

投稿論文

症例

フローサイトメトリーでCD4陰性となった 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍の一症例

上野山 恭平 山辺 三幸 中西 良太 井吹 佳代
堀之内 晶子 河原 真大 木藤 克之 九嶋 亮治
滋賀医科大学医学部附属病院

滋賀医学検査2018 vol. 8 No. 1
公益社団法人 滋賀県臨床検査技師会

症 例

フローサイトメトリーでCD4陰性となった 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍の一症例

上野山 恭平 山辺 三幸 中西 良太 井吹 佳代
堀之内 晶子 河原 真大 木藤 克之 九嶋 亮治
滋賀医科大学医学部附属病院

【要 旨】

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; BPDCN) の一症例を経験したので報告する。症例は70歳代、男性。他院にて右背部の皮下に隆起・腫瘤様病変が認められ、当院皮膚科に紹介となった。皮膚肥厚部の生検で核縁不整や核小体が明瞭で細長い形態を示すリンパ球様細胞の浸潤がみられた。免疫組織化学染色 (免疫染色) でCD4, CD56, CD123の発現を認め、典型的なBPDCNと診断された。診断時、大きな自覚症状はなかったが、約2ヶ月後に骨髄浸潤を認めた。ステロイド治療で一時的に病勢を抑制できたが、再増悪し発症から約8ヶ月後に永眠された。本症例では、CD4が免疫染色で陽性、骨髄血のフローサイトメトリーでは陰性となり、検査法の違いで結果の不一致が認められた。このような事例も考慮し、皮膚病変上悪性が疑われる場合には、稀ではあるが予後不良であるBPDCNの可能性を視野に入れ、臨床所見などと総合的に判断することが重要である。

キーワード

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、CD123、CD4、皮膚病変

I. はじめに

BPDCNは、形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell; pDC) の前駆細胞由来の腫瘍で、本邦では皮膚リンパ腫の1.4%と極めて稀な疾患である¹⁾。高齢の男性に好発し、通常は無症状の皮膚病変で発症する。病勢は急速に進行し、多くの症例で最終的には白血化へと至るが、確立された治療法はなく、非常に予後不良の疾患として知られている²⁾。その腫瘍細胞の免疫学的表現型では、CD4, CD56を始め、pDCに特異性の高いCD123, CD303, TCL1などが陽性になることが特徴的である^{1) 2) 3)}。非常に稀な腫瘍であり予後不良で病勢が急激に進行するため、迅速な診断が必要である。当院で経験した症例を文献も交えながら報告する。

II. 症 例

患者：70歳代、男性。

主訴：特になし。

既往歴：前立腺がんに対する放射線療法。C型肝炎、B型肝炎、狭心症、高血圧、胃潰瘍。

現病歴：20XX年5月下旬、他院にて触診で右背部の皮下に隆起・腫瘤様病変を認め、精査目的にて当院皮膚科受診となった。

初診時現症：血圧148/74mmHg, 体温36.7℃。右肩甲骨下に老人性疣贅を含む疣贅外側周囲の皮下に5×3cm大の隆起・腫瘤様病変と四肢に淡い円形状で2cm程度の無症候性紅斑を認めた。正常洞調律で、自覚症状、掻痒感、胸部異常、肝脾腫はなかった。

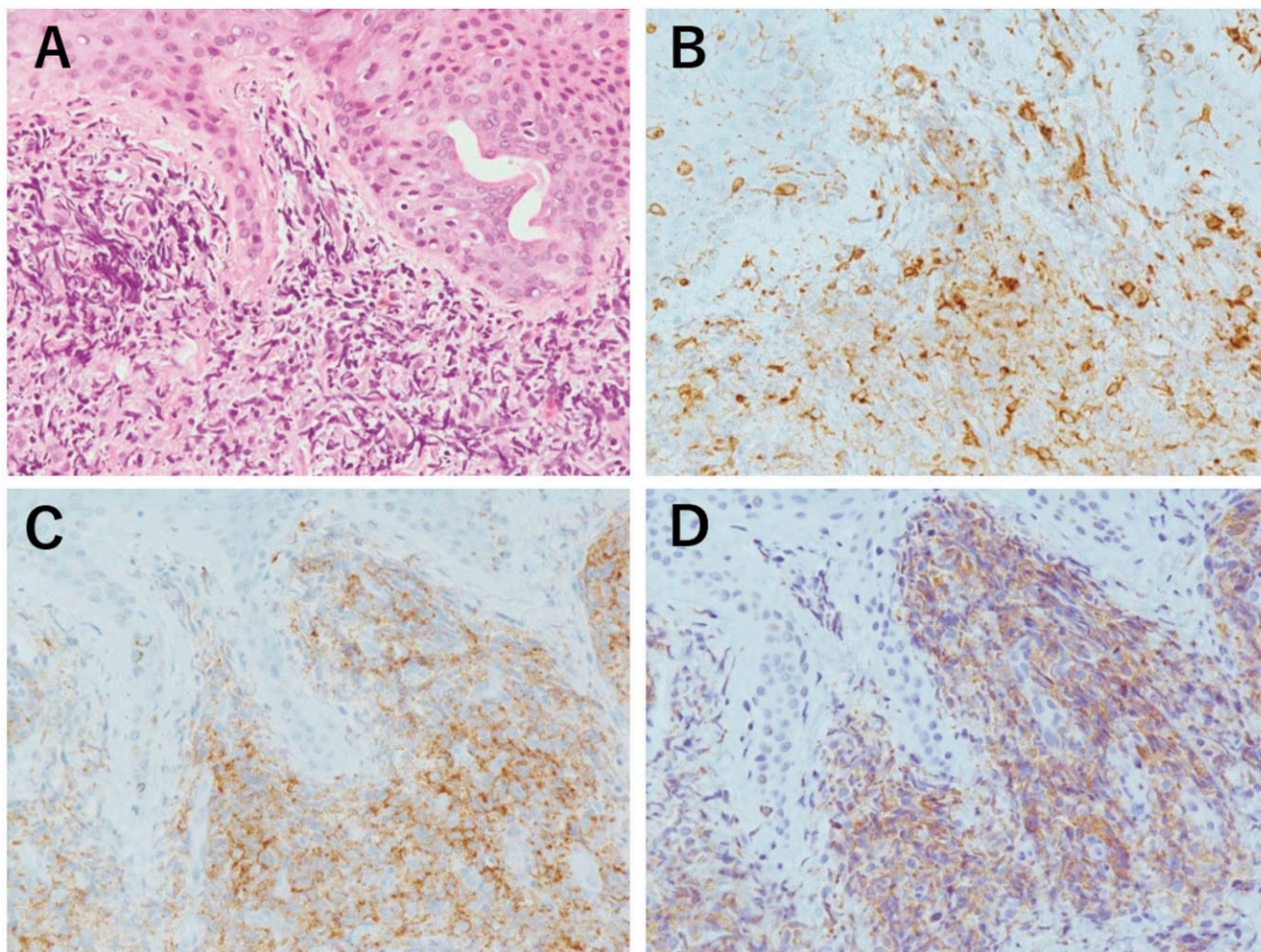
検査所見 (当院皮膚科初診時; 20XX年6月) :

超音波検査では周囲と比べやや真皮肥厚がみられたが、明らかな腫瘤は認めなかった。MRI検査で、右背部表在の皮膚面の限局性肥厚と同部の近傍深部に1cm未満のリンパ節腫脹を認めた。同年6月下旬に施行した右背部の皮膚肥厚部位や四肢に生じた無症候性紅斑の皮膚生検では、上皮下や真皮血管・付属器周囲に、核縁不整や核小体が明瞭で細長い形態を示すリンパ球様細胞の浸潤がみられた。免疫染色の結果、CD4, CD56, CD123, TdT陽性（図1）、CD3, CD20, CD34, CD117, MPO, EBER陰性で、BPDCNの典型的な免疫学的表現型を示しBPDCNと診断した。血液検査では、WBC $5,300/\mu\text{L}$ （Neut 60.2%, Eosin 1.9%, Baso0.4%, Lymph29.0%, Mono8.5%）、RBC $3.36\times 10^6/\mu\text{L}$ 、Hb11.9g/dL、Ht33.7%、PLT $14.2\times 10^4/\mu\text{L}$ と軽度の貧血がみられた。生化学検査ではsIL-

2R 883U/mLと高値であったが、LDは214U/Lと正常範囲内であった。また、PET-CTを施行、両側総腸骨～右側内腸骨動静脈周囲、両側腋窩、右肩甲骨背側皮下や腸間膜内にリンパ腫の取り込みを認めた。なお、骨髄穿刺で骨髄浸潤は認めなかった。

検査所見（骨髄浸潤時）：20XX年9月に施行された血液検査では、WBC $8,900/\mu\text{L}$ であったが、血液像（Neut51.0%, Eosin0.3%, Baso0.0%, Lymph25.8%, Mono6.5%, 未熟顆粒球0.4%、異常細胞16%）で異常細胞が出現（図2）、RBC $3.98\times 10^6/\mu\text{L}$ 、Hb12.6g/dL、Ht37.5%、PLT $12.0\times 10^4/\mu\text{L}$ と軽度の血小板数減少がみられ、生化学検査ではLD高値（352U/L）、CRP軽度上昇（0.76mg/dL）がみられた。骨髄は低形成で、異常細胞が76.5%認められた（図2）。異常細胞は中型～大型で核網織細、核は類円形だが一部で切れ込みなど

図1. 皮膚生検組織像（診断時）



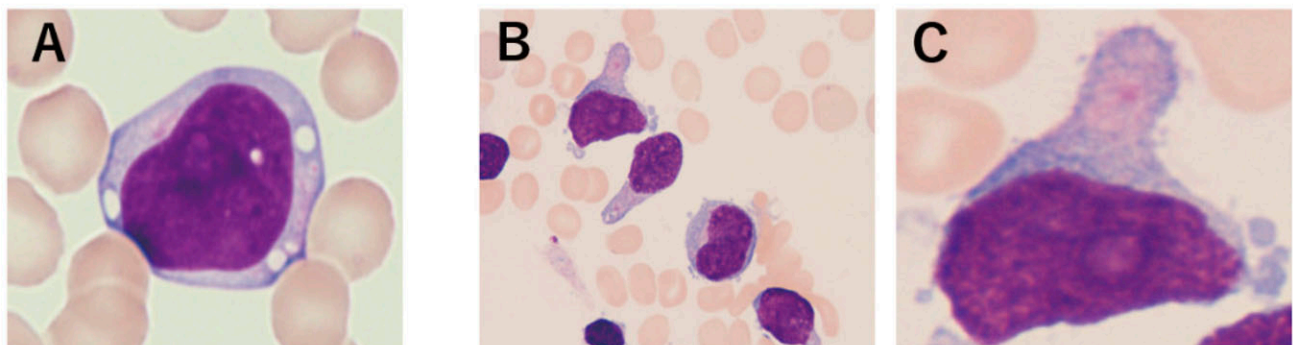
A：HE（ヘマトキシリン・エオジン）染色， $\times 200$
B～D：免疫組織化学染色（B:CD4,C:CD56,D:CD123）， $\times 200$

の核型不整がみられ、一部偽足様の細胞質突起を有するものもあった。ペルオキシダーゼ染色、エステラーゼ染色は陰性であった。骨髓血でフローサイトメトリー (Flowcytometry; FCM) を実施した結果、CD3⁻, CD4⁻, CD2⁺, CD7⁺, CD19⁻, CD20⁻, CD34⁻, CD38⁺, CD56⁺, CD117^{dim}, CD123⁺, HLA-DR⁺, TdT⁺であった (表1)。一方、骨髓血をホルマリン固定後パラフィン包埋し作成した骨髓クロット標本で免疫染色を実施した結果は、CD4⁺, CD56⁺, CD123⁺, TdT⁺ (表1) であり、皮膚生検時にみられた腫瘍細胞と同じ免疫学的表現型を示し、FCMと免疫染色でCD4の結果が不一致となった。骨髓血での染色体検査では、20個中5個の細胞に45, X, -Y, del (6) (q?), -12, -13, add (14) (q22), +der (?) t (?;12) (?;q13), +mar1の染色体異常がみられた。また、10月の右前腕屈側皮膚腫瘍における皮膚生検ではTdTが陰性化していた。

臨床経過：診断当初は大きな自覚症状を認めなかったが、診断確定から約2ヶ月後に、末梢血中への異常細胞の出現および骨髓への浸潤を認め、白血化に至った。同時に、背部や膝下の皮下に新たな腫瘍の出現を認めた。患者本人が一貫して、在宅および外来通院可能な治療を希望したため、強力な化学療法を選択せずステロイド剤による治療を開始した。Prednisolone (PSL:0.25mg/kg/日) の投与によって、末梢血中の異常細胞は消失し、皮下腫瘍も消退するなど一定の効果が認められた。しかし、1ヶ月後には末梢血中に異常細胞が再出現し、

Prednisoloneの増量 (PSL:0.5mg/kg/日) で対応したものの、診断確定から約5ヶ月後に、菌血症による高熱と頸部リンパ節の腫脹を認め入院となった。抗生剤投与にて速やかに解熱は得られたものの、末梢血中の腫瘍細胞が急速に増加したため、Etoposide (VP-16:25mg/日) の追加投与を開始した。その結果、末梢血中の異常細胞が減少し、頸部腫瘍も縮小したため、外来で経過観察することとした。その後4週間は、末梢血中の異常細胞の再増加や腫瘍の再増大は認めず、腫瘍はしばらく安定状態 (Stable Disease; SD) にあったが、食不振などの抗癌剤による副作用が増強してきたためVP-16を中止した。診断確定から約6ヶ月後に、再び高熱と酸素濃度の低下を認め、CT画像上で重症肺炎と全身リンパ節腫脹の増大を認めたため再入院となった。各種検査結果からカリニ肺炎、細菌性肺炎、真菌性肺炎の合併が疑われたため、抗菌薬、抗真菌薬、ST合剤とステロイドミニパルス療法を併用して肺炎の治療を行い、入院17病日には一時外泊が可能な状況まで改善した。しかしながら、入院21から28病日に末梢血中の腫瘍細胞が4,600/ μ Lから100,000/ μ Lへ一気に増加し、腫瘍塞栓によると推定される多発脳梗塞と梗塞後出血を合併した。VP-16を再開して病勢コントロールを図ったが、原病の悪化に加えて敗血症、アスペルギルス肺炎、アデノウイルスによる出血性膀胱炎、サイトメガロウイルスによる全身感染症といった複数の日和見感染症を併発して多臓器不全に陥り、発症から約8ヶ月後に永眠された。

図2. BPDCN細胞形態 (骨髓浸潤時)



A: 末梢血 (×1,000)、B,C: 骨髓血 (B:×1,000, C:Bを拡大)

Ⅲ. 考 察

今回、無症候性の皮膚病変により発症し、皮膚生検による確定診断から約2ヶ月後に骨髄浸潤を認め、急速に病勢が進行したBPDCNの症例を経験した。BPDCNは2008年WHO分類で確立した疾患概念で、形質細胞様樹状細胞の前駆細胞由来の腫瘍である。発症率の男女比は3.3:1、平均年齢は61-67歳と中高年の男性に多いが、まれに小児でも発症することがある。殆どの症例に皮膚病変が認められ、自覚症状は殆どなく、骨髄及び末梢血浸潤は60-90%、リンパ節浸潤は40-50%にみられる。また、多くの症例（80-90%）は、初期には多剤併用化学療法が奏功するが、すぐに治療抵抗性をもち再発する場合も多く、生存期間中央値は12-14ヶ月と非常に予後不良な疾患である²⁾。CHOP療法や急性白血病に対する強力な多剤併用化学療法を選択されている報告が多く³⁾、同種骨髄移植によって予後の改善が期待できるとの報告もあるが⁴⁾、治療法はいまだ確立されていない。本症例は70歳代と高齢の男性で、無症候性の皮膚病変があり、確定診断から約2ヶ月後に骨髄浸潤が認められた。高齢のために移植治

療は選択できず、QOLを重視して強力化学療法を選択されなかったため、PSLおよびVP-16併用による緩和的治療を施行した。初期治療は奏功したが、最終的には治療抵抗性を示し、免疫不全による様々な重症感染症を合併して発症から約8ヶ月後に永眠された。

BPDCNの細胞形態学的所見は、Feuillard Jらの23症例の解析で、大きさは様々で核網織細、核は類円形または核形不整がみられることもあり、比較的N/C比は低いことが多く、細胞質は弱好塩基性で不均一な構造を示し、顆粒は認めない。また、空胞や特徴的な偽足様の細胞質突起が、それぞれ83%、65%の症例にみられたと報告している⁵⁾。本症例では骨髄像で偽足様の細胞質突起や、ごく一部の細胞に空胞もみられたことより、細胞形態学的所見は典型的なBPDCNであると推察されたが、末梢血液像では偽足様の細胞質突起がみられず、骨髄芽球様細胞に類似し、単球系異常細胞との鑑別は、細胞形態学的所見での診断・鑑別では困難であった。

BPDCNの免疫学的表現型は、CD4, CD56,

表1. 腫瘍細胞の免疫学的表現型

抗体名	免疫組織化学染色法		フローサイトメトリー法	
	皮膚生検	骨髄血	骨髄血	陽性率 (%)
CD4	(+)	(+)	(-)	0.2
CD56	(+)	(+)	(+)	80.8
CD123	(+)	(+)	(+)	37.9
TdT*	(+)	(-)	(+)	90.2
CD2	N.D		(+)	73.1
CD3	(-)		(-)	0.3
CD7	N.D		(+)	97.8
CD19	N.D		(-)	0.2
CD20	(-)	N.D	(-)	1.7
CD34	(-)		(-)	0.2
CD38	N.D		(+)	99.9
CD117	(-)		(+)	23.5 dim
HLA-DR	N.D		(+)	98.2
MPO	(-)		(-)	0.4
EBER	(-)		N.D	

FCM法：≥20%を陽性、N.D：not done、皮膚生検：診断時、骨髄血：骨髄浸潤時

TdT* (-)：診断の約3ヵ月半後

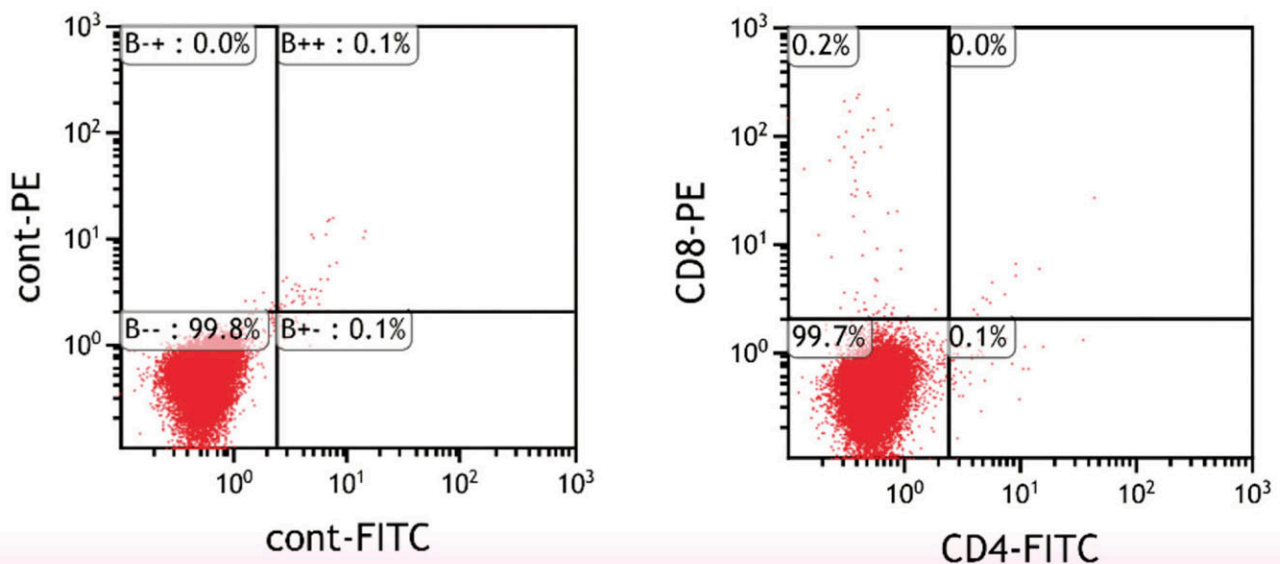
CD123陽性で、T、B、骨髄系の抗原が陰性になることが特徴的である。CD123が抗体パネルに含まれていない場合、CD4、CD56が陽性を示したときは積極的にBPDCNを疑う必要がある。実際に、本症例では初診時に骨髄浸潤は認めなかったが、皮膚生検の免疫染色でCD4、CD56陽性、T、B、骨髄系抗原が陰性であったことよりBPDCNの可能性を疑い、CD123を追加して診断に至った。一方、骨髄浸潤時に実施した骨髄血のFCMではCD4陰性、骨髄クロットの免疫染色ではCD4陽性と、同一の検体で実施したFCMと免疫染色で異なる結果となった。骨髄クロットの免疫染色で複数の異なるクローンの抗体を用いて検討したがすべて陽性となったため、CD4発現が細胞質内に局在する可能性を考え、FCMでcytoplasmic CD4も検討したが陰性であった。本症例ではFCMによる解析において、何らかの要因でCD4陰性になったと考えられた。双方の結果が乖離する原因としては、過去の報告例⁶⁾のようにFCM用抗体で認識される細胞表面抗原のエピトープに何らかの異常が生じて反応しなかったことも推察されたが、現段階では詳細不明である。本症例のように異なる検査法で免疫学的表現型の結果が不一致となる場合もあることから、その解釈には十分な注意が必要である。

一方、文献でもCD4、CD56の発現が認められな

い症例も報告されており⁷⁾⁸⁾、Julia Fらは、BPDCNの特徴的なマーカーであるCD4、CD56、CD123、CD303、TCL1を全て発現していたのは50%、CD4、CD56は、それぞれ2%と8%、CD123も3%の割合で陰性であったと報告している⁹⁾。何れの報告も単一検査法での結果であることを考慮すると、これらのマーカーが陰性の場合にはNK細胞やT細胞との鑑別が困難になるため、TCR遺伝子再構成やEBER検査を追加して、慎重に診断する必要があると考えられた。

なお、本症例では診断時の皮膚生検ではTdTの発現がみられたが、確定診断から約3ヶ月半後に実施した右前腕屈側皮膚腫瘍の皮膚生検では発現が消失した。TdT発現はBPDCN症例の約1/3で認められるが²⁾、TdTの発現有無が予後因子の一つであるとの報告もあり¹⁰⁾¹¹⁾、本症例における治療抵抗性にTdTの陰性化が関連している可能性も考えられた。

図3. FCMによるCD4のサイトグラム (左：陰性コントロール、右：CD4/CD8)



IV. 結 語

BPDCNは、細胞形態での鑑別は困難であり、CD4, CD56陽性で皮膚病変があればBPDCNを疑い、CD123, CD303, TCL1などといったBPDCNに特異性の高いマーカーを検索する必要がある。また、CD4, CD56, CD123の陰性例も報告されており、本症例のように異なる検査法で免疫学的表現型の結果が不一致となる場合もあることから、その解釈には十分な注意が必要である。BPDCNは稀であるが予後不良で病勢が急激な進行性疾患であり、皮膚病変上悪性が疑われる場合にはBPDCNの可能性を視野に入れ、臨床所見などと総合的に判断することが重要である。

謝 辞

本論文を執筆するにあたり、皮膚科にて本症例をご高診いただきました当院皮膚科副科長 中西健史先生に深く感謝致します。

■文 献

- 1) Hamada T, Iwatsuki K.: "Cutaneous lymphoma in Japan:A nationwide study of 1733 patients," J Dermatol,2014;41 (1) :3-10.
- 2) Facchetti F *et al.*: "Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm," WHO classification of tumours of Haematopoietics and lymphoid Tissues 4th ed.145-147 Swerdlow SH CE, *et al* IARC Press Lyon, 2008.
- 3) 大島 孝一, 橋川 恵子: 「5. 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍」, WHO血液腫瘍分類~WHO分類2008をうまく活用するために~, 252-254, 直江知樹, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2010.
- 4) Dalle S *et al.*: "Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is transplantation the treatment of choice? ," Br J Dermatol,2010;162 (1) 74-79.
- 5) Feuillard J *et al.*: "Clinical and biologic features of CD4⁺CD56⁺ malignancies," Blood,2002;99 (5) :1556-1563.
- 6) 一迫 玲, 他: 「悪性リンパ腫の細胞表面マーカーの結果がフローサイトメトリーと免疫染色とで大きく異なることがあるが、どのように考えるべきか?」 検査と技術, 968-972, 医学書院, 東京, 2007.
- 7) Cota C *et al.*: "Cutaneous Manifestations of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm-Morphologic and Phenotypic Variability in a Series of 33 Patients," Am J Surg Pathol, 2010; 34:75-87.
- 8) Ascani S *et al.*: "CD4-negative variant of CD4⁺/CD56⁺ hematodermic neoplasm: description of three cases," J Cutan Pathol, 2008;35:911-915.
- 9) Julia F *et al.*: "Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms:Clinico-immunohistochemical correlations in a series of 91 patients," Am J Surg Pathol, 2014;38 (5) :673-680.
- 10) Bekkenk MW *et al.*: "CD56⁺hematological neoplasms presenting in the skin:a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature," Ann Oncol, 2004;15 (7) :1097-1108.
- 11) Jaye DL *et al.*: "Expression of the plasmacytoid dendritic cell marker BDCA-2 supports a spectrum of maturation among CD4⁺ CD56⁺ hematodermic neoplasms," Mod Pathol, 2006;19:1555-1562.

