

病理の現場から

急速な致死転機をたどり EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍との鑑別が問題となった MTX 関連 EBV 陽性リンパ増殖異常症の一例

露木悠太* 小澤享弘* 河野 奨*
高野 桂* 下山芳江* 中村 栄男*

内容紹介

本症例は生検時に EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍 (Epstein-Barr positive mucocutaneous ulcer, EBVMCU) の可能性が示唆された患者の剖検例である。当初は口腔内粘膜に限局した潰瘍性病変として発症したが、生検後に急速な致死転機をたどり病理解剖により EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (EBV 陽性 DLBCL) と診断された。本症例では関節リウマチに対してメトトレキセート (MTX) の内服治療を行っており、このような免疫抑制状態の患者では EBVMCU の鑑別が予後予測や治療法選択において重要となる。貴重な症例を経験したので報告する。

はじめに

免疫抑制患者に発症する EBV 関連リンパ増殖性異常症 (EBVLPD) の病理像は多彩である。その中で、粘膜・皮膚に限局した潰瘍性病変を形成する特異的疾患として EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍 (EBVMCU) が知られており、多くの症例で免疫抑制剤中止による病変消退が見込める。今回、メトトレキセート (MTX) 内服患者に発生した、EBVMCU との鑑別が問題となった MTX 関連リンパ増殖異常症の一例を経験したので報

告する。

症例

患者：70代、女性

主訴：歯肉腫脹

既往歴：関節リウマチ

臨床経過 1：6年前より関節リウマチに対して MTX による治療を開始した。入院1か月前より歯肉腫脹が出現したため来院。歯肉に潰瘍性病変を認め、生検が行われた。

[病理所見と診断]

肉眼的には下顎歯肉に29×25mmの潰瘍性病変を認めた。組織学的には、間質において中～大型異型リンパ球が反応性要素を伴って増殖する像を認めた。免疫染色の結果、異型リンパ球は CD20(+), BCL2(+), MUM1(+), EBER(+), CD3(-), CD10(-), BCL6(-)であった。以上の所見より、EBV 陽性 DLBCL, polymorphous type と診断された。臨床経過と発生部位を加味し、MTX 関連リンパ増殖異常症、とりわけ EBVMCU である可能性が示唆された。また PD-L1 が腫瘍細胞に陰性、マクロファージに陽性であった。

—Key words—

EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍, MTX 関連リンパ増殖異常症,
EBV 陽性 DLBCL, PD-L1

*Yuta Tsuyuki, Yukihiro Ozawa, Tasuku Kawano, Kei Kohno,
Yosie Shimoyama, Shigeo Nakamura :
名古屋大学大学院医学系研究科 臓器病態診断学



図1 口腔粘膜
下顎歯肉に潰瘍性病変を認める。

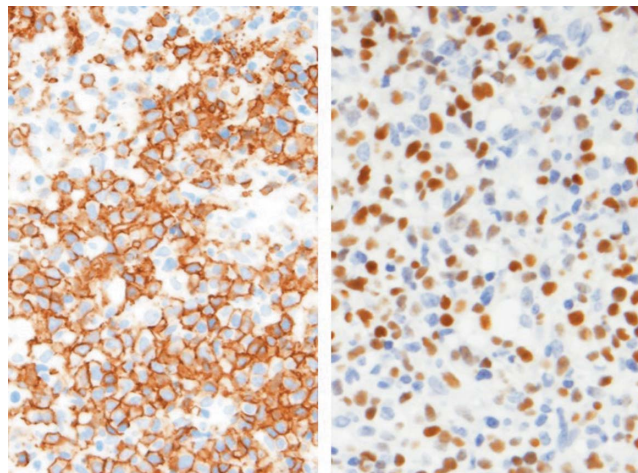


図4 生検標本
異型細胞では CD20 (左), EBER (右) が陽性である。

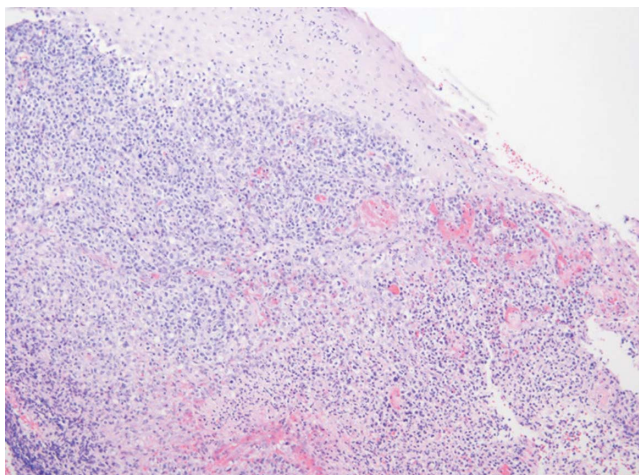


図2 生検標本
潰瘍部の弱拡大像。

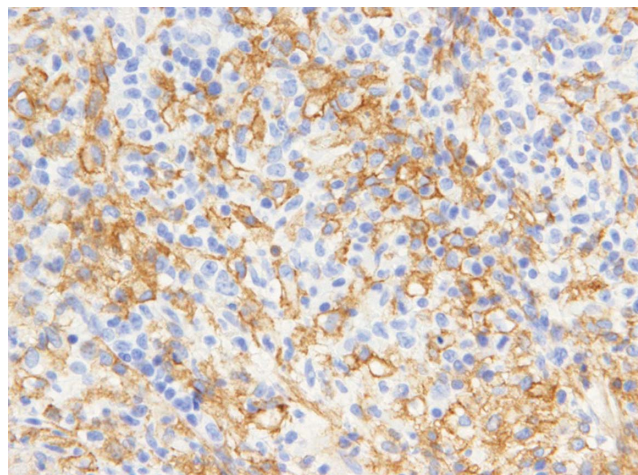


図5 生検標本
PD-L1 は異型細胞に陰性, マクロファージに陽性である。

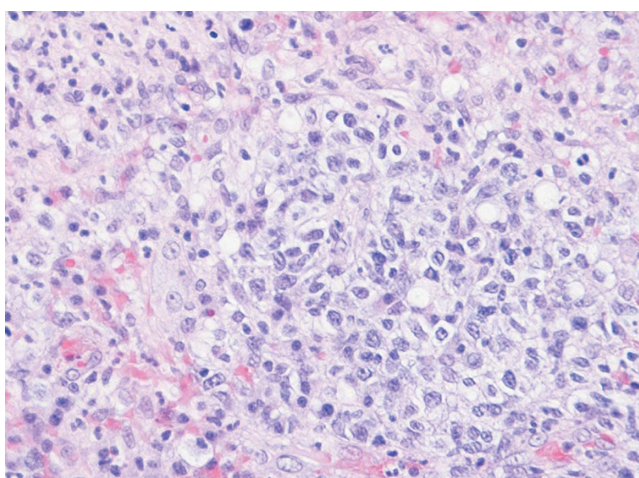


図3 生検標本
強拡大像。中～大型異型リンパ球が反応性要素を伴って増殖している。

臨床経過 2 : その後, 白血球減少・腎機能悪化を認めため入院となった。入院時に行った CT 検査の結果, 両側肺に肺炎を疑う所見を認めた。また全身リンパ節に軽度腫大を認めた。入院後に発熱・呼吸不全を来し, 全身状態が悪化した。入院 6 日目に死亡し, 病理解剖が行われた。

入院時採血データ : 白血球 $0.8 \times 10^3 / \mu\text{L}$
 赤血球 $3.54 \times 10^6 / \mu\text{L}$ ヘモグロビン 10.2g/dL
 ヘマトクリット 31.8% 血小板 $122 \times 10^3 / \mu\text{L}$
 総蛋白 5.5g/dL アルブミン 2.8g/dL
 グルコース 132mg/dL BUN 84.9mg/dL
 クレアチニン 2.28mg/dL AST 96U/L
 ALT 56U/L LDH 363U/L ALP 42.7U/L
 γ -GTP 140U/L アミラーゼ 98U/L

剖検所見

身長141cm, 体重43.5kg の女性. 体表では四肢の皮下出血が目立ち, 口腔内では頬粘膜から歯肉にかけて長径40mm の潰瘍形成を認めた.

頸部及び気管周囲・腸間膜・膝臓周囲のリンパ節腫大を認めた. 組織学的には, 中～大型の異型リンパ球が monomorphous pattern を呈して増殖する像を認めた. 免疫染色では CD20(+), BCL2(+), MUM1(+), EBER(+), CD3(-), CD30(-), BCL6(-)であった. また, 口腔粘膜・リンパ節以外に肺, 肝臓, 骨髄, 腎臓, 心臓, 副腎, 脾臓, 膀胱, 子宮, 卵巣, 甲状腺, 胃, 食道, 小腸, 大腸に EBER 陽性の異型リンパ球の浸潤を認めた. 特にリンパ節では異型細胞の増殖は monomorphous pattern を呈しており, その他の部位では polymorphous pattern を呈していた. 以上より, EBV 陽性 DLBCL (MTX 関連 EBVLPD, nodal monomorphous subtype) と診断された. 口腔粘膜病変, リンパ節病変より同一の IgH 再構成のクローンが検出され, 同一の起源を持つ病変と考えられた.

主要臓器を中心に各臓器の所見を以下に記載する.

肺: 左670g・右790g. 左右とも重量の増加を認め, 肉眼的にうっ血様・実質臓器様であった. 組織ではうっ血が目立ち, また高度の異型リンパ球の浸潤を認めた. また肺胞壁では硝子膜の形成が見られ, びまん性肺胞傷害の組織像であった.

心臓: 310g. 断面では肉眼的に小白色斑が見られた. 組織学的には, 心筋の脱落及び線維芽細胞の増生が見られた. 陳旧性心筋梗塞の組織像であった. また, 血管周囲では異型細胞の浸潤を認めた.

胃: 胃体部に潰瘍瘢痕を認めた. 同部位では組織学的に悪性所見は見られず, 陳旧性の胃潰瘍の所見であった. また, 別の部位では血管周囲に異型細胞の浸潤を認めた.

肝臓: 800g. 色調は褐色調で, 表面には肋骨圧痕が見られた. 組織学的には, グリーソン鞘を中心に異型細胞の浸潤を認めた.

腎臓: 左88g 右82g. 左右とも表面不整で, 小嚢胞の形成を多数認めた. 組織学的には嚢胞は異型のとばしい単層の扁平上皮で覆われており, 単純性嚢胞の所見であった. また間質では異型細胞の浸潤を認めた.

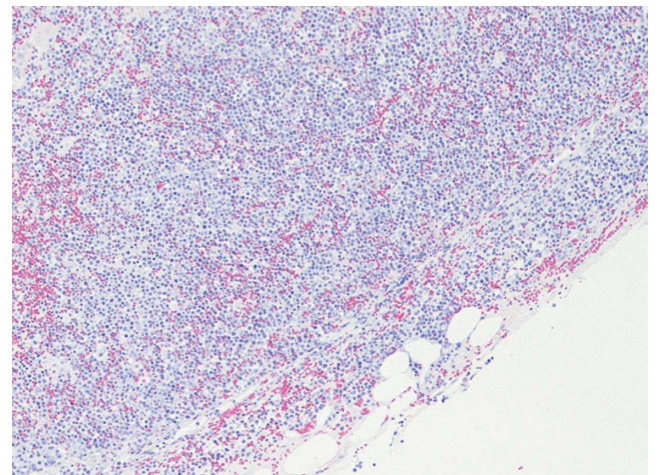


図6 剖検標本
頸部リンパ節の弱拡大像.

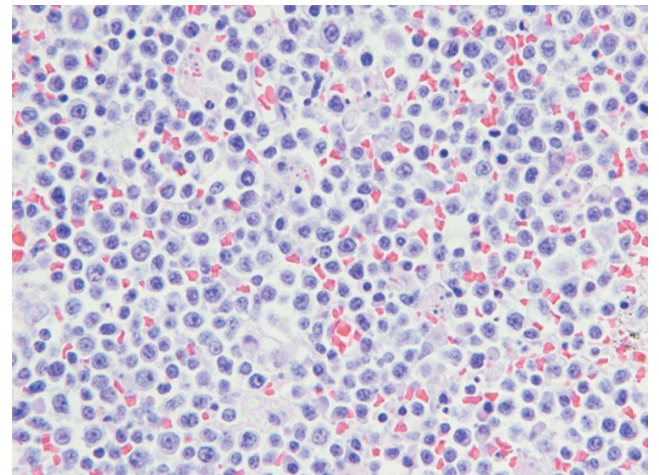


図7 剖検標本
強拡大像. 中～大型異型リンパ球のびまん性増殖を認める.

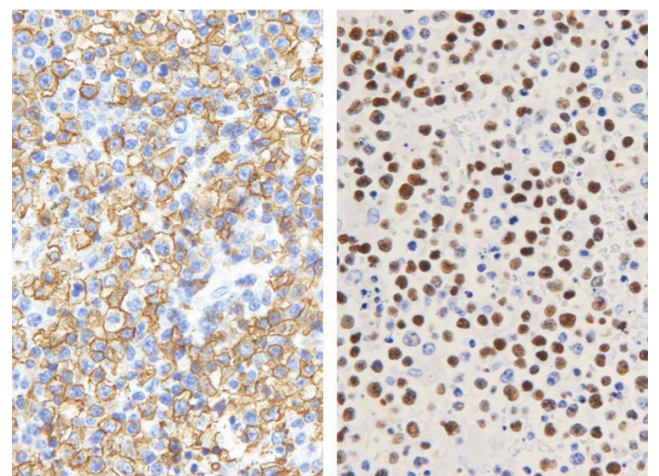


図8 剖検標本
異型細胞では CD20 (左), EBER (右) が陽性である.

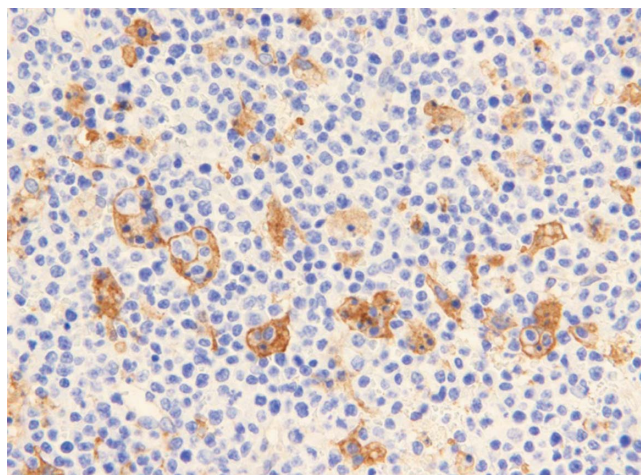


図9 剖検標本

異型細胞及びマクロファージではPD-L1が陰性であるが、ホルマリン固定による偽陰性の可能性を除外し得ないと判断される。

剖検診断

【主病変】

1. EBV陽性DLBCL (MTX関連EBVLPD, nodal monomorphous subtype)

【副病変】

1. びまん性肺胞傷害
2. 陳旧性心筋梗塞
3. 陳旧性胃潰瘍
4. 単純性腎嚢胞

考察

EBV陽性皮膚粘膜潰瘍 (EBVMCU) は2010年に Dojvinov らにより初めて定義されたリンパ異常症の一型であり、医原性または加齢による免疫低下患者において皮膚・粘膜に局限した潰瘍性病変として発症する¹⁾。WHO分類第4版 (2017年) に初めて掲載された²⁾。

免疫低下の原因としてMTX等の免疫抑制薬の使用や加齢による免疫能低下¹⁾、臓器移植³⁾、造血幹細胞移植⁴⁾、HIV感染⁵⁾等が報告されている。他のEBV関連リンパ増殖異常症と比較して予後良好であり、ほとんどの症例で免疫抑制薬の減量・使用中止により消失、または自然消退する^{1,3~5)}。

組織学的特徴として大型異型細胞の増殖に加えて多様な細胞の浸潤が見られ、HRS (Hodgkin/Leed-Stanburg) 様細胞の出現も認められる。異型細胞・HRS細胞ではCD20・CD30等のB細胞マーカーが様々

な割合で陽性となる。EBER (EBV encoding RNA) はB細胞マーカー陽性細胞をはじめ多様な細胞で陽性となる。これらの所見から、EBV陽性DLBCLや古典的ホジキンリンパ腫 (CHL) との鑑別が問題となる。診断確定のためにはCT・PET等による全身の評価が必要であり、複数の部位に及ぶ病変や腫瘍性病変の存在は全身性のリンパ増殖異常症の可能性を示唆する。本症例では発症時に認識された病変は歯肉潰瘍のみであったが、剖検時にはリンパ節で異型細胞のびまん性増殖が認められ、また全身の臓器への浸潤を認めた。急激な致死的経過をたどったため生前には全身検索が及ばなかったが、臨床経過及び病理解剖所見より、EBV陽性DLBCLが口腔粘膜浸潤を来した例と考えられた。

様々な腫瘍においてPD-L1 (Programmed cell death ligand type 1) の発現が腫瘍の進行と予後に影響を与えることが報告されている。古典的ホジキンリンパ腫 (CHL)・EBV陽性移植後リンパ増殖異常症 (PTLD)・EBV陽性DLBCLでは腫瘍細胞やマクロファージにPD-L1が高率に陽性になることが報告されている⁶⁾。13例のEBVMCUに対する検討では、マクロファージにはPD-L1の発現がみられたものの、いずれの症例でも腫瘍細胞には発現が認められなかった⁷⁾。本症例ではPD-L1は腫瘍細胞に陰性、マクロファージに陽性であった。EBVMCUにおけるPD-L1の発現に関しては今後更に研究が必要である。

おわりに

EBV陽性皮膚粘膜潰瘍は比較的予後の良いEBV関連リンパ増殖異常症の一型である。皮膚粘膜に局限した病変を見た時は本疾患を念頭に置くことが必要であり、DLBCL等の全身性リンパ増殖異常症との鑑別が重要となる。リンパ増殖異常症におけるPD-L1の発現に関して今後更なる解析が期待される。

文献

- 1) Dojcinov SD, et al: EBV positive mucocutaneous ulcer: a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol* 2010; **34**: 405-417.
- 2) Swerdlow SH, et al: World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed, Lyon, France, IARC Press, 2017.
- 3) Hart M, et al: EBV-positive mucocutaneous ulcer in organ transplant recipients: a localized indolent post-transplant lymphoproliferative disorder. *Am J Surg*

Pathol 2014 ; 38 : 1522 – 1529.

- 4) Satou A, et al : Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer arising in a post-hematopoietic cell transplant patient followed by polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorder and cytomegalovirus colitis. Hum Pathol 2017 ; 59 : 147 – 151.
- 5) Bunn B, et al : EBV-positive mucocutaneous ulcer of the oral cavity associated with HIV/AIDS. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2015 ; 120 : 725 – 732.
- 6) Chen BJ, et al : PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. Clin Cancer Res 2013 ; 19 : 3462 – 3473.
- 7) Daroontum T, et al : Comparison of Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer associated with treated lymphoma or methotrexate in Japan. Histopathology 2018 ; 72 : 1115 – 1127.

