

ヘルパーT細胞性胃悪性リンパ腫の1症例

香川医科大学第1外科

白石 恭史 田中 聡 前場 隆志 山本 真也

61歳の男性に発症したT細胞性胃悪性リンパ腫の1例を報告する。原発巣は胃体部から幽門部に広がり、隣臓に直接浸潤していた。また、腹部大動脈周囲、腹腔動脈と上腸間膜動脈根部のリンパ節に多数転移がみられた。腫瘍細胞であるリンパ球の膜抗原を免疫組織化学的に検索したところ、ヘルパー型の形質を発現するT細胞であることがわかった。

従来報告されている胃悪性リンパ腫のほとんどがB細胞性であり、本症例は本邦5例目にあたると思われる。本症例に対しては、胃全摘に続いて vincristin, cyclophosphamide, adriamycin および prednisolon による化学療法を行った。その結果、化学療法開始後10か月目の腹部CTでは腹腔内に残存していた転移リンパ節塊が消失していた。

Key words: T-cell lymphoma, gastric malignant lymphoma, immunohistochemical analysis

はじめに

原発性胃悪性リンパ腫 (primary gastric malignant lymphoma, 以下 PGML と略す) は胃悪性疾患の1%程度^{1)~3)}と比較的まれな疾患であるが、そのほとんどがB細胞性であり、T細胞性ものは非常にまれである²⁾⁴⁾⁵⁾。今回われわれは胃原発の悪性リンパ腫で免疫組織化学的検索によりT細胞性と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 61歳, 男性。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 昭和28年, ハンセン氏病。

主訴: 心窩部痛。

現病歴: 昭和63年9月, 黒色便を認めたために近医で内視鏡検査を受けたところ, 胃体部に Borrmann 3型様腫瘤を発見され, 同年9月20日当科入院した。腹痛はなかったが, 嘔気嘔吐があった。

入院時現症: 全身所見; 眼瞼結膜に貧血を認めた。心, 肺に異常所見はなく, 表在リンパ節は触知しなかった。腹部所見; 心窩部に手拳大の腫瘤を触知し, 圧痛を伴った。右乳頭線上に肝を2横指触知した。

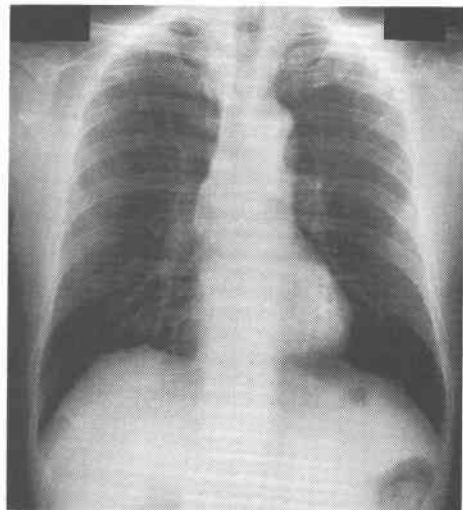
入院時検査成績: 赤血球 $378 \times 10^4/\text{ul}$, Hb 9.3g/dl, Ht 32.3%, 白血球 $6,900/\text{ul}$, 血小板 $57.7 \times 10^4/\text{ul}$ と軽度の貧血が認められた。総蛋白は6.1g/dl, アルブミン

は2.4g/dl とともに低値を示していた。ツ反応は陰性, adult T-cell leukemia (ATL) 抗体は陽性であった。

血中腫瘍マーカーは, carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) は9U/ml, alpha-fetoprotein (AFT) は1ng/ml 以下, エラスターゼ1は324ng/dl であった。Carcinoembryonic antigen (CEA) は0.5ng/ml 以下と正常であった。

胸部X線写真所見: 肺野に異常陰影はなく, 縦隔リンパ節の腫大も認められなかった (Fig. 1)。

Fig. 1 Preoperative chest X-ray: No abnormal shadow is observed in the lung and mediastinum.



<1990年3月7日受理>別刷請求先: 白石 恭史

〒761-07 香川県木田郡三木町池戸1750-1 香川医科大学第1外科

胃内視鏡検査所見：胃体上部から前庭部にかけて、小弯側中心に前後壁におよぶ Borrmann 3 型様病変を認め、潰瘍底の一部には隆起性変化も見られた。生検標本の腫瘍細胞は、結合性に乏しく、いびつな核とめだつ核小体を有しており、epithelial membrane antigen 陰性、leukocyte common antigen 陽性であり Non-Hodgkin's malignant lymphoma の診断を得た。

胃 X 線検査所見：胃体部小弯前壁から後壁におよび陥凹性病変を認めた。陥凹底は不整で、周堤は一部

に途切れがあり、皺襞の棍棒状肥厚と融合が見られた。

腹部 computed tomography (CT) 所見：肝門部から膵体部に続く巨大な腫瘤があり、胃の小弯側後壁との境界は不明瞭であった。また脾門部のリンパ節腫脹が認められた。

手術所見：腫瘤は手拳大で胃角部小弯から後壁を中心に存在し、直接膵に浸潤していた。腹水はなく、肝転移および腹膜播種を認めなかった。また No. 7, 8, 9, 10, 14 のリンパ節が腫脹しており、転移が明らかであった。膵に浸潤する潰瘍底の一部を残置して胃全摘術を行い、リンパ節郭清は No. 1, 3, 4, 5, 6 にとどめた。Roux-Y 吻合で再建した。胃癌取扱い規約⁹⁾に準じた進行度分類は P₀, H₀, N₃, S₃, stage は IV で、R₁ の絶対的非治癒切除であった。

切除標本所見：摘出標本では、胃角部から後壁にかけて浅い潰瘍を有する 10.8×9.2cm の腫瘤を認めた (Fig. 2)。佐野の分類⁷⁾にあてはめると決潰型であった。小弯側には腫大した No. 3 リンパ節が付着していた。病理組織所見ではびまん性の腫瘍細胞増殖がみられ、おもに中型細胞と大型細胞よりなり、巨細胞も混在していた。核の異型は中型細胞に目立ち、立体的にくびれていた。また分裂像も散見された。Lymphoma study group (LSG) 分類⁸⁾に当てはめると、Non-Hodgkin's lymphoma, diffuse lymphoma, mixed type であった (Fig. 3)。凍結切片によるモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学染色では、HLA-DR, Ki-

Fig. 2 Resected stomach: A deeply ulcerated malignant lymphoma is located on the lesser curvature of the antrum with wide spread to the anterior and posterior wall of the body and antrum.

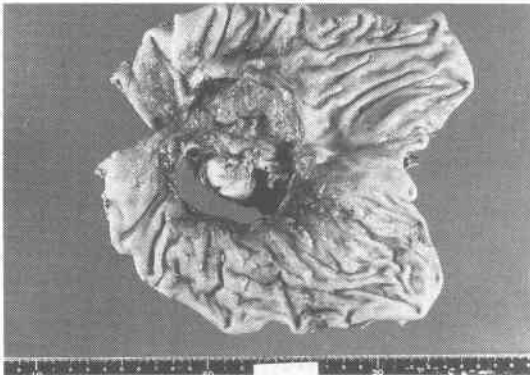
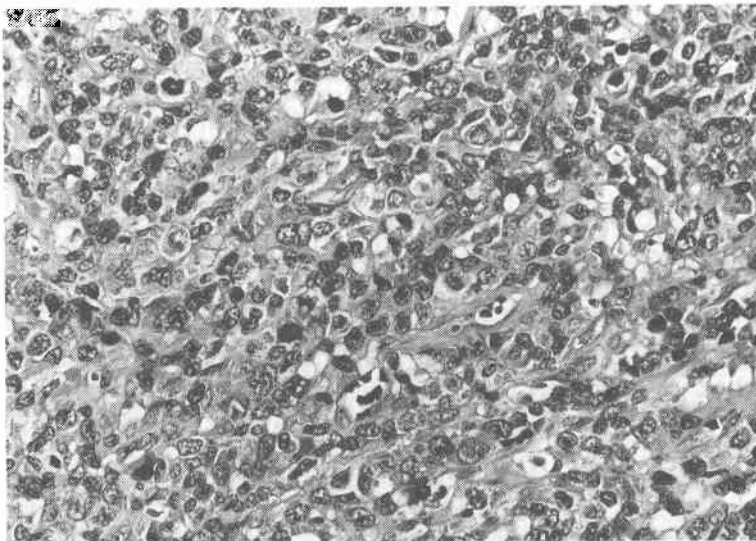


Fig. 3 Pathohistological finding (H.E. ×100): Tumor cells have irregular and deeply indented nuclei.



1のほか PanT 細胞表面マーカーの Leu-1/CD5, Leu-4/CD3と Helper T 細胞表面マーカーの Leu-3a/CD4 が陽性であり, Leu-2a/CD8および κ 鎖 λ 鎖は陰性であった。また, パラフィン切片による免疫組織化学染色では, MB-1, UCHL-1, MT-1が陽性で L-26が陰性であった。この結果から Helper/Inducer の形質を発現する T cell lymphoma と診断された。

術後経過: 貧血および低蛋白血症は改善し, 術後10日目に行った上部消化管造影 X 線検査では造影剤の漏出はなく通過も良好であった。 ^{67}Ga -citrate による全身シンチグラフィでは, ^{67}Ga の集積は肝門部から左

上腹部に限局していた (Fig. 4)。術後39日目より VCAP (Vincristin, Cyclophosphamide, Adriamycin, Prednisolone) 療法を開始した。5週間を1クールとし, CVP (Vincristin 1.5mg, Cyclophosphamide 500 mg Prednisolon 60mg) を週1回, Adriamycin 60mg を隔週に投与した。経過中, 白血球減少と食欲不振が出現したため, 一時 Adriamycin を中止したが, 1クール終了後の腹部 CT 像で脾門部および脾周囲の腫瘍陰影の縮小が認められたために, さらに3クールを行い, 以後は CVP を週1回投与している。VCAP 投与開始前と投与後約10か月 (VCAP 3クール, CVP 22回投与

Fig. 4 Scintigraphy: Abnormal accumulation of ^{67}Ga -citrate is demonstrated around the upper abdominal aorta.

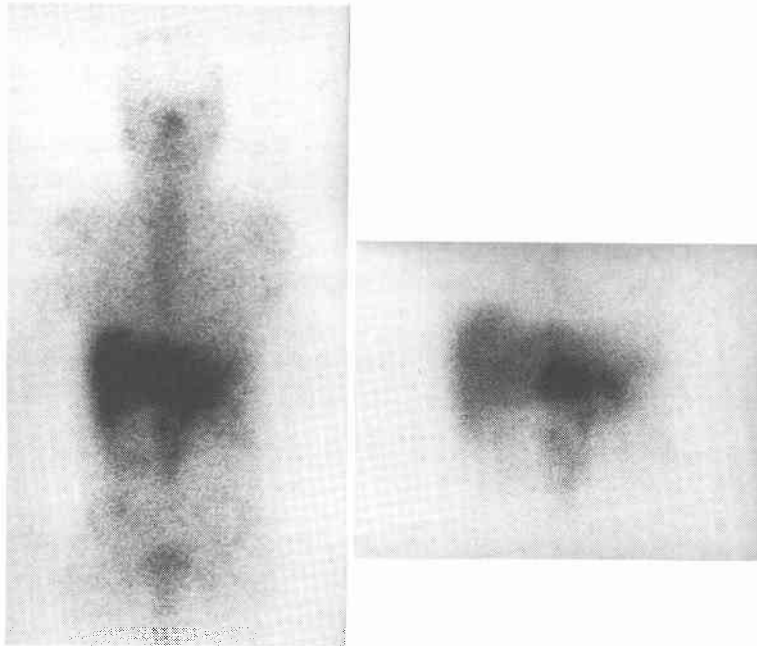
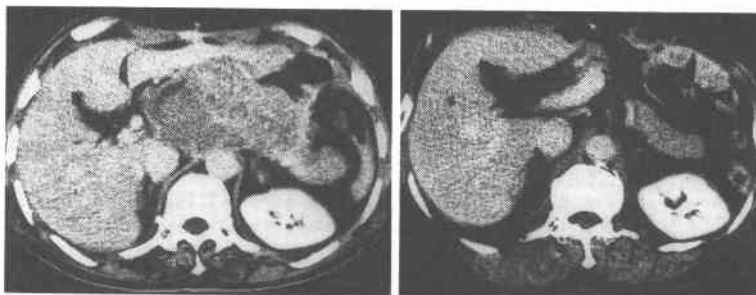


Fig. 5 Abdominal CT: Intraabdominal mass presented before the operation (Left) disappeared 10 months after the administration of VCAP (Right).



終了)後の腹部CT像を比較すると、手術時に残置したリンパ節と思われる腫瘍陰影がまったく消失していた(Fig. 5)。術後2年の現在再発の徴候はない。

考 察

今回の症例では胃内視鏡生検で悪性リンパ腫の診断を得たが、これをPGMLとするためにはDawson⁹⁾の基準を考慮する必要があった。すなわち、1)表在性リンパ節を触知しない。2)胸部X線写真上縦隔リンパ節の腫大がない。3)末梢血で白血球数や血液像が正常である。4)開腹時、消化管に病巣があり、リンパ節腫大がその近傍に限られている。5)肝脾に腫瘍がない、という点である。また島田¹⁰⁾は外科的立場から、腫瘍が明らかに胃を主体として腹腔内に限局し、臨床所見や血液学的データ、画像診断などから総合的に判断し、全身性の悪性リンパ腫を否定できる症例を胃原発と定義している。われわれの症例はこのいずれの立場からみてもPGMLと考えて矛盾しないと思われる。胃癌取扱い規約⁶⁾に準じた進行度分類やNaqvi¹¹⁾の進行度分類、あるいはAnn Arbor¹²⁾の病期分類に基づいてPGMLの治療方針が種々発表されている¹¹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁵⁾が、いずれも進行度が進むにつれて化学療法や放射線療法の併用が重要であるという点で一致している。Brady¹⁴⁾はAnn Arborの進行度分類に基づいて治療法のプロトコールを与えているが、stage I_Eでは外科的広範切除と放射線照射、stage II^Eでは外科的広範切除にくわえて放射線照射と化学療法、stage III, IVでは可及的に切除し、それに化学療法と遺残腫瘍に対する局所的な照射を推奨している。高木¹⁵⁾は、まずR₂の郭清を伴う治癒切除術を第1選択とし、ついで術後の化学療法は悪性リンパ腫の寛解導入後の強化維持療法の考え方を適応して十分に行うことが必要であると述べている。またstage Iの絶対治癒切除例以外は術後化学療法が必要とも述べている。術後化学療法の意義について、中島¹⁶⁾は治癒切除例の5生率は65%であるが、補助化学療法の併用により80%に上昇したとして化学療法の重要性を説いている。われわれも、本症例に対しては胃切除によって主病変からの出血と蛋白漏出を除くとともに、病巣部を可及的に切除した上で化学療法を併用する方針で臨んだ。化学療法の具体的方法についての定説はないが、高木¹⁷⁾は胃切除後CVP投与を2年間行っている。われわれはそれにAdriamycinを加えて15週間治療した。経過中白血球減少や食欲不振が出現したために、それ以後はCVPのみを継続投与したが、腹部CT所見から見て、この

化学療法は有効であると考えられる。

本症例の切除標本の病理組織診断は、Non-Hodgkin's lymphoma, diffuse lymphoma, mixed type (LSG分類)であったが、腫瘍細胞は立体的な核の切れ込みを持つ点でT細胞性の特徴をそなえていた。組織内Tリンパ球サブセットを同定する手段としては、手術材料の凍結標本についてモノクローナル抗体を用いて検索する方法¹⁸⁾が行われている。われわれも各種のモノクローナル抗体を用いてT細胞の表面抗原を染色したところ、Helper/Inducerの形質を発現するT細胞性悪性リンパ腫であることが判明した。PGMLは胃悪性腫瘍の1%程度と少なく、しかもその大部分はB細胞性であり、T細胞性は非常にまれ¹⁹⁾²⁰⁾である。著者らが検索した限りでは本邦で4例²¹⁻⁴⁾²¹⁾が報告されているにすぎず、しかもサブタイプまで検索できたのは野沢⁴⁾の1例のみである。Non-Hodgkinリンパ腫は、T、B細胞型によって予後が異なることが報告されている²²⁾が、従来のPGMLに対する治療報告の大部分をB細胞性悪性リンパ腫が占めており、T細胞性悪性リンパ腫に関するものは非常に少ない。術後2年を経過した現在、患者は通常的生活に復帰しているが今後注意深い経過観察が必要と考えている。

稿を終えるにあたり、病理組織学的検索を担当してくださった当大学付属病院病理部佐藤明先生に謝意を表します。

文 献

- 1) 安部雅夫, 岡本 堯, 本橋久彦ほか: 胃悪性リンパ腫手術例の検討. 日消外会誌 21: 20-25, 1988
- 2) 毛利 昇, 島峰徹郎: 節外性 non-Hodgkin リンパ腫. 日臨 41: 145-153, 1983
- 3) 妹尾恭一, 広田映五, 小松正伸ほか: 胃原発性悪性リンパ腫 (Non-Hodgkin Lymphoma) 32例の臨床病理学的研究. 癌の臨 26: 537-547, 1980
- 4) 野沢佳弘, 望月 衛, 森村 豊ほか: 胃原発T細胞性リンパ腫の1例. 病理と臨 7: 239-243, 1989
- 5) 中村敬夫: 胃腸管悪性リンパ腫の臨床病理学的並びに免疫組織学的検討: 日消病会誌 79: 2216-2225, 1982
- 6) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約(改訂第11版). 金原出版, 東京, 1985, p2-12
- 7) 佐野量造: 胃疾患の臨床病理. 医学書院, 東京, 1978, p260-267
- 8) 須知泰山: 非ホジキンリンパ腫の新病理組織分類. 小島 瑞, 飯島宗一, 花岡正男, 須知泰山編. 新分類による悪性リンパ腫アトラス. 文光堂, 東

- 京, 1981, p27-40
- 9) Dawson IMP, Cornes JS, Morson BC: Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. *Br J Surg* 49: 80-89, 1961
 - 10) 島田悦司, 加藤道男, 船坂真里ほか: 胃原発悪性リンパ腫の外科治療についての検討. *日消外会誌* 21: 2355-2361, 1988
 - 11) Naqvi MS, Burrows L, Kark AE: Lymphoma of the gastrointestinal tract: Prognostic guides based on 162 cases. *Ann Surg* 170: 221-231, 1969
 - 12) Rodders RA, Ross ME, DeLellis RA: Primary extranodal lymphoma. Response to treatment and factors influencing prognosis. *Cancer* 42: p406-416, 1978
 - 13) 高橋日出雄, 穴沢貞夫, 東郷実元ほか: 消化管悪性リンパ腫の臨床病理と予後因子に関する検討. *日消外会誌* 20: 2741-2745, 1987
 - 14) Brady LW: Malignant lymphoma of the gastrointestinal tract. *Radiology* 137: 291-298, 1980
 - 15) 高木敏之, 小黒昌夫, 馬島 尚ほか: 胃原発悪性リンパ腫. *癌の臨* 26: 353-360, 1980
 - 16) 中島聰總, 石川 進, 高橋知之ほか: 消化器原発悪性リンパ腫. *臨放線* 30: 1375-1384, 1985
 - 17) 高木敏之, 小黒昌夫, 大森幸夫ほか: 胃原発悪性リンパ腫の治療成績. *癌と化療* 11: 2601-2604, 1984
 - 18) 佐藤進一, 渡辺 昌, 黒木将仁ほか: 組織内 T リンパ球サブセットの同定法について. *病理と臨* 1: 159-163, 1983
 - 19) Moubayed P, Kaiserling E, Stein H: T-cell lymphomas of the stomach: morphological and immunological studies characterizing two cases of T-cell lymphoma. *Virchows Arch A* 411: 523-529, 1987
 - 20) Kanavaros P, Lavergne A, Galian A et al: Primary gastric peripheral T-cell malignant lymphoma with helper/inducer phenotype. *Cancer* 61: 1602-1610, 1988
 - 21) 赤塚祝子, 今村清子, 男全正三ほか: 胃原発と思われる T-cell Lymphoma の 1 例. *日網会誌* 20: 121, 1980
 - 22) 下山正徳, 湊 啓輔, 関 茂樹ほか: 非ホジキンリンパ腫の臨床研究. *臨血液* 26: 906-915, 1985

A Case of Primary Gastric T-cell Lymphoma with Helper/Inducer Phenotype

Yasushi Shiraishi, Satoshi Tanaka, Takashi Maeba and Shinya Yamamoto
First Department of Surgery, Kagawa Medical School

A case of T-cell primary gastric malignant lymphoma in a 61-year-old male is reported. The tumor occupied a large part of the body and antrum of the stomach with direct invasion into the pancreas and multiple lymph node metastases around the abdominal aorta and the roots of the celiac and superior mesenteric arteries. Immunohistochemical analysis of the membrane antigen of the tumor lymphocytes for subunit classification revealed phenotypical correspondence with helper/inducer T cells. Most primary gastric malignant lymphomas have been reported to be of B-cell origin, and according to the literature this will be the fifth case of such a lymphoma of T-cell origin ever reported in this country. Total gastrectomy was performed and was followed by chemotherapy with a combination of vincristin, cyclophosphamide, adriamycin and prednisolone, and this has been so effective that the residual intraabdominal mass disappeared from the CT-scan 10 months after the initiation of therapy.

Reprint requests: Yasushi Shiraishi First Department of Surgery, Kagawa Medical School
1750-1 Ikenobe, Miki-cho, Kida-gun, Kagawa, 761-07 JAPAN