症 例

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法後に発生した 肝原発悪性リンパ腫

国立大阪南病院外科

杉 本 恵 洋 田 伏 克 惇 森 一 成 辻 毅
岡 正 巳 朝 野 聡 尾 崎 敬 平 井 久 也

国立南和歌山病院外科

田 伏 洋 治

肝原発悪性リンパ腫の1例を経験したので報告した。症例は60歳の男性で、C型慢性肝炎の治療のため interferon を投与された。投与開始6カ月後(総投与量は53,600万単位)超音波検査で肝に腫瘍が認められ、超音波ガイド下針生検を行った。免疫組織染色のLCAとSL-26染色は陽性を、またUCHL-1, MT-1, MB-1染色は陰性を示し、病理組織診断はmalignant lymphoma, diffuse, medium sized or large cell & B cell typeとされた。生検後 interferon は中止した。その後、腫瘍は縮小傾向を示したが、生検の42日後、肝垂区域切除した。摘出標本の病理組織検査では腫瘍は壊死に陥っていた。手術1年後、全身および残肝に再発は認めない。

索引用語：肝原発悪性リンパ腫，肝切除，インターフェロン

結 言

肝原発悪性リンパ腫は稀であり¹⁾，切除例はさらに稀である²⁾。われわれは、C型慢性肝炎治療のための interferon 投与中に発見、針生検で肝悪性リンパ腫と診断された症例において、肝切除を施行した。肝の切除標本の切除組織検査ですでに腫瘍はすべて壊死に陥っていた稀な症例を経験したので報告する。

症 例

患者：60歳，男性。

主訴：無症候性肝腫瘍。

既往歴：特になし。

現病歴：健康診断で1993年11月に肝機能検査値異常を指摘された。C型慢性肝炎のため同年12月15ゲージ針生検でchronic active hepatitis 2B，また血液検査でHCV-RNA(3+)と診断され、1994年1月から interferon- α -2b により治療された。1千万単位を2週間連日筋注，その後6百万単位を週3回5カ月間筋注が施行された。総投与量は53,600万単位であった。終了時には血液中HCV-RNAは陰性化した。

同年6月に超音波検査で肝S₆に2.8cm大のSpace

Occupying Lesion (SOL) が発見され、超音波ガイド下針生検(21ゲージマジマ針を使用)により、肝原発悪性リンパ腫と診断された後、手術のため当科を紹介された。

現症：身長159.7cm，体重50.2kg。貧血・黄疸は認めなかった。扁桃に異常なく、頸部リンパ節など表在リンパ節は触知しなかった。心、肺に異常はなく、腹部は平坦、軟で、肝を2横指触知した。脾・腎は触知しなかった。腹水は認めなかった。

入院時検査成績(表1)：白血球数やその分画、肝機能は正常で、腫瘍マーカーであるAFP、CEA、CA19-9値も正常範囲内であった。HB抗原は陰性で、HCVとHB抗体が陽性であった。

腹部超音波検査：1994年6月16日の同検査では、肝のS₆区域に2.8×2.8cmの境界明瞭で内部均一なSOLを認めた。後方に腎嚢胞があり、丁度よい目印になっていた(図1a)。1カ月後の7月14日にはSOLは幾分小さくなり1.6×1.5cmになった(図1b)。

腹部CT検査(図2a)：S₆に円形のlow density areaを認め、腎嚢胞に接する位置にあった。造影CTで同部はenhanceされた。他に、リンパ節腫大や脾の異常は認めなかった。

1995年9月29日受付 1995年12月8日採用

表 1 入院時検査成績

Urinalysis	Protein (—)	Blood chemistry	Na	143 mEq/l
	Sugar (—)	T.P	K	3.7 mEq/l
Stool occult blood	(—)	Alb	Cl	106 mEq/l
Peripheral blood		α_1	BS	92 mg/dl
RBC	$388 \times 10^4 / \text{mm}^3$	α_2	Tumor marker	
Hb	12.4 g/dl	β	AFP	2.9 ng/ml
Ht	37.8 %	γ	CEA	(—)
WBC	$4,300 / \text{mm}^3$	T. Bil	CA19-9	(—)
Stab	3 %	GOT	PIVKA II	0.06
Seg	43 %	GPT	PT	11.9 sec
Lym	49 %	ALP	APTT	28.6 sec
Mo	4 %	LDH	Fibrinogen	211 mg/dl
Eo	1 %	Ch-E	Thrombotest	75 %
Plt	$10.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$	γ -GTP	Hepaplastin test	95 %
Serological exam.		Cho	KICG	0.16
CRP	(—)	TG		
HCV	(+)	CPK		
HBsAg	(—)	Amy		
HBsAb	(+)	BUN		
RPR	(—)	Cr		
TPHA	(—)

図 1 腹部超音波検査：a(左)：1994年6月16日，肝のS₆区域に2.8×2.8cmの境界明瞭で内部均一なSOLを認めた。b(右)：同年7月14日にはSOLは幾分小さくなり1.6×1.5cmになった。

MRI 検査 (図 2b)：S₆の部位に T₁強調画像で low, T₂強調画像で high intensity の SOL を認めた。

腹部血管造影検査 (図 3)：S₆に動脈相では中心が hypovascular で，辺縁がわずかに血管の造成を認め，静脈相では2.5×2.3cmのリング状の stain を認めた。

Ga シンチグラム (図 4a)：腹腔内に hot nodule は認めなかった。しかし，左肺野に hot nodule を認めたが，胸部平面 X 線 (図 4b) および胸部 CT では異常を

認めなかった。

針生検病理組織検査：腫瘍の針生検の HE 染色では細胞質の少ない，濃染する異型性の強い核を有する小型の異型リンパ球で構成されていた (図 5a)。免疫組織染色の LCA と SL-26染色で diffuse に陽性を示した (図 5b, c)。また UCHL-1, MT-1, MB-1染色は陰性であった。以上より組織診断は malignant lymphoma, diffuse, medium sized or large cell &

図2 a (上) 腹部 CT 検査: S₆に円形の low density area を認め、造影 CT で enhance された。b (下) MRI 検査: S₆の部位に T₁強調画像で low, T₂強調画像で high intensity の SOL を認めた。

図3 腹部血管造影検査: S₆に動脈相では中心が hypovascular で、辺縁がわずかに血管の造成を認め、静脈相では2.5×2.3cm のリング状の stain を認めた。

B cell type とされた。

臨床経過: 針生検後、当科に紹介された。当科初診

時、超音波検査で内科初診時の2.8×2.8cm 径の SOL が1.4×1.4cm にまで縮小傾向を示していた。

図4 a (左) Ga シンチグラム：腹腔内に hot nodule は認めなかった。左肺野に hot nodule を認めた。b (右) 胸部平面 X 線：異常を認めなかった。

図5 針生検病理組織検査：a (左) HE 染色 (×400) では細胞質の少ない、濃染する異型性の強い核を有する小型の異型リンパ球で構成されている。b (中) LCA 染色 (×400) で diffuse に陽性を示した。c (右) SL-26 染色 (×400) でも diffuse に陽性を示した。

手術：1994年8月9日肝後下垂区域切除を施行した。術中超音波検査においても腎嚢胞に接した縮小 SOL が認められた(図 6a)。また、肝の他の部位に SOL はなく、脾のエコーも正常であった。術中に腸間膜のリンパ節を生検したが、悪性細胞を認めなかった。摘出標本では、矢印で示した SOL は $1.0 \times 0.8 \times 0.8$ cm 大で、黄色均一であった(図 6b)。

病理組織検査では well capsulated necrotic mass と診断され、細胞の存在は認め得なかった(図 7)。また、肝実質組織は mild chronic hepatitis の所見であっ

た。

術後経過：良好であった。術1カ月半後 Ga シンチグラムを再検したが、全く異常を認めなかった。術3カ月後 HCV-RNA が再度陽転し、肝炎が再燃した。しかし、interferon を投与せずに治療を行い、軽快した。術1年後の現在、肝や全身に悪性リンパ腫の再発は認めていない。

考 察

肝原発悪性リンパ腫の定義³⁾は、(1) 初回入院時臓器およびリンパ節転移がない、(2) 脾臓に浸潤がない、

図6 a (左) 術中超音波検査：腎嚢胞に接した位置に縮小した SOL が認められた。
b (右) 摘出標本：SOL は $1.0 \times 0.8 \times 0.8$ cm 大で、黄色均一であった。

図7 病理組織検査：(HE 染色, $\times 20$) well capsulated necrotic mass と診断され、細胞の存在は認め得なかった。

(3) 骨髄抑制や血液に白血病像がない、である。本症例はこの3点を満足している。毛利ら¹¹⁾によると30,007体の剖検例のうち肝原発悪性リンパ腫と診断された症例は1例もなく、極めて稀な疾患である。われわれの検索しえた範囲では英文77例、邦文31例の計108例の報告がある。肝切除例に限ると、英文19例、邦文5例の計24例である²⁾⁴⁾。108例の年齢は0歳から84歳まで平均は47.2歳で、特に好発年齢はない。男女比は3対1で男性が多かった。

症状に特徴的なものはないが、多いものとして腹部膨満や上腹部痛、非特異的なものとして食欲不振、体重減少、盗汗などがある。本例では全身倦怠感を訴えたが、肝炎の症状である可能性がある。

画像診断には特徴的なものはない⁵⁾。超音波検査では多くは孤立性の境界明瞭な均一な内部の低エコー性

病変として描出される⁶⁾が、エコーでは検出されないものや、まれに高エコーに描出されるものがある⁷⁾。しかし、別の報告⁸⁾では大きな不均一な高エコーの腫瘤が本疾患に特徴的だと述べている。

CTでは殆どの症例で低吸収域として描出される⁶⁾。異常吸収域として描出されるものもある⁹⁾。造影すると、enhanceされるものとされないものが同数であった⁵⁾。

MRI 所見についての記載は少ないが、境界明瞭な限局性病変として描出され、 T_1 強調像では低信号が多く、軽度至高信号に描出されるものもある。 T_2 では一般に高信号に描出されている⁶⁾⁹⁾。また、分葉化が認められるものもある⁹⁾。造影で enhance されるが、30分かって辺縁から中心に向かって次第に全体に造影されるパターンは肝血管腫とは異なっている¹⁰⁾。

血管造影検査では hypovascular がほとんどで、hypervascular はごく少数例であった⁵⁾¹¹⁾。encasement は認めない⁵⁾。

以上、いずれの検査でも特徴的な所見はないが、AFP や CEA が陰性であることも手がかりの1つとなる。最終的に確定診断は病理診断に頼らざるを得ない。以前は剖検や開腹生検が主体であったが、次第に腹腔鏡下生検¹²⁾¹³⁾や超音波ガイド下針生検にとって代られつつある。しかし、針生検は18例中、12例にしか正診が得られず、残り4例は未分化な肝癌、2例は壊死組織であった⁴⁾。十分な組織が得られる生検針の太さが必要であろう。そして、未分化な肝細胞癌と鑑別するためには免疫組織学的診断が必須である¹⁴⁾。われわれの症例は21 gauge の針生検で腫瘍組織を得、HE 染色と免疫組織染色を行い確定診断を得た。

治療は、肝に限局している場合は外科的切除の適応となる。一般に肝原発悪性リンパ腫は肝硬変を合併していないことが多く、葉切以上が多い²⁾。われわれは後下区域に限局していたため、亜区域切除を施行した。結果は壊死組織であった。生検後腫瘍は縮小傾向にあったのを考え併せると、自然消退と考えられる。その原因は不明である。

肝悪性リンパ腫の発生原因として B 型肝炎ウイルスや AIDS の関与が推測されている¹⁾。免疫抑制状態で EB ウイルスがリンパ腫を発生させたとする報告¹⁵⁾もあり、HBs 抗原などによる慢性抗原性刺激が原因の一つとして推測されている。C 型慢性活動性肝炎に発生したり¹⁶⁾、肝硬変に合併した報告¹⁷⁾もある。われわれの症例は C 型慢性活動性肝炎の治療のため、interferon 投与後に発見された。投与終了時、seroconversion していた。Interferon の副作用として免疫抑制状態がもたらされた可能性は否定できない。そのような状態で HCV ウイルスの慢性抗原性刺激が作用したと推測する。事実、本例では術後 3 カ月で HCV-RNA が再度陽転し、肝炎が再燃した。

B 型肝炎の治療に interferon が投与されたあとに肝に偽リンパ腫が発生したとの報告があり、病因として B 型肝炎ウイルスに感染した肝細胞において宿主の免疫反応が interferon により修飾されたため偽リンパ腫が発生したと推論している¹⁸⁾。

自験例では自然消退をみた。その原因は不明であるが、肝生検後 interferon は投与されなかったので副作用としての免疫抑制状態が解消し、腫瘍が消失したと推測する。

結 語

われわれは、interferon 投与後の C 型慢性肝炎の患者の生検で免疫組織染色により肝原発性悪性リンパ腫と診断したが、肝切除標本で壊死と診断された症例を経験したので報告した。

本論文の要旨は、第157回近畿外科学会(1995年5月13日、大阪)にて発表した。

文 献

- 1) 毛利 昇：肝原発悪性リンパ腫。日臨 46：989—995, 1988
- 2) 金丸太一、宇佐見真、笠原 宏他：肝切除しえた肝原発性悪性リンパ腫の 1 治験例と 17 切除症例の文献的考察。肝臓 34：166—171, 1993
- 3) Aozasa K, Mishima K, Ohsawa M.: Primary malignant lymphoma of the liver. Leukemia and Lymphoma 10：353—357, 1993
- 4) 中原英樹、浅原利正、岡本有三他：肝切除を施行した悪性リンパ腫の 1 例。肝臓 35：78—84, 1994
- 5) 辻 龍也、田代征記、七川幸士郎他：原発性肝悪性リンパ腫の 1 例。腹部画像診断 7：631—639, 1991
- 6) Gazelle GS, Lee MJ, Hahn PF, et al：US, CT, and MRI of primary and secondary liver lymphoma. J Computer Assisted Tomography 18：412—415, 1994
- 7) Soyer P, Beers B, Thiebaud F, et al：Hodgkin's and non-Hodgkin's hepatic lymphoma：Sonographic findings. Abdom Imaging 18：339—343, 1993
- 8) Ginaldi S, Bernardino ME, Jing B, et al：Ultrasonographic patterns of hepatic lymphoma. Radiology 136：427—431, 1980
- 9) Soyer P, Beers B, Grandin C, et al：Primary lymphoma of the liver：MR findings. European J Radiology 16：209—212, 1993
- 10) Shamsi K, Schepper A, Deckers F：Findings of focal hepatic lymphoma on Gd-DOTA enhanced dynamic FLASH MR imaging. Eur J Radiol 17：88—90, 1993
- 11) 小野 満、石川洋子、小岡文志他：肝原発悪性リンパ腫の 1 例。腹部画像診断 12：950—956, 1992
- 12) 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
- 13) 湯浅圭一郎、山田昇司、高木 均他：腹腔鏡下肝生検にて診断された肝原発の悪性リンパ腫の 1 例。日内会誌 75：1616—1621, 1986
- 14) Zafrani ES, Gaulard P：Primary lymphoma of the liver. Liver 13：57—61, 1993
- 15) 高橋道人：免疫毒性と発癌。免疫薬理 10：151—154, 1992
- 16) 木澤和夫、常山幸一、寺田忠史他：C 型慢性活動性肝炎に合併した肝原発悪性リンパ腫の 1 剖検例。日消病会誌 90：2147—2151, 1993
- 17) 井上純一、野村正博、中川昌壮：肝硬変を合併した肝原発悪性リンパ腫の 1 例。肝臓 28：794—800, 1987
- 18) Ohtsu T, Sasaki Y, Tanizaki Y, et al：Development of pseudolymphoma of liver following interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. Int Med 33：18—22, 1994

DEVELOPMENT OF MALIGNANT LYMPHOMA OF THE LIVER FOLLOWING INTERFERON-ALPHA THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C

Yoshihiro SUGIMOTO, Katsuyoshi TABUSE, Kazunari MORI, Takeshi TSUJI,
Masami OKA, Satoshi ASANO, Takashi OZAKI and Hisaya HIRAI

Department of Surgery, Osaka-Minami National Hospital

Yoji TABUSE

Department of Surgery, Minami-Wakayama National Hospital

A 60-year-old man with biopsy-proven chronic hepatitis C, who had been treated with human leukocyte-derived interferon-alpha ($\text{IFN}\alpha$) therapy for six months, was found to have a liver tumor on a routine abdominal ultrasonography examination. His liver needle-biopsy specimen showed leukocyte common antigen and SL-26 (monoclonal antibody recognizing pan-B cells) positive in immunohistochemical staining. The patient was diagnosed as having a malignant lymphoma, diffuse, medium sized or large cell & B cell type. After the liver biopsy the administration of interferon was discontinued and then the liver tumor began to shrink. Forty-two days after the biopsy liver subsegmentectomy was performed and the tumor was histologically found to be necrotized. One year after the operation no recurrence was detected. The possible association between $\text{IFN}\alpha$ treatment and development of malignant lymphoma is discussed.