

遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) 術後に 肝原発悪性リンパ腫を発症した 1 例

市立室蘭総合病院 消化器内科

伊 東 文 子 清 水 晴 夫

石 上 敬 介 山 本 至

那須野 正 尚 中 垣 卓

佐 藤 修 司 金 戸 宏 行

市立室蘭総合病院 外科

渋谷 均

市立室蘭総合病院 臨床検査科

今 信一郎

要 旨

症例は 60 代、女性。平成 11 年に盲腸癌及び上行結腸癌を指摘され、右半結腸切除術施行。平成 17 年に横行結腸癌を指摘され横行結腸切除術を施行。既往・家族歴よりアムステルダム診断基準を満たしており、遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) と診断された。平成 21 年には子宮体癌を指摘、術前の精査にて、肝左葉に腫瘍性病変を認め、転移性肝腫瘍が疑われた。画像精査や病歴から、子宮体癌からの転移ではなく、大腸癌肝転移再発と診断されたため、外科的切除の方針となった。同年肝外側区域切除術を施行。切除標本の病理検査で、悪性リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) と診断されたため、CT、PET、ガリウムシンチ、骨髄穿刺等、追加検査を施行したが、他部位のリンパ節の腫大やリンパ腫細胞の浸潤を認めなかった。そのため、肝原発悪性リンパ腫と診断し平成 21 年 12 月より R-CHOP を開始した。合計 3 コースを施行後、外来にて画像を中心とした経過観察をおこなっているが、現在まで再発せず寛解を保っている。今回我々は、HNPCC 術後に発症した肝原発悪性リンパ腫を経験した。我々が検索し得た限りでは、子宮体癌と肝原発悪性リンパ腫の合併例の報告は認めなかった。また、HNPCC と肝原発悪性リンパ腫の合併例の報告も認めなかったが、遺伝子変異において関連性を示唆する報告が認められていることから、今後の報告が待たれる所である。

キーワード

HNPCC、悪性リンパ腫、節外性、肝原発

緒 言

肝原発悪性リンパ腫は非常に稀な疾患であり、その発生頻度は節外性リンパ腫の 0.48%¹⁾、肝原発悪性腫瘍の 0.07%²⁾ とされている。また、HNPCC との合併例の報告は、我々の検索しえた範囲内では、認めていない。今回、HNPCC に合併した肝原発悪性リンパ腫を経験したので報告する。

症 例

症例：60 代 女性。

主訴：肝腫瘍精査、加療。

生活歴：飲酒歴、喫煙歴ともに無し。

家族歴：母、兄、姉が大腸癌(詳細不明)。兄の長男は 34 歳で大腸癌罹患。

既往歴：平成 11 年に虫垂炎、盲腸癌、上行結腸癌を指摘され、右半結腸切除術施行。

平成 17 年に横行結腸癌に対し横行結腸切除術施行。

現病歴：既往歴・家族歴よりアムステルダム診断基準³⁾を満たしていることから、遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) と診断され、当科外来フォローとなっていた。平成 21 年 8 月、検診で子宮体癌を指摘され、術前精査で肝左葉に腫瘍性病変を指摘された。子宮体癌 (Stage Ia) の術後、肝腫瘍精査・加療目的に同年 9 月、当科入院となった。

入院時身体所見：身長 157.2 cm、体重 56.3 kg。意識

清明。体温 35.7°C、血圧 116/70 mmHg、脈拍 70 回/分整、SPO₂ 97%。眼瞼結膜貧血なし、黄染なし。表在リンパ節触知せず。下腿浮腫を認めない。呼吸音異常無し。心雑音無し。腹部軟、圧痛なし。右季肋下と正中に手術痕を認める。

入院時検査所見(表 1)：血液検査では特記すべき異常を認めていなかった。各種腫瘍マーカー (AFP、CEA、CA19-9) の上昇も認めていなかった。

腹部造影 CT (図 1)：S 2 (8 mm)、S 3 (10 mm、2 個)、S 4 (12 mm) に多発した。乏血性の腫瘍性病変を認める。

肝臓 SPIO 造影 MRI (図 2)：CT で認めた乏血性の腫瘍性病変に一致した部位に、造影後高信号を認める。

経動脈的門脈造影下 CT (CTAP) (図 3)：同部位にて欠損像を認める。

入院後経過：上記精査施行し、精査の結果、転移性肝腫瘍と診断された。産婦人科的には子宮体癌からの転移

は否定的であり、病歴からも大腸癌肝転移再発と診断。肝予備能は保たれており、外科的切除の方針となった。当院外科転科となり、平成 21 年 10 月 7 日肝外側区域切除術、肝 S 4 部分切除術、胆嚢摘出術施行される。切除標本の病理組織 (図 4) では、類円形から楕円形核を有する中等大の細胞の密な増生像および核分裂像を認め、免疫染色で CD 20、CD 79a 陽性、CD 3、UCHL-1 陰性であったため、DLBCL と診断した。CT、PET、ガリウムシンチ、骨髄穿刺等、追加検査施行し、他部位にリンパ節の腫大やリンパ腫細胞の浸潤は認めなかったため、肝原発 DLBCL と診断した。平成 21 年 12 月 R-CHOP 1 コース目を施行し、合計 3 コース施行とした後は、外来にて画像を中心とした経過観察をおこなっている。DLBCL においては、現在まで再発せず寛解を保っている。

表 1：入院時検査所見

【末梢血】		【血液生化学】	
WBC	5.07 × 10 ³ /μL	TP	6.8 g/dL
Neutro	60.7 %	Alb	4.2 g/dL
Lymph	31.0 %	T.bil	0.5 mg/dL
Mono	5.9 %	AST	14 IU/L
Eosino	2.3 %	ALT	12 IU/L
Baso	0.1 %	ALP	164 IU/L
Blast	0 %	LDH	238 IU/L
RBC	4.40 × 10 ⁶ /μL	CPK	112 IU
Hb	13.6 g/dL	TC	186 mg/dL
Plt	20.7 × 10 ⁴ /μL	BUN	11.2 mg/dL
		Cr	0.68 mg/dL
		AMY	58 IU
		Na	141 mEq/L
		K	3.9 mEq/L
		Cl	107 mEq/L
		CRP	0.22 mg/dL
		HbA1c	5.4 %
		CEA	2.9 ng/mL
		AFP	4.4 ng/mL
		CA19-9	2.0 U/mL
		CA125	49.3 U/mL
		HBs-Ag	(-)
		HCV-Ab	(-)

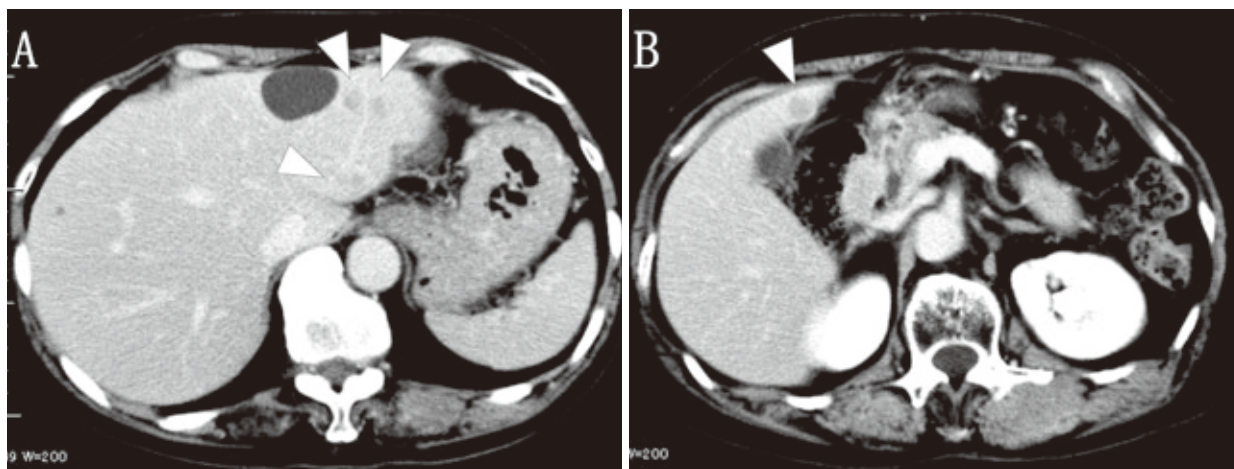


図 1：腹部造影 CT

- A) S 2、S 3 に多発する乏血性の腫瘍性病変を認めた。
 B) S 4 にも同様の腫瘍を認めた。

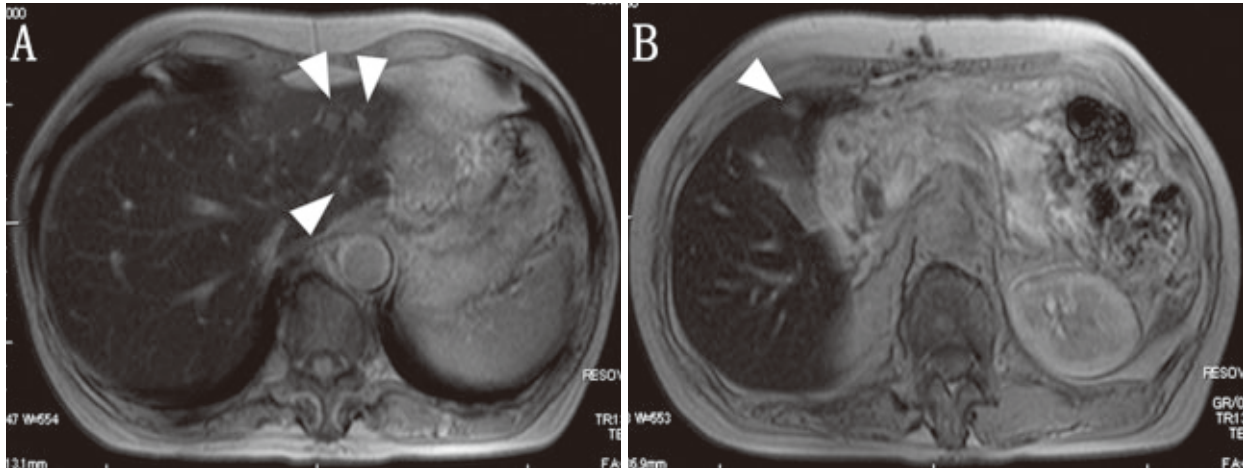


図2：肝臓 SPIO 造影 MRI

CT で認めた乏血性の腫瘍性病変に一致した部位に、造影後高信号を認める。

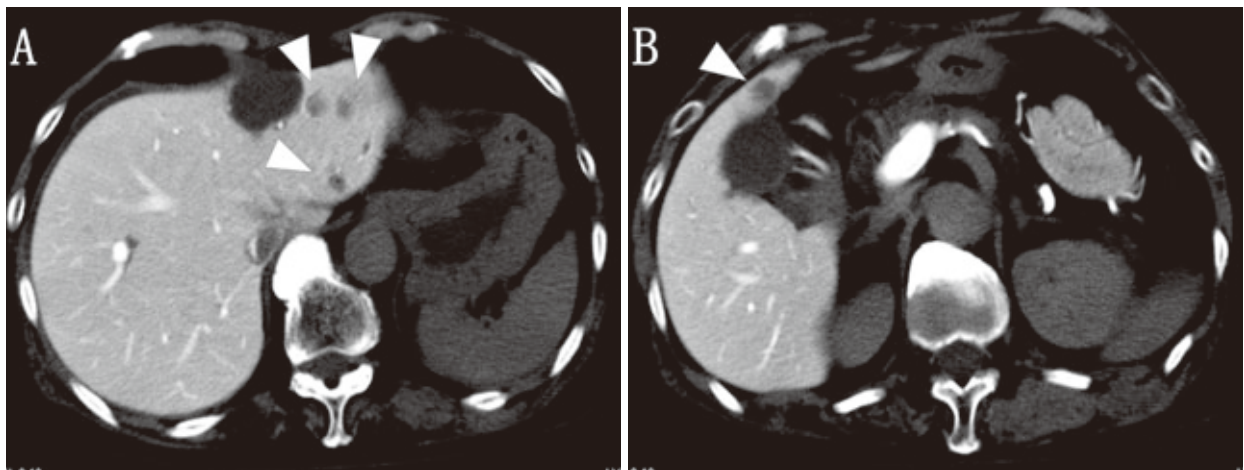


図3：CTAP

造影 CT、MRI で指摘された病変と同部位に欠損像を認める。

考 察

肝原発悪性リンパ腫は非常に稀であり、その発生頻度は節外性リンパ腫の0.48%¹⁾、肝原発悪性腫瘍の0.07%²⁾と報告されている。発生機序に関しては、門脈域のリンパ球成分に、なんらかの慢性的刺激が加わることが推測されているが^{4),5)}、明確な原因は未だ不明である。

市川らは、本邦で報告されている肝原発悪性リンパ腫切除例34例について検討している⁶⁾。平均年齢59歳(34-82歳)、男女比は1.9:1であった。肝炎ウイルスの関与が14例(41%)にみられ、4例がHBs抗原陽性、10例がHCV抗体陽性であった。単発病変が29例で、多発例は5例であり、平均腫瘍径は7.6cm(1-15cm)と大型腫瘍が多かった。組織型では、diffuse typeが21例、follicular typeが3例、MALT lymphomaが3例、lymphoplasmacytoid typeが3例、その他4例(small lymphocytic、mantle cell、small cell type、不明が1

例ずつ)となっており、術前に malignant lymphoma と診断されていた症例は、生検が施行された11例中、わずかに3例であった。術前診断で最も多くあげられていたのは胆管細胞癌(32%)で、次いで転移性肝癌(16%)が多かった。

静間らは、肝原発悪性リンパ腫の画像所見として、1)超音波では低エコーが多い、2)単純CTでは低吸収域で造影CTの造影パターンは多様である、3)MRIのT1強調画像では低信号、T2強調画像では高信号であることが多い、4)血管造影ではhypovascularであることが多く、腫瘍が大きくても血管のencasementは認められない、としているが、肝内小腫瘍として発見された場合には、肝細胞癌や胆管細胞癌との鑑別は困難なことが多いとしている⁵⁾。今後は、肝内小腫瘍として肝原発悪性リンパ腫が発見される機会も増えてくると予想され、肝内小腫瘍の鑑別診断として、稀ではあるが悪性リンパ腫も考慮すべきと考える。

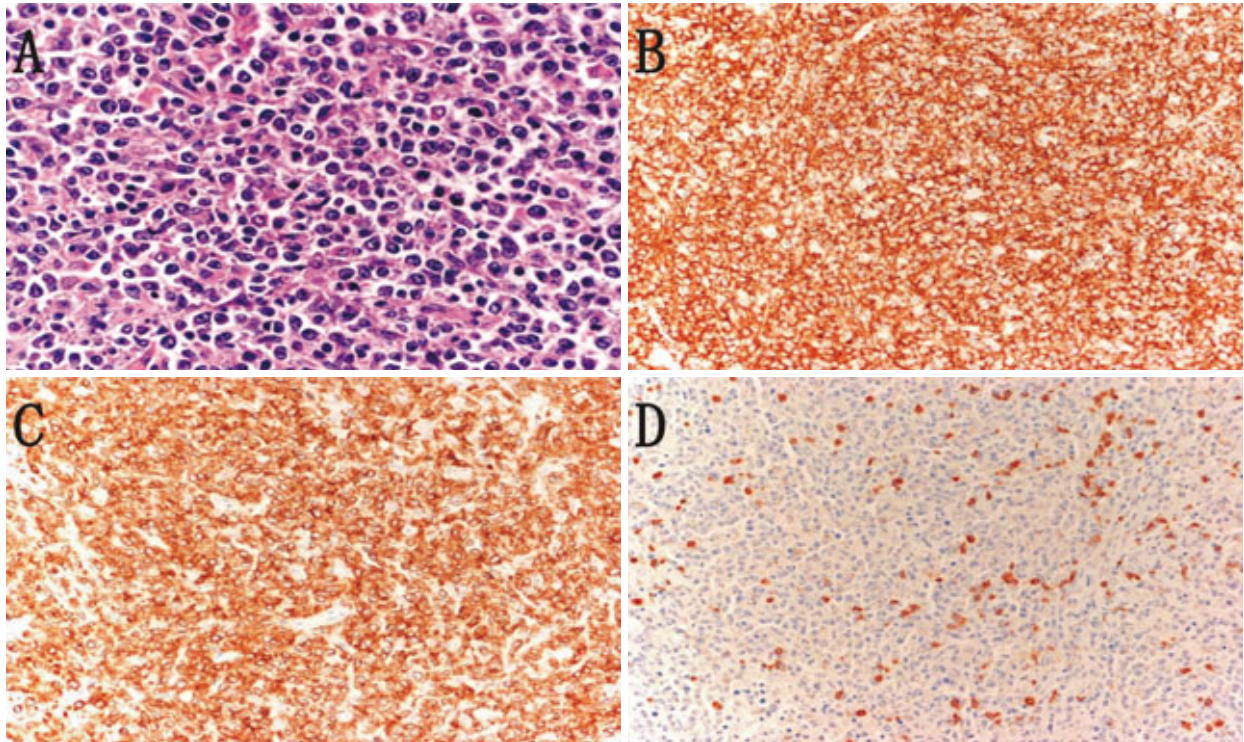


図4：病理組織像

A) HE (40倍) B) CD 20 染色 (20倍)

C) CD 79a 染色 (20倍) D) CD 3 染色 (20倍)

HE染色にて、類円形から楕円形核を有する中等大の細胞の密な増生像および核分裂像を認めた。CD 20、CD 79aが陽性、CD 3は陰性であり、DLBCLと診断した。

本症例においては、背景肝は正常肝であり、血清学的にも、HBV、HCVの関与は否定的であった。HNPCC術後であったことから、定期的な画像スクリーニングをおこなっており、発見時の画像は、肝内に多発していたものの、小腫瘤で発見された。そのため、既往・画像所見から、肝生検は行わず、術前診断は転移性肝癌とされた。

肝原発悪性リンパ腫では、画像所見のみで術前に正診される場合はほとんどない。術前に肝生検を施行する症例もみられているが、針生検における診断率は65%ともいわれ⁷⁾、手術や剖検により診断される場合が多い。生検による正診率や出血、腹膜播腫の危険性を考慮すると、その有用性は高くないと考えられる⁸⁾。

肝原発悪性リンパ腫の治療法として、これまでの報告では一定のものはない。肝切除や化学療法、放射線療法がそれぞれ単独で、あるいは併用でおこなわれている⁴⁾。

手術適応として、病巣が肝臓とその近傍の局所リンパ節に限局する場合は、リンパ節郭清を含めた肝切除が第1選択とされる⁹⁾。

また、肝切除後の補助療法においては、今後の検討が必要と思われる。しかし、治癒切除後の再発症例の報告⁹⁾がみられていることから、現時点では化学療法は積極的に考慮すべきであり、化学療法を併用することで予後の

向上が期待できると思われる¹⁰⁾。

HNPCCにみられる多臓器癌スペクトラムの一つに、造血系悪性腫瘍が含まれているが、稀である。子宮体癌と肝原発悪性リンパ腫の合併例の報告も検索した限りではみられなかった。本症例は、HNPCC術後に肝原発悪性リンパ腫を発症したが、我々が検索し得た限り、両疾患の合併例の報告はみられていない。しかしHNPCCの原因遺伝子の1つであるMSH2の変異が、悪性リンパ腫発症においても、その関連性を示唆する報告があり、両疾患における共通の遺伝子異常となりうる可能性がある¹¹⁾。

本症例においては、今後もひきつづき、悪性リンパ腫・大腸癌共に慎重な経過観察が必要と考える。

結 語

今回、HNPCC術後に発症した肝原発diffuse large B cell lymphomaの1例を経験した。我々が検索し得た限りでは、HNPCCと肝原発悪性リンパ腫合併例の報告は認めなかったが、遺伝子変異において関連性を示唆する報告が認められていることから、今後の報告が待たれるところである。

文 献

- 1) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29: 252-260, 1972.
- 2) 毛利 昇: 肝原発悪性リンパ腫. *日臨* 46 (増刊): 989-995, 1988.
- 3) 菅野康吉: 遺伝性非ポリポーシス性大腸癌 (HNPCC) の遺伝子診断と遺伝カウンセリング. *医のあゆみ* 211: 238-244, 2004.
- 4) 円山英昭: 肝原発悪性リンパ腫. *肝臓* 41: 85-89, 2000.
- 5) 静間 徹, 長谷川潔, 橋本悦子, 唐澤英偉, 山内克己, 林 直諒, 高崎 健: 肝内小腫瘤として発見された肝原発悪性リンパ腫の1例. *肝臓* 41: 125-131, 2000.
- 6) 市川 剛, 竹村茂一, 上西崇弘, 小川雅生, 山本隆嗣, 川崎誠康, 福長洋介, 藤尾長久, 亀山雅男, 若狭研一, 久保正二: 原発性硬化性胆管炎に合併した肝原発悪性リンパ腫の1切除例. *肝臓* 50: 459-466, 2009.
- 7) 中原英樹, 浅原利正, 岡本有三, 越智 誠, 片山幸治, 板本敏行, 野村真哉, 小野栄治, 土肥雪彦, 北本幹也, 中西敏夫, 山本正美: 肝切除を施行した悪性リンパ腫の1例. *肝臓* 35: 78-84, 1994.
- 8) 中西一彰, 中村利仁, 上泉 洋, 宇根良衛, 内野純一, 青木貴徳, 高木知敬, 宮田睦彦, 森田 稜, 山城勝重: 肝原発悪性リンパ腫の1例. *日臨外医会誌* 58: 1572-1577, 1997.
- 9) 森嶋友一, 鈴木一郎, 小林 純, 青木靖雄, 田沢洋一, 白松一安, 尾崎和義, 小林信義, 豊田康義: 肝原発悪性リンパ腫の1例 本邦肝切除例の検討. *外科* 65: 242-246, 2003.
- 10) 浅岡忠史, 東野 健, 金子 晃, 金 義浩, 岩澤卓, 大西 直, 中野芳明, 矢野浩司, 岡本 茂, 門田卓士: 肝原発悪性リンパ腫の1切除例. *日消外会誌* 39: 203-208, 2006.
- 11) Pineda M, Castellsagué E, Musulén E, Llort G, Frebourg T, Baert-Desurmont S, González S, Capellá G, Blanco I: Non-Hodgkin lymphoma related to hereditary nonpolyposis colorectal cancer in a patient with a novel heterozygous complex deletion in the MSH2 gene. *Genes Chromosomes Cancer* 47: 326-332, 2008.