

HIV 陰性 HHV-8陰性患者の心嚢液に発生した 原発性浸出液リンパ腫の1例

松田 優子¹⁾ 小野 晃代¹⁾ 中西 一世¹⁾ 畠山 学¹⁾
増田 有理¹⁾ 藤井 義幸¹⁾ 山下 理子²⁾

1) 徳島赤十字病院 病理診断科

2) 徳島赤十字病院 検査部

要 旨

原発性浸出液リンパ腫 primary effusion lymphoma (PEL) は心嚢液、腹水などの体腔液に原発し、明らかな腫瘍形成を伴わない、稀な B 細胞型悪性リンパ腫である。今回我々は HIV, HHV-8, EBV がともに陰性である稀な症例を経験したので報告する。

症例は76歳男性。著明な心嚢液の貯留で近医より紹介され、心嚢液穿刺が行われた。心嚢液細胞診のパパニコロウ染色では、N/C 比の高い大型の異型細胞が孤立散在性に出現し、核分裂像も認められた。異型細胞のギムザ染色では、空胞を有する好塩基性の細胞質に明瞭な核小体や核の切れ込みが見られた。セルブロックを用いた検討では、CD20, bcl-2, CD79α, MUM-1が陽性で、B 細胞性リンパ腫が示唆された。HIV 陰性、HHV-8陰性、EBV 陰性で、全身検索を行ったところ腫瘍病変はなく、PEL と診断された。診断の際にはセルブロック作成が有用である。

キーワード：PEL, HHV-8, セルブロック

はじめに

原発性浸出液リンパ腫 primary effusion lymphoma (PEL) は心嚢液、腹水などの体腔液に原発し、明らかな腫瘍形成を伴わない、稀な B 細胞型悪性リンパ腫である。

Human herpesvirus 8 (HHV-8) 感染と関連があるとされ、欧米での報告によれば Human immunodeficiency virus (HIV), Epstein-Barr virus (EBV) 陽性の症例が多いとされているが、地域によっては HIV, EBV, HHV-8が陰性の例もあり、しばしば PEL-like lymphoma と呼ばれる。今回我々は HIV, HHV-8, EBV がともに陰性である症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：70歳代 男性

主 訴：動作時の息切れ、胸の苦しさ

既往歴：9年前に大腸癌

現病歴：約半年前より近医で心膜炎を指摘され、通院加療していた。動作時の息切れ、胸の苦しさ、心エコーにて心不全の悪化と著明な心嚢液の貯留で近医より紹介され、心嚢液穿刺が行われた。約500mlの血性心嚢液が採取され、細胞診にて悪性リンパ腫と診断された。心嚢液のLD：8,333U/Lと高値であった。抗HIV抗体陰性、HHV-8DNA陰性であった。CT, Gaシンチによる全身検索を行ったところ肝臓に腫瘍が認められ、穿刺吸引細胞診が行われたが、髄外造血が疑われたのみであった。骨髓穿刺液の染色体検査にて性染色体の消失45, X, -Y[12]/46, XY[8]が認められた。その他に腫瘍は認められなかった。

初診時検査所見：(表1)

細胞診(心嚢液)：心嚢液細胞診のPapanicolaou(PAP)染色では、大型類円形でN/C比の高い異型細胞が孤立散在性に出現していた(図1)。核には切れ込みが見られ、明瞭な核小体を1～数个認めた。また、さらに大型の2～5葉に分葉した核を有する multilobated cell が少数見られ、核分裂像も見られた(図2, 3)。腫瘍細胞のMay-Giemsa染色では、細胞質は弱好塩基性で小空胞を認め、核は不整形、クロマチンは細網状

表 1

血液検査			
Ht	37.2 %	sIL2R	712 U/dL
Hb	12.2 g/dL	TSH	1.1 μU/dL
RBC	387×10 ⁴ /μL	CEA	3.5 ng/dL
WBC	3,980 /μL	CA19-9	<2 U/dL
PLT	19.8×10 ⁴ /μL	SCC	0.9 ng/dL
MCHC	32.8 %	FT3	1.7 pg/dL
MCH	31.5 pg	FT4	1.3 ng/dL
Neut	72.3 %		
Lymph	18.6 %	抗 HIV 抗体	(-)
Mono	7.0 %	HHV-8DNA	2.0×10 ⁴ > コピー [100万個あたりの コピー数]
Eosino	1.8 %		
Baso	0.3 %		
生化学		心嚢液	
BUN	25 mg/dL	蛋白	5.6 g/dL
Cre	1.66 mg/dL	比重	1.038
LD	160 U/L	リバルタ	(-)
TP	6.6 g/dL	糖	0 mg/dL
		抗酸菌培養	(-)
		抗酸菌群 PCR	(-)
		LD	8,333 U/L

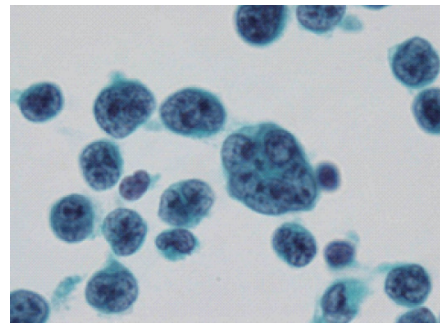


図 2 Pap 染色×100 (心嚢液)

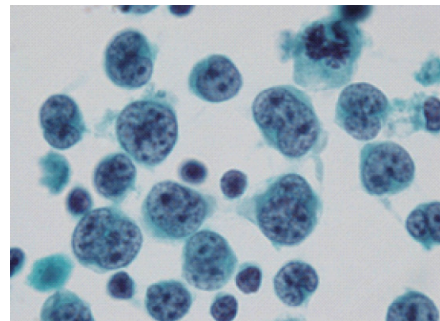


図 3 Pap 染色×100 (心嚢液)

であった。PAP 染色同様、明瞭な核小体や核の切れ込みが見られた (図 4)。

細胞診 (肝穿刺吸引)：血性背景に赤芽球や巨核球を認めた (図 5, 6)。

心嚢液検体より作成したセルブロックを用いた検討：腫瘍細胞は免疫組織化学的に CD20, bcl-2, CD79α, MUM-1が陽性で, CD45, CD138, CD10は一部陽性, CD3, CD5, CD30は陰性, HHV-8 latent nuclear antigen (LNA) 陰性, EBER-ISH 陰性, 重鎖再構成検査はなされていないが, 免疫染色から B 細胞性リンパ腫が示唆された (図 7)。

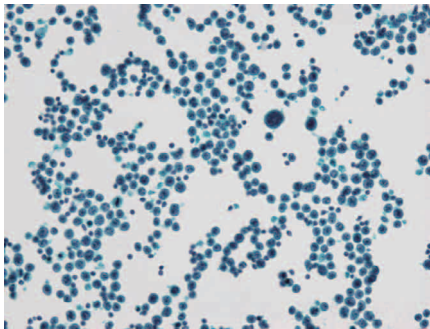


図 1 Pap 染色×20 (心嚢液)

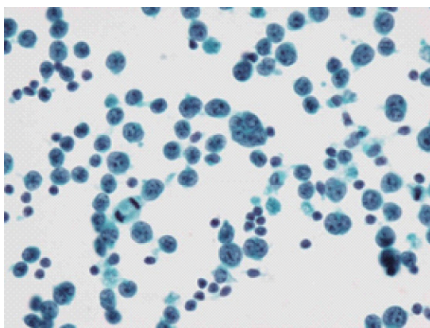


図 1 Pap 染色×40 (心嚢液)

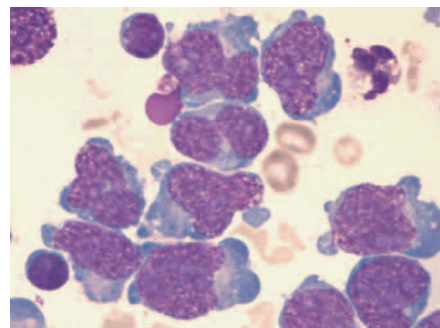


図 4 May-Giemsa 染色×100 (心嚢液)

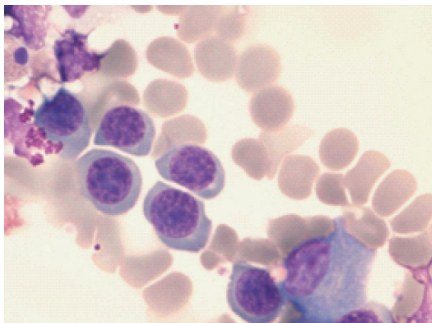


図5 May-Giemsa 染色×100 (肝)

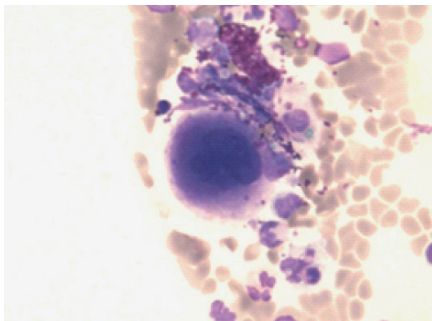


図6 May-Giemsa 染色×100 (肝)

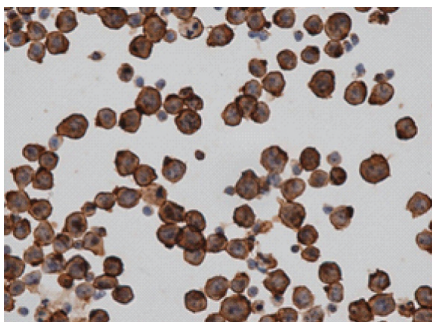


図7 CD20染色×40 (心嚢液)

考 察

2008年のWHO分類で定義されているPELは、大細胞型B細胞性リンパ腫であり、腫瘤を形成せずに体腔液内で増殖し、漿液性滲出液を伴う稀な悪性リンパ腫である。高度の免疫不全状態、HIV感染陽性者で発生することが多く、またHHV-8感染陽性が必須であり、EBVにも同時に感染が見られる。HIV感染陽性の若年～中年の同性愛者の男性や、臓器移植を受けた患者、HHV-8感染者の多い地域では男女を問わず免疫不全のない高齢者に発症する¹⁾。

本邦の報告例では、HIV、HHV-8、EBVともに陰性の症例が多く、これらの症例では、60歳以上の高齢者であった^{2),3)}。

本症例はHIV、HHV-8、EBVともに陰性的高齢者であり、本邦報告に近い結果であった。

PELの細胞形態は、WHO分類では豊富な細胞質に強好塩基性細胞質を持ち、immunoblast様、plasmablast様細胞、未分化な細胞や、Reed-Sternberg様細胞が見られるとの記載がある。本邦ではN/C比が高く、弱好塩基性の細胞質にくびれや切れ込みが見られる細網状クロマチンを持つcentroblast様細胞が見られ、Burkittリンパ腫様細胞や、大型で多核のmultilobated cellも見られるとの報告がある^{4),5)}。本症例はこれに類似していた。

PELの免疫表現型はWHO分類ではCD30陽性で、CD19、CD20、CD79 α などのB細胞表面抗原は陰性であると記載されている。本邦のPEL症例ではCD20などのB細胞表面抗原が陽性との報告が多く、本症例でもCD20、bcl-2、CD79 α 、MUM-1が陽性であった。

なお、MUM-1はウイルス感染の有無に関わらずPEL症例で陽性となり、体腔液中に播種したリンパ腫では陰性であることからPELの診断に役立つとの報告もあり⁴⁾、本症例でも陽性であった。

また、PELでは生命期間中央値が6か月未満と予後が極めて悪いとの記載があるが、CD20陽性、HHV-8陰性のPELではドレナージにより消褪した例もあり予後が良く、リツキサンを含む化学療法が奏功したとの報告もある^{6),7)}。

本症例でもリツキサンを含む化学療法が行われ、治療より6年経過後の現在も再発を認めていない。

以上より、本症例は本邦の多くの症例と類似しているが、WHO分類のPELとは異なっている(表2)。WHO分類のPELと本邦のPELは生物学的な発生機序が異なると考えられ、日本ではPEL like lymphoma²⁾と報告している症例も散見され、本症例もこちらに属すると考えた。

また、本症例で見られた髄外造血は、骨髄の染色体の消失が見られたことが原因ではと考えた。ただし、性染色体の消失は加齢による生理的な現象による場合と、造血器腫瘍に起因する染色体異常の二次的変化として認められる場合がある。本症例では他の染色体異常は検出されていないため、加齢によるものと考え

表2

	WHO	日本	本症例	参考症例 1	参考症例 2
年齢	若年～中年	高齢者	70代	80代	90代
患者背景	同性愛者の男性 免疫不全	男女	男性	男性	女性
HIV	(+)	(-)	(-)	不明	不明
HHV-8	(+)	ほぼ (-)	(-)	(-)	不明
EBV	ほぼ (+)	ほぼ (-)	(-)	(-)	不明
予後	悪い (生命中央値 6 か月)	良い	生存	死亡	不明
CD20	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
CD30	(+)	(-)	(-)	(-)	不明
MUM-1	(+)	(+)	(+)	(+)	不明
CD138	(+)	(-)	(-)	(-)	不明
細胞質	豊富・ 強好塩基性	少ない・ 弱好塩基性	少ない・ 弱好塩基性	少ない・ 弱好塩基性	少ない・ 好塩基性
細胞形態	immunoblast あるいは plasmablast への 分化を示す 未分化な細胞 Reed-Sternberg 様 細胞	centroblast 様 Burkitt リンパ腫様	centroblast 様 multilobated cell 少数	類円形核 細網状 クロマチン	花卉様 くびれ核 空胞
その他			骨髄液で 45, X, -Y[12]/ 46, XY[8]	骨髄液で 45, X, -Y[3]/ 46, XY[17]	

た。しかし、腫瘍細胞の染色体検査が行われていないため直接 PEL と関連があるとは断定できなかった。なお、PEL では共通した染色体異常は明らかにされていないが、12番および X 染色体領域の増幅が示されている¹⁾。

以上のことより、当院では心嚢液が採取されることは比較的多いが、心タンポナーデの心嚢液は捨てずに複数回細胞診に提出することや、免疫組織化学的検索が必要となるためセルブロック作成を行うこと、PEL (like lymphoma) が疑われたときには HIV, HHV-8 の検索を依頼することが重要である。また、本症例の骨髄液で染色体異常が見られていたことから今後はできれば染色体検査も提出したいと考える。

文 献

- 1) Said J, Cesarman E: Primary effusion lymphoma. In: World Health Organization Classification of Tumors of the Haematopoietic and Lymphoid

Tissues 4thedn, Lyon: IARC Press 2008; p260-1

- 2) 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
- 3) Kishimoto K, Kitamura T, Hirayama Y, et al: Cytologic and immunocytochemical features of EBV negative primary effusion lymphoma: report on seven Japanese cases. Diagn Cytopathol 2009; 37: 293-8
- 4) 相川映美子, 河原明彦, 大久保文彦, 他: Primary effusion lymphoma 6例の細胞学的検討. 日臨細胞会誌 2008; 47: 275-81
- 5) 野口裕史, 花牟禮富美雄, 末川智子, 他: 心嚢液に発生した HHV-8感染陰性 primary effusion

- lymphomaの1例. 日臨細胞会誌 2011 ; 50 : 220-5
- 6) Matsumoto Y, Nomura K, Ueda K, et al: Human herpesvirus 8 negative malignant effusion lymphoma: a distinct clinical entity and successful treatment with rituximab. *Leuk Lymphoma* 2005 ; 46 : 415-9
- 7) Terasaki T, Okumura H, Saito K, et al: HHV-8/KSHV-Negative and CD20-Positive Primary Effusion Lymphoma Successfully Treated by Pleural Drainage Followed by Chemotherapy Containing Rituximab. *Intern Med* 2008 ; 47 : 2175-8

A case of primary effusion lymphoma detected in the pericardial effusion of a HIV and HHV-8 negative patient

Yuko MATSUDA¹⁾, Akiyo ONO¹⁾, Kazuyo NAKANISHI¹⁾, Satoru HATAYAMA¹⁾,
Yuri MASUDA¹⁾, Yoshiyuki FUJII¹⁾, Michiko YAMASHITA²⁾

1) Division of Diagnostic Pathology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Department of Clinical Laboratory, Tokushima Red Cross Hospital

Primary effusion lymphoma (PEL) is a rare B-cell lymphoma presenting effusions without detectable tumor masses. Here, we report a rare case of PEL in a 76-year-old Japanese man, who was admitted to our hospital with prominent pericardial effusion. The patient was human immunodeficiency virus (HIV) negative, Kaposi's sarcoma-associated herpes virus (HHV-8) negative, and Epstein-Barr virus negative. A pericardial drainage was performed.

Cytological analysis of the pericardial effusion revealed many scattered atypically large lymphocytes with irregular nuclei and mitosis was detected with Papanicolaou staining. The atypical cells had cleaved nuclei and distinct nucleoli. The cytoplasm was slightly basophilic, and Giemsa staining revealed the presence of small vacuoles in some cells. Immunohistochemical analysis on cell-blocks prepared from the pericardial effusion indicated that the atypical cells were positive for CD20, bcl-2, CD79 α , and multiple myeloma oncogene 1, and negative for Epstein-Barr encoding region in situ hybridization. Serological findings were negative for anti-HIV antibodies and HHV-8 DNA. Systemic computed tomography confirmed the absence of tumorous lesions, and PEL was diagnosed. Cell-blocks of plural effusions are an useful tool for the diagnosis of PEL, or PEL-like lymphoma.

Key words: PEL, HHV-8, cell-block

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 20:55-59, 2015
