

汎血球減少を主訴に当科入院。身体所見で貧血、黄疸、リンパ節腫大、著明な肝脾腫を認めた。検査所見で汎血球減少、DIC、肝機能障害、高TG血症、高フェリチン血症を認め、EBV抗体はVCA-IgGが40倍、その他は10倍未満であった。INF- γ 、IL-6、sIL-2R、TNF- α などのサイトカインは増加しNK活性は低下していた。骨髄では大型異型細胞を12.5%認め、組織球の増多や明らかな血球貪食像の所見を認めなかった。染色体は46,XY、表面マーカーに特異所見はなかった。PCR法にて骨髓液よりEBウイルスDNAを検出した。HLH-94(Dexa,VP-16)を開始し反応良好なため8週で治療を中止したが、約1年後の現在まで良好な経過をとっている。

【症例2】1歳4カ月女児。平成9年2月24日発熱、汎血球減少を主訴に当科入院。身体所見で軽度の貧血と黄疸、著明な肝脾腫を認めた。検査所見で汎血球減少、DIC、肝機能障害、低TC血症、高フェリチン血症を認め、EBV抗体はVCA-IgGが80倍、その他は10倍未満であった。IL-1 β 、IL-6、sIL-2R、TNF- α などのサイトカインは増加しNK活性は低下していた。骨髄では大型異型細胞を9.2%認め、組織球が5.0%で軽度の血球貪食像の所見を認めた。染色体は46,XX、表面マーカーに特異所見はなく、T、B cellの遺伝子再構成は認めなかった。Southern法にて骨髓液よりEBウイルスDNAを検出した。HLH-94(Dexa,VP-16)を開始し反応良好なため8週で治療を中止したが、約半年後の現在まで良好な経過をとっている。

【まとめ】EBV-AHSの多くが重症で死亡率約30%と報告されているが、2症例ともHLH-94に反応し8週で治療を中止後、現在まで寛解を維持している。

6) 凝固異常で発症し、皮疹の生検で peripheral T cell lymphoma と診断された hemophagocytic syndrome の1例

西川 尚・橋本 誠雄
庭野 裕恵・古川 達男
成田美和子・岸 賢治
小池 正・相澤 義房(新潟大学第一内科)
河井 一浩・伊藤 薫(同 皮膚科)

急速な汎血球減少症と出血症状にて発症した hemophagocytic syndrome を経験した。症例は25才、男性。1996年7月より汎血球減少あり。発症時検査所見(LDH, ferritin, s-IL2Rの上昇)より上記が強く疑われたものの、骨髄所見は phagocyte の増加は認められず、また経過

を通して発熱の既往なく、また各種ウイルス検索も陰性であった。臨床所見の増悪より化学療法を決断し、劇的な改善をみた。化学療法の間隔をあけたことにより1997年1月より、汎血球減少の再出現、このとき骨髄中の血球貪食像の存在、下腿に皮疹が出現をみた。生検により、peripheral T cell lymphoma (subcutaneous panniculitic T cell lymphoma) が疑われ、weekly TCOP 療法を行うことにより、症状、臨床所見の再改善が認められた。本症例は、lymphoma associated hemophagocytic syndrome (LAHS) と考えられた。

7) リンパ系腫瘍に合併した血球貪食症候群の5例

高井 和江・加賀谷英里
渡辺 孝治・真田 雅好(新潟市民病院内科)
渋谷 宏行・岡崎 悦夫(同 病理)

血球貪食症候群(HPS)で発症したリンパ系腫瘍5例につき、その特徴と多様性について報告する。症例1は71歳男性、発熱、肝脾腫、汎血球減少、凝固異常などHPSの症状で発症。骨髄に血球貪食性組織球の増加と少数の異型リンパ球を認め、表面マーカー、T細胞受容体遺伝子再構成の存在より初めてCD8⁺末梢性T細胞リンパ腫と診断。CHOP開始後敗血症で1ヶ月で死亡。従来 Malignant Histiocytosis とされた病態と考えられる。症例2は59歳男性、症例3は49歳男性、共に鼻腔原発リンパ腫でCD3⁺CD56⁺よりNK細胞由来が示唆された。EBV抗体EA-DR IgGが各々40倍、320倍陽性で、症例3では腫瘍細胞の核内にEBV RNAを証明。症例2はDIC、敗血症で2週間、症例3は治療抵抗性で5か月で死亡。症例4は20歳女性で末血、骨髄にCD2⁺CD3⁺CD56⁺のNK細胞型顆粒リンパ球増加を認めた。EB EA-DR IgG 320倍、EBV-TRをプローブとしたサザン解析で単クローン性を証明しNK細胞性白血病と診断、VP-16、ステロイド無効で10ヶ月で死亡。症例5は高度肝脾腫、骨髄浸潤あり、リンパ節生検でびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫と診断。DIC併発したがPCOMET療法で寛解にいたる。1年後脳内腫瘍形成で再発、照射で軽快し、外来で化学療法継続中。[考察]5例中4例がT/NK細胞腫瘍であり、うち3例にEBVの関与を認め、EBV関連T/NK細胞腫瘍とHPSとの強い関連が確認された。HPS合併リンパ腫の予後は不良で、Bリンパ腫の1例のみが1年以上生存中であり、基礎疾患の治療反応性が予後に最も重要と

考えられる。

II. 特別講演

血球貪食症候群の病態と臨床

京都市立衛生公害研究所

今宿晋作先生

第4回新潟消化器病遺伝子・免疫研究会

日時 平成9年11月21日(金)

午後6時～8時30分

会場 新潟グランドホテル

悠久の間

I. 一般演題

1) 細胞形質からみた乳頭部腫瘍の生物学的悪性度と K-ras 変異

松林 宏行・梅沢 裕信 (東京医科大学 第四内科)

斎藤 利彦 (BML 川越臨床 開発部)

山口 敏和 (新潟大学第一病理)

渡辺 英伸・山野 三紀 (新潟大学第一外科)

丸田 和夫 (新潟大学第一病理)

若井 俊文・横山 直行 (同 第一外科)

(目的) K-ras codon 12 変異は乳頭部腫瘍の19～35%に認められ、腫瘍発生の早期から関与すると考えられている。また乳頭部腫瘍は、細胞形質から腸型と膵胆道型とに、粘液形質からシアロ型とスルホ型とに分類され、ともに前者が後者より予後良好とされている。本研究の目的は乳頭部腫瘍の K-ras 変異と細胞形質、粘液形質との相関を検討し、乳頭部腫瘍における K-ras 変異、細胞形質、粘液形質が予後因子として有用であるかを検討することにある。(方法) 材料としてホルマリン固定一パラフィン包埋外科切除例で乳頭部腺腫4例と乳頭部癌44例を用い、乳頭部腫瘍の細胞形質は腸型 (goblet cell または paneth cell (+)) と膵胆道型 (goblet cell, paneth cell とともに (-)) とに、粘液形質は HID-AB 染色を用い、シアロ型 (HID<AB) とスルホ型 (HID≥AB) とに分類した。K-ras 変異の検索には Microdissection に

より DNA を抽出し、Nested PCR-RFLP 法を用い、K-ras codon 12 変異の有無を検索した。悪性度の評価としては、組織学的予後因子 (リンパ管浸潤、静脈浸潤、神経 (周囲) 浸潤、リンパ節転移) を検索した。(結果) 乳頭部腫瘍の K-ras 変異率は40% (19/48) で、細胞形質別では腸型で21% (3/14)、膵胆道型で47% (16/34) と膵胆道型に高い傾向が認められた。さらに膵胆道型腫瘍の K-ras 変異率を粘液形質別にみるとスルホ型で26% (5/21) に対し、シアロ型で85% (11/13) であった (p<0.01)。腫瘍の組織学的予後因子と K-ras 変異の有無や粘液形質との間に相関は認められなかったが、腸型腫瘍は膵胆道型腫瘍より組織学的予後因子陽性率が低値であった。(総括) 乳頭部腫瘍の K-ras codon 12 変異の有無は、膵胆道上皮のシアロ化との関連が深いと考えられた。乳頭部腫瘍における細胞形質は予後因子として有用であると推測された。

2) 食道癌における p53 遺伝子変異の intratumor heterogeneity について

桑原 史郎・伊達 和俊 (新潟大学第一外科)

高久 秀哉・畠山 勝義 (新潟大学第一病理)

味岡 洋一・渡辺 英伸 (同 第三内科)

岩松 宏 (同 第三内科)

【背景・目的】 p53 遺伝子変異はヒトの癌の多くで認められる。従来の p53 の研究は多数の症例間での比較検討、もしくは同一症例の重複癌での比較検討が主体であり同一腫瘍内での heterogeneity についての検討はほとんど行われていない。本研究の目的は同一腫瘍内の粘膜癌部と浸潤部において、p53 の変異に heterogeneity が存在するのか、もし存在するのならばどのように分布しているのかを明らかにすることである。【材料・方法】 食道癌手術材料8症例、10病変のホルマリン固定、パラフィン包埋切片を材料とし、顕微鏡下に同一腫瘍内の粘膜癌部、浸潤部より DNA を抽出し PCR direct sequence 法にて p53 の Exon 5-8 の塩基配列を決定した。【結果】 8症例10病変80領域を解析した。3病変の粘膜癌部に heterogeneity を認めたが浸潤部では均一となり粘膜癌部の変異の1つと同じ変異であった。【結語】 粘膜部では種々の変異を有するクローンが存在しその中の浸潤能力を得たものが clonal selection を受けて浸潤していくことが示唆された。