T 細胞型胃原発悪性リンパ腫の 1 例

横浜市立大学医学部第 2 外科, 同 病理部*

間中 浩 国崎 主税 市川 靖史
金谷 洋 松村奈緒美 山岡 博之
嶋田 紘 中谷 行雄* 北村 均*

症例は食欲不振を主訴とした77歳の女性. 4 型胃癌の診断で当科に入院した. 上部消化管造影検査では胃の MC 領域に巨大な皺壁の肥厚を認めた. 上部消化管内視鏡検査では全周性の皺壁肥厚と白苔を伴う易出血性の潰瘍を認め, 生検から悪性リンパ腫(びまん性中細胞型)と診断された. N₄ SI stage II(Naqvi 分類)の診断で術前に cyclophosphamide , adriamycin , vincristine , prednisolone 療法(以下, CHOP 療法と略記)を 2 クール施行した. 化学療法後, 腫瘍の縮小傾向を認めたが腫瘍からの出血があったため平成 8 年 2 月 20 日胃全摘術, 脾臓合併切除術, D₂ 郭清を施行した. 根治度は C であった. 患者は術後 10 か月で全身リンパ節転移により死亡した. T 細胞型胃悪性リンパ腫の発生頻度はまれで, 化学療法が奏功しにくく, 治療方針も確立していない. 本疾患は有効な化学療法の確放が予後を改善すると考えられた.

Key words : chemotherapy for malignant gastric lymphoma, T-cell type of malignant gastric lymphoma

はじめに

T 細胞型悪性リンパ腫の予後は一般的に不良であるうに, 胃原発のものはまれで報告例が少なく, 治療方針が確立していないのが現状である^{1,2)}. 自験例は術前化学療法を施行し切除術を行った. その治療方針について文献的考察をまじえて報告する.

症 例

患者: 77 歳, 女性

主訴: 食欲不振

現病歴: 平成 7 年 8 月頃より食欲不振が出現した. 近医にて 4 型胃癌を疑われ, 平成 7 年 11 月 7 日, 当科に入院した. 生検で悪性リンパ腫(びまん性中細胞型)と診断された. 画像診断上, No. 16 リンパ節腫大と肝臓・脾臓への直接浸潤を認め, 病期は stage II(Naqvi)であった³⁾. Neoadjuvant chemotherapy のため当院血液内科に転科し, 12 月から CHOP 療法を 2 クール施行した. しかし, 腫瘍は縮小したものの, 腫瘍からの出血が持続したため, 平成 8 年 2 月 7 日当科に再入院した.

既往歴: 高血圧, 糖尿病にて内服治療中.

入院時現症: 眼球結膜に貧血を認めた. performans

status 2.

入院時検査所見: 末梢血液像で貧血(Hb 8.5g/dl)とリンパ球数の減少(WBC 9,100/mm³ , lym. 3.0%)を認めるほか, 腫瘍マーカーを含めた他の検査値に異常値は見られなかった. 栄養状態を示す Nutrition Risk Index (佐藤) は 41.4 であった.

画像所見: 胸部単純 X 線像では異常所見なし. 上部消化管造影 X 線像では MC 領域の大弯側を中心に皺壁の著明な肥厚を認めたが CHOP2 クール後は, M 領域の胃壁の伸展性が著しく不良になっているものの, C 領域の皺壁の肥厚が消失した(Fig. 1). 上部消化管内視鏡検査所見では胃角部より口側に皺壁の著明な肥厚と白苔を伴う易出血性の潰瘍を認めたが, CHOP2 クール後は, 皺壁の肥厚が減少した. 胃壁の伸展性は不良であった(Fig. 2). 腹部 computed tomography (CT) 検査所見では胃壁が全周性に肥厚し, 肝臓・脾臓との境界は不明瞭で, 深達度 SI と診断した. CHOP2 クール後は, 肝臓・脾臓との境界が明瞭化し, 深達度は SE と診断した. また, No. 16b₁ 傍大動脈リンパ節の腫大を認めた. 胃壁の厚さの比較によって求めた腫瘍の縮小率は 23% で, 化学療法の効果判定を no change (NC) とした(Fig. 3). 超音波内視鏡検査所見は, 化学療法前後ともに胃壁全体, 特に第 2 A 層の肥厚がみられた. ガリウムシンチグラフィ検査所見は, 胃に一致して集積

< 1999 年 3 月 31 日受理 > 別刷請求先: 間中 浩
〒236 0004 横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学医学部第 2 外科

Fig. 1 Upper gastrointestinal series. Thickened folds () in the MC area before CHOP were noticed (a) but these folds were not visualized despite poor compliance of the gastric wall (b)

Fig. 2 Gastrointestinal fiberscopy. There were large gastric ulcers with bleeding and thickened folds in the oral side from the angle before CHOP (a). After CHOP, the ulcers are present, but thickened folds are not observed (b)

Fig. 3 Abdominal CT. A thickened stomach wall is seen. The border between the stomach and liver, as well as the border between the stomach and pancreas were not clear before CHOP (a). After CHOP, the border became clear (b)

を認めたが、縦隔リンパ節転移を思わせる所見はなかった。

入院後経過：化学療法後も出血のコントロールができず、平成 8 年 2 月 20 日、切除術を施行した。

手術所見：胃は横隔膜、肝臓と炎症性に癒着していた。脾体部に直接浸潤していたため、胃全摘術・脾脾合併切除・D₂郭清を施行した。No. 16b 傍大動脈リンパ節の術中迅速診断は転移陽性であり、根治度は C となった⁴⁾。

切除標本：肉眼所見は MC 領域に巨大な皺壁と潰瘍を認めた。肛門側は幽門輪から 6cm 離れており、口側は食道胃接合部に接していた。胃壁は全体に 25～30

mm と肥厚していた (Fig. 4)。病理組織像は、HE 染色では、軽度のくびれを有する類円形の核と少量の好酸性胞体をもつ中型のリンパ球がびまん性に増殖・浸潤していた。免疫染色を行うと、L26, MB1, UCHL1 は陰性であったが MT1 は陽性であり、T 細胞型悪性リンパ腫と診断した (Fig. 5)。さらに切除したリンパ節のすべてに転移が見られ、脾臓への直接浸潤も確認された。

以上より術後診断は占居部位 MC、巨大皺壁型、腫瘍径 140×70mm、壁深達度 si (peritoneum pancreas)、

Fig. 4 Macroscopic appearance of the resected specimen shows large folds () and ulcers ()

腹膜播種 P_0 , 肝転移 H_0 , リンパ節転移 n_4 (No. 16b, 傍大動脈リンパ節), 遠隔転移 M_0 進行度 stage III (Naqvi), 郭清度 D_2 , 根治度 C であった⁴⁾. 術後化学療法は高齢で全身状態が思わしくなく施行できなかった. 患者は, 全身のリンパ節転移による全身状態悪化で術後10か月目に死亡した.

考 察

消化管原発悪性リンパ腫の診断基準として, Dawson⁵⁾は1) 表在性リンパ節を触知せず, 2) 胸部X線写真上縦隔リンパ節の腫大がなく, 3) 末梢血で白血球数や血液像が正常であり, 4) 開腹時消化管に病巣があり, リンパ節腫大がその近傍に限られており, 5) 肝脾に腫瘍がない, としている. また, 胃原発悪性リンパ腫の診断基準として島田ら⁶⁾は 腫瘍が明らかに胃を主体として腹腔内に限局し, 臨床所見や血液学的データ, 画像所見などから総合的に判断し, 全身性の悪性リンパ腫を否定できることとしている. 自験例は両者の基準に矛盾せず胃原発と考えた. 胃原発悪性リンパ腫は, 胃悪性腫瘍手術例のうち約1%であり³⁾, そのうちT細胞型の頻度はきわめてまれである. 過去10年間に本邦で報告されている胃原発T細胞型悪性リンパ腫は, 検索しえた範囲では自験例を含め15例であった (Table 1)⁷⁾⁻²⁰⁾. 平均年齢は57.6歳, 性差はなく, 占居部位はM領域が多く, LSG分類での組織型による頻度に差はなかった. わが国では非Hodgkinリンパ腫はT細胞型が多いが, HTLV-1 (human T-lymphotrophic virus) 感染による adult T-cell leukemia and lymphoma (以下, ATLL と略記) が多かったためである²¹⁾. 消化管原発のものについては HTLV-1 による T細胞型悪性リンパ腫の頻度は多くないとされているが²²⁾, 記載のあった10例のうち7例ではその抗体が陽性であっ

Fig. 5 Immunohistologically, MT-1 positive cells were detected () (a). However, no L-26 positive cells are observed (b) ($\times 400$)

た. 治療法は切除のみ9例, 切除術後化学療法の併用4例, 化学療法のみ3例であった. 転帰は記載のあった9例では, 1年生存率が50.8%, 2年生存率が0%だった.

病期分類の Naqvi 分類³⁾を用いると, 自験例は, 化学療法前では隣接臓器に浸潤しているため stage III となったが, 化学療法後では, 浸潤がなくなったため stage II と判定し, 化学療法による効果があったものと判断した. 今回, 化学療法前後の上部消化管X線造影像の変化から, 腫瘍は増殖していると判定され, CT所見と比べ矛盾した. この相違は, 化学療法により腫瘍が壊死した後に線維化が起こり胃壁の伸展性が著しく不良になったためと推察した. したがって, 今回は胃癌取扱い規約⁴⁾で示された 腫瘍の縮小率を造影所見から求める方法では効果判定が困難であり, CTで同一スライス上で胃壁の厚みを比較する方法で求めた.

胃悪性リンパ腫の治療方針に関しては, 胃内の病変の進展度診断が困難であることから胃全摘が原則であるとする報告²³⁾や, リンパ節転移が多いことから D_2 郭清を標準術式とすべきとの切除中心の考え, さらには進行度に応じて化学療法を積極的に考慮すべきとの立場もある²⁴⁾. 教室では悪性リンパ腫の治療方針を

Table 1 Reported cases of T-cell malignant gastric lymphoma in Japan (1987 - 1996)

Author	year	sex	age	location	classification * ₁	Histology	ATL * ₂	treatment	outcome
Ohno ⁷⁾	1988	M	52	M					dead (9 months)
Nozawa ⁸⁾	1989	M	58	M	2	diffuse large	-	operation	alive (12 months)
Kojima ⁹⁾	1990	F	42	M	4	diffuse pleomorphic	+	operation	alive (24 months)
Shiraishi ¹⁰⁾	1990	M	61	MC	4	mixed	+	operation, chemotherapy	dead (3 months)
Kishima ¹¹⁾	1991	M	68				+	chemotherapy	
Kishima ¹¹⁾	1991	M	57	C			+	chemotherapy	
Yokoyama ¹²⁾	1991	F	42	A	4		+	chemotherapy	
Aoshima ¹³⁾	1991	F	50	A		diffuse mixed	+	chemotherapy	dead (7 months)
Shimada ¹⁴⁾	1991	F	59	A	4			operation	
Masamune ¹⁵⁾	1992	F	43	M	1	diffuse medium	-	operation	alive (24 months)
Murakawa ¹⁶⁾	1992	M	73	MA		diffuse immunoblastic		chemotherapy	dead
Watanabe ¹⁷⁾	1993	F	64	C	4	diffuse mixed		operation, chemotherapy	dead (5 months)
Nakazawa ¹⁸⁾	1993	M	46	M		diffuse large		operation, chemotherapy	alive (20 months)
Osada ¹⁹⁾	1995	M	75	M		diffuse large		chemotherapy	
Author	1996	F	77	MC	5	diffuse medium	-	operation, chemotherapy	dead (10 months)

*₁ Snaw's Classification of gastric lymphoma²⁰⁾*₂ adult T-cell leukemia virus

Naqvi 分類の病期を参考にして決定している。すなわち、切除で治癒が期待できる stage I は胃切除、D₂郭清を行う。一方、より進行している stage II、III には、術前化学療法を施行した後胃全摘術、D₂郭清を行い術後化学療法を施行する。Stage IV には、化学療法主体の治療を行うこととしている。自験例はこれに準じて CHOP 療法後、切除術を施行した。術後化学療法は、高齢で全身状態も思わしくなく施行できなかった。高木ら²⁵⁾の報告によると、胃悪性リンパ腫の治療は、D₂郭清を伴う胃切除術を行い、術後化学療法を併用することによって再発までの期間を延長させることができると述べている。白石ら¹⁰⁾の報告した T 細胞型胃悪性リンパ腫の 1 例でも、術後 39 日より VCAP (vincristin, cyclophosphamide, adriamycin, prednisolone) 療法を施行し、手術時に残留したと思われるリンパ節と思われる腫瘍陰影が画像診断上消失したという報告がある。悪性リンパ腫に対する化学療法の有効性については、B 細胞型は complete response (CR) 率が 81% と効果が高いものの、T 細胞型の有効率は 64% と、化学療法の効果は低い²²⁾。一般に、悪性リンパ腫の予後不良因子は、1) リンパ節病変 3 か所以上、2) 節外病

変の存在、3) 腫瘍の大きさ 10cm 以上、4) 年齢 60 歳以上、5) performance status 2 ~ 4、6) LDH 500IU/l 以上、7) T 細胞型、8) 白血化、である²¹⁾。自験例は、1) 3) 4) 5) 7) を満たし、予後は不良といえる。B 細胞型胃原発悪性リンパ腫の 5 年生存率は 70%²³⁾と比較すると、T 細胞型の 2 年生存率 0% という治療成績は極めて不良である。

今後 T 細胞型に対する有効な化学療法の確立が予後を改善するのに重要と思われた。

文 献

- 1) 安部雅夫, 岡本 堯, 本橋久彦ほか: 胃悪性リンパ腫手術例の検討。日消外会誌 21: 20-25, 1988
- 2) 白川 茂: 悪性リンパ腫。診断と治療。日内会誌 78: 1550-1554, 1989
- 3) Naqvi MS, Burrows L, Kark AE: Lymphoma of the gastrointestinal tract: Prognostic guides based on 162 cases. Ann Surg 170: 221-231, 1969
- 4) 胃癌研究会編: 外科・病理・胃癌取り扱い規約。第 12 版。金原出版、東京、1993
- 5) Dawson IMP, Cornes JS, Morson BC: Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract. Br J Surg 49: 80-89, 1961
- 6) 島田悦司, 加藤道男, 船坂真理ほか: 胃原発悪性リ

- ンパ腫の外科治療についての検討 . 日消外会誌 21 : 2355 2361, 1988
- 7) 大野康治, 林 祥剛, 毛利 昇ほか: 胃原発 T-cell type の悪性リンパ腫の 1 剖検例(抄録). 日病理会誌 77 : 224, 1988
- 8) 野沢佳弘, 望月 衛, 森村 豊ほか: 胃原発 T 細胞性胃悪性リンパ腫の 1 例 . 病理と臨 7 : 239 243, 1990
- 9) 小島英明, 横山和典, 西部 学ほか: 胃原発 T-cell lymphoma の 1 手術例(速報) . 病院病理 8 : 43, 1990
- 10) 白石恭史, 田中 聰, 前場隆志ほか: ヘルパー T 細胞性胃悪性リンパ腫の 1 症例 . 日消外会誌 23 : 1872 1876, 1990
- 11) 貴島文雄, 夏越祥次, 増満雅子ほか: T 細胞性胃悪性リンパ腫の 2 症例(抄録) . 日消病会誌 88 : 2326, 1991
- 12) 横山和典, 城下紀幸, 土田敏之ほか: 胃に原発した抗 HTLV-1 抗体陽性悪性リンパ腫の一例(抄録) . 日消病会誌 88 : 2326, 1991
- 13) 青島真一郎, 政信太郎, 橋本修治ほか: T 細胞型悪性リンパ腫の 1 例(抄録) . 日癌治療会誌 25 : 739, 1991
- 14) 島田篤子, 宮城和史, 大田 治ほか: 胃原発 T 細胞性悪性リンパ腫の 1 例 . 沖縄医会誌 28 : 45 47, 1991
- 15) 正宗 淳, 緑川浩資, 佐竹賢三ほか: 橋本病の経過中に発見された胃原発 T 細胞性悪性リンパ腫の 1 例 . Gastroenterol Endosc 34 : 2367 2372, 1992
- 16) 村川康子, 石岡干加史, 横山明子ほか: 好中球著明増多を伴った胃原発 T 細胞性悪性リンパ腫症例におけるサイトカインの検討(抄録) . 臨血 33 : 1472, 1992
- 17) 渡辺正秀, 羽田 悟: T 細胞性が疑われた Ki-1 陽性胃悪性リンパ腫の 1 例(抄録) . 日癌会52回総会記 : 524, 1993
- 18) 中澤正樹, 飯田龍一, 小俣好作ほか: 胃の T 細胞悪性リンパ腫(抄録) . 臨血 34 : 1274, 1993
- 19) 長田真二, 田中千凱, 伊藤隆夫ほか: T 細胞性胃悪性リンパ腫の 1 例 . 癌の臨 41 : 1644 1648, 1995
- 20) 佐野量造: 胃の肉腫および良性粘膜下腫瘍 . 胃疾患の臨床病理 . 医学書院, 東京, 1974, p257 269
- 21) 堀内 篤: 悪性リンパ腫 . 上田英雄, 竹内重五郎, 杉本恒明編 . 内科学 . 第 5 版 . 朝倉書店 . 東京 . 1992, p1689 1697
- 22) 中村敬夫: 胃腸管悪性リンパ腫の臨床病理学的並びに免疫組織学的検討 . 日消病会誌 79 : 2216 2225, 1982
- 23) 佐野 武, 片井 均, 笹子三津留ほか: 胃悪性リンパ腫の治療方針 . 消外 19 : 63 67, 1996
- 24) 中野祐往, 堀越 昇: 胃悪性リンパ腫の化学療法 . 消外 19 : 75 79, 1996
- 25) 高木敏之, 小黒昌夫, 馬島 尚ほか: 胃原発性悪性リンパ腫 胃切除後の化学療法と予後についての文献的考察 . 癌の臨 26 : 353 360, 1980

A Case of Primary Gastric T-cell Malignant Lymphoma

Hiroshi Manaka, Chikara Kunisaki, Yasushi Ichikawa, Hiroshi Kanaya, Naomi Matsumura,
Hiroyuki Yamaoka, Hiroshi Shimada, Yukio Nakatani* and Hitoshi Kitamura*
2nd Department of Surgery and Department of Pathology*, Yokohama City University

A 77-year-old female with a chief complaint of anorexia was admitted to our hospital with a diagnosis of type 4 gastric cancer. Gastroenterologic evaluations revealed giant folds with ulcers in the upper and middle third of the stomach, and histologic study revealed diffuse medium-sized cell type malignant lymphoma, T cell type. Chemotherapy with CHOP was administered two times prior to surgery with a diagnosis of Stage III (Naqvi). The patient underwent total gastrectomy, and pancreateosplenectomy with D₂ lymph node dissection, which resulted in curability C. She died of lymph node metastasis 10 months later. T-cell type malignant lymphoma of the stomach is rare and complete remission is difficult to achieve. Establishment of an effective chemotherapy protocol is urgently needed for T cell type malignant lymphoma of the stomach.

Reprint requests : Hiroshi Manaka Second Department of Surgery, Yokohama City University
3 9 Fukuura, Kanagawa-ku, Yokohama, 236 0004 JAPAN