

剖検時中枢神経系に EBV 関連リンパ増殖性疾患の併発を認めた 末梢性 T 細胞リンパ腫の 1 例

小松 登¹⁾ 川上史裕²⁾ 磯部 玲²⁾ 金子直也²⁾ 平林幸生²⁾
伊藤俊朗²⁾ 中澤英之³⁾ 大谷真紀¹⁾ 中澤 功¹⁾ 北野喜良^{2)*}

- 1) 国立病院機構まつもと医療センター病理診断科
- 2) 国立病院機構まつもと医療センター血液内科
- 3) 信州大学医学部内科学第二教室血液内科

An Autopsy Case of Peripheral T-cell Lymphoma Complicated by Epstein-Barr Virus-related Lymphoproliferative Disorders in the Central Nervous System

Noboru KOMATSU¹⁾, Fumihiko KAWAKAMI²⁾, Rei ISOBE²⁾, Naoya KANEKO²⁾, Yukio HIRABAYASHI²⁾
Toshiro ITO²⁾, Hideyuki NAKAZAWA³⁾, Maki OYA¹⁾, Koh NAKAZAWA¹⁾ and Kiyoshi KITANO²⁾

- 1) *Department of Pathology, NHO Matsumoto Medical Center*
- 2) *Department of Hematology, NHO Matsumoto Medical Center*
- 3) *Division of Hematology, Second Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

A 74-year-old man visited a hospital with complaints of skin diseases, pancytopenia and splenomegaly one year and nine months earlier, when he was diagnosed with peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS), based on a skin biopsy. The chemotherapies, such as CHOP and GDP, yielded only stable disease. Ten months later he was hospitalized because of a seizure, and MRI revealed a space-occupying lesion in the right occipital lobe and a brain biopsy revealed invasion of PTCL-NOS into the central nervous system (CNS). Although he was treated with dexamethasone, fever, systemic lymphadenopathies, hepatosplenomegaly, seizures, left hemiparesis, visual field defects, prolonged disturbance of consciousness, and deterioration of the pancytopenia and pulmonary infiltrations ensued. The patient died on the 54th hospital day. An autopsy showed systemic infiltration of PTCL-NOS and pulmonary mucormycosis. In addition to the CNS lesion of PTCL-NOS, focal and condensed infiltrations of CD20-, MUM1- and EBV-positive cells were detected around Virchow-Robin spaces in the parietal and occipital lobes, leading to a diagnosis of EBV-related lymphoproliferative disorder (EBV-LPD). The present case suggests that primary CNS EBV-LPD might develop in the presence of an immunocompromised state caused by both PTCL-NOS and its treatments. *Shinshu Med J 66 : 257-262, 2018*

(Received for publication February 28, 2018 ; accepted in revised form April 12, 2018)

Key words : peripheral T-cell lymphoma, EBV-related lymphoproliferative disorders, mucormycosis, immunodeficiency

末梢性 T 細胞性リンパ腫, EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患, ムコール症, 免疫不全

I 緒 言

免疫不全に伴って悪性リンパ腫を発症することはよく知られており, WHO 分類第 4 版では, Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders (ID-LPD) として位置づけられている¹⁾. ID-LPD は

* 別刷請求先: 北野喜良 〒399-8701
松本市村井町南 2-20-30 国立病院機構まつもと医療センター
血液内科
E-mail : kiyoshi.kitano@gmail.com

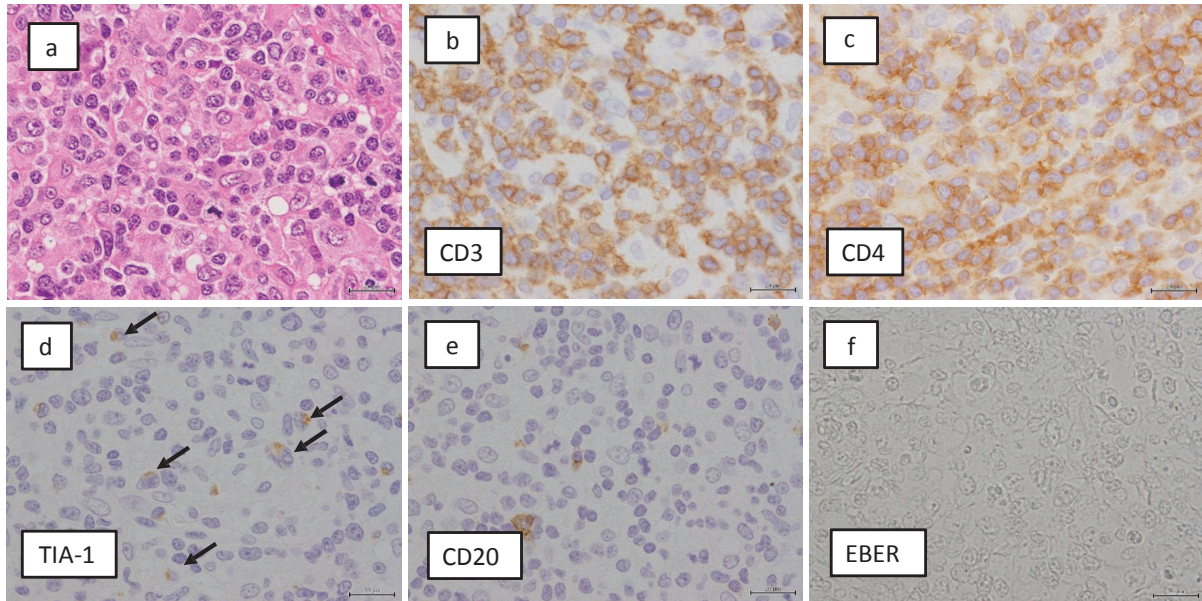


Fig. 1 Biopsied specimen obtained from the skin one year and nine months before admission. Hematoxylin and eosin (HE) staining (a) shows infiltration of medium-sized cells with several mitoses in the dermis and subcutaneous tissue. The cells are positive for CD3 (b) and CD4 (c), but negative for CD20 (e). Some of the cells show TIA-1 (d) in their cytoplasm (arrows). The cells are negative for EBER in situ hybridization (f). Scale bar : 20 μ m (objective lens \times 40)

4病型に細分類されており，原発性免疫不全症に伴うLPD，HIV感染症に伴うLPD，移植後LPDに加え，自己免疫疾患などに対する免疫抑制薬治療に起因すると思われるLPDは「Other iatrogenic ID-LPD」として一亜型に分類され¹⁾，多くはEpstein-Barr virus (EBV) が関連していると考えられている¹⁾。一方，悪性リンパ腫の治療中にEBV関連リンパ増殖性疾患 (EBV-LPD) あるいはEBV関連びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を発症することも報告されている²⁾⁻⁵⁾。

今回われわれは，治療抵抗性の末梢性T細胞リンパ腫非特異型 (PTCL-NOS) に対する化学療法及びステロイド治療中にCNSを含む全身性にPTCL-NOSの再燃を認めるとともに，大脳に限局してEBV-LPDを併発した1剖検例を経験したので報告する。

II 症 例

患者：74歳，男性，元会社員。

主訴：多発性皮膚結節，汎血球減少，脾腫，痙攣発作。

既往歴：INH不完全耐性結核の治療後。

現病歴：201X-2年6月に倦怠感を主訴に前医を受診した際，体幹，四肢に5～20mmの紅色弾性硬の結節を複数触知し，汎血球減少（白血球 $2,150/\mu$ l，赤血球 $268万/\mu$ l，血小板 $6.3万/\mu$ l），sIL-2Rの異常高

値（4,676 U/ml）を認めた。CTで著明な脾腫（長径165mm）があり，FDG-PETでは脾臓，右腋窩リンパ節の集積と両下肢を中心に結節状の集積を多数認めた。ランダム皮膚生検で皮下脂肪織内にCD4，Ki-67陽性，EBERは陰性の中型の異型細胞を認め，皮膚原発のPTCL-NOSのIV期と診断された（Fig. 1）。自然経過で汎血球減少，sIL-2R値，倦怠感は改善し，CTで脾腫の軽快も認めたため，外来で経過観察していた。その後自覚症状はなく経過していたが，201X-1年3月頃から血球減少が進行，sIL-2R値は上昇傾向となった。5月に汎血球減少，sIL-2R異常高値，肝脾腫，下肢の皮疹を認め，悪性リンパ腫の再燃が疑われた。FDG-PETにおいて体幹，両上肢，両下肢の集積は前回より増悪しており，生検では横紋筋内に浸潤する中～大型異型細胞の集塊を認め，PTCL-NOSの浸潤が疑われた。精査加療の目的で当院に紹介入院となり，CHOP療法（cyclophosphamide $750\text{ mg}/\text{m}^2$ ，doxorubicin $50\text{ mg}/\text{m}^2$ ，vincristine $2.0\text{ mg}/\text{body}$ ，prednisolone $100\text{ mg}/\text{body}$ ）施行したが，下腿浮腫は増悪し，発熱性好中球減少症を発症したため中止とした。7月よりGDP療法（gemcitabine $1,000\text{ mg}/\text{m}^2$ ，dexamethazone $16.5\text{ mg}/\text{body}$ ，cisplatin $75\text{ mg}/\text{m}^2$ ）を施行したが効果はSD（stable disease）で，白血球数 $10/\mu$ lに低下し，敗血症も合併したため抗腫瘍薬の継続は困難と判

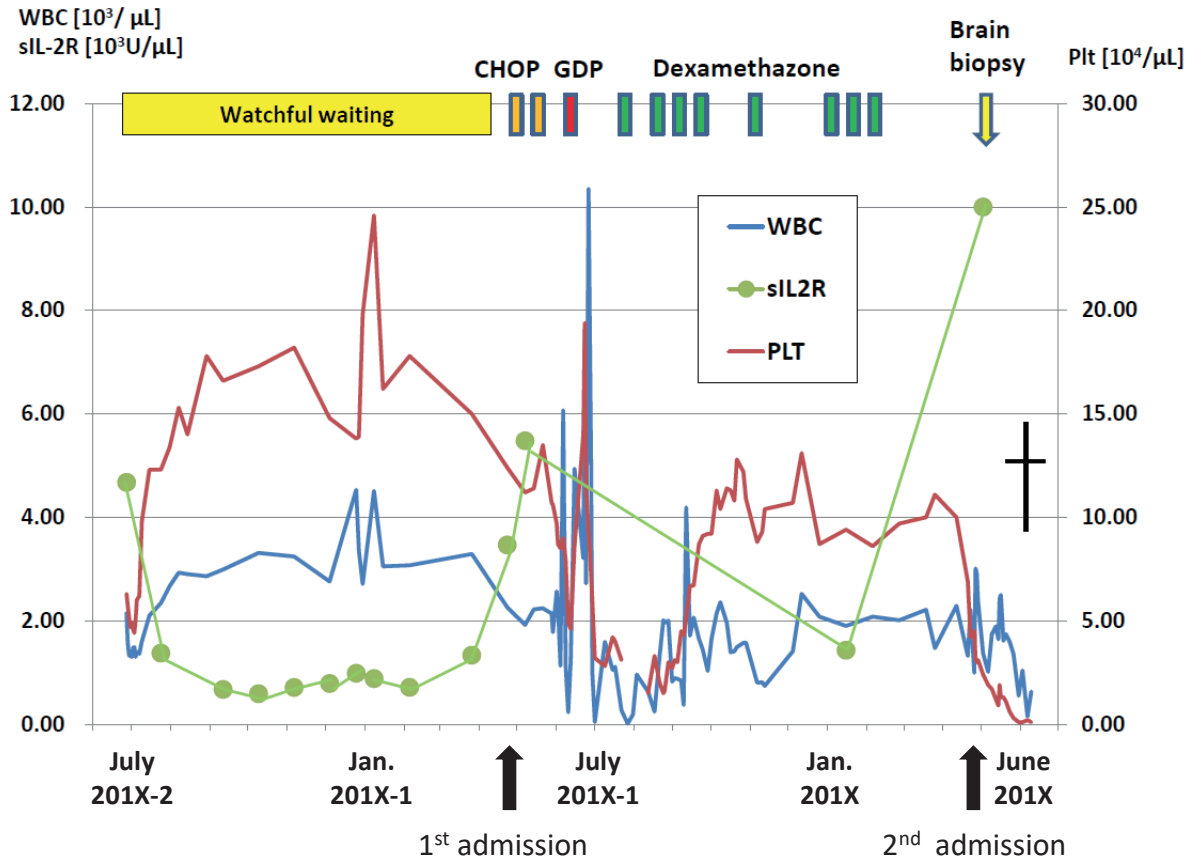


Fig. 2 Clinical course of the present case.

断し、デキサメタゾン治療（20 mg/day, 計 8 回投与）と対症療法を行い、経過観察していた（Fig. 2）。

全身状態は安定し外来経過観察をしていたが201X年3月に左上肢の痙攣が生じ、その2日後に20～30分程度持続する全身性痙攣が生じた。頭部MRI検査で右後頭葉に占拠性病変を認め、悪性リンパ腫の中樞神経再発が疑われ、201X年4月20日に当院血液内科に再入院した。

入院時現症：身長160 cm, 体重63.0 kg, 37.0℃, 脈拍88 bpm 整, 血圧96/51 mmHg, SpO₂ 98%, 意識清明。表在リンパ節は触知せず, 呼吸音清で, 肝臓と脾臓は触知しなかった。神経学的には左下同名1/4盲あり, 左上肢 Barre 試験で回旋を認めた。

入院時検査所見：血液検査では汎血球減少（白血球1,320/ μ l, Hb 7.7 g/dl, 血小板6.9万/ μ l）を認めた。胸部X線検査では肺野に異常陰影を認めなかった。頭部CT検査で右後頭葉に35 mm 大の不整形の占拠性病変を認め、頭部MRI検査では右後頭葉にリング状に造影される占拠性病変を認めた。

入院後経過：入院後第2病日に右後頭葉の腫瘍摘出術を施行した。腫瘍の境界は不明瞭であり、摘出され

た組織（Fig. 3a）は免疫染色でCD3陽性細胞（Fig. 3b）が散在し、CD3陽性細胞の多くはCD4陽性（Fig. 3c）で一部はTIA-1陽性（Fig. 3d）を示した。また、同組織にはCD20陽性細胞（Fig. 3e）の混在を認めた。既知のT細胞リンパ腫と同様の組織であるため、PTCL-NOSの中樞神経再発と診断された。術後酸素化不良が継続しており、第9病日に右上肢の巧緻運動障害が出現した。次第に盗汗、弛張熱、肝脾腫の増悪、左大腿部リンパ節腫脹、神経症状の悪化（左上下肢痙攣発作、左上肢運動障害、視野狭窄増強）を認め、中枢神経病変を含めた悪性リンパ腫の増悪と考えられた。胸部CT検査では、左肺の浸潤影と右肺の結節影を認めた。原疾患が治療抵抗性であること、汎血球減少も遷延していたことから積極的な治療は困難と判断し、ステロイド、抗生剤、アセトアミノフェンなどにて症状緩和療法を行った。第53病日に意識障害、右共同偏視が出現、CT検査で右後頭葉の低吸収域の拡大と左頭頂葉にも病変が認められ、全身状態は徐々に悪化し、第54病日に死亡した（Fig. 2）。家族の同意を得て、病理解剖が施行された。

剖検所見：表在リンパ節に腫脹なく、腹部は平坦、

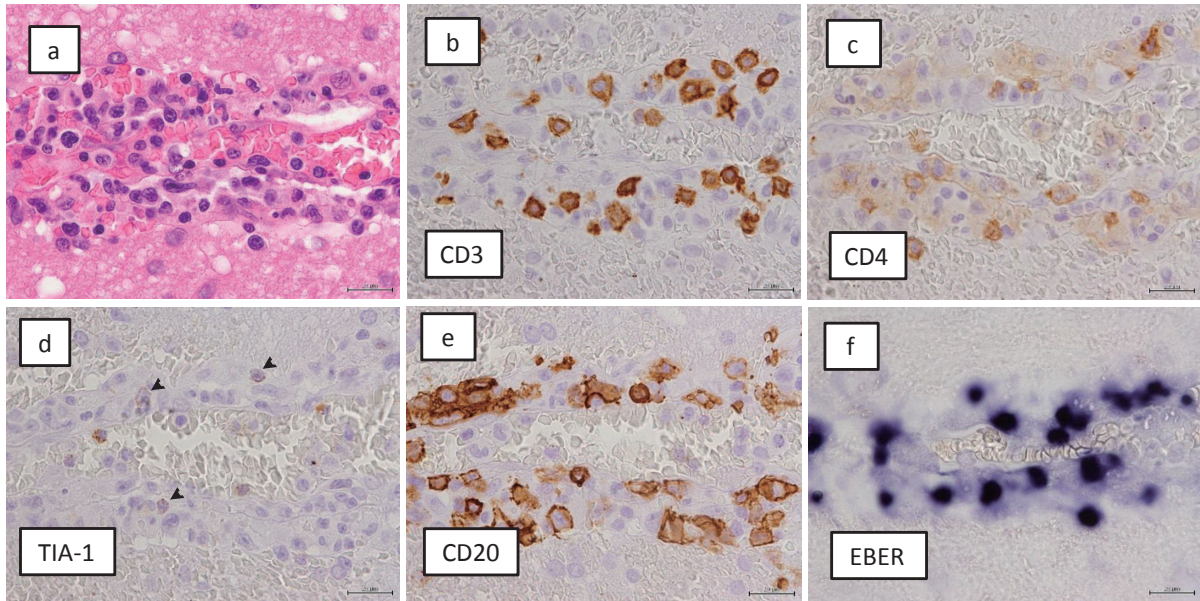


Fig. 3 Resected specimen obtained from the right occipital lobe. HE staining (a) shows atypical cells around a vessel. Some of the cells are positive for CD3 (b), CD4 (c) and TIA-1 (d) (arrows). The other cells are positive for CD20 (e) and EBER in situ hybridization (f). Scale bar : 20 μ m (objective lens \times 40)

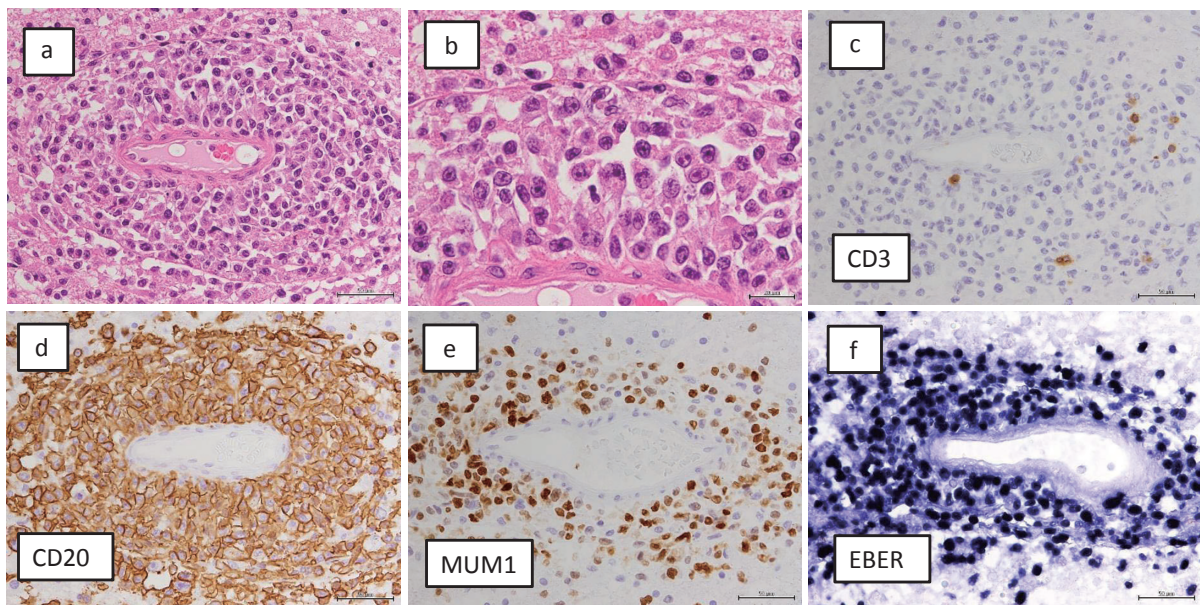


Fig. 4 Autopsy findings of the right occipital lobe. HE staining (a, b) shows infiltration of atypical cells around a vessel. The cells are negative for CD3 (c), but positive for CD20 (d), MUM1 (e) and EBER (f). a, c-f : Scale bar : 50 μ m (objective lens \times 20) b : Scale bar : 20 μ m (objective lens \times 40)

右後頭部に手術痕を認めた。脳は、1,320 gで肉眼的には右後頭葉と左頭頂葉に出血を伴う壊死巣を認めた。右後頭葉の手術による壊死巣の血管周囲には摘出標本と同様のCD3陽性細胞の浸潤を認めたが、この病変の周辺部のVirchow-Robin腔には大型の異型細胞が密に集簇し(Fig. 4a, b)、これらの細胞の多くはCD3陰性(Fig. 4c)、CD20陽性(Fig. 4d)で、MUM1

(Fig. 4e)とともにEBER強陽性(Fig. 4f)を示した。左頭頂葉の出血性病変(Fig. 5a)も密なリンパ球浸潤から成り(Fig. 5b)、CD3は陰性で(Fig. 5c)、浸潤するリンパ球は大部分が免疫染色でCD20(Fig. 5d)、MUM1(Fig. 5e)、EBER(Fig. 5f)が陽性であった。CD4、CD8、bcl-6、TIA-1は陰性であった。手術摘出標本の再検討で、Virchow-Robin腔に集簇する

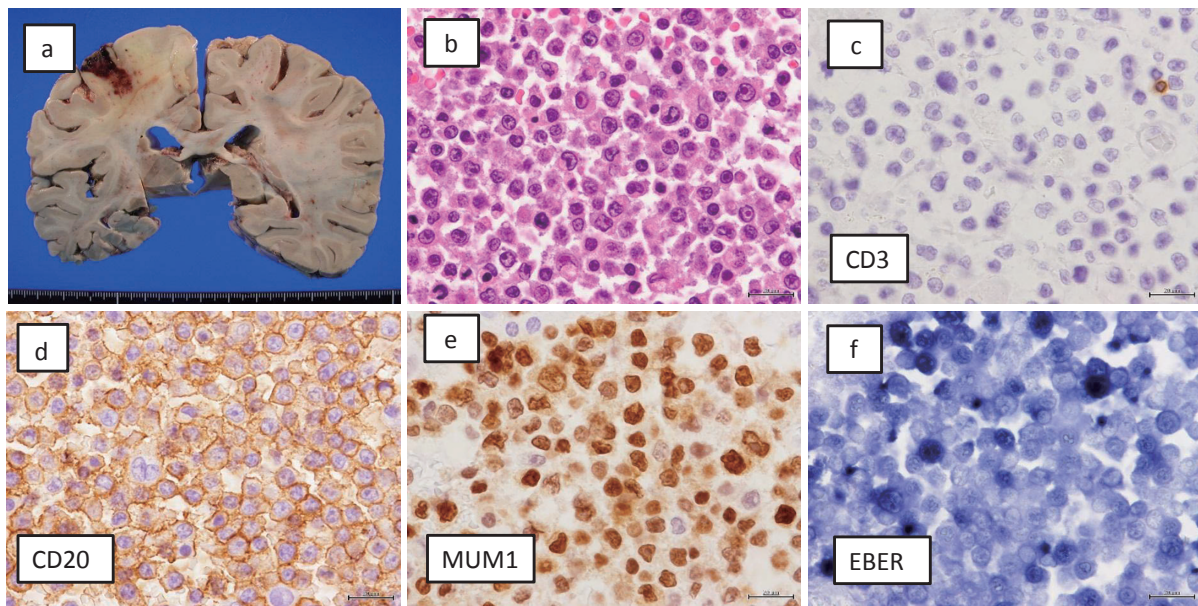


Fig. 5 Autopsy findings of the left parietal lobe. A macroscopic finding (a) shows a hemorrhagic and necrotic area and HE staining (b) shows infiltration of atypical cells. The cells are negative for CD3 (c), but positive for CD20 (d), MUM1 (e) and EBER (f). Scale bar : 20 μ m (objective lens \times 40)

B細胞はEBER陽性（Fig. 3f）であることが確認された。中枢神経系にはムコール症の所見は認められなかった。

腸間膜根部の後腹膜に複数のリンパ節が癒合して結節を形成し、繊維化を伴う腫瘤にはCD3, CD4, CD5, TIA-1陽性のリンパ球浸潤を認め、CD20陽性細胞は少数であり、PTCL-NOSとして一致する所見であった。骨髄はやや低形性だが3系統の造血細胞は保たれ、リンパ腫細胞の浸潤像は認めなかった。

右肺上葉に出血性壊死を認め、肺動脈内に多発する血栓とHematoxylin and eosin染色とGrocott染色で鈍角に分岐を示す菌糸を持った糸状菌が確認され、肺ムコール症による出血性梗塞と考えられた。

III 考 察

PTCL-NOSは一般に予後不良な疾患で、5年全生存率は32%⁶⁾、非移植患者の4年全生存率は37%と報告されている⁷⁾。約30%にEBV感染が見られ、腫瘍組織にEBERが陽性であるとより重篤な経過を辿り、生存率は低下し⁶⁾、GELA studyではEBER陽性は単独の予後不良因子と報告されている⁸⁾。また、血漿中のEBV-DNA陽性も予後不良因子とされる⁹⁾。一方、血管免疫芽球形T細胞リンパ腫（AITL）では比較的高率にEBV陽性のB細胞のクローン性増殖を認めることが示されているが、multiplex PCR解析に

よればPTCL-NOSでもAITLとほぼ同割合でB細胞クロナリティとEBV陽性細胞が認められたと報告されている³⁾。本例でもPTCL-NOSの経過中にEBV陽性のB細胞の増殖が出現しており、T細胞性リンパ腫による免疫低下状態にEBVの二次感染を併発したと推察された。

剖検所見では血管周囲に大型の細胞が密に集簇し、これらの細胞はCD20とEBERを強発現していた（Fig. 4）。また、左頭頂葉の病変では、シート状の増生を示し、同様にCD20, EBER強陽性を示した（Fig. 5）。これらの病変部にはCD3陽性のT細胞はごく少数であり、PTCL-NOSに関連する反応性のB細胞浸潤とは考えにくく、集簇するB細胞はEBER強陽性であることから、新たなEBV-LPDが発生したと考えられた。前医で行われた皮膚生検標本の検索では、EBERは陰性であったことから、PTCL-NOSと化学療法による免疫能の低下に加え、ステロイド使用により免疫機能が低下し、EBVの再活性化が生じ、脳内にEBV-LPDを発症したと推察された。頭蓋内の占拠性病変は明らかな脳浮腫、脳ヘルニアなどの直接の死因となりうる所見は軽度であり、直接死因は肺梗塞を併発した肺ムコール症による呼吸不全と考えられた。

免疫抑制状態で発症するとされるLPDは、中枢神経系に局限して発症することは稀であるが、脳内に多発性病変を形成し、大部分がB細胞由来でEBVが腫

瘍発生に関与し、免疫抑制剤の減量と rituximab が奏功した例も報告されている¹⁰⁾。HIV 感染症において、抗レトロウイルス療法が施行される以前は中枢神経系原発リンパ腫の発生頻度は免疫不全のない人に比べて1,000倍に達し¹¹⁾、EBV の関与が推察されている¹²⁾。本例においては中枢神経系に限局して EBV-LPD を

認めた点が興味深い。免疫不全状態下では CNS で EBV の活性化が起きやすい環境にあることが示唆され、今後こうした症例の蓄積と解析が望まれる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Arber DA, Hasserjian RP, Le Beau MM, Orazi A, Siebert R (eds): Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders, pp 443-464. In: WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th Edition, IARC Press, Lyon, 2017
- 2) Zettl A, Lee SS, Rüdiger T, Starostik P, Marino M, Kirchner T, Ott M, Müller-Hermelink HK, Ott G: Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Am J of Clin Pathol* 117: 368-379, 2002
- 3) Tan BT, Warnke RA, Arber DA: The frequency of B- and T-cell gene rearrangements and Epstein-Barr virus in T-cell lymphomas: a comparison between angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, unspecified with and without associated B-cell proliferations. *J Mol Diagn* 8: 466-475, 2006
- 4) Roch N, Salameire D, Gressin R, Morand P, Epaulard O, Pavese P, Brion JP, Stahl JP: Fatal adenoviral and enteroviral infections and an Epstein-Barr virus positive large B-cell lymphoma after alemtuzumab treatment in a patient with refractory Sezary syndrome. *Scand J Infect Dis* 40: 343-346, 2008
- 5) Kluin-Nelemans HC, Coenen JL, Boers JE, van Imhoff GW, Rosati S: EBV-positive immunodeficiency lymphoma after alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 112: 1039-1041, 2008
- 6) Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, Gascoyne RD, Jaffe ES, MacLennan KA, Rüdiger T, Pileri S, Nakamura S, Nathwani B, Campo E, Berger F, Coiffier B, Kim WS, Holte H, Federico M, Au WY, Tobinai K, Armitage JO, Vose JM: Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 117: 3402-3408, 2011
- 7) Feldman T, Farber CM, Choi K, Faria C, Goy A, Connors J, Paramanathan D, Kaur S, Schultz E, McGuire M, Goldberg SL: Treatment of peripheral T-Cell lymphoma in community settings. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17: 354-361, 2017
- 8) Dupuis J, Emile JF, Mounier N, Gisselbrecht C, Martin-Garcia N, Petrella T, Bouabdallah R, Berger F, Delmer A, Coiffier B, Reyes F, Gaulard F: Prognostic significance of Epstein-Barr virus in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified: a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) study. *Blood* 108: 4163-4169, 2006
- 9) Haverkos BM, Huang Y, Gru A, Pancholi P, Freud AG, Mishra A, Ruppert AS, Baiocchi RA, Porcu P: Frequency and clinical correlates of elevated plasma Epstein-Barr virus DNA at diagnosis in peripheral T-cell lymphomas. *Int J Cancer* 140: 1899-1906, 2017
- 10) Wróblewska M, Gil LA, Komarnicki MA: Successful treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease with central nervous system involvement following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—a case study. *Cent Eur J Immunol* 40: 122-125, 2015
- 11) Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H: AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 337: 805-809, 1991
- 12) MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD, Mann RB, Becker PS, Charache P, McArthur JC, Ambinder RF: Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma *Lancet* 338: 969-973, 1991

(H 30. 2. 28 受稿；H 30. 4. 12 受理)