<症例報告>

化学療法後に急性肝炎様の経過で再燃した 非ホジキンリンパ腫の1例

足立 浩司 浜中まさみ 米島 博嗣 大場 栄
稲垣 豊 森本日出雄 鈴木 邦彦 杉岡 五郎*

要 旨: 症例は66歳、女性。Lymphadenopathy の診断で治療を受けていたが、腋窩リンパ節腫脹が増悪したため生検し、非ホジキンリンパ腫 (diffuse, mixed cell type, T-cell type) と診断された。CHOP 療法を3クール行い、リンパ節は著明に縮小し、完全寛解状態と考えていたが、発熱とともに肝機能異常が出現した。腹部超音波検査では肝は著明に腫大し、エコーレベルの不均一な上昇がみられた。各種肝炎ウイルスマーカーは陰性で、肝障害の原因となる薬剤も使用しておらず、悪性リンパ腫の肝浸潤を疑った。第156病日呼吸不全で死亡し、剖検所見では肺出血を認め、そのための呼吸不全が直接死因と考えられた。肝は腫大し、門脈域を中心にリンパ腫細胞の著明な浸潤が認められた。本例は化学療法によりリンパ節が著明に縮小したにもかかわらず、肝を中心に再燃をきたしたもので稀な症例と考え報告した。

索引用語: 悪性リンパ腫 急性肝炎

はじめに

悪性リンパ腫の肝浸潤は、剖検例では約半数に認められる^{1,2)}が、多くは無症候性で、トランスアミナーゼの上昇は高度にならないとされている³⁾。しかし、なかには劇症肝炎様の経過をとるものが報告され^{1,2,4-12)}、その診断が困難なこと、ならびに予後の悪いことが問題となっている。今回われわれは、化学療法によりリンパ節が著明に縮小したにもかかわらず、急性肝炎様の経過で再燃した非ホジキンリンパ腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 66歳、女性。

主訴: 腋窩リンパ節腫脹。

家族歴: 特記することはない。

既往歴: 52歳; 胃下垂全摘術 (胃癌)。

現病歴: lymphadenopathy の診断で治療を受けていたが、平成5年7月腋窩リンパ節腫脹が増悪してきたため生検し、非ホジキンリンパ腫 (diffuse, mixed cell type) と診断され当科へ入院となった。

入院時現症: 身長148cm, 体重40kg. 血圧140/70

mmHg, 脈拍70/分・整。体温36.2°C。貧血はみられたが、黄疸は認めなかった。左右鎖骨上窩に米粒大、左右腋窩に母指頭大の表在リンパ節を触知したが、肝・腎・脾は触知しなかった。

入院時検査成績 (Table 1): 白血球1,600/mm³, 赤

Table Laboratory data on admission.

WBC	1,600 /mm ³	T.P.	5.7 g/dl
N-seg	43 %	Alb	4.0 g/dl
band	3 %	T-bil	0.7 mg/dl
Lymph	41 %	D-bil	0.2 mg/dl
Mono	10 %	GOT	20 IU/L
Eosino	1 %	GPT	16 IU/L
At-lymph	2 %	LDH	512 IU/L
RBC	336 × 10 ⁴ /mm ³	ALP	224 IU/L
Hb	9.8 g/dl	γGTP	10 IU/L
Ht	29.7 %	Ch. E	3,086 IU/L
Plts	7.7 × 10 ⁴ /mm ³	BUN	12 mg/dl
PT	82.6 %	Cr	0.7 mg/dl
Fibrinogen	239 mg/dl	UA	6.4 mg/dl
HPT	92.5 %	AFP	5 ng/dl
ESR (one hour)	16 mm	HBs-Ag	(-)
CRP	0.7 mg/dl	HCV-Ab	(-)

Hiroshi ADACHI, Masami HAMANAKA, Hiroshi YONESHIMA, Sakae OBA, Yutaka INAGAKI, Hideo MORIMOTO, Kunihiro SUZUKI and Gorou SUGIOKA*

*国立金沢病院内科

<受付日1995年1月20日>

Fig. 1 Histological examination of the left axillary lymphnode, it was occupied by infiltrated atypical lymphocytic cells.

血球 $336 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血小板 $7.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ と汎血球減少を認めた。一般肝機能では、トランスアミナーゼ値の上昇はなく、HBs 抗原、HCV 抗体などの肝炎ウイルスマーカーも陰性であった。

組織所見：平成5年7月に行った左腋窩リンパ節生検組織では、大型、小型の異型リンパ球がびまん性に混在して増殖しており、非ホジキンリンパ腫(diffuse, mixed cell type, T-cell type)と診断された。

入院後経過：CT 検査では、左右腋窩、縦隔および傍大動脈リンパ節の腫脹を、また、Ga スキャンでそれに一致した集積を認めた。骨髓生検でも腫瘍細胞が認められ、非ホジキンリンパ腫 stage IV 期と診断した。平成5年10月より12月までCHOP療法を3クール行ったところ、表在リンパ節は著明に縮小し、CT スキャン、腹部超音波検査にてもリンパ節腫脹は認められなくなった。さらにGa スキャンでも治療前にみられたGaの集積は消失し、骨髓生検でも腫瘍細胞は認められず、完全寛解状態に至ったものと考えられ、化学療法を終了とした。しかし、平成6年1月より発熱に伴い肝障害が出現した (Fig. 2)。その時点の一般肝機能検査値は、ALP 2,590IU/L, GOT 590IU/L, GPT 431IU/L, LDH 696IU/L, γ -GTP 150IU/L とALPの上昇が著明であった。原因となる薬剤は使用しておらず、IgM-HA 抗体、HBs 抗原、IgM-HBc 抗体、HCV 抗体などの肝炎ウイルスマーカーはいずれも陰性であり、EB、サイトメガロ、ヘルペス各ウイルスの抗体価も有

Fig. 2 Clinical course of the case. (PSL ; prednisolone, GI ; glucagon-insuline.)

意な上昇は認められなかった。この時点での腹部超音波検査では、肝は著明に腫大しており、胆道系の拡張はなかったが、エコーレベルが不均一に上昇していた。また、軽度の脾腫が認められた。リンパ節の腫大はその後もなく、骨髓生検でもリンパ腫細胞を認めなかったが、腹部超音波所見などからリンパ腫細胞による肝浸潤の可能性を考え、経内頸静脈的肝生検を予定していたが、156病日呼吸不全にて死亡した。

剖検所見：著明な肺出血を認め、それによる呼吸不全と考えられた。肝は1,690gと腫大し、断面では微細黄色斑紋がびまん性に認められた。脾臓は軽度に腫大していたが、リンパ節の腫脹は認めなかった。組織所見をみると、肝では門脈域の著明な細胞浸潤により、門脈、胆管は閉塞し、一部に小葉内浸潤および肝細胞

Fig. 3 Histological examination of autopsied liver tissue revealed atypical cell infiltration mainly in Glisson's capsule, and hepatocyte necrosis in the lobules (a: $\times 100$, b: $\times 1000$).

壊死が認められた。浸潤細胞は腋窩リンパ節にみられたものと同様のリンパ腫細胞であることが確認された (Fig. 3)。リンパ腫細胞は、脾臓、骨髓にも認められた。

考 察

悪性リンパ腫の肝浸潤の頻度は高く、剖検例では約半数に認められると報告されている^{1,2)}。その多くは無症候性でトランスアミナーゼ値の高度の上昇はきたさず、悪性リンパ腫の診断・治療の上で問題となることは少ない³⁾。しかし、中には劇症肝炎様の経過をとるものが存在し^{1,2,4-12)}、そのような症例では予後が悪いため、早期に診断し化学療法を行うことが重要である。

急性肝炎と悪性リンパ腫の肝浸潤による肝障害との鑑別は、肝障害の経過に一致してリンパ節腫脹やLDHの上昇を伴う場合は比較的容易であるが、本例のように化学療法によりリンパ節が著明に縮小した後、LDHの高度の上昇やリンパ節の腫脹を伴わず、肝を中心に再燃するような症例では、診断が困難と考えられる。

悪性リンパ腫の組織型と肝浸潤との関連については、剖検では、濾胞性リンパ腫で11.1%、びまん性リンパ腫で56.5%に肝浸潤を認め、そのうちリンパ芽球型を除いてほとんどがグリソン鞘拡大型の浸潤形態をとるとされ²⁾、そのような症例は、ALPが異常高値を示すといわれている^{2,6,7)}。したがって、非ホジキンリンパ腫でALP値が異常高値を呈する症例ではリンパ腫細胞の肝浸潤を疑う必要があるものと考えられる。また、腹部超音波検査で、門脈系に拡張がなく、肝腫大、中～高度の脾腫大、肝内部エコーの著明なムラなどの所見は悪性リンパ腫に特徴的であり、鑑別点として有用であることが指摘されている⁶⁾。本例もびまん性リ

ンパ腫で、ALPは異常高値をとり、腹部超音波検査でも上記と同様の所見が認められたことより、リンパ腫腫脹は認めなかったが悪性リンパ腫の肝浸潤を疑った。

リンパ腫細胞が肝に浸潤しただけでは、高度の肝障害を伴うことは少ないとされているが³⁾、なかには肝不全症状を呈する症例もあり、そのような症例では、広範な肝細胞壊死が認められる。その機序としては、リンパ腫細胞の肝細胞に対する直接障害、門脈や肝動脈への浸潤による循環不全、さらにエンドトキシン血症による臓器 Shwartzman 反応などが加わって広範な肝細胞壊死を起こすと推測されている^{1,4,13)}。したがって悪性リンパ腫の肝浸潤に対する治療は、できるだけ早期に診断し、化学療法を行うとともに、エンドトキシン血症の予防を含めた広範な肝細胞壊死防止のための配慮も必要と考えられた。

結 語

化学療法によりリンパ節が著明に縮小し、完全寛解と考えられたにもかかわらず、急性肝炎様の経過をとって再燃した悪性リンパ腫の1例を経験したので文献的考察を加え報告した。

謝辞：稿を終えるにあたり、病理診断の御指導を賜りました当院研究検査科渡辺駿七郎先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Levitan R, Diamond HD, Craver LF: The liver in Hodgkin's disease. *Gut* 2: 60-71, 1961
- 2) 宇都宮与, 後藤達彦, 尾山 淳, 他: 非ホジキンリンパ腫の各組織型における臨床病態像の特徴, 特に肝・脾・肺への浸潤様式について. *日血会誌* 45:

- 1069—1075, 1982
- 3) 仁保善之, 石橋大海: 全身性疾患における肝病変. 肝胆膵 28: 551—554, 1994
- 4) 樋上義伸, 友杉直久, 西邨啓吾, 他: 劇症肝炎様の転帰をとった悪性リンパ腫の1剖検例. 肝臓 22: 734—738, 1981
- 5) 結城暢一, 房本英之, 八嶋 俊, 他: 劇症肝炎で発症した悪性リンパ腫の1例. 肝臓 29: 92—97, 1982
- 6) 安藤洋子, 斉藤明子, 森屋真理子, 他: 劇症肝炎様経過を呈した悪性リンパ腫2症例の検討. 肝臓 34: 819—824, 1993
- 7) Aisenberg AC, Kaplan MM, Rieder SV, et al: Serum alkaline phosphatase at the onset of Hodgkin's disease. Cancer 26: 318—326, 1970
- 8) 徳山勝之, 和田敏裕, 森脇昭介, 他: 肝障害で発症し, 肝不全で死亡した悪性リンパ腫の2症例. 癌と臨床 35: 74—80, 1989
- 9) 松尾順和, 熊谷雅信, 佐田通夫, 他: 悪性リンパ腫に急性肝不全を併発した1剖検例. 日消外会誌 76: 160, 1979
- 10) 工藤修二: 肝不全を初発症状とした悪性リンパ腫の1剖検例. 日消会誌 75: 170, 1978
- 11) 高木 泰, 中村文春, 若狭勝秀, 他: 劇症肝不全をきたした immunoblastic lymphadenopathy の1例. 肝臓 24: 135, 1983
- 12) 水上 啓, 毛 克弘, 相川勝則, 他: 高度の黄疸を呈した non-Hodgkin リンパ腫の2剖検例. 日内会誌 72: 105—106, 1983
- 13) 森 亘: 劇症肝疾患. 日病会誌 70: 55—81, 1981
- 14) Bruce WD, Ramya G, Ian RW, et al: The role of Transjugular liver biopsy in Fulminant liver failure: Relation to other prognostic indicators. Hepatology 18: 1370—1376, 1993

A relapse case of non-Hodgkins's lymphoma presenting acute hepatitis after chemotherapy-induced remission

Hiroshi ADACHI, Masami HAMANAKA, Hiroshi YONESHIMA, Sakae OBA,
Yutaka INAGAKI, Hideo MORIMOTO, Kunihiro SUZUKI
and Gorou SUGIOKA*

We reported a rare case of malignant lymphoma presenting acute hepatitis when relapsing after remission. A 66-year-old female with Non-Hodgkin's lymphoma (diffuse, mixed cell type, T-cell type) diagnosed by left axilar lymphnode biopsy was admitted to our hospital. Lymphnode swelling disappeared after three courses of CHOP therapy. Two months later, fever and jaundice appeared with marked elevation of serum ALP and transaminases. Ultrasonographic examination showed hepatomegaly with uneven echo pattern and slightly increased echogenicity. She died of respiratory failure, and histological examination of the autopsied liver revealed infiltration of lymphoma cells mainly in the Glisson's capsules and scattered necrosis of hepatocytes. It is considered to be rare that malignant lymphoma presents acute hepatitis-like recurrence after chemotherapy-induced remission.

* Department of Internal Medicine, National Kanazawa Hospital (Kanazawa)