

第 486 回東京医科大学臨床懇話会

皮膚病変が先行し急激な経過を辿った中枢神経系リンパ腫様肉芽腫症

Central nervous system lymphomatoid granulomatosis following a refractory skin lesion : report of a patient with rapidly fatal course

日 時 : 2019 年 7 月 25 日 (木) 18 : 00 ~
会 場 : 東京医科大学八王子医療センター 緑風館 多目的ホール
担 当 : 東京医科大学八王子医療センター脳神経外科
司 会 : 東京医科大学八王子医療センター脳神経外科教授 神保洋之
関連診療科 : 東京医科大学八王子医療センター病理診断部
東京医科大学八王子医療センター皮膚科
東京医科大学八王子医療センター脳神経内科
発 言 者 : 齋藤 佑樹 (脳神経外科)
梅林 芳弘 (皮膚科 教授)
上田 優樹 (脳神経内科)
沖村 明 (病理診断部 講師)
岩瀬 理 (血液内科 臨床教授)

神保 (司会) : 脳神経外科の神保です。

本日は、お忙しいところお集まりいただきまして、ありがとうございます。第 486 回の東京医科大学臨床懇話会を始めさせていただきたいと思ひます。

タイトルを「皮膚病変が先行し急激な経過を辿った中枢神経系リンパ腫様肉芽腫症」とさせていただきました。中枢神経系と題名に入れていますが、実はシステム的な病態でもありますし、病理につきましても、いろいろなご意見があるかと思ひます。途中で、コメントを頂きながら進めさせていただきたいと思ひます。

最初に、リンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis : LYG) の病態を含めて、一通り脳外科の齋藤先生からプレゼンテーションをさせていただいて、その後に、それぞれ専門の先生にお話をいただくというように形で進めさせていただきたいと思ひますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

では、齋藤先生、よろしくお願ひいたします。

症例報告および本症例の問題点

齋藤 (脳神経外科) : 脳神経外科の齋藤と申します。本日は、急激な臨床経過を辿った LYG に関して、症例報告と文献的考察をまじえて述べさせていただきます。

症例は、80 歳の男性で、20xx 年の 6 月ごろから、背部の皮疹を自覚されておりました。軽快、増悪を繰り返しておりました。改善がないということで、その 2 カ月後に当院の皮膚科に紹介となりました。受診時は、右の背部に 60 mm 大の紅色扁平隆起局面を認め、そちらの皮膚生検の結果、当初は異物肉芽腫という診断でした。創部培養で MRSA 及び CNS が陽性となったことから、当該病変に対しまして抗菌薬投与が開始されています。しかし、皮疹の拡大傾向が改善しなかったということで、皮膚科

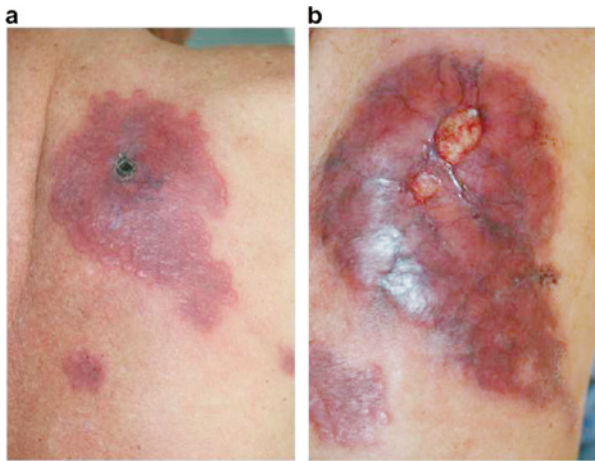


図1 皮膚病変
a. 皮膚科入院時 b. 2カ月後

で皮膚生検が反復されております。ケロイドや真菌感染等の所見を得ますが、確定診断に至らないという状況が続き、次第に倦怠感と全身症状が出現するようになりまして、入院加療が開始されています。

皮膚病変の写真ですが、中央部に潰瘍を伴うような60 mm大の皮疹でございまして、徐々に増悪を認め、感染徴候が出てきたという状況です。(図1)

全身の画像評価であります。肺に結節状の病変を認め、縦隔のリンパ節腫脹および背部皮疹に一致した部位に皮下組織の肥厚性変化を認めています。(図2)

入院後の経過ですが、徐々に食欲不振、両上肢のしびれ及び頭痛が出現し、頭部CTが施行されまし

た。その際に、左の前頭葉に脳腫瘍を疑う所見を認め、この段階で脳神経外科に紹介となりました。当科で施行した単純MRIですが、左前頭葉を首座とする40 mm大の病変と、脳幹部に娘病変を認めました。造影MRIでは、辺縁に不均一な造影効果を有し、内部に壊死性変化を疑う所見で、いわゆるring-like enhancementの所見を認めました。(図3)

採血および髄液などのデータですが、ACEや結核関連、β-Dグルカン、抗核抗体、ds-DNA、ANCA等を含め精査をしております。特徴的なのは、可溶性IL2レセプターがやや高値、髄液中のβ2-ミクログロブリンが非常に高値を認めているという点でした。ANCAや、抗核抗体、また結核やACE等の項目は陰性所見という結果でありました。

悪性リンパ腫の疑いということで、診断確定目的の生検と腫瘍摘出を施行しております。術中所見としては、壊死の強い部分があり、このときの病理の結果では、壊死性肉芽腫性髄膜脳炎の診断を受けております。悪性リンパ腫との回答はありませんでした。特殊染色による考察をこの後追加いたします。

患者さんの経過ですが、術後10日でさらに頭蓋内病変の拡大傾向が認められまして、メチルプレドニゾロンのステロイドパルスを合計2回施行しました。しかし、治療反応性がなく、脳幹部の病変も拡大を認める状況で、最終的には、呼吸状態の悪化から、第28病日で死亡退院となりました。

皮膚病変の追加検討で得られました病理の写真等

全身画像評価

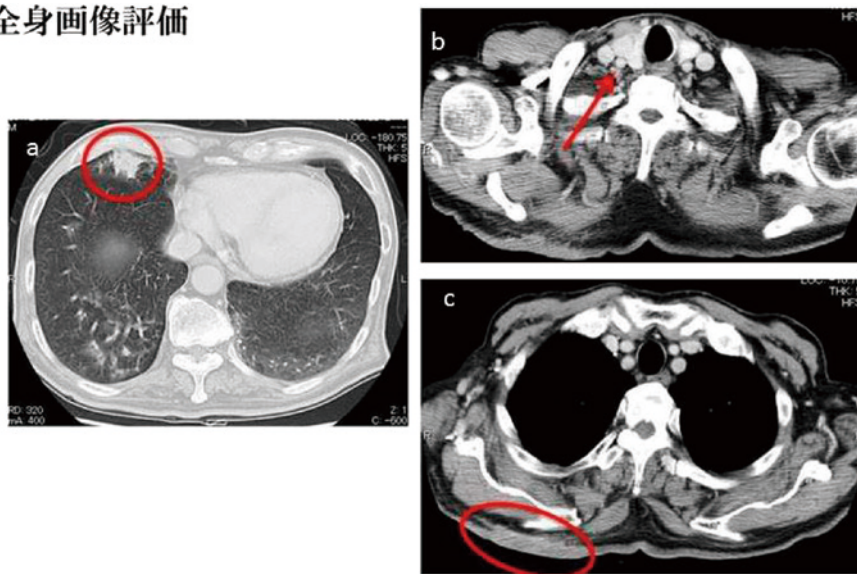


図2
a. 肺結節性病変 b. 縦隔リンパ節病変 c. 皮膚病変

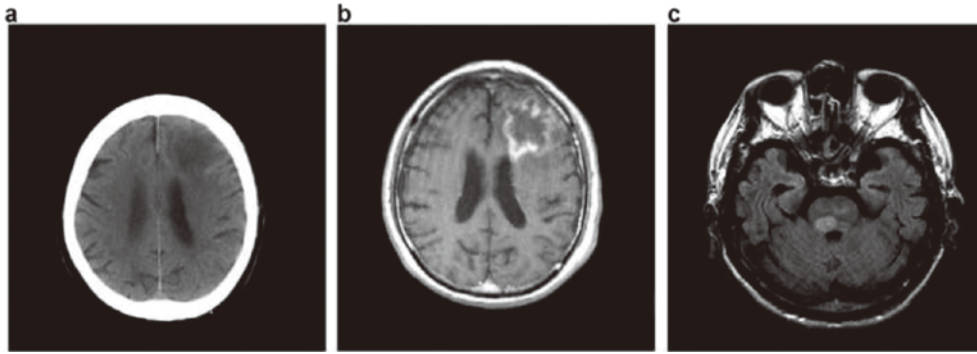


図3 脳病変の画像所見
 a. 単純CT b. MRI (造影) c. MRI (FLAIR)

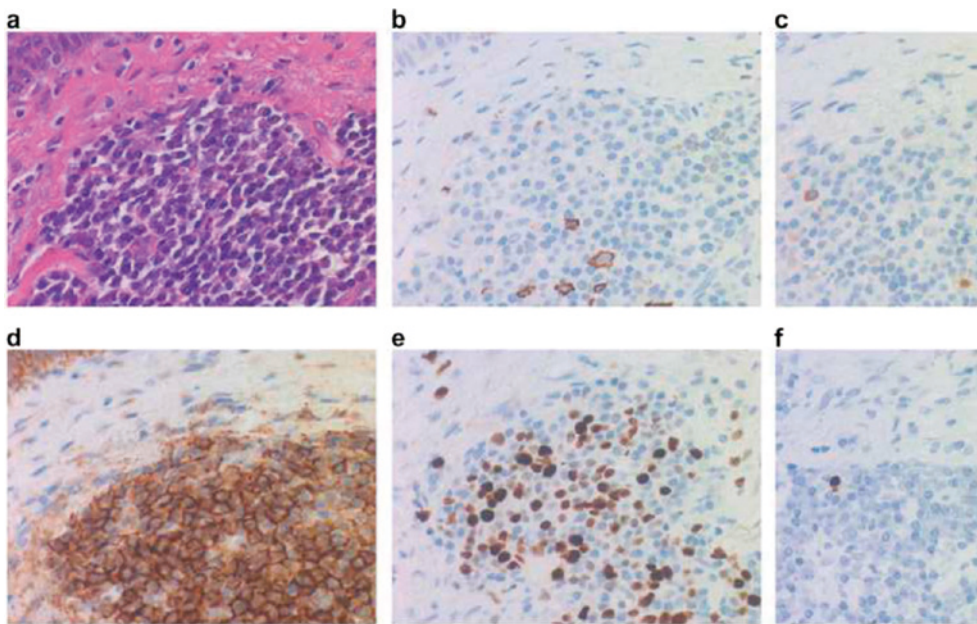


図4 皮膚病変の病理写真
 a. H.E 染色 b. CD20-positive lymphocytes c. CD30-positive lymphocytes d. CD138-positive plasmacytoid cell
 e. Ki-67 labeling index f. EBER (EBV-encoded small nuclear RNA) stained lymphocytes

をお示しします。血管の回りにリンパ球が集簇しています。これらはCD138が非常に強く染まるということで、形質細胞の浸潤が非常に強い所見です。一部CD20陽性で、B細胞の浸潤も見られており、Ki-67は大体20%から30%ぐらい染まっている状況です。EB Virus encoded small RNA (EBER)の特殊免疫染でわずかな陽性細胞が確認できたという状況でした。(図4)

中枢神経病変ですが、こちらも同様の浸潤形質で、HE染色の結果では、一部肉芽腫の反応を伴っています。皮膚同様にCD138が非常に強く染まり、形質細胞の浸潤が非常に強い状況です。一部B細胞があって、こちらも、ごくわずかですが、EBERの染色が陽性になっています。(図5)

形質細胞に対しての *in situ hybridization* 行い、 κ 、 λ のclonalityの評価を行っておりますが、 κ 及び λ ともに陽性を示しまして、polyclonalな反応性変化を主体とものだということが分かりました。(図6)

似たような病理のパターンを示す他疾患の検討として、血管炎の可能性や形質細胞腫等も検討をいたしました。まず中枢神経血管炎ですが、HE染色としては同じようなangiocentricなパターンを示すということで非常に似ていると言えますが、こちらはEBウイルスの関連がないということで、EBERが陽性ということ踏まえると合致しないと判断しました。次に形質細胞性リンパ腫・形質細胞腫に関しては、本症例ではpolyclonalityが証明され、腫瘍性病変ではmonoclonalな増殖となるはずということ

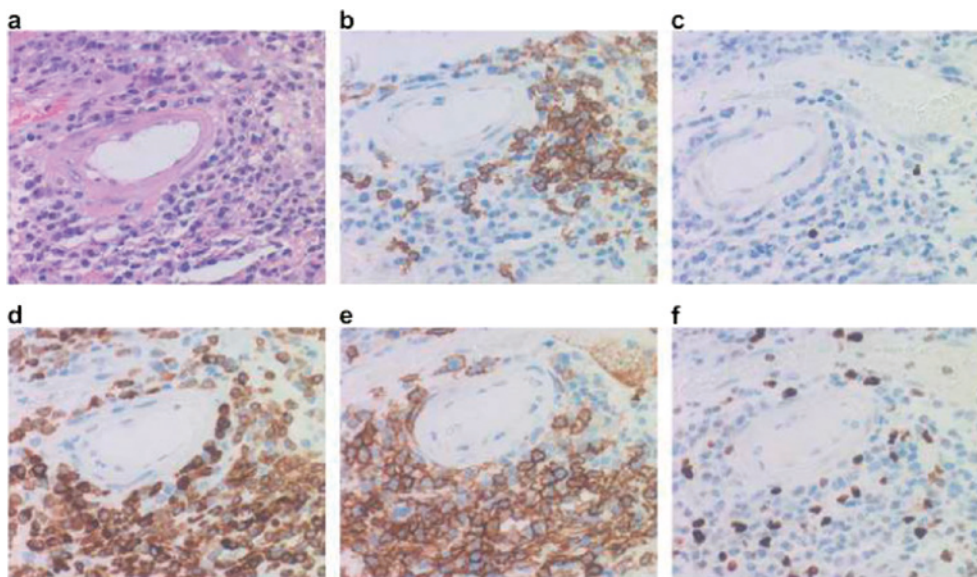
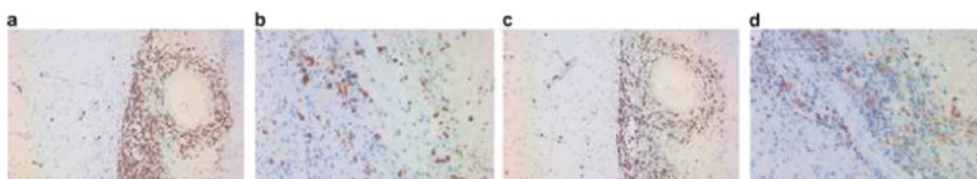


図5 脳病変の病理所見

a. H.E 染色 b. CD20-positive lymphocytes c. EBER (EBV-encoded small nuclear RNA) stained lymphocytes
d. CD79a-positive plasmacytoid cell e. CD138-positive plasmacytoid cell f. Ki-67 labeling index

図6 *in situ* hybridization

a,b: κ c,d: λ

で、これらの可能性も低いのではないかと考察しました。

現状、診断としては、Grade 1 のLYGと考慮しております。LYGは、Liebowらにより1972年に初めて報告され、節外性、血管中心性、血管破壊性を特徴とする病理像を示し、少量の異形B細胞が浸潤するリンパ増殖性疾患であります。全身性疾患で、肺と肺外病変を伴うということが知られており、その発症にはEBウイルスが深く関与していると言われております。LYGでは、EBERという特殊染色に基づく陽性細胞数によるgradingがなされておりました、high power fieldで5未満ということで、この症例はGrade 1と考えられます。

EBウイルスの感染状況とリンパ腫との関連について、宿主免疫との関連性が指摘されており、EBER、およびEBV nuclear antigen 2 (EBNA2)、latent membrane protein 1 (LMP1)といった特殊染色を行うことで、どのような宿主免疫状態に関連しEBVの感染が起きているか把握することが可能で

す。この感染パターンは、Latency type Iからtype IIIまでありますが、type IIIになるに従って、宿主側の免疫不全が高度になっていくということが言われており、高度な免疫抑制状態の下でEBウイルスの再活性化があるという解釈になります。本症例においても、皮膚・中枢神経病変ともに、EBERのほかEBNA2、LMP1の発現が確認され、type IIIの非常に免疫が抑制された状況の中でのEBウイルス関連の疾患と考えられます。

2018年に報告されたLYGのreview論文を見ると、25症例の報告がある中で、生存期間が3カ月未満と短いケースは、基本的にはLYGとしてのGradeが高いことが報告されています。本症例は、Grade 1のLYGと考えているわけですが、その中で非常に急激な経過をたどったということが通常と異なります。

腫瘍性の形質細胞増殖であれば、本来monoclonalになるはずですが、本症例ではpolyclonalなパターンだったということが非常に興味深い点です。

polyclonal ということは、何らかの原因で形質細胞の反応性増殖があったことを示しています。CD20陽性のB細胞の組織浸潤があって、EBERは陽性、肺病変と全身性の病変の存在、病理での血管中心性かつ破壊性の病態からは、LYGという診断を考え得るわけですが、今回の増殖の主体が反応性の形質細胞の増殖というところが意外であり問題となる点です。私からは以上になります。

神保：先生、ありがとうございます。

臨床経過に関して、何かご質問はございますでしょうか。

最初に見つかったのが、まず皮膚病変ということになります。皮膚病変につきまして、病理のほうも含めまして、梅林先生、どういう順番で考えていくべきなのかということもコメントをいただけますようお願い致します。

皮膚病変についての検討

梅林（皮膚科）：梅林です。

臨床的には非常に奇妙な感じのする病変です。悪性リンパ腫やサルコイドーシスを考えるとと思います。診断のためには、結局皮膚生検が必要になります。スライドの右の写真（図1b）は、経過として少し進んでいるところだと思います。ケロイド様に見えていた部分があります。私は組織しか見ていないのですが、合計3回皮膚生検されていて、1回目は異物肉芽腫というより mixed-cell granuloma の診断です。まず肉芽腫とはどういうものかということの説明したほうがいいのかと思います。

神保：こちらの肉芽腫と病理の特徴というのをまとめたスライドがあるので、呈示させていただきます。（図7）

梅林：肉芽腫は組織球を反応とした炎症細胞の浸潤を言います。病理の教科書で言うと、結核などが代表的です。組織球が出て、それから巨細胞を形成する。その周りにリンパ球が浸潤します。1回目の皮膚生検の診断としては mixed-cell granuloma とされていて、確かに組織球と巨細胞がありますが、

		疾患 (原因)	肉芽腫の特徴	
感染性	細菌	結核 (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	乾酪壊死性類上皮細胞	
		非結核性抗酸菌症 (<i>M. kansasii, avium</i> etc)	乾酪壊死性類上皮細胞	
		ハンセン病 (<i>M. leprae</i>)	組織球, 類上皮細胞	
梅毒ゴム腫 (<i>Treponema pallidum</i>)				
猫ひっかき病 (<i>Bartonella hensalae</i>)				
真菌		エルシニアリンパ節炎 (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>)	好中球性膿瘍形成	
		モクセイリンパ肉芽腫 (<i>Chlamydia trachomatis</i>)		
		ヒストプラズマ 症 (<i>Histoplasma capsulatum</i>)	壊死性, 組織球	
		ブラストミセス症 (<i>Blastomyces dermatitidis</i>)	壊死性	
寄生虫		クリプトコッカス症 (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	巨細胞, 類上皮細胞	
		コクシジオイデス症 (<i>Coccidioides immitis</i>)	壊死性, 類上皮細胞, 組織球	
		住血吸虫症 (<i>Schistosoma mansoni, Sjaponicum</i>)	壊死性, 組織球性	
非感染性	無機性粒子	矽肺 (Silicate)	組織球	
		ベリリウム症 (Beryllium)	類上皮細胞	
		ジルコニウム肺 (Zirconium)		
	異物		タルク, シリコン, 結合糸など	異物型巨細胞
	免疫学的		サルコイドーシス	類上皮細胞
			壊死性サルコイド肉芽腫症 (NSG)	類上皮細胞, 凝固壊死
			過敏性肺炎	類上皮細胞
			Crohn 病, 原発性胆汁性肝硬変	
			Wegener 肉芽腫症	類上皮細胞
			巨細胞性血管炎	壊死性, 巨細胞
			Churg-Strauss 症候群	巨細胞
			ランゲルハンス細胞肉芽腫	好酸球, 組織球, リンパ球
			リンパ球性肉芽腫症 (LYG)	ランゲルハンス細胞
			悪性腫瘍	リンパ球, 形質細胞, 組織球
				類上皮細胞

James DG. Definition and classification. In Sarcoidosis and other granulomatous disorders. James DG ed. Marcel Dekker, New York, 1998, 19-43. 改変

図7 肉芽腫性病変とその特徴

それに加えてリンパ球、形質細胞が混在しているという診断になっています。

肉芽腫を形成する病気はいろいろありますが、一般的に一番多いのは異物に対する反応で、粉瘤が破れたときに出る、あるいは手術や生検の縫合糸に反応して出てくる異物肉芽腫が一番多いのです。このように、異物がはっきりしていれば、異物肉芽腫という診断になります。

鑑別する際に、一番重要なのは、感染性の肉芽腫、結核や真菌症などによるものです。それで、巨細胞を混じるような肉芽腫を見たときは、大体PAS、Grocott、Ziehl-Neelsen染色をやります。それらで真菌や抗酸菌によるものを否定していくということです。スライドの表でもまず最初に感染性の肉芽腫が挙げられています。我々としてはそこが一番見逃してはいけない点だと考えます。感染性肉芽腫が否定され、あと異物もないので異物肉芽腫でもない、というとき、次に鑑別に挙がるのはサルコイドーシスです。スライドの表では非感染性の免疫学的疾患の筆頭に記載されています。

サルコイドーシスの肉芽腫の特徴は、mixed-cellにならないことです。組織球を中心とした類上皮肉芽腫がリンパ球浸潤をほとんど伴わず、裸で剥き出しのまま存在します。更に教科書的には、乾酪壊死がない、そういうところで見っていきます。以上述べたあたりが、我々が普段見る肉芽腫の鑑別診断です。全く情報なしで最初の生検組織を見たときにLYGという診断は考えなかったし、そういう情報ももらってから見直しても、そこから診断を進めていくのがかなり難しいと感じました。

初回の生検組織を見ると、中央に見えているのは、血管ではなくて汗管です。中にクチクラ構造があるので、これは多分エクリン汗管だと思います。つまり、付属器の周囲にも細胞浸潤があります。汗管周囲に形質細胞が多数浸潤しているのですが、これを見ても、あまり形がそろって見えません。だから、もう少しmonotonous、単調な感じだと、腫瘍性の増殖かなと発想して、診断をリンパ腫、造血系悪性腫瘍の方向で検討していくことが可能であったと思いました。

でも、プレゼンを聞く限りでは、形質細胞のmonoclonalityは証明できなかったわけですから、浸潤細胞の単調さに着目して造血系悪性腫瘍の可能性を追究していったとしても、この診断にたどり着く

のは相当難しかったのではないかと思います。そうすると、臨床医としては組織像から考えるのは諦めて、むしろ全身の症状から探っていく、というやり方をしますが、多分この症例もそうして全身を検索していく過程で、肺と脳に病変が見つかり、皮膚科の手を離れていったのではないかと想像します。

私からは、以上です。

神保：ありがとうございます。

一応grocottとZiehl-Neelsen、PASとかも行って頂き、いろいろな真菌・放線菌やアメーバとか、感染症はないだろうと病理のほうからコメントをいただいています。

学生さんもいらっしゃるのでも、これからCD何かといっぱい出てくるので、それをまとめておきました。ポイントとなるのが、今回はCD138、これは形質細胞を示します。

T細胞とB細胞がありますけれども、B細胞が形質細胞に最終的に分化すると理解しておいていただければいいと思います。

神保：皮膚病変のほうは、今コメントいただきましたが、沖村先生、皮膚の病理に関して追加はございますか。

沖村（病理診断部）：病理診断部の沖村です。よろしくお願ひします。表皮である重層扁平上皮がありここが真皮ですが、真皮内の血管はほぼ潰れている状態で、多核のよく見ればラングハンス型の巨細胞に類似する巨細胞が出ています。このような細胞と、炎症細胞浸潤が結構多彩な像をとっているという状態だと思います。恐らく血管も潰れているような、壊死性血管炎を伴っているのではないかと考えます。

神保：ありがとうございます。

脳内病変の鑑別についての検討

神保：引き続きまして、今度は、脳病変のほうに移ります。

症状としては、頭痛、食欲不振、両上肢のしびれなどがあったという状況です。それで、MRIでは左の前頭葉に腫瘍性の病変があつて、脳幹にも小さなものがあるという状況です。造影すると中が壊死を起こしたような形で周りが崩れたring-like enhancementがあり、鑑別としてどういうものがあるか検討致しました。

脳病変だけをまず考えた場合の鑑別診断として、

腫瘍系では、転移性脳腫瘍・神経膠腫・悪性リンパ腫、感染性疾患としては、結核・水痘および带状疱疹・アメーバ感染・真菌感染・トキソプラズマ・梅毒感染、炎症性疾患としては、Wegener肉芽腫・サルコイドーシス・神経ベーチェット・原発性中枢性血管炎などがあがりますが、脳神経内科の先生方から見て、これでいいのか、あるいはもっと追加したほうがいいのか、いかがでしょうか。

上田（脳神経内科）：鑑別疾患は提示いただいた通りだと思います。画像所見からは、感染症では、結核や神経梅毒、真菌ではアスペルギルスやクリプトコッカスが鑑別に挙げられます。免疫不全状態があれば、トキソプラズマも鑑別に挙げられます。いずれも ring-like enhancement を起こし得る病態だと思います。画像所見だけで判断することは難しいです。培養検査や、血清学的に抗原等を調べる必要があります。炎症性疾患では Wegener 肉芽腫症などの血管炎やサルコイドーシスが鑑別に挙げられます。

加えて、脳の病理所見で鑑別に挙げられていた中枢神経限局性血管炎は、虚血性変化が多いですが、腫瘍性病変を呈することもあります。中枢神経限局性血管炎は、特異的な血液検査所見や髄液検査所見はなく、病理学的な診断が必要です。ベーチェット病は、脳幹部に障害を起こすことが多く、鑑別に挙げられます。若年発症であれば、tumefactive MS も鑑別に挙げられます。

血液・髄液検査所見の検討

神保：ありがとうございます。

これを踏まえまして、脳神経内科の先生方にも教えていただきながら、採血、髄液の検査を行いましたけれども、上田先生、検査結果についてもう一回ご説明いただけますでしょうか。

上田：血液検査では、感染症に関しては、結核特異的インターフェロンや血清梅毒反応は陰性、アスペルギルス抗原やβ-D グルカンは正常範囲内でした。ACE は正常範囲内ですが、サルコイドーシスで必ずしも上昇するわけではありません。この所見だけでサルコイドーシスを否定できません。血管炎に関しては、各種自己抗体や ANCA は陰性でした。

髄液検査では、蛋白が 387 mg/dl と高値ですが、細胞数は正常範囲内、感染症としては非典型的です。自己免疫疾患や腫瘍性疾患は、否定できないと思います。（図 8）

神保：ありがとうございます。EB ウイルスに関して、既感染なのか、再活性化が起きているのかというところについて、EBNA IgG が上昇しています。EB ウイルスの感染状況について、上田先生、コメントいただけますでしょうか。

上田：EBNA 抗体のみでは、EB ウイルスの既感染であることしか判断できないと思います。VCA-IgG や EA-IgG が、EB ウイルスの慢性活動性や再活性化の重要な指標になります。LYG では、必ずしも血清学的に証明できるわけではありません。

リンパ腫様肉芽腫症（LYG）の病理診断に関する検討

神保：ありがとうございました。そうしました

Peripheral blood test			(reference)	CSF findings		(reference)
IgG	2270	680-1620 mg/dl	CSF color	Yellow		
IgA	375	84-438mg/dl	CSF opacity	Transparent		
IgM	109	57-228mg/dl	Specific gravity	1.009	1.005-1.0	
IgE	132	<173 IU/ml	Protein level	387	10-40 mg/dl	
Procalcitonin	0.1	<0.5ng/ml	Glucose level	71	50-75 mg/dl	
TPLA	0	<1.0(-)T.U	Cl	124	120-128mEq/l	
RPR	0	<1.0(-)R.U	Cell count	1	0-5/μl	
candida antigen	<2	<2	Cell type	Lymphocyte		
ACE	11.1	8.3-21.4 U/l	β 2-microglobulin	6034	μ g/l	
toxoplasma IgG	<3	<6 IU/ml				
toxoplasma IgM	0.1	<0.8 IU/ml				
aspergillus antigen	0.3	<0.5				
IGRA	(-)					
EBV anti EBNA IgG	3.8	<0.5				
C-ANCA	<1	<3.5 IU/ml				
P-ANCA	<1	<3.5 IU/ml				
β 2-microglobulin	2.56	0.8-1.8 mg/l				
soluble IL2-R	749	184-486 U/ml				

TPLA:Treponema pallidum latex agglutination; RPR:Papad plasma reagin; ACE:angiotensin-converting enzyme; IGRA:interferon-γ release assays;C-ANCA:cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody; P-ANCA:perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody; IL2-R:Interleukin - 2 receptor

図 8 検査所見

ら、全体の病理につきまして、沖村先生、まとめていただけますでしょうか。

沖村：まとめさせていただきます。

同じ話になってしまうところもありますけれども、ここに集まっている細胞は形質細胞で、ご存じのように、車軸状の類円核が偏在していて、楕円形の細胞がこういった形で集簇しています。私たちは、こういった形質細胞が非常に増えているときは、先ほどの検査結果でもありますように、まず IgG、IgG4 の比をとって、IgG4 関連疾患かどうかを考えます。IgG4 は多分 170 mg/dl (上限 135 mg/dl) でしたか、若干上昇しているんで、やはり IgG4 関連疾患を考えます。先ほど梅林先生が汗管と言われたのですけれども、基本的に IgG 関連疾患というのは、いろいろなところに形質細胞が浸潤していきます。けれども、導管には浸潤していかない。つまり、導管に intact というのが IgG4 関連疾患では多いです。今回の場合も intact なので、IgG4 関連疾患もあるかなと思いました。こういった場合には免疫染色なんかが非常に役立つということなので免疫染色の結果に移ります。

CD138 は、形質細胞を主体に陽性を示しています。CD20 というのは、B 細胞つまり B リンパ球に染まってきます。こちらのほうは形質細胞なので染まってこないのですけれども、強拡大で顕鏡しますと、一部に他の細胞に比べてやや大型で異型な細胞があります。それに対して、こちらの形質細胞というのは異型に乏しいように思います。そういった普通の形質細胞が、先ほど先生方が言われているように、反応性に集まってきています。

Ki-67 labeling index が 20~30% で、増殖能があつて、この CD20 陽性の細胞の中で一部は大型の異型細胞が存在し、こういった細胞に CD30 も染まってきています。CD30 陽性細胞が存在する場合、私たち病理医が何を考えるかといいますと、Anaplastic Large Cell Lymphoma とか、あとは Ki-1 Lymphoma です。他にホジキンリンパ腫、diffuse large B cell lymphoma に類似するような病変・疾患を考えていくということになります。今回、ここまでしかわからないのですが、もしかしたら CD20 陽性の大型細胞に CD30 が染まってきており、EBER も染まってくるということだから、EB ウイルス関連の diffuse large B cell lymphoma とか、それに関連するような疾患なんかも考えられました。

神経のほうへ行きますと、先ほど LYG のことが挙げられていますが、皮膚の病変と同じように、多核の巨細胞があつて、壊死性の血管炎があつて、これは血管なのですけれども、血管はあまり変化がなく、血管中心性に小型円形細胞が浸潤しているということになります。拡大像ですが、形質細胞が浸潤してきています。正確に言いますと、肉芽腫反応なのですけれども、類上皮があまり見られないので、肉芽腫類似とか肉芽腫様反応と壊死性の血管炎という診断が正確ではないかと思っています。

中枢神経も皮膚病変と同じように免疫をしました。CD79a はこの CD138 とほぼ同様に、形質細胞に陽性を示していて、先ほど 1 個か 2 個しか染まらなかった CD20、B 細胞も染まってきています。こちらになってくると、異型という面では非常に難しいのですが、これだけ集簇しているんで、B 細胞系のリンパ腫も考えないといけなかなと思います。EBER は陽性で、Ki-67 も先ほどと同じように 20~30% ということになると思います。

形質細胞が monoclonal になるのか polyclonal になるかによって、反応性変化か、それとも腫瘍性を鑑別します。これを見ていただくと、κ、λのうち、若干 κ のほうが優位かなと思うのですけれども、優劣はあまりつけられない状況です。monoclonality ではなくて polyclonality ということで、形質細胞に monoclonality がないということがわかって、腫瘍性の可能性が低いのではないかというのがわかります。これらのことより、中枢神経系の血管炎と結構間違いやすく、鑑別が困難と言えます。

LYG と、それからリンパ形質細胞性腫瘍とか、あと形質細胞腫、それから diffuse large B cell lymphoma の形質細胞への分化を伴ったものということで考えます。今回、この LYG なのですけれども、血管中心性と血管破壊性、これは特徴としてありました。肺、以外に皮膚病変、神経病変もありました。

LYG では、結構多彩な細胞が出てきますが、今回は形質細胞が特異的に出てきて、当てはまらない部分もあります。この形質細胞ですけれども、今回の場合に関しては、異型が非常に弱くて、その中に B 細胞、異型な細胞がぼつん、ぼつんと認められるのみでした。形質細胞以外に多彩な細胞が認められれば、この LYG という診断に簡単に至ったかもしれないのですけれども、今回の場合は形質細胞が主体で、B 細胞の異型細胞は非常に少ないです。それ

でも EBER とか LMP1 とか EBNA2 が陽性を示しており、急激に1カ月ぐらいでお亡くなりになったという臨床経過や形質細胞の増殖があるものの、LYGとして良い症例ではないかと病理では考えました。以上になります。

神保：ありがとうございました。

形質細胞の反応性増殖に関する検討

神保：梅林先生、plasmacytosisの皮膚病変の症例をまとめた論文がありまして、これで見ると、ほとんどがκ, λが polyclonalで、1つだけ monoclonalなものがある、CD138がすごく染まっていて、この monoclonalのものはリンパ腫のほうに移行するということが書いてあります。この Cutaneous plasmacytosisが皮膚のほうで考えられるのかどうかという点はいかがでしょうか。

梅林：皮膚の plasmacytosisの発疹というのは、一言で言ってしまうと、ああいう皮疹ではありません。もう少し茶褐色な斑が多発しているのが典型像で、生検しなくても、臨床像で plasmacytosisとわかる人にはわかるというぐらい典型的な像を呈します。あの皮疹が plasmacytosis というのは臨床的に無理があります。生検したところで形質細胞がいっぱい、ぎっしり存在し、なおかつ polyclonalが証明されたらそういう診断でもいいかもしれませんけれども、この組織だと、形質細胞以外にもたくさんいろいろな細胞が出ています。ですので、臨床ならびに組織像から plasmacytosis という診断はちょっと無理かなというのが私の印象です。

神保：ありがとうございます。

次ですけれども、polyclonalな状態の脳内 plasmablastic lymphomaの症例報告ですが、免疫抑制がものすごく強い状態とか、あるいはここに書いてあるとおりに、いろいろな免疫抑制剤を使っているときに、monoclonalな状態になる前に、polyclonalな増殖が起きて、その後に monoclonalなものに変わっていくというようなことが書いてあります。岩瀬先生、今回の症例は免疫抑制がかなり強い状況と考えられますが、その初期段階の polyclonalなところを捕まえているということは言い過ぎでしょうか。いかがでしょうか。

岩瀬（血液内科）：この人は高齢者という以外は免疫抑制状態であったのでしょうか。

神保：EBERとLMP1とEBNA2が全部染まって

いて、そうすると……。

岩瀬：それは、EBウイルスが活性化している証拠であって、免疫抑制状態だから起きているのか、それとも、関係なく活性化しているのか、この所見で、そこまでのことは言えないと思います。多分EBが関与していることは推察できると思います。もちろん、免疫抑制状態でEBが関与するというのには有名ですけれども、EBウイルスの関与が疑われたという言い方のほうが正確ではないでしょうか。

そもそも壊死性の血管炎がまずバックグラウンドにあって、そこにリンパ球なり形質細胞が増殖して、この診断に至ったと解釈して良いのでしょうか。これは病理にお伺いしたいです。

沖村：これだけではかなり難しいかなと思います。先ほどと同じになりますが、LYGにすると、多彩な、例えば組織球であるとか、リンパ球を含めて存在し、その中に異型細胞がぼつんぼつんとある状態になります。あと、EBウイルスが感染しています。壊死性の血管炎とか血管中心性にリンパ球あるいはほかの細胞が浸潤してくるというのが典型的な症例で、脳を見ると、それに近いと思います。EBウイルスに関して、先生がおっしゃるように免疫抑制がまずあって、EBウイルスに感染したのか、それとも、この感染によってこういう病態が起きたかというのはかなり難しい面があります。このLYGも臨床経過は短いですし、総合的に判断すると、LYGの診断で良いと考えますが、絶対ということは、病理ではそこまでは言えないと思います。

岩瀬：EBウイルスの関与が背景にあり、それに対して形質細胞が反応して増殖し、局所的に免疫応答が起きたのではと推察されます。

神保：ありがとうございます。病理のほうもいろいろ難しいところがある症例ですが、血管炎が先に生じていたことに対する反応というよりも、EBウイルス感染が絡んで、形質細胞増殖と局所的な免疫反応が生じた状態と言えるのかもしれません。

本症例の病態についての討論

梅林：こういう会で勉強する機会があまりないので教えてもらいたいのですが、EBERはあまり染まっていない様ですけれども、わずかでも染まっていれば陽性にとっていいのでしょうか。

沖村：EBERはかなり染まりにくいので1個でもこれだけ強陽性に染まっていれば陽性と判断しま

す。今回LYGと仮定して、high power field（強拡大）で、1から5個までがGrade 1です。それから、5から50までがGrade 2、50以上がGrade 3で、今回の場合は、Grade 1です。Grade 3ではものすごくアグレッシブかつ非常に予後が悪いので、今回Grade 1なのに臨床経過が非常に早かったというところも含めての検討というか、本当にこのLYGのGrade 1の病変でいいのかというところで発表されたのではないかと考えます。

梅林：染まれば、もう病的と考えてよろしいのですか。

沖村：ISHを含めて、LMP1とかEBNA2まで全てやっており、全て陽性なので、これはEBウイルス感染としては矛盾ないというか、合致することだと思います。

梅林：あまり自分でオーダーを出したことがないのですが、そんなに意義があるなら、こういうのを見たときに出すといいのかなと思っていました。

沖村：鑑別診断にも上げさせてもらったのですが、リンパ形質細胞性リンパ腫とか、あとdiffuse large B cell lymphomaに形質細胞を主体とする炎症細胞浸潤を伴ったもの。DLBCLの一部はEBウイルスの感染関連はありますが、そういうのも考えられます。

梅林：リンパ腫ではないのですね。リンパ増殖性疾患とあってリンパ腫ではないから、別にmonoclonalityは証明されなくてもいいと……。

沖村：いいと思います。反応性に出てくる。例えばT-cell rich B-cell lymphomaは、異型B細胞が非常に少ないけれども腫瘍性でその周りに反応性に集まっているT細胞、それは異型に乏しくて反応性に集まっているということですから、今回もCD20陽性細胞の一部を見ると異型が出ているということで、全体としてはこの病変は、血管炎もありますし、LYGに結構近いかなと判断します。

梅林：逆に合わない点は何でしょうか。

沖村：plasmacytoidな細胞が非常に増えているということです。

梅林：もう少し増えてほしいのは何でしょうか。

沖村：多彩な像をとってほしいということです。先ほどの多核の巨細胞、組織球とか、リンパ球のplasmacytoidな細胞も含めて、小型のリンパ球とか、多彩な像をとるのがLYGの組織像だとされています。

梅林：でも、組織球あり、リンパ球あり、ラングハンス型ないし異物型の巨細胞ありで、結構多彩じゃないかと思っていました。

沖村：皮膚のものは多彩な部分も一部ありますけれども、多彩ではないところもいっぱいあって、そういうところが結構難しいところです。

梅林：部分的には、形質細胞が非常に目立つところがあるのが、そこは合わない、ということです。

沖村：形質細胞が非常に目立つところは合いません。

梅林：皮膚の最後の3回目の生検組織を、LYGかなと思いをながら見ていると、結構angiocentricity（血管中心性）とか血管の破壊もあり、多彩なので、僕はこれでいいのかなというような気がして見えました。

岩瀬：EBウイルスは、B細胞に感染しているのですか。それとも形質細胞に感染しているのでしょうか。

沖村：恐らく大型の異型な細胞、多分B細胞に陽性だと思います。もしかしたら、形質細胞にも感染している可能性はありますが、そこまで一つ一つ判定するのはなかなか難しいです。

岩瀬：EBウイルスに感染しているB細胞が存在し、それに反応した形質細胞がpolyclonalに増殖したと考えるのが一番シンプルな考え方だと思います。そこで起きた何らかの局所免疫反応が、組織破壊に関与した可能性が考えられるかと思います。

神保：ありがとうございます。最後に岩瀬先生にまとめていただいたところは、本症例の病態を考える上で、すごくすっきりといたしました。

ちょうど時間になりましたので、第486回の東京医大の臨床懇話会をこれで終了させていただきたいと思います。皆さん、どうもありがとうございました。

（宍戸孝明編集委員査読）