

症 例

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) の一例

瀬川光星¹⁾, 佐々木紀恵¹⁾, 鎌田佳代子¹⁾, 安永泰彰¹⁾,
筑紫泰彦²⁾, 藤澤佑香²⁾, 旭 真来²⁾, 宮本章弘³⁾

八戸赤十字病院医療技術部検査技術課¹⁾, 八戸赤十字病院血液内科²⁾, 岩手医科大学皮膚科学講座³⁾

Key words : 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN), 形質細胞様樹状細胞 (pDC),
CD4, CD56, CD123

論文要旨

初診時に、皮膚病変と末梢血中に芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) の腫瘍細胞を認めた一例を経験した。症例は、77歳、男性。咳、発汗、体重減少を訴え、2013年12月16日に某医院を受診し、紫斑様発疹と末梢血中に幼若細胞を認めたため、同年12月20日に当院血液内科を紹介された。末梢血および骨髓液に核形不整の目立つ芽球様細胞がみられた。背中と上腕、前腕、下腿の皮膚に暗赤紫色調皮疹がみられた。骨髓液および皮疹部位の皮膚生検で幼若細胞が血管周囲に浸潤、増生していた。これらの幼若細胞はCD4、CD56、CD123が陽性であり、BPDCNと診断された。DeVIC療法およびhyper-CVAD療法が施行され、2014年4月11日退院。2014年10月現在、外来通院にてフォロー中である。

I. 緒 言

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm 以下、BPDCN) は非常にまれな疾患であり、以前はCD4+/CD56+ hematodermic neoplasm or blastic NK-cell lymphoma などと呼ばれていたが¹⁾、2008年のWHO分類から急性骨髓性白血

病 (AML) の特殊亜型として分類されている²⁾。好発年齢は60歳以上の高齢者であるがすべての年齢で発生するといわれ、男性に多く、ほぼ全ての症例に皮疹がみられ、骨髓浸潤および白血化のあるものと無いものがある。これらの細胞は中等度から大型で細胞表面マーカーCD4およびCD56、CD123、TCL1が陽性であり、これが診断の根拠になる³⁾。今回我々は、初診時に皮膚病変と白血化を伴うBPDCNの一症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例：77歳、男性

主 訴：紫斑病性皮膚発疹

現病歴：2013年2月某医院で、紫斑様の発疹が前胸部に多数認められ、同時に末梢血液中に骨髓球が認められたため、悪性リンパ腫が疑われて皮膚生検された。生検皮膚では(図1 a,b)、真皮上部で、血管周囲が浮腫性で、そこに限局性の中等度のリンパ球浸潤と出血をみた。浸潤リンパ球は小から中型で、中に核小体を有する類円形から軽度不整を示すものが混在していた。免疫染色では、浸潤するリンパ球はTリンパ球が多く、CD4>CD8であった。これでは悪性リンパ腫は考慮されなかった。CT scanでは、全身リンパ節腫大や脾腫、肝臓腫

大など特記すべき所見はみられなかった。同年12月16日、咳嗽、発汗、体重減少があり、某病院を訪れ、末梢血中に骨髓芽球様から後骨髓球様の幼若な細胞と赤芽球系細胞を認めたため、同年12月20日当院血液内科に紹介され、入院した。

初診時所見：背中全体および上腕と前腕の一部に暗赤紫色調の結節性変化を認めた。血液検査では(表1)、WBC $73 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 、Hb 11.7g/dl、PLT $9.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と軽度の貧血と血小板減少が見られ、芽球様細胞を25.5%認めた(表1)。生化学検査ではフェリチンとLDの高値を認めた。末梢血中に芽球様細胞がみられたため直ちに骨髓穿刺を施行した。骨髓穿刺液のフローサイトメトリーによる表面マーカーの検索を施行した。

入院時所見：CT検査では、顎下、頸部、腋下、縦隔のリンパ節が腫大し、左肺に結節影がみられた。骨髓穿刺液のフローサイトメトリー検査の結果は下記にあるとおりで、CD4とCD56、HLA-DRが陽性であったので、BPDCN

が疑われ、12月25日背中中の皮疹部の皮膚生検を施行した。皮疹は、図1a,bに示すように胸部と背部に広く暗赤紫色調を呈する皮疹(図2a)で、下肢には図2bのような限局性の赤色調丘疹を散見した。

末梢血液像：芽球様細胞はライト・ギムザ染色で約20 μm 前後の中等度の大きさでN/C比は中等度～大、核は類円形でくびれや切れ込みなどの核形不整が見られ、中等度で明瞭な核小体を1個から複数個有し、骨髓芽球様であった(写真3a)。

骨髓穿刺検査：骨髓は正形成で、芽球様細胞を56.0%認め、芽球様細胞は末梢血に認めたものと同様にライト・ギムザ染色で20 μm から30 μm 程度の中程度から大型の細胞で、N/C比は中等度～大、核小体を持ち、くびれや切れ込みのある核形不整が見られた(写真3b)。これらの細胞は、POX染色とSBB染色、ALP染色、EST二重染色で陰性、PAS染色で細胞質内に一部ドット状陽性物が見られた。

フローサイトメトリーによる表面マーカー解

血算			生化学					
WBC	73×10^2	/ μl	CRP	0.82	mg/dl	CK	71	IU/l
RBC	408×10^4	/ μl	HBs抗体	13.1	mIU/ml	ChE	170	IU/l
Hb	11.7	g/dl	HCV抗体	3.33	C.O.I.	AMY	88	IU/l
Ht	35.7	%	TP	6.6	g/dl	T-CHO	105	mg/dl
PLT	9.7×10^4	/ μl	Alb	3.3	g/dl	HDL-CHO	26	mg/dl
RET	2.4	%	A/G	1	mg/dl	NF	82	mg/dl
血液像			UN	16.2	mg/dl	GLU	97	mg/dl
Blast	0.0	%	Cre	0.92	mg/dl	HbA1c	6.2	%
PMC	0.0	%	UA	4.3	mg/dl	Fe	55	$\mu\text{g/dl}$
MC	2.0	%	Na	137	mEq/l	TIBC	255	$\mu\text{g/dl}$
MMC	0.0	%	K	4.6	mEq/l	UIBC	200	$\mu\text{g/dl}$
Neutro	42.0	%	Cl	101	mEq/l	Ferritin	1000.8	ng/ml
Lympho	23.5	%	Ca	8	mg/dl	TSH	1.772	$\mu\text{U/ml}$
Eosino	0.5	%	P	3.3	mg/dl	FT3	2.3	pg/ml
Baso	0.5	%	T-Bil	0.9	mg/dl	FT4	1.15	ng/ml
Mono	6.0	%	D-Bil	0.5	mg/dl	CEA	4.1	ng/ml
OTH 1	25.5	%	AST	42	IU/l	AFP	2.1	ng/ml
Ebl	8.0	個/200カウント	ALT	30	IU/l	CA19-9	4.7	IU/ml
凝固			LD	509	IU/l	PSA	0.862	ng/ml
PT	96	%	ALP	462	IU/l	β -D-グルカン	23.4	pg/ml
PT-INR	1.02		γ GT	170	IU/l	WT1mRNA	21	copy/ μg
APTT	31.4	sec						
Fbg	412	mg/dl						
FDP	5.8	$\mu\text{g/ml}$						
AT-III	81	%						

表1. 入院時検査所見

析：骨髓の細胞の細胞表面マーカー解析は CD4, CD56, HLA-DR, CD38 が陽性で, CD2, CD3, CD5, CD13, CD16, CD20, CD11c, CD34, CD117 は陰性であった。

皮膚生検所見：真皮上部で血管周囲に中等度から高度の限局性の浸潤がみられた (図 4a)。皮下組織の脂肪組織内の一部で, 血管周囲に中型リンパ球様細胞が巣状の中等度浸潤を示す部位を少数みとめた (図 4b)。浸潤細胞は, 中型のリンパ球様細胞で, 核に軽度の不整をみた。小型とやや大型のリンパ球が少数混在していた。初回の皮膚生検像に比較して 2 回目は細胞浸潤状態が強くなっていた。免疫染色で, 異型リンパ球は CD4 と CD45, CD56, CD123, HLA-DR が陽性で, CD2, CD3, CD5, CD13,

CD16, CD20, CD34, CD117 は陰性であった。(図 3)。生検皮膚でのフローサイトメトリー検査では, CD4 と CD56, HLA-DR, CD38, CD123 が陽性であり, 特に CD123 の陽性率が高かった。

以上の芽球様細胞の形態や細胞表面マーカー, 皮膚生検の結果から, BPDCN と診断した。

前述の某医院での初回生検皮膚について, 免疫染色を施行して再検索したところ, 浸潤細胞は CD4+/-, CD56+, CD123+, HLA-DR+, CD45+, CD3-, CD20- であり, 今回の皮膚生検と同様の結果であった。

入院後経過：2013 年 12 月 27 日から 2014 年 1 月 16 日にかけて DeVIC 療法を施行した。1

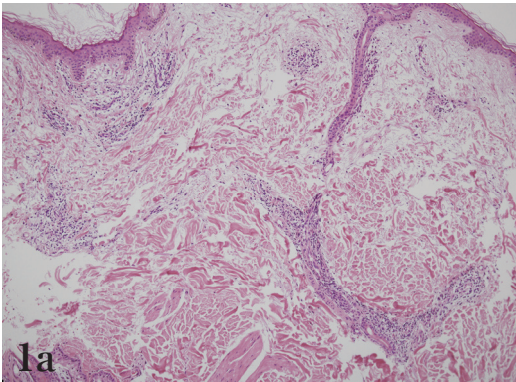


図 1a. 初回皮膚生検 HE 染色. 真皮血管周囲細胞浸潤 (弱拡大, × 10)

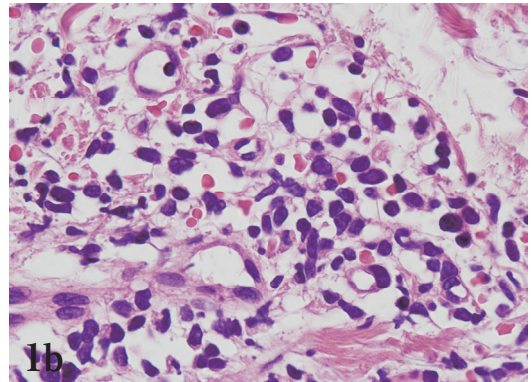


図 1b. 初回皮膚生検 HE 染色. 真皮血管周囲細胞浸潤 (強拡大, × 100)

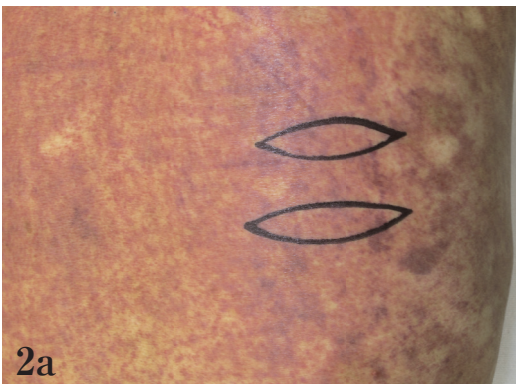


図 2a. 入院時背部皮膚



図 2b. 入院時下肢皮膚

月 21 日の骨髓穿刺で寛解が確認された。2 月 2 日から 2 月 20 日にかけて hyper-CVAD 療法施行後、2 月 21 日の胸部 CT 検査でリンパ節の腫大がないことが確認された。4 月 11 日退院し、2014 年 10 月現在、外来にてフォロー中である。

Ⅲ. 考 察

BPDCN は臨床的に進行性で、形質細胞様樹状細胞の前駆細胞に由来し、高頻度に皮膚と骨髓に浸潤し、白血化を示す⁴⁾。同義語として、bastic NK-cell lymphoma, agranular CD4+ natural killer cell leukaemia, balstic natural killer leukaemia/lymphoma, agranular CD4+CD56+ haematodermic neoplasm/tumour が挙げられている⁴⁾。本邦での皮膚リンパ腫の 1733 例のうち BPDCN は 24 例 (1.4%)⁵⁾、フランスのグループの蒐集した皮膚リンパ腫の 0.7%との報告⁶⁾があり、稀な腫瘍である。ほぼ全例で皮膚が侵され、皮膚病

変のみを示している多くの例で、急速に骨髓や抹消血、リンパ節、リンパ節外組織に進展する⁷⁾。稀に皮膚病変を示さない BPDCN 例が報告されている⁸⁾。本例は、初診時に皮膚病変の発現とともに末梢血に芽球様細胞がみとめられた例であった。本例では、皮膚は胸部と背部に広く暗赤紫色調の皮疹がみられたが、一般に皮膚病変は、plaques, papules, bruise tumefactions や subcutaneous nodules, erythematous, hyperpigmented, reddish, bluish, bright red, purpuric, erosive または necrotic などとも表現され、症例ごとにより表現が異なっているようである⁸⁾。

本例では、皮膚生検が 2 回施行された。2 回とも同様の像であったが 2 回目で、細胞浸潤が

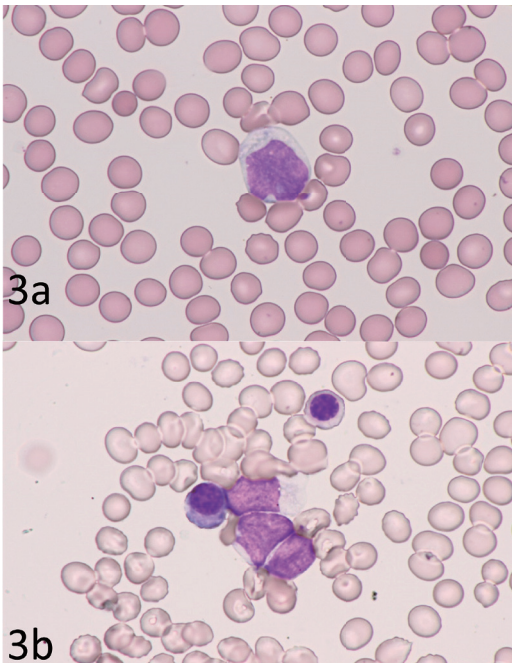


図 3 入院時末梢血・骨髓穿刺ライト・ギムザ染色
a: 末梢血 対物 100 倍
b: 骨髓液 対物 100 倍

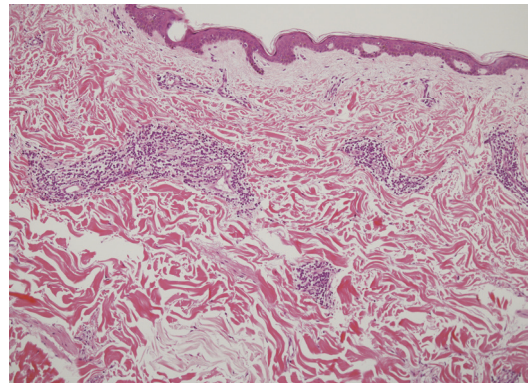


図 4 a: 入院時皮膚生検 HE 染色. 真皮弱拡大 (× 10)

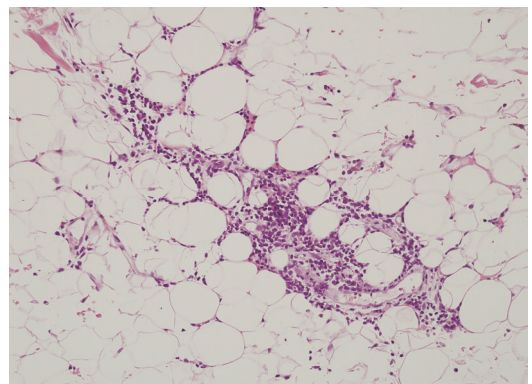


図 4 b: 入院時皮膚生検 HE 染色.
皮下組織弱拡大 (× 10)

初回皮膚生検組織にみる細胞浸潤より強くなっており、さらに初回には皮下組織部は採れていなかったが、皮下組織内の血管周囲にリンパ球系細胞の巣状浸潤がみられ、腫瘍性変化が伺われる像であった。皮膚に浸潤するのは中型リンパ球系細胞で、血管周囲に浸潤し、小さい巣状から結節状の細胞集簇であり、特に初回生検では、これらは腫瘍性の細胞浸潤像とはみなせなかった。2回目の生検では皮下組織の脂肪組織内の血管周囲に細胞が浸潤しており、これは炎症性変化というより腫瘍性変化とみなして良い像と思われた。BPDCNでは、Petrellら⁶⁾によると、皮膚の組織像は、表皮との間に *grenz zone* といわれる細胞浸潤の無い部位があり、その下に広く、腫瘍細胞がび漫性に、強く浸潤するのが特徴といわれる。中に血管周囲に結節性に強い細胞浸潤を示す例もあるようである。皮膚組織の弱拡大では、病変は単一性パターンを示し、そこに浸潤する細胞は、中型のリンパ球様細胞で、軽度の不整形を示す核を有し、固定法によって異なるが、1個から数個の小または中型の核小体を有している。細胞質は著しく乏しい。大型と小型の細胞が少数ながら混在する。一般に形質細胞や顆粒球の浸潤はない。核分裂像はあっても稀である。本例での浸潤細胞も、これらと同様の像を示していた。

本症例は初診時から末梢血および骨髓液から

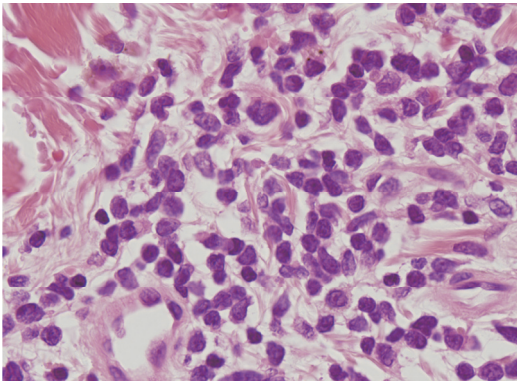


図4c：入院時皮膚生検 HE 染色。真皮浸潤細胞の強拡大 (×100)

核形不整がみられる芽球様細胞が多数みられたことから血液疾患を疑った。そして、皮膚皮疹がみられることや骨髓穿刺および皮疹部位の生検皮膚でそれぞれ CD4, CD56, CD123 が陽性であること、胸部 CT 検査から頸部から胸郭のリンパ節腫大が確認されたことから、白血化を伴う BPDCN の診断に至った。診断にはフローサイトメトリーによる表面マーカーの解析と皮膚の組織学的検索が有用であった。BPDCN では、腫瘍細胞は、免疫組織学的に CD4, CD56, CD123 が陽性となるが、特に CD123 が強く染色されるといわれ、CD4 と CD56 は時に弱陽性となるといわれる。他に、CD38 と HLA-DR はほとんどの例で陽性となるといわれる⁹⁾。表面マーカー解析で、上述のように CD4, CD56, HLA-DR, CD123 陽性率が高かったが、フローサイトメトリーによる表面マーカー解析は BPDCN の診断確定に特に重要であるといわれる。特に骨髓浸潤と末梢血に腫瘍細胞がみられる時には有用で、CD123 とともに CD56, CD4 の発現が BPDCN で特徴的といわれる⁹⁾。

治療法は CHOP 療法や DeVIC 療法など他の造血器疾患の治療に用いる化学療法が行われることが多く、80～90%で最初の化学療法に感受性があるといわれる。しかし、ほとんどの例が再発し治療抵抗性を獲得していくため予後は不良であり、生存期間中央値は12～14ヶ月と

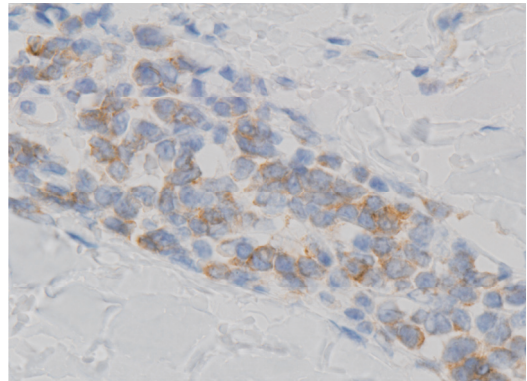


図5 入院時皮膚生検 CD123 免疫染色 ×100

されている²⁾。本症例では、高齢のため移植による治療が選択できず、DeVIC療法による化学療法が選択された。

本疾患のような近年新しく分類された疾患に対しても知識を深め、異常細胞を観察する際にBPDCNを鑑別診断に入れて、日常検査に生かしていくことが必要であることを認識させられた一例であった。

文 献

- 1) Willemze R, Jaffe E-S, Burg G, et al. : WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105: 3768-3785.
- 2) 吉野 正, 中峯寛和, 岡本昌隆, 新津 望 : 悪性リンパ腫臨床と病理 - WHO分類 (第4版) に基づいて2009.
- 3) 宮崎泰司 : 芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍. WHO第4版による白血病・リンパ球腫瘍の病態学 (押味和夫 監修, 木崎昌弘, 田丸淳一編). 2009;149-151. 中外医学社, 東京.
- 4) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. : 145-147, Lyon, 2008.
- 5) Hamada T, Iwatsuki K. : Cutaneous lymphoma in Japan: a nationwide study of 1733 patients. *J Dermatol* 2014; 41: 3-10.
- 6) Petrell T, Bagot M, Willemze R, et al. : Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4 + CD56 + hematodermic neoplasms): a review. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 662-675.
- 7) Jacob MC, Chaperot L, Mossuz P, et al. : CD4+CD56+ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematologica* 2003; 88: 941-955.
- 8) Yu S, Kwon M-J, Kim K, et al. : A Rare Case of Acute leukemic Presentation of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm without Cutaneous Lesions. *Ann Lab Med* 2014; 34: 148-151.
- 9) Shi Y, Vang D: Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. A Clinicopathologic Review. *Arch Pathol Lab Med* 2014, 138: 564-569.