

症例報告

集学的治療が奏効した進行腸間膜悪性リンパ腫の1例

大田 憲一¹⁾, 宮本 英典¹⁾, 山崎 眞一¹⁾, 広野 明²⁾

¹⁾ 徳島県立海部病院外科

²⁾ 同内科

(平成15年9月9日受付)

(平成15年9月24日受理)

腸間膜の悪性リンパ腫は比較的まれであり, 進行症例は予後が悪い。今回われわれは, 腸間膜悪性リンパ腫が原因となったイレウス症例に対しバイパス手術, 化学療法および放射線療法を組み合わせた治療が奏効し, 経過良好な1例を経験したので報告する。症例は67歳, 男性。腹痛, 嘔吐を主訴に来院。腹部CT上, 下行結腸を巻き込んだ soft tissue density の巨大腫瘍性病変が認められた。保存的治療ではイレウスの改善が望めなかったため開腹によりバイパス手術と腫瘍部の生検を行った。病理組織学的検査により悪性リンパ腫 (diffuse large B-cell Lymphoma) の診断を得た。International Prognostic Index (IPI) では high risk group に相当した。術後, 化学療法として THP-COP5クールおよび30Gy の放射線治療を行った。一連の治療に良く反応し自覚症状は著しく改善した。3年半経過の現在, CR が続いている。

腸間膜悪性リンパ腫は症状が乏しいことから, 早期発見, 術前診断が容易ではない。そのため, 一般に予後不良である。近年, 画像診断技術, 化学療法の進歩等により, 徐々に治療成績は向上しているが, 根治の得られることは少ない。今回, 我々は集学的治療により, 著効の得られている症例を経験したので, 考察を加えて報告する。

症 例

患者: 67歳, 男性

主訴: 腹痛, 嘔吐

現病歴: 1998年秋頃から軽い腹部の不快感を数回訴えていた。しかし, すぐに軽快していた。1999年4月上旬, 腹痛, 嘔吐があり通院による治療を続けていた。同

年6月中旬, 便通異常と左上腹部の鈍痛があるため, 大腸内視鏡検査を行ったが, 異常所見は認められなかった。その後も症状が続くため当院内科を受診し, 7月19日入院となった。

入院時現症: 身長162cm, 体重48kg。左上腹部に圧痛あり, 15×8cmの硬い腫瘤を触知した。肝脾腫は触知せず, 体表リンパ節腫大も認めなかった。

入院時検査所見 (表1): RBC $365 \times 10^4 / \text{mm}^3$, Hb11.8 g/dl, Ht35.3%と軽度の貧血を認めた。生化学所見ではLDH518U/l, BUN38.7mg/dl, Creatinine1.7mg/dl, CRP1.6mg/dlと高値を示した。その他の血算, 生化学検査所見には異常は認めなかった。腫瘍マーカーでは, Elastase1が726ng/dlと高値を示したが, CEA, CA19-9などは正

表1 入院時検査所見

末血検査		腫瘍マーカー	
RBC	$365 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Elastase1	726 ng/dl
Hb	11.8 g/dl	CA19-9	5 U/ml
Ht	35.3 %	CEA-IRMA	1.1 ng/ml
WBC	$6530 / \text{mm}^3$	SPan 1	3.0 U/ml
Plt	$35.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$		
生化学検査		末梢血リンパ球サブセット	
TP	6.7 g/dl	CD3	53 %
AST	25 U/l	CD4	33 %
ALT	13 U/l	CD8	29 %
LDH	518 U/l	CD14	0.8 %
T-bil	0.4 mg/dl	CD19	11 %
BUN	38.7 mg/dl	CD20	15 %
Cre	1.7 mg/dl	HLA-DR	30 %
Na	146 mEq/l	SmIgκ	4 %
K	4.2 mEq/l	SmIgλ	4 %
Cl	104 mEq/l		
CRP	1.6 mg/dl	尿検査	
s-AMY	173 U/l	尿蛋白 (-)	
FBS	126 mg/dl	尿潜血 (-)	

常域内であった。また末梢血リンパ球サブセットではCD19, CD20はともに正常範囲内であった。検尿はとくに異常を認めなかった。

胸部 X 線：縦隔・肺門リンパ節腫張は認めず、肺野に特記すべきことなかった。

腹部超音波所見：左上腹部に低エコーな巨大腫瘤を認め、左腎には軽度水腎症の所見があった。

腹部 CT (図 1 A)：下行結腸を巻き込んで、腹腔内から後腹膜腔へ連続した soft tissue density の腫瘍性病変が認められた。肝脾腫はなかった。

上腸間膜動脈造影所見 (図 2)：腫瘤を触知した部位に一致して血管の圧排、伸展を認めた。腫瘍は hypovascular で、明らかな encasement や腫瘍濃染像は認められなかった。

以上から腹部腫瘍性病変に起因するイレウスと診断した。入院時から実施していた消化管減圧等の保存的治療では改善が得られなかったため、8月3日、腸閉塞解除と生検を目的として開腹手術を施行した。

手術所見：正中切開で開腹。腫瘍は上部小腸間膜を中心に空腸、下行結腸を巻き込んで一塊となっており、弾性硬で、可動性を認めなかった。さらに大動脈分岐部へ至る後腹膜腔へも浸潤を認めた。切除困難と判断し、小腸間膜部から腫瘍の生検を行った。結腸前胃空腸吻合 (Brown 吻合付加) と横行結腸 S 状結腸側々吻合を行い、胃瘻を造設した。明らかな腹膜播種と思われる所見は認めなかった。

病理組織学的所見 (図 3)：腫瘍細胞は大型で核に切れ込みを持つものが認められた。免疫組織化学で L 26 (+), LCA (+), UCHL (-) であり, malignant lymphoma, non-Hodgkin, diffuse, large cell type, B-cell type と診断された。Cytokeratin (CAM5 2) (-) であった。

骨髓穿刺検査所見：骨髓細胞像では腫瘍細胞は認めず、特記すべき所見はなかった。

臨床経過：8月23日から THP-COP (表 2) による化学療法を開始し、3クール施行した。これにより CT (図 1 B) のように腫瘍径の縮小が見られた。化学療法の継続が有効と考えられたが、骨髓抑制が予測されたため、一旦、化学療法を休止して放射線治療を組み込む方針とし、L2 ~ 骨盤の高さで計 30Gy の照射を施行した。それにより、腫瘍は明瞭には触知しなくなった。ガリウムシンチ (図 4 A) でも異常集積は認めなかった。約 1 カ月後、再び、上記 THP-COP を 2 クール追加した。

以上の治療により治療開始直前 3360U/ml と上昇していた sIL 2R は治療終了後には、623U/ml と低下し、腹部 CT (図 1 C) でも mass lesion の消失が認められ、CR が得られた。

現在、治療終了後約 3 年半が経過し、外来で経過観察している。sIL 2R が 715U/ml と軽度上昇を認めるが、腹部 CT (図 1 D)、ガリウムシンチ (図 4 B) では再発所見は認めていない。いぜん CR が継続しているものと考えられる。バイパス手術に伴う blind loop syndrome による便通異常や腹部膨満感をわずかに認めるが、

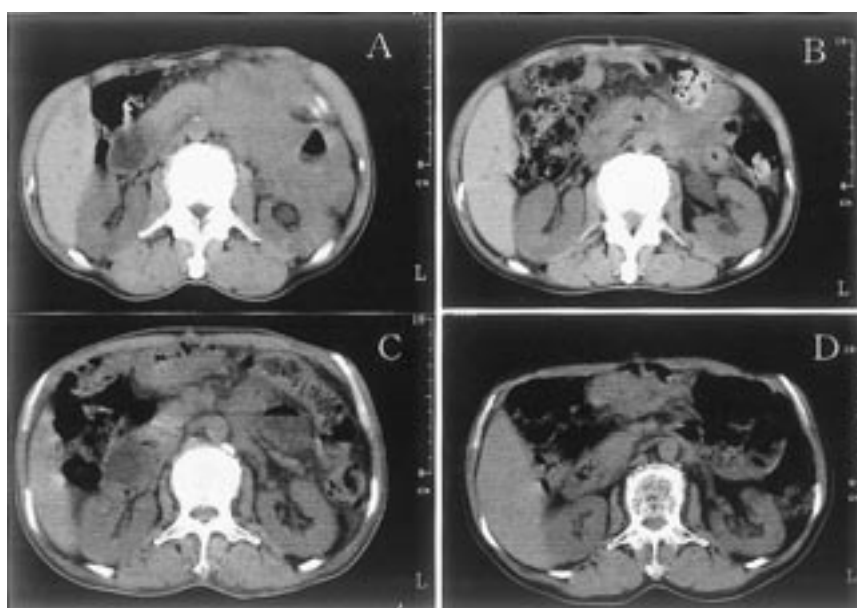


図 1 腹部 CT 検査

- A) 治療開始前 (入院時)：下行結腸を巻き込んで、腹腔内から後腹膜腔へ連続した soft tissue density の腫瘍性病変を認めた。左腎は軽度水腎症を呈した。
 B) 化学療法 3 クール施行後：mass lesion の縮小を認めた。
 C) 治療終了後 2 カ月経過：mass lesion は消失している。
 D) 治療終了後約 3 年半経過：再発は認めなかった。

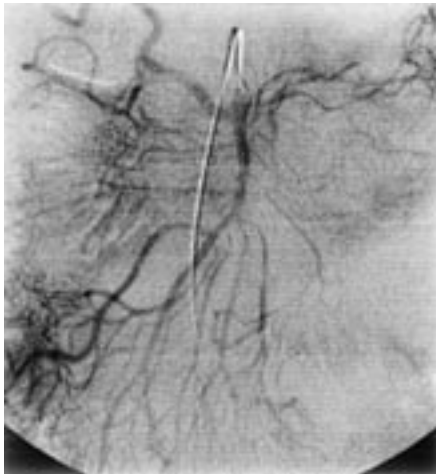


図2 上腸間膜動脈造影検査
腫瘍を触知した部位に一致して血管の圧排，伸展を認めた。腫瘍は hypovascular で，明らかな encasement や腫瘍濃染像は認められなかった。

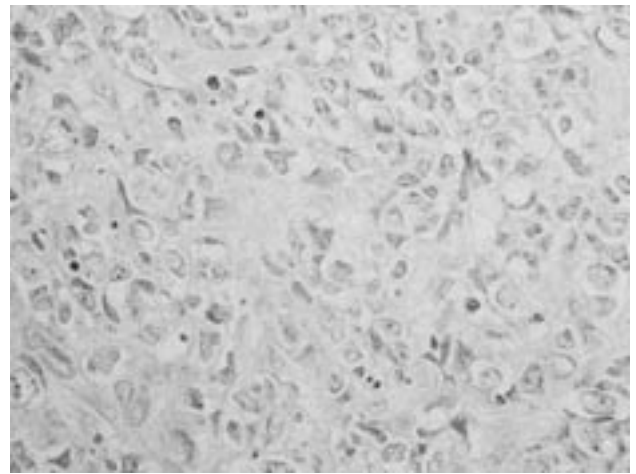


図3 病理組織学的所見 (HE × 400)
malignant lymphoma, non-Hodgkin, diffuse, large cell type, B cell type
腫瘍細胞は大型で核に切れ込みを持つものもあった。
免疫組織化学で L 2(+), LCA(+), UCHL(-)であった。

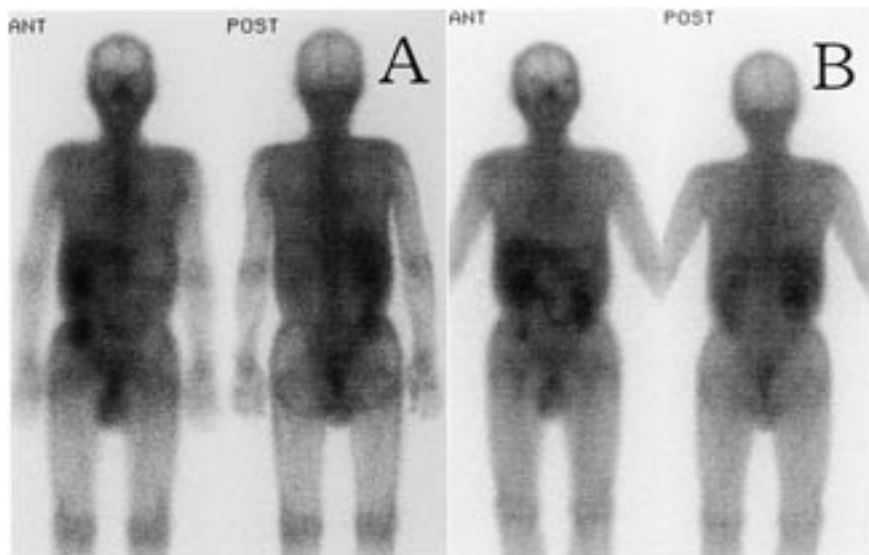


図4 ガリウムシンチグラム
異常集積は認められなかった。腸管への排泄のみである。
A) 放射線30Gy 照射後
B) 治療終了後3年半経過

表2 本症例での化学療法 (THP-COP 療法)

THP	50mg iv	第1日
CPA	500mg iv	第1日
VCR	2mg iv	第1日
PSL	50mgより始め漸減 po	第1～20日

以上を3週間毎に繰り返す

Performas Statusは1であり、QOLは良く保たれている。全身の栄養状態は良好である。

考 察

腸間膜原発悪性リンパ腫は全悪性リンパ腫の0.12%¹⁾を占めるに過ぎない希な疾患である。症状や所見に特有なものではなく、腹部腫瘍、腹痛、腹部膨満感等非特異的なものが多く、腫瘍がある程度の大きさに成長しないと症状を現さない症例が多い。解剖学的に生検は容易ではなく、手術前に確定診断がなされる症例は少ない。鬼塚ら²⁾によると術前に正診し得たのは本邦報告例で18%にすぎず、腹部腫瘍、腸間膜腫瘍、腸閉塞等と質的診断にまで至らない例が多い。診断手段としては、CT、MR、超音波等の画像診断法の発達がみられるが、いぜんとして、確定診断の時点ですでに進行例になっているものが多いのが実状である。今回の症例もイレウスを起こすまで、はっきりとした症状はなく、術前の質的診断は困難であった。あくまで補助的な検査ではあるが、ガリウムシンチを施行しておれば、悪性リンパ腫と他を鑑別する上で有用であったと思われる。画像所見ではCT上で腫瘍が上腸間膜動静脈と周囲脂肪組織を取り囲むように存在するsandwich signが本症を示唆する有力な所見とされている³⁾が、自験例では同signは認めなかった。

本症の確定診断には、通常、病理組織検査が必要となる。生検は必須の診断手技と考えられ、その方法としては、開腹下、腹腔鏡下のほか、超音波ガイド下、CTガイド下での経皮的アプローチ等が考えられる。馬場ら⁴⁾はCTガイド下経皮的生検でも組織量が十分に採取できれば、切除不能な腸間膜悪性リンパ腫に対して、グレード分類と治療法の選択を決定することが可能であると報告している。今回の症例ではイレウスを発症しており穿刺にリスクを伴うこと、仮にうまく穿刺出来たとしてもイレウス治療を急がねばならず、バイパス手術を目的とした開腹および術中生検は十分なる適応であったと考えられた。

手術に関しては、本邦報告手術症例を集計した長谷川らの報告⁵⁾によると、術式記載の明らかなもの45例のうち、62.2%で診断的治療を目的として腸管切除を伴う腫瘍切除がなされている。そして、37.8%で生検もしくは腫瘍の部分摘出のみとなっている。大月ら⁶⁾は左上腹部の巨大な腫瘍に対し、胃全摘、膵体尾部、脾、左結腸、左副腎、左腎合併切除および術後化学療法を施行したが、

術後6カ月で再発を認めた症例を報告している。多臓器合併切除例は少なく、他に1例あるのみである。一般に悪性リンパ腫は悪性腫瘍の中で最も化学療法によく反応すること、さらに最近の末梢血幹細胞移植を含めた多剤併用療法の着実な進歩を勘案すると、今後、手術治療の位置づけ・役割も変わっていく可能性があると思われる。

今回の症例ではバイパス手術を主目的とした開腹術を行った。術中生検組織よりdiffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)の確定診断を得た。DLBCLは非Hodgkinリンパ腫の30~40%を占めるもっとも頻度の高い病型である。本病型は適切な化学療法がなされた場合、好成績が期待でき得る腫瘍として化学療法の標的とされ、治療展開がなされている⁷⁾。

手術創の治癒した後、ただちに化学療法を行った。本症例はAnn Arbor分類(Costwolds修正案)による病期分類では、広範なリンパ節外組織への浸潤およびbulky disease最大径10cm以上の病変という基準により、II期に相当する進行症例である。また、悪性リンパ腫では臨床病期、年齢、Performance Status、血清LDH値および節外病変数の5因子より予後を予測する国際予後指標(International Prognostic Index: IPI)が最近提唱され、治療方針選択の指針となっている。今回の症例ではIPIは予後因子数が4でhigh risk groupであった。high risk例には通常量の化学療法の成績は不良である。本症例は化学療法としてTHP-COP療法を3クール施行し、30Gyの放射線照射をはさんで、再度、THP-COP療法2クールを追加実施した。THP-COP療法については北村⁸⁾がCHOP療法のadriamycinをpirarubicin (THP)に置き換えた高齢者用regimenでの成績からpreliminaryとした上で非常に有効と報告している。

悪性リンパ腫は全身病としての側面と局所病としての側面を合わせもつ疾患である。前者の部分には化学療法が、後者には放射線療法が中心的な治療となる。放射線治療は照射野外には原則として無効であるが、照射野内では化学療法と比較して、より効果が高い。1998年のSWOG (Southwest Oncology Group)による401例の無作為比較試験の結果、限局期高悪性度リンパ腫に対して、CHOP療法3サイクルに病巣部位だけに限局した放射線照射(involved field radiotherapy: IFRT)を加える併用療法はCHOP療法8サイクル単独と比較して、より有意に生存率を延長し、毒性の点でも優れていたとしている⁹⁾。また、II期の進行病期への放射線治療の適応の可否についてProsnitzら¹⁰⁾はII期で化学療法

に十分に反応した場合に IFRT を加えることにより好成績をあげている。化学療法で CR となった場合に、彼らは IFRT の追加により再燃率を10~20%に減らせると報告している。

治療に伴う有害反応として造血障害、心毒性、消化器症状等があげられる。とくに本疾患は進行例が多いことから、いきおい治療も厳しいものにならざるを得ないが、腸管は胃に比べ、壁が薄く、穿孔のリスクを常にともないがちである。関係各科の綿密な協力により治療を続けることが重要になってくると思われる。それぞれの特徴を活かした集学的治療により、治療合併症を少なくしながら、効果と QOL の高い治療が可能である。

本症例は進行症例にもかかわらず、現在のところ長期の完全寛解が得られている。引き続き厳重な観察を続けていく予定である。

文 献

- 1) 村上直弘, 荒井保明, 青木 誠, 福井谷祐一 他: 腸間膜原発と考えられる悪性リンパ腫の2例. 医療, 36: 41-47, 1982
- 2) 鬼塚康徳, 小田英俊, 伊津野稔, 牧山和也 他: 腸間膜原発悪性リンパ腫の1例. 癌の臨床, 39: 1291-1297, 1993
- 3) 茶谷正史, 名木田章, 細木拓野, 森 茂 他: 腹部悪性リンパ腫の CT 診断. 臨放線, 27: 711-717, 1982
- 4) 馬場康貴, 大久保幸一, 清野哲孝, 中禮久彦 他: 水疱性類疱瘡を伴った腸間膜悪性リンパ腫の1例. 臨放, 42: 945-948, 1997
- 5) 長谷川久美, 植竹宏之, 河原寛人, 家城和男 他: 腸間膜原発悪性リンパ腫の1例. 日臨外医会誌, 58: 1878-1882, 1997
- 6) 大月和宣, 尾崎正彦, 有我隆光, 大島郁也 他: 巨大腫瘤を呈した腸間膜原発悪性リンパ腫の2例. 日臨外会誌, 61: 2503-2508, 2000
- 7) 新津 望: 治療のガイドライン びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫. 内科, 90: 473-477, 2002
- 8) 北村 聖: 高齢者悪性リンパ腫の特徴と治療. Pharma Medica, 11: 71-76, 1993
- 9) Miller, T. P., Dahlberg, S., Cassady, J. R., Adelstein, D. J., *et al.*: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate-and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med., 339: 21-26, 1998
- 10) Prosnitz, L. R., Farber, L. R., Kapp, D. S., Scott, J., *et al.*: Combine modality therapy for advanced Hodgkin's disease: 15-year follow-up data. J. Clin. Oncol., 6: 603-612, 1988

A case of advanced mesenteric malignant lymphoma effectively treated by multidisciplinary treatment

Kenichi Ohta¹⁾, Hidenori Miyamoto¹⁾, Shinichi Yamasaki¹⁾, and Akira Hirono²⁾

¹⁾Department of Surgery, and ²⁾Department of Internal Medicine, Tokushima Prefectural Kaifu Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Mesenteric malignant lymphoma is comparative rare and has a poor prognosis in an advanced case.

Here, we report a patient with intestinal obstruction due to mesenteric malignant lymphoma treated successfully by gastrointestinal bypass operation, chemo-and radiotherapy. A 67-year-old man was admitted to our hospital because of abdominal pain and nausea. An abdominal CT scan revealed a huge tumorous lesion with a soft tissue density, which involved descending colon. Since the symptoms was persisted after conservative treatment, gastrointestinal bypass procedures were surgically formed. During the laparotomy, an open incisional biopsy was performed. Histological examination showed non-Hodgkin lymphoma with diffuse, large-sized and B-cell type. This case was classified into high-risk group according to International Prognostic Index (IPI). After the operation, 5 courses of combined chemotherapy (THP-COP) and 30 Gy radiation were performed. These multidisciplinary treatment is considered to be very effective. Since then complete response and good patient's QOL has been attained for these 3.5 years .

Key words : mesenteric malignant lymphoma, intestinal obstruction, multidisciplinary treatment.