症 例

3年の経過観察がなされた十二指腸球部悪性リンパ腫の1例

鬼石町病院外科

工 藤 通 明 平 澤 敏 昭

手術まで3年間の経過がある十二指腸原発悪性リンパ腫の1例を経験した。症例は70歳の男性。食欲不振を主訴として入院。1994年9月、上部消化管内視鏡検査で、十二指腸球部に隆起性病変を認め、malignant lymphoma, diffuse lymphoma, small cell typeの診断。その後、本人受診しなかったが、1997年8月、胃検診にて胃前庭部の変形を指摘され、再び内視鏡を施行、生検でmalignant lymphomaの診断であり、腫瘍径も約2倍になっていた。幽門側胃切除術施行。十二指腸球部前壁の2型腫瘍(3.0×2.5cm)で、病理組織診断は、low grade lymphoma of mucosa associated lymphoid tissueで、免疫組織学的染色によりBリンパ球系細胞の増殖が確認された。術後、VEPA化学療法を計8回行った。1年6ヵ月後の現在経過は良好で、外来通院中である。

索引用語：十二指腸悪性リンパ腫，B細胞悪性リンパ腫，MALT

はじめに

消化管発生の悪性リンパ腫は、リンパ節外性のリンパ腫に属し、胃原発の報告例が最も多く、次いで小腸、大腸の順で、さらに、十二指腸原発のものはきわめて稀である。また、消化管原発のものは、全身のリンパ節に発生するものよりも、症状の発現が遅く、手術的治療が行われることは少ない。文献的には本邦報告例は64例であった。

われわれは診断から3年を経て手術した十二指腸球部悪性リンパ腫の1例を報告する。

症 例

患者：70歳、男性。

主訴：食欲不振。

既往歴：1996年3月より糖尿病。1996年5月の脳梗塞により、軽度右半身麻痺がある。

現病歴：1994年9月、心窩部痛を主訴に、外来を訪れ上部消化管内視鏡検査を施行した。十二指腸球部前壁に径2cm弱の限局隆起性病変を認めた(図1)。生検ではmalignant lymphoma, diffuse lymphoma, small cell typeの診断であった。外科的加療を勧めるも本人が拒否し、そのまま外来で経過観察を行った。さらに、1996年5月、脳梗塞のため当院内科に1ヵ月間入院したが、この時も精査ならびに手術を拒否し、

その後も外来通院を続けていた。

1997年7月、住民検診の胃の造影検査にて、胃前庭部の変形を指摘され、当院を受診。食欲不振、体重減少も認められたため、十二指腸原発悪性リンパ腫の進展によるものと診断し、9月16日当科へ入院となった。

入院時現症：体格中等度、栄養やや不良、眼瞼結膜に貧血、眼球結膜に黄疸を認めず、心肺に異常なし。腹部は平坦、右上腹部に小鶏卵大の可動性のある柔らかい腫瘤を触知したが、同部に圧痛はなかった。肝および脾は触知されなかった。表在リンパ節も触知しなかった。

入院時検査成績：血液検査で白血球数は、14,900で、分画ではリンパ球数が70%と増加していた。また、一

図1 内視鏡検査：1994年9月、十二指腸球部には直径約2cmの限局性腫瘍と周囲に小隆起が多発している。1997年9月、腫瘍は約3cmで、周囲の小隆起も増大している。

1999年6月24日受付 1999年11月2日採用

部に幼若なリンパ球を認めた。骨髓穿刺検査でも、リンパ球数は21.0%と正常範囲内であったが、核異型を伴う小型リンパ球の増生を認めた。血液生化学検査、腫瘍マーカー、検尿検査などでは異常はなかった。また、免疫学的検査として、免疫グロブリン分画では、IgG、IgA、IgM は全て正常範囲内であった。白血球・リンパ腫解析検査である CD (cluster of differentiation) 45 ケーティングでは、B リンパ球の分化抗原 (CD19, CD20) が認められ、B リンパ球由来と診断された。

入院時の胸部単純 X 線検査では、肺野の異常影、縦隔リンパ節の腫大は認めなかった。腹部単純 X 線検査も異常はなかった。

低緊張性十二指腸造影検査：十二指腸球部に、直径 3 cm 表面不整な限局隆起型の病変を認めた (図 2)。

上部消化管内視鏡検査：十二指腸球部に中心部がやや陥凹した不整な隆起性病変を認めた (図 1)。3 年前の所見と比較すると、腫瘍およびその周囲の多発した小さい隆起性病変とも増大していた。腫瘍の病理組織学的診断は、びまん性に異型リンパ球の浸潤、増殖を認める malignant lymphoma の診断で、周囲の小さい隆起性病変は、軽度の異型をもつリンパ球の浸潤であった。また、ここよりも肛門側への内視鏡の通過は容易であり、粘膜面の異常は十二指腸下行脚までに限局していた。胃十二指腸組織の *Helicobacter pylori* 感染は陰性であった。食道、胃には異常を認めなかった。

腹部 CT 検査 (9 月 18 日)：十二指腸球部内に 3 × 3.5 cm の限局性腫瘍を認め、十二指腸周囲への浸潤はなかった。また、周囲の所属リンパ節の腫大が確認された。9 月 22 日の ERCP 検査では、胆管や十二指腸乳頭の異常は認められなかった。

以上の検査結果から、十二指腸球部原発の悪性リン

パ腫と診断し、1997 年 10 月 7 日、開腹手術を行った。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹した。腹腔内に、腹水の貯留、腹膜播腫、肝転移などはなく、また、肝脾腫なども認めなかった。腫瘍は、限局隆起型 3.0 × 2.5 cm で、十二指腸球部前壁に存在し、腫瘍の周囲臓器への浸潤は認められず、漿膜面の変化も認められなかった。胃所属リンパ節は、『胃癌取扱い規約』で 5 番と 6 番が 1 cm 程度に軽度腫大し、また 13 番も小豆大に腫大し転移が疑われた。

大動脈周囲リンパ節の腫大は認められなかったが、小腸間膜に大豆大のリンパ節が散在していた。腫瘍縁より 1 cm 肛門側を切離線として、幽門側胃切除術、D2 リンパ節郭清と 13 番リンパ節の生検を行い、Billroth 1 法で再建した。

摘出標本：十二指腸球部前壁の 3.0 × 2.5 cm の 2 型の腫瘍で、その周囲にも小結節が散在していた。腫瘍断面像を示す (図 3)。

病理組織学的所見：malignant lymphoma, diffuse lymphoma, small cell type であった。ホルマリン固定パラフィン切片における免疫組織学的所見では、腫瘍細胞は LCA 染色、SL-26 染色、MB-1 染色に陽性であり、また UCHL-1 および MT-1 染色に陰性で B リンパ球系細胞の増殖と考えられた (図 4)。

腫瘍を中心に存在する多数の結節は、いずれも腫瘍浸潤であり、lymphoid epithelial lesion もみられた。表層腺管は、消失傾向であり、MALT (mucosal associated lymphoid tissue) の所見であった。リンパ節は、第 2 群までと 13 番リンパ節に転移を認めた。

骨髓穿刺検査でも、骨髓への転移が考えられた。以上の結果から、Naqvi らの消化管悪性リンパ腫の

図 2 上部消化管造影：十二指腸球部の前壁に表面が多結節状の限局性腫瘍を認める。

図 3 断面ルーベ像：腫瘍は 3.0 × 2.5 cm 大の病変を形成しており、浸達度は pm で、周囲への浸潤は認められない (右が幽門輪、H.E.染色、×10)。

図4 病理組織像：軽度の異型を保つリンパ球が存在する（左：LCA 染色，中央：SL-26染色，右：MB-1 染色， $\times 100$ ）。

stage 分類²⁾に従い、本例を骨髄転移を認める stage IV と診断した。

術後経過：術後経過は順調であった。術後4週目よりサイクロフォスファミド600mg、アドリマイシン40mg、ビンクリスチン2mgを1日点滴静注、さらにプロドニゾロン40mgを5日間経口投与するVEPA化学療法を、1997年12月1日より1998年3月17日までの間に、計8クール行った。

4月20日退院となり、約1年半後の現在外来通院経過観察中である。

考 察

悪性リンパ腫は発生部位により、リンパ節性とリンパ節外性に分けられる。リンパ節外性悪性リンパ腫は、鼻腔およびWaldeyer咽頭輪のものが多く約半数を占め、次いで消化管より発生するものが約20%を占めている。

消化管の発生部位では、胃が最も多く（約55%）、次いで、小腸（約20%）、大腸（約15%）の順である³⁾。さらに、小腸原発悪性リンパ腫は、回腸が多く、口側に向かうに従い減少する。Mercuseら⁴⁾によると、小腸の悪性リンパ腫192例のうち十二指腸原発のものは9例（4.7%）であり、稀なものである。本邦報告例は、朝倉⁵⁾の報告以来検索し得た限りでは64例であった^{6)~17)}。今回の1例を加え、記載の明らかなものを集計すると、年齢は、23歳から82歳に分布し、平均年齢は54.1歳であった。男女比は43:15で、男性に多かった。

腫瘍の存在部位でみると、十二指腸1部または2部に存在するものが46例（72.6%）とほとんどを占め、3部が3例、4部は2例であった。

LSG分類では、diffuse, large cell typeが10例と最も多く、次いでdiffuse, small cell typeが6例、diffuse, medium sized typeが6例、diffuse, mixed typeが5例などであった。

以前術前診断が難しいとされた時期もあったが、過去10年間では13例中12例が術前に診断されており、診

断率も向上している。

胃の悪性リンパ腫の切除率は70~80%と高く、早期の症例の極めて良好な治療成績が報じられているのに比べ、小腸および大腸における悪性リンパ腫の治療成績は不良で、特に十二指腸原発のものは予後は極めて悪い¹⁸⁾。その原因として、脾への浸潤が容易であること、総胆管浸潤例では閉塞性黄疸をきたし全身状態の悪化があること、また発見が遅れた進行症例では手術侵襲が過大となるためといわれてきた。しかし、最近では早期診断がなされることも多くなり、過去10年間の症例に限ると、13例中、脾頭十二指腸切除術が7例、胃切除術が1例、試験開腹術が1例、不明や化学療法などが4例と切除可能例が増加している。

また、悪性リンパ腫は、放射線に対する感受性が高いため、切除不能例および再発防止の手段として、さらに局所の治療として放射線療法が有効であるとの報告は多い。多剤併用した化学療法の効果は著しく、CHOP, VEMP, VEPA療法などが行われている。いずれにしろ、十二指腸悪性リンパ腫に対しては、集学的治療が必要であり¹⁸⁾、化学療法、放射線療法は、十分な知識を持った医師が合併症に注意して行う必要がある。

近年、MALToomaとHelicobacter pylori感染の関係が研究され、除菌によって粘膜面の病変が軽微となる、腫瘍細胞が陰性化すると報告されている¹⁹⁾。H.P.感染有無の確認と、陽性であれば菌の除菌も必要と考えられている。

本邦報告例では、Bリンパ球由来のものは稀で3例のみであった。血液検査からリンパ球の分類が可能である現在、リンパ球由来を検索することが重要であることはいうまでもない。

今後は、各症例ごとに病態と進行度を考慮して、手術、放射線療法および化学療法を組み合わせ、治療を行うが、それらの時期や用量の選択には詳細な検討が必要であると考ええる。

結 語

十二指腸原発の悪性リンパ腫を経験したので、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248回日本消化器病学会関東支部例会において発表した。

文 献

- 1) 胃癌研究会編：胃癌取り扱い規約。改訂第12版，金原出版，東京，1993
- 2) Naqvi MS, Burrows L, Kark AE: Lymphoma

- of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 170: 221—231, 1969
- 3) 高木國夫：消化管の悪性リンパ腫. 内科 60: 1258—1265, 1987
 - 4) Marcuse M, Stout P: Primary lymphosarcoma of the small intestine. *Cancer* 3: 459—474, 1950
 - 5) 朝倉義男：十二指腸空腸細網肉腫の 1 例. 臨消 5: 51—54, 1957
 - 6) 貝沼 修, 原 壮, 谷口徹志他：十二指腸悪性リンパ腫の 1 例. 日消外会誌 22: 1875—1878, 1989
 - 7) 蔡元 奎, 馬場信雄, 西村一郎他：十二指腸原発悪性リンパ腫の 1 例. 日消外会誌 22: 2713—2716, 1989
 - 8) 中川国利, 桃野 哲, 佐々木陽平他：十二指腸悪性リンパ腫の 1 例. 外科 52: 1058—1060, 1990
 - 9) 酒井浩一, 猪口 寛, 溝手博義他：十二指腸狭窄をきたした悪性リンパ腫の 1 例. 日臨外医会誌 51: 2473—2477, 1990
 - 10) 奥野哲二, 石木邦治, 木曾尊彦他：十二指腸球部悪性リンパ腫の 1 例. 広島医 43: 1976—1979, 1990
 - 11) 村田厚夫, 小川道雄, 藤原義之他：十二指腸原発悪性リンパ腫の 1 切除例. 消外 14: 349—355, 1991
 - 12) 小池竜司, 浅田 学, 大西洋英他：十二指腸原発 T 細胞性悪性リンパ腫の 1 例. 日消病会誌 88: 2883—2886, 1991
 - 13) 吉田勝俊, 宮内倉之助, 藤本 章他：十二指腸原発悪性リンパ腫の 1 例. 消外 15: 511—515, 1992
 - 14) 朝原正京, 那須正道, 出射由香他：小腸ファイバースコープにて診断しえた十二指腸水平部原発悪性リンパ腫の 1 例. *Gastroenterol Endosc* 35: 1071—1079, 1993
 - 15) 保谷芳行, 又井一雄, 織田 豊他：十二指腸原発悪性リンパ腫の 1 例. 日臨外医会誌 58: 1523—1526, 1997
 - 16) 菅原 元, 藤岡 進, 加藤健司他：閉塞性黄疸を認めた十二指腸悪性リンパ腫の 1 例. 日消外会誌 32: 1022—1026, 1999
 - 17) 紀藤 毅, 小寺泰弘, 山村義孝他：胃悪性リンパ腫の治療方針. 日消外会誌 31: 9—14, 1998
 - 18) Loehr WJ, Mujahid Z, Zahn FD, et al: Primary lymphoma of the gastrointestinal tract, A review of 100 cases. *Ann Surg* 170: 232—238, 1969

A CASE OF MALIGNANT LYMPHOMA IN THE DUODENAL BULB WITH A 3-YEAR INTERVAL FROM THE DETECTION TO OPERATION

Michiaki KUDO and Toshiaki HIRASAWA

Department of Surgery, Onishi Town Hospital

We experienced a case of malignant lymphoma of the duodenum with a 3 year interval from the detection to operation.

A 70-year-old man with a past history of diabetes mellitus and brain infarction was admitted to the our hospital because of appetite loss in September 1994. The laboratory findings pointed out an increased number of white blood cells, and bone marrow analysis revealed atypical cell. Endoscopic examinations showed a localized lesion without ulceration, of which surface was seen in the duodenal first portion. The specimen taken from this lesion revealed moderately infiltration of atypical lymphocytes, suspected non-Hodgkin's lymphoma (diffuse, small cell type), and immunohistological study revealed that tumor cells were B-cell origin. The patient, however, withdrew the treatment. In August 1997, the patient was readmitted to the hospital because he was pointed out the deformity of the pyloric antrum at mass screening for gastric cancer. With endoscopy and biopsy, malignant lymphoma was diagnosed and the tumor diameter became double. Operation was performed, and an elevated tumor was seen at the first portion of the duodenum. Furthermore, metastases were seen in the lymph nodes. On a histological study, the preoperative diagnosis was confirmed. After the operation, chemotherapy with VEPA was started. The patient is doing well for the 18 months following the operation. Primary malignant lymphoma in the duodenum is rare in Japan, only 64 cases have been reported in the literature.