症 例

肝切除しえた肝原発悪性リンパ腫の1例

近畿大学医学部第1外科（主任：安富正幸教授）

肥 田 仁 一 福 原 毅 丸 山 次 郎
黒 岡 一 仁 岩 佐 善 二 安 富 正 幸

肝腫瘍のうちでも極めてまれな肝原発悪性リンパ腫の1手術例を経験したので、文献的に検索しえた21例に、若干の考察を加え報告する。

症例は45歳の男性で、上腹部痛、発熱を主訴とし、画像診断および臨床的諸検査から、肝内胆管癌が疑われ、肝左葉外側区域切除術施行、病理組織検査により、悪性リンパ腫、non-Hodgkin lymphoma（びまん性大細胞型）と診断した。術後経過は良好であり、手術後6カ月の経過観察中、再発を認めず、肝機能にも異常を認めていない。

本疾患の確定診断は、生検、手術標本、剖検を含め組織学的所見による以外なく、組織型は、LSG分類によると1例の不明例を除いた21例すべてがnon-Hodgkin lymphomaであり、そのうちびまん性大細胞型が50%を占めている。肝外病変がないのであれば、肝切除術が本疾患の最良の治療法であり、自験例は、治癒切除しえた貴重な症例といえる。

索引用語：原発性肝肉腫、肝原発悪性リンパ腫

緒 言

肝の原発性悪性腫瘍は、肝細胞癌と肝内胆管癌が大部分であり原発性肝肉腫の頻度は、肝悪性腫瘍の1～2%に過ぎない。さらにそのうちで、悪性リンパ腫は極めてまれであり、外国文献で10例、本邦では自験例を含め12例の報告をみるに過ぎない。また過去の報告例のほとんどが、剖検時に診断がついているのに対し、我々は手術的に肝左葉外側区域切除術および術後補助化学療法を施行した症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：45歳、男性、鉄工員。

主訴：上腹部痛、発熱、全身倦怠感。

家族歴：母が子宮癌で40歳で死亡。

既往歴：特記なし。

現病歴：3カ月前より38～39℃の発熱と全身倦怠感、上腹部痛が続き、某医受診し、シンチグラフィーおよびCT scanにより肝腫瘤を指摘され、昭和60年9月6日入院となる。

入院時現症：体格中等度、栄養やや不良、体温は

38.5℃、眼瞼結膜貧血状、眼球結膜黄染なし。表在リンパ節触知せず。心、肺の理学的所見異常なく、肺肝境界は右第5肋間。腹部は軽度膨満し、肝は右乳線上に2横指触知するが、腹水なく、腹壁静脈の怒張なし。手掌紅斑、くも状血管腫ともになし。

入院時検査所見（表1）：末梢血に汎血球減少を認め、分画ではmonocyteの軽度増加があったが、凝固能異常なし。骨髓生検ではgranulocyte系、erythroid系、megakaryocyte系、いずれも低形成であるが異型細胞を認めず。尿検査異常なし。血液生化学検査では、軽度肝機能障害を示し、蛋白分画で、 γ -globulinの増加を認めた。血清反応系では、HBsAg、Abとも陰性。AFP、CEA、CA19-9は、いずれも正常であった。血液細菌培養は陰性。

画像診断： ^{67}Ga シンチグラフィー（図1）で肝左葉にhot areaを認め、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ シンチグラフィー（図2）では、同部位にcold areaを認めた。腹部超音波検査（図3）では、肝左葉外側にhypoechoic lesionを認めたが、その内部エコーは全体に弱く、ほぼ均一であった。CT scan（図4）では、同部位に肝よりわずかにlow densityの充実性腫瘍を認め、その内部は均一である。左肝動脈造影（図5）では、左葉外側区域は、著

昭和61年4月10日受付 61年6月20日採用

表1 入院時検査所見

血液学的検査：	TTT	11.5 U
RBC $2.76 \times 10^4 / \text{mm}^3$	ZTT	18.2 U
Hb 8.0 g/dl	T.P.	8.0 g/dl
Ht 23.4 %	Alb	51.1 %
WBC $1.3 \times 10^3 / \text{mm}^3$	α_1	4.1 %
Stab. 7 %	α_2	6.4 %
Seg. 35 %	β	8.1 %
Lym. 46 %	γ	30.2 %
Mon. 12 %	血清反応系：	
Plt $4.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$	HBsAg(-), HBsAb(-)	
凝固能, 異常なし	AFP	1 ng/ml >
検尿：	CEA	1.5 ng/ml
異常なし	CA19-9	12 U/ml
血液生化学：	血液細菌培養：	
T.chol. 103 mg/dl	陰性	
T.B. 0.9 mg/dl	骨髓生検：	
GOT 111 U/L	異型細胞認めず	
GPT 118 U/L	granulocyte 系	} いずれも低形成
ALP 162 U/L	erythroid 系	
LDH 910 U/L	megakaryocyte 系

図1 ^{67}Ga シンチグラフィー. 肝左葉に異常集積を認める.

明に腫大し、血管の走行は屈曲蛇行を示すが、tumor stainは認めなかった。そのほか、胸部レ線、上部・下部消化管造影には異常を認めなかった。以上の所見より肝内胆管癌を疑い、手術を施行した。

手術所見：季肋下部横切開により開腹、腹水認めず、肝には肝硬変の所見はなく、左葉外側区域の腫瘍を認める以外著変なく、脾臓は正常の4倍近くに腫大していた。まず脾臓摘出術を施行し、ついで左肝動脈を結紮切離後、左葉外側区域切除術を施行した。

摘出標本肉眼所見(図6)：腫瘍は黄白色、弾性軟で

図2 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ シンチグラフィー. 肝左葉に cold area を認める.

図3 腹部超音波検査. 肝左葉外側に hypoechoic lesion を認める.

表面に一部出血を認めるが凹凸なく、周囲組織との境界は明瞭で、大きさ $15 \times 10 \times 7 \text{ cm}$ 、重量620gであった。剖面で、黄白色均一な充実性腫瘍であり、広汎な壊死巣と出血巣を認めた。

病理組織学的所見(図7)：腫瘍細胞は、比較的大型のリンパ球様細胞で、異型性が強く、びまん性に浸潤増生している。個々の細胞は、淡明で豊富な胞体と多形性の核をもち、核小体明瞭、クロマチンは粗糙構造を呈し、核膜が厚く、核分裂像も多数認められる。これら組織像に加え、腫瘍細胞に明瞭な貧食能がない点、さらに酵素抗体法にて、リゾチーム陰性であった点よ

図4 腹部 CT scan. 肝左葉外側区域に low density の充実性腫瘍を認める。

図5 左肝動脈造影. 左葉外側区域は腫大し、血管の走行は屈曲蛇行を示すが、tumor stain は認められない。

図6 摘出標本（剖面）。黄白色均一な充実性腫瘍で、広汎な壊死巣と出血巣を認める。

図7 腫瘍細胞は、比較的大型のリンパ球様細胞で、異型性が強く、びまん性に浸潤増生している。（HE 染色×400）

り、悪性リンパ腫、non-Hodgkin lymphoma（びまん性大細胞型）と診断された。また脾臓は重量760gで、組織学的には、うっ血像を認めるのみであった。なお術後27日目より補助化学療法として、VENP（vincristine・cyclophosphamide・procarbazine・prednisolone）多剤併用療法を施行した。

考 察

肝原発悪性リンパ腫は、非常にまれであり、著者らの文献的検索によると、海外文献で10例^{1)~9)}、本邦では自験例を含め12例^{10)~20)}、計22例の報告があるに過ぎない（表2）。

一般に悪性リンパ腫は、リンパ組織より発生する悪性新生物であり、当然リンパ組織のある臓器より発生するが²¹⁾、肝臓のリンパ組織より悪性リンパ腫が発生することは非常にまれである。このことは、肝臓のリンパ腫の発生・成長に関与する何らかの宿主因子の存在あるいは欠如を示唆している²⁾。また Heimann²²⁾は、文献的に肝硬変とリンパ増殖性疾患との合併が有意に多いと報告したが、悪性リンパ腫については論じていないため、肝硬変と悪性リンパ腫に因果関係があるか否かは不明である。また Talamo⁷⁾は、肝硬変に合併した肝原発悪性リンパ腫の症例を報告しているが、肝硬変と悪性リンパ腫の発生は統計的に有意でないとしている。しかしながら、HB 陽性の慢性肝炎や肝硬変では、ウイルス由来の抗原血症が持続的に存在し、これがリンパ球系を刺激してリンパ球増殖症、ひいては悪性リンパ腫の発生を促進するという理論は肝臓での悪性リンパ腫の発生を説明するのに好都合である。著者らの検索によると、慢性肝炎・肝硬変の併存を肝原

表 2 肝原発悪性リンパ腫報告例

症例	報告者 (報告年度)	年齢・性	症 状	理学的所見 (肝腫大・発熱)	検査所見 (肝機能・白血球・貧血)	慢性肝炎	肝硬変	HBs	γ-glob.	確定診断 方法	治 療	転帰	組織型 (LSG分類)	その他の所見
1	李 (1940)	73・女	全身浮腫 腹部膨満感	[++]	[↑・↑・↑]	(-)	(-)			剖検	(-)	死亡	びまん性 大細胞型	
2	松山 (1958)	68・男	右季肋部痛 黄疸	[+]	[・・・]		(+)			剖検	(-)	死亡	びまん性 大細胞型	
3	Ata (1965)	29・男	右季肋部痛 腹部膨満感	[++]	[↑・↑・↑]	[12歳時 infective hepatitis]	(+)			剖検	(-)	死亡	びまん性 大細胞型	
4	田中 (1968)	54・男	右季肋部痛 腹部膨満感	[+]	[+・+・+]		(+)		↑	剖検	(-)	死亡	肝細胞性 中細胞型	
5	Torres (1969)	47・男		[--]	[↑・↑・↑]	(-)	(-)			剖検	(-)	死亡	肝細胞性 中細胞型	精神分裂症 肺結核
6	Torres (1971)	76・男	上腹部不 適感	[+]	[+・+・+]	(-)	(-)			剖検	(-)	死亡	びまん性 大細胞型	穿孔性 十二指腸潰瘍
7	Carter (1974)	84・女	全身倦怠感	[+]	[↑・↑・↑]				↑	針生検	(-)	死亡	びまん性 大細胞型	Paget病 マクログロブリン血症
8	重 (1976)	47・男	右季肋部痛 腹部膨満感	[++]	[↑・↑・↑]	(+)	(+)	Ag(-) Ab(-)	↑	剖検	(-)	死亡	びまん性 大細胞型	消化管出血
9	Chambers (1976)	55・男	全身倦怠感 血出	[+]	[↑・↑・↑]	(-)	(-)			剖検	(-)	死亡	びまん性 大細胞型	十二指腸潰瘍
10	鈴木 (1980)	55・男	右季肋部痛 腹部膨満感	[+]	[↑・↑・↑]	(-)	(-)		↑	剖検	(-)	死亡	びまん性 小細胞型	肺結核
11	Strayer (1980)	75・男	全身倦怠感 呼吸不	[+]	[↑・↑・↑]	(-)	(-)			剖検	(-)	死亡	びまん性 大細胞型	
12	Talamo (1980)	67・男	呼吸不 適感	[+]	[↑・↑・↑]	(+)	(+)	Ag(+) Ab(+)		剖検	(-)	死亡	びまん性 中細胞型	肝細胞癌 リンパ腫陰性
13	渡永 (1981)	45・男	腹痛	[+]	[・・・]								[悪リンパ腫]	
14	Miller (1983)	8・男	心窩部痛	[+]	[↑・↑・↑]	(-)	(-)			開腹 生検	化学療法 放射線療法	死亡	びまん性 中細胞型	
15	Miller (1983)	7・男	腹痛	[+]	[↑・↑・↑]	(-)	(-)			開腹 生検	化学療法 放射線療法	死亡	びまん性 中細胞型	
16	山下 (1983)	61・男	全身倦怠感	[+]	[↑・↑・↑]				↑	剖検	(-)	死亡	びまん性 混合型	
17	関山 (1983)	25・男	腹部膨満感	[+]	[↑・↑・↑]	(+)				腹腔鏡下 生検			びまん性 混合型	
18	神田 (1983)	57・女	頸部不快感	[+]	[↑・↑・↑]	(-)	(-)			剖検	(-)	死亡	(non-Hodgkin lymphoma)	
19	井田 (1983)	58・男	右季肋部痛	[+]	[↑・↑・↑]			Ag(+) Ab(+)		手術 摘出標本	肝左葉切除術	軽快	肝細胞性 中細胞型	
20	渡波 (1984)	56・女	腹水貯留	[+]	[↑・↑・↑]	(+)	(+)			剖検	(-)	死亡	びまん性 大細胞型	
21	Daniel (1985)	60・女	頻回嘔吐 食欲不振	[+]	[↑・↑・↑]			Ag(-) Ab(-)		手術 摘出標本	肝右三区域切除術	軽快	びまん性 大細胞型	
22	目録例 (1986)	45・男	上腹部痛 全身倦怠感	[+]	[↑・↑・↑]	(-)	(-)	Ag(-) Ab(-)	↑	手術 摘出標本	肝左葉外側区域切除術 術後化学療法	軽快	びまん性 大細胞型	リンパ腫陰性

発悪性リンパ腫22例中7例に、また HBsAg 陽性を2例に認めている。なお著者らの症例では、血液生化学検査で肝機能障害が認められたが、組織学的には慢性肝炎や肝硬変は認められなかった。

好発年齢は、海外でも本邦でも45歳以上の中高年層である。Miller⁹⁾は、はじめて小児例を報告したが、彼は16年間にわたる non-Hodgkin lymphoma の小児患者213例を検討、肝原発と考えられた2例(0.9%)を報告し、極めてまれなものであると述べている。性別では、男性17例に対し女性5例と圧倒的に男性が多い。

臨床症状では主なもの、肝腫大、腹痛、発熱、腹部膨満感、全身倦怠感などであり、悪性リンパ腫に特有の症状はない。しかしながら、38～39℃の発熱が8例に確認でき、注目に値する。

検査所見では、血液検査で白血球増加の記載のあるものが5例、正常であったものは10例であり、自験例のように汎血球減少を示したものはなかった。白血球増加と発熱については、腫瘍の自潰が関与するものと考えられるが、汎血球減少の機序については、病変が、骨髓に広くおよんだ場合には予想されるが、自験例では、そのような所見はなく、ただ骨髓の低形成をみるのみであった。また脾機能亢進の存在も予想できるが、汎血球減少の機序については不明である。生化学検査で肝機能の異常を示したものは、15例と高率に認められる。また血清蛋白分画では、 γ -globulin の増加が自験例を含め6例に認められている。Carter⁴⁾は、肝原発悪性リンパ腫とマクログロブリン血症との関係を報告し、 γ -globulin の増加は IgM の monoclonal な増加によるものであり、それは腫瘍細胞の免疫グロブリン産生によるものであったことを証明している。また、Prasad²³⁾は、IgM の増加を伴う脳悪性リンパ腫を報告し、その増加は腫瘍の外科的切除の後に正常となっている。自験例でも γ -globulin の増加がどのクラスの免疫グロブリンの増加によるものかの検索は行っていないが、腫瘍の外科的切除の後に γ -globulin は正常になっている。

診断については、悪性リンパ腫の進行の早さと、肝原発という頻度の少なさから、剖検時に診断のついたものが14例(64%)と半数以上を占め、手術摘出標本により診断のついたものが自験例を含め3例(14%)、生検により診断のついたものが4例(18%)である。生検診断については、肝被膜の破裂による腫瘍細胞の播種の危険性があるので²⁴⁾、批判的な意見が多く、病巣が切除可能であるなら、切除すべきである。

表3 組織型 (LSG 分類による)

non-Hodgkin lymphoma	21例
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="font-size: 3em; margin-right: 5px;">{</div> <div> 汎癌性中細胞型 3 びまん性小細胞型 1 びまん性中細胞型 3 びまん性混合型 2 びまん性大細胞型 11 </div> </div>	
不明	1
不明	1例

画像診断について、本疾患の超音波検査所見上の特徴を井田¹⁹⁾は、比較的腫瘍が大きいにもかかわらず、全体に低エコーでかつ均一な内部エコーを有するものと述べている。超音波検査所見の記載のあった自験例を含む4例は、すべて hypoechoic lesion を示している。CT scan 所見の記載があったのは5例であり、その特徴は、肝よりわずかに低濃度の充実性腫瘍で、内部は均一な濃度を示すことである。血管造影所見の記載のあったのは4例であり、うち自験例を含む3例が hypovascular tumor を示した。しかしいずれの画像診断でも、本疾患に特有なものではなく、確定診断は組織学的診断による以外ないといえる。

治療については、悪性リンパ腫に対する治療が行なわれたものは5例である。化学療法、放射線療法、外科的切除が施行されているが、Miller⁹⁾の報告2例は、診断がついた時点より、それぞれ5カ月、7カ月で死亡の転帰をとっている。自験例を含め3例の手術例では軽快しており、Daniel⁹⁾の報告例で22カ月、自験例で6カ月の経過観察中、明らかな再発を認めず、肝機能も正常である。すなわち、外科手術のリスクがなく、肝外病変を認めないのであれば、積極的な肝切除術が最良の治療法といえる。また補助化学療法については、Daniel⁹⁾は、確実な効果が確認されていないことと、残存再生肝に対する悪影響から、補助化学療法を施行しなかったと報告している。これについては、今後多くの症例について詳しい検討が必要である。

組織型(表3)については、LSG 分類によると、1例の不明例を除いた21例すべてが non-Hodgkin lymphoma であり、びまん性が17例、そのうち大細胞型が11例と全体の50%を占めている。手術しえた3症例の組織型は、汎癌性中細胞型が1例と、びまん性大細胞型が2例である。一般に汎癌性リンパ腫は、細胞様式の変化を伴うことなく、びまん性リンパ腫に進展

する傾向があり、汙胞性のものは、びまん性のものよりも予後が良いとされている²⁾。しかしながら、手術例、非手術例(死亡例)ともに、組織型に関する、このような予後の差はなく、非手術例の予後は極めて悪いといえる。死亡の転帰をとったものが17例(77%)であり、症状の発現から死亡までの平均生存年数は、約4ヵ月である。しかし自験例を含めて、肝切除しえた症例の予後は期待できる。

結 語

極めてまれな、肝原発悪性リンパ腫の1手術例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

なお、本論文の要旨は、第380回大阪外科集談会において発表した。

文 献

- Ata, A.A. and Kamel, I.A.: Primary reticulum cell sarcoma of liver. *J. Egyptian Med. Assoc.*, 48: 514—521, 1965.
- Torres, A.: Primary lymphocytic follicular lymphoma of liver. *Cancer*, 23: 1185—1189, 1969.
- Torres, A. and Bollozos, G.D.: Primary reticulum cell sarcoma of liver. *Cancer*, 27: 1489—1492, 1971.
- Carter, J.B.: Macroglobulin producing histiocytic lymphoma of hepatic origin. *Minn. Med.*, 57: 22—24, 1976.
- Chambers, T.J., O'Donoghue, D.P. and Stansfeld, A.G.: A case of primary lymphoma of liver. *J. Clin. Pathol.*, 29: 967—970, 1965.
- Strayer, D.S., Reppun, T.S., Levin, M., et al.: Primary lymphoma of liver. *Gastroenterology*, 78: 1571—1576, 1980.
- Talamo, T.S., Dekker, A., Gurecki, J., et al.: Its occurrence in patient with chronic active hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B viral infection. *Cancer*, 46: 336—339, 1980.
- Miller, S.T., Wollner, N., Meyer, P.A., et al.: Primary hepatic or hepatosplenic Non-Hodgkin's lymphoma in children. *Cancer*, 52: 2285—2288, 1983.
- Daniel, S.J., Attiyeh, F.F., Dire, J.J., et al.: Primary lymphoma of the liver treated with extended left hepatic lobectomy. *Cancer*, 55: 206—209, 1985.
- 李 考燮: 肝星芒細胞原発性 Reticulosarcoma ノ1剖検例並ニ腫瘍学ニ於ケル本例ノ位置ニ就テ, 京都医学会誌, 37: 125—135, 1940.
- 松山研二, 良知照通, 岸 昔男: 肝に原発した細網肉腫の1剖検例, 日病理会誌, 47: 512, 1958.
- 田中教英, 長岡正矩: Hepatoma を疑がわせた原発性肝悪性リンパ腫の1例, 肝臓, 9: 466—467, 1968.
- 蕭 敏雄, 高原篤重, 西園 功他: 原発性肝細胞肉腫の1症例, 臨と研, 53: 2411—2414, 1976.
- 鈴木秀幸, 佐久間博史, 森藤隆夫他: 肝原発と考えられた plasmacytoid lymphosarcoma の1剖検例, 日内会誌, 69: 1531, 1980.
- 徳永 敬, 曾田益弘, 寺本 滋他: 肝原発と考えられた Malignant Lymphoma の1例, 岡山医学会誌, 93: 458, 1981.
- 山下清章, 田利 晶, 肥野藤樹他: 肝原発悪性リンパ腫の1例, 日消病会誌, 80: 283, 1983.
- 園山勝久, 土屋悟史, 吉田 裕他: 腹腔鏡検査にて発見し得た肝原発性悪性リンパ腫と思われる1例, 肝臓, 23: 1237, 1982.
- 神田千秋, 宮岡和子, 宮岡博之他: 急性肝不全症状にて発症した, 肝原発と考えられる悪性リンパ腫の1例, 肝臓, 23: 1237, 1982.
- 井田正博, 西嶋博司, 高山 茂他: 肝原発悪性リンパ腫の1例, 日超音波医学会誌, 43: 17—18, 1983.
- 難波紘二, 佐々木なおみ, 日野理彦他: 肝疾患と悪性リンパ腫, 広島医, 37: 140—142, 1984.
- Kindrat, H.: Veber lymphosarcomatosis. *Wien Klin Wochenschr*, 6: 211, 1893.
- Heimann, R.: Cirrhosis and lymphoproliferative disorders. *Lancet*, 2: 101, 1971.
- Prasad, A.S. and Bloch, H.S.: Macroglobulinemia secondary to a lymphosarcoma of the brain. *Arch. Intern. Med.*, 105: 316, 1960.
- Fortner, J.B.: Current management of tumors of the liver. *Surg. Clin. North Am.*, 57: 465—472, 1977.

A CASE OF PRIMARY HEPATIC MALIGNANT LYMPHOMA SUCCESSFULLY TREATED BY LIVER RESECTION

Jin-ichi HIDA, Takeshi FUKUHARA, Jirou MARUYAMA, Kazuhito KUROOKA,
Zenji IWASA and Masayuki YASUTOMI

First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

A surgically resected case of primary hepatic malignant lymphoma, which is extremely rare among malignant neoplasms of the liver, is reported. Furthermore, an overview of 21 patients with the same disease reported in the previous literature is given.

In a 45-year-old man with the chief complaints of upper abdominal pain and fever, intrahepatic bile duct carcinoma was suspected by image diagnosis and clinical laboratory test results. Left lateral segmentectomy of the liver was performed, and postoperative histological examination of the resected specimen diagnosed malignant lymphoma, non-Hodgkin lymphoma of the diffuse large-cell type. The operative course was uneventful, and, for six months after the operation, follow-up observation disclosed neither recurrence nor abnormalities in the liver function.

The diagnosis of this disease is established only by histological examination of the biopsied, surgically resected or autopsied specimens. With respect to histological type, all the 21 patients, except one whose histological type is unknown, presented non-Hodgkin lymphoma according to the LSG classification. Among these, the diffuse large-cell type was seen in 50%. In the absence of extrahepatic lesions, liver resection is considered to be the best method of therapy for this disease.