

症例報告

術後補助化学療法中に再発し放射線照射中に小腸穿孔を来した胃・小腸多発性T細胞性悪性リンパ腫の1例

久保秀文, 来嶋大樹, 多田耕輔, 宮原 誠, 長谷川博康

社会保険徳山中央病院外科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : T細胞性リンパ腫, 穿孔性腹膜炎, ヒトTリンパ好性ウイルス-1 (HTLV-1)

和文要旨

症例は72歳の男性で腹痛を主訴として精査目的で当院紹介となった。上部消化管透視検査および胃内視鏡検査で胃体上部から体下部にかけて径9 cmの2型病変を認め、生検でT細胞性リンパ腫と診断された。腹部CTでは腫瘍部近傍のリンパ節腫大が疑われ、Ann Arbor分類ではstage II Eと診断し胃全摘術+D2郭清を施行した。開腹時に回腸末端より40～60cmの回腸内にも離れた2個の多発腫瘤病変を認め、合併切除した。病理組織学的検査で全てT細胞性リンパ腫と診断され、No4dのリンパ節と小腸リンパ節の一部に転移を認めた。Human T-Lymphotropic Virus Type 1は陽性であった。術後経過は良好であり術後第12日目に補助化学療法目的で血液内科へ転科となった。術後7ヵ月目の化学療法施行後、放射線追加照射中に小腸穿孔を来し緊急手術施行した。DICを併発し術後9日目に永眠された。文献的な考察を加えて報告する。

はじめに

胃悪性リンパ腫は胃の全悪性腫瘍の1～3%を占めるとされ、そのほとんどはB細胞性で、T細胞性のものは極めて稀とされている¹⁻³⁾。小腸リンパ腫も胃に次いで、消化管原発悪性リンパ腫の好発部位であるが、やはりT細胞性のものは稀である。また、

T細胞性リンパ腫は極めて予後不良であることも知られている¹⁻³⁾。沼本ら⁴⁾は1996年9月までにT細胞性胃悪性リンパ腫19例を検討しているが、そのいずれもが単発であったとしている。今回われわれは胃のみならず小腸にも多発したT細胞性悪性リンパ腫を切除し、その後補助化学療法を施行し、放射線追加照射中に小腸穿孔を来した1症例を経験したので文献的な考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 72歳, 男性。

主 訴 : 心窩部痛。

既往歴 : 慢性肺炎, 虫垂炎。

生活歴 : 日本酒 ; 3～4合/日, タバコ ; 30本×42年間。

現病歴 : 2007年2月下旬より食後の心窩部痛を認め近医を受診した。精査目的で同年3月当院を紹介された。胃体上部から下部の大彎におよぶ2型の腫瘤を指摘された。

入院時現症 : 身長157cm, 体重41kg, 体表面積1.36m², 血圧136/72mmHg, 脈拍78/min。

眼球結膜黄染なし。表在リンパ節は触知せず。

腹 部 : 軟・平坦, 肝脾触知せず, 下腿浮腫なし。

呼吸音 : 雑音なし, 心雑音・異常心音 : 聴取せず。

入院時血液検査所見 : WBC 4890/ μ l (Seg 46%, Eo 7.0%, Ba 1.0%, Lym 33.0%, Mo 12%, ATLC 1.0%) RBC 309×10^4 / μ l, Hb 9.0/dl, Ht 28.1%, Plt 15.2×10^4 / μ l, CRP 0.73mg/dl, TP 5.5g/dl,

Alb 2.3g/dl, AST 44IU/l, ALT 34IU/l, LDH 209IU/l, Ch-E 55IU/l, ALP 427IU/l, γ -GTP 112IU/l, T-Bil 0.20mg/dl, D-Bil 0.20mg/dl, BUN 10.2mg/dl, Cre 0.73mg/dl, UA 4.7mg/dl, Na 135mEq/l, K 4.7mEq/l, Cl 104mEq/l, Ca 8.3mg/dl, s-Glu 79mg/dl, soluble IL-2 receptor : 2160U/ml. HTLV-1 (ATLV) 抗体 (PA) 256倍以上, HTLV-1 (ATLV) 抗体 (WB) 陽性, P19 (+), P24 (+), P53 (+), GP46 (+).

胸部単純X線検査および胸部CTでは肺野, 縦郭に異常所見を認めなかった.

上部内視鏡検査: 胃体上部から下部の大彎におよぶ2型の腫瘤を指摘された. 組織生検にて atypical lymphoid cell のびまん性増生が認められた. 腹部CTで上腸間膜静脈, 下大静脈周囲に軽度リンパ節腫脹, 腫瘍近傍のリンパ節腫大および少量の腹水貯留を認めた. 肝脾腫なし. Gaシンチでは異常集積を認めなかった. 骨髓生検では悪性リンパ腫の骨髓浸潤は認めなかった. 以上より, 胃原発の悪性リンパ腫と診断し2007年4月手術施行した.

手術所見: 胃体下部大彎中心に手拳大の腫瘤を認め, 腫瘍近傍の (No4d) リンパ節腫大を認めた. 2群リンパ節郭清を伴う胃全摘術を施行した. 小腸を全長に渡り検索すると回腸末端より口側50~60cmの回腸に2個の腫瘤を認めたため回腸部分切除も施行した.

切除標本: 胃体下部大彎に9×7.5cmの腫瘍が(図1), 回腸にも口側より各々6.5×4.5cm, 3.5×3cmの2個の腫瘍が約4cmの健常部を介して存在した(図2). いずれも赤褐色で境界明瞭な不整形腫瘍であった. またいずれも2型様腫瘍であり漿膜面にまで露出していた.

病理組織学的検査所見: いずれの病変も中~大型の lymphoma cell が粘膜固有層から漿膜面までびまん性に浸潤・増生し, 連続性に周囲へ浸潤していた(図3). 各病変の断端は陰性であった. 郭清したリンパ節の内, No4dリンパ節と回腸間膜内のリンパ節にのみ lymphoma cell の増生を認めた. また免疫染色において本症例で陽性所見を示したのはCD2(+), CD3(+), CD4(+), CD43(+), CD45(+), CD45RO(+)のみであった(図4, 5, 6).

CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD25, CD38, CD43, CD45, CD45ROなどは代表的なT細胞表面抗

原とされ, CD10, CD19, CD20, CD21, CD23, CD45RAなどはB細胞表面抗原とされている. 以上の結果より本症例はPeripheral T cell lymphoma unspecified (stage II) と確定診断された.

術後経過: 術後通過障害を来すことなく経過し, 術後12日目に当院血液内科へ転科した. THP-CVP療法 (Vindesine 2mg, Therarubicin 40mg,



図1 Resected specimen (stomach) showing the tumor 9×7.5 cm in size.

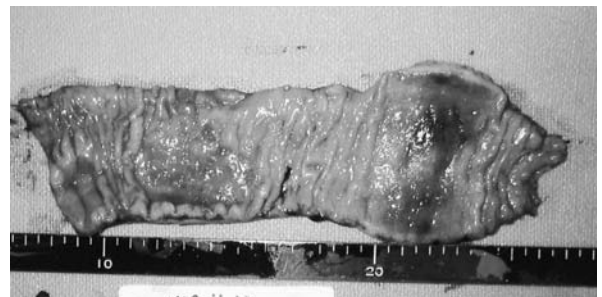


図2 Resected specimen (ileum) showing the tumors 6.5×4.5cm and 3.5×3.0cm in size.

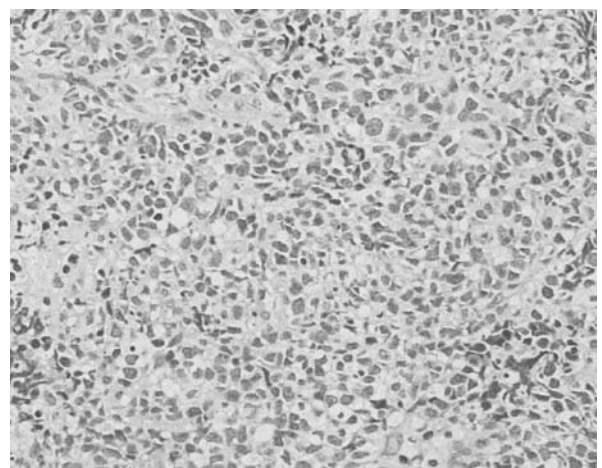


図3 Microscope findings (H.E.stain) is shown. There was a diffuse growth of middle~large sized atypical lymphoid cells (×200).

Cyclophosphamide 700mg, Predonisolone 50mg) を3コース施行したが、有害事象は見られず治療経過は良好であった。その後外来通院下に上記の化学療法を計6コース施行した。術前には腹部CTのみでは小腸病変の診断が困難であった反省を受けて、上記化学療法施行後の2007年9月には全身のリンパ腫病変を描出するため、CT検査にPETを併用施行した。両側下肺野の軽度集積と回盲部側の回腸に著明な異常集積を認めた(図7)。胸腹部CTでは回腸壁の肥厚を認め、回腸リンパ腫の活動性再燃が疑われたが、肺野に関しては炎症性病変と診断された。同年10月より回盲部を照射野とし、コバルト照射1回線量2.0Gy、予定総線量40Gyとした放射線照射の追加を開始した。放射線治療開始後30Gy照射終了するまでは下痢や腹痛などの症状は見られなかったが、11月に突然腹痛が出現し緊急再入院となる。腹部は板状硬であり、緊急CTでfree airおよび多量の腹水を認め、緊急開腹手術を施行した。

手術所見：前回の回腸切除後の吻合部より20cm口側の回腸に局限した肥厚部を認め、その中心部が穿孔していた(図8)。穿孔部を含めた回腸部分切除を施行した。

切除標本：穿孔部周囲の回腸壁は局限して肥厚していたが、その粘膜面には明らかな潰瘍や腫瘍は認めず、境界不明瞭であった(図9)。

病理組織学的所見：前回の手術標本で認めたlymphoma cellに類似した腫瘍細胞が粘膜面から漿膜面までびまん性に増生・浸潤していた(図10)。その腫瘍中央に穿孔性潰瘍を認めた。

術後経過：DICを併発し術後9日目に死亡退院した。

考 察

現在、消化管原発性悪性リンパ腫に対するいくつかの判定基準が提唱されているが、Dawsonら⁵⁾は消化管原発性悪性リンパ腫の定義として1) 初診時に表在リンパ節を触知しないこと、2) 胸部X線検査で縦隔リンパ節腫大をみとめないこと、3) 末梢血像で白血球数、分画に異常がないこと、4) 肉眼的に浸潤は腸管およびその周辺領域のリンパ節にとどまっていること、5) 肝臓、脾臓に転移がないこと、の5項目を挙げている。自験例ではすべてこの

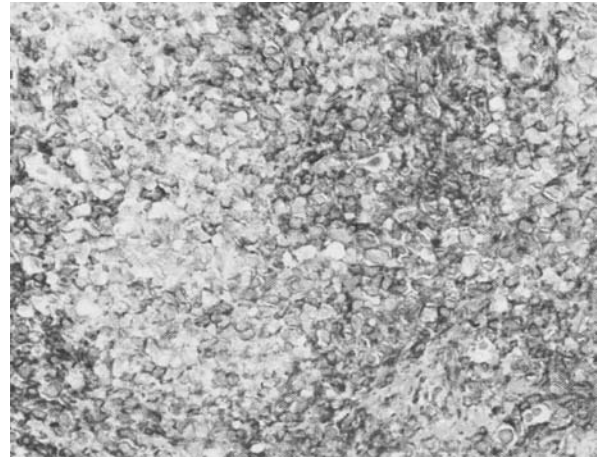


図4 CD45

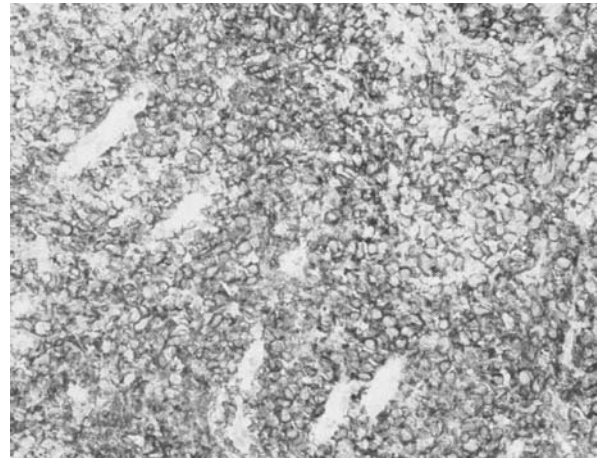


図5 CD43

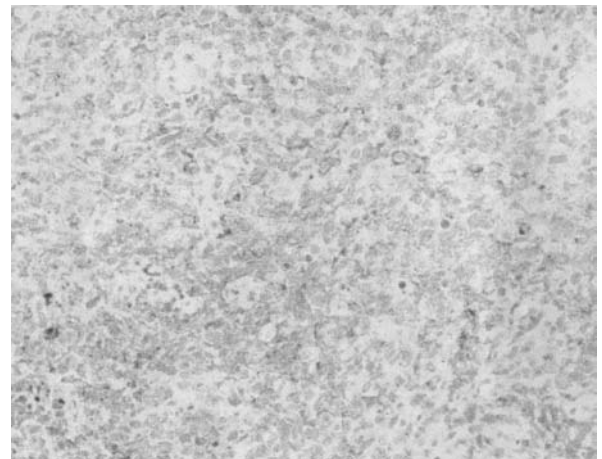


図6 CD2

Immunohistochemical stainings show CD45 and CD43 and CD2 positive tumor cells ($\times 200$).

条件を満たしており、胃・小腸の原発性悪性リンパ腫と診断した。また、自験例におけるリンパ腫は胃・小腸生検組織における免疫抗体法の結果より

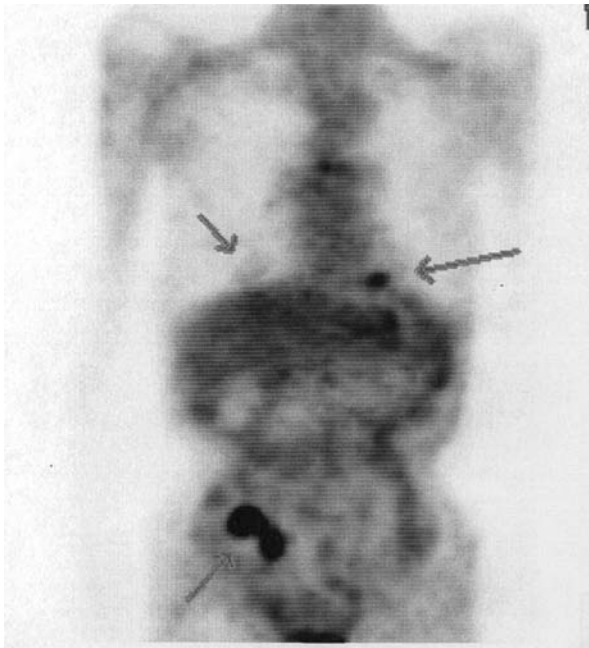


図7 PET examination shows accentuated accumulation at 3 sites of the body (arrows).



図8 Operative finding : A perforation of ileum was recognized.

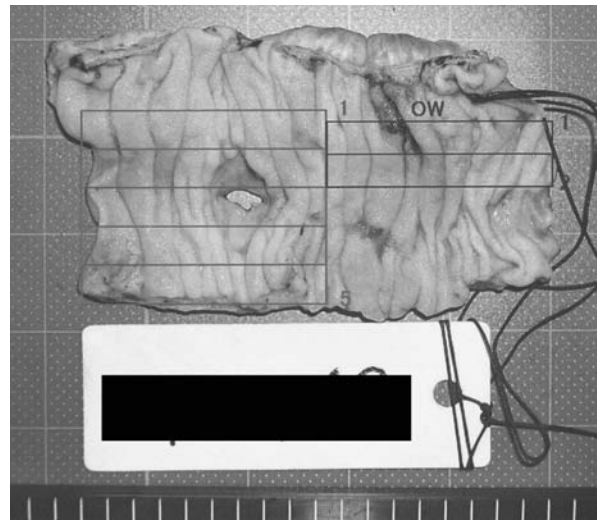


図9 Resected specimen (ileum) ; There was a perforation hole with 1.0cm diameter. Surface of the mucosa was almost smooth and partial wall thickness having unclear margins around the hole was found.

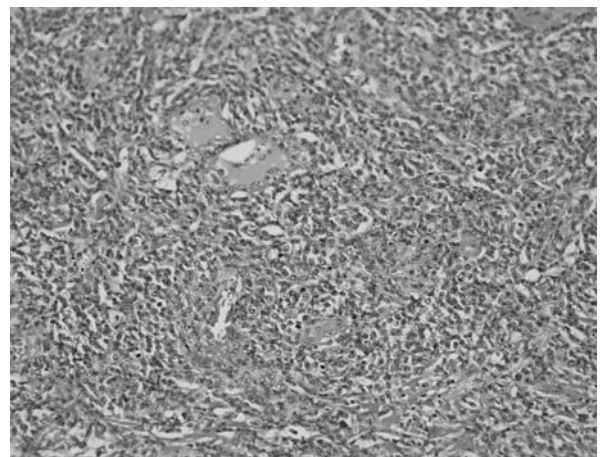


図10 Microscope findings (H. E. stain) is shown (ileum). Atypical lymphoid cells revealed the same findings as those in the previous operation ($\times 200$).

2001年WHO組織分類⁶⁾の診断基準でT細胞性と診断された。

胃原発のT細胞性悪性リンパ腫は極めて稀とされており、渡辺ら⁷⁾は消化管原発性リンパ腫189例の検討で胃原発悪性リンパ腫は43例であり、T細胞性リンパ腫は認めなかったとしている。沼本ら⁴⁾はフローサイトメトリーを使ってリンパ球分化関連抗原を測定し、1996年までの19例について詳細に比較検討している。これらの報告によるとT細胞性リンパ腫の胃透視、内視鏡、切除胃肉眼所見をB細胞性のものと比較検討したが、特異的と考えられる所見は見いだせなかったとしている。その後も原発性T細胞

性胃リンパ腫の報告例が散発的に報告されてはいるが、独立した病理学的な分類もなされてはいない。

自験例ではHTLV-1抗体は陽性であったが、Sugitaら⁸⁾はT細胞性リンパ腫のほとんどはHTLV-1感染と関係すると指摘している。伊藤ら⁹⁾によればHTLV-1関連胃原発悪性リンパ腫においては多臓器に浸潤する傾向が強く化学療法にも抵抗性であるとされる。またHTLV-1は成人T細胞性白血病/ATLLの原因とされ、HTLV-1関連胃原発悪性リンパ腫が経過中に急激に白血化し、典型的なATLLの所見を呈した報告¹⁰⁾もある。しかしながら、

HTLV-1が陰性例でもT細胞性悪性リンパ腫では急激な経過をたどる症例がほとんどで予後は極めて不良である。今後その原因の解明が期待される場所である。

一方で小腸悪性リンパ腫においては消化管原発悪性リンパ腫の20~40%程度を占め¹¹⁾、我が国の原発性小腸悪性腫瘍の中では癌を凌いで最も高頻度に見られる疾患である。しかしながら、小腸における腫瘍疾患自体の頻度が稀なため、小腸原発リンパ腫は実際には胃の1/3~1/4程度とされる。欧米ではDomizioら¹²⁾は119例の小腸リンパ腫の報告でT細胞性は41例(34%)であったと報告しているが、本邦において中村ら¹³⁾は小腸原発の悪性リンパ腫84例のうち13例(15.5%)がT細胞性であったとしており、わが国ではT細胞性リンパ腫の発生頻度は欧米に比べてやや低いとされている¹⁴⁾。

T細胞性リンパ腫の5年生存率はDomizioら¹²⁾は25%と、中村ら¹³⁾は0%とB細胞性より予後不良であり、11例(13%)に大腸および胃にも合併病変を認めたとしている。佐々木ら¹⁵⁾は2004年までに本邦で報告された小腸原発T細胞性悪性リンパ腫30例を検討し、T細胞性においては回腸以外にも多中心性に発生する特徴があるとしている。しかしその中で、胃にも病変が存在したのはわずか1例のみであったとしている。

T細胞リンパ腫におけるリンパ球関連抗原に関して自験例は免疫染色にてT細胞マーカーが陽性でありT細胞由来と診断された。小腸T細胞性リンパ腫が多臓器に病変を合併した症例についての過去の統計的な詳細は不明であり、われわれが調べ得た限り、穿孔を機として肺転移を来した報告¹⁶⁾や同時多発性に十二指腸に病変を合併した報告¹⁷⁾は見られるものの、自験例の如く胃・小腸の病変を合併したものは極めて稀で、大変興味深い症例と思われる。一般に無症状の小腸腫瘍は診断に苦慮することが多く、逆行性回腸造影が有用であった報告¹⁸⁾もあるが、自験例でも術前生検にて胃T細胞性リンパ腫の診断は可能であったが、小腸リンパ腫の術前の診断は困難で開腹時に初めて診断された。術後経過は良好であり、術後外来にて補助化学療法を6コース投与施行可能であった。

PET-CTにて回盲部に異常集積を認め、リンパ腫の活動性の遺残が疑われ、放射線照射を追加した。

本症例において放射線照射と穿孔との因果関係は不明であるが、本症例では穿孔部分周辺の肉眼像、病理組織像では放射線による反応が全く認められず、30Gyの既照射線量が少ないこともあり、放射線治療が穿孔の原因であることは否定的で偶発的なものと考えている。また消化管悪性リンパ腫での化学療法施行中の穿孔例もいくつか散見されてはいる¹⁹⁻²¹⁾が、腸管悪性リンパ腫は全層に渡って破壊性増殖をきたし、しかも結合組織の増生を伴わないので穿孔しやすいとされており²²⁾、本症例での穿孔の原因はリンパ腫自体による可能性が高いと考えている。本症例でのCD-56は陰性ではあったが、佐々木ら¹⁵⁾はCD-56陽性の小腸原発T細胞性リンパ腫は穿孔率が高く予後不良であると警鐘している。穿孔部の病理検索においても肉眼上明らかな腫瘍病変を認めなかったが、リンパ腫細胞は遺残していた。また初回時の小腸リンパ腫病変の病理検索で口側断端は陰性であったにもかかわらず、小腸穿孔部は初回小腸吻合部の口側に位置しており、遺残再発ではなく、別部位からの病変であったと疑われる。

小腸悪性リンパ腫穿孔は回腸末端より50cm以内に集中して多いとされ、横田ら²³⁾の過去81例の検討では全患者の75%が1年以内に死亡しているとされ、きわめて予後が不良である。本症例でも化学療法後の宿主の易感染状態にあり、術後早期にDICを併発した。CD-56陽性の小腸悪性リンパ腫の治療に当たっては腸穿孔に厳重に注意しながら治療に当たるべきであり、今後、小腸リンパ腫の早期診断の方法と根治性のある化学療法の確立が望まれる。

尚、本症例の要旨は第84回中国四国外科学会総会(山口県宇部市)にて発表した。

謝 辞

本症例において内科的治療のご協力を頂いた当院内科部長 高橋 徹先生、新開泰司先生および病理診断に関してご指導を頂いた当院病理部長 山下吉美先生に深く感謝致します。

文 献

- 1) Grody WW, Magidson JG, Weiss LM, Hu

- Eddie, Waruke RA, Lewin KJ. Gastrointestinal lymphomas-Immunohistochemical studies on the cell of origine. *Am J Surg Pathol* 1985 ; 9 : 328-337.
- 2) Isaacson PG, Spencer J, Finn T. Primry B-cell gastric lymphoma. *Hum Pathol* 1986 ; 17 : 72-82.
 - 3) Ishido T, Mori N, Kikuchi M, Nakamura K. Primary gastric malignant lymphoma-A morphological and immuno-histochemical study of 38 cases. *Acta Pathol Jpn* 1989 ; 39 : 229-234.
 - 4) 沼本 敏, 岡田由香里, 西 京子, 宮内洋一, 梶本宜史, 蓑手敏則. 胃原発抗HTLV-1抗体陰性T細胞性リンパ腫の1例. *胃と腸* 1996 ; 31 : 1293-1297.
 - 5) Dawson IMP, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumor of the intestinal tract : report of 37 cases with a study of factors infuences of prognosis. *Br J Surg* 1961 ; 49 : 80-89.
 - 6) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Tumor of hemaetopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumors ; Pathology and Genetics, IARC Press, Lyon, 2001, p119.
 - 7) 渡辺英伸, 丸田和夫, 味岡洋一, 西倉 健, 山下浩子, 鬼島 宏. 消化管悪性リンパ腫の臓器別特性 ; 病理学的見地から. *胃と腸* 1998 ; 33 : 299-308.
 - 8) Sugita S, Iijima T, Furuya S, Kano J, Yanaka A, Ohta K, Kojima H, Noguchi M. Gastric T-cell lymphoma with cytotoxic phenotype. *Pathol Intern* 2007 ; 57 : 108-114.
 - 9) 伊藤暢宏, 鈴村和義, 有川 卓, 堀越伊知郎, 小竹克博, 稲垣 均, 大輪芳裕, 永田 博, 黒川 剛, 野浪敏明. Human T-lymphotropic virus type-1関連胃原発悪性リンパ腫の1例. *日消外会誌* 2004 ; 37 : 136-141.
 - 10) 小島英明, 藤本 望, 高橋達郎. 胃原発のATLLの1例 (続報). *病院病理* 1995 ; 12 : 149.
 - 11) 八尾恒良, 八尾健史, 真武弘明, 古川敬一, 永江 隆, 本村 明, 菊池陽介, 高木靖寛, 嶋津剛典, 頼岡 誠, 久部高司, 八尾哲史, 西村拓, 蒲池紫乃, 竹下宗範, 永本和洋, 諸隅一平, 櫻井俊弘, 松井敏幸. 小腸腫瘍 - 最近5年間 (1995-1999) の本邦報告例の集計. *胃と腸* 2001 ; 36 : 871-881.
 - 12) Domizio P, Owen RA, Shepherd NA, Talbot IC, Norton AJ. Primary lymphoma of the small intestine : A clinicopathologic study of 119 cases. *Am J Surg Pathol* 1993 ; 17 : 429-442.
 - 13) 中村昌太郎, 飯田三雄, 竹下盛重, 蔵原晃一, 松本主之, 八尾隆史, 恒吉正澄, 青柳邦彦, 藤島正敏. 小腸悪性リンパ腫の臨床病理学的特徴. *胃と腸* 1998 ; 33 : 383-396.
 - 14) 下山正徳, 吉田茂昭, 湊 啓輔, 山口 肇, 牛尾恭輔, 松江寛人. 胃悪性リンパ腫の化学療法. *胃と腸* 1981 ; 16 : 503-517.
 - 15) 佐々木啓成, 和田敏史, 森谷雅人, 山本啓一郎, 土田明彦, 青木達哉, 小柳泰久, 芹澤博美, 岩屋啓一, 大城 久. 小腸原発CD陽性T細胞リンパ腫の1例. *日消外会誌* 2004 ; 37 : 1469-1474.
 - 16) 計良夏哉, 加藤周司, 塚本正樹, 山本晃之, 里田雅彦, 寺田幸治, 立川弘孝, 井田和徳, 高見剛. 小腸穿孔にて発症し肺異常陰影を伴った節外性T細胞性悪性リンパ腫の1例. *癌の臨床* 1996 ; 42 : 1103-1108.
 - 17) 正木裕児, 岡田敏正, 定平吉都. 同時性多発性十二指腸, 小腸T細胞型悪性リンパ腫の1例. *日消外会誌* 2000 ; 33 : 1775-1779.
 - 18) 呉原裕樹, 桑原義之, 山崎雅彦, 深尾俊一, 中野浩一郎, 片岡 誠. 小腸悪性リンパ腫の診断に逆行性回腸造影が有用であった1例. 2004 ; 65 : 2944-2948.
 - 19) 新田浩幸, 木村祐輔, 青木毅一, 村上弘治, 玉澤佳之, 貝塚広史, 金森 裕, 小島 正, 若林淳一. 化学療法後に小腸穿孔を来した悪性リンパ腫の1例. *道南医会誌* 1998 ; 33 : 259-261.
 - 20) 村岡正人, 蒔田富士雄, 饗場正明, 岩波弘太郎, 横田 徹, 竹吉 泉, 大和田進, 森下靖雄. malignant lymphomaに対する化学療法中に特発性小腸穿孔を来たし, 緊急手術により救命し

- 得た1例. 日臨外会誌 2000 ; 61 : 697.
- 21) 小竹克博, 伊藤暢宏, 有川 卓, 永田 博, 黒川 剛, 鈴木和義, 野浪利明. 悪性リンパ腫に対する化学療法後に小腸穿孔を来した1例. 日臨外会誌 2008 ; 69 : 709.
- 22) Azzopardi JG, Menzies T. Primary malignant lymphoma of the alimentary tract. *Br J Surg* 1960 ; 47 : 358-362.
- 23) 横田 隆, 島村弘宗, 児玉英謙, 岩本一亜, 八巻孝之, 山田康雄, 目黒邦昭, 石山秀一, 齋藤俊博, 山内秀生, 菊池 秀. 穿孔性腹膜炎をきたした小腸悪性リンパ腫 - 自験2例と本邦81例の臨床病理学的検討 -. *IRYO* 2005 ; 59 : 324-328.

A Case of T-cell Malignant Lymphoma of the Stomach and Small Intestine with Intestinal Perforation during Radiation Therapy after the Surgery and Adjuvant Chemotherapy

Hidefumi KUBO, Daiki KIJIMA,
Kosuke TADA, Makoto MIYAHARA
and Hiroyasu HASEGAWA

Department of Surgery, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan

SUMMARY

A 72-year-old man admitted to our hospital for abdominal pain. Upper GI series and gastroendoscopy showed 2 type tumor existing from upper portion beyond lower portion of the stomach which was 9cm in diameter. Gastroendoscopical biopsy specimen revealed T-cell lymphoma and abdominal CT revealed swellings of regional lymph nodes, so we diagnosed as Stage II E according to the classification of Ann Arbor. A total gastrectomy with D2 lymph node dissection was performed.

We also found 2 sites of mass within 40~60cm

portion from the end of ileum during surgery, and we resected all of them. All of the abdominal mass were pathologically diagnosed as T-cell lymphoma of the stomach and small intestine. Lymph nodes involvements of No4d and the regional small intestine were found pathologically. This case was sero-positive for human lymphotropic virus type 1. After the operation, the patient's condition had been good, and he admitted to the department of internal medicine in our hospital to receive the adjuvant chemotherapy. He received the chemotherapy of 6 cycles followed a radiation therapy. Suddenly he complained of severe abdominal pain seven months after surgery during the radiation therapy, he suddenly complained of severe abdominal pain, and he underwent an emergency surgery with a diagnosis of pan-peritonitis due to small intestinal perforation. He complicated with DIC and died 9 days after surgery. The case was presented together with a review of the literature.