

胃反応性リンパ細網細胞増生を伴った胃悪性リンパ腫の1症例

旭川医科大学第2外科, 同 脳外科*, 北見小林病院**

加藤 一哉 松田 年 小野寺一彦 葛西 眞一
水戸 廸郎 程塚 明* 小林 達男**

胃悪性リンパ腫は胃悪性腫瘍の1%とされまれな疾患とされる。今回われわれは胃反応性リンパ細網細胞増生 reactive lymphoreticular hyperplasia (RLH) との鑑別が非常に困難であり、また術前に herpes zoster 脳炎も併発した興味ある症例を経験したので報告する。76歳の男性で主訴は心窩部痛、胃 X 線造影、胃内視鏡、腹部 CT 検査にて胃の粘膜下腫瘍病変が発見された。生検材料における病理組織学および免疫組織学的所見では、RLH と診断されるも low grade malignancy の悪性リンパ腫も否定できず手術を施行した。切除標本病理の組織および免疫組織学的診断は、RLH を随伴する胃悪性リンパ腫 (diffuse lymphoma, small cell type, B cell pheno type) であり、RLH が胃悪性リンパ腫の初期像であることを示唆する症例と考えられた。

Key words: malignant lymphoma of the stomach, reactive lymphoreticular hyperplasia, herpes zoster encephalitis

緒言

胃悪性リンパ腫は胃反応性リンパ細網細胞増生 (reactive lymphoreticular hyperplasia : 以下、RLH と略記) との鑑別がいまなお困難なことが多く組織診断、リンパ球表面免疫グロブリンなどによる検討が行われている。今回われわれは病理組織的にも、さらに免疫組織学的検討^{1)~3)}をも施行するも術前に RLH と鑑別診断が非常に困難であり、また帯状疱疹を併発し非常にまれとされる herpes zoster 脳炎を併発した胃悪性リンパ腫症例を経験したので報告する。

症例

患者: 76歳, 男性

主訴: 心窩部痛

既往歴: 1987年, 直腸癌にて直腸切断術を施行した。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1992年11月に上記症状を主訴とし当院を受診した。胃 X 線造影検査および胃内視鏡検査にて体上部小彎側の隆起を伴う潰瘍性病変を指摘され当科に精査入院となった。

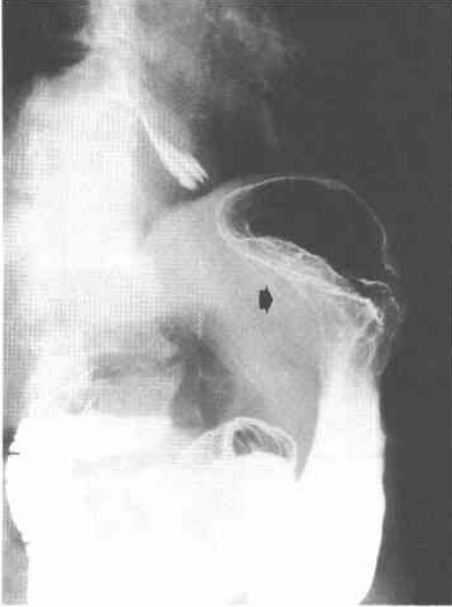
入院時現症: 身長174cm, 体重65kg, 血圧148/62 mmHg, 脈拍90回/分で、表在性リンパ節は触知しなかった。腹部は平坦で下腹部に手術瘢痕を認める以外

圧痛, 抵抗, 腫瘤を認めなかった。

入院時検査所見: 末梢血検査所見では赤血球 $512 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 16.2g/dl, Ht 48.8%, 白血球 $6,800/\text{mm}^3$, 血小板 $204 \times 10^3/\text{mm}^3$ と血液像に異常を認めず、異型リンパ球も認めなかった。血液生化学検査では γ -glutamyl-transpeptidase (以下、 γ -GPT と略記) が 128U/l (0~55) とやや高値を示す以外異常を認めなかった。腫瘍マーカーでは alpha-fetoprotein (以下、AFP と略記), carcinoembryonic antigen (以下、CEA と略記), gastrointestinal cancer antigen (以下、CA19-9 と略記) は正常範囲であったが、免疫抑制酸性蛋白 (immunosuppressive acidic protein : 以下、IAP と略記) が $786\mu\text{g/ml}$ と軽度高値を示した。また免疫グロブリン値および CD4, CD8 には異常を認めなかった。

臨床経過: 1992年12月5日入院するも3日後に右側の第10胸神経領域に帯状疱疹が出現した。12月10日振戦, 言語障害, 歩行障害も出現し意識レベルも3-3-9度方式の level 3まで急速に低下した。血清帯状疱疹補体価は128倍と上昇し、髄液所見は糖は87mg/dl, 蛋白は74mg/dl であり、かつリンパ球の増加も認められ、帯状疱疹による脳炎と診断した。その後、保存的治療にて徐々に臨床症状も改善し血清帯状疱疹補体価も低下し髄液所見も正常化したため、1993年2月に胃病変に対し手術を施行した。

Fig. 1 Upper gastrointestinal x-ray. Barium meal examination revealed a large tumor with an irregular surface occupying in the upper of the corpus.



胃 X 線造影検査所見：立位充盈像では胃体上部から胃体中部にかけて小彎側に不整形の隆起がみられ、また前後壁にかけて広範な胃小区の大小不同、不整および粘膜ヒダの集中を伴う陥凹性病変を認めた (**Fig. 1**)。

胃内視鏡検査所見：胃体上部前壁に不整な発赤を伴う隆起性病変を認め、表面には浅い陥凹がありその中に白苔に覆われた不整形の潰瘍を認めた。後壁にも扁平な隆起性病変を認め、その表面に広い不整形の陥凹を認めた (**Fig. 2**)。

腹部 computerized tomography (CT) 検査所見：肝および腹腔内リンパ節に転移を思わせる所見は認められなかった。胃体部前壁が著明に肥厚しており胃 X 線造影検査所見に一致し隆起性病変を認めた (**Fig. 3**)。

生検標本病理組織学的所見：間質にはリンパ球のびまん性でかつ単一性の増殖を認め、軽度の核異型を伴っていた。胃底腺は見当たらず粘膜固有層は形質細胞を混じえた小リンパ球の密な浸潤によって置きかえられていた (**Fig. 4**)。さらに免疫組織学的検討を加えたところ、リンパ球 T, B cell マーカーの検索では MT1, VCHL-1 に反応する T リンパ球はみられず、

Fig. 2 Endoscopic view of the stomach. The surface of the tumor was covered by mucosa with or without ulceration.

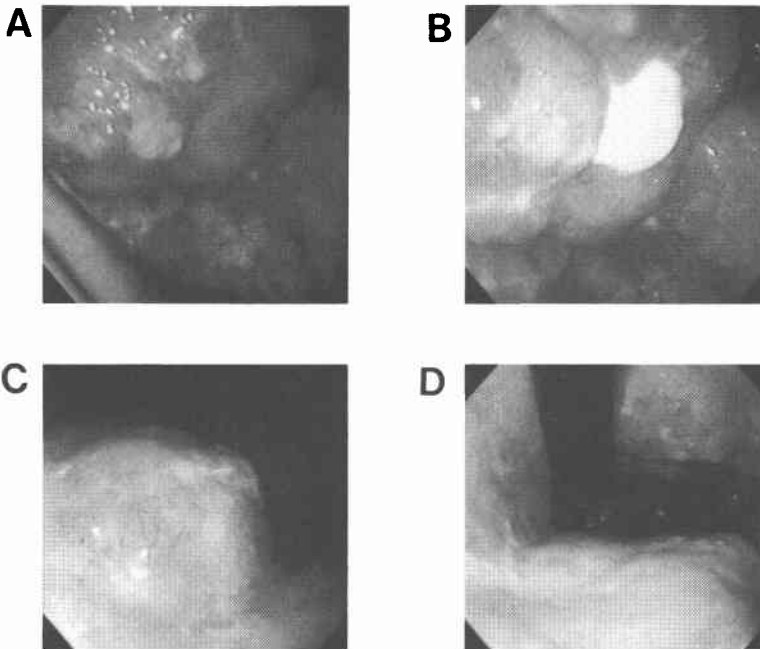


Fig. 3 Abdominal CT. A large homogenous mass was seen in the stomach wall.

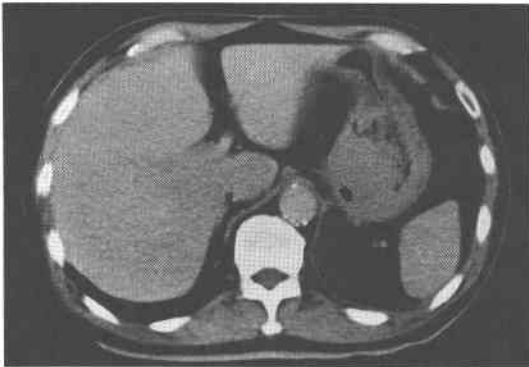


Fig. 4 Microscopic findings. Histological examination of biopsy specimen showed slightly atypical lymphocytes in the specimen diffusely (HE, $\times 33$).

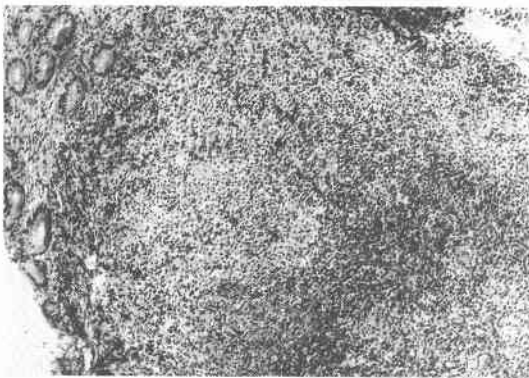


Fig. 5 Resected specimen. Resected specimen demonstrated the submucosal tumor with irregular surface and ulcer in the corpus to the fornix.

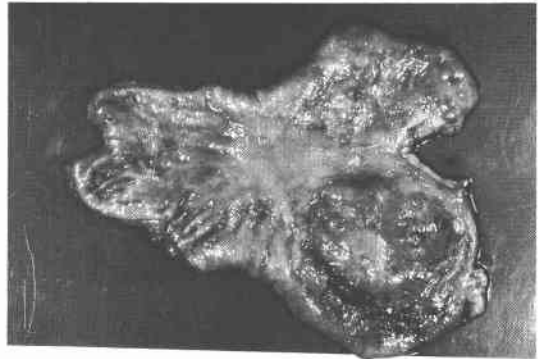
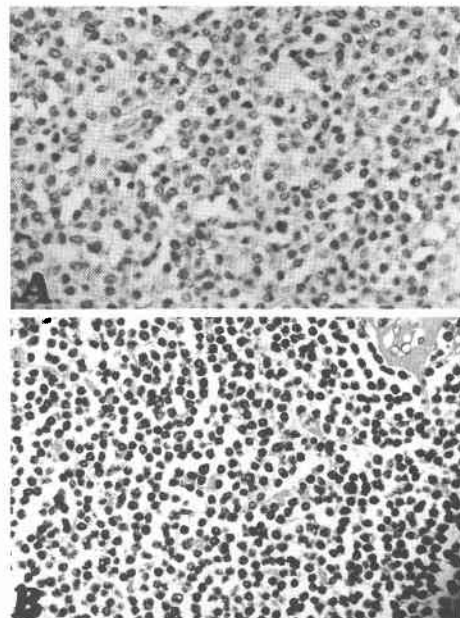


Fig. 6 Microscopic findings. The tumor cells are stained by L26 (A, $\times 132$) and an invasion of atypical lymphocytes in the tumor (B, HE $\times 132$).



MB₁, L₂₆, LN₂に陽性のBリンパ球が主体であった。しかし κ , λ などのimmunoglobulin light chainは認められなく、hematoxylin-eosin (HE)染色上でもlymphoepithelial lesionを認識しえずplasma cell混在が目立ったことよりRLHが強く示唆された。しかし悪性リンパ腫も完全に否定できず、low grade malignancyの胃悪性リンパ腫疑いの術前診断のもとに手術を施行した。

手術所見：腹腔内の検索では腹膜、肝、脾、腹腔リンパ節などには異常を認めなかった。胃体部前壁側の漿膜には腫瘍が露出しており胃癌取扱い規約⁴⁾に準じるとT₃P₀N₀H₀と評価され、胃全摘術後(D₁郭清)を施行した。切除標本では胃体上部から穹窿部に広範な不整形な隆起性病変が存在しその中に大小不同陥凹性病変が混在していた (Fig. 5)。

病理組織学的検査所見：隆起部分では浸達度ssで小型のリンパ球様異型細胞浸潤が認められたが、その細胞量は比較的少なかった。Peroxidase-antiperoxidase (PAP)法を用いて免疫組織学的にIgG, M, Aおよび κ , λ chainを染色すると汎白血球抗原(CLA), MB₁, L-26陽性B細胞でIgG, λ chainが染色されリンパ腫細胞の単クローン性の増殖が考えられた (Fig. 6A)。LSG分類⁵⁾ではnon-Hodgkin,

diffuse lymphoma, small cell type, B cell phenotype の malignant lymphoma と診断された (Fig. 6B). また結節性病変の周囲には濾胞構造を保持した RLH の随伴が認められた。

考 察

胃原発性悪性リンパ腫の頻度は本邦では胃悪性腫瘍全体の1%前後で⁶⁾, また悪性リンパ腫全体からみても2~6%と少ないが, 臓器原発の悪性リンパ腫の中でも最も頻度が高い⁷⁾. 胃悪性リンパ腫は確定診断が非定型例においては難しいことが多い. 一般には RLH は表層拡大型が多く, 悪性リンパ腫は腫瘍形成型が多いとされるが⁸⁾, 特に表層拡大型の悪性リンパ腫と RLH との鑑別は病理組織学的にも困難である場合も少なくない. 生検組織所見でリンパ球に異型がなく RLH と診断され, 数年後に悪性リンパ腫となった症例も報告されている⁹⁾¹⁰⁾. また悪性リンパ腫の周囲に RLH の組織が存在することも報告されており¹¹⁾, 勝又ら¹²⁾によればまれな疾患同士の併存よりは RLH の一部が悪性化し悪性リンパ腫になると考えたほうがよいのではないかと報告されている. すなわち, 病変において形態学的に細胞の異型性は認められないが, 浸潤性の増生により肉眼形態の異常が認められる状態は, リンパ腫の初期の時期といえる. また毛利¹³⁾は, 低悪性度のリンパ腫は周囲に RLH を伴うことや, 免疫組織学的な検索も含めて RLH から2次的なリンパ腫が発生することが示唆されると述べている. また一般に胃悪性リンパ腫では, 単クローン性の細胞の増殖パターンを呈するとされ, RLH は多クローン性増殖を示すことから免疫組織学的診断が有効とされる¹¹⁻¹³⁾. 本症例では術前の生検組織所見で, 軽度核異型を伴うことから low grade malignancy の悪性リンパ腫も疑われた. しかしながら, 免疫組織学的検討を行ったところ, MB₁, L₂₆, LN₂陽性の B リンパ球が主体を占め, monoclonality が明確でなく最終術前診断は RLH とされた. 本症例の術後の病理組織学的検討をするに, 悪性リンパ腫の周囲に RLH を伴っており, 毛利らの説を支持する症例であったと考えられるものであった. また最近では, 前リンパ腫状態とされた RLH は mucosa associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫の概念¹⁴⁾¹⁵⁾が提唱されてからはその大部分が low malignancy の lymphoma に含まれるとされる報告も散見されつつある¹⁶⁾¹⁷⁾.

治療に関しては, 生検組織所見で RLH と診断された症例より悪性リンパ腫の発生報告もあることを考慮

すれば, 本症例に対する手術的治療は適切であったといえる.

一方, 悪性腫瘍に帯状疱疹が合併することはよく知られているところであるが, 非ホジキンの悪性リンパ腫の場合の帯状疱疹合併症率は, 7~9%¹⁸⁾¹⁹⁾とされている. しかしながら herpes zoster による脳炎は, 小児にはみられ0.5%とされる²⁰⁾が, 成人では非常にまれであり²¹⁾⁻²³⁾, 本症例のような報告例は少ないと思われた.

以上, 生検で免疫組織学的手法を用いても確診が得られない場合, 臨床学的に悪性リンパ腫が疑われれば, 積極的な治療法を選択すべきであると考えられた.

文 献

- 1) Sagara P, Hurliman J, Ossello L: Lymphoma an pseudolymphoma of the alimentary tract. Hum Pathol 12: 713-723, 1981
- 2) Mori S, Hohri N, Shimamine T: Reactive lymphoid hyperplasia of the stomach. An immunohistochemical study. Acta Pathol Jpn 30: 671-680, 1980
- 3) 森 茂郎: 消化管の悪性リンパ腫. 病理と臨 4: 480-485, 1986
- 4) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 改訂第12版. 金原出版, 東京, 1993
- 5) 須知泰山: 悪性リンパ腫の新分類. 臨病理 28: 722-723, 1983
- 6) 佐野量造: 胃疾患の臨床病理. 医学書院, 東京, 1979, p257-262
- 7) 高木敏之, 小黒昌夫, 馬場 尚ほか: 胃原発悪性リンパ腫. 癌の臨 26: 353-360, 1980
- 8) 飯田三雄: 胃原発性悪性リンパ腫と胃 reactive lymphoreticular hyperplasia の鑑別診断. 胃と腸 16: 389-405, 1981
- 9) 山口 肇, 吉田茂昭, 斉藤大三ほか: 経過観察により確認された原発性胃悪性リンパ腫の内視鏡学的検討—早期診断指標とその臨床的取り扱いについて. 消内視鏡の進歩 20: 96-100, 1982
- 10) 高森敏彦, 阿部莊一, 光島 徹ほか: 初期に RLH と鑑別困難であった悪性リンパ腫の1例. 胃と腸 13: 403-409, 1978
- 11) 中沢三郎, 川口新平, 芳野純治ほか: 良悪性の診断が困難であった胃悪性リンパ腫の1例. 胃と腸 16: 451-454, 1981
- 12) 勝又伴栄, 林 正俊, 西元寺克礼ほか: Reactive lymphoid hyperplasia と併存した表層拡大型胃悪性リンパ腫の1例. 胃と腸 16: 459-463, 1981
- 13) 毛利 昇: 消化管悪性リンパ腫の病理組織学および免疫学的分類. 臨成人病 15: 977-982, 1985
- 14) Isaacson PG, Wright DH: Extranodal malignancy

- nant lymphoma arising from mucosal associated lymphoid tissue. *Cancer* 53 : 2515—2524, 1984
- 15) Isaacson PG, Spencer J: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 11 : 445—462, 1987
- 16) Rubin A, Isaacson PG: Florid reactive lymphoid hyperplasia of the terminal ileum in adults: A condition bearing a closer resemblance to low grade malignant lymphoma. *Histopathology* 17 : 19—26, 1990
- 17) 小野伸高, 若狭治毅: 悪性リンパ腫. 発生と進展. 消外 16 : 1375—1383, 1993
- 18) Schmpff S, Serpick A, Stoler B et al: Varicella zoster infection in patients with cancer. *Ann Intern Med* 76 : 241—245, 1972
- 19) Goffinet DR, Glatstein EJ, Merigan TC: Herpes zoster-varicella infections and lymphoma. *Ann Intern Med* 76 : 235—240, 1972
- 20) Lerner AM: Central nervous system viruses, enteric viruses. Edited by Petersdorf PG, Adams RD, Braunwald E et al: *Harrison's Principles of internal medicine*, 10th edition. McGrawhill, New York, 1983, p1121—1125
- 21) Macardi GL, Melioli G, Traverso F et al: Zoster sine herpete causing encephalomyelitis. *Ital J Neurol Sci* 8 : 67—70, 1987
- 22) Barnes DW, Whitley RJ: CNS disease associated with varicella zoster virus and herpes simplex virus infection. *Pathogenesis and current therapy. Neurol Clin* Feb 4 : 265—283, 1986
- 23) 友利典子, 北原久枝, 泉 紀子ほか: Hodgkin病と帯状疱疹性脳脊髄炎—症例報告と文献展望—. *東京女医大誌* 4 : 655—668, 1977

A Case Report of Malignant Lymphoma of the Stomach with Difficulty of Differential Diagnosis with RLH

Kazuya Kato, Minoru Matsuda, Kazuhiko Onodera, Shinichi Kasai, Michio Mito*
Akira Hotozuka** and Tatsuo Kobayashi***

*Second Department of Surgery, Asahikawa Medical College

**Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical College

***Kobayashi Hospital

Malignant lymphomas of the stomach are infrequently encountered. They represent one percent of all gastric neoplasmas. We report a case of malignant lymphoma of the stomach with reactive lymphoreticular hyperplasia (RLH) that was very difficult to diagnose histologically and even by immunohistologically. The patient was suffered from herpes zoster infection, which developed to encephalomyelitis. A 76-year-old man presented with upper abdominal pain. Upper gastrointestinal study (barium, endoscopy and abdominal CT) revealed a submucosal tumor of the stomach. Histological findings of the biopsy specimen showed RLH or low grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Surgery was performed. The final diagnosis was malignant lymphoma of the stomach (B cell type lymphoma, small cell type) by using the immunohistologically technique. This case suggested that RLH may be an early stage lesion of malignant lymphoma of the stomach.

Reprint requests: Kazuya Kato Second Department of Surgery, Asahikawa Medical College
4-5 Nishi-Kagura, Asahikawa, 078 JAPAN