〈症例報告〉

THP-COP 療法が著効した肝原発悪性リンパ腫の 1 例

高内 克彦¹⁾ 河野 秀和¹⁾ 伊東 龍也¹⁾
財満 一夫²⁾ 奥本 賢³⁾

〈要 約〉 症例は 65 歳女性。心窩部痛を主訴に受診，超音波検査および CT で肝臓部に腫瘍が認められ，針生検で非ホジキンリンパ腫（diffuse large B cell type）と診断された。治療には THP-COP 療法を選択したところ，3 クール終了時点で完全寛解が得られた。

肝原発の悪性リンパ腫は比較的まれな疾患であり，その標準的治療はいまだ確立していない。本邦では外科的切除されているケースが多いが，本例では保存的治療で完全寛解に導くことができ，本疾患の取り扱いを考える上で貴重な症例であると思われる。

Key words：肝臓，腫瘍，非ホジキン悪性リンパ腫，化学療法，高齢者

（日老医誌 2003；40：65—68）

緒 言

肝臓原発悪性リンパ腫は文献報告が少なく¹⁾，治療的取り扱いもいまだ定まっていない。

われわれは心窩部痛で自覚された肝腫瘍に経皮的肝生検を行うことにより確定診断された肝原発非ホジキンリンパ腫（diffuse large B cell type）に対し，化学療法（THP-COP 療法）を施行したところ完全寛解に至った症例を経験したので，文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：65 歳，女性。

主訴：心窩部痛。

既往歴：30 歳代に虫垂炎ならびに腸閉塞での手術歴あり。1996 年から高血圧にて近医で加療中。

現病歴：2001 年 11 月 12 日未明に心窩部痛を訴えて受診した。famotidine の投与を受けて帰宅したが，その後も痛みが軽減しないので再診した。胃内視鏡では異常がなかったが，腹部超音波検査で肝臓部に大きさ約 4×3cm の腫瘍が周囲との境界が明瞭な低エコー域として認められたため（Fig. 1），精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 149cm，体重 40kg，体温 36.4℃，血圧 150/102mmHg，脈拍 76/分・整。表在リンパ節は触れず。肝臓および脾臓を触れず。心窩部に圧痛を認めるが腫瘍は触知せず。

Fig. 1 The presence of a tumor mass in the liver was noticed by ultrasonography as a distinct hypo-echoic area.

Table Laboratory data

WBC	5,800 / μ l	BUN	8.7 mg/dl
RBC	401×10^4 / μ l	CRE	0.58 mg/dl
Hb	12.7 g/dl	UA	3.6 mg/dl
Plt	24.9×10^4 / μ l	T. Chol	266 mg/dl
TP	7.7 g/dl	TG	97 mg/dl
T. Bil	0.5 mg/dl	Amylase	81 mg/dl
GOT	37 IU/l	CRP	1.57 mg/dl
GPT	31 IU/l	AFP	2.3 ng/ml
ALP	786 IU/l	HBs-Ag	(-)
LDH	252 IU/l	HCV-Ab	(-)
γ -GTP	84 IU/l		
Na	139 mEq/l		
K	4.2 mEq/l		
Cl	103 mEq/l		

1) K. Takauchi, H. Kono, T. Ito：公立世羅中央病院内科

2) K. Zaima：同外科

3) S. Okumoto：広島大学医学部第二内科

受付日：2002. 5. 9，採用日：2002. 7. 17

Fig. 2 Observation of the changing sizes of the hepatic lymphoma by means of CT scanning
 A: On admission, showing a smooth and plane mass in the umbilical portion of the liver. B: 2 weeks after the administration, showing amazing growth of the tumor mass. C: After the first cycle of chemotherapy, showing remarkable reduction. D: CT scan after the third cycle (85 days after the administration), showing achievement of complete remission.

入院時検査所見：末梢血液に異常は認められなかった。肝機能はそれほど異常を示さず、アルカリホスファターゼ、LDH、 γ -GTP 値がやや上昇していただけであった。B、C 型肝炎ウイルススクリーニングは陰性で、 α フェトプロテインも正常域であった (Table)。

腹部 CT：CT では腫瘍は周囲との境界が明瞭で均一な低吸収域として描出され (Fig. 2A)，かつ腫瘍は肝臓部に孤発したものであることが確認された。

確定診断：超音波ならびに CT の画像的特徴から肝臓原発悪性リンパ腫の可能性が疑われたので²⁾³⁾，確定診断のために経皮針生検を施行した。腫瘍組織は大細胞性非ホジキンリンパ腫の像を示し (Fig. 3)，さらにおこなわれた免疫染色の結果 (LCA++，L26+，MB-1+，UCHL-1±，MT-1-，Ber-H2 (CD-30)-，AE1/AE3-，CAM 5.2-，EMA-，CEA8-，vimentin-，NSE-，chromogranin A-，S-100-，HMB-45-，AFP±) から，diffuse large B cell lymphoma と診断された。

なお悪性リンパ腫マーカーである血清可溶性 IL-2 レセプターを測定したところ 1,010U/ml (基準値 220~530) と上昇していた。病期分類のための全身的腫瘍検索を行ったが他の部位に腫瘍は認められず，肝臓原発の非ホジキンリンパ腫であると判明した。

臨床経過：初発症状の心窩部痛は数日以内に消失した。確定診断が得られた時点で初診から 2 週間が経過し

ており，再度 CT 検査を行ったところ腫瘍の増大が認められた (Fig. 2B)。腫瘍の部位と大きさから切除困難であると判断されたため，化学療法で腫瘍の縮小を図ることとした。THP-COP 療法⁴⁾⁵⁾ (THP 30mg/m² day1, CPA 500mg/m² day1, VCR 1mg/m², PSL 30mg/m² day1, 2, 3, 4 and 5) を全 6 回の予定で開始したところ，初回治療で腫瘍は著しい縮小を示し (Fig. 3C)，3 クール終了時 (第 85 病日) には腫瘍は消失し完全寛解となった。

Fig. 3 Specimen obtained by needle biopsy of the liver showing small blue cells proliferation in diffuse manner

た (Fig. 3D). その後残り3回の化学療法を予定通り施行し、寛解導入治療を終了した。化学療法に伴う副作用は毛髪の脱毛のみであった。また骨髄回復は良好で、G-CSFを用いることなく全クール21日間隔で化学療法が行われた。現在寛解してから5カ月が経過するが、再発は認められていない。

考 察

肝原発の悪性リンパ腫は世界的にみて報告数が少ない疾患であるが¹⁶⁾、わが国では学会報告も合わせると過去3年で50例近くの報告があり、これを世界的頻度と比べればやや多いと言えるかも知れない。

それでもやはり稀な疾患であるために、肝内腫瘍としてみつかったときに本疾患が疑われることは殆どなく、外科的切除された後に確定診断されていることが多い^{7)~9)}。

肝原発悪性リンパ腫には画像的特徴に関する知見がもたらされており²⁾³⁾¹⁰⁾、それによると超音波およびCTにおいて周囲肝組織との境界が明瞭で内部は均質な低エコー域あるいは低吸収域として描出されると述べられている。本例の超音波ならびにCT画像もまさにそのような特徴を示し、それは肝発生腫瘍として頻度の高い肝細胞癌、転移性肝癌あるいは肝血管腫などとは異なる印象を抱かせるものであった。そして先の画像診断に関する文献的知見から肝原発悪性リンパ腫の可能性も考慮して針生検を行ったところ、確定診断に至ったものである。

本疾患に対する治療であるが、これも症例が少ないために標準的取り扱いはいまだ定まっていない。わが国では先に述べたことから切除例が圧倒的に多く、化学療法単独での治験報告が非常に少ない⁶⁾¹¹⁾。ユニークなものでは肝細胞癌に行うのと同様の肝動注化学療法により長期寛解が得られた症例もある¹²⁾。肝原発非ホジキンリンパ腫の寛解率であるが、海外では本疾患24例の検討において完全寛解率83.3%という数字が示されており¹³⁾、国内でも外科的切除・化学療法いずれにおいても寛解したとの報告が多いが、進展予後不良例¹⁴⁾もみられる。

本例では外科的切除が難しいと判断されたことが化学療法を選択した理由であり、腫瘍をある程度縮小させてから外科的切除を行う予定であった。しかし化学療法が予想以上に効果を示して完全寛解に至り、結果的に患者への肉体的侵襲を与えずにすんだ。患者のコンプライアンスや骨髄機能など、化学療法を行う上で好条件に恵まれていたということもあるが、今回のケースはTHP-COP単独療法が、通常のリンパ節発生のリンパ腫同様肝原発リンパ腫に対しても標準的治療となり得る方向性

を示したものでないだろうか。無論本治療法の優位性を示すためには、今後より多くの症例で検討されなければならない。

寛解報告は比較的多い本疾患であるが、その長期的予後に関する情報もまた非常に少ない。2年あるいは3年と寛解が維持されている症例もあるが⁸⁾¹²⁾、完全寛解を3年以上維持した後、急性骨髄性転化により死亡した経過報告もみられる¹⁵⁾。本例については寛解の状態をできるだけ長く維持できるよう、今後通常のリンパ腫に対する場合と同様に強化維持療法を適宜行いながら、注意深くフォローしていきたいと考えている。

文 献

- 1) Ozet A, Caliskaner Z, Deveci S, Ozet G, Celasun B, Arpacı F, et al.: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Tumori* 2000; 86: 492—494.
- 2) Maher MM, McDermott SR, Fenlon HM, Conroy D, O'Keane JC, Carney DN, et al.: Imaging of primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Clin Radiol* 2001; 56: 295—301.
- 3) Sanders LM, Botet JF, Straus DJ, Ryan J, Filippa DA, Newhouse JH: CT of primary lymphoma of the liver. *Am J Roentgenol* 1989; 152 (5): 973—976.
- 4) Kitamura K, Takaku F: Pirarubicin, a novel derivative of doxorubicin. THP-COP therapy for non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Am J Clin Oncol* 1990; 13 (Suppl 1): 15—19.
- 5) Aoki S, Tsukada N, Nomoto N, Maruyama S, Takahashi M, Moriyama Y, et al.: Effect of pirarubicin for elderly patients with malignant lymphoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17: 465—470.
- 6) 植松周二, 井上純一, 荒木康之: 多発ニューロパチーを合併した肝原発悪性リンパ腫の1例 本邦報告例30例の文献的考察. *肝臓* 1993; 34: 758—764.
- 7) 吉田禎宏, 中田昭やす, 斎藤恒雄, 今富亨亮, 浅井晶子, 河野和弘ほか: 肝原発悪性リンパ腫の1切除例. *消化器外科* 2000; 23: 121—127.
- 8) 大槻憲一, 西尾和司, 中島祥介, 金廣裕道, 久永倫聖, 長尾美津男ほか: 肝原発悪性リンパ腫の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2000; 61: 2443—2448.
- 9) 静間 徹, 長谷川 潔, 橋本悦子, 唐澤英偉, 山内克巳, 林直諒ほか: 肝内小腫瘍として発見された肝原発悪性リンパ腫の1例. *肝臓* 2000; 41: 125—131.
- 10) Gazelle GS, Lee MJ, Hahn PF, Goldberg MA, Rafaat N, Mueller PR: US, CT, and MRI of primary and secondary liver lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 412—415.
- 11) 信岡 純, 石垣聖史, 平山 敦, 高田弘一, 佐藤 勉, 高山哲治: 肝原発悪性リンパ腫の1例. *日本消化器病学会雑誌* 1998; 95: 1254—1260.

- 12) 松本明子, 中西敏夫, 北本幹也, 山下善文, 片山紀彦, 梶山梧朗ほか: 肝動注化学療法にて3年間寛解状態の肝原発悪性リンパ腫の1例. 癌の臨床 1999:45:497—500.
- 13) Page RD, Romaguera JE, Osborne B, Medeiros LJ, Rodriguez J, North L, et al.: Primary hepatic lymphoma: favorable outcome after combination chemotherapy. Cancer 2001:92:2023—2029.
- 14) 久保圭子, 山崎隆弘, 安永 満: 肝原発が示唆されたstageIVの悪性リンパ腫の1例. 山口医学 1996:45:201—208.
- 15) Mohler M, Gutzler F, Kallinowski B, Goeser T, Stremmel W: Primary hepatic high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic hepatitis C infection. Dig Dis Sci 1997:42:2241—2245.

Abstract

A case of primary hepatic lymphoma successfully treated by THP-COP therapyKatsuhiko Takauchi¹⁾, Hidekazu Kono¹⁾, Tatsuya Ito¹⁾, Kazuo Zaima²⁾ and Satoshi Okumoto³⁾

A 65-year-old woman was admitted due to epigastralgia. The presence of a tumor mass in the umbilical portion of the liver was recognized by abdominal ultrasonography and computed tomography scan. Needle biopsy of the tumor showed non-Hodgkin's lymphoma (diffuse large B cell type) by histology and histoimmunology. She was treated by the THP-COP protocol, and complete remission was achieved after the third cycle.

Primary hepatic lymphoma is so infrequent that standard treatments are not established yet. Most cases of primary hepatic lymphoma are treated by surgical resection in Japan; however our conservative approach to remission is considered as very helpful for discussing how to treat primary hepatic lymphoma.

Key words: *Liver, Tumor, Non-Hodgkin's lymphoma, Chemotherapy, Elderly*
(Jpn J Geriatr 2003; 40: 65—68)

1) Department of Internal Medicine, Sera Chuo Public Hospital

2) Department of Surgery, Sera Chuo Public Hospital

3) The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine