

脾原発悪性リンパ腫と肝細胞癌の異時性重複の1例

千葉労災病院外科, 同 病理*

外川 明 志村 賢範 鈴木 秀 塚本 剛
真田 正雄 加藤 厚 平田 正雄 今野 暁男*

症例は49歳男性。以前より肝硬変および脾腫を指摘され近医通院中であったが、1987年3月左側胸部痛を訴え当院受診した。超音波検査、computed tomography 検査、Ga シンチグラフィなどにて、脾原発悪性リンパ腫を疑い脾摘出術を行った。脾剖面では充実性・弾性硬、境界明瞭の最大7cm 最小3cm の腫瘍を3個認めた。組織診断は malignant lymphoma, diffuse large cell type (B cell) であった。術後、CHOP 療法を6クール施行し退院した。外来にて経過観察中、2年1か月後肝細胞癌を指摘され、経皮的エタノール注入療法を行った。脾摘後4年を経過した現在、悪性リンパ腫は再発の徴候なく肝細胞癌は縮小している。

Key words: primary malignant lymphoma of the spleen, hepatocellular carcinoma, double cancer

はじめに

脾原発の悪性腫瘍は非常にまれであり、そのうちで悪性リンパ腫は約30%を占めると報告¹⁾されている。また、悪性リンパ腫における重複癌として肝細胞癌は極めて頻度が低い^{2)~4)}。今回われわれは、肝硬変・脾腫を指摘後、脾原発悪性リンパ腫を生じ、脾摘2年1か月後に、肝細胞癌を併発した症例を経験した。

症 例

患者：49歳、男性。

主訴：左側胸部痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1984年慢性副鼻腔炎に続発した脳膿瘍にて開頭膿瘍摘出術。

現病歴：1984年当院にて腹部超音波検査施行し、肝硬変・脾腫を指摘され、近医にて治療中であったが、1987年3月上旬頃より左側胸部痛を訴え、精査希望にて3月19日当院受診した。

入院時現症：左側胸部に自発痛および圧痛を認め、肝・脾は触知しなかった。

入院時血液所見：LDH・TTT・ZTT が上昇し、ICG 15分値も30%と延長を認めた。腫瘍マーカーは、carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) が60U/ml と軽度上昇していた。

腹部超音波検査所見：軽度脾腫を認め脾には、直径

6cm の充実性の境界明瞭な腫瘍が3個認められ、内部エコーは不均一だった。肝は表面不整・辺縁鈍であり肝硬変と診断された。

腹部 computed tomography (CT) 所見：脾に3か所 low density area を認めた。造影剤にても濃染せず、境界は明瞭、内部は不均一、中心は low density だった (Fig. 1)。

Ga シンチグラフィ所見：脾に3か所の hot spot が指摘された。その他、全身に異常所見はなかった。

上部消化管造影：リンパ管造影・骨髄生検にて異常所見はなかった。1987年5月29日手術を行った。

手術所見：脾は軽度腫大しており、表面平滑で、充実性・弾性硬の3個触知した。周囲臓器への腫瘍の浸潤はなく、脾門部以外の腹腔内リンパ節はすべて腫脹はみられなかった。肝は表面不整辺縁鈍で乙型肝炎であった。このため、脾摘出術および肝生検を行った。

摘出標本肉眼所見：腫瘍は3個、充実性・乳白色、境界明瞭で最大径7cm であった。脾の重量は約400g であった (Fig. 2)。

病理組織所見：悪性リンパ腫、びまん性大細胞型 (B cell) と診断した (Fig. 3)。脾門部リンパ節1個転移陽性であった。肝は乙型肝炎と診断された。以上より、脾原発悪性リンパ腫と診断し術後 cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone (CHOP) 療法を6クール施行し退院した。

外来通院中、腹部超音波検査にて術後2年目に、肝外側区域に high echoic mass を認めたため、精査目的

<1992年1月8日受理> 別刷請求先：外川 明

〒260 千葉市中央区亥鼻1-8-1 千葉大学医学部第1外科

Fig. 1 Enhanced computed tomogram shows well circumscribed, multiple low density area in the spleen which is not contrast-enhanced.

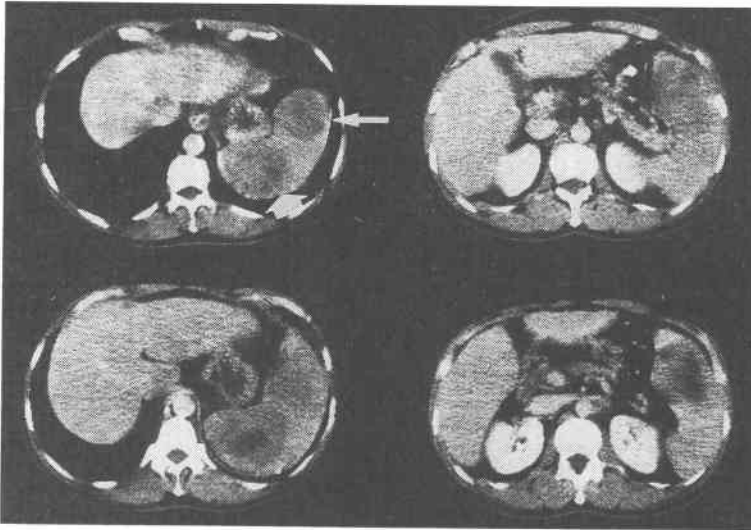


Fig. 2 The resected specimen of the spleen shows macroscopically the grayish solid tumor of the maximum diameter clearly demarcated from the surrounding tissue.

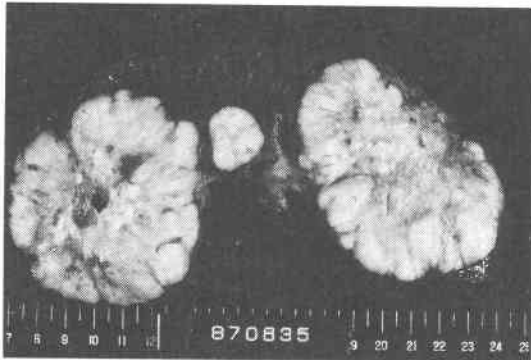
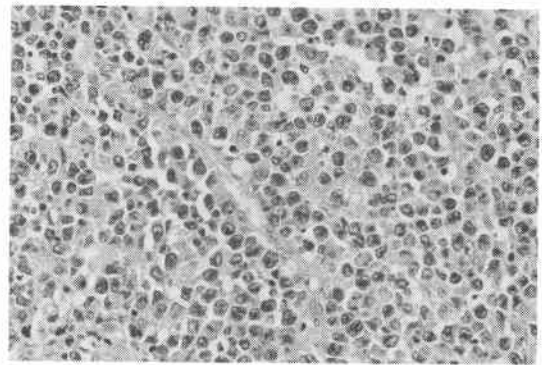


Fig. 3 Histological examination shows that large lymphoma cells of B-cell type scattered diffusely. H & E stain $\times 100$



で再入院した。

再入院時腹部 CT 所見：肝外側区域に直径2cmの low density area を認めた (Fig. 4)。

肝生検病理組織像：経皮的肝生検を行った。腺腔形成を認め、肝細胞癌 Edmondson I型と診断された (Fig. 5)。

このため、外科的治療を検討したが、患者が手術を希望しないこと、肝予備能が不良で手術危険度が高いことより、手術を断念し経皮的エタノール注入療法 (percutaneous ethanol infusion therapy 以下 PEI)

を行い退院した。以後さらに2回 PEI を施行した。脾摘術後より4年、肝細胞診断後より約2年経過した現在、悪性リンパ腫の再発の徴候はなく肝細胞癌は縮小している。

考 察

脾に原発する悪性腫瘍は極めてまれであり、Bostick⁹⁾は、剖検・手術例80,527例中7例を報告し、Knumbhaar⁹⁾は全悪性腫瘍の0.64%を占めるに過ぎないと述べている。

次に診断基準であるが、脾に生じた悪性リンパ腫を脾原発と確定するのは難しく、本症例は、Gupta^らの

Fig. 4 Computed tomogram shows not enhanced low density area in the lateral segment of the liver, measuring 2 cm in diameter.

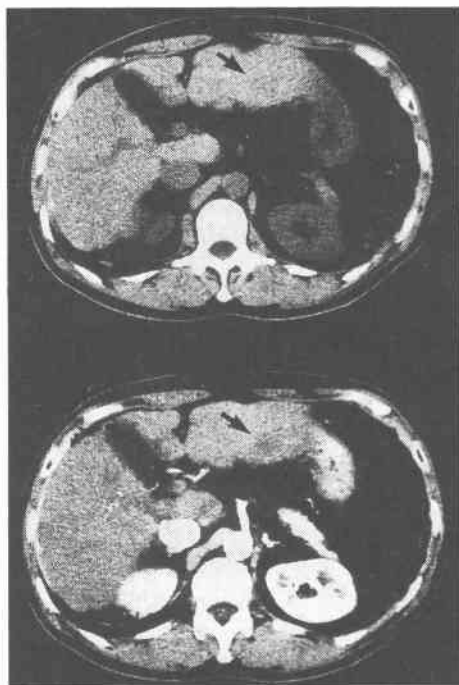
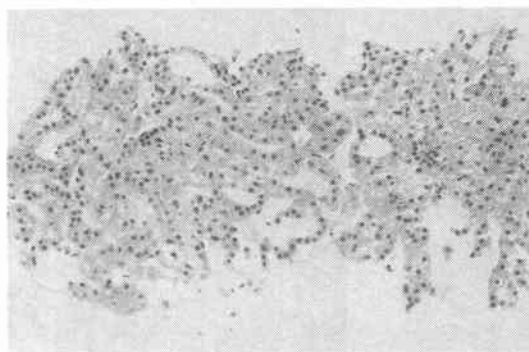


Fig. 5 Histological examination of the liver tumor demonstrates the trabeculler forming well differentiated hepatocellular carcinoma of Edmondson's type I. H & E stain ×100



提案する次の基準により脾原発と確定した。①脾腫を認めそれに伴う自覚症状がある。②臨床的・生化学的・血液学的・X線学的にほかの病変がない。③開腹時、

肝および腸間膜・大動脈周囲リンパ節に、悪性リンパ腫を認めない。④脾原発悪性リンパ腫の診断後6か月を経てもほかにリンパ節病変がみられないことである。

本症例において特異な点は、悪性リンパ腫完全寛解中に、肝細胞癌を併発した点である。脾原発悪性リンパ腫に肝細胞癌を併発した例は報告されておらず、本邦初報告例と思われる。本症例は、悪性リンパ腫診断以前より肝硬変・脾腫を指摘されており、その3年後に悪性リンパ腫を生じ、さらにその2年後肝細胞癌を発見した。村上ら⁸⁾の脾原発悪性リンパ腫本邦報告98例の検討では、14例(14.3%)に慢性肝疾患を併発し

Table 1 Reported cases of a simultaneously occurring of malignant lymphoma and hepatocellular carcinoma in Japan.

First author	Age Sex	Malignant lymphoma			Duration of the diagnosis of M.L. and H.C.C.	Hepatocellular carcinoma			Prognosis
		Location	Histological type	Therapy		E-d	Therapy	Other liver disease	
Kagami ¹⁰⁾	68 M	general	diffuse	chemotherapy	4M	unknown	no	no	8M death
Tsutsumiuch ¹¹⁾	73 F	larynx	diffuse	radiation	the same time	unknown	no	liver cirrhosis	1M end stage
Iwashita ¹²⁾	69 F	general	unknown	no	the same time	unknown	no	liver cirrhosis	12M death
Ohsaki ¹³⁾	61 M	general	diffuse large	radiation VEPA*	4M	II	lateral segmentectomy	chronic hepatitis	unknown
Maekawa ¹⁴⁾	69 M	general	diffuse small	VEPA	8M	II	sub-segmentectomy	no	13M alive
Horie ¹⁵⁾	56 M	general	diffuse large	VEPA	- 6M	III	PEI TAE*	liver cirrhosis	12M alive
This case	49 M	spleen	diffuse large	CHOP**	2Y1M	I	PEI	liver cirrhosis	4Y alive

*1 VEPA *2 CHOP cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone
*3 TAE transcatheter arterial embolization

ていたと報告し、脾腫を既にもつ肝硬変と脾原発悪性リンパ腫との間に何らかの相関を指摘している。

肝細胞癌と悪性リンパ腫との重複であるが、脾原発に限るとこれまで報告例はない。悪性リンパ腫全体について検討したところ、日本病理剖検輯報⁹⁾では昭和56年～昭和60年の5年間では計7例であるが、昭和61年～昭和63年の3年間では計33例と増加傾向を示している。Stasiらは、悪性リンパ腫132例中、10例(8%)に肝硬変を認め、うち4例(40%)に肝細胞癌を合併したと報告している。本邦における悪性リンパ腫と肝細胞癌との合併は本症例を含め7例報告されており、これらをTable 1^{10)~15)}に示す。予後に関しては1年以上生存したものは本症例を含め3例のみであり、死因はすべて肝不全であった。本症例は、悪性リンパ腫に対して脾摘・化学療法後は再発を来しておらず、肝細胞癌に対してPEIを行い、腫瘍は縮小している。

肝硬変をもつ患者に悪性リンパ腫を生じやすいという報告は今のところないが、Stasiら¹⁶⁾は肝硬変を合併した悪性リンパ腫の患者は、肝硬変のみの患者より肝細胞癌を来しやすいと報告している。肝細胞癌を生じた患者と、生じなかった患者との間で悪性リンパ腫の治療として行った化学療法の内容には差を認めず、この結果は悪性リンパ腫における種々の免疫不全状態が関与しているためと推測している。本症例が単なる重複癌か何らかの免疫不全状態のために肝硬変から肝細胞癌が生じたのかは、断定できないが、脾原発の悪性リンパ腫に慢性肝疾患の合併が多いことと合わせて、これらの相関関係について今後の検討が待たれるところである。

治療に関しては、まず脾摘を行ったものが多く、われわれも脾に限局したものであれば手術を行うべきと考える。術後は無治療や単剤化学療法では1年以内に死亡する例が多い。本疾患における多剤併用化学療法の報告例¹⁷⁾¹⁸⁾はまだ少ないが、近年は悪性リンパ腫に対する化学療法の進歩は著しく、われわれは、本症例のように肝硬変をすでもつ患者でも、全身性の悪性リンパ腫に準じCHOP療法等の多剤併用の化学療法を行うべきと考える。今後は脾摘後早期に適切な化学療法を行うことにより予後の改善が期待され、またそれに伴い本症例のように2次癌発生の可能性も増すと思われる。嚴重な経過観察が必要と思われる。

稿を終えるにあたり御校閲いただいた千葉県がんセンター血液化学療法科高木敏之先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 綾部公懿, 中川元治, 池田栄雄ほか: 脾に原発し、肺に転移したと思われる細網肉腫の切除例. 外科 31: 890—895, 1969
- 2) Zarrabi MH: Association of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and second neoplasms. *Semin Oncol* 7: 340—351, 1980
- 3) MacDougall BK, Weinerman BH, Kemel S: Second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 48: 1299—1301, 1981
- 4) 酒井邦夫, 末山博男, 斎藤真理ほか: 悪性リンパ腫における重複癌. 癌の臨 30: 1524—1529, 1984
- 5) Bostic WL: Primary splenic neoplasm. *Am J Pathol* 21: 1143—1165, 1945
- 6) Knumbhaar EB: The incidence and nature of splenic neoplasms iw t a report on 40 recent cases. *Ann Clin Med* 5: 833, 1926
- 7) Gupta TD, Coombes B, Brasfield RD: Priary malignant neoplasms of the spleen. *Surg Gynecol Obstet* 120: 947—960, 1965
- 8) 村上義昭, 布袋裕士, 津村裕昭ほか: 脾原発悪性リンパ腫の1例および本邦98例の検討. 日臨外医会誌 49: 716—722, 1988
- 9) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報. 昭和56年度—昭和63年度. 日本病理剖検輯報刊行会, 東京, 1981—1988
- 10) 各務新二, 空 昭洋, 宮崎智徳ほか: 悪性リンパ腫と肝未分化癌の合併例. 日臨臨胞会誌 22: 1017, 1983
- 11) 堤内邦彦, 谷川 譲, 宮下久夫ほか: 喉頭の悪性リンパ腫と肝癌が合併した症例. 咽喉 56: 959—961, 1984
- 12) 岩下貞厚, 山本彰夫, 渡辺悟志ほか: 肝細胞癌, 悪性リンパ腫を合併した原発性胆汁性肝硬変の1剖検例. 肝臓 25: 1086, 1984
- 13) 大崎往夫, 友野尚美, 小東克次ほか: 悪性リンパ腫の完全寛解中に発生し切除し得た肝細胞癌の1例. 肝臓 29: 116, 1988
- 14) 前川 平, 堀土雅秀, 藤井 浩ほか: 悪性リンパ腫の完全寛解中に併発し, 治癒切除し得た肝細胞癌. 日内会誌 77: 808—813, 1988
- 15) 堀江斉子, 緒方秀章, 益子直巳ほか: 肝細胞癌に合併した悪性リンパ腫の1例. 九州血液研会誌 36: 57, 1988
- 16) Stasi MD, Cavanna L, Fornari F et al: Association of non-Hodgkin's lymphoma and hepatocellular carcinoma. *Oncology* 47: 80—83, 1990
- 17) 岩崎正彦, 檜山義明, 明星志貴ほか: 脾原発と思われる悪性リンパ腫の1例. 臨放線 33: 405—408, 1988
- 18) 田中道宣, 田辺大朗, 外山裕二ほか: 脾原発悪性リンパ腫の2手術例. 日臨外医会誌 51: 171—176, 1990

A Case of Primary Malignant Lymphoma of the Spleen Associated with Hepatocellular Carcinoma

Akira Togawa, Takanori Shimura, Masaru Suzuki, Tsuyoshi Tsukamoto, Masao Sanada,
Atsushi Kato, Masao Hirata and Akio Konno*

Department of Surgery and Department of Pathology*, Chiba Rosai Hospital

A 49-year-old man who had been diagnosed as having liver cirrhosis and splenomegaly was admitted to Chiba Rosai Hospital with the complaint of left lateral chest pain. Malignant lymphoma of the spleen was suggested by abdominal echography, computed tomography and ⁶⁷Ga-scintigraphy. There were three tumor nodules in the spleen which were solid, elastic-hard, and well-defined, and measured 3—7 cm in diameter. Lymphadenopathy was seen only in the lymph node of the splenic hilus. The histological diagnosis was malignant lymphoma, diffuse large cell type (B cell). Six courses of postoperative chemotherapy were given out. Two years after splenectomy hepatocellular carcinoma was found and percutaneous ethanol infusion therapy was performed. There is no evidence of recurrence of malignant lymphoma, and the hepatocellular carcinoma has also been well controlled during the 4 years since the splenectomy. This is the first report of the primary malignant lymphoma of the spleen associated with hepatocellular carcinoma in Japan.

Reprint requests: Akira Togawa First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University
1-8-1 Inohana, Chuo, Chiba, 260 JAPAN
