

症例報告

## 特発性血小板減少性紫斑病を併存した Epstein-Barr Virus 感染症による 脾原発 inflammatory pseudotumor の 1 例

広島市立安佐市民病院外科, 同 病理部\*

小林慎一郎 坂部龍太郎 平林 直樹  
佐藤 幸雄 佐伯 修二 向田 秀則  
山下 芳典 多幾山 渉 金子 真弓\*

我々は特発性血小板減少性紫斑病の治療中に発見された Epstein-Barr Virus (以下, EBV) 感染による脾原発 inflammatory pseudotumor (以下, IPT) の 1 例を経験したので報告する. 症例は 67 歳の男性で, 特発性血小板減少性紫斑病の治療中に US, CT, MRI にて脾臓に腫瘤を指摘された. 血管腫などの良性腫瘍が疑われ 6 か月間経過観察したが, 腫瘍径が増大し, fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography (FDG-PET) にて高集積を認めた. 以上の所見より, 悪性腫瘍を疑い, 腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した. 病理組織学的検査では IPT と診断され, 増生する紡錘形細胞には in situ hybridization 法にて EB ウイルスが検出された. 脾臓摘出術後, 血小板減少や IPT の再発は認めていない. 自験例は EBV 感染が血小板減少と脾原発 IPT の発症に関与している可能性が考えられた.

### はじめに

炎症性偽腫瘍 (inflammatory pseudotumor ; 以下, IPT) は組織学的に非特異的炎症細胞浸潤と間葉系組織の修復像に特徴づけられる良性的結節性病変である<sup>1)</sup>. IPT の発生部位は肺を始めあらゆる臓器に認められるが, 脾原発 IPT はまれな疾患であり, 1984 年 Cotelingam ら<sup>2)</sup>により初めて報告された. 脾原発 IPT や肝原発 IPT のうち, EBV 感染に伴うものは 40~60% と報告され<sup>3)</sup>, IPT の発生に関与している. また, 特発性血小板減少性紫斑病は脾原発 IPT の 6% に併存すると報告されており<sup>4)</sup>, 両者の関連が推測される. 今回, 我々は特発性血小板減少性紫斑病の治療中に発見された EBV 感染を伴う脾原発 IPT の 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する.

### 症 例

患者: 67 歳, 男性  
主訴: 皮下点状出血

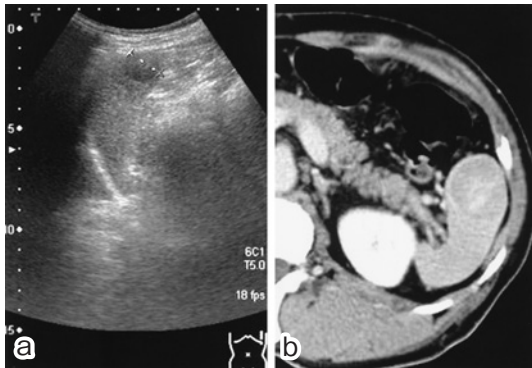
既往歴: 特記事項なし.

家族歴: 特記事項なし.

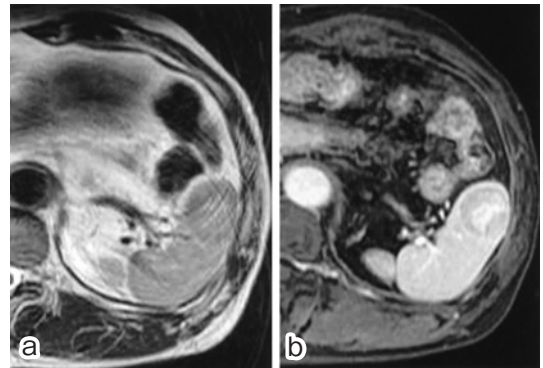
現病歴: 2006 年 9 月皮下点状出血が出現したため, 当院血液内科を受診した. 血液検査にて血小板は 4,000/ul と著明に減少し, Platelet-associated IgG は 95.6ng/10<sup>7</sup> cells と高値であった. 骨髓穿刺にて骨髓像は正形成で幼若巨核球の増加を認めたが, 異常細胞や染色体異常は認めなかった. 以上の所見より, 特発性血小板減少性紫斑病と診断した. 副腎皮質ステロイド療法, 免疫グロブリン療法にて速やかに血小板の増加を認めた. 2006 年 11 月スクリーニング目的の腹部 US にて脾臓下極に 18mm 大の境界明瞭な低エコー領域を認めた. CT, MRI にて均一な腫瘍であり Ga-67 scintigraphy にて集積を認めないため, 血管腫などの良性疾患が疑われ経過観察となった. 翌年 3 月画像上腫瘍径は 30mm 大と増大し, さらに fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography (以下, FDG-PET) にて SUV 6.1→8.1 と高集積を認めたため, 悪性腫瘍が疑われ当科紹介となった.

<2008 年 5 月 21 日受理>別刷請求先: 小林慎一郎  
〒731-0223 広島市安佐北区可部南 2-1-1 広島市  
立安佐市民病院外科

**Fig. 1** Abdominal US showed a heterogeneous hypoechoic mass (a). Six months later, the mass enlarged from 18 mm to 31 mm in diameter. Dynamic enhanced CT scan showed a mass which enhanced the outside and central heterogeneous. The mass had enlarged from 15 mm to 30 mm for six months (b).



**Fig. 2** T2 weighted MR image showed a solid mass with homogeneous low signal intensity (a) and T1 weighted dynamic MR image showed the mass enhanced the outside and central (b). Four months later, the mass enlarged and showed heterogeneous low signal intensity on T2 weighted MR image (a).



入院時現症：体温 36.1℃， 血圧 100/74mmHg， 脈拍 85 回/分， 整。腹部は平坦， 軟であった。表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見：血算・生化学において異常は認めなかった。腫瘍マーカーは CA19-9， CEA， AFP を測定したが正常範囲内であった。Soluble interleukin-2 receptor (以下， sIL-2R) は 1,125U/ml と上昇を認めた。

腹部 US：脾下極に単発で内部に高エコーの散在する表面平滑な低エコー腫瘤を認めた。血流パターンの描出は認めなかった (Fig. 1a)。腫瘤は 6 か月で 18mm から 31mm に増大したが性状の変化は認めなかった。

腹部 CT：脾下極に単発で境界明瞭な淡い造影効果を伴う腫瘤を認めた。石灰化は認めなかった。経過観察にて性状の変化は認めなかった (Fig. 1b)。

腹部 MRI：T2 強調像にて脾実質より低信号の腫瘤で造影にて遅延性濃染を認めた。4 か月後， T2 強調像にて内部に濃度不均一な領域が出現した (Fig. 2)。

Ga-67 scintigraphy：異常集積は認めなかった。

FDG-PET：脾臓の腫瘤に一致した集積を認めた。SUV は早期像では 6.1， 遅延像では 8.1 であり，

遅延像で集積亢進を認めた。

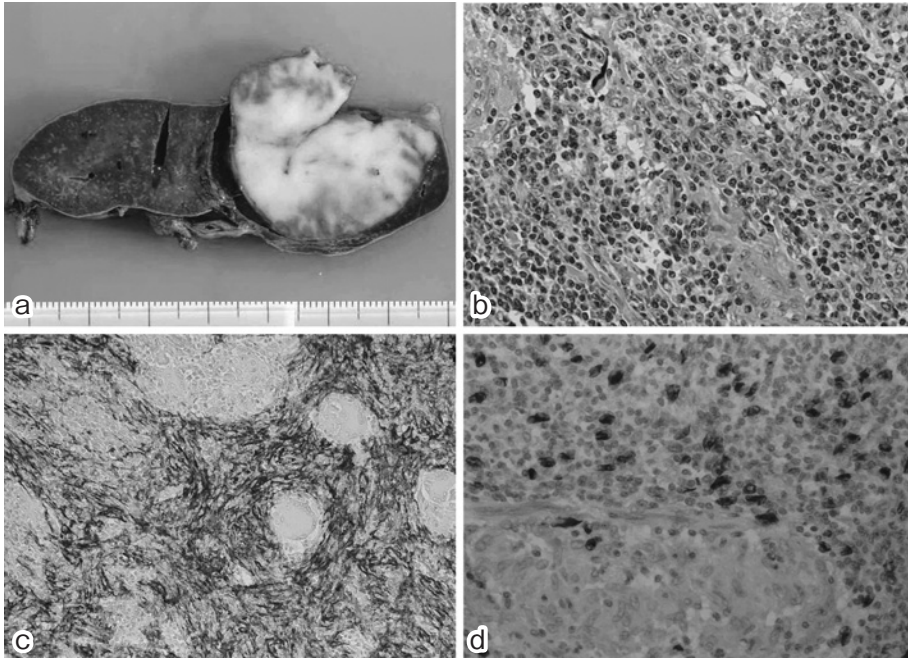
FDG-PET で集積を認め， sIL-2R が上昇していることから脾原発悪性リンパ腫などの脾原発悪性腫瘍を疑い， 確定診断と治療目的で手術を施行した。

手術所見：脾臓は正常大で脾下極前縁に突出する 4cm 大の腫瘤を認めた。周囲への浸潤は認められず， 腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した。

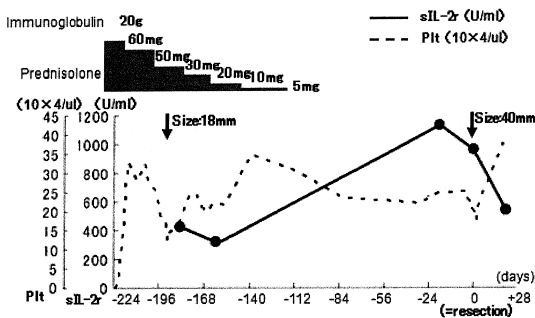
摘出標本：摘出した脾臓は 7.5×4×4cm で下極に 4×4×4cm の被膜に覆われた境界明瞭な灰白色， 弾性軟な腫瘤を認めた (Fig. 3a)。

病理組織学的検査所見：H-E 染色所見では腫瘤は高度の形質細胞浸潤やリンパ球， 好酸球浸潤を背景に伴う筋線維芽細胞の増生から成り， 多巣性に小型膿瘍の形成と多核巨細胞を伴う多数の肉芽腫形成を認めた。増生する紡錘形細胞には異型は乏しく核分裂像もまれであった (Fig. 3b)。免疫組織学的検査所見では T リンパ球のマーカーである CD3 陽性細胞と， B リンパ球のマーカーである CD79a 陽性細胞の混在を認め， 浸潤細胞に clonality は認めなかった。組織球のマーカーである CD68 陽性細胞も認められた。増生する紡錘形細胞は  $\alpha$ SMA 陽性 Desmin 陰性であり筋線維芽細胞であった。濾胞性樹状細胞のマーカーである

**Fig. 3** Macroscopic section revealed a well defined white-tan tumor, sized 4cm in diameter (a). Microscopic section revealed lymphocytes, plasma cells, and eosinophils infiltrate in association with spindled myofibroblastes (b; HE×40). Immunohistochemical analysis revealed spindle cells were myofibroblastes because they were positive for  $\alpha$ SMA (c). In situ hybridization studies to detect Epstein-Barr virus (EBV) RNA were performed using a 30-base oligonucleotide probe for EBV-encoded RNA (EBER-1). The test detected EBV in nucleus of spindle and round cell that is CD68 positive macrophage (d).



**Fig. 4** Changes of serum sIL-2R level and platelet counts.



CD21 は陰性であり炎症性偽腫瘍様濾胞樹状細胞性腫瘍 (inflammatory pseudotumor-like Follicular Dendritic Cell Tumor; 以下, IP-like FDC tumor) は否定的であった (Fig. 3c). In situ hybridization

法では 30-base oligonucleotide probe for EBV-encoded RNA (EBER-1) の発現が紡錘形細胞内に認められた (Fig. 3d). 浸潤するリンパ球には発現は認められなかった。

以上より, EBV 感染を伴う脾原発 IPT と診断された。

術後経過: 術後合併症はなく術後 7 日目に退院した。sIL-2R は術後 28 日目に 534U/ml と正常範囲内に収まり, その後 8 か月経過した現在血小板減少や IPT の再発は認めていない (Fig. 4)。

### 考 察

炎症性偽腫瘍は組織学的に非特異的炎症細胞浸潤と間葉系組織の修復像に特徴づけられる良性的結節性病変である<sup>1)</sup>。IPT の発生部位は肺をはじめ, あらゆる臓器に認められるが, 脾原発 IPT は 1984 年 Cotelingam ら<sup>2)</sup>により初めて報告され

Table 1 Case reports of inflammatory pseudotumor of the spleen complicated by immune

Case	Age (yr)	Sex	Size of tumor (cm)	Treatment of ITP ※	EBV infection	Granuloma formation	Observation period	Response to immunosuppressive therapy	Other complicated diseases	Clinical follow up
Furukawa (2001) <sup>6)</sup>	85	M	4×3	globulin	unknown	unknown	0	unknown	Gallbladder carcinoma	5m
Murakami (2003) <sup>7)</sup>	59	M	3.2×2.7	Prednisolone	unknown	positive	1.5m	reduction	none	unknown
Hatsuse (2005) <sup>4)</sup>	68	F	5	Prednisolone	negative	positive	10m	enlargement	none	21m
Our case	67	M	4×4	Prednisolone and globulin	positive	positive	6m	enlargement	none	5m

※ ITP = immune thrombocytopenic purpura

たまれな疾患である。

脾原発 IPT の画像診断に関して、CT や MRI では線維性間質の性状の違いからさまざまな画像検査所見を呈すると報告されている<sup>5,6)</sup>。脾原発 IPT は画像的に特異的所見がないため、悪性リンパ腫や血管腫などとの鑑別が困難であり病理組織学的診断が必要である。

脾原発 IPT や肝原発 IPT のうち、EBV 感染に伴うものは 40～60% と報告され<sup>3)</sup>、IPT の発生に関与している。また、特発性血小板減少性紫斑病は脾原発 IPT の 6% に併存すると報告されており<sup>4)</sup>、両者の関連が推測される。

医学中央雑誌にて「脾臓」、「炎症性偽腫瘍」をキーワードに 1983 年～2007 年 9 月まで検索しえた範囲では 70 例前後しか報告されていなかった。さらに、「特発性血小板減少性紫斑病」を加えて検索したところ、特発性血小板減少性紫斑病を併存した脾原発 IPT の報告は 2 例のみであった<sup>6,7)</sup>。MEDLINE で「spleen」「inflammatory pseudotumor」、「idiopathic thrombocytopenic purpura」または「immune thrombocytopenic purpura」をキーワードに 1983 年～2007 年まで検索したところ 4 例しか報告が認められず<sup>4,8)</sup>、自験例は稀少症例と思われた。

特発性血小板減少性紫斑病を併存した脾原発 IPT の報告例のうち詳細に報告を得られた 3 例に自験例を加えて検討した (Table 1)。年齢は 59 歳から 85 歳で性別は男性 3 例、女性 1 例であった。EBV 感染は自験例のみに確認できた。村上ら<sup>7)</sup>の症例では Prednisolone (以下、PSL) による治療

により病変は反応し縮小した。Hatsuse ら<sup>4)</sup>の症例では PSL による治療終了後 10 か月の間に増大した。自験例では PSL による治療終了後 6 か月の間に増大した。したがって、脾原発 IPT は PSL などによる免疫抑制療法を長期間施行することにより縮小が得られる可能性もある。ところが、EBV 関連移植後リンパ球増殖異常症のような疾患では免疫抑制療法にて病気が進行することが知られており<sup>9)</sup>、自験例のように EBV 陽性例では逆に進行する可能性もあると考えられる。

今回の検討では、4 例とも脾原発 IPT の摘出前に副腎皮質ステロイド療法または免疫グロブリン療法による治療により血小板の回復が得られた。脾原発 IPT が抗血小板抗体を産生している訳ではなく、自己免疫学的機序による抗血小板抗体の産生が考えられた。また、4 例中 3 例に肉芽腫が確認された。サルコイドーシスでは局所の肉芽腫に helper T cell が集簇し、B cell の polyclonal な増殖と抗血小板抗体などの immunoglobulin の産生を刺激するという自己免疫学的機序により特発性血小板減少性紫斑病の合併することが指摘されており<sup>10)</sup>、脾原発 IPT においても同様な自己免疫学的機序による特発性血小板減少性紫斑病の合併が考えられた。

脾原発 IPT は病理組織学的に腫瘍性病変と反応性病変に分類され患者の予後の判定や治療方針の決定のために可能なかぎり区別する必要がある<sup>11)</sup>。腫瘍性病変として CD21 や CD35 などの濾胞性樹状細胞マーカーの発現と EBV 感染を認める IP-like FDC tumor<sup>12)</sup>と  $\alpha$ SMA が陽性の筋線維

芽細胞の増殖と著明な炎症性細胞浸潤からなる炎症性筋線維芽細胞腫瘍 (inflammatory myofibroblastic tumor; 以下, IMT)がある. 反応性病変として感染ないし炎症の修復機転における腫瘍形成と抗酸菌などの活動性感染症による腫瘍形成がある<sup>11)</sup>. 形態だけで腫瘍性病変なのか反応性病変なのか診断するのは困難であり, 臨床的事項や遺伝子解析も含め総合的に判断する必要がある<sup>11)</sup>.

Lewis ら<sup>13)</sup>は  $\alpha$ SMA や CD21 が陰性で EBV 感染を伴う脾原発 IPT に対して分子遺伝学的検討を行い, EBV 感染を認めた CD68 陽性の組織球に EBV DNA のクローナルな発現があることを発見した. 同様な現象は Burkitt リンパ腫や鼻咽頭癌に見られ, EBV 陽性の脾原発 IPT は腫瘍性病変の可能性<sup>13)</sup>がある.

自験例は CD21 陰性で, IP-like FDC tumor は否定的であった. 増生する紡錘形細胞は  $\alpha$ SMA 陽性の筋線維芽細胞であったが腫瘍的性格を示す Anaplastic Lymphoma Kinase<sup>14)15)</sup>の発現は認めなかった. 小型膿瘍を形成しており EBV 感染による反応性病変と診断した. しかし, Lewis らのように EBV DNA の clonality の検討はできていないため, 腫瘍性病変の可能性は否定できていない.

EBV 感染陽性の脾原発 IPT のマーカーとして sIL-2R が注目されている<sup>16)</sup>. EBV 核内抗原が IL-2 受容体の  $\alpha$ 鎖の高発現と関連があるとされており, sIL-2R がマーカーとして有用である可能性がある<sup>16)</sup>. 自験例では腫瘍が 18mm の時は 422U/ml と正常範囲内であったが, 30mm の時は 1,125U/ml と増加した. 摘出後は 532U/ml と正常範囲まで低下しておりマーカーとして有用と考えられ (Fig. 4), 特に術後の経過観察に有用である可能性がある.

自験例は EBV が筋線維芽細胞に感染したことで脾原発 IPT を発症し, 特発性血小板減少性紫斑病を引き起こした可能性が推測された. 自験例のような EBV 感染を伴う脾原発 IPT は腫瘍性病変か反応性病変か分からず遺伝子解析が必要であること, 特発性血小板減少性紫斑病を合併することに注意する必要がある. また, マーカーとして sIL-2R が有用であると考えられた.

なお, 本論文の要旨は第 12 回中国四国内視鏡外科研究会 (2007 年 9 月, 倉敷) にて発表した.

## 文 献

- 1) 佐藤 勉: 脾の炎症性偽腫瘍. 病理と臨 25: 482—483, 2007
- 2) Cotelingam JD, Jaffe ES: Inflammatory pseudotumor of the spleen. Am J Surg Pathol 8: 375—380, 1984
- 3) Arber DA, Weiss OW, Chang KL: Detection of Epstein-Barr virus in inflammatory pseudotumor. Semin Diagn Pathol 15: 155—160, 1998
- 4) Hatsuse M, Murakami S, Haruyama H et al: Inflammatory pseudotumor of the spleen complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol 84: 619—620, 2005
- 5) Shapiro AJ, Adams ED: Inflammatory pseudotumor of the spleen managed laparoscopically. Can preoperative imaging establish the diagnosis? Case report and literature review. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 16: 357—361, 2006
- 6) 古川義英, 浦住幸治郎, 河原正典: 脾原発 inflammatory pseudotumor の 1 例. 日臨外会誌 62: 2794—2798, 2001
- 7) 村上千づ子, 岸 清志, 小村裕美ほか: 脾原発 inflammatory pseudotumor の 1 例. 鳥取医誌 31: 12—17, 2003
- 8) Thomas RM, Jaffe ES, Zarate-Osorno A et al: Inflammatory pseudotumor of the spleen. A clinicopathologic and immunophenotypic study of eight cases. Arch Pathol Lab Med 117: 921—926, 1993
- 9) Smets F, Sokal EM: Epstein-Barr virus-related lymphoproliferation in children after liver transplant: role of immunity, diagnosis, and management. Pediatr Transplant 6: 280—287, 2002
- 10) 中野貴子, 福山 聡, 井上孝治ほか: サルコイドーシスに合併した特発性血小板減少性紫斑病の治療中に侵襲型肺アスペルギルス症を発症した 1 例. 日呼吸会誌 40: 945—949, 2002
- 11) 橋本 洋: 炎症性偽腫瘍をどうとらえるか. 病理と臨 25: 418—420, 2007
- 12) 榊原綾子, 下山芳江, 中村栄男: EBV 関連炎症性偽腫瘍様濾胞樹状細胞性腫瘍. 病理と臨 25: 454—458, 2007
- 13) Lewis JT, Gaffney RL, Casey MB et al: Inflammatory pseudotumor of the spleen associated with a clonal Epstein-Barr virus genome. Case report and review of the literature. Am J Clin Pathol 120: 56—61, 2003
- 14) 久岡正典, 橋本 洋: 炎症性繊維芽細胞性腫瘍における最近の知見. 病理と臨 25: 421—426, 2007
- 15) Kutok JL, Pinkus GS, Dorfman DM et al: Inflammatory pseudotumor of lymph node and spleen: an entity biologically distinct from inflammatory



myofibroblastic tumor. *Hum Pathol* **32** : 1382—1387, 2001

16) Yamaguchi M, Yamamoto T, Tate G et al : Specific detection of epstein-barr virus in inflamma-

tory pseudotumor of the spleen in a patient with a high serum level of soluble IL-2 receptor. *J Gastroenterol* **35** : 563—566, 2000

### **A Case of Inflammatory Pseudotumor of the Spleen with Epstein-Barr Virus Infection Complicated by Immune Thrombocytopenic Purpura**

Shinichiro Kobayashi, Ryutaro Sakabe, Naoki Hirabayashi,  
Yukio Sato, Shuji Saeki, Hidenori Mukaida,

Yoshinori Yamashita, Wataru Takiyama and Mayumi Kaneko\*

Department of Surgery and Department of Pathology\*, Hiroshima City Asa Hospital

We report a patient with an inflammatory pseudotumor (IPT) of the spleen with Epstein-Barr virus (EBV) infection complicated by immune thrombocytopenic purpura. A 67-year-old man found in several ultrasound examinations, computed tomography (CT), and magnetic resonance image (MRI) during treatment for immune thrombocytopenic purpura to have a splenic tumor. He had been observed for six months under the diagnosis of a possibly benign neoplasm such as hemangioma, but the tumor grew and was identified by fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography to be potentially malignant, necessitating laparoscopic splenectomy. Histopathologic examination showed an inflammatory pseudotumor with spindle cells positive for EBV by in situ hybridization. No recurrence of thrombocytopenia or other IPT was noted after splenectomy. This suggests that EBV infection may play a role in IPT of the spleen and the development of thrombocytopenic purpura.

**Key words** : inflammatory pseudotumor, spleen, immune thrombocytopenic purpura

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **41** : 1966—1971, 2008]

**Reprint requests** : Shinichiro Kobayashi Department of Surgery, Hiroshima City Asa Hospital  
2-1-1 Kabeminami, Asa kita-ku, Hiroshima, 731-0223 JAPAN

**Accepted** : May 21, 2008