

特発性門脈圧亢進症を伴い高度に形質細胞へ 分化を示した胃 MALT リンパ腫の 1 例

高知県立中央病院外科

野口 洋文 堀見 忠司 稲垣 優 小高 雅人

特発性門脈圧亢進症を伴い、高度に形質細胞へ分化を示した胃 MALT リンパ腫の 1 例を経験したので報告する。患者は67歳の女性。食欲不振、全身倦怠感を主訴に当院に来院した。上部消化管内視鏡検査にて胃に多発性の潰瘍を認めた。肉眼所見では、表層型の胃悪性リンパ腫に類似の形態であった。腹部 CT および、血管造影では、脾腫と側副血行路の増生を認めた。胃悪性リンパ腫、特発性門脈圧亢進症の診断にて、1998年 5月29日、胃全摘術、リンパ節郭清(D2+α)、脾摘および肝生検を行った。病理組織診断は高度に形質細胞へ分化した MALT リンパ腫で免疫組織学的に IgM-λ が単クローン性に増殖していた。肝は異常所見はなく、特発性門脈圧亢進症と診断した。

特発性門脈圧亢進症を伴い、高度に形質細胞への分化を示した胃 MALT リンパ腫の報告例はなく、非常に興味深い症例であると考えられた。

はじめに

髄外性形質細胞腫は骨髄以外の臓器に発生する形質細胞腫である。多くは上気道から発生し、消化管から発生することはまれで、3%程度とされている¹⁾。悪性リンパ腫の分類として1994年に提起された REAL 分類²⁾では、形質細胞腫は形質細胞様の腫瘍のみで構成され、ほかのリンパ系腫瘍細胞を混じらないものと定義されている。一方、MALT リンパ腫の約40%は形質細胞への分化を有しており²⁾、従来、早期形質細胞腫として報告されていた症例は、MALT リンパ腫が基本形であり、形質細胞分化を示したものが多く含まれている^{3,4)}。今回、われわれは特発性門脈圧亢進症による強度の脾機能亢進症を伴い、形質細胞へ高度な分化を示したため形質細胞腫との鑑別を要した MALT リンパ腫の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：67歳、女性

主訴：食欲不振、全身倦怠感

既往歴：昭和42年、胆嚢結石、昭和55年、総胆管結石にて手術。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成元年より脾腫を指摘されていた。平成10年4月頃より、食欲不振、全身倦怠感あり、近医受診。血液検査にて汎血球減少を認め、上部消化管内視鏡検査にて胃に悪性リンパ腫を思わせる病変を認めたため、精査加療目的にて同年5月当院入院となった。

入院時現症：眼瞼結膜に貧血、眼球結膜に黄染を認めた。左側腹部に脾を触知した。

入院時検査所見：血液一般検査では、汎血球減少を認め、網状赤血球の上昇を認めた。血液生化学検査では総ビリルビン値の上昇を認め、間接ビリルビン優位であった。LDHの上昇を認め、分画ではLDH 1, 2が上昇していた。肝・胆道系酵素、アミラーゼは、ほぼ正常範囲内であったが、ICG15分値が62.1%、KICGが0.026であった。ウイルスマーカーはいずれも陰性であった。腎機能、電解質などは正常範囲内であった。腫瘍マーカーもいずれも異常は認められなかった。骨髄像では有核細胞数の上昇を認めたが、形態異常は認めなかった (Table 1)。

上部消化管内視鏡所見：胃穹隆部から胃体上部大彎後壁、胃体中部大彎後壁、胃体中部前壁、胃角部対側大彎などに多発する不整形の潰瘍を認めた。生検の結果は悪性リンパ腫が最も疑われるとのことであった (Fig. 1)。

腹部 CT 所見：巨大な脾腫を認め、胃冠状静脈、短胃静脈の側副血行路の増生が認められた。肝硬変を思わ

< 1999年11月30日受理 > 別刷請求先：野口 洋文
〒700 8558 岡山市鹿田町2 5 1 岡山大学医学部
第1外科

Fig. 1 Upper gastrointestinal endoscopy shows multiple ulcers in the stomach. Macroscopic examination reveals morphological resemblance to a superficial type malignant lymphoma.

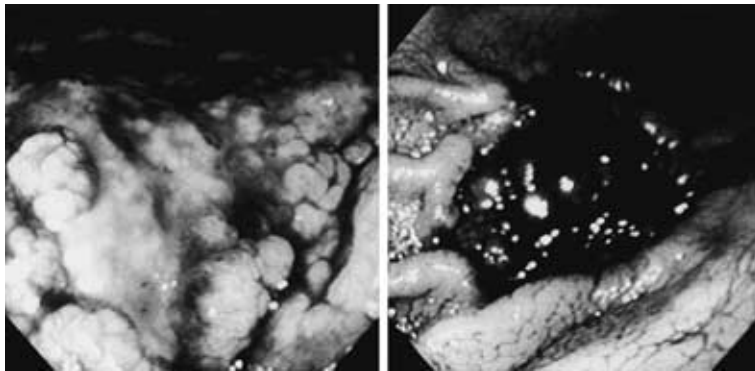
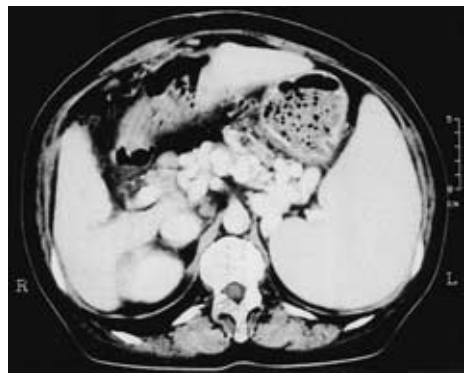


Table 1 Laboratory data on admission

WBC	2,700 / μ l	BUN	14.5 mg/dl
RBC	265 $\times 10^4$ / μ l	Cr	0.6 mg/dl
Hb	8.7 g/dl	LDH	618 IU/l
Ht	25.4 %	LDH-1	42.7 %
Plt	4.2 $\times 10^4$ / μ l	LDH-2	41.3 %
Ret	92 ‰	LDH-3	11.8 %
GOT	34 IU/l	LDH-4	1.4 %
GPT	12 IU/l	LDH-5	2.8 %
ALP	370 IU/l	ICG R15	62.1 %
-GTP	78 IU/l	KICG	0.026
ChE	103 IU/l	HbsAg	(-)
TP	7.5 g/dl	HCVAb	(-)
Alb	3.8 g/dl	CEA	0.7 ng/ml
s-Amy	41 IU/l	CA19-9	32.0 U/ml
u-Amy	196 IU/l	AFP	2.1 ng/ml
T. Bil	5.3 mg/dl		
D. Bil	2.5 mg/dl		

Fig. 2 Abdominal CT shows splenomegaly and proliferation of the collateral vessels.



摘術，リンパ節郭清 (D2+ α)，p-Roux-en-Y 再建を施行した。また，肝生検を行った。

摘出標本：脾は大きさ26 \times 12cm，1,410g と巨大であった。胃は不整形の潰瘍が多発していた (Fig. 4)。

病理組織学的所見：病変部位には形質細胞が広範囲にびまん性に増殖していた。形質細胞は典型的な Dutcher body をもち，腫瘍構成細胞であり，免疫染色では IgM， λ 陽性の monoclonal な増殖がみられた (Fig. 5)。しかしながらその一部に，LCA (+)，L26 (+) の B 細胞が結節状に増殖しており，lymphoepithelial lesion (LEL) を認めたため，この病変は形質細胞腫ではなく，MALT リンパ腫であると考えられた。腫瘍細胞の筋層への浸潤は認められなかった。肝は肝硬変を思わせる所見は認められなかった。肝，脾には腫瘍細胞は認められなかった。以上より，特発性門脈

せる所見はなかった (Fig. 2)。

血管造影所見：門脈造影では胃冠状静脈の側副血行路の増生を認め，門脈の2次分岐以降の狭小化が認められた。腹腔動脈からの造影の静脈相では脾静脈の血流はそのほとんどが側副血行路に流れていた。右肝静脈の造影では明らかな異常所見はなかった (Fig. 3)。

以上の所見より，特発性門脈圧亢進症による脾腫および胃悪性リンパ腫と診断し，平成10年5月29日，手術を施行した。

手術所見：開腹時，肝は肝硬変を思わせる所見はなかったが側副血行路の増生が認められた。汎血球減少の改善のため脾摘術を，また胃の病変に対しては胃全

Fig. 3 Angiography shows splenomegaly and proliferation of the collateral vessels.

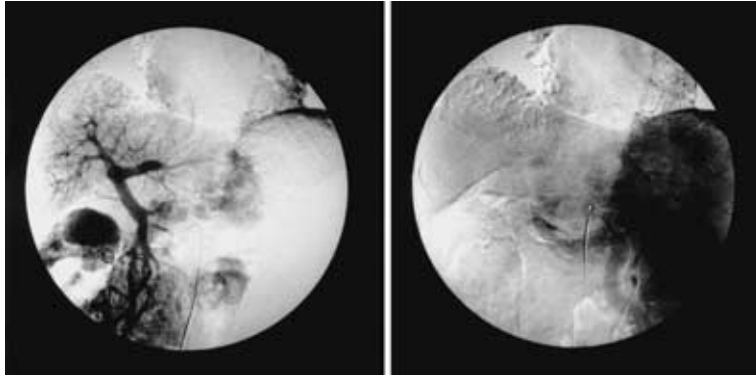


Fig. 4 Multiple ulcers in the stomach are shown.

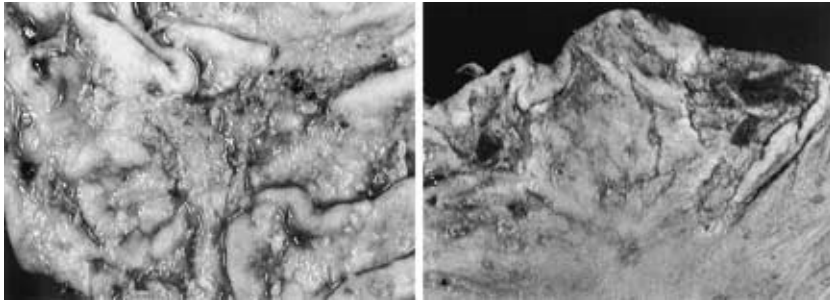
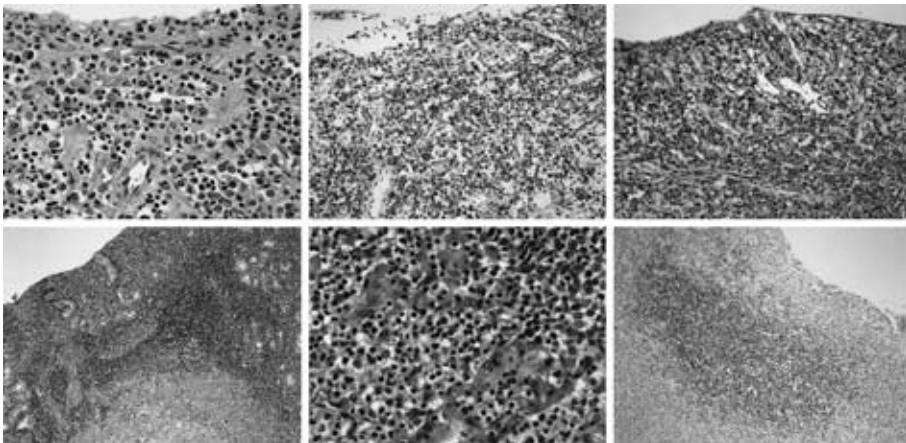


Fig. 5 Plasma cells with Ducher body are diffusely distended(upper-left, HE, $\times 100$) Plasma cells are stained in immunofluorescent staining(upper-middle, IgM/upper-right, λ , $\times 50$) Lymphoid follicles infiltrate at the bottom of mucosa(lower-left, HE, $\times 4$) Lymphoepithelial lesions are found(lower-middle, HE, $\times 20$) Lymphoid follicles are stained with L26(lower-right, $\times 4$)



圧亢進症および形質細胞へ高度な分化を示した胃 MALT リンパ腫と診断された。

経過：術後、腹水の貯留を認めたと、利尿剤投与などにより改善した。血液検査では汎血球減少は改善し、総ビリルビン値も正常値まで低下した。術後11か月経過の現在、再発徴候もなく健在である。

考 察

MALT リンパ腫は、1983年に Isaacson ら⁵が提唱して以来数多く報告されており、その組織学的特徴として①胚中心細胞に類似し、核のくびれを持ち、ときに単球様 B 細胞状といわれる淡明、豊富な胞体を持つ centrocyte-like cell (CCL 細胞)の増殖、②病巣内に萎縮した(ときに過形成)反応性リンパ濾胞の残存、③腫瘍細胞の形質細胞への分化、④腫瘍細胞が粘膜や腺上皮に浸潤してこれを破壊する像 (lymphoepithelial lesion: LEL) などがある⁶。一方、胃原発の形質細胞腫は、1928年 Vasiliu ら⁷によって初めて報告されて以来、欧米では約100例の報告があり、本邦では1965年、伝田ら⁸の報告以来、1993年までに51例が報告されている⁹。しかしながら、海崎ら^{3,10}は、この中には形質細胞へ分化した胃 MALT 型リンパ腫と混同している症例が多く見受けられると述べている。MALT リンパ腫における形質細胞への分化の程度はさまざまであり、分化が高度でリンパ系組織の増殖が軽度な症例では形質細胞腫と見誤る可能性がある。そのうえ、今回の症例のように形質細胞腫と同じく単クローン性の増殖を示すものがあり、鑑別に注意が必要である。

悪性リンパ腫の分類として1994年に提起された REAL 分類²では、MALT リンパ腫は marginal zone B-cell lymphoma として1つの範疇のリンパ腫として取り上げられている。一方、形質細胞腫は腫瘍性の形質細胞以外のリンパ系腫瘍細胞を混じらない腫瘍と定義されている。つまり、細胞起源は形質細胞由来のものと考えられている。形質細胞腫と診断するためには、腫瘍性形質細胞の monoclonality を証明するのみでは不完全で、先に述べた MALT リンパ腫の組織学的特徴が証明されないことを述べる必要がある。逆に、形質細胞への分化が顕著な場合は他に MALT リンパ腫とする所見が得られなければ形質細胞腫という診断ならざるをえない¹⁰。

今回の症例では、免疫染色では IgM, λ 陽性の形質細胞の monoclonal な増殖がみられたが、lymphoepithelial lesion (LEL) を認めたため、形質細胞への高度な分化を呈した MALT リンパ腫と考えられた。本症

例のように IgM がリンパ球の分化のあまり進んでいない段階でも産生されるものであることを考慮すると、IgM 陽性の形質細胞の増殖した疾患は特に注意して検討を行う必要があると考えられる。また、形質細胞腫の定義から考えた場合、本症例のような病変が胃内に多発する場合は MALT リンパ腫の可能性が高いのではないかと考えられる。これまでの報告例の再検討、および今後の症例の蓄積が待たれる。

特発性門脈圧亢進症 (idiopathic portal hypertension: IPH) は脾腫、貧血、門脈圧亢進を示し、しかも原因となるべき肝硬変、肝外門脈・肝静脈閉塞、血液疾患、寄生虫症、肉芽腫性肝疾患、先天性肝線維症などを証明しえない疾患をいう。主要症状は脾腫、門脈圧亢進症状としての副血行路形成、貧血であり、そのうち2項目以上が診断に必要である¹¹。本症例では3項目ともあてはまり、骨髄検査、血管造影検査、肝生検などにより門脈圧亢進の原因となる他の疾患が考えられないため IPH と診断した。IPH では一般に ICG 値が正常～軽度障害であり、本症例とは合致しないが、本症例では脾での赤血球破壊のためと思われる総ビリルビン値の上昇があったため、実際の肝機能を反映していないものと考えられる。肝静脈造影ではしばしば肝静脈枝相互間吻合とされ柳様所見を認めるが、本症例の肝静脈造影では認められなかった。本症例では門脈圧亢進症による脾機能亢進症状が強く、著明な汎血球減少症および間接ビリルビンの上昇を来しており、これのみでも手術適応であったと思われる。

IPH の合併症として胃粘膜微小循環異常による胃炎や胃潰瘍などの胃粘膜病変があり¹²、今回のように IPH の患者に潰瘍性病変を認めた場合、注意が必要である。

IPH の成因は不明であるが、遺伝子異常、自己抗体の出現や高 γ グロブリン血症などの免疫学的機構の関与などが考慮されている。本症例のように IPH に併存した MALT リンパ腫の報告例は著者の検索した範囲ではなく、関連性は不明であるが、単クローン性の免疫グロブリンの増殖を考えると何らかの関連性がある可能性はある。今後の報告例が注目される。

本症例のように特発性門脈圧亢進症による強度の脾機能亢進症を伴い、形質細胞へ分化をした細胞を広範囲に認め形質細胞腫との鑑別を要した MALT リンパ腫は、非常にめずらしく興味深い症例であると考えられた。

本症例にご助言いただきました高知医科大学第2病理大

拙祐治先生および高知学園短期大学衛生技術科吾妻美子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Whittaker JA : Solitary plasmacytoma in multiple myeloma and other paraproteinemias. Edited by Delamore IW. Multiple myeloma and other paraproteinemias. Churchill Livingstone, Oxford, 1986, p193 203
- 2) Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al : Arevised European-American classification of lymphoid neoplasms : A proposal from the international lymphoma study group. Blood 84 : 1361 1392, 1994
- 3) 海崎泰治, 細川 治, 藤井丈士ほか : 形質細胞への高度な分化を示した胃 MALT 型リンパ腫の1例 . 胃と腸 31 : 1515 1520, 1996
- 4) 海崎泰治, 細川 治, 斎藤 建ほか : 低悪性度胃 MALT リンパ腫から高度の分化を示したいわゆる“形質細胞腫”の1例 . 胃と腸 34 : 91 98, 1999
- 5) Isaacson PG, Wright DH : Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue : A distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer 52 : 1410 1416, 1983
- 6) Isaacson PG, Spencer J : Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Histopathology 11 : 445 462, 1987
- 7) Vasiliu T, Popa R : Forme gastrointestinales des tumeurs dites plasmacytomes. Compt Rend Soc Biol 98 : 738 740, 1928
- 8) 伝田俊男, 森末久雄, 高野信篤ほか : 胃に原発した髄外性形質細胞腫の1例 . 外科 27 : 1305 1310, 1965
- 9) 山本ゆかり, 吉田利明, 坂野俊彦ほか : 胃形質細胞腫の1例 . Gastroenterol Endosc 35 : 746 752, 1993
- 10) 吉野 正, 赤木忠厚 : B 細胞性リンパ腫 : 低悪性度リンパ腫の鑑別 . 病理と臨 17 : 571 575, 1999
- 11) 日本門脈圧亢進症食道静脈瘤学会編 : 門脈圧亢進症取扱い規約 . 第1版 . 金原出版, 東京, 1996, p 122 123
- 12) 御手洗義信, 小林迪夫 : 門脈圧亢進症例の胃粘膜病態からみた食道静脈瘤外科治療の評価 . 胃粘膜微小循環の変化を中心として . 日外会誌 91 : 101 113, 1990

A Case of Gastric Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Exhibiting Marked Plasma Cell Differentiation with Idiopathic Portal Hypertension

Hirofumi Noguchi, Tadashi Horimi, Masaru Inagaki and Masahito Kotaka
Department of Surgery, Kochi Municipal Central Hospital

A case of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) exhibiting marked plasma cell differentiation with idiopathic portal hypertension is reported. A 67-year-old woman was admitted to our hospital because of appetite loss and general fatigue. Upper gastrointestinal endoscopy revealed multiple stomach ulcers. Macroscopic examination revealed morphological similarities to the superficial type of malignant lymphoma. Abdominal CT and angiography showed splenomegaly and proliferation of the collateral vessels. Under the diagnosis of malignant lymphoma of the stomach and idiopathic portal hypertension, on the 29th of May, 1998, a total gastrectomy, lymphnode dissection (D2+ α) splenectomy and liver biopsy was performed. The tumor was histopathologically classified as gastric lymphoma of MALT exhibiting marked plasma cell differentiation with monoclonality, the IgM- λ type. No abnormality of the liver was observed. The diagnosis was thus idiopathic portal hypertension. No case of gastric lymphoma of MALT exhibiting marked plasma cell differentiation with idiopathic portal hypertension has been reported and so this case is very important.

Key words : gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, plasmacytoma of the stomach, idiopathic portal hypertension

[Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 328 332, 2000]

Reprint requests : Hirofumi Noguchi First Department of Surgery, Okayama University Medical School
2 5 1, Shikata-cho Okayama, 700 8558 JAPAN