

症例から学ぶ

イレウスにて発症し、腸管悪性リンパ腫が疑われた granulocytic sarcoma

杉崎 祐一¹ 細根 勝² 橋本 網子³ 会田 邦晴⁴ 田近 賢二⁵¹ 日本医科大学付属病院病理部 ² 日本医科大学付属多摩永山病院病理部³ 日本医科大学病理学第1教室 ⁴ 日本医科大学外科学第1教室 ⁵ 日本医科大学内科学第3教室Granulocytic Sarcoma of the Jejunum
Pit Hole in Immunohistochemical ApproachYuichi Sugisaki¹, Masaru Hosone², Amiko Hashimoto³,
Kuniharu Aida⁴ and Kenji Tajika⁵¹Division of Surgical Pathology, Nippon Medical School Hospital²Division of Surgical Pathology, Tama-Nagayama Hospital, Nippon Medical School³Department of Pathology (I), Nippon Medical School⁴Department of Surgery (I), Nippon Medical School⁵Department of Internal Medicine (III), Nippon Medical School**症例**：36 歳男性**主訴**：腹痛**現病歴**：平成 11 年 11 月 10 日より腹痛出現。近医に受診したが改善せず。11 月 25 日日本医科大学付属病院第 1 外科を受診。腹部膨満、腹部 X-P 上 niveau を認め、イレウスの診断にて緊急入院。**既往歴**：27 歳椎間板ヘルニア**家族歴**：特記事項なし**嗜好**：飲酒・喫煙なし

身長 168 cm, 体重 57 kg, 意識清明。体温 36.7℃, 血圧 122/80 mmHg, 心拍 60/min 整。黄疸・貧血なし, 表在リンパ節触知せず。胸部異常なし。腹部, 肝脾腫なし。神経学的所見：特記事項なし

尿：異常所見なし。**経過**：イレウス管挿入にて症状は改善したが, 小腸造影にて回腸に 3.5 cm に渡る狭窄を認めた(図 1)。12 月 20 日腹腔鏡下に回盲部より約 50 cm 口側にある病変を確認し, 回腸切除術を施行した。リンパ節の系統的な腫脹は認めなかったが, 局所の小さなリンパ節を同時に摘出した。**手術前データ** (12 月 14 日)WBC : 9,400/ μ l (異常細胞なし), RBC : 423 \times 10⁴/ μ l , Hb 12.5 g/dl , Ht 36.6% , Plt 28.6 \times 10⁴/ μ l , GOT 33 IU/l , GPT 67 IU/l , LDH 313 IU/l , CPK 44 IU/l , T-Bil 0.7 mg/dl , T-Chol 106 mg/dl , BUN 16.5 mg/dl ,

e-mail: sugisaki@nms.ac.jp

Journal Website (http://www.nms.ac.jp/jnms/)

Crea 0.8 mg/dl , T-P 6.2 g/dl , Alb 3.9 g/dl , CRP 3.2 mg/dl , 電解質：特記事項なし

1. 摘出された回腸の肉眼所見

通過障害を除去することも含めて切除された約 13 cm 長の小腸は, 肛門側の周径 5 cm に対して口側は 7

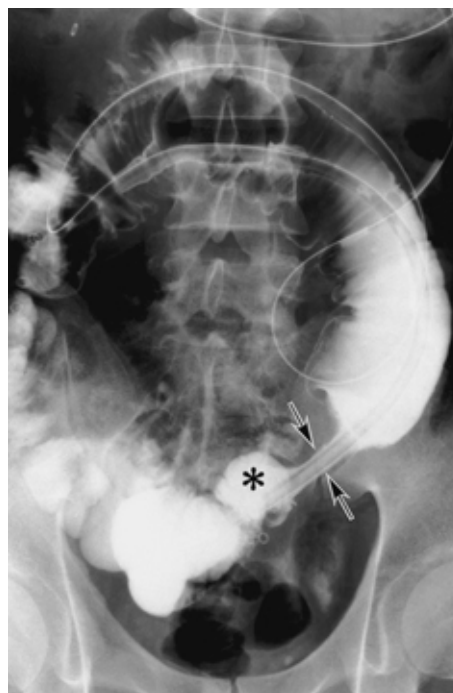


図 1 小腸造影：造影剤の通過は認めるが(), イレウス管が辛うじて通過出来る程の狭窄()があり, 口側に造影剤の停滞を認める。



図2 狭窄部に一致して、周径5cmの腸管を全周性に置換する低隆起性腫瘍病変を認める。

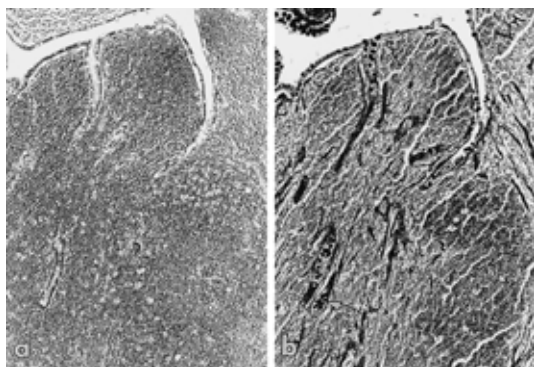


図3 (a)HE染色低倍像(対物レンズ10x)。上皮を押し上げるように増生する単調な腫瘍細胞の増生を粘膜内に見る。(b)PAP鍍銀染色像(aと同一視野)腫瘍細胞が粘膜上皮を残して()圧排性に増生しているのが認められる。

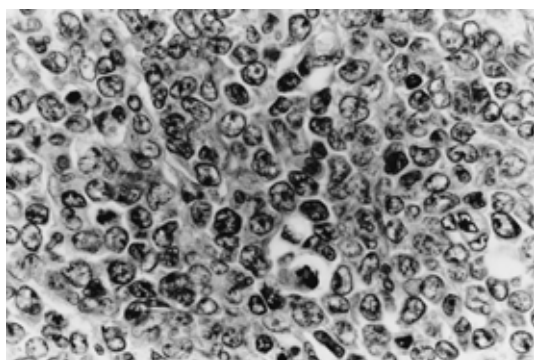


図4 腫瘍部分の拡大増(対物レンズ100x)。低倍像では単調に見える腫瘍も、拡大すると核膜の薄い大型の不整核を持つ多彩な細胞により構成されていることが解る。

cmと拡張し、そのほぼ中央に全周性低隆起性の腫瘍が認められる。腫瘍性病変は粘膜から漿膜まで全層性に拡がり、粘膜の一部にびらんを伴ってはいるものの、非上皮性の腫瘍が考えられた。腫瘍は淡黄白調を呈し、緑色調の所見は確認出来なかった(図2)。

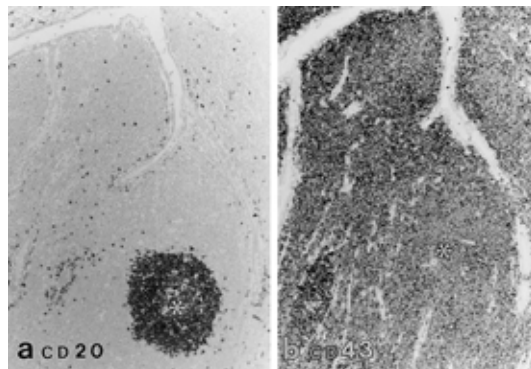


図5 酵素抗体法(abは同一視野)(a): CD20はリンパ濾胞()に一致して陽性であるが、腫瘍細胞は陰性(b): CD43は粘膜内にびまん性に増生する細胞に陽性。

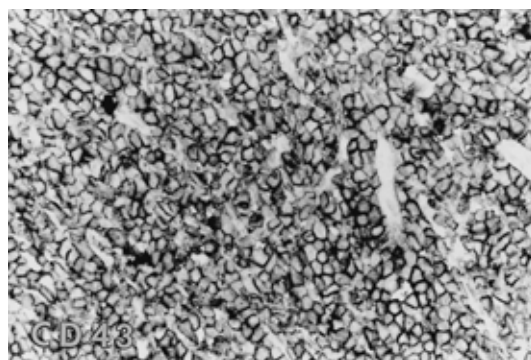


図6 図5bの拡大像(対物レンズ100x)。CD43は粘膜内に増生する腫瘍細胞の細胞膜に沿って陽性。

2. 病理組織診断の経緯

回腸より6個の標本が作製されたが、肉眼的に腫瘍と判断された部分からの4個の組織にのみ腫瘍細胞の浸潤・増殖が認められ、口/肛門側の断端に腫瘍細胞は認められなかった。腫瘍は、採取された部位による差はなく基本的には同質である。腫瘍は、PAPの鍍銀染色標本の所見(図3b)からも明らかのように、粘膜上皮を圧排するように増生しており、回腸粘膜原発の非上皮性腫瘍と考えられた。大型の単核球を主とする腫瘍(図4)で、末梢血に腫瘍を示唆する所見もないことより malignant lymphoma が疑われた。しかし、どのカテゴリーに入れるかの決定は難しく、酵素抗体法による腫瘍細胞の性格を確認してから最終診断は保留された。酵素抗体法の結果は、予想に反して、B cell系マーカー(CD20, CD79a)は陰性(図5a)。LCA(Leukocyte common antigen: CD45)および通常T cellのマーカーとして用いられているMT1(CD43)は陽性だが(図5b, 6)、pan T cell マーカーであるCD3は陰

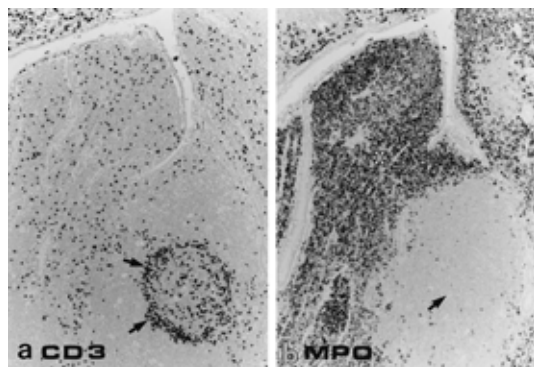


図7 酵素抗体法 (ab は同一視野) (a) CD3: 濾胞周辺部()を中心に陽性細胞を見るが腫瘍細胞は陰性 (b) MPO: 濾胞は陰性()で, 腫瘍部()に陽性。

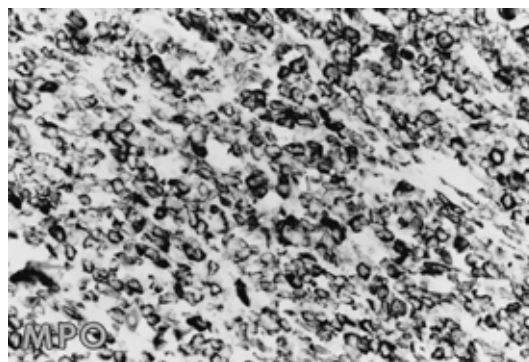


図8 7bの拡大像(対物レンズ100×). 腫瘍細胞の包体にMPO陽性所見を認める。

性であった(図7a). この時点で, 固定による false negative 化の可能性を考慮するとともに, unusual な間葉系・内分泌系腫瘍をも視野に入れた酵素抗体法が追加された. その際, lymphoma とするといささか unusual な形態であることに加え LCA/MT 1のみが陽性であることから, myeloid 系の腫瘍の可能性を考え, 酵素抗体法による MPO(myeloperoxidase)の検索と, パラフィン切片による Giemsa 染色が施行された. (因みに, MT 1(CD43)は pan T cell マーカーとして第一義的に用いられてはいるが, UCHL 1(CD45R0), CD3とは異なって, CD43は myeloid 系の細胞にも発現している.) 結果は, 腫瘍細胞は MPO 陽性(図7b, 8), Giemsa 染色で granulocyte として矛盾しない像を呈し, この時点で, 回腸腫瘍として切除された腫瘍は, 小腸の上皮性, 間葉系腫瘍ではなく, 血液・リンパ系のマーカーで LCA⁺, MT 1⁺, MPO⁺, CD3⁻, CD20⁻, CD79a⁻を呈する, granulocytic sarcoma(GS)に一致する腫瘍であると判断された.

HE 染色標本を再検討してみると, 肉眼的に腫瘍と思われた隆起性病変より作製された4枚の標本では採取部位による差はなく, 基本的に同質の腫瘍病変が粘膜から漿膜にかけて拡がっている. 腫瘍は, 少数の好酸球を含む顆粒球, apoptotic body を貪食した macrophage を伴っているが, 主体は中型~大型異型細胞(後者が優位)のびまん性増殖・浸潤により占められている(図3a, 4). 腫瘍は, 粘膜内で高度の浸潤・増殖を呈する部位においても圧排性に増殖しており, 上皮は保持され壊死性病変も認めない(図3a). 腫瘍細胞は N/C が高く, 中に大型の核小体を持つものもあるが, 全般に核小体は目立たず, 核膜は比較的薄い. 核型は円形・卵円形・腎型・多分葉を含む陥入核と多彩で不整核型を示す(図4)ことなど GS が診断対象の一つと

して浮んでくる.

手術後データ(1月7日)

WBC: 6,500/ μ l (異型細胞なし), RBC: 445 \times 10⁴/ μ l, Hb 13.0 g/dl, Ht 39.3%, Plt 20.4/ μ l, GOT 15 IU/l, GPT 11 IU/l, LDH 272 IU/l, CPK 56 IU/l, T-Bil 1.1 mg/dl, T-Chol 162 mg/dl, BUN 12.9 g/dl, Creatin 0.9 mg/dl, T-P 6.1 g/dl, Alb 4.4/dl, CRP 0.4 mg/dl 以下, CEA 0.5 ng/ml 以下, CA 19-9 U/ml 以下, sIL2R 380 U/ml.

胸腹部 X-P: 異常所見なし, CT(頸部, 胸部, 腹部): リンパ節腫大なし, Ga シンチ: 有意な取り込み認めず, 上部消化管内視鏡: 異常なし, 注腸造影: 異常なし, 骨髓穿刺: 正形成髄, 各系統とも異常認めず.

術後5カ月を経過した時点で, 再発・白血化の兆候はない. AML を伴わない GS を 16 例まとめた報告¹の中に腹部膨満感で発症した "primary site: small bowel and adjacent adipose tissue" とされる症例が 2 例ある. そのうち 1 例は 16 歳女性の症例で, 化学療法後 6 年の時点で完全緩解状態を維持. 他の 1 例は 31 歳男性の症例で, 診断後 8.5 カ月に AML を発症したが, 化学療法で緩解し 8 年を経過するも再発の兆候なし. 本症例がどちらの経過を辿るかは不明であるが, これら 2 例と同じ GS in non leukemic patient の範疇に入る症例と言える. GS は AFIP 3rd series vol 9 "Bone marrow" の中でも "uncommon disease"; "exact incidence is not determined" と記載されているが, 小腸原発となるとさらに頻度が低い. GS 61 例を集めて臨床病理学的検討を加えた論文²の中でも G. I. tract として 4 例が確認されているに過ぎない. 一方, 原発性小腸腫瘍の発生頻度について見ると, 10 年間の症例をまとめた論文³で, 良性腫瘍/腫瘍様病変 273 例のうち, 平滑筋腫が 42% でトップ. また悪性腫瘍 678 例ではトップが悪性リンパ腫で 38%, 癌が 33% と続くが, miscellaneous 2% を見るのみで GS の名前は見当たらず

ない。

一方,GS 90 例について予後検討を行った論文⁴によると,局所の放射線照射・外科療法は長期生存に効果がないが,抗白血病化学療法をGSの診断時に導入した症例では,AMLへ進行を押さえる確率が高く,長期生存に繋がるとされる。本症例は確定診断後抗白血病化学療法を施行したが,小腸病変を摘出後5カ月の時点で再発,末梢血の異常を認めていない。

分子生物学の進歩が一部では従来の疾患概念を問い直し始めている時代であるが,日常の診断業務においても,新しい抗体の開発と免疫組織化学手技の発展により,通常のパラフィン切片でも酵素抗体などの免疫組織化学的手段による病変の解析が容易になっている。その結果腫瘍の診断においても,以前とは異なるカテゴリーに入る腫瘍であることが判明した症例も多く,医学の進歩の一面である。しかし,その一方で新しい手技により得られた結果が一時的とは言え pitfall を生み出すこともある。今回の症例は,稀な症例である上に発生部位も稀であるとは言え,このような pitfall に落ちかけた症例であり,病理組織診断の基礎であるHE標本の読みの重さと一面的な知識の危険性を再認識させる症例である。

診療のポイント:造血器の悪性腫瘍においては正確な診断による治療の選択が予後を左右する。各種の新しい解析方法はそのための強力な tool であるが,同時に pitfall をも備えた両刃の刃であること,最初の検体採取の仕方が刃の切れ味を左右することを認識すべきである。

文 献

1. Brunning RD, McKenna RW: Granulocytic sarcoma in Tumors of the bone marrow: Atlas of tumor pathology 3 rd ed., AFIP, 1994; pp 93-99. Washington DC.
2. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, Manning JT: Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. Cancer 1986; 58: 2697-2709.
3. Neiman RS, Barcos M, Berard C, Bonner H, Mann R, Robert RE, Bennet JM: Granulocytic sarcoma: A Clinicopathologic study of 61 biopsied cases. Cancer 1981; 48: 1426-1437.
4. Imrie KR, Kovacs MJ, Selby D, Lipton J, Patterson BJ, Pantalony D, Poldre P, Ngan B, Keating A: Isolated chloroma: The effect of early antileukemic therapy. Ann Intern Med 1995; 123: 351-353.

(受付: 2000年7月10日)

(受理: 2000年7月21日)