

症 例

末梢血と骨髓液中に大型異型細胞が出現した組織球肉腫の 1 症例

長谷川 美月¹⁾, 東谷 彩香¹⁾, 阿部 紀恵¹⁾, 瀬川 光星¹⁾, 安永 泰彰¹⁾, 笹生 俊一²⁾

八戸赤十字病院 医療技術部検査技術課¹⁾, 同病理診断科²⁾

要 旨

末梢血および骨髓液中に大型異型細胞が出現し、鑑別に苦慮したが組織球肉腫を推定し得た 1 症例を経験した。

症例は 68 歳, 男性. 血液検査で白血球増多, 貧血, 血小板減少, LD 高値を認め, 当院血液内科に紹介された. 末梢血と骨髓液中に類円形～不整形核を有する大型異型細胞を認め, 骨髓塗抹標本と骨髓クロット標本で血球貪食像がみられた. 骨髓クロット標本では 2 種の異型細胞がみられ, それぞれの免疫組織学的検査の結果が異なっていた. すなわち明瞭な核小体を有する N/C 比の高い異型細胞は CD68 一部+, CD163 一部+, HLA-DR 一部+であり, 核形不整の著しい異型細胞は CD68+, CD163+, HLA-DR-であった. 2 種の異型細胞の分類に難渋したがいずれも組織球由来の異型細胞であり, 組織球肉腫が推定された.

I. 緒 言

組織球肉腫は成熟組織球に類似した形態と免疫表現型を示す腫瘍細胞からなる悪性腫瘍である¹⁾. 本腫瘍は全悪性血液疾患の 0.5% 未満と非常に稀な疾患であり²⁾, 日常で遭遇する機会は少ない. 今回, 末梢血および骨髓液中に大型異型細胞が出現し組織球肉腫が推定された 1 症例を経験したので報告する.

II. 症 例

症 例: 68 歳, 男性

主 訴: 食欲不振, 脱力, 全身倦怠感, 黒色便
既往歴: 関節リウマチ (18 歳), 膠原病 (疾患名不明, 20 代後半)

現病歴: 初診の 1 ヶ月前から全身倦怠感を自覚していた. 5 日前に上記主訴が出現し, 症状増悪のため当院救急外来を受診した. 末梢血検査で白血球増多, 貧血, 血小板減少, LD 高値, 凝固異常を認め (表 1), 血液疾患を疑い血液内科へ転科し, 即日入院した.

初診時現症: 身長 165 cm, 体重 45 kg, 血圧 91/51 mmHg, 脈拍 111 / 分, 体温 37.5°C. 眼瞼結膜蒼白. 左上腕部に皮下出血を認めた. 直腸診で腫瘍は触知されなかった. CT 検査で消化管に有意の変化はなく, 明らかになりリンパ節腫大も認めなかった.

末梢血液像: 異常細胞を 5.5% 認めた (表 1). 異常細胞は大型で N/C 比中～大, 細胞質好塩基性であり, 多数の空胞を有する細胞や微細なアズール顆粒を含む細胞もみられた. 核は類円形～不整形, 核網繊細で核小体明瞭であった (図 1a, 1b). ペルオキシダーゼ染色は陰性～弱陽性を示した (図 1c).

骨髓検査: 入院 3 病日に施行した骨髓穿刺検査では異常細胞を 27.4% 認め, マクロファージが 12% と増加していた (表 2). 異常細胞は末梢血の異常細胞と同様の形態を示しており, こ

これらの少数で血球貪食像を認めた(図 2a, 2b). ペルオキシダーゼ染色は末梢血と同じく陰性～弱陽性であった. マクロファージは大型で N/C 比は低く, 細胞質は泡沫状, 類円形～不整形核で核網粗剛であり, これらにも血球貪食像を認めた(図 2c). 骨髄液の染色体検査では複雑核型の染色体異常を示した(表 3). 骨髄クロット標本では, 明瞭な核小体を有する N/C 比の高い異型細胞と, 著しい核形不整を示しやや広い胞体を有する異型細胞の 2 種の異型細胞の増加を認めた(図 3). 後者の細胞は血球貪食を示した. これらの異型細胞を免疫染色で比較し

たところ, 前者の異型細胞は CD68 一部+, CD163 一部+, HLA-DR 一部+であり, 後者は CD68 +, CD163 +, HLA-DR - であった(図 4). 両者は共通して Lysozyme +, CD4 +, MPO 一部+, CD1a -, CD3 -, CD20 -, CD21 -, CD34 -, CD79a -, CD117 -, Cytokeratin -, EMA -, HMB45 -, S-100 - であった.

臨床経過: 患者は初診時より全身状態不良で DIC を呈しており, 入院 5 病日には虚血性心疾患を合併したことから化学療法は困難である

血算		生化学検査	
WBC	40900 / μ L	TP	5.8 g/dL
RBC	192×10^4 / μ L	Alb	3.4 g/dL
Hb	7.5 g/dL	BUN	56.4 mg/dL
Ht	21.3 %	Cre	0.97 mg/dL
MCV	110.9 fL	T-bil	4.5 mg/dL
MCH	39.1 pg	D-bil	2.3 mg/dL
MCHC	35.2 g/dL	AST	106 U/L
PLT	5.5×10^4 / μ L	ALT	41 U/L
RET	4.17 %	LD	6040 U/L
血液像		ALP	242 U/L
Pro	0.5 %	Na	124 mEq/L
Myelo	22.0 %	K	4.7 mEq/L
Meta	1.0 %	Cl	86 mEq/L
Neutro	55.0 %	CRP	0.20 mg/dL
Eosino	0.0 %	凝固検査	
Baso	0.0 %	PT-%	10.0 %
Lymph	13.0 %	Fbg	<30.0 mg/dL
Mono	3.0 %	FDP	93.6 μ g/mL
異常細胞	5.5 %	DD	18.9 μ g/mL

表 1: 初診時の末梢血検査所見

有核細胞数	74800 / μ L
巨核球数	6.25 / μ L
M/E比	1.88
Blast	0.8 %
Pro	1.2 %
Myelo	4.0 %
Meta	3.8 %
Band	9.2 %
Seg	14.6 %
Eosino	0.0 %
Baso	0.2 %
Mono	1.2 %
Lympho	7.6 %
Macrophage	12.0 %
異常細胞	27.4 %

表 2: 骨髄検査所見

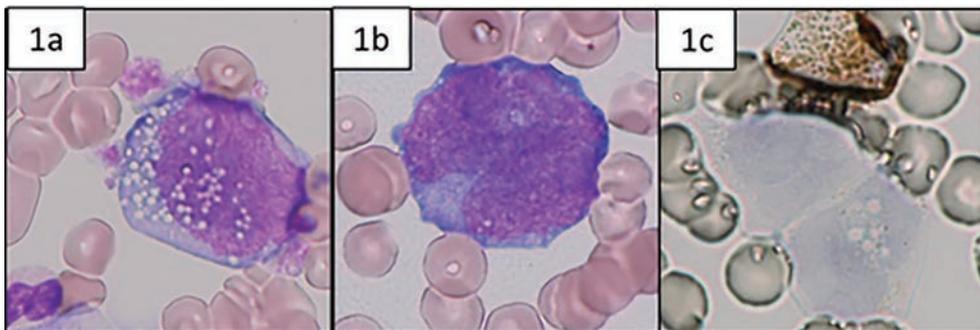


図 1: 末梢血液像 ($\times 1000$)
a, b. 異常細胞 (WG 染色) c. 異常細胞 (PO 染色)

と判断された。モルヒネによる緩和療法が行われていたが入院9病日に呼吸状態が悪化し、確定診断前に永眠された。

Ⅲ．考 察

過去に組織球由来であると報告された悪性組織球症、組織球性髄索細網症、組織球性リンパ腫などの疾患は、免疫組織学的検査や分子生物学的検査の進歩によりその大半が悪性リンパ腫であることが明らかになった³⁾。一方、非常に稀ではあるが組織球由来の腫瘍が存在することが組織球に特異的なモノクローナル抗体の開発によって明らかとなり、2001年のWHO分類第3版で組織球肉腫として分類された。したがって組織球肉腫の診断には免疫組織学的検査が必須となっている。定義上⁴⁾、免疫組織学的に1つ以上の組織球マーカー（CD68、CD163、lysozyme など）が陽性であり、Langerhans 細

胞マーカー、濾胞樹状細胞マーカー、骨髓細胞マーカーは陰性である。CD4 はしばしば陽性となるが、T細胞マーカーやB細胞マーカーの発現は原則的に認めない。本症例の異型細胞は組織球マーカーがいずれも陽性であり、組織球由来の腫瘍が考えられた。免疫組織学的検査の結果より、悪性リンパ腫、樹状細胞腫瘍、未分化癌、悪性黒色腫が否定された。

しかしMPOが一部陽性であったことから、免疫組織学的検査から単球性白血病との鑑別は困難であった。形態学的に単球性白血病は比較的均一な腫瘍細胞からなり、多核細胞の出現は稀である^{5,6)}。一方本症例では異型細胞は大型で多形性に富み、血球貪食像が観察されたことから、単球性白血病よりも組織球肉腫を疑った。白血病や悪性リンパ腫など種々の疾患に随伴して起こる血球貪食症候群との鑑別が必要であり、免疫組織学的検査のみでは腫瘍性組織球と

53, XY, +i(1)(q10), +4, +5, +8, +8, +12, +18	2 cells
51, XY, +4, +der(5)t(1;5)(q21;q35), +7, +10, +12	1 cell
53, XY, +4, +5, +7, +8, +8, dup(11)(q13q23), +12, +18, add(22)(p11.2)	1 cell
93, XX, -Y, -Y, del(1)(q21), der(1)t(1;1)(p36.1;q23)×2, +6, +8, +8, +8, +8, -9, add(10)(q22), +12, +12, -14, -15, -21	1 cell
95, XXYY, der(1)t(1;1)(p36.1;q23)×2, +2, +5, +8, +8, -9, +12, +12, -14, -19	1 cell
46, XY	14 cells

表3：骨髓の染色体検査

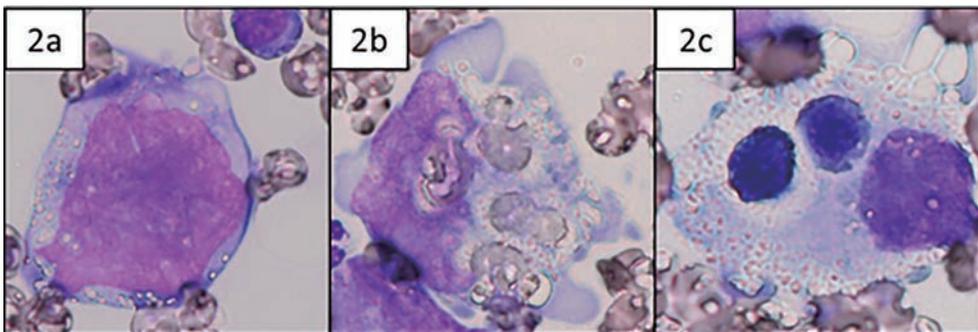


図2：骨髓像（WG染色×1000）
a, b. 異常細胞 c. マクロファージ

反応性組織球の鑑別は難しい。本症例では骨髓像から異型細胞による血球貪食像を確認することができたため、血球貪食症候群を除外した。

本症例では骨髓クロット標本において異なる形態を示す2種の異型細胞を認め、CD68, CD163, HLA-DRの免疫染色の結果に差異がみられた。形態学的に未熟な組織球は大型円形ないし類円形核を有し核小体明瞭であり、一方成熟した組織球は腎形の核を有し原形質は豊富、しばしば血球貪食像を示す⁷⁾。したがって本症例では、腫瘍細胞が未熟な細胞から比較的成熟の進んだ細胞まで異なる分化を示して増殖していたと推察された。免疫染色において、明瞭な核小体を有するN/C比の高い異型細胞に

比べ、著明な核形不整を示しやや広い胞体を有する異型細胞はCD68, CD163の発現が多くみられたことから、成熟の進んだ腫瘍細胞ほど組織球マーカーの発現が増強し、自己血球の貪食といった細胞障害がより活発に行われていた可能性がある。Wakahashiらは、形態と免疫表現型の異なる異型細胞がリンパ節に生じた組織球肉腫について、CD163陽性の異型細胞が多い部位がより治療抵抗性であったと報告している⁸⁾。したがって腫瘍細胞の形態ごとに組織球マーカーの免疫染色を比較することは、組織球肉腫の成熟度から悪性度を判定するのに有用な検査となりうる可能性がある。すなわち、複数の組織球マーカーの免疫染色を加え総合的に判

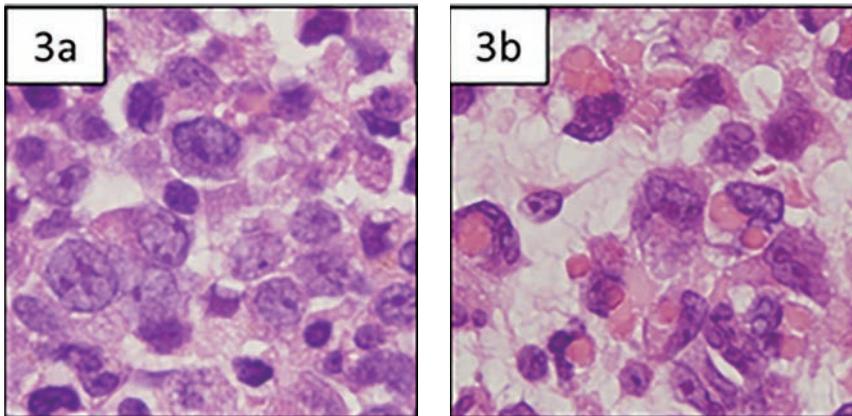


図3：骨髓クロット標本（HE染色×400）
a. 明瞭な核小体を有するN/C比の高い異型細胞
b. 著しい核形不整を示しやや広い胞体を有する異型細胞

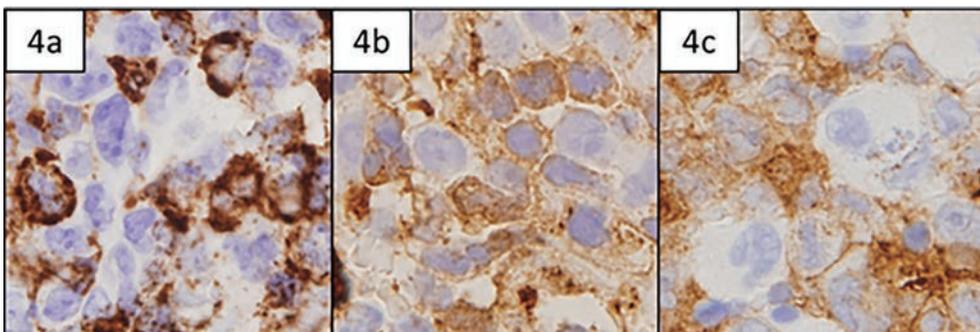


図4：骨髓クロット標本の免疫染色（×400）
a. CD68 b. CD163 c. HLA-DR

断することが必要であると考える。

組織球肉腫は全身性に病変が生じることが多く、その病変部位は多岐にわたる。リンパ節、消化管、皮膚、軟部組織に好発し脾臓や骨髓にも生じる^{1,9,10)}が、末梢血には出現しにくく⁶⁾、本症例は稀な症例であった。局所的な病変で切除可能な症例では予後良好な傾向にある¹⁰⁾が、一般的に治療抵抗性で予後不良である。本症例では確定診断に至る前に患者は死亡され剖検も行われていないため、他臓器での発生の有無は明らかでない。本症は非常に稀な疾患であるが、今後さらなる症例の蓄積により標準治療が確立

することが望まれる。

IV. 結 語

末梢血および骨髓液中に大型異型細胞が出現した組織球肉腫の1症例を経験した。本症は非常に稀な疾患であり、出現した異型細胞の分類に難渋したが、形態および複数の免疫組織学的検査にて慎重に鑑別する必要があると思われた。

本症例の要旨は第8回日臨技北日本支部医学検査学会（2019年10月、山形）にて発表した。

文 献

- 1) Takahashi E, Nakamura S: Histiocytic sarcoma: an updated literature review based on the 2008 WHO classification. *J Clin Exp Hematop.* 2013;53:1-8.
- 2) Ralfkiaer E, Delsol G, O' Connor NT, et al.: Malignant lymphomas of true histiocytic origin. A clinical, histological, immunophenotypic and genotypic study. *J Pathol.* 1990;160:9-17.
- 3) Arai E, Su WP, Roche PC, et al.: Cutaneous histiocytic malignancy. Immunohistochemical re-examination of cases previously diagnosed as cutaneous "histiocytic lymphoma" and "malignant histiocytosis". *J Cutan Pathol.* 1993;20:115-120.
- 4) In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th edition). IARC, Lyon, 2017, 468-470.
- 5) 竹屋元裕：骨髓病理のトピックス：組織球肉腫。病
理と臨床 2009；27：1077-1081.
- 6) 定平吉都, 是澤里紗, 岡大五, ほか：腫瘍の鑑別に用いられる抗体（各臓器別）：骨髓。病理と臨床 2014；32：240-247.
- 7) 高橋潔, 内藤眞, 竹屋元裕：生命を支えるマクロファージ。文光堂, 東京, 2001, 407-418.
- 8) Wakahashi K, Shimoyama M, Katayama Y, et al.: Histiocytic sarcoma with two immunohistopathologically distinct populations. *Int J Hematol.* 2010;92:642-646.
- 9) Hornick JL, Jaffe ES, Fletcher CD: Extranodal histiocytic sarcoma: clinicopathologic analysis 14 cases of a rare epithelioid malignancy. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1133-1144.
- 10) Kommalapati A, Tella SH, Durkin M, et al.: Histiocytic sarcoma: a population-based analysis of incidence, demographic disparities, and long-term outcomes. *Blood.* 2018;131:265-268.

