寿. 悪性リンパ腫 I 粘膜関連リンパ組織型辺縁帯リンパ腫 (MALT リンパ腫). *病理と臨* 2010 ; 28 : 731-5.

A Case of Primary Effusion Lymphoma-like Lymphoma Showing Disappearance of Lymphoma Cells by Effusion Drainage Alone

Yukie Shiraishi, Tatsuaki Toyooka, Eiji Nagata,
Kenji Makino, Mitsuru Taba and Shinji Naito

Abstract

Primary effusion lymphoma (PEL), which is called body cavity-based lymphoma, is a rare lymphoma presenting with lymphomatous effusions only in the body cavities without detectable solid tumor masses. PEL usually occurs with a background of immunosuppressed conditions such as human immunodeficiency virus (HIV) infection, and it has been pointed out that the occurrence of PEL is associated with human herpes virus 8 (HHV-8) infection. However, PEL with HHV-8-unrelated HIV-negative (PEL-like lymphoma) has been recently reported in Japan. Here, we report a case of PEL-like lymphoma presenting marked pericardial effusion. It puzzled us about its diagnosis as it showed disappearance of lymphoma cells by effusion drainage alone. Case report : A 92-year-old man was hospitalized with respiratory distress of effort to our Ureshino Medical Center. Chest X-ray and computed tomography (CT) examinations revealed the marked pericardial effusion, and the pericardial drainage and cytological examination were performed. Cytologic findings made us diagnose as malignant lymphoma. And we finally diagnosed this case as PEL-like lymphoma because any tumor masses and swollen lymph nodes were not detected by general further examination and lymphoma cells were negative for HHV-8 by immunocytochemistry.