症 例

特殊な進展形式を呈した下行結腸癌と悪性リンパ腫衝突腫瘍の1例

北九州総合病院総合外科¹⁾, 同 病理診断科²⁾

豊 福 篤 志¹⁾ 伊 波 悠 吾¹⁾ 是 枝 侑 希¹⁾ 吉 田 昂 平¹⁾
日 暮 愛一郎¹⁾ 笹 栗 毅 和²⁾ 永 田 直 幹¹⁾

症例は85歳、女性。2019年10月、左顎下のリンパ節腫大を主訴とし、精査目的で当院形成外科に紹介受診。切除生検による病理診断の結果、悪性リンパ腫の診断となった。また、入院時に貧血を指摘され、精査の結果、同時性下行結腸癌の疑いの診断となり、後者の手術目的で総合外科へ紹介。11月、腹腔鏡下左半結腸切除術+D3 リンパ節郭清術を施行した。切除標本の病理診断の結果、病変は中分化型管状腺癌（深達度T3）と漿膜下層の悪性リンパ腫の衝突腫瘍を形成しており、非常に稀なことに悪性リンパ腫の一部は腺癌を取り囲むような伸展形式を呈していた。郭清した所属リンパ節には腺癌の転移は認められなかったが、悪性リンパ腫細胞の増生を伴っていた。術後、悪性リンパ腫に対して全身化学療法を施行し、完全寛解となったが、5月に中枢病変が出現。緩和的放射線治療を施行し、2020年8月の時点で中枢神経症状も安定している。

索引用語：大腸癌、悪性リンパ腫、衝突腫瘍

緒 言

本邦における大腸悪性リンパ腫の頻度は、大腸悪性腫瘍の0.65%¹⁾と低率である。とりわけ上皮性腫瘍である腺癌との衝突は非常に稀であり、今回、MEDLINE 検索する限りでは、1960年にCornes²⁾が初めて直腸に発生したlymphocytic lymphosarcomaと腺癌の衝突腫瘍を報告し、以後わずか18例しか報告されていない。今回われわれは、下行結腸癌疑いの診断で腹腔鏡下手術を施行し、切除標本の病理診断の結果、悪性リンパ腫の衝突を認めた。さらに、悪性リンパ腫の一部は腺癌を取り囲むような伸展形式を呈していた非常に稀な症例を経験し、その発生のメカニズムに関して、文献の考察に加え病理学的かつ分子生物学的な考察を加えて報告する。

症 例

症例：85歳、女性。

主訴：左顎下リンパ節腫大。

既往歴：75歳時；子宮脱の手術。

家族歴：悪性疾患を含め特記事項なし。

内服歴：なし。

社会生活歴：喫煙；なし、飲酒；なし。

現病歴：発症時期は不明であるが、左顎下のリンパ節が腫大し、疼痛を伴うようになってきたため、近医を受診。精査目的で2019年10月に当院形成外科へ紹介となった。入院時の血液検査で貧血を指摘され、消化管スクリーニングを施行し、下行結腸癌疑いの診断となり、同年11月に総合外科へ紹介、手術目的で入院となった。

入院時現症：身長147cm、体重48kg、BMI 22、意識清明、体温36.4度、血圧118/70mmHg、脈拍65bpm、眼瞼結膜貧血軽度あり、眼球結膜黄疸なし。顔面；左顎下に拇指等大の疼痛を伴う発赤した腫瘤を認めた（Fig. 1a）。腹部；平坦で軟らかく腸蠕動音は正常、圧痛なく腫瘤も触知しなかった。

血液検査所見：LDHは442IU/L、sIL-2Rは5,056U/MLと上昇を認めた。また、Hb 9.8g/dlと低下していたが、CEA、CA19-9は正常範囲であった（Table 1）。

頭部-頸部単純CT所見：両側頸部に累々とした多数の腫大したリンパ節が認められる（Fig. 1b）。悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患が疑われた。

胸部-骨盤部造影CT所見：右腋窩リンパ節、両側鎖骨上窩リンパ節にそれぞれ腫大を認め、腹部傍大動

2020年9月14日受付 2020年12月23日採用

〈所属施設住所〉

〒802-8517 北九州市小倉北区東城野町1-1

Fig. 1 来院時顔面所見と頭部-頸部単純CT所見

- a : 左顎下に拇指等大の疼痛を伴う発赤した腫瘍（白矢印）を認めた。
 b : 両側頸部に累々とした多数の腫大したリンパ節（黒矢印）を認めた。

Table 1 初診時血液検査所見

T.Prot	6.9 g/dl	Na	136 mEq/L	WBC	6,300 / μ l
ALB	3.3 g/dl	K	4.5 mEq/L	Hb	9.8 g/dl
T.Bil	0.47 mg/dl	Cl	102 mEq/L	PLT	22.5 $\times 10^4$ / μ l
AST	19 IU/L	Ca	9.0 Mg/dl	MCV	79 fl
ALT	9 IU/L	IgG	1,688 mg/dl	MCH	25.3 pg
γ -GTP	8 IU/L	IgA	272 mg/dl	MCHC	31.8 g/dl
LDH	442 IU/L	IgM	99 mg/dl	PT	98 %
AMY	33 IU/L	CEA	2.9 ng/ml	PT-INR	1.01
BUN	17.8 mg/dl	CA19-9	13.8 U/ml	D-dimer	1.8 μ g/ml
CRE	0.60 mg/dl	sIL-2R	5,056 U/ML		

脈リンパ節 (Fig. 2a), 両側特に右鼠径リンパ節 (Fig. 2b) も同様に累々と腫脹しており, 同様にリンパ増殖性疾患が疑われた. また, 下行結腸に不整な壁肥厚および漿膜周囲脂肪組織濃度上昇が認められ (Fig. 2c), 周囲リンパ節腫大もあり, 同部は下行結腸癌の可能性が示唆された.

下部消化管内視鏡検査: 下行結腸に全周性の腫瘍性病変を認め, 内視鏡は通過できなかった (Fig. 2d).

切除生検 (左顎下腫瘍) と内視鏡生検 (下行結腸病変) の病理組織学的検査所見: 左顎下腫瘍に関しては, 表皮から真皮深層にかけて血管中心性あるいは散在性に粗大なクロマチンを有する大型異型リンパ球様細胞が増殖していた. 異型細胞はCD20(+), CD3(-), CD10(-), bcl2(+), bcl6(+), MUM1(+) の特徴

を呈しており, diffuse large B-cell lymphoma (以下, DLBCLと略す), non-germinal center B-cell-like (non-GCB) type の診断であった.

下行結腸病変に関しては, 異型腺管構造が認められたが, 良性悪性の正確な評価はできなかった.

以上の所見により下行結腸腫瘍に関しては, 癌の確定診断には至らなかったものの, 画像所見と病理所見にて下行結腸癌を強く疑い, また Ann Arbor 分類Ⅲ期, Lugano 分類 (2014) Ⅲ期の悪性リンパ腫の重複腫瘍と診断し, 悪性リンパ腫の全身化学療法を念頭に入れ, 最初に下行結腸癌疑い病変に対する手術の方針となり, 2019年12月に手術を施行した.

手術所見: 全身麻酔下で碎石位とし, 5 ポートでの腹腔鏡手術を施行 (Fig. 3a). 肝転移や腹膜播種を認

Fig. 2 胸部-骨盤部造影CT所見と下部消化管内視鏡検査

- a : 右腋窩リンパ節, 両側鎖骨上窩リンパ節にそれぞれ腫大を認め (図は省略), 腹部傍大動脈リンパ節 (白矢頭) も累々とした多数の腫大したリンパ節腫大を認めた.
 b : 両側特に右鼠径リンパ節 (黒矢頭) も同様に累々と腫大していた.
 c : 下行結腸に不整な壁肥厚および漿膜周囲脂肪組織濃度上昇を認め (白矢印), 周囲リンパ節腫大もあり, 下行結腸癌の可能性を指摘された.
 d : 下行結腸に全周性の腫瘍性病変を認め, 内視鏡は通過できなかった.

めなかった. 下行結腸の病変は脾彎曲部近傍に約 7 cm 大の硬い腫瘍として確認され, 漿膜面の血管新生を認めていた (Fig. 3b). 腫瘍は中結腸動脈の左枝と左結腸動脈の両者が栄養動脈となっており, 共に根部で結紮切離し, complete mesocolic excision を施行. 頭側からのアプローチでは腫瘍の背側は左腎の腎周囲脂肪組織への浸潤の可能性あり, これを en bloc resection することとし, 左腎被膜が露出する層で腫瘍背側の剥離を行った (Fig. 3c). 病変の切離は口側, 肛門側共に 10 cm の safety margin を取った. 切離と吻合は機能的端々吻合とした. 手術時間は 3 時間 58 分で, 出血量は 30 ml であった.

切除標本肉眼所見: 病変は腸管軸方向に約 7 cm の

長さで存在し, 全周性で, 不明瞭な周堤を伴う白色調の潰瘍性病変であった (Fig. 4a). 病変部を腸管軸方向に 5 mm 間隔でスライスしたその中央部近傍を Fig. 4b に示す. その剖面では潰瘍形成を示す腺癌病変直下の漿膜下層に 5 mm 程度の褐色調の腫瘍性病変 (白矢頭) を認めた. また, 別の中央部近傍のスライスでも同様に 7 mm 程度の褐色調の腫瘍性病変を漿膜下層に認めた (Fig. は省略).

病理組織学的所見: 白色調の病変においては, 腫大核を有する腫瘍細胞が融合管状に増殖し, 壊死を伴っていた. 腫瘍は漿膜下層まで浸潤しており, 中分化型管状腺癌であった (Fig. 4c). 漿膜下層の褐色調の病変は, N/C 比の高い大型核を有する CD20 陽性腫瘍細胞

Fig. 3 手術所見

a : 5 ポートでの腹腔鏡手術を施行.

b : 下行結腸の病変は脾彎曲部近傍に約 7 cm 大の硬い腫瘍として確認され、漿膜面の血管新生を認めていた (黒矢頭).

c : 腫瘍の背側は左腎の腎周囲脂肪組織への浸潤の可能性あり、これを en bloc resection することとし、左腎被膜が露出する層で腫瘍背側の剥離を行った (白矢頭).

胞のびまん性増殖であった (Fig. 4d, 白矢頭). また, CD20陽性腫瘍細胞は, 中分化型管状腺癌内に浸潤性に増殖しており, 腺管構造を取り囲む様な増殖パターンを示していた (Fig. 4e, f, 黒矢頭). 免疫染色では, それらの腫瘍細胞は AE1/AE3(-), CD3(-), CD20(+) で, DLBCL の診断となった. Tumor-infiltrating lymphocytes (以下, TILs と略す) の関与を探索すべく, CD3 免疫染色を行ったところ, 漿膜側から CD3 陽性リンパ球が中分化型管状腺癌の間質に浸潤している像が示された (Fig. 4g). さらに, 腫瘍ウイルスである Epstein-Barr virus (以下, EBV と略す) 感染を調査するために, EBER-1 (EBV-encoded small RNA) in situ hybridization 染色を施行したが, 中分化型管状腺癌, DLBCL 共に陰性であった (Fig. は省略). また, 郭清した 25 個の所属リンパ節に腺癌の転移は認めなかったが, そのうち 12 個に悪性リンパ腫細胞の増生を認めた.

術後経過および退院後経過: 術後経過は順調であり, 術後 8 日目に悪性リンパ腫の化学療法目的で血液内科に転科となった. 術後, 悪性リンパ腫に対して R-THP-COP 療法を 6 コース施行し, 完全寛解となったが, 2020 年 5 月に呂律不良が出現した. PET-CT にて左前頭葉に SUVmax=19.01 (1hr), 16.7 (2hr) の

FDG の異常集積を認め, 悪性リンパ腫の中樞病変と診断した. 緩和的放射線治療 (1 回 3Gy, 合計 39Gy) を施行し, 中枢神経症状も寛解した. 現在, 外来フォローアップ中であるが, 下行結腸癌に対しては術後 9 カ月経過した時点で再発なく経過している.

考 察

重複癌は 1889 年に Billroth³⁾ により初めて報告されたが, 現在は 1932 年に提唱された Warren と Gates の基準, すなわち「各腫瘍が一定の悪性像を有し, 相互に離れた発生部位であり, 一方の腫瘍が他方の転移でないもの」の定義が広く用いられている⁴⁾. また, 重複癌と混同されやすい用語に多発癌, 多重癌がある. 同一臓器に原発性の癌腫が 2 個以上発生したものを『多発癌』, 異なる臓器にそれぞれ原発性の癌腫が発生したものを『重複癌』, 多発癌と重複癌を包括する用語として『多重癌』を用いることが一般的である. そして, 多発癌の特殊型として衝突癌がある. 本症例の場合, 大腸という同一臓器に発生した『多発癌』でもあるが, 悪性リンパ腫は大腸以外にも同時に顎下リンパ節, 大動脈周囲リンパ節, 鼠経リンパ節にも存在している点では『重複癌』でもある. 大腸癌取扱い規約第 9 版でも記載されているように多発癌と重複癌が共に発生した例は『多発・重複癌』とすると定義され,

Fig. 4 切除標本肉眼所見と病理組織学的所見

a : 病変は腸管軸方向に約7cmの長さで存在し、全周性で、不明瞭な周堤を伴う白色調の潰瘍性病変であった。b : 潰瘍形成を示す腺癌病変直下の漿膜下層に褐色調の腫瘍性病変（白矢頭）を認めた。中分化型腺癌内に浸潤するCD20陽性腫瘍細胞（黒矢頭）。右上部の挿入写真はその拡大像。c : 白色調の病変は漿膜下層まで浸潤する中分化型管状腺癌であり、漿膜下層に褐色調の腫瘍性病変はN/C比の高い大型核を有する腫瘍細胞のびまん性増殖（白矢頭）を示していた（H.E.染色、ルーペ像）。d : 漿膜下層に褐色調の腫瘍性病変（白矢頭）はCD20陽性であり、また同様のCD20陽性腫瘍細胞は腺癌内に浸潤性に増殖していた（黒矢頭）（CD20免疫染色、ルーペ像）。e : cの白枠の弱拡大像であるが、腺管構造の間質に大型核を有する腫瘍細胞のびまん性増殖を認めた（H.E.染色、 $\times 40$ ）（上が管腔側、下が漿膜側）。f : dの白枠の弱拡大像であるが、CD20陽性腫瘍細胞は腺管構造を取り囲む様な増殖パターンを示していた（CD20免疫染色、 $\times 40$ ）。g : e, fと同じスライスでCD3免疫染色した像。漿膜側からCD3陽性細胞が腺管構造の増生する間質に浸潤している像が示された（CD3免疫染色、 $\times 40$ ）。h : e-gをcompositeさせ、腺管構造を取り巻くCD20陽性腫瘍細胞、そしてCD3陽性細胞の交錯像を示した（ $\times 40$ ）。

Table 2 大腸癌と悪性リンパ腫の衝突腫瘍の報告例

No.	発行年	報告者	年齢	性別	衝突部位	癌の病期	MLの組織型	大腸以外のML	EBV	化学療法	生存期間	死因
1	1960	Cornes ²⁾	63	男	直腸	pT3N0M0	LL	なし	NA	NA	NA	
2	1979	Kalishman ¹²⁾	87	男	上行結腸	pT1N0M0	histiocytic lymphoma	なし	NA	NA	NA	
3	1985	森谷 ¹³⁾	51	男	盲腸	記載なし	diffuse large BCL	なし	NA	MLに	5 カ月死亡	ML
4	1987	相谷 ¹⁴⁾	59	男	横行結腸	NA	diffuse large BCL	NA	NA	NA	生存	
5	1990	Chazouillères ¹⁵⁾	56	女	直腸	NA	lymphoma	NA	NA	NA	NA	
6	2003	Mannweiler ¹⁶⁾	73	男	直腸	pT2N0M0	T-cell lymphoma	記載なし	NA	NA	NA	
7	2003	Padmanabhan ¹⁷⁾	85	男	盲腸	pT3N0M0	mantle cell lymphoma	脾臓	NA	NA	1 カ月死亡	大動脈瘤
8	2004	湊 ⁸⁾	80	男	上行結腸	pT2N0M0	diffuse large BCL	なし	NA	NA	5 カ月死亡	肺炎
9	2010	Eshra ¹⁸⁾	67	男	上行結腸	pTXN0M0	marginal zone	なし	NA	癌に対する	生存	
10	2010	Sasaki ¹⁰⁾	62	男	盲腸	pT3N0M0	FL	十二指腸	NA	MLと癌に	生存	
11	2010	所 ⁹⁾	70	男	直腸	pT3N0M0	diffuse large BCL	腎臓	NA	なし	23日死亡	肺炎
12	2011	Shigeno ¹¹⁾	76	女	回盲部	pT3N1M0	diffuse large BCL	なし	NA	NA	5 カ月死亡	ML
13	2011	Chang ¹⁹⁾	86	男	回盲部	記載なし	diffuse large BCL	頭蓋底骨	あり	NA	NA	
14	2011	Dev ²⁰⁾	68	女	上行結腸	記載なし	MALT	なし	NA	NA	2 カ月生存	
15	2014	Lin ²¹⁾	81	男	S状結腸	pT3N1M1 (Lung)	low-grade BCL	脾臓	NA	癌に	2 年生存	
16	2014	Velu ²²⁾	43	女	盲腸	pT3N1M0	MALT	なし	NA	なし	6 カ月生存	
17	2015	Yu ²³⁾	86	男	下行結腸	pT2NXM0	low-grade BCL	なし	あり	なし	6 カ月生存	
18	2016	Kus ²⁴⁾	73	男	盲腸	T3N1M0	low-grade FL	なし	NA	癌に	6 カ月死亡	ML
19	2021	本症例	85	女	下行結腸	T3N0M0	diffuse large BCL	全身リンパ節	なし	MLに	6 カ月生存	

ML : malignant lymphoma, LL : lymphocytic lymphosarcoma, BCL : B-cell lymphoma, FL : follicular lymphoma, NA : not available (記載なし).

本症例はその特殊型としての『衝突癌 (衝突腫瘍)』にあたと捉えている。また、1919年のMeyerの定義⁵⁾によると、衝突癌とは同一部位で無関係に発生した二つ以上の腫瘍が互いに接するあるいは一部互いに浸潤して衝突したものとされる。さらに、1980年にはSpagnoloの診断基準⁶⁾として、①二つの異なる組織型の分布が明瞭に区別できる、②隣接部位でも各々の組織型が識別できる、③衝突部位では両成分が混在、もしくは両成分の移行帯部分が混在してもよいという条件が挙げられている。

岩崎ら⁷⁾が本邦での『衝突癌』を臓器別で検索したところ、肺が最も多く、続いて胃が多かった。悪性リンパ腫との衝突癌は稀であり、われわれが医学中央雑誌 (1983年1月～2020年6月) にて検索しえた限りでは、合計20例のみであり、衝突癌の内訳は胃癌が11症例で最も多く、続いて大腸癌が4症例^{8)～11)}、膀胱癌2症例、肺癌1症例、鼻腔癌1症例、皮膚癌1症例であった。

今回われわれは、悪性リンパ腫と大腸癌の衝突腫瘍を経験したが、医学中央雑誌 (1983年1月～2020年6月、会議録を除く) において『大腸癌』『悪性リンパ腫』『衝突腫瘍』をキーワードとして検索し、さらにMEDLINE検索 (全年検索) で『colon cancer』『rectal cancer』『malignant lymphoma』『collision tumor』をキーワードとして検索したところ、これまでわずか18症例^{2)8)～24)}の報告のみであり、本症例を加えるとわ

ずか19症例であった。この19症例をTable 2に示す。患者年齢の中央値が73歳 (43-87歳)、男:女=14:5、発症部位別では右側結腸が12例、左側結腸3例、直腸4例であり、右側結腸、特に盲腸、上行結腸に頻度が高く、合計11例全体の58%を占めていた。悪性リンパ腫の組織型としてはdiffuse large B-cell lymphomaが最も多く7症例であった。大腸癌の壁深達度が判明している13症例中、T3が9症例 (69%)、T2が3症例 (23%)、T1が1症例 (8%) であった。福田ら²⁵⁾は胃癌と悪性リンパ腫の本邦報告26症例を総括し、胃癌において壁深達度が判明している20症例中、T3-T4が6症例 (30%)、T2が4症例 (20%)、T1-T0が1症例 (50%) であったとしており、癌と悪性リンパ腫の衝突腫瘍においては、大腸の方が胃よりもより進行した症例が多かった。また、19症例中14症例が予後判明しており、6症例が死亡、死因は悪性リンパ腫の進行が3症例、肺炎が2症例、大動脈瘤破裂が1症例であり、大腸癌の進行で死亡した症例はなかった。14症例のうち、術後の最終生存確認期間が判明している11症例の生存曲線をFig. 5に示す。生存期間の中央値は180日 (95%信頼区間: 30-NA日) であり、1年生存率が40.9% (95%信頼区間: 12.7-67.9%) であった。国立がん研究センターが提供する、がん情報サービス²⁶⁾による1997年-1999年に登録された本邦における全ステージにおける大腸癌患者の5年生存率は、結腸癌で68.9%、直腸肛門癌で65.2%であり、また全ステ

Fig. 5 大腸癌と悪性リンパ腫の衝突腫瘍の生存曲線

ージにおける悪性リンパ腫の5年生存率は、49.9%であったことを考えると、大腸癌と悪性リンパ腫衝突腫瘍は1年生存率で本邦の5年生存率を下回っており、予後不良であると思われた。予後に関して、これまでの文献をレビューしてみるとSasakiら¹⁰⁾は盲腸に発生したStage IV follicular lymphomaとStage IIの腺癌の衝突腫瘍を報告し、前者に対して6コースのcyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone regimen with rituximab (R-CHOP)にて完全寛解を得るも、後者による多発転移性肝癌をきたしている。また、Kusら²⁴⁾は盲腸に発生したStage I follicular lymphomaとStage IIIの腺癌の衝突腫瘍を報告し、後者に対して術後補助化学療法FOLFOX4を施行中に follicular lymphomaが腹腔内リンパ節に急速に再燃し、術後6カ月に死亡しており、論文内の考察において、腺癌の術後補助化学療法による免疫抑制が follicular lymphomaの再燃につながったのではないかと推測している。こうした事例を踏まえて、臨床医は、衝突腫瘍に限らず、多重癌すなわちconcomitant tumor caseにおいては一方の全身化学療法が、もう一方の悪性腫瘍の再燃、再発、増悪をきたす可能性を視野に入れて治療に挑まなければならないであろう。

悪性リンパ腫と癌の衝突腫瘍の発生成因に関する議論は非常に興味深い。Plankerら²⁷⁾は、悪性リンパ腫

との衝突腫瘍の報告が最も多い胃癌に関する成因について、①悪性リンパ腫による慢性的な粘膜の刺激により腺癌が、あるいは②腺癌に対する慢性的な免疫反応により悪性リンパ腫が引き起こされとの仮説を示している。大腸悪性腫瘍の中でも、代表的な大腸癌は近年著しい増加がみられているが、大腸原発悪性リンパ腫の頻度は、全大腸悪性腫瘍の0.1%~0.5%であるとされおり²⁸⁾²⁹⁾、さらに大腸癌との衝突症例に関しては前述の如く、本症例を含め、わずか19症例であるがゆえに発生成因に関して明確な定説はない。その稀少さから考えれば、発生成因に関しては偶発的と考えることも合理的ではある。医学中央雑誌・MEDLINE検索にて報告された、これまでの大腸癌と悪性リンパ腫の衝突腫瘍18症例の中で2症例がEBVとの関連があったとされているが、われわれは、EBER-1を用いウイルスゲノムの検出を行ったが、大腸癌と悪性リンパ腫、共に染色は陰性であり、本症例においてはEBVとの関連は否定的であった。

本症例に関しては、その衝突形態は非常に稀な病理像であった。腺癌が存在する漿膜下組織に悪性リンパ腫のclusterが近接し、その癌腫を取り囲んでいる様子は、これまでの報告はないものの悪性リンパ腫細胞が癌腫に対する免疫応答の役割を演じている可能性もあると考えた。われわれは、本症例において悪性リン

パ腫が腫瘍化はしているものの免疫細胞としての特長を堅持しており、腺癌に対する免疫応答の可能性もあると推測した。腺癌自体のTumor Mutational Burden (以下、TMBと略す) すなわち腫瘍遺伝子変異負荷が多く、腫瘍組織内微小環境においてネオアンチゲンが増加し、腺癌組織に遊走しているのではないかと推測した。本症例の病理所見は、腺癌の間質に浸潤しているTILsの浸潤形態である。密に集簇するCD3陽性リンパ球のclusterが漿膜側にあり、二又に分かれるように腺癌内部の間質に浸潤し、徐々に疎になっていき、疎になったCD3陽性リンパ球にオーバーラップし、置換するかのようにCD20陽性腫瘍細胞が認められていた (Fig. 4h)。漿膜側からCD3陽性リンパ球が浸潤するその形態は腫瘍応答性クローンを示唆し、CD3陽性リンパ球が何らかのネオアンチゲンを認識して賦活され、CD20陽性細胞が腫瘍周囲に集簇している可能性も推測した。2015年のNew England Journal of Medicine誌にLeら³⁰⁾は、高頻度マイクロサテライト不安定性癌は、非常に免疫原性の高いサブタイプであり、TMBが高く、こうした症例に対しては免疫チェックポイント阻害剤が非常に有効であるというpivotal studyを報告した。しかしながら、本症例においては予想に反してマイクロサテライトマーカーを用いたMSI検査では陰性であり、本症例が高頻度マイクロサテライト不安定性癌に属することは否定的であった。それでも本症例に関しては、MMRタンパク機能異常以外のDNA修復タンパク異常が関与し、TMBが多い可能性は十分あると考えている。2013年、Science誌が選ぶBreakthrough of the yearに『Cancer immunotherapy』が選出され³¹⁾、以後、免疫チェックポイント阻害剤を中心とするがん免疫療法の臨床現場への発展、進出は目まぐるしい。今回、われわれが経験した下行結腸癌と悪性リンパ腫の衝突腫瘍に関しては、両腫瘍の癌免疫機構の関与を証明することはできなかったが、稀少な病理像を呈しており、非常に興味深い症例であった。

結 語

悪性リンパ腫の診断に加え、下行結腸癌疑いの診断となり手術に至った症例を経験した。切除標本の病理学的診断に下行結腸の腺癌と悪性リンパ腫の衝突腫瘍という稀な病態であることが判明し、しかも悪性リンパ腫の一部が、腺癌を取り囲むように伸展していた非常に稀な組織形態と伴った症例を経験し、今回報告した。

利益相反：なし

文 献

- 1) Jinnai D, Iwasa Z, Watanuki T : Malignant lymphoma of the large intestine : operative results in Japan. *Jpn J Surg* 1983 ; 13 : 331 - 336
- 2) Cornes JS : Multiple primary cancers : primary malignant lymphomas and carcinomas of the intestinal tract in the same patient. *J Clin Pathol* 1960 ; 13 : 483 - 489
- 3) Billroth T : General Surgery, Pathology and Therapeutics. Additions by Winewater, Translated by Hackley CE, Appleton Century Crofts, New York, 1889, p765
- 4) Warren S, Gates O : Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932 ; 16 : 1358 - 1414
- 5) Meyer R : Bertrag zur Verständigung über die Namengebung in der Geschwulstlehre. *Zentralbl Allg Pathol* 1919 ; 30 : 291 - 296
- 6) Spagnolo DV, Heenan PJ : Collision carcinoma at the esophagogastric junction : report of two cases. *Cancer* 1980 ; 46 : 2702 - 2708
- 7) 岩崎謙一, 三浦昭順, 加藤 剛他 : 扁平上皮癌と神経内分泌細胞癌の成分を示した食道内衝突癌の1例. *日臨外会誌* 2012 ; 73 : 2258 - 2264
- 8) 湊 栄治, 藤野一平, 杉平宣仁他 : 上行結腸原発悪性リンパ腫と低分化腺癌の衝突腫瘍の1例. *日消外会誌* 2004 ; 37 : 213 - 216
- 9) 所 忠男, 奥野清隆, 肥田仁一他 : 直腸の悪性リンパ腫と腺癌の衝突腫瘍の1例. *日臨外会誌* 2010 ; 71 : 1236 - 1240
- 10) Sasaki S, Hatanaka K, Ishimaru M, et al : Collision tumor of primary malignant lymphoma and adenocarcinoma in the colon : report of a case. *Surg Today* 2010 ; 40 : 975 - 981
- 11) Shigeno T, Fujimori K, Maejima T, et al : Ileocecal collision tumor composed of adenocarcinoma and primary malignant lymphoma. *Clin J Gastroenterol* 2011 ; 4 : 79 - 84
- 12) Kalisman M, DeBeer R, Pfeffer H : Adenocarcinoma arising from a lymphoma - case report. *Clin Oncol* 1979 ; 5 : 85 - 89
- 13) 森谷宜皓, 小山靖夫, 湊 啓輔他 : 進行盲腸癌病変中に微小悪性リンパ腫を認めた重複癌の1例. *癌の臨* 1985 ; 31 : 894 - 899
- 14) 相谷雅一, 柏木雄次郎, 渡辺雅俊他 : 横行結腸原発性悪性リンパ腫と腺癌のCOLLISION TUMORの1例. *大阪警察病医誌* 1987 ; 11 : 97 - 103
- 15) Chazouillères O, Andreani T, Poupon R, et al : Rectal adenocarcinoma in association with lymphoma ("collision tumor"). *Gastroenterol Clin Biol* 1990 ; 14 : 185 - 186
- 16) Mannweiler S, Dinges HP, Regauer S, et al : Colliding/concomitant tumors of the intestine : report of 3 cases. *Pathol Oncol Res* 2003 ; 9 : 188 - 192
- 17) Padmanabhan V, Trainer TD : Synchronous ad-

- enocarcinoma and mantlecelllymphoma of the colon : a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003 ; 127 : e64-e66
- 18) Eshra A, Al-Hendal A, Al-Enezi M, et al : One patient, two lymphomas, three primaries. *Gulf J Oncolog* 2010 ; 8 : 39-43
 - 19) Chang H, Chuang WY, Tang TC, et al : Collision in the colon : concurrent adenocarcinoma and diffuse large B-cell lymphoma in the same tumour. *Acta Clin Belg* 2011 ; 66 : 302-304
 - 20) Devi P, Pattanayak L, Samantaray S : Synchronous adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the colon. *Saudi J Gastroenterol* 2011 ; 17 : 69-71
 - 21) Lin HH, Jiang JK, Lin JK : Collision tumor of low-grade B-cell lymphoma and adenocarcinoma with tuberculosis in the colon : a case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2014 ; 12 : 147
 - 22) Velu AR, Srinivasamurthy BC, Nagarajan K, et al : Colonic adenocarcinoma, mucosa associated lymphoid tissue lymphoma and tuberculosis in a segment of colon : A case report. *World J Gastrointest Oncol* 2014 ; 6 : 377-380
 - 23) Yu JR, Huang Q, Hou P, et al : Collision tumor of colonic adenocarcinoma and EBV-driven large B-cell lymphoma : A case report and review of literature. *Cancer Treat Commun* 2015 ; 3 : 7-12
 - 24) Kus T, Aktas G, Kalender ME, et al : Collision tumor consisting of primary follicular lymphoma and adenocarcinoma in the cecum : A case report and literature review. *Oncol Lett* 2016 ; 11 : 2801-2805
 - 25) 福田弘武, 森澤利之, 山崎友裕他 : 内視鏡的粘膜下層剥離術にて診断された早期胃癌と悪性リンパ腫との衝突腫瘍の1例. *日消誌* 2018 ; 115 : 923-929
 - 26) Matsuda T, Ajiki W, Marugame T, et al : Population-based survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1999 in Japan : a chronological and international comparative study. *Jpn J Clin Oncol* 2011 ; 41 : 40-51
 - 27) Planker M, Fischer JT, Peters U, et al : Synchronous double primary malignant lymphoma of low grade malignancy and early cancer (collision tumor) of the stomach. *Hepatogastroenterology* 1984 ; 31 : 144-148
 - 28) Schttenfeld D : Concluding commentary for the international workshop on multiple primary cancer. *Cancer* 1977 ; 40 (4 Suppl) : 1982-1985
 - 29) Bordin GM, Key CR, McQuade CE, et al : Multiple primary cancers. *Cancer* 1977 ; 40 : 1793-1800
 - 30) Le DT, Uram JN, Diaz LA Jr, et al : PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2509-2520
 - 31) Couzin-Franken J : Cancer Immunotherapy. *Science* 2013 ; 342 : 1432-1433

A COLLISION TUMOR OF ADENOCARCINOMA AND MALIGNANT LYMPHOMA IN THE DESCENDING COLON SHOWING A NOTABLE PROGRESSION PATTERN OF THESE-DIFFERENT TYPES OF NEOPLASMS—A CASE REPORT—

Atsushi TOYOFUKU¹⁾, Yugo IHA¹⁾, Yuki KOREEDA¹⁾, Kohei YOSHIDA¹⁾,
Aiichiro HIGURE¹⁾, Hirokazu SASAGURI²⁾ and Naoki NAGATA¹⁾

Departments of Surgery¹⁾ and Pathology²⁾, Kitakyushu General Hospital

An 85-year-old woman was referred to the department of plastic surgery of our hospital for detailed examination with a complaint of an enlarged left submandibular lymph node in October 2019. Pathological diagnosis by excisional biopsy showed malignant lymphoma. She was found to have anemia at the time of hospitalization. On further examination, she was suspected to have concomitant descending colon cancer. In November, laparoscope-assisted left hemicolectomy and D3 lymph node dissection were performed. On pathological diagnosis of the resected specimen, the lesions formed a collision tumor of moderately differentiated tubular adenocarcinoma (invasion depth T3) and malignant lymphoma at the subserosal layer. Some of the malignant lymphoma spread surrounding the adenocarcinoma, which is a very rare pathological finding. Although metastasis of adenocarcinoma to the dissected regional lymph nodes was not observed, malignant lymphoma cells were detected in those lymph nodes. Postoperatively, chemotherapy for malignant lymphoma resulted in complete remission. However, a metastatic lesion of the central nervous system appeared in May 2020. Palliative radiation therapy was performed, and symptoms attributable to the metastatic lesion at this site were stable as of August 2020.

Key words : colon cancer, malignant lymphoma, collision tumor