

## ●症 例

皮膚潰瘍及び肺多発結節影を認めた extranodal NK/T-cell lymphoma,  
nasal type の 1 例

浜口 玲央	齋藤 弘明	氣賀澤郷子	中川 淳
龍神 慶	倉田季代子	杉本 栄康	小林亜紀子
山崎 啓一	神 靖人	吉村 信行	

要旨：皮膚潰瘍及び肺多発結節影を認めた extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type の 1 例を経験したので、文献的考察を加え報告する。症例は 54 歳男性。1 カ月前より右肘窩に発赤・腫脹を認め、潰瘍形成及び発熱、全身倦怠感が出現。胸部 X 線写真にて多発結節影を認め、呼吸器科入院となった。胸部 CT 上、末梢側肺野優位に大小様々な結節影がみられ、結節影は一部癒合し周囲に淡いスリガラス影を伴っていた。右肘窩皮膚生検及び経気管支肺生検を行ったが壊死組織に富み診断に至らず、右下葉 S<sup>9</sup>より胸腔鏡下肺生検を施行。病理組織学的検査及び免疫組織学的検査より extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (WHO 分類), stage IVB (Ann Arbor 病期分類) と診断。他院血液内科転院し化学療法を行われたが、診断後 2 カ月で永眠された。

キーワード：NK/T 細胞リンパ腫、肺、皮膚、潰瘍、EB ウイルス

Extranodal NK/T-cell lymphoma, Lung, Skin, Ulcer, EBV

## 緒 言

鼻腔領域のリンパ増殖性疾患として 1966 年に提唱された polymorphic reticulosis<sup>1)</sup>をはじめとして、angiocentric immunoproliferative lesion<sup>2)</sup>や REAL (revised European-American classification of lymphoid neoplasms) 分類<sup>3)</sup>の angiocentric lymphoma などの大部分が、リンパ腫診断に表現型や遺伝子型検査が加わることにより natural killer (以下 NK)/T-cell lymphoma であることが示され、2001 年の WHO 分類より extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type<sup>4)</sup>として分類された。本邦の悪性リンパ腫のうちわずか 2.6% と報告され<sup>5)</sup>、非常に稀な腫瘍である。今回我々は、皮膚潰瘍と肺多発結節影を認めた extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を含め報告する。

## 症 例

症例：54 歳、男性。製造業。

主訴：右肘窩皮膚潰瘍、発熱、全身倦怠感。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：従兄弟 白血病。

喫煙歴：24 歳から 53 歳まで 5~20 本/日。

現病歴：2007 年 12 月初旬、両側大腿部皮膚腫脹を自覚したが、自然軽快した。その後、12 月下旬より右肘窩に発赤・腫脹を認め、近医受診し抗生剤等処方されたが改善せず、潰瘍形成及び発熱、全身倦怠感が出現したため、2008 年 1 月当院皮膚科紹介受診。胸部 X 線写真にて多発結節影を認め、精査加療目的で呼吸器科入院となった。

入院時現症：身長 173cm、体重 61kg、体温 38.6℃、血圧 104/64mmHg、脈拍 80 回/分・整、動脈血酸素飽和度 97% (室内気)。意識清明。左顎下部に 1cm 大のリンパ節を触知する。右肘窩に 4.0×4.5cm 大の中心部潰瘍を伴う皮下結節 (Fig.1) を認めた。両側大腿部腫脹はみられない。胸部聴診上、呼吸音清、心音正常、心雑音なし。腹部に特記すべき所見なし。神経学的に異常を認めない。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数は正常であったが、赤沈 1 時間値 68mm、CRP 7.8mg/dl と炎症反応の上昇を認めた。その他、LDH が 435IU/L と上昇し、sIL-2R は 718U/ml と軽度高値を示した。Epstein-Barr virus (以下 EBV) は、既感染パターンであった。痰培養検査及び右肘窩潰瘍部の培養検査は陰性であった。

画像所見：胸部X線写真（Fig. 2）では，両側下肺野優位に多発する結節影が認められた。胸部CT写真（Fig. 3）では，比較的末梢側優位に境界明瞭で大小様々な，最大径25mmの結節影が20数個みられ，一部air bronchogramが認められた。右下葉では，小結節が癒合し一塊となった比較的大きな結節像を示し，一部周囲に淡



Fig. 1 Subcutaneous nodule lesion with ulcer on the patient's right arm.

いスリガラス影を伴っていた。腹部CTにて脾腫が認められた。縦隔及び腹部リンパ節腫脹はみられなかった。

入院後経過：入院時より抗生剤点滴投与を開始したが，臨床症状，検査所見に改善はみられなかった。右肘窩皮下結節の中心部潰瘍の所見より血管中心性の病変，壊死を来す病態が示唆され，LYG(Lymphomatoid granulomatosis) やウェゲナー肉芽腫症などを疑い，右肘窩皮下結節，肺多発結節に対し，皮膚生検及び経気管支肺生検を行った。しかし，皮膚及び肺組織ともに壊死組織が多く確定診断に至らなかったため，第12病日胸腔鏡下肺生検を施行。右S<sup>9</sup>より1cm大の腫瘍を含む3.3×2.5×1.8cm大の検体を採取し，同時に右肘窩皮下結節の皮膚生検を行い，病理学的検査を施行した。肺検体のHE染色標本（Fig. 4A, B）にて，腫瘍の中心部には強い壊死が認められ，大小異なる腫瘍細胞が血管中心性に浸潤している像がみられた。EVG（Elastica van Gieson）染色標本（Fig. 4C）では弾性板の破綻を認め，血管破壊の所見を示していた。May-Giemsa染色標本（Fig. 4D）では，大小様々な腫瘍細胞が混在し，胞体にアズール顆粒を有する細胞がみられた。

免疫組織化学染色（Table 2）では，B cell markerのCD20，CD79aは陰性であり，T cell markerのCD3は陽性を示した（Fig. 4E）。NK cell markerのCD56は陰性であったが，細胞障害性分子（Granzyme B，perforin）

Table 1 Laboratory findings on admission

ESR	68 mm (1hr)	Biochemistry	Serology
		TP	6.8 g/dl
Urinalysis		alb	51.1%
specific gravity	1.027	α <sub>1</sub>	4.9%
pH	5.5	α <sub>2</sub>	13.5%
protein	(-)	β	11.6%
sugar	(-)	γ	18.9%
keton	(-)	Alb	3.5 g/dl
occult blood	(-)	T-cho	122 mg/dl
urobilinogen	(±)	TG	93 mg/dl
bilirubin	(-)	BUN	13.1 mg/dl
WBC	(-)	Cr	0.7 mg/dl
		Na	139 mEq/L
Peripheral blood		K	3.7 mEq/L
WBC	5,200/μl	Cl	104 mEq/L
Neut.	84.4%	Ca	8.9 mg/dl
Lym.	8.8%	GOT	46 IU/L
Mono.	6.2%	GPT	25 IU/L
Eos.	0.0%	LDH	435 IU/L
Baso.	0.3%	ALP	234 IU/L
RBC	418×10 <sup>4</sup> /μl	T-Bill	0.43 mg/dl
Hb	12.8 g/dl	CK	87 IU/L
Plt	24.5×10 <sup>4</sup> /μl	AMY	60 IU/L
		Glu	111 mg/dl
		CRP	7.8 mg/dl
		ANA	< 40×
		MPO-ANCA	< 10×
		PR3-ANCA	< 10×
		ACE	21.0 U/l
		Lysozyme	9.4 μg/ml
		IgG	1,313 mg/dl
		IgA	315 mg/dl
		IgM	145 mg/dl
		β-D-glucan	7.3 pg/ml
		EB VCA-IgG	640×
		EB VCA-IgM	< 10×
		EB VCA-IgA	< 10×
		EB EA-DRIgG	20×
		EB EA-DRIgA	< 10×
		EB EBNA	< 10×
		Anti-HTLV-1 Ab	(-)
		Anti-HIV Ab	(-)
		CEA	2.2 ng/ml
		CA19-9	12.2 U/ml
		NSE	7.1 ng/ml
		CYFRA	≤ 1.0 ng/ml
		SLX	35 U/ml
		sIL-2 R	718 U/ml



Fig. 2 Chest radiograph on admission showing multiple well-defined nodules in both lung fields.

及び EBV-encoded small RNA (以下 EBER) の陽性を認め (Fig. 4F), 免疫グロブリン遺伝子再構成, TCR (T cell receptor) 遺伝子再構成はみられなかった. 皮膚生検組織においても, 真皮深層から皮下組織にかけて血管周囲及び脂肪織内に腫瘍細胞の浸潤がみられ, 免疫組織化学的検査にて同様の所見を認めた. 以上から, NK/T-cell の phenotype を有していることが示された.

鼻腔領域のファイバースコープ検査及び CT では異常を認めなかった. 胸腹部 CT にてリンパ節腫脹はみられず, Ga シンチにおいて, 左顎下部, 右上腕, 両側肺野, 右大腿に異常集積を認め, 以上より皮膚原発の extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (WHO 分類), Ann Arbor 病期分類で stage IVB と診断し, 他院血液内科転院となった. 転院先血液内科にて, DeVIC (dexamethasone, etoposide, ifosfamide, carboplatin) 療法を 1 コース施行された. 一時改善がみられたが, 経過中に中枢神経症状を併発し, 4 月中旬に永眠された.

## 考 察

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type は, 東アジア及び中南米に多く, 日本では全悪性リンパ腫のうち 2.6% を占める稀なリンパ腫病型である<sup>5)</sup>. 大部分は鼻腔周辺より発症し, 鼻腔病変を特徴とする nasal NK/T-cell lymphoma と鼻腔以外の節外病変を特徴とする extranasal NK/T-cell lymphoma に分けられる<sup>4)</sup>. “nasal type” という言葉は, 本疾患が通常鼻腔より発症することが多いことを示しており, 鼻腔以外発症の extranasal NK/T-cell lymphoma は, 本邦の全悪性リンパ腫の内わずか 0.75% である<sup>5)</sup>. 多くの例で EBV が腫瘍細胞中に

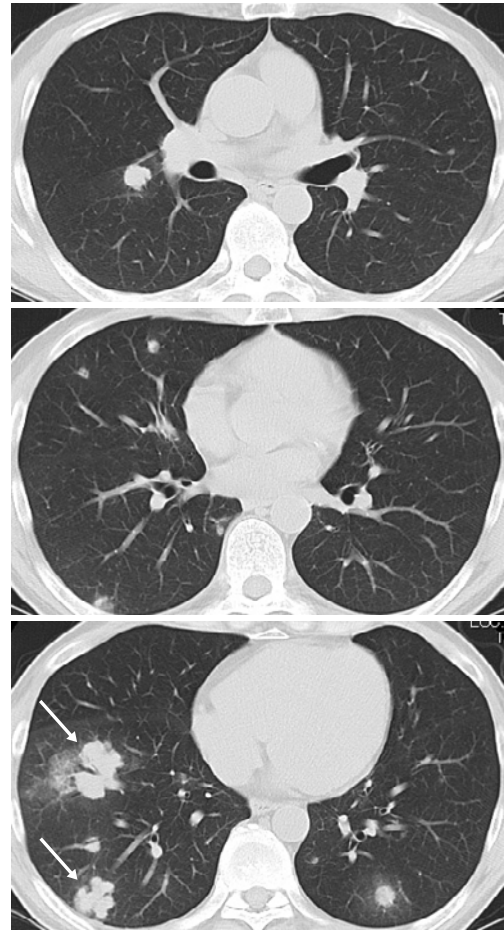
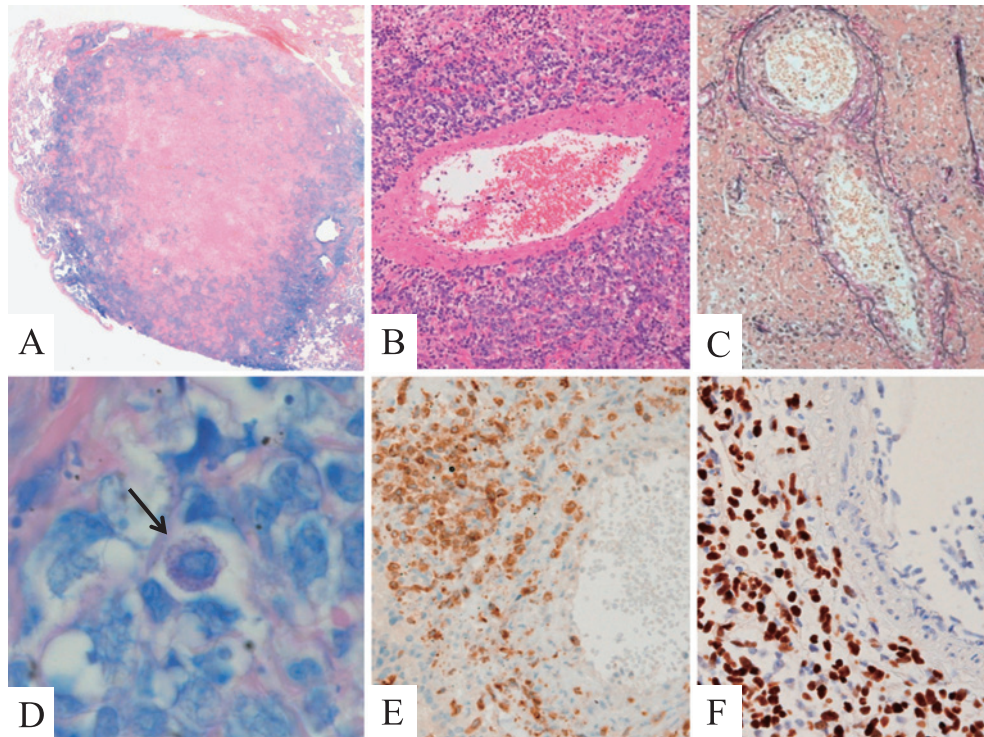


Fig. 3 Chest computed tomography on admission showing shadows of multiple peripheral nodules in both lungs. Ground-glass opacities are visible around some of the nodules. In the right lower lobe, some nodules seem to be clustered (arrows).

認められ, 好発地域と EBV の流行地域とが一致することから, その関与が示唆されている. その他, 農作業従事者の農薬, 有機溶剤への曝露が危険因子との報告<sup>6)</sup>がある.

NK 細胞は, 胞体にアズール顆粒を有する large granular lymphocyte (LGL) の形態を呈しており, 顆粒内に perforin や granzyme B, TIA-1 などの細胞障害性分子を有し, 主要組織適合遺伝子複合体の関与なしに異常細胞を認識し傷害する<sup>7)</sup>. Extranodal NK/T-cell lymphoma は, 小リンパ球や形質細胞, 組織球, 好酸球などの多彩な炎症細胞の浸潤により特徴づけられる節外性リンパ腫であり, このことから, かつては polymorphic reticulosis<sup>1)</sup>と呼ばれていた歴史がある. 腫瘍の形態は大小様々であるが, monoclonality を有する腫瘍細胞はしばしば血管中心性に浸潤し, 壊死や血管破壊を伴う. また, 偽上皮腫性過形成を認めることがあり, 扁平上皮癌



**Fig. 4** Histological findings of biopsy specimens of lung tissue obtained by VATS. A: Diffuse dense lymphoid infiltration with necrotic areas in the center of the tumor (HE stain). B: Lymphoma cells infiltrating blood vessel walls, with an angiocentric characteristic (HE stain). C: Angioinvasion and angiodestruction by lymphoma cells (EVG stain). D: Lymphoma cells consisting of a mixture of small and large cells, with azurophilic granules (arrow) in their pale cytoplasm (May-Giemsa stain). E: Immunohistochemical detection of cytoplasmic CD3  $\epsilon$  in the lymphoma cells. F: EBV-encoded small RNA (EBER) transcripts detected by *in situ* hybridization in the nucleus of the lymphoma cells.

**Table 2** Immunohistological study of lung biopsy specimens from VATS

T/NK cell markers	B cell markers	Other markers
UCLH-1 (+)	CD20 (-)	granzyme B (+)
CD3 $\epsilon$ (+)	CD79a (-)	perforin (+)
CD4 (-)		EBER (+)
CD5 (-)		
CD8 (-)		
CD56 (-)		

との鑑別が必要な場合がある。免疫組織学的には、CD2+、CD56+、細胞表面CD3-、細胞質内CD3 $\epsilon$ +となるが、パラフィン包埋切片では細胞表面CD3と細胞質内CD3の区別はできず、細胞表面CD3抗原陽性のT-cell lymphomaと厳密に鑑別するのが困難である。また、細胞障害性分子およびEBERが陽性となり、TCR遺伝子再構成は認めない。CD56が有用なマーカーとされているが特異的ではなく、細胞障害性分子やEBERの有無が診断の参考となる<sup>4)8)9)</sup>。本例でも、CD56は陰

性であったが、細胞障害性分子およびEBERが陽性であり、extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal typeと診断した。鼻腔以外の原発部位としては、Chanら<sup>10)</sup>によると皮膚がもっとも多く、次いで、上気道、精巣と報告されている。

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal typeの肺病変について、進行期に肺病変を認める報告<sup>11)~16)</sup>は散在するが、初期に肺病変のみがみられた症例は、調べた限りではLaohaburanakitら<sup>17)</sup>による報告1例のみであった。肺病変の詳細を記載している症例は少なく、片側の単結節影や、胸水を伴う胸膜直下の複数の結節状影、両側多発結節影、両側肺のconsolidationなどとして報告されている。本例でも、大小様々な多発結節影がみられ、比較的境界は明瞭で、一部周囲に淡いスリガラス影を伴っていた。病理組織と対比して検討すると、腫瘍の辺縁部はhemosiderosisを伴った肺胞壁の肥厚がみられ、反応性胞隔炎の所見を有しており、CTにおける腫瘍周囲のスリガラス影を反映していたと考えられる。また、本例では認められなかったが、CTにおいて内部空洞が

みられた例もあり<sup>17)</sup>, 本症の特徴である血管中心性病変及び強い中心部壊死の結果として形成されることが示唆される。しかし、いずれにしても肺病変についての報告は少なく、今後の症例の蓄積が待たれる。

nasal NK/T-cell lymphoma の80~90%は限局期(stage I, II)であり<sup>8)</sup>, 放射線療法後, 化学療法を併用した治療では, 報告者により差はあるが5年生存率70%以上と成績は概ね良好である<sup>18)</sup>。進行期症例における化学療法の治療成績は, 診断後5カ月以内に死亡する例が大部分であるが<sup>19)</sup>, etoposide を含む化学療法と放射線療法とを組み合わせた強力な治療で5年生存率65%との報告<sup>20)</sup>がある。一方, extranasal NK/T-cell lymphoma は診断時約80%が進行期であり, 29例の検討では, そのうち24例が平均3.5カ月で死亡している<sup>10)</sup>。有効な治療はまだ不明であり, 進行期 nasal NK/T-cell lymphoma に準じた治療が行われている。本例も, 診断後約2カ月で死の転帰をとった。

以上, 皮膚に原発し, 多発肺転移を伴った extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type の1例を経験した。本例は, 急激な臨床経過をとる稀なリンパ腫病型で, 血管中心性病変を特徴とし, 腫瘍壊死が強く生検部位によっては確定診断に至らない場合があることも念頭において診療にあたることが重要と考えられた。

本症例の要旨は, 第180回日本呼吸器学会関東地方会にて発表した。

謝辞: 免疫組織化学的検索に御協力頂いた横浜市立大学医学部分子病理学講座長濱清隆先生に深謝致します。

## 文 献

- 1) Eichel BS, Harrison EG Jr, Devine KD, et al. Primary lymphoma of the nose including a relationship to lethal midline granuloma. *Am J Surg* 1966; 112: 597—605.
- 2) Jaffe ES. Pathologic and clinical spectrum of post-thymic T-cell malignancies. *Cancer Invest* 1984; 2: 413—426.
- 3) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361—1392.
- 4) Chan JKC, Quintanilla-Martinez J, Ferry JA, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, ed. *World Health Organization Classification of Tumours. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2008; 285—288.
- 5) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists.

The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: Incidence of recently recognized entities. *Pathol Int* 2001; 50: 696—702.

- 6) Aozasa K, Takakuwa T, Hongyo T, et al. Nasal NK/T-cell lymphoma: epidemiology and pathogenesis. *Int J Hematol* 2008; 87: 110—117.
- 7) 鈴宮淳司, 田村和夫, 大島孝一. NK細胞腫瘍. *内科* 2001; 87: 1535—1538.
- 8) Nakamura S, Katoh E, Koshikawa T, et al. Clinicopathologic study of nasal T/NK-cell lymphoma among the Japanese. *Pathol Int* 1997; 47: 38—53.
- 9) 中峰寛和, 田村真司. リンパ節外NK/T細胞性リンパ腫, 鼻型. *病理と臨床* 2003; 21: 664—665.
- 10) Chan JK, Sin VC, Wong KF, et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: A clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997; 89: 4501—4513.
- 11) Chang SE, Yoon GS, Huh J, et al. Comparison of primary and secondary cutaneous CD56+ NK/T cell lymphomas. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2002; 10: 163—170.
- 12) Matsumoto Y, Nomura K, Kanda-Akano Y, et al. Successful treatment with *Erwinia* L-Asparaginase for recurrent Natural Killer/T cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2003; 44: 879—882.
- 13) Macon WR, Williams ME, Greer JP, et al. Natural killer-like T-cell lymphomas: aggressive lymphomas of T-large granular lymphocytes. *Blood* 1996; 87: 1474—1483.
- 14) 光谷俊幸, 鈴木孝夫, 岸本浩次, 他. 十二指腸原発細胞障害性分子陽性NK/T cell lymphoma の1剖検例. *昭和医会誌* 1999; 59: 557—562.
- 15) 森本 聡, 平田俊幸, 辰巳哲也, 他. 胸部異常陰影で発症し末期に白血化およびhemophagocytic syndrome の合併を認めたNK細胞リンパ腫. *臨床血液* 1996; 37: 682—687.
- 16) 林 洋子, 今西大介, 辻本 愛, 他. C.P.C. Nasal NK/T-cell lymphoma: 化学療法による2度の完全寛解後, 中枢神経系及び全身臓器に再発を来した症例(56歳, 男性). *長崎医学会雑誌* 2005; 80: 113—121.
- 17) Laohaburanakit P, Hardin KA. NK/T cell lymphoma of the lung: a case report and review of the literature. *Thorax* 2006; 61: 267—270.
- 18) 山口素子. 限局期鼻NK/T細胞リンパ腫の治療. *臨床血液* 2008; 49: 553—558.
- 19) 山口素子. NK細胞リンパ腫の治療. *臨床血液* 2004; 45: 209—217.
- 20) Aviles A, Neri N, Fernandez R, et al. Nasal NK/T

cell lymphoma with disseminated disease treated  
with aggressive combined therapy. Med Oncol

2003;20:13-17.

### Abstract

#### **A case of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, with skin ulceration and multiple nodules in the lung**

Reo Hamaguchi, Hiroaki Saito, Kyoko Kegasawa, Atsushi Nakagawa, Yasushi Ryujin,  
Kiyoko Kurata, Hideyasu Sugimoto, Akiko Kobayashi, Keiichi Yamazaki,  
Yasuto Jin and Nobuyuki Yoshimura

Department of Respiratory Medicine, Hiratsuka Kyosai Hospital

We report a rare case of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, with skin ulceration and multiple nodules in the lung, and will compare this case with others in the literature. A 54-year-old man was troubled with flare and swelling of his right arm for one month. He was referred to our hospital because of subcutaneous nodules with ulceration on the right arm, fever, and general fatigue. Chest radiograph revealed multiple nodular shadows in both lungs. The patient was admitted for further evaluation. Chest computed tomography revealed multiple nodules in both lungs with ground-glass opacities around some of them. Some nodules seemed to be clustered in the right lower lobe. Biopsy specimens of subcutaneous nodules and transbronchial biopsy specimens of pulmonary tissue demonstrated only extensive necrosis. A VATS lung biopsy from the right S<sup>9</sup> was then taken. Pathological and immunohistological findings suggested a diagnosis of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (WHO classification), stage IVB. The patient was transferred to the department of hematology in another hospital for systemic chemotherapy, but died 2 months later.