

治療に難渋し髄膜播種をきたした 小腸原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例

市立室蘭総合病院 消化器内科

矢島 秀 教 佐藤 修 司

内藤 崇 史 伊東 文 子

山本 至 一 色 裕 之

中垣 卓 清 水 晴 夫

金戸 宏 行 近藤 哲 夫

市立室蘭総合病院 臨床検査科

小西 康 宏 今 信一郎

要 旨

症例は 59 歳男性。下腹部の膨満を主訴に来院した。当院外科で施行した腹腔内腫瘍の生検の結果、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) と診断された。R-CHOP 療法 6 コース施行するも CR に至らず、サルベージ療法として R-DeVIC 療法を 3 コース施行した。病変は回腸末端に局限して残存しており、回盲部切除術を施行した。その後、評価目的で行った PET 検査で右腎下極に新たな病変を認めた。追加治療として CHASER 療法を施行したところ、同病変は縮小するも腹水の貯留と小腸病変の再燃を認め、その後急激に意識状態の悪化を認めた。頭部 MRI 検査では造影 T1 強調画像にて脳室周囲に造影効果を認め、髄液検査では髄液中にリンパ腫細胞を認めたため、悪性リンパ腫の髄膜播種と診断した。

キーワード

悪性リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、髄膜播種、小腸原発

緒 言

現在、消化管原発性悪性リンパ腫の標準的な治療は確立されておらず、治療に難渋する症例も珍しくはない。小腸原発の腸原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の中で髄膜播種をきたす症例は比較のまれであり一般的に予後が不良である。若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

【症例】 59 歳 男性

【主訴】 下腹部膨満

【現病歴】 平成 21 年 12 月より下腹部の膨満を自覚し、徐々に増大してきたため平成 22 年 4 月に当院外科外来を受診した。右下腹部より生検した腹腔内腫瘍では、L26、CD79a 陽性で CD3、UCHL-1 陰性の中型の異型リンパ球が密に増生しており、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) と診断されたため、精査目的に当科紹介となった。

【既往歴】 50 歳 高血圧、58 歳 頭部外傷。

【家族歴】 なし。 【アレルギー歴】 なし。

【生活歴】 喫煙 1 日 20 本、飲酒はしない。

【理学的所見】 身長 170 cm、体重 55.3 kg。血圧 130/80 mmHg、体温 38.4 度、SpO₂ 97%、脈拍 87 回/分。眼瞼結膜に貧血を認めない。眼球結膜に黄疸を認めない。表在リンパ節腫脹を認めない。右下腹部に手術痕を認める。下腹部がやや腫脹しているが、圧痛を認めない。

【入院時血液検査所見】 白血球及び CRP 高値を認めた。また、LDH 及び sIL-2R が高値であった。肝機能障害や腎機能障害は認めなかった (表 1)。

【画像検査所見】 CT 検査では回腸由来と考えられる巨大な骨盤内腫瘍を認め、腫瘍周囲の毛羽立ちもあり腹膜播種が疑われた (図 1 a、1 b)。頭頸部及び胸部 CT 検査ではリンパ節腫脹は認めなかった。PET 検査では下腹部に SUVmax 16 以上の強い集積亢進病変を認めた (図 1 c)。横隔膜上には明らかな異常集積亢進部位を認めなかった。上部消化管内視鏡検査では悪性所見を認めず、下部消化管内視鏡検査では大腸に異常所見を認めなかつ

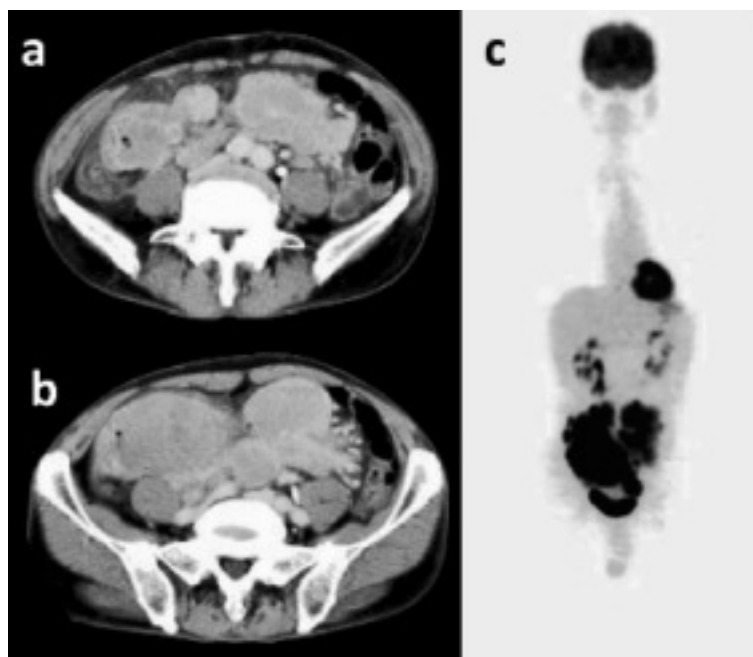


図1 腹部 CT 検査及び PET 検査所見。

周囲の毛羽立ちを伴う小腸の壁肥厚があり、病変内部に腸管ガスを認めた(a, b)。PET 検査では腹部に強い集積亢進を認めた。頭頸部及び胸部に異常な集積は認めなかった(c)。Ga シンチ検査でも同様に腹部に集積を認めた。

た。

【骨髄検査所見】 NCC $3.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、MgK $15 / \mu\text{L}$ 、M/E 3.18。低形成性骨髄であるがリンパ球系細胞に明らかな形態変化は認めなかった。

以上より、病変は回腸を主体としており、小腸原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Ann Arbor 分類 IV 期、Lugano 分類 II E 期) と診断した。Age-adjusted IPI (International Prognostic Index) は low-intermediate risk であった。

【経過】平成 22 年 5 月から R-CHOP 療法 (リツキシマブ、シクロホスファミド、アドリマイシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン) を 6 コース施行した。治療後の採血検査では sIL-2R は 542 U/mL で、LDH は 219 IU/L に低下した。CT 検査では病変は治療前に比べると著明に縮小傾向であったが右骨盤内に残存病変を認めた。病変部の viability を評価するために PET 検査を施行したところ病巣のサイズは縮小していたが同部位に異常集積を認め治療効果は PR と評価した。平成 22 年 10 月よりサルベージ治療目的に R-DeVIC 療法 (リツキシマブ、デキサメタゾン、エトポシド、イホスファミド、カルボプラチン) を 3 コース施行した。新たな病変の出現はなく治療効果は SD と評価した (図 2 a, 2 b)。逆行性小腸造影検査では回腸末端部に病変を認め、回盲弁の口側に長さ約 5 cm の全周性の腸管狭窄を確認した (図 2 c)。病変は回腸に限局して残存していることから、病巣

切除目的で 12 月下旬に回盲部切除術が施行された。平成 23 年 1 月に行った造影 CT 検査及び PET 検査では、右腎下極に新たな病変を認め、治療効果は PD と評価した。3 月中旬より追加治療として CHASER 療法 (シクロホスファミド、シタラビン、デキサメタゾン、エトポシド、リツキシマブ) を開始したが治療抵抗性であり、腹水の貯留及び小腸病変の再燃を認め病状のコントロールは困難であった。6 月中旬には急激な意識状態の悪化及び項部硬直を認めた。開眼するも発語はなく、痛み刺激に対して逃避反応を認める程度であった。採血検査では、sIL-2R は 5250 U/mL 、LDH は 1528 IU/L と高値であった。頭部 CT 検査及び頭部 MRI 検査 (拡散強調画像) では脳血管疾患は否定的であった (図 3 a, 3 b)。造影 T1 強調画像では側脳室や第 4 脳室にそった造影効果を認め、悪性リンパ腫の髄膜播種が示唆された (図 3 c, 3 d)。髄液検査では、細胞数 $219 / \text{mm}^3$ 、蛋白量 1847 mg/dL と増加しており、一方で糖は 4 mg/dL と減少していた。細胞の多くは、成熟リンパ球の 2 倍以上の核型を有する結合性の乏しい腫瘍細胞であり、核型不正や細胞質内小空胞の所見を認めた (図 4)。なお髄液中の単純ヘルペスウイルス及びサイトメガロウイルスの抗体価は既感染パターンであり、髄液培養検査は陰性であった。以上の所見より、小腸原発のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の髄膜播種と診断し、メトトレキサート 15 mg 、シタラビン 40 mg 、プレドニゾロン 10 mg の髄注化学療法を施行した。治療

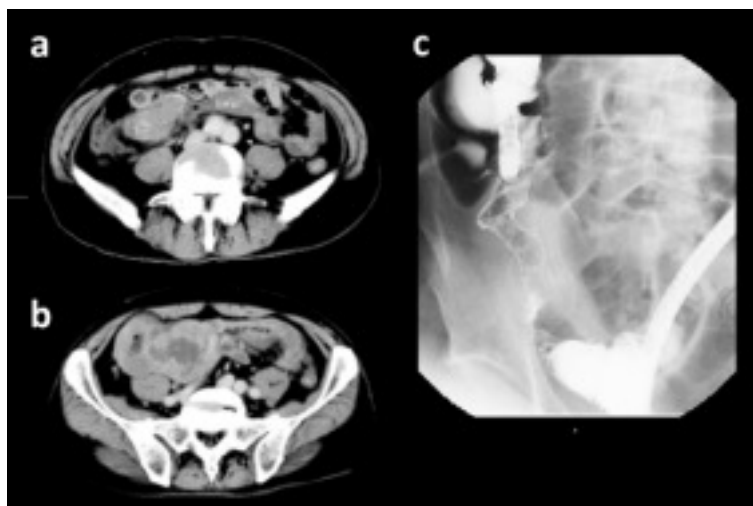


図2 R-DeVIC療法3コース終了後のCT検査所見及び逆行性小腸造影検査所見。

R-DeVIC療法3コース終了後には病巣のサイズは縮小していた(a、b)。逆行性小腸造影検査では約5cmにわたり回腸末端の狭窄を認めた(c)。

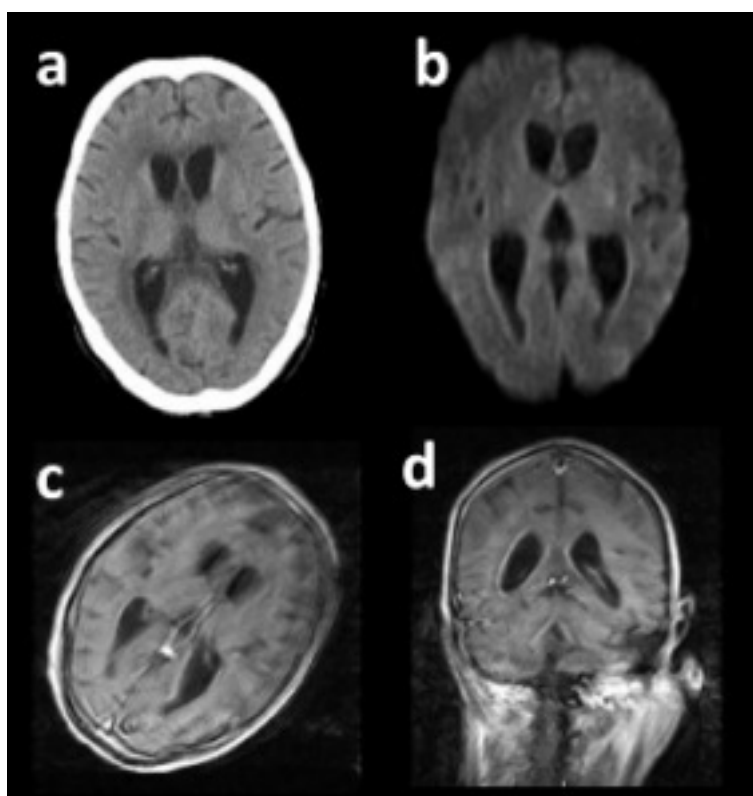


図3 意識障害出現時の頭部CT及びMRI検査所見。

頭部CT検査(a)及び頭部MRI検査(拡散強調画像)(b)では脳血管疾患は否定的であった。造影T1強調画像では脳室に沿って造影効果を認めた(c、d)。

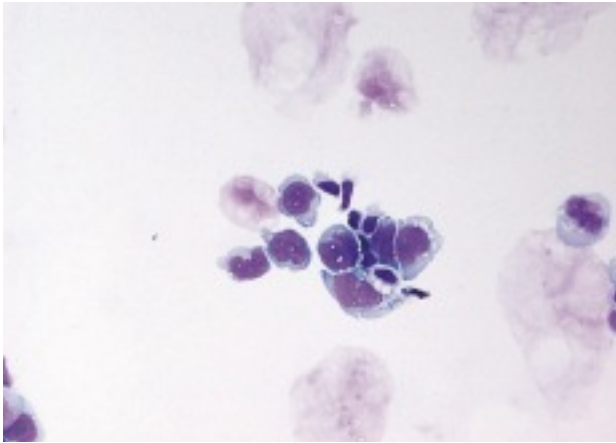


図4 髄液の細胞診検査所見 (May-Giemsa 染色)。形態異常を伴うリンパ腫細胞を多数認めた。

直後は一時的に意思の疎通が可能になったが、その後、呼吸状態が急激に悪化して、意識障害が出現してから9日目に永眠された。

考 察

Dawson IM らは消化管原発悪性リンパ腫を「①表在リンパ節の腫大がない。②縦隔リンパ節腫大がない。③白血球数やその分画に異常がない。④消化管病変が主体で、転移は所属リンパ節に局限している。⑤肝、脾に腫瘍がない。」と定義した¹⁾。しかし近年は、Lewin KJ らによって、消化管に局限する病変のみならず、「消化管に主病巣が存在する、あるいは消化器症状のあるもの」と考えられるようになった²⁾。本症例は、周囲のリンパ節腫脹を伴う小腸を主体とした病変であったことから小腸を原発とする悪性リンパ腫と考えた。

小腸原発悪性リンパ腫の好発年齢は55歳から60歳であり、男性に比較的多い。臨床症状は腹痛、腫瘤触知、イレウス、体重減少、下血の頻度が高い³⁾。高田らの消化管原発悪性リンパ腫の病理学的検討によると、2504例の消化管原発悪性リンパ腫のうち2414例がB細胞性悪性リンパ腫である。その中で、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) の703例の内訳は、胃 (508例)、十二指腸 (46例)、大腸・直腸 (81例)、小腸 (66例)、食道 (2例) であり、胃の病変が圧倒的に多い。病変部位別頻度では、小腸の病変はB細胞性悪性リンパ腫のわずか5.5%であり、組織学的にはDLBCLが多い⁴⁾。

Gutiérrez-García G らは、主に胃原発のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) を対象とした33例に対してR-CHOP療法を施行したところ、CR 90%、5年無病生存率76%、5年生存率90%と報告している⁵⁾。一方で、小腸原発悪性リンパ腫の予後は5年生存率58%であり一般的に予後不良であるが³⁾、中でも本症例のようにDLBCLの治療成績や予後に関する報告は少ない。小腸

表1 入院時検査所見

Peripheral blood		Blood chemistry		Serological test	
WBC	10.7 x10 ³ /μL	TP	5.9 g/dL	CRP	5.4 mg/dL
Neutro	75.7 %	Alb	3.3 g/dL	sIL-2R	1900 U/mL
Lymph	10 %	T.bil	0.3 mg/dL	CEA	1.7 ng/mL
Mono	12.3 %	AST	16 IU/L	CA19-9	10.8 U/mL
Eosino	1.7 %	ALT	6 IU/L	Fe	11 μg/dL
Baso	0.2 %	ALP	136 IU/L	Ferritin	44 ng/dL
RBC	3.98 x10 ⁶ /μL	LDH	578 IU/L	FBS	77 mg/dL
Hb	11.6 g/dL	γ-GTP	25 IU/L	Hb A1c	5.6 %
MCV	90.4 fL	BUN	16.5 mg/dL		
MCHC	32.3 g/dL	Cr	0.67 mg/dL		
Plt	34.2 x10 ⁴ /μL	Na	138 mEq/L		
		K	4.1 mEq/L		
		Cl	100 mEq/L		
		Ca	8.7 mg/dL		

原発悪性リンパ腫の予後が悪い理由としては発見時に進行例が多いことがあげられる。

DLBCLの症例の中で中枢神経系に再発するのはわずか6~7%程度であり^{6,7,8)}、本症例のように脳実質に再発することなく髄膜播種のみをきたす症例はその24~29%である^{8,9)}。診断から再発までの期間は海外の報告では比較的短期間であったが、本邦の報告では20.5カ月であった。予後は中枢神経系の再発から2~5ヶ月であった。本症例では、診断から約14カ月中枢神経系に再発を認めており、発症から9日という短期間の間に死亡しており、髄膜播種後の病状の進行が極めて早かったと考えられる。中枢神経系に再発する危険因子は、本症例のようにAnn Arbor分類でStage IVの症例に多く、病変部位に関しては節外病変で有意に多く認められる。また、末梢血リンパ球の減少やLDH高値も指摘されており、本症例でもLDHの値は高値を示していた。治療に関しては初回治療にてCRに至らなかった症例やリツキシマブ未使用の症例が危険因子として指摘されている。本症例の様な中枢神経系に再発をきたす可能性のあるハイリスク症例では、神経学的異常所見に注意するとともに、定期的に頭部CT検査あるいはMRI検査を施行することが望ましいと考えられる。

結 語

小腸原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の髄膜播種をきたした一例を経験した。小腸原発の悪性リンパ腫による中枢神経系の再発は比較的まれであり、貴重な症例と考え報告する。

文 献

- 1) Dawson IM, Cornes JS, Morson BC: Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. Br J Surg 49: 80-89, 1961.

-
- 2) Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF: Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer* 42: 693-707, 1978.
 - 3) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄: 悪性リンパ腫. *日臨* 66: 1297-1302, 2008.
 - 4) 高田尚良, 吉野 正: 上部消化管のリンパ増殖性疾患. *病理と臨* 29: 968-977, 2011.
 - 5) Gutiérrez-García G, Colomo L, Villamor N, Arenillas L, Martínez A, Cardesa T, García-Herrera A, Setoain X, Rodríguez S, Ghita G, Abrisqueta P, Giné E, Bosch F, Campo E, Montserrat E, López-Guillermo A: Clinico-biological characterization and outcome of primary nodal and extranodal diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Leuk Lymphoma* 51: 1225-1232, 2010.
 - 6) Chihara D, Oki Y, Matsuo K, Onoda H, Taji H, Yamamoto K, Morishima Y: Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: analyses with competing risk regression model. *Leuk Lymphoma* 52: 2270-2275, 2011.
 - 7) Tai WM, Chung J, Tang PL, Koo YX, Hou X, Tay KW, Quek R, Tao M, Lim ST: Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. *Ann Hematol* 90: 809-818, 2011.
 - 8) Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ: Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol* 21: 1046-1052, 2010.
 - 9) Shimazu Y, Notohara K, Ueda Y: Diffuse large B-cell lymphoma with central nervous system relapse: prognosis and risk factors according to retrospective analysis from a single-center experience. *Int J Hematol* 89: 577-583, 2009.