順次併発したB-cell lymphoma

名古屋第一赤十字病院内科 吉川治哉◇伊藤紀子 水野公雄 伊藤貴彦

服部愛弘 渡辺 篤 吉川 敏

愛知県がんセンター化学療法部 高本 滋

名古屋市立大学医学部第二内科 仁田正和

名古屋大学医学部第一病理 中村栄男

名古屋第一赤十字病院病理 宇野 裕

概要 患者(62才, 男)は, 某病院にて悪性リンパ腫と診断され, VEMP療法を施行されたが反応せず, 当科へ転院。骨髓中に腫瘍細胞を73.5%認め, 間歇的AAAP療法を開始した。速やかに完全寛解に導入され, cyclic AAAPにて同状態を半年間持続した。心タンポナーデにて再発し, 心膜穿刺を施行。血性心膜液中腫瘍細胞の表面マーカー検索よりB-cell originが判明した。心膜内にADM 20mg, 2回注入し, 心膜液の消失をみた。骨髓再発, 左大腿局所再発を経て4カ月後, Adams-Stokes発作を呈し, 体外式ペースメーカーを装置したが, 1カ月後死亡。剖検にて洞房結節と左室壁内に原病の転移・浸潤を認め, 心タンポナーデ, Adams-Stokes症候群の病因と診断された。

〔日内会誌75: 1429~1437, 1986〕

はじめに

心への悪性リンパ腫の浸潤は案外多いものである¹⁾。しかし, 心タンポナーデを呈した場合を除き, その生前診断は困難であることが多い²⁾。一方, 細胞表面マーカー検索により, 近年, 悪性リンパ腫は再分類されてきている。今回, 著者らは, Adams-Stokes症候群を呈し, 剖検にて洞房結節への原病浸潤を確認しえた, B-cell lymphomaの1例を経験した。文献的検討を加えて報告する。

症 例

患者: TM, 62才, 男。

主訴(第2回入院時): 呼吸困難, 腹部膨満感。

家族歴: 妹, 胃癌, 長女, 卵巣癌にて死亡。

既往歴: 昭和30年, 肺結核にて通院, 治療。

現病歴: 58年11月, 腹水貯留し, 某病院にて腹水細胞診より悪性リンパ腫と診断され, VEMP—vincristine (VCR), cyclophosphamide, 6-MP, prednisolone (Pred)—療法³⁾3コースを施行された。反応悪く, 59年1月5日, 当科へ転院。表在リンパ節の腫大なく, 肝4横指, 脾1横指を触知した。胸水, 腹水の貯留あり, いずれの細胞診も陰性。血液像に異型細胞はみられず, 骨髓像に好塩基性で空胞多くパーキットリンパ腫に似た異型細胞を23%認めた(表1)。第5病日, 肝5横指, 脾2横指に腫大し, 骨髓中異型細胞は73.5%に増加した(図1左)。同日より間歇AAAP—1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea (ACNU), ADM,

〔昭和60年8月15日受稿〕本論文の要旨は, 日本臨床血液学会第89回例会(東京, 1985年5月18日)において発表した。
Adams-Stokes syndrome following cardiac tamponade in B-cell lymphoma involving the heart: A case report
Haruya YOSHIKAWA, Noriko ITOH, Kimio MIZUNO, Takahiko ITOH, Yoshihiro HATTORI, Atsushi WATANABE, Satoshi YOSHIKAWA and Yutaka UNO*

Department of Internal Medicine and *Department of Pathology, The Japanese Red Cross Nagoya First Hospital
Shigeru TAKAMOTO, Laboratory of Chemotherapy, Aichi Cancer Center
Masakazu NITTA, The Second Department of Internal Medicine, Nagoya City University School of Medicine
Shigeo NAKAMURA, The First Department of Pathology, Nagoya University School of Medicine

表 1. 入院時検査成績

	1st. Admis. 5/1/'84	2nd Admis. 9/10/'84	3rd Admis. 16/11/'84	4th Admis. 18/1/'85
Peripheral Blood				
Hemoglobin(g/dl)	10.0	10.4	10.5	10.5
Erythrocytes($\times 10^4/\mu\text{l}$)	370	307	337	329
Reticulocytes(‰)	30	24	24	10
Platelets($\times 10^4/\mu\text{l}$)	13.5	17.2	11.9	17.7
Leukocytes/ μl	7800	7400	2200	6500
Bone Marrow				
Cell Count($\times 10^4/\mu\text{l}$)	8.5	2.8	3.89	3.59
Megakaryocytes/ μl	64	0	32	16
Reticulocytes(‰)	10	56	84	44
Erythroblasts(%)	16.5	30	33.5	30.5
Granulocytes(%)	4.75	42	33	43.5
Atypical Cells(%)	23	1	6.5	1.5
Blood Chemistry				
BUN(mg/dl)	21	52	15	19
Uric Acid(mg/dl)	5.3	10.8	6.8	8.1
Creatinine(mg/dl)	0.8	1.8	1.4	1.0
T-bilirubin(mg/dl)	1.5	1.4	0.7	0.8
GOT(U)	67	1315	65	35
GPT(U)	63	1190	34	24
LDH(118-223IU)	804	1210	1314	1180
Alk-P-ase(26-85IU)	179	189	115	111

(Pt: TM)

図 1. 左: AAAP療法開始直前の骨髄像 (Light-Giemsa染色, $\times 1000$) 右: 血性心膜液細胞診 (Light-Giemsa染色, $\times 1000$)

Methotrexate (MTX), Pred一療法⁴⁾⁵⁾を開始したところ, 著効を奏し, 9日後に血液学的完全寛解に導入された。肝, 脾腫も消失し, 第62病日(3

月6日)退院。外来にて間歇AAAP療法を継続した。10月3日, 呼吸困難, 腹部膨満感が出現し, 同月8日, 再入院(図2)。

図 2. 臨床経過

* 心肺係数 (CTR) は66.4%で初回入院時の CTR49%に比し, 心拡大が著明である.

** 心膜液の貯留を示すecho-free areaを認める.

図 3. 左: 再入院時胸部X線像*
右: 再入院時心エコー所見**

第2回入院時現症： 体格大，栄養良，顔貌苦悶状，体温35.6℃，血圧110/80mmHg，脈拍90/分，整，呼吸数18/分。頸静脈の怒張を認め，四肢に浮腫なし。表在リンパ節を触知せず。胸部打診上，心濁音界の両側拡大を認め，聴診上，心音，呼吸音ともに異常なし，腹部は膨隆し，波動を認め，肝，脾を触知せず。

入院時検査成績： 初回，第2，3，4回入院時検査成績の概要を表1に一括した。再入院時の血液生化学検査では，総ビリルビン1.4mg/dlとわずかに上昇し，GOT 1315U，GPT 1190U，LDH 1210 IU，Alk-P-ase 189IUといずれも上昇を示した。LDHのisoenzymeでは，V型が57.5%と特に上昇を示した。胸部X線像（図3左）では，初回入院時の心肺係数（CTR）49%に比し，CTR 66.4%と心拡大が著明で，心エコー検査にて心膜液の貯留を示すecho-free areaが認められた（図3右）。ただちに心膜穿刺を施行したところ，血性心膜液の流出がみられた。

初回入院時骨髓血による検査： 初診時骨髓血をflow cytometry (FCM) により測定した。骨髓

中に，DNA量からみて正常と明らかに異なる腫瘍細胞の混入が確認された。この腫瘍クローンのDNA indexは1.122と算定され，理論的に推算される染色体数は約52本（ $46 \times 1.122 = 51.6$ ）であった。また，ヒストグラムより，この腫瘍細胞がおう盛な増殖を行なっていることが示唆された（図4上）。染色体分析では，観察しえた11個の metaphase で染色体数は47～51個と hyperdiploid patternをとり，すべてに共通した異常は，+X，-1，+2，-6，-7，-8，-17，+7p+，+12q+，+17q+，Marker染色体であった（図4下）。

表2. 心膜液中異型細胞の表面マーカー検索

E _N	1%	<u>slg</u>		OKT3	2%
E ₇ ACH	0	IgA	0%	OKT9	43
E ₇ ACm	1	IgG	0	OKT10	90
YCh	3	IgM	0	9.6	3
FcIgG	2	IgD	0	10.2	0
		κ	0	OKIa1	78
		λ	0	B1	84
		*Quantigen		BA-1	9
		(κ	1	J5	0
		λ	48		

(Pt: T.M.)

Chromosomal Analysis of the Bone Marrow

49,XXY,-1,+2,-6,-7,-8,-17,+7p+,-12q+,-17q+,-3Mar

Flow Cytometric Analysis of DNA Aneuploidy (Bone Marrow)

図 4

再入院時血性心膜液による検査：心膜液中には、初診時骨髓血中にみられた異型細胞と同様の細胞を多数認めた(図1右)。同細胞のマーカー検索では、補体レセプター、IgG Fcレセプターを認めず、表面免疫グロブリンも直接蛍光抗体法では

検出されなかったが、高感度検出法であるQuantigen法で、 κ 鎖1%に対し、 λ 鎖48%とモノクロナリティを認めた。モノクローナル抗体による表面抗原の検索で、T細胞に反応する抗体とは反応せず、OKT9, OKT10, OKIa1, B1と強く反応

T. M. 63 M 1985. 2. 26 (No371)

図5. 脳波。脳波記録中にAdams-Stokes発作を呈した。心停止7秒後に α 波の消失、 δ 波の出現をみて、その4秒後、全身痙攣による筋電図が記録された。心拍再開後、痙攣は消失し、正常 γ 波が出現した。

し, BA-1とは弱く反応したが, J5との反応は認められなかった(表2)。以上より, heavy chainは不明であるが, light chainは λ typeのB細胞性と判断した。

胸水, 腹水の検査: 初回入院時, 再入院時, それぞれ胸水, 腹水の貯留を認め, 検索を行なった。いずれも淡黄色を呈し, 一般細菌, 真菌, 結核菌ともに分離されず, 細胞診では腫瘍細胞を認めなかった。

臨床経過(図2): 再入院第1病日, 心膜内にアーガイルカテーテルを留置し, 同日と第3病日, 心膜内にADMをそれぞれ20mg注入し, 1時間クランプした。カテーテルから自然落下のない時には, urokinase 24000Uを注入し, 20分間クランプした。第4病日, 心エコーにて心膜液の消失を認め, カテーテルを抜去した。心膜液総排出量は1535 mlであった。11月13日退院。その直後, 骨髄再発をきたし, 同月16日~60年1月8日, 第3回入院。間歇AAAP療法再開により, 再度骨髄寛解を得た。退院後, 左大腿腫脹をきたし, 1月18日, 第4回入院。CTにて原病の左大腿筋肉内浸潤と診断し, VCR, mitoxantrone (MIX), Pred併用療法に変更した。左大腿腫脹はコントロールされていたが, 2月下旬, 倦怠感, 浮遊感が出現, 持続し, 四肢の異常知覚を訴えたため, 原病の中枢神経系(CNS)浸潤を疑い, 2月25日, 腰椎穿刺を施行し, MTX 15mg, hydrocortisone (HDC) 20mgを髄注した。その1時間後と翌26日午前4時10分, 一過性の意識消失発作を呈したため, 同日脳波検査を施行した。脳波記録中, 心停止をきたし, 停止7秒後に α 波の消失, δ 波の出現をみて, その4秒後, 全身痙攣による筋電図が記録された。心拍再開後, 痙攣は消失し, 正常 γ 波が出現した(図5)。脳波検査に先行した心電図検査では, sick-sinus syndromeが疑われる所見を呈していた(図6)。以上よりAdams-Stokes発作と診断し, 同日緊急的に体外式ペースメーカーを植え込んだ(図7)。その後, 心不全, 心房細動による頻脈発作に対し, digoxinを併用した。徐脈の度にペースメーカーが作動した。再入院後の心電図変化を図8に示した。

図6. Adams-Stokes発作翌日(60年2月26日)の心電図と不整脈分析図。心電図では, atrial standstill, junctional escape rhythm, re-entrant arrhythmiaを認め sick sinus syndromeが疑われた。

心膜内にADM注入(59年10月9日, 11日)後, ST平低化に次いでT波が陰転したが, 60年2月22日には, これらの所見は消失した。ペースメーカー装置(60年2月26日)後の3月2日の心電図では, 自動律が記録された。一方, CNS浸潤に対しては, 週1回, MTX 15mg, HDC 20mgを髄注していたが, 3月29日より脊髄対麻痺を呈し, 4月4日死亡した。本例におけるADM総使用量は, 心膜内注入40mgを含め, 600mgであった。

剖検所見: 身長168cm。表在, 深部のリンパ節腫脹なし。舌根部および左大腿筋肉内に腫瘍形成

図 7. 体外式ペースメーカー装置後の胸部X線写真 (60年 2月26日)

図 8. 心電図の経時的変動。心膜内にADM注入 (59年10月 9 日, 11日) 後ST平低化に次いでT波が陰転したが, 60年 2月22日には, これらの所見は消失した。60年 2月 26日, 体外式ペースメーカーを植え込んだ。

あり, 組織学的にはlymphoma cellが浸潤していた。心外膜は線維性に癒着しており, 心臓(450g)には, 洞房結節部 (図 9 上, 矢印) および左心壁内に散在性に腫瘍の形成があつた。組織学的にはやはりlymphoma cellの浸潤で, B-cell type,

large non-cleaved cellを主体とした (図 9 下)。臨床的に問題となつた心タンポナーデ, sick sinus syndromeの原因になつたと考えられた。肺 (右 1010g, 左400g) はうつ血水腫状であつた。脳, 脊髄には肉眼的に異常所見を認めず, 脊髄の硬膜内

図9. 上 矢印 洞房結節
下 同位部の病理組織像

外にも腫瘍浸潤の像はみられなかった。組織学的には、大脳半球の白質、内包、中小脳脚、延髄錐体路、頸髄から腰髄の白質に散在性限局性の急性軸索腫脹を伴う海綿状態がみられ、点状の出血を伴っていた。これらの変化は、白質が主として障害されており、脊髄では、頸、胸髄に目立つた。髄膜や神経根には腫瘍細胞浸潤を認めず、また炎症症状の変化も認められなかった。大脳皮質やアンモン角の神経細胞、小脳Purkinje細胞は比較的良好に保たれていた。これらの脳、脊髄病変の原因については、MTX髄注による副作用が考えられ、その他循環障害なども疑われた。他臓器の病変としては、前立腺肥大、結腸憩室、陳旧性肺結核などの所見が存在した。

考 案

悪性腫瘍の心臓転移は、その部位により、心外膜、心筋、心内膜に分類される。今回の報告例に

おいては、心タンポナーデにて心外膜転移の臨床診断がなされたが、洞房結節と左心室心筋への転移は、剖検により診断された。本例にみるように、心外膜転移は臨床的によく診断されうるようになってきている一方、心筋、心内膜への転移は、依然、剖検診断にまつことが多い²⁾。諸家の報告¹⁾によれば、悪性腫瘍の心臓転移の頻度は、致死的な悪性黒色腫で50～65%、白血病 30～50%、肺、気管支の癌 30%、悪性リンパ腫 20%となつていいる。Acquatellaら⁶⁾(1982)は、非ホジキンリンパ腫32例(26例: stage III and IV, 6例: stage II)に、初診時心エコー検査を行ない、17例(53%)に心膜液の異常貯留を見た。うち、心タンポナーデを呈した5例に心膜穿刺を行ない、4例の心膜液中に腫瘍細胞を認めたと述べている。本例においても、心エコー検査がタンポナーデの診断に直結した。さらに、同診断時、retrospectiveに検討しても、心外膜以外に原病再発の徴候をまったく認めなかったことは、注目に値する。前述したAcquatellaら⁶⁾の、心膜液中腫瘍細胞陽性4例中1例では、生検しうるリンパ節腫大を欠き、同細胞診が原病診断の唯一の根拠となつたとされている。一方、心タンポナーデを初発症状とした急性白血病の報告例の中にも、心タンポナーデ出現時、血液学的に異常なく、経過中に急性白血病の顕性化をみた症例が散見される^{7,8)}。

Terryら⁹⁾(1970)は、悪性リンパ腫、白血病による心外膜、心筋浸潤に対する放射線療法の有効性を述べている。ただ、同療法は心タンポナーデの急速な改善をもたらすとは限らないので、心タンポナーデの初期には、心膜穿刺がなされるべきであるとも述べている。本例においても、心膜穿刺により血性心膜液を確認後、アーガイルカテーテルを留置した。同カテーテルからのADM 20mg 2回注入により心膜液は速やかに消失し、カテーテルを抜去した。この後、前述のように、心電図においてST平低化、次いでT波陰転が出現、遷延したため、放射線療法の適応はないものと判断した。上述の心電図異常が消失してまもなく、突然、Adams-Stokes発作を呈した。脳波記録中にも偶

然、同発作の出現をみ、Adams-Stokes発作前後の貴重な脳波を記録しえたことは、前述の通りである。悪性腫瘍心臓転移の徴候として、不整脈は最も有力な発現であり、中でも心房細動・粗動、発作性心房頻拍、結節性調律、心ブロック、心室頻拍・粗動が多いとされてる¹⁰⁾。同徴候として、心機能代償不全やうつ血性心不全は2番目に重要な発現とされている¹⁰⁾。一方、大熊ら¹¹⁾は、刺激伝導系に対するADMおよびtetrahydropyranyl derivative (THP-ADM)の影響を検討し、房室ブロック、脚ブロックなどを招来した症例はなく、房室伝導そして心室内伝導に対してADM、THP-ADMはともに関与しなかつたと述べている。本例においても、Adams-Stokes発作出現前の心電図所見正常化、剖検による洞房結節への原病浸潤確認から、同発作に対するADMの関与は考えにくい。

Adams-Stokes発作に対し行なつた体外式ペースメーカー装置は、いわば緊急処置であつたが、装着後、徐脈の度によく作動した。原病の予後不良を考慮して、体内式ペースメーカーへの切りかえは行なわなかつた。なお、本例では、腫瘍細胞の染色体分析においてt(8;14)転座を証明できず、Burkitt lymphomaの診断には至らなかつたが、マーカー検索よりB-cell originが判明した。今後、急性白血病、悪性リンパ腫の症例において、病型、腫瘍細胞のマーカーと、心臓転移との関連についての解析が待たれる。また、悪性腫瘍の心筋転移における診断技術の向上が期待される。

おわりに

心タンポナーデ、Adams-Stokes発作を順次併発したB-cell lymphomaの62才、男子例を報告し

た。

謝辞 心膜液中腫瘍細胞のマーカーを御検索頂いた、愛知県がんセンター化学療法部 上田龍三先生、同臨床検査部 小池考一氏に深謝致します。

文 献

- 1) Smith LH: Secondary tumors of the heart, Review of Survey July-August: 223, 1981.
- 2) Donnely MS, et al: Sick sinus syndrome with seroconstrictive pericarditis in malignant lymphoma involving the heart: A case report. Med Ped Oncology 9: 273, 1981.
- 3) 木村禎代二, 他: 悪性リンパ腫の化学療法. 最新医学 24: 816, 1969.
- 4) Yoshikawa H, et al: AAAP (ACNU, adrimaycin, Methotrexate, prednisolone) therapy for adult erythroleukemia: Report of three cases. Cancer 50: 1703, 1982.
- 5) 新津秀孝, 他: VEPA(P) 抵抗性非ホジキンリンパ腫に対するAAAP療法. 癌と化学療法 12: 2585, 1984.
- 6) Acquatella GC, et al: High incidence of pericardial effusion in non-Hodgkin's lymphoma: Usefulness of echocardiography. Eur J Cancer Clin Oncol 18: 1131, 1982.
- 7) Wendos MH: Leukemic pericarditis. Amer Heart J 22: 417, 1941.
- 8) Chia BL, et al: Cardiac tamponade due to leukaemic pericardial effusion. Thorax 28: 657, 1973.
- 9) Terry LN and Kligerman MM: Pericardial and myocardial involvement by lymphomas and leukemias: The role of radiotherapy. Cancer 25: 1003, 1970.
- 10) Mcallister HA, et al: Tumors of the cardiovascular system, 111, 1978, Armed Forces Institute of Pathology, Washington.
- 11) 大熊 攻, 他: Anthracycline系抗癌剤の急性心毒性に関する臨床的研究—ホルター心電図による解析—. 癌と化学療法 11: 902, 1984.