

## 症例報告

# 病理解剖が有用であった、意識障害・急速な肝障害とDIC (播種性血管内凝固症候群)をきたした悪性リンパ腫の一剖検例

新潟医療センター；臨床研修医<sup>1)</sup>、新潟医療センター、循環器内科；医師<sup>2)</sup>、  
新潟医療センター、消化器内科；医師<sup>3)</sup>、新潟医療センター、病理診断科；臨床検査技師<sup>4)</sup>、  
新潟医療センター、病理診断科；医師<sup>5)</sup>

廣川 哲太郎<sup>1)</sup>、杉浦 広隆<sup>2)</sup>、田村 康<sup>3)</sup>、長谷川 秀浩<sup>4)</sup>、  
上村 綾香<sup>4)</sup>、種村 直美<sup>4)</sup>、内藤 眞<sup>5)</sup>

背景：腫瘍の診断には病理組織学的診断が必須であるが、重症のため生検ができない場合も少なくない。著者らは病理解剖によって悪性リンパ腫であることが判明した症例を経験したので報告する。

症例：79歳男性が食欲不振・意識障害・脱水をきたし、救急外来に搬送された。肝腫大・脾腫大・右腋窩リンパ節腫脹・胸水貯留が認められ、検査では消化器疾患・血液疾患・感染等が疑われたが、出血傾向のため生検が行えず、確定診断に至らないまま呼吸不全・腎不全・肝不全が進行して第9病日に死亡した。病理解剖では、胸・腹水の貯留、肝脾腫、リンパ節腫大が認められ、免疫組織学とFISH (fluorescence in situ hybridization) 法によってびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断された。

結論：本症例は臨床的に確定診断に至らず、病理解剖によって悪性リンパ腫であることが判明した。病理解剖は死因の究明と病態の解明に重要である。

キーワード：病理解剖、悪性リンパ腫、免疫組織化学、FISH (fluorescence in situ hybridization)

## 背景

近年日本では剖検数が減少している。画像診断の進歩が、その一因であるが、病理解剖は死因の究明と病態の理解に重要であり、臨床研修の中でも病理解剖の経験が必須とされている。著者らは生前に組織検索ができなかったため、診断の確定に至らなかった症例の病理解剖を施行し、悪性リンパ腫の診断を得て、さらに病理学的検索を行ったので報告する。

症例は79歳男性。食欲不振・意識障害・脱水を主訴に来院した。

既往歴としては約40年前、かかりつけ医にて心不全の可能性を指摘されA病院受診した後は健診を含め病院にかかったことはないとのことだった。

家族歴・アレルギー歴に特記すべき事項は認められなかった。

生活歴としては喫煙：20本/日、飲酒：焼酎200~300ml/日であり、60歳までは会社員(事務職)として勤務し、退職後は喫茶店のマスターとして働いていた。

現病歴は以下の通りであった。

2016年初めから数か月、下痢・便秘を自覚し、ヤクルト等を飲んでいった。2016年8月中旬頃より、食事量の低下を自覚。仕事は続けていたが、事故を起こす等の出来事があった。2016年9月下旬より、食事摂取が困難になった。意識障害が出現し、水分摂取も困難になったため、当院救急外来搬送となった。

入院時現症は以下の通りであった。

身長：167cm 体重：50kg (以前は60kgあった)。

見当識障害あり。

体温：37.8℃ 脈拍：120/分 血圧：81/55mmHg

呼吸数：30~40/分 (促進)

入院時検査所見は以下の通りであった。

第1病日

T-Bil 3.2mg/dl (D-Bil 2.6mg/dl, ID-Bil 0.6mg/dl), AST 673IU/l, ALT 143IU/l, LDH 2202IU/l, ALP 688IU/l,  $\gamma$ -GTP 133IU/l, AMI 58IU/l, CK 270IU/l (MB 255IU/l), BUN 61.4mg/dl, Cre 1.67mg/dl, Na 144mEq/l, K 7.4mEq/l, Cl 109mEq/l, Ca 8.1mg/dl, NH 3193 $\mu$ g/dl, TG 243mg/dl, T-Chol 121mg/dl, LDL-C 43mg/dl, HDL-C 6mg/dl, TP 4.3g/dl, Alb 2.1g/dl, BS 5mg/dl, HbA1c 5.2%, insulin 0.1 $\mu$ U/ml, CRP 14.61mg/dl, BNP 28.7pg/ml, WBC 51.6 $\times 10^3$ /mm<sup>3</sup>, RBC251 $\times 10^4$ /mm<sup>3</sup>, Hb9.2g/dl, PLT 2.5 $\times 10^4$ /mm<sup>3</sup>, PT時間 32秒, PT-INR 1.88, Fib 51mg/dl, D-dimer 6.6 $\mu$ g/ml, sIL-2R 24424U/ml [血液像 myelo : 2.0%, metamyelo : 2.0%, Band : 41%, Seg : 30%, lymph : 11%, mono : 11%, atypical lymph : 2%, eosino : 1%]

第8病日

T-Bil 15.4mg/dl, AST 2372IU/l, ALT 199IU/l, LDH 3379IU/l, ALP 709IU/l,  $\gamma$ -GTP 121IU/l, CK 345IU/l, BUN 127.3mg/dl, Cre 2.88mg/dl, Na 141mEq/l, K 5.4mEq/l, Cl 113mEq/l, TP 3.6g/dl, Alb 1.9g/dl, BS 199mg/dl, CRP 9.32mg/dl, WBC 81.1 $\times 10^3$ /mm<sup>3</sup>, RBC 270 $\times 10^4$ /mm<sup>3</sup>, Hb 9.2g/dl, PLT 1.2 $\times 10^4$ /mm<sup>3</sup>, PT時間

病理解剖が有用であった、意識障害・急速な肝障害とDIC（播種性血管内凝固症候群）をきたした悪性リンパ腫の剖検例

26.8秒, PT-INR 2.24, Fib 27mg/dl [血液像 meta-myelo : 1.0%, Band : 32%, Seg : 41%, lymph : 13%, mono : 2%, atypical lymph : 11%]

心電図:洞調律 心拍数122/分、軸偏位(-)、ST上昇なし。

心エコー:特記事項なし。

胸部X線:両側下肺野に胸水少量貯留。浸潤影なし。心拡大なし。

#### 【入院後経過】

入院時肝機能障害・腎機能障害・アシドーシス・脱水・低血糖・DIC（播種性血管内凝固症候群）が認められた（検査所見参照）。CTでは肝腫大・脾腫大・右腋窩リンパ節腫脹・胸水貯留が認められた。

入院後、赤血球・血小板・濃厚赤血球輸血など支持療法を行いつつ、原疾患の検索を行った。消化器疾患・悪性リンパ腫などの血液疾患・感染等が疑われたが、DICによる出血傾向のため骨髄穿刺やリンパ節生検が行えず、確定診断に至らなかった。呼吸不全・腎不全・肝不全が進行し、第7病日より無尿、第9病日からは徐脈となり、同日死亡した。

#### 【病理解剖所見】

全身に中等度の黄疸と出血傾向があり、胸水（左：1,000ml, 右：1,100ml）と腹水（400ml）の貯留、肝腫肝（1,700g）と脾腫（720g）が見られた。右頸部リンパ節と右腋窩リンパ節が数個拇指頭大に腫大していた。その他、動脈硬化と腸間膜組織と脾周囲組織の脂肪壊死が認められた。

組織学的に頸部リンパ節では単一の大型細胞がびまん性に増殖し、リンパ節の構造は消失していた（写真1）。腫瘍細胞の核には核膜辺縁に数個の核小体が認められ、centroblastの像を呈した。腫瘍組織には細胞の破片を貪食したマクロファージ（tangible body macrophage）が多数見られ、星空像（starry sky appearance）を示した（写真2）。核分裂像が多数みられ、Ki67による免疫染色では陽性率90%と高い増殖能を示した。肝には同様の腫瘍細胞浸潤が強く、肝細胞の脱落と変性が顕著で（写真3、4）、肝障害は腫瘍浸潤によるものと考えられた。脾臓と骨髄にも腫瘍浸潤が認められた。免疫染色では、大型の腫瘍細胞はCD20、CD79a（写真5）、*Bcl-2* などB細胞マーカーが陽性で、CD3・CD5・CD10、Cyclin D1は陰性であった。マクロファージはCD163とCD204（写真6）が陽性であった。B細胞性リンパ腫が考慮され、さらにパラフィン切片を用いたFISH法による検索を行った。頸部リンパ節の標本では*c-myc*のsplit signalが観察された（写真7）。一方、*Bcl-2*のsplit signalは確認されなかった。

以上の結果から、本症例は*c-myc*の遺伝子転座を伴ったびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B cell lymphoma: DLBCL）と結論された。

## 考 察

本症例は急激な意識障害で来院し、入院時に極度の低血糖、DIC（播種性血管内凝固症候群）、肝障害が認められた。肝脾腫とリンパ節腫脹、抹消血の異型リンパ球出現が認められ、血液疾患の可能性も考えられたが、血小板減少による出血傾向が著明なためリンパ

生検等が施行できず、確定診断にいたらないまま患者は死亡した。

剖検ではリンパ節・脾・肝に異形大型リンパ球のびまん性増殖が認められ、免疫染色の結果B細胞性リンパ腫であった。本腫瘍ではマクロファージによる貪食像が顕著で、B細胞性であることから、Burkittリンパ腫とびまん性大細胞性B細胞リンパ腫の鑑別が問題になった。両者の中間的リンパ腫の存在が知られており、組織学的、免疫組織学的および遺伝子発現の検討が必要である(1,2,3)。starry sky appearanceはBurkittリンパ腫の組織学的特徴であり、*c-myc*遺伝子の転座がある。Burkittリンパ腫は高い増殖能を示し、Ki67の免疫染色では100%近い陽性率を示す。本例は組織学的にはstarry sky appearanceが顕著であり、Ki67の陽性率は100%に届かないものの90%と高率で、高悪性度リンパ腫であった。パラフィン切片を用いたFISHを施行したところ、腫瘍細胞で*c-myc*のsplit signalが観察され、*c-myc*遺伝子の転座が確認された。これはBurkittリンパ腫の条件を満たすが、Burkittリンパ腫の腫瘍細胞は中型なのに対して本例の腫瘍細胞は大型で、Burkittリンパ腫に発現しない*Bcl-2*の発現が高かった。*c-myc*の転座はBurkittリンパ腫に特異的ではなく、DLBCLでも10%を占める。以上の結果から、本症例は*c-myc*遺伝子転座を伴ったDLBCLと結論された。

本症例は臨床診断がつかないまま死亡し、病理解剖によって悪性リンパ腫であることが判明した。近年剖検数の減少が問題となっているが、病理解剖は死因の究明と病態の解明に重要である。

## 謝 辞

本症例について*c-myc*および*Bcl-2*のFISHを施行いただきました東海大学病理 中村直哉教授に感謝いたします。

## 参 考 文 献

1. 新津望、飛内賢正、日本リンパ網内系学会教育委員会. レベルアップのためのリンパ腫セミナー. 東京:南江堂;2014、66-72頁, 85-90頁.
2. Said JW. Aggressive B-cell lymphomas: How many categories do we need? Mod Pathol 2013; 26 (Suppl) 1: 42-56.
3. Paris MA. Pathological and clinical diversity in diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol 2013; 31 (Suppl): 23-25.

## 英 文 抄 録

### Case report

An autopsy case of malignant lymphoma presenting disturbance of consciousness, rapid liver dysfunction and DIC

Niigata Medical Center, resident<sup>1)</sup>, Section of internal

medicine ; cardiologist<sup>2)</sup>, Section of gastroenterological medicine ; gastroenterologist<sup>3)</sup>, Section of pathology ; clinical technologist<sup>4)</sup>, pathologist<sup>5)</sup>  
Tetsutaro Hirokawa<sup>1)</sup>, Hirotaka Sugiura<sup>2)</sup>,  
Yasushi Tamura<sup>3)</sup>, Hidehiro Hasegawa<sup>4)</sup>,  
Ayaka Kamimura<sup>4)</sup>, Naomi Tanemura<sup>4)</sup>, Makoto Naito<sup>5)</sup>

Background : The number of autopsy is decreasing markedly in Japan. However, autopsy is required not only for final diagnosis but for medical progress and training. We experienced a case of malignant lymphoma confirmed by autopsy.

Case report : A 79-years-old male was admitted to the department of cardiology because of anorexia, disturbance of consciousness and dehydration. Radiological examination demonstrated bilateral pleural effusion , ascites , hepatomegaly , marked splenomegaly and right cervical and axillary lym-

phadenopathy. The biopsy of Lymph node or bone marrow was not performed because of hemorrhagic diathesis. On the 9th day after admission, the patient died and autopsy was performed. Histological examination showed diffuse infiltration of large lymphoid cells in lymph nodes, liver, spleen and bone marrow. Immunohistochemical and FISH (fluorescence in situ hybridization) examinations revealed that this case was diffuse large B cell lymphoma with *c-myc* translocation.

Conclusion : Autopsy demonstrated that this case with a short clinical course was a malignant lymphoma involving lymph nodes, liver, spleen and bone marrow. Thus, autopsy is important for final diagnosis and medical progress.

Key words : autopsy, malignant lymphoma, immunohistochemistry, fluorescence in site hybridization, FISH

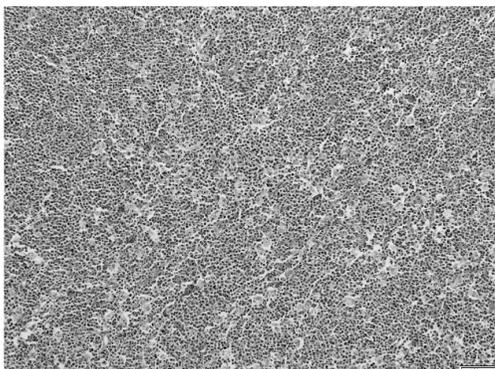


写真1. 頸部リンパ節 HE X100  
リンパ節内に腫瘍増殖が認められた。

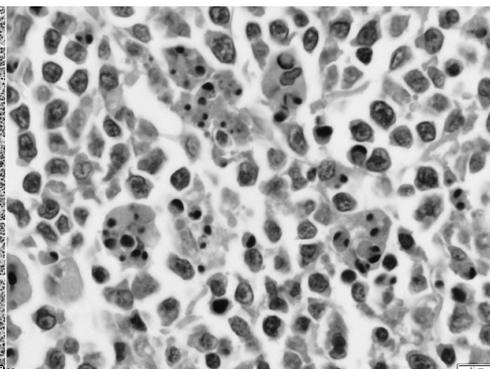


写真2. 同拡大像 HE X1000  
マクロファージが多くみられた。



写真3. 肝細胞 HE X100  
肝に於いても腫瘍細胞浸潤が認められた。

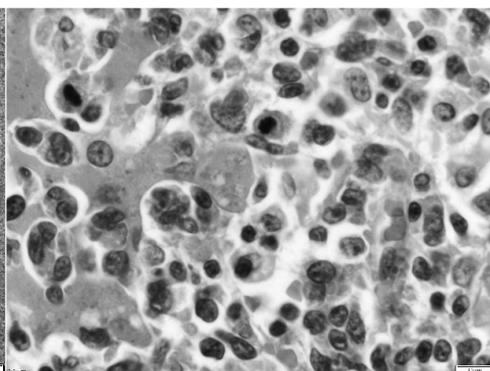


写真4. 同拡大像 HE X1000  
左側に肝細胞が残存している。

病理解剖が有用であった、意識障害・急速な肝障害と DIC（播種性血管内凝固症候群）をきたした悪性リンパ腫の一部検例

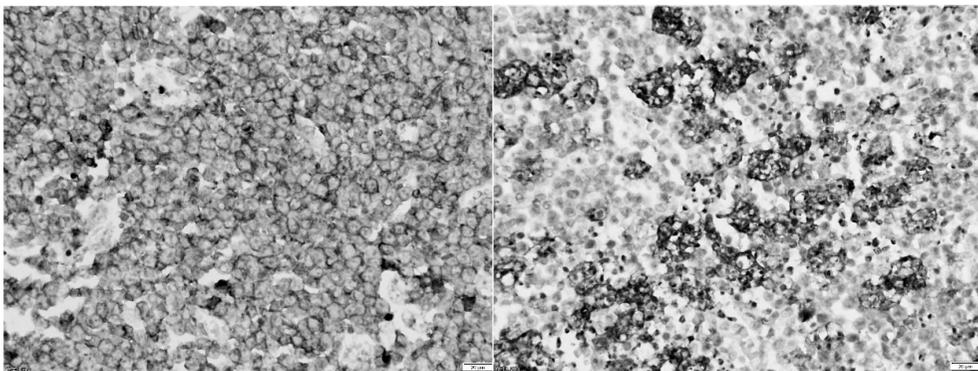


写真 5. 頸部リンパ節 (CD79a 染色) X400  
腫瘍細胞は CD79a 陽性であった。

写真 6. 頸部リンパ節 (CD204染色) X400  
CD204陽性であることからマクロファージが多数  
認められる事が示された。

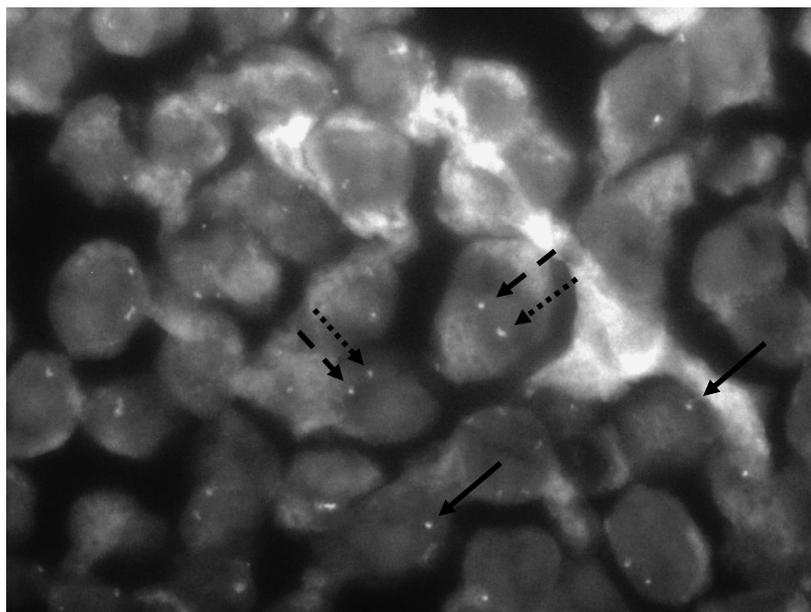


写真 7. リンパ節の FISH。離れた矢印は *c-myc* 遺伝子の分離 (転座) を示す。

- ▲..... *c-myc* 遺伝子の 5' 側を標識。
- ▲----- *c-myc* 遺伝子の 3' 側を標識。
- ▲———— 変異のない *c-myc* 遺伝子を示す。

【略語表】

略語	正式名称	日本語訳
T-Bil	Total bilirubin	総ビリルビン
D-Bil	Direct bilirubin	直接ビリルビン
ID-Bil	Intradermal bilirubin	間接ビリルビン
AST	Asparate aminotransferase	AST
ALT	Alanine aminotransferase	ALT
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
AMI	Amilase	アミラーゼ
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CK-MB	Creatine kinase, MB	クレアチンキナーゼ MB
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
Cre	Creatinine	クレアチニン
Na	Sodium	ナトリウム
K	Potassium	カリウム
Cl	Chlorine	塩素
Ca	Calcium	カルシウム
NH3	Ammonia	アンモニア
TG	Triglyceride	中性脂肪
T-Cho	Total cholesterol	総コレステロール
LDL-C	LDL cholesterol	LDL-コレステロール
HDL-C	HDL cholesterol	HDL-コレステロール
TP	Total protein	総蛋白
BS	Blood suger	随時血糖
HbA1c	Glycated hemoglobin	ヘモグロビン A1c
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
BNP	Brain-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ホルモン
WBC	White blood cell count	白血球
RBC	Red blood cell count	赤血球
Hb	Blood pigment (hemoglobin)	血色素量 (ヘモグロビン)
PLT	Platelet count	血小板
PT 時間	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	(PT) international normalized index	プロトロンビン INR
Fib	Fibrinogen	フィブリノゲン
D-dimer	D dimer	D ダイマー
sIL-2R	Soluble interleukin-2 receptor	可溶性インターロイキン 2 レセプター
myelo	Myelocyte	骨髓球
metamyelo	Metamyelocyte	後骨髓球
Band	Band neutrophil	桿状核球
Seg	Segmented neutrophil	分葉核球
Lymph	Lymphocyte	リンパ球
mono	Monocyte	単球
atypical	Atypical lymphocyte	異型リンパ球
eosino	Eosinophil granulocyte	好酸球

(2017/02/06受付)