

症 例 報 告

抗レトロウイルス療法中に症候性多発性骨髄腫を発症し、寛解後に plasmablastic lymphoma/plasmacytoma を口腔領域に発症して腫瘍死した一剖検例

宮城島拓人¹⁾, 更科耕一郎¹⁾, 山村 貴洋¹⁾, 松田宗一郎¹⁾, 千葉 雅尋¹⁾, 中野真太郎¹⁾, 松川 敏大¹⁾, 小林 良充¹⁾, 羽 場 真¹⁾, 高橋 一宏¹⁾, 寺下 勝巳¹⁾, 曾我部 進¹⁾, 小 田 寿¹⁾, 藤盛 真樹²⁾, 高橋 達郎³⁾

¹⁾ 釧路労災病院 内科, ²⁾ 同 歯科口腔外科, ³⁾ 同 病理

背景: 40 歳代男性。ART 中の HIV コントロールが良好の状態にて症候性多発性骨髄腫 (以下 MM) を発症し、自家末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 併用化学療法で寛解を得たことはすでに報告した (臨床血液 54: 664-669, 2013)。

症例: レナリドミドで寛解維持を行っていたが、1 年以内に右頬部の腫脹と疼痛が出現、口腔内からの生検で plasmablastic lymphoma/plasmacytoma と診断された。2 度目の PBSCT 併用化学療法により腫瘍が消失するも、まもなく再発した。治療不応となり MM を発症してから 3 年、口腔腫瘍が出現してから 1 年半で腫瘍死された。

結論: HIV は最後までコントロールされていた。病理解剖では、右頬部から顔面にかけて広汎な板状硬を呈する髄様腫瘍で、形質細胞様形態を有する大型芽球様細胞のびまん性、髄様性増殖を示し、多数の分裂像やアポトーシスに加え、大型異型細胞や 2 核・多核を有する奇怪な細胞も散見された。CD38, CD138, IgG, λ , CD30, CD56, EMA 陽性で Ki67 labeling index 60%, CD3, CD20, EBER は陰性であった。骨髄には形質細胞様腫瘍細胞は認められなかった。

キーワード: HIV, 多発性骨髄腫, 形質芽球性リンパ腫

日本エイズ学会誌 19: 165-170, 2017

はじめに

HIV (Human immunodeficiency virus) 陽性者における血液悪性腫瘍は、エイズ指標疾患としての非ホジキンリンパ腫の他にも非指標腫瘍の存在も見逃すことができない。とりわけホジキンリンパ腫は有名であるが、多発性骨髄腫 (以下 MM) も HIV 陰性者に比べて 5 倍程度の相対発症率がある¹⁻³⁾。われわれは 2013 年に抗レトロウイルス療法 (ART) 中の HIV コントロール良好の状態にて MM を発症し、自家末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 併用化学療法で寛解を得た 40 代男性症例をすでに報告した⁴⁾ が、その後 plasmablastic lymphoma/plasmacytoma を口腔領域に発症し腫瘍死するに至った。剖検材料を含めた病理学的検討と臨床経過を比較しながら、統報として報告する。

症 例 提 示

症例は 40 代男性の MSM (Men who have Sex with Men)。2009 年 HIV 陽性が判明し、2010 年より ART を開始した。

著者連絡先: 宮城島拓人 (〒085-8533 釧路市中園町 13-23 釧路労災病院内科)

2017 年 1 月 11 日受付; 2017 年 4 月 12 日受理

CD4 は 1,000/ μ L を超え、HIV-RNA は 50 copies/mL 前後とコントロール良好であったが、2012 年の定期健診で貧血と M 蛋白血症を認めた。

末梢血では正球性正色素性貧血 (Hb10.5 g/dL) を、骨髄穿刺では 37.6% の異型を伴う CD19 陰性、CD56 陽性、 λ 鎖の light chain restriction を示す形質細胞を認めた。G-band 分染法は正常男性核型、FISH 法では 4, 14 の転座と 13q の欠失を 38% に認めた。血清学的に IgG のモノクローナルな増加 (9 g/mL) を認め、IgG λ 型多発性骨髄腫、ISS 病期分類 III 期と診断された。HIV に関しては、CD4 1,264/ μ L、HIV-RNA 59 copies/mL であった。

ART を継続しながら、VD (ボルテゾミブ、デキサメサゾン) で治療導入し、PBSCT 併用メルファラン大量療法で VGPR (very good partial response) を得、レナリドミド維持療法を導入した。治療経過における末梢血幹細胞採取は順調で、ART 併用が治療に影響を与えることはなく、むしろ、PBSCT 後は HIV-RNA は感度以下となり HIV に対する移植の効果を示唆する所見と思われた⁴⁾。

しかし、維持療法開始 10 カ月後に右頬部に腫脹と疼痛が出現した。開口量は 2 横指で右側三叉神経第 2, 第 3 枝支配領域の軽度知覚鈍麻を認めた。口腔内所見は右側下顎

智歯相当部頬粘膜の高度腫脹，圧痛を認め（図 1），口腔外科で同部位を生検した。病理所見（図 2）では，plasmablast の比較的均一なシート状の増殖のなかに形質細胞に分化傾向を示す細胞が点在し，CD138，CD38，MUM1 および IgG と λ 鎖陽性，CD20，CD3 陰性を示し，plasmablastic lymphoma（以下 PBL）あるいは plasmablastic plasmacytoma（以下 PBP）と診断された。

多発性骨髄腫の髄外性再発として行った CVD（シクロフォスファミド，ボルテゾミブ，デキサメサゾン），VAD（ボルテゾミブ，ドキシソルビン，デキサメサゾン）は無効で，放射線療法を施行するも，照射野外に腫瘍進展がみられた。2 度目の PBSCT 併用メルファラン大量療法により腫瘍が消失するも，EPOCH（エトポシド，プレドニゾン，ビンクリスチン，シクロフォスファミド，ドキシソルビン）継続中に再び腫瘍が増大，その後 DT-PACE（デキサメサゾン，サリドマイド，シスプラチン，ドキシソルビン，シクロフォスファミド，エトポシド），CHOP（シクロフォスファミド，ドキシソルビン，ビンクリスチン，プレドニゾン），ESHAP（エトポシド，ソルメドロール，

シタラビン，カルボプラチン）などを試みるも無効，以後疼痛緩和主体となり多発性骨髄腫を発症してから 3 年，口腔腫瘍が出現してから 1 年半で腫瘍死した。死亡する 3 カ

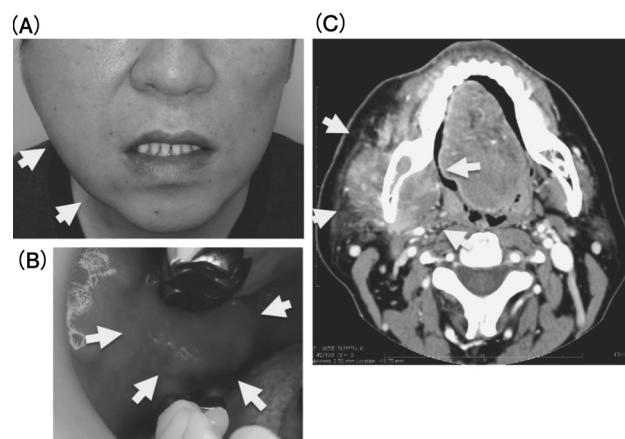


図 1 (A) 右頬部の腫大。(B) 口腔側からの頬粘膜の腫脹（同部位から生検）。(C) 造影 CT
右頬部下顎骨を挟むように軟部組織腫瘍が進展している。

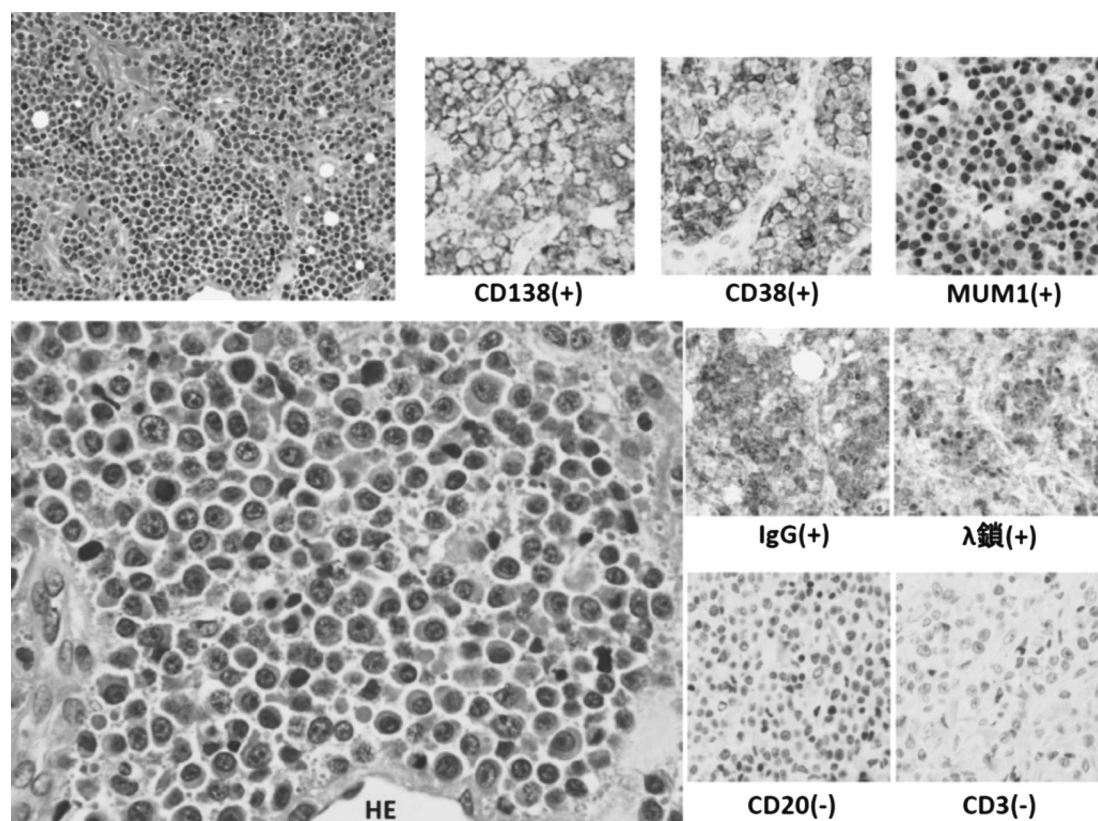


図 2 口腔腫瘍生検の病理所見

Plasmablast の比較的均一なシート状の増殖のなかに形質細胞に分化傾向を示す細胞が点在し，CD138，CD38，MUM1 および IgG と λ 鎖陽性，CD20，CD3 陰性を示した。

月前から IgG の再上昇を認めたが、HIV は最後までコントロールされていた。

剖検が許可された。腫瘍は、右頬頸部、右腎周囲に広汎な腫瘍塊として存在し、左副腎や肺、脾にも小巣が確認されたが、骨髄には認められなかった。病理学的には、plasmablast の均一な増殖がみられた生検時に比べて、形質細胞様形態を有する大型芽球様細胞のび慢性、髄様性増殖のなかに、多数の分裂像やアポトーシス、大型異型細胞や 2 核・多核を有する奇怪な細胞も散見され多型性、異型性が目立っていた (図 3)。CD38, CD138, IgG, λ 鎖, CD30, CD56, EMA 陽性で Ki67 labeling index 60%, CD3, CD20, EBER は陰性で生検病理と一致したが、MUM1 は陰性であった。

考 察

1. HIV 陽性者と MM

HIV 陽性者における多発性骨髄腫の相対発症率は高く、多くの国の報告でも約 5 倍と言われており¹⁻³⁾、とりわけ

MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) の発症率は非 HIV の 16 倍との報告もある⁵⁾。HIV 陽性者に MGUS や多発性骨髄腫が多い理由としては、HIV やその他のウイルスからの慢性的抗原刺激、EBV 感染 B 細胞の増殖、IL-6 の関与や、HIV 関連蛋白が直接 B 細胞のクロナルセレクションを引き起こす可能性について言及されている⁶⁾。

また HIV 陽性多発性骨髄腫の特徴としては、若年発症で、髄外性発症が多く、進行が早く予後不良と言われているが^{7,8)}、本例もそれに違わない経過を示したと言える。ただし、本例は HIV が十分コントロールされている状態で発症しており、MM の発症は HIV のウイルス量や免疫状態とは無関係に起こりうる可能性を示唆している。

2. 本例は PBL と言えるのか

PBL は 1997 年に Delecluse ら⁹⁾ によりはじめて提唱された疾患概念で、HIV 陽性者の口腔領域に発症する DLBCL (diffuse Large B Cell Lymphoma) に類似する形態を示しながら形質細胞の表現形質 (CD20 陰性, CD138, CD38, MUM1

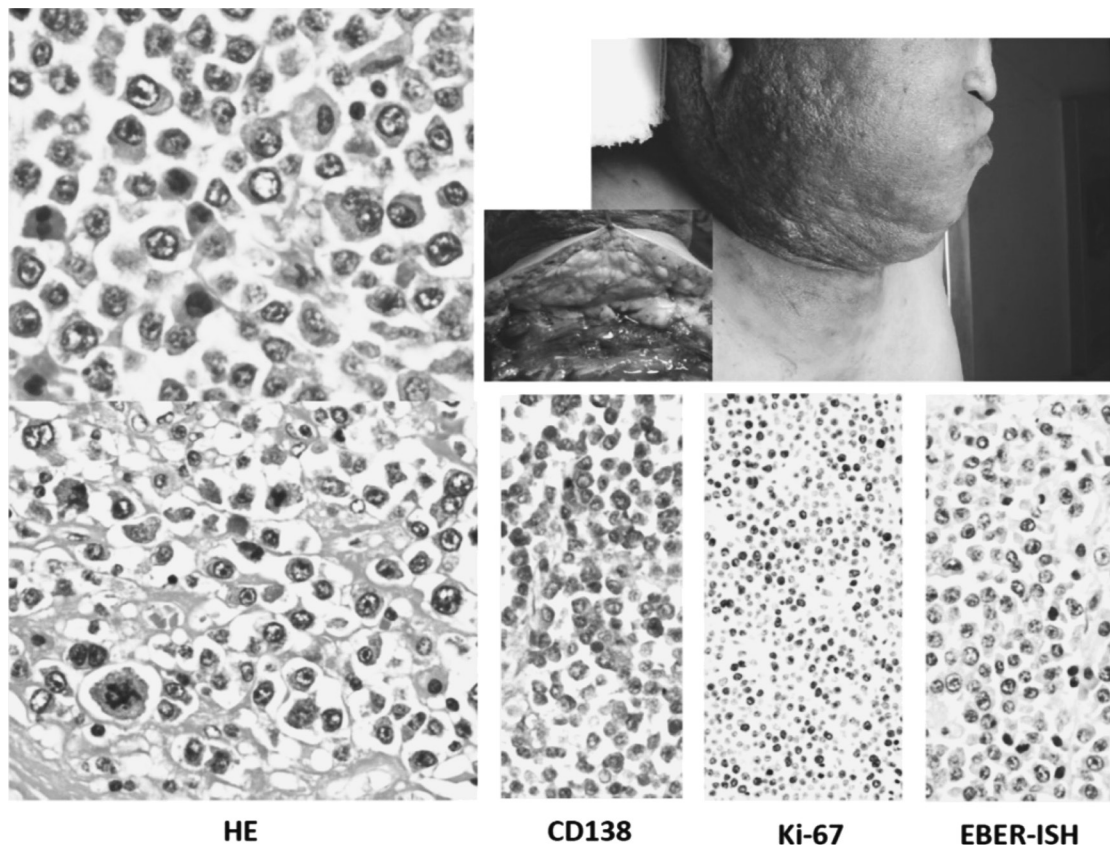


図 3 剖検時の肉眼像と病理所見

腫瘍は、右頸部、右腎周囲に広汎な腫瘍塊として存在した。病理学所見は、形質細胞様形態を有する大型芽球様細胞のび慢性、髄様性増殖のなかに、多数の分裂像やアポトーシス、大型異型細胞や 2 核・多核を有する奇怪な細胞も散見され多型性、異型性が目立っていた。CD138 陽性、Ki67 labeling index 60%, EBER は陰性であった。

陽性)を示す腫瘍で、多くはEBV (Epstein-Barr virus) 陽性できわめて予後不良な疾患とされた。これを受けて WHO 分類 2008 で DLBCL の亜型として取り上げられている。

本例が PBL に合致する所見としては、臨床的には HIV 関連であること、口腔に出現し、予後不良であったことがあげられる。また、病理学的には、特に口腔生検では明らかに plasmablast とみなされる細胞がシート状に増殖している。しかし、PBL に合致しない点としては、臨床的に明らかに多発性骨髄腫が先行していること、HIV 陽性といっても発症前には RNA は感度以下になっており免疫機能は良好であったことがあげられる。また、病理学的には EBER (EBV-encoded small RNAs) 陰性で、腫瘍細胞のバックグラウンドに形質細胞が散見され、light chain restriction が認められたことも Delecluse らの提唱する PBL に合致しない点でもある。

PBL と plasmablastic plasmacytoma (PBP) の鑑別については、多くの提唱がある。PBL はバックグラウンドに形質細胞がない均一な細胞集団であるとの厳格な定義¹⁰⁾から、ある程度形質細胞の混在は容認するが、light chain restriction を持つものは plasmacytoma とすべきとの意見¹¹⁾、また免疫組織学的所見だけでは区別できないが、少なくとも EBER 陽性なら PBP は否定的だが、EBER 陰性だからといって PBL を否定できないとの見解もある¹²⁾。さらに PBL は plasmacytoma の high-grade transformation によって起こるとの意見¹³⁾もあり、結局は統一した見解がないといえる。

Colomo ら¹⁴⁾は、plasmablast 様形態をもつ DLBCL はそもそもヘテロな疾患であり、①PBL of the oral mucosa type (組織学的に plasmablast の均一な増殖を示すもので、狭義の PBL)、②PBL with plasmacytic differentiation (immunoblast と plasmablast が混在し、分化した成熟形質細胞も混じる)、③Secondary extramedullary plasmablastic tumor (多発性骨髄

腫が先行あるいは同時に存在するもの)が存在するとしている。この分類に従えば本例は発症部位的には①、病理学的には②、臨床的には③のカテゴリーに属する PBL といえる。また、His ら¹⁵⁾は plasmablast 様形質を持つ腫瘍の診断アルゴリズムを提唱し、plasmablast 様形質を持ち EBV 陰性で多発性骨髄腫の病歴のある本例のような症例は plasmacytoma (原著では PCM; plasma cell myeloma) と分類されることになる。

以上の文献的考察から判断すると、本例は、病理学的には PBL にきわめて類似するが、臨床的判断に立脚して、PBP と現時点では診断されるのが妥当と考える。ただし、今後 HIV 陰性の全身リンパ節腫脹を伴う PBL などが報告^{13,14)}されるにつれ、HIV 陽性を背景に口腔領域に発症する予後不良の疾患とのステレオタイプの認識は変化することが想定され、さらなる疾患の集積が必要なのは言うまでもない。本例のような報告が PBL の疾患概念の涵養に寄与することを期待したい。

3. 生検時と剖検時の病理の比較検討

生検時と剖検時の病理を比較すると、生検時では plasmablast の比較的均一なシート状の増殖が主体であり、PBL に合致する像を示した。そのバックグラウンドに点在するのは成熟した形質細胞であったが、その存在が PBL を否定するものなのか、容認されるものなのかまだ決着がついていないのは先の考察のとおりである。ところが、剖検時の病理標本では、明瞭な核小体を伴う大型の異型核や異常分裂像を示す多型性を示す大型芽球様細胞が主体となり、形態変化が著明であった。EBER は両者とも陰性のままで、経過中に EBV 感染により形態変化を来したことは否定的だが、後者(剖検病理)では、MUM 1 が明らかに陰性と変化していた(表 1)。また生検時には口腔領域に限定していた腫瘍が、最終的には腎周囲をはじめ、全身の臓器、軟部組織(骨髄には浸潤なし)に転移しており、病態の進

表 1 生検時と剖検時の病理・腫瘍分布の比較

	生検時	剖検時
細胞形態	Plasmablast の比較的均一なシート状増殖。背景に成熟した形質細胞が認められる	明瞭な核小体を伴う大型の異型核や多核、異常核分裂像を示す多型性大型芽球様細胞
MUM1	陽性	陰性
CD38	陽性	陽性
CD138	陽性	陽性
CD20	陰性	陰性
Ki-67 標識率	60%	60%
EBER	陰性	陰性
腫瘍分布	口腔	口腔/頸部、腎周囲、肺、膵

展にともない、短期間に形質転換していくダイナミックな腫瘍であることが示唆された。

結 語

若年発症の HIV 陽性多発性骨髄腫に ART を継続しながら PBSCT 併用化学療法を施行し、VGPR を得た後、口腔領域に PBL/PBP を発症し腫瘍死した症例を経験した。

多発性骨髄腫における骨髄腫細胞のクローンは単一ではなく、病態や患者ごとに多様なパターンがみられることが知られている¹⁶⁾。本例も多発性骨髄腫の診断時に、すでに HIV 陽性という環境下において plasmablast のレベルで分化を止め増殖を開始したサブクローンが存在していた可能性があり、それが治療経過中にドミナントになって、plasmablast 様形質をもちながら口腔部位にホーミングした可能性が示唆される貴重な症例と考えられた。

利益相反：本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) Dal Maso L, Polesel J, Serratinio D, Lise M, Piselli P, Falcini F, Russo A, Intrieri T, Vercelli M, Zambon P, Taqliabue G, Zanetti R, Federico M, Limina RM, Manqone L, DeLisi V, Stracci F, Ferretti S, Piffer S, Budroni M, Donato A, Giacomini A, Bellu F, Fusco M, Masessu A, Vitarelli S, Tessandori R, Tumino R, Sulicoi B, Franceschi S : Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer* 100 : 840–847, 2009.
- 2) Goedert JJ : The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol* 27 : 390–401, 2000.
- 3) Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Maso LD, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G, Fisch T, Bordon A, Weck DD, Franceschi S : Cancer risk in the Swiss HIV Cohort study : associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 97 : 425–432, 2005.
- 4) 宮城島拓人, 立野貴大, 笠原耕平, 澤田憲太郎, 曾我部進, 小田寿 : 自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法が奏効しレナリドミド維持療法を継続している HIV 陽性多発性骨髄腫. *臨床血液* 54 : 664–669, 2013.
- 5) Konstantinopoulos PA, Pantanowitz L, Dezube BJ : Higher prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in African Americans than whites — the unknown role of underlying HIV infection. *J Natl Med Assoc* 98 : 1860–1861, 2006.
- 6) Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ : AIDS-related malignancies : emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist* 10 : 412–426, 2005.
- 7) Blade J, Kyle RA : Multiple myeloma in young patients : clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma* 30 : 493–501, 1998.
- 8) Kentos A, Vekemans M, Van Vooren JP, Lambermont M, Liesnard C, Feremans W, Farber CM : High-dose chemotherapy and autologous CD34-positive blood stem cell transplantation for multiple myeloma in HIV carrier. *Bone Marrow Transplant* 29 : 273–275, 2002.
- 9) Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, Huhn D, Schmidt-Westhausen A, Reichart PA, Gross U, Stein H : Plasmablastic lymphomas of the oral cavity : a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 89 : 1413–1420, 1997.
- 10) Kane S, Khurana A, Parukar G, Shet T, Prabhaskar K, Nair R, Gujral S : Minimum diagnostic criteria for plasmablastic lymphoma of oral/sinonasal region encountered in a tertiary cancer hospital of a developing country. *J Oral Pathol Med* 38 : 138–144, 2009.
- 11) Boy SC, van Heerden MB, Raubenheimer EJ, van Heerden WFP : Plasmablastic lymphomas with light chain restriction-plasmablastic extramedullary plasmacytomas ?. *J Oral Pathol Med* 39 : 435–439, 2010.
- 12) Vaga F, Chang CC, Medeiros LJ, Udden MM, Cho-Vega JH, Lau CC, Finch CJ, Vilchez RA, McGregor D, Jorgensen JL : Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. *Mod Pathol* 18 : 606–815, 2005.
- 13) Qing X, Sun N, Chang E, French S, Ji P, Yue C : Plasmablastic lymphoma may as a high-grade transformation from plasmacytoma. *Exp Mol Pathol* 90 : 85–90, 2011.
- 14) Colomo L, Loong F, Pittaluga S, Martinez A, Lopez-Guillermo A, Ojanguren J, Romagosa V, Jaffe ES, Campo E : Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogenous group of disease entities. *Am J Surg Pathol* 28 : 736–747, 2004.
- 15) His ED, Lersbach RB, Fend F, Dogan A : Plasmablastic lymphoma and related disorders. *Am J Clin Pathol* 136 : 183–194, 2011.
- 16) Keats JJ, Chesi M, Egan JB, Garbitt VM, Palmer SE, Braggio E, Wier SV, Blackbum PR, Baker AS, Dispenzieri A, Kumar S, Rajkumar SV, Carpten JD, Barrett M, Fonseca R, Stewart AK, Bergsagel PL : Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood* 120 : 1067–1076, 2012.

An Autopsy Case of Multiple Myeloma in an HIV Carrier Followed by Plasmablastic Lymphoma/Plasmacytoma Arising from the Oral Cavity

Takuto MIYAGISHIMA¹⁾, Koichiro SARASHINA¹⁾, Takahiro YAMAMURA¹⁾, Soichiro MATSUDA¹⁾, Masahiro CHIBA¹⁾, Shintaro NAKANO¹⁾, Toshihiro MATSUKAWA¹⁾, Yoshimitsu KOBAYASHI¹⁾, Shin HABA¹⁾, Kazuhiro TAKAHASHI¹⁾, Katsumi TERASHITA¹⁾, Susumu SOGABE¹⁾, Hisashi ODA¹⁾, Masaki FUJIMORI²⁾ and Tatsuro TAKAHASHI³⁾

¹⁾ Department of Internal Medicine,

²⁾ Department of Maxillofacial Surgery, and ³⁾ Department of Pathology,
Kushiro Rosai Hospital

Background : We've already reported HIV-positive 40s-year-old man who was suffered from symptomatic multiple myeloma (MM) and successfully treated by high-dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation (Rinshyo-ketsueki 54 : 664–669, 2013).

Case : After a year, that patient had symptoms of swelling and pain of right cheek. Biopsy of the oral cavity revealed plasmablastic lymphoma/plasmacytoma. High-dose chemotherapies were introduced again, but were not effective. He died because of tumor progression within 3 years from the onset of MM or one year and a half from the onset of oral cavity tumor.

Conclusion : An autopsy showed a big hard-medullary tumor of the right half of face and neck. Histologic evaluation confirmed the presence of large atypical cell infiltrates with plasmacytoid and anaplastic features, which were strongly positive for CD38, CD138, IgG, λ , CD30, CD56, EMA, and 60% of Ki-67 labeling index, and negative for CD3, CD20, and Epstein-Barr virus. Bone marrow did not disclose involvement by plasmacytoid cells.

Key words : HIV, multiple myeloma, plasmablastic lymphoma