

治療抵抗性皮膚潰瘍として初発し、組織壊死と血管中心性浸潤がみられた Extranodal NK/T-cell Lymphoma, nasal type の高齢者症例

高松赤十字病院 卒後臨床研修センター¹⁾, 皮膚科²⁾, 倉敷中央病院 皮膚科³⁾

高橋 宥貴¹⁾, 濱田 利久²⁾, 芦田日美野²⁾, 細川洋一郎²⁾, 蓮井 謙一²⁾,
池田 政身²⁾, 前 琴絵³⁾, 井形 華絵³⁾

要 旨

89歳の男性、治療抵抗性の皮膚潰瘍として初発した。免疫染色およびEBER-ISHによってExtranodal NK/T-cell Lymphoma, nasal typeの診断に至った。進行性の皮膚潰瘍の鑑別診断には、感染症、血管炎、末梢循環障害のほかにも、悪性リンパ腫を挙げる必要がある。特に組織検査において血管中心性の単核球浸潤と壊死をみとめた場合は、EBウイルス関連のリンパ増殖異常症を鑑別にあげる必要がある。

キーワード

EBウイルス, リンパ増殖異常症, リンパ腫, EBER-ISH, 皮膚潰瘍

はじめに

節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型は主にNK細胞の増殖による悪性リンパ腫であり大部分は鼻咽頭領域に生じ転移巣として皮膚病変を形成するが、皮膚原発のものもある。EBウイルス感染と関連し、体幹や四肢に潰瘍を形成しやすい局面や皮下結節を生じる。今回我々は89歳男性、治療抵抗性の皮膚潰瘍として初発した症例を経験したので報告する。免疫染色およびEBER-ISHによって診断に至った。治療抵抗性皮膚潰瘍の場合、細菌感染以外にリンパ増殖異常症(LPD)の可能性も考慮しなければならない。またメトトレキサート(以下MTX)内服歴のない場合も潰瘍、壊死および組織に大型細胞浸潤のある場合はEBウイルス関連のLPDを鑑別にあげる必要がある。

症 例

患者：89歳 男性

主訴：左足背潰瘍の疼痛

既往歴：S状結腸癌術後、前立腺肥大症、冠動脈ステント留置後

家族歴：特記すべき事項なし

生活歴：喫煙なし、飲酒なし、アレルギーなし

内服薬：アボルブカプセル0.5mg, ユリーフOD錠8mg, ウブレチド錠5mg, クロピドグレル錠75mg, バイアスピリン錠100mg (MTX内服歴なし)

現病歴：約2年前から左足内側に潰瘍が出現。3か月前に前医循環器内科にて重症下肢虚血を考え経皮的血管形成術を施行するも潰瘍は進行した。前医皮膚科にて血管炎疑いとなり加療目的で当院皮膚科紹介受診した。

現症：左足背に2倍手掌大の厚い壊死を伴う痂皮が付着していた。左下腿内側に爪甲大の潰瘍、壊死を認めた。潰瘍周囲はびまん性に腫脹、浸潤を認めた(fig.1, fig.2)。下肢の冷感は認めなかった。

臨床検査所見：WBC 6,840/ μ L (Neu 73.5%) Hb 8.6g/dL PLT 30.9 x 10⁴/L CRP 4.95mg/dL PCT 0.07ng/mL ALB 2.6g/dL LDH 233U/L AST 16U/L ALT 11U/L γ -GTP 43U/L BUN 21.3mg/dL Cre 0.87mg/dL eGFR 62.3ml/min/ IgG 1146mg/dL IgA 695mg/dL IgM 30mg/dL β D

グルカン 7.4pg/mL QFT-TB 陰性 可溶性 IL-2
レセプター 1818U/ml

画像所見：胸腹部 CT にて頸部，鎖骨上窩，両側
腋窩，縦隔のリンパ節に病的腫大は見られない。
両側鼠径部リンパ節は反応性に腫大している。S



fig. 1 fig. 2

2倍手掌大の厚い壊死を伴う痂皮が付着。左下腿内側に
爪甲大の潰瘍，壊死。潰瘍周辺にびまん性に腫脹・浸潤
を認める。

状結腸癌再発や転移を疑う所見は認めない。

一般細菌検査所見：創部培養：《壊死組織》
P.aeruginosa (2+)，《膿》P.aeruginosa (3+)

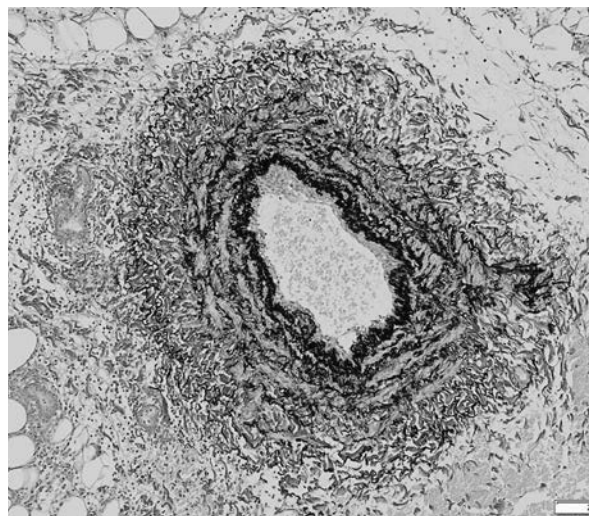


fig. 6

EVG 染色では，脂肪織レベルの血管は血管壁で弾性繊維
が多層化して増生し，静脈であった。そのため抗酸菌
感染症の除外が必要と考えた。

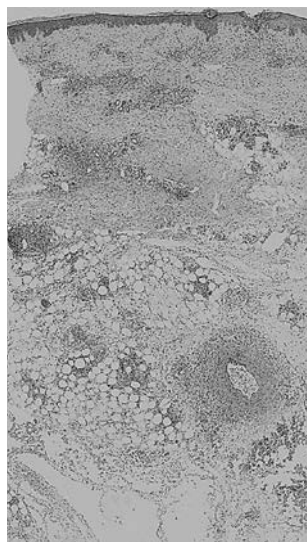


fig. 3

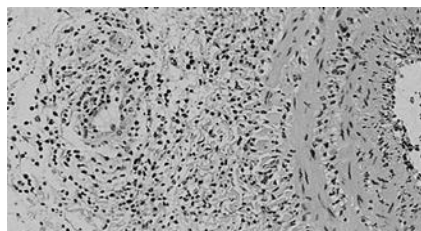


fig. 4

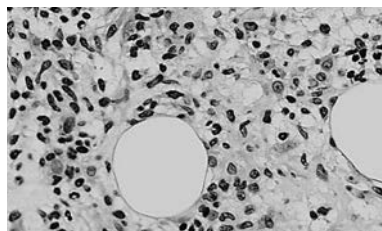


fig. 5

真皮から脂肪織にかけて血管中新生の細胞浸潤を認める。脂肪織レベルの血管周
囲に炎症細胞浸潤があり前医では血管炎の病理診断。しかし，リンパ球様単核球
とともにやや大型の組織球様細胞浸潤を認めた。

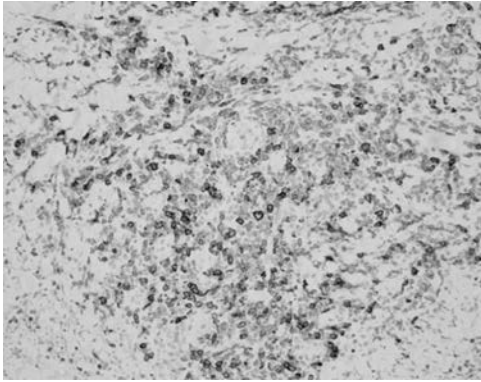


fig. 7

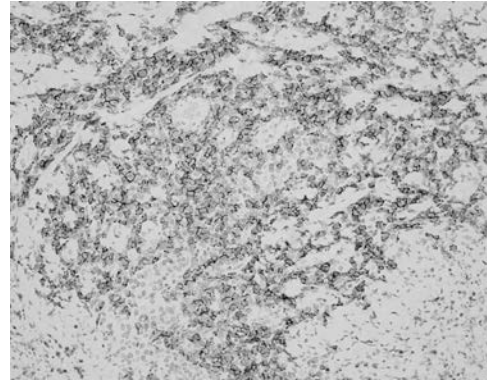


fig. 8

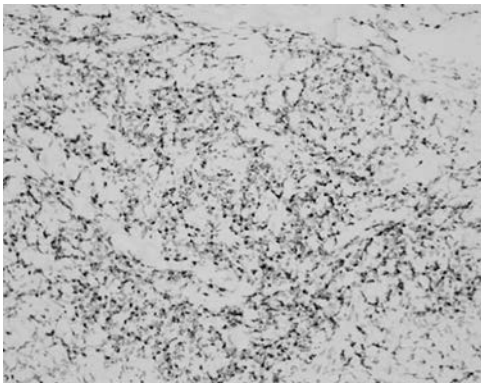


fig. 9

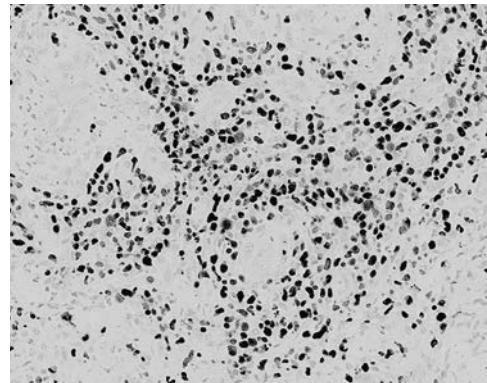


fig. 10

fig. 7 CD3 (+), fig. 8 CD56 (+), fig. 9 GranzymeB (+), fig. 10 EBER-ISH (+) であった。

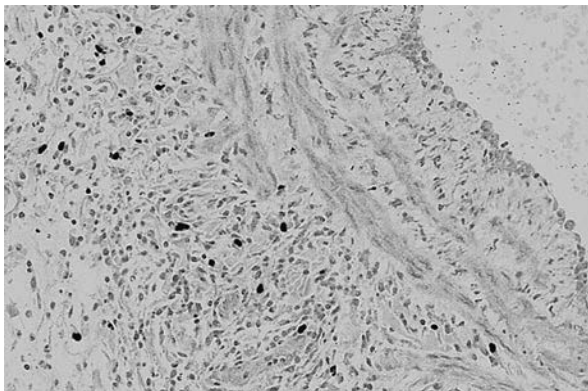


fig. 11

振り返って前医生検組織に EBER-ISH 施行すると陽性であった。

治療および経過

当科初診時ジアフェニルスルホン、セフカペンピボキシル開始。その後病変部位の増悪認めため抗菌薬変更し（レボフロキサシン/クラリスロマイシン）精査加療目的で入院した。第2病日にデブリードマンおよび組織生検施行し、創部培養では *E.faecalis* 4 +, *P.aeruginosa* 4 + であった。

その後も抗菌薬を変更（タゾバクタム/ピペラシリン→アモキシシリン/クラブラン）するものの改善は見られなかった。病理組織においてリンパ球様単核球や大型組織球浸潤を認め Epstein-Barr Virus（以下 EBV）関連疾患を疑い免疫染色を実施した。家族希望により退院となった。

病理組織における免疫染色で CD3 陽性からは正常 T 細胞あるいは腫瘍性 T 細胞の存在が示唆された。加えて CD5 陰性および CD56 陽性からは T 細胞性リンパ腫より NK 細胞性リンパ腫が疑われ、GranzymeB, TIA-1 陽性細胞が認められることから、臨床症状と合わせて Extranodal NK/T-cell Lymphoma, nasal type（以下、ENKL）と考えた。EBER-ISH 陽性であることから病変部分の腫瘍性 NK 細胞には EBV 感染が認められ、これも上記疾患を示唆していると考えられる（fig. 3-11）。家族に病状説明を行ったところ加療希望なく、近医にて経過観察の方針となった。

考 察

EBV 関連の LPD としては、MTX 内服中に発症する、医原性免疫不全に関連したリンパ増殖異常症 (Other iatrogenic immunodeficiency-associated LPD) があるが、自験例は MTX など免疫抑制剤の内服歴はなく、この疾患は否定的である。またご家族が組織生検を望まれなかったため、初診時の組織生検が困難であったことも診断までに時間を要した原因と考えられる。ただし ABI 低下に対しては経皮的血管形成術によって血流改善が得られており虚血肢による潰瘍は否定的であり、前医での組織像では組織に大型のリンパ球様細胞浸潤は見られており、EVG 染色の結果から細胞浸潤を認める血管は動脈ではなく静脈であることから血管炎も否定的である。以上を踏まえたうえで組織にリンパ球様細胞浸潤が見られていたことから細菌感染だけでなくリンパ腫の鑑別を行うことは可能であったと考えられる。また振り返って前医での組織標本に EBER-ISH を行ったところ陽性細胞が認められたため前医初診時より潰瘍の原因は ENKL であったことが考えられる。

ENKL は EB ウイルス関連の悪性リンパ腫である。EBV 関連の悪性リンパ腫は鼻咽腔領域に生じることが多いが、ここ以外に生じるものを、ENKL nasal type と診断し、自験例もこれにあたりと考えられる¹⁾。欧米に少なく、韓国・台湾・日本などの東アジアと中南米に多い疾患である²⁾。ENKL は中悪性度の悪性リンパ腫に分類され数か月のうちに病勢が進行する予後の悪い疾患である。本症例では患者が高齢であるため積極的な加療をせずに経過観察となったが、治療介入するのであればできるだけ早い段階での診断が重要と考えられる。ENKL の診断には免疫染色で CD3、CD56 発現していること TIA-1 陽性であること、EBER-ISH 陽性であること³⁾ に加え確定診断と予後予測のために採血での EBV のウイルス量や FDG-PET を施行する必要がある⁴⁾。本症例ではこの点について高齢であることやせん妄が強く検査が難渋するため実施できていない。また病期分類には、ほかの悪性リンパ腫と同様に Ann Arbor 分類が用いられる⁵⁻⁶⁾。予後に関しては日本および韓国から予後予測モデルがそれぞれ提唱されている。他のリンパ腫と異なり診断時年齢は予後因子とならない。臨床病期は治療法の選択に

重要である。治療方法としては SMILE 療法 (デキサメサゾン, メトトレキサート, イホスファミド, L-アスパラギナーゼ, エトポシド) または L-アスパラギナーゼを含む化学療法が第 1 選択となる⁷⁾ が自験例のように認知症症状が強く PS 低下も著しい症例では困難だったであろうと予測される。

おわりに

進行性の皮膚潰瘍の鑑別診断には、感染症、血管炎、末梢循環障害のほかにも、悪性リンパ腫を挙げる必要がある。特に組織検査において血管中心性の単核球浸潤と壊死をみとめた場合は、EB ウイルス関連の LPD を鑑別にあげる必要があると考えた。

●文献

- 1) 清水宏: 第 22 章皮膚の悪性腫瘍. あたらしい皮膚科学 第 3 版: 476, 中山書店, 東京, 2018.
- 2) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127: 2375-2390, 2016.
- 3) 山口素子: 悪性リンパ腫: 診断と治療の進歩 III. 病態と治療 4. NKT 細胞リンパ腫. *日内会誌* 97: 1595-1601, 2008.
- 4) Kako S, Izutsu K, Ota Y, et al: FDG-PET in T-cell and NK-cell neoplasms. *Ann Oncol* 18 (10): 1685-1690, 2007.
- 5) Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, et al: Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. *Ann Oncol* 21 (5): 1032-1040, 2010.
- 6) Lee J, Suh C, Park YH, et al: Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 24 (4): 612-618, 2006.
- 7) Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al: Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK) /T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol* 29 (33): 4410-4416, 2011.