

穿刺吸引細胞診で腺癌と診断された頸部 other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders の 1 例

大場崇旦^{1)*} 春日好雄¹⁾ 原田道彦¹⁾
家里明日美¹⁾ 小野真由¹⁾ 江原孝史²⁾

- 1) 長野県厚生連長野松代総合病院乳腺内分泌外科
2) 長野県厚生連長野松代総合病院病理

A Case of Other Iatrogenic Immunodeficiency-associated Lymphoproliferative Disorders Diagnosed as Cervical Lymph Node Metastasis from Adenocarcinoma by Fine-needle Aspiration Cytology

Takaaki OBA¹⁾, Yoshio KASUGA¹⁾, Michihiko HARADA¹⁾
Asumi IESATO¹⁾, Mayu ONO¹⁾ and Takashi EHARA²⁾

- 1) *Department of Breast and Endocrine Surgery, Nagano Matsushiro General Hospital*
2) *Division of Clinical Pathology in Clinical Laboratory, Nagano Matsushiro General Hospital*

Methotrexate (MTX) is the standard drug for rheumatoid arthritis. However, MTX is considered to be a risk factor for the development of malignant lymphoma. It is classified among other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders (OIIA-LPD) in the WHO classifications. We report a case of OIIA-LPD diagnosed as cervical lymph node metastasis from adenocarcinoma by fine-needle aspiration cytology.

A 52-year-old female with RA had been treated with MTX for two years. She noticed an elastic hard mass of 30 mm in diameter in her left neck. Fine-needle aspiration cytology diagnosed it as lymph node metastasis from adenocarcinoma. Ultrasonography of thyroid, lung CT and GI tract examination showed no abnormal findings. A massive abnormal uptake was found on FDG-PET examination. Open biopsy was performed to detect the primary lesion. Pathological and immunohistochemical findings led to a diagnosis of OIIA-LPD, which was anaplastic large cell lymphoma histopathologically. The incidence of OIIA-LPD may increase in head and neck surgical practice because MTX therapy is the standard treatment for RA. It is important to take OIIA-LPD into consideration for lymphadenopathy of a patient taking MTX. *Shinshu Med J 61: 149-154, 2013*

(Received for publication November 22, 2012; accepted in revised form February 1, 2013)

Key words: other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders, FDG-PET examination, fine-needle aspiration cytology

医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患, FDG-PET 検査, 穿刺吸引細胞診

I はじめに

メトトレキサート (methotrexate; 以下MTX) は

* 別刷請求先: 大場 崇旦 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部附属病院乳腺・内分泌外科
E-mail: takaoba@shinshu-u.ac.jp

関節リウマチ (rheumatoid arthritis; 以下 RA) の治療薬としてその有用性が確立されているが, MTX 治療例の一部にリンパ腫が発生することが報告されており, WHO 分類では other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders (以下 OIIA-LPD) として記載されている。今回, わ

れわれは頸部腫瘍を契機に発見され、穿刺吸引細胞診で腺癌と診断された頸部 OIHA-LPD の 1 例を経験したので報告する。

II 症 例

症例：52歳，女性，主婦。

主訴：左頸部腫瘍。

既往歴：関節リウマチ（50歳時より MTX 8 mg/週，プレドニゾロン 5 mg/日が投与されていた）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012年 4 月，左頸部の腫瘍を自覚し，当科を受診した。発熱，体重減少，盗汗は認めなかった。

初診時身体所見：左頸部，甲状軟骨上縁の高さに 3 cm 大，硬，可動性良好な腫瘍を触知した。圧痛はなく，皮膚変化も認めなかった。他，表在リンパ節は触知しなかった。甲状腺に腫瘍は触知しなかった。

初診時血液検査所見：LDH 133 IU/l（基準値：120-235），CEA 0.7 ng/ml（<5.0），可溶性 IL-2レセプター 265 U/ml（145-519）と基準値内であった。

初診時頸部超音波検査所見：左頸部に 21.4 mm 大の境界明瞭な低エコー腫瘍を認めた（図 1）。その他，リンパ節の腫大は認めなかった。甲状腺に異常は認めなかった。

穿刺吸引細胞診検査（fine-needle aspiration cytology：以下，FNA）所見：多数の反応性パターンのリンパ球に，上皮性結合を有する異型細胞が混在していた。異型細胞は核偏在性であり核形不整が著しく，腺癌のリンパ節転移と診断された（図 2）。

胸部 CT 検査所見：肺に明らかな結節影は認めなかった。

上部，下部消化管内視鏡検査：明らかな病変は認めなかった。

Positronemission tomography 検査所見（核種：¹⁸F-fluorodeoxy glucose）：左頸下リンパ節に SUV-max11.26の集積を認めた。その他，異常集積は認めなかった（図 3）。

以上より，原発不明腺癌頸部リンパ節孤立性転移と考え，原発巣確定目的に切開生検を施行する方針とした。

手術：局所麻酔下で，左頸部リンパ節摘出術を施行した。

摘出標本断面所見：2.5×2.0 cm 大，弾性硬，白色充実性であった（図 4）。

病理組織学的検査所見：類円形の大型の核を有した細胞がリンパ節に虫食い状に浸潤していた（図 5 a, b）。



図 1 頸部超音波検査所見

左頸部に 21.4 mm 大の境界明瞭な低エコー腫瘍を認めた。

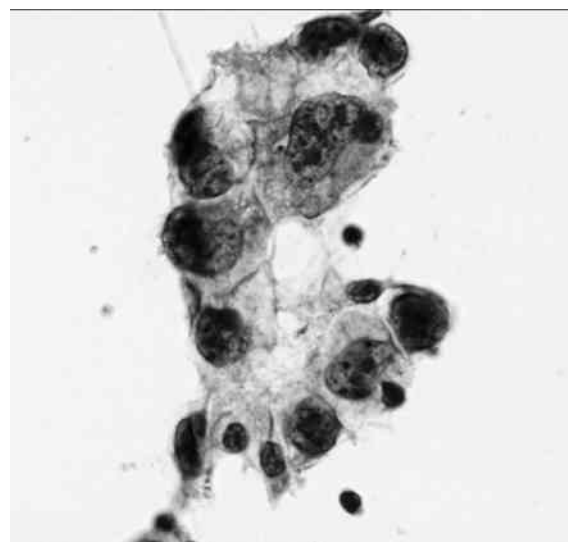


図 2 FNA 所見

上皮性結合を有する核形不整，核偏在性の異型細胞を認め腺癌のリンパ節転移と診断された。

免疫組織化学的検査所見：CD3，CD5，CD20は陰性，CD30（図 6 a）は陽性であった。ALK（図 6 b）は陰性であった。その他，Thyroid transcription factor-1，サイログロブリン染色は陰性であった。Epstein-

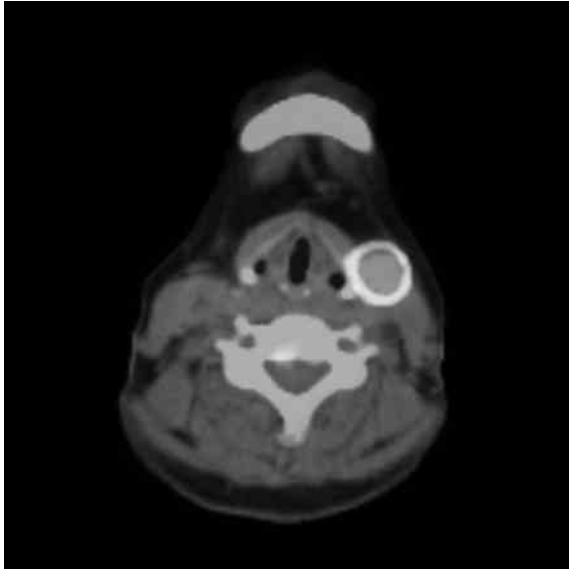


図3 Positron emission tomography 検査所見
(核種：¹⁸F-fluorodeoxy glucose)
左頸下リンパ節に SUVmax11.26の集積を認めた。



図4 摘出標本断面所見
2.5×2.0 cm 大，弾性硬，白色充実性であった。

Barr virus (以下 EBV) に関しては EBV encoded small RNA in situ hybridization 法にて陰性であった。

以上の所見より組織学的には ALK 陰性 anaplastic large cell lymphoma (以下 ALCL) であり，MTX 内服中であったことより OIIA-LPD と診断された。

MTX 内服を中止し，血液内科に紹介した。

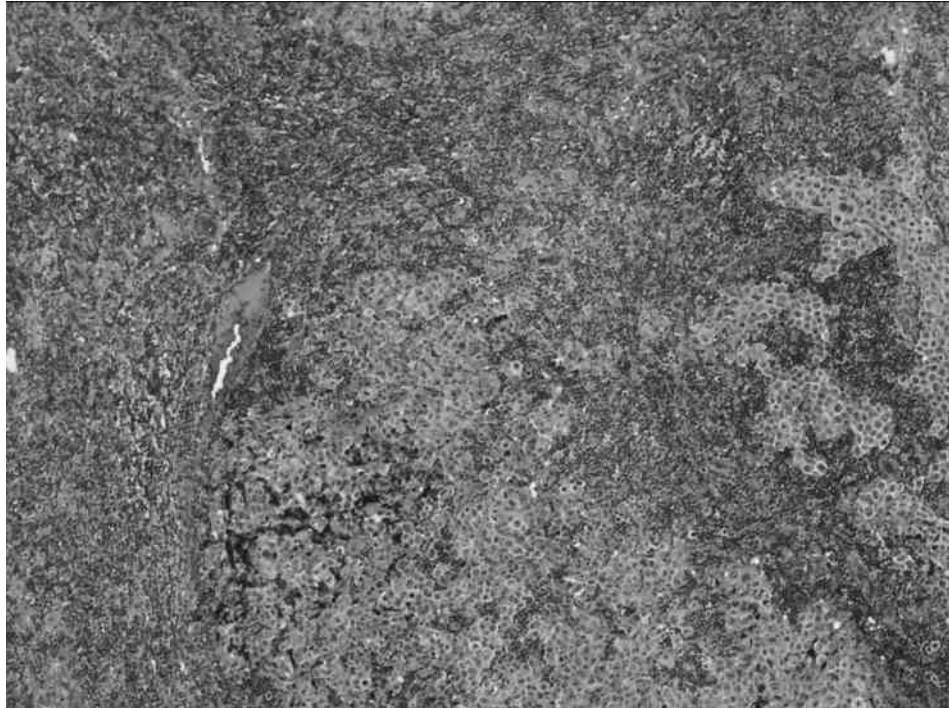
III 考 察

頸部腫瘍は頸部に存在する臓器，組織の多様性を反映してか，疾患の種類も極めて多岐にわたっている。しかも，本領域が外科，耳鼻咽喉科，口腔外科との境界領域であるため，日常の診療において診断に窮することがしばしばある²⁾。

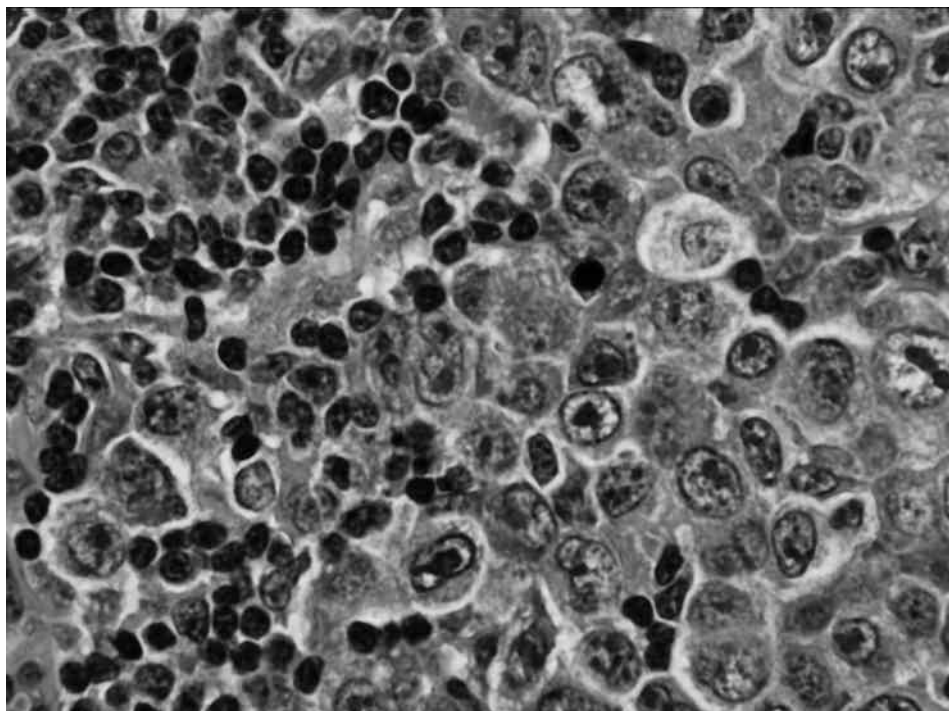
頸部腫瘍の診断において，FNA は安全で簡便な検

査として広く行われている。特に頸部リンパ節に対する FNA に関しては久保井ら³⁾は悪性18例のうち悪性リンパ腫を除く14例では組織型まで推定できており，頭頸部腫瘍の臨床では原発巣の精査，癌進展の評価において FNA は有効であるとしているが，足守ら⁴⁾は悪性リンパ腫に対する FNA の正診率は60%，偽陰性率は9%であったと報告しており，1103例のリンパ節に対する FNA について検討した Steel ら⁵⁾は癌の正診率が96%であったのに対して，悪性リンパ腫では正診率72%であり，偽陰性は12%であったと報告している。悪性リンパ腫については，最終的な病理診断は生検材料により，それぞれの組織構築パターンを加味して成されるのが原則であり，確定診断のためには切開生検も考慮すべきと思われる。FNA で原発不明腺癌と診断された場合にも，針生検や切開生検などのより詳細な病理組織学的検討が重要とされている⁶⁾が，安易な生検は腫瘍の播種や遠隔転移を誘発するという考えから，生検は癌のリンパ節転移が疑われる場合には，原発巣の精査が済んでから生検を行うべきという考え方が一般的⁷⁾⁸⁾であり，藤井と吉野⁹⁾は安易な生検は，腫瘍の播種の危険性やその後の治療の妨げになる点などから厳に慎むべきであるとしている。以上を鑑みて，当科では原則として初回時に生検は行わず，より簡便である FNA を優先する方針としている。しかしながら，近年では針生検 (core needle biopsy；以下 CNB) や吸引式組織生検 (vacuum-assisted biopsy；以下 VAB) の有用性を示す報告も散見¹⁰⁾¹¹⁾されており，今後は切開生検よりも低侵襲である CNB や VAB が普及していく可能性はあると思われる。本症例においては，FNA にて腺癌の転移と診断されたために，原発巣の検索を施行したが，原発巣特定に至らず，切開生検を施行し，OIIA-LPD (組織学的には ALK 陰性 ALCL) との診断を得た。

MTX は低用量では抗炎症作用，免疫抑制作用を示し，1980年代の MTX 少量パルス療法の登場により，RA の予後は著しく改善され，現在では RA の治療薬として一般的に用いられるようになった¹²⁾。一方で MTX 投与例においてリンパ腫が高頻度で発症することが報告されており¹⁾，2008年の WHO 分類¹³⁾では immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders の亜型である OIIA-LPD として分類されている。それによると，OIIA-LPD の誘因となる薬剤として MTX の他に抗 TNF α 抗体製剤である infliximab, adalimumab, etanercept が挙げられているが，

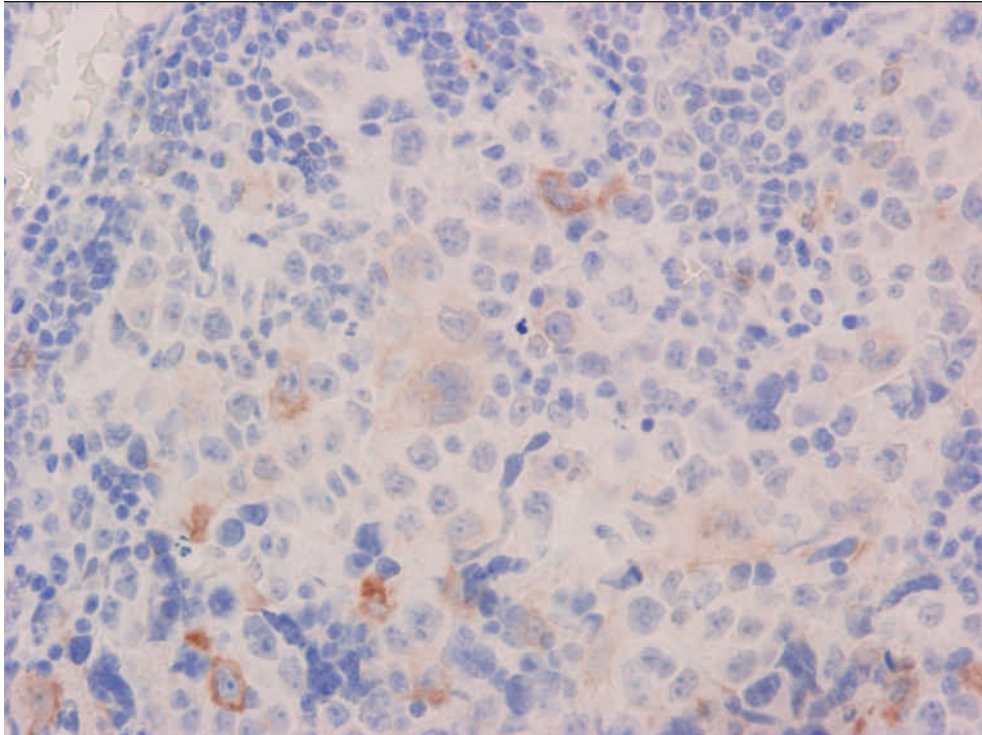


a

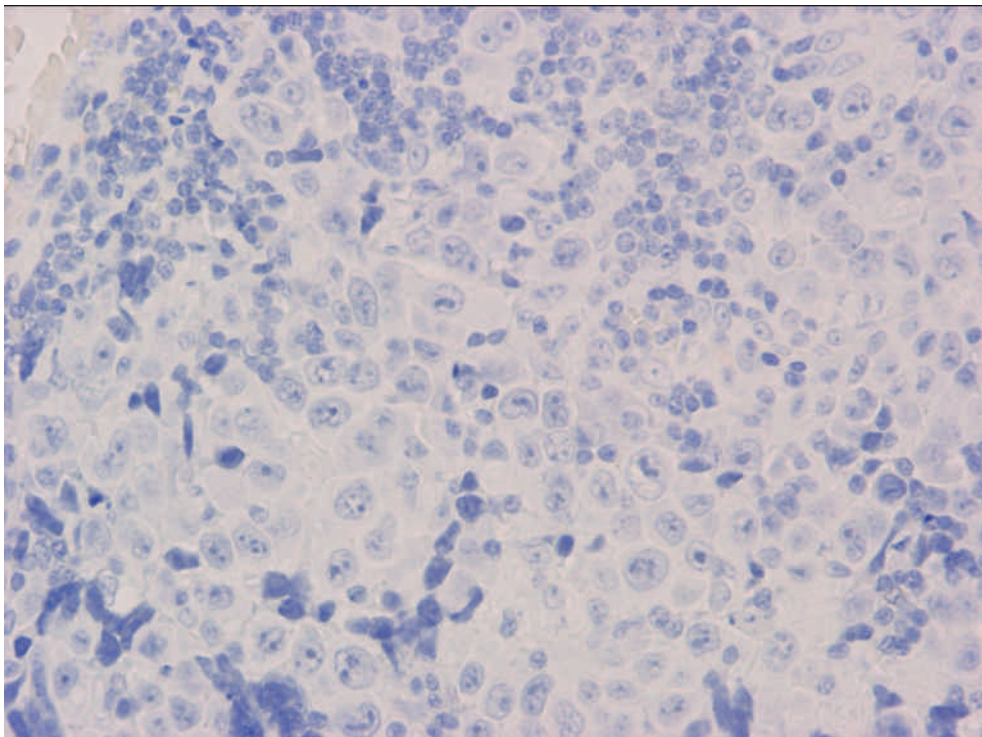


b

図5 病理組織学的検査所見 (HE 染色, a : $\times 40$, b : $\times 400$)
類円形の大型の核を有した細胞がリンパ節に虫食い状に浸潤しており, 悪性リンパ腫が疑われた。



a



b

図6 免疫組織化学的検査所見 (a : CD30染色, b : ALK 染色, ×200)
CD30は陽性, ALK は陰性であった。

MTX が最も頻度が高い。また、EBV との関連も報告されており、MTX による OIHA-LPD 患者の40%でEBV 陽性とされているが、本症例では陰性であった。MTX 中止によって約半数は部分寛解を得られるとされ、これらの症例にはEBV 陽性例が多いとされている¹⁴⁾。組織型ではDiffuse large B-cell lymphoma が約50%を占め、次いでHodgkin lymphoma が約20%である。本症例のようにCD30陽性を示した症例は、医学中央雑誌を用いて1983年から2012年11月の期間で「MTX」,「CD30」をキーワードとして検索したところ(会議録は除く)、これまでに6例の報告があるの

みで稀であると考えられた。

本症例の如く、頸部腫瘍に対するFNA 検査では診断に十分注意を要する場合があると思われ、特にRA患者に生じた頸部リンパ節腫脹に対しては、MTX 服用歴を確認し、本疾患を念頭に置いて積極的に組織診を考慮すべきであると考えられた。

IV 結 語

FNA で腺癌と診断された頸部 OIHA-LPD の1例を経験したので報告した。

文 献

- 1) Ellman MH, Hurwitz H, Thomas C, Kozloff M: Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol* 18: 1741-1743, 1991
- 2) 河西信勝, 川端一嘉: 頸部リンパ節腫瘍の手術. *手術* 37: 1195-1201, 1983
- 3) 久保井敬之, 岡本茉莉子, 大日向由光, 杉田邦洋, 荒木倫利, 牧本一男: 超音波ガイド下穿刺吸引細胞診—当科の現状と今後の問題点—. *耳鼻臨床* 89: 1253-1260, 1996
- 4) 足守直樹, 釣田美奈子, 山元理恵子, 武林 悟, 峯田周幸: 悪性リンパ腫における穿刺吸引細胞診の検討. *耳鼻臨床* 100: 569-574, 2007
- 5) Steel BL, Schwartz MR, Ramzy I: Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy in 1,103 patients. Role, limitations and analysis of diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 39: 76-81, 1995
- 6) Ettinger DS, Agulnik M, Cates JM, Cristea M, Denlinger CS, Eaton KD, Fidias PM, Gierada D, Gockerman JP, Handorf CR, Iyer R, Lenzi R, Phay J, Rashid A, Saltz L, Shulman LN, Smerage JB, Varadhachary GR, Zager JS, Zhen WK: Occult primary. *J Natl Compr Canc Netw* 9: 1358-1395, 2011
- 7) 長谷川恵子, 川上理郎, 伊藤加奈子, 二村吉継, 林 伊吹: 原発不明頸部転移癌症例の検討. *頭頸部外科* 19: 131-134, 2009
- 8) 石橋敏夫, 宮田 守, 森田 守: 頸部腫瘍の臨床的検討. *耳鼻臨床* 80: 1101-1108, 1987
- 9) 藤井 隆, 吉野邦俊: 特集・頭頸部外科悪性腫瘍の初期症状とその対応 頸部腫瘍. *MB ENT* 128: 1-6, 2011
- 10) 石橋浩晃, 川野真太郎, 窪田泰孝, 中村誠司, 白砂兼光: 頭頸部病変の病理診断における針生検の有効性. *口腔腫瘍* 19: 206-210, 2007
- 11) 柏木伸一郎, 小野田尚佳, 浅野有香, 森崎珠実, 青松直撥, 吉井真美, 中村雅憲, 川尻成美, 高島 勉, 大澤政彦, 石川哲郎, 若狭研一, 平川弘聖: 悪性リンパ腫における超音波ガイド下携帯型吸引式リンパ節生検. *癌と化療* 38: 2526-2528, 2011
- 12) 宮地清光: 最新の関節リウマチ (RA) の診断と治療—新時代を迎えたRAの治療—. *日臨内科医会誌* 20: 14-22, 2006
- 13) Gaulard P, Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, Sundstrom S: Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. Steven H, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition, pp 350-351, IARC Press, Lyon, 2008
- 14) Salloum E, Cooper DL, Howe G, Lacy J, Tallini G, Crouch J, Schultz M, Murren J: Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 14, 1943-1949, 1996

(H 24. 11. 22 受稿; H 25. 2. 1 受理)