

Human T-lymphotropic virus type-1 関連胃原発悪性リンパ腫の1例

愛知医科大学消化器外科, 同 総合診療外科*

伊藤 暢宏 鈴村 和義* 有川 卓 堀越伊知郎
小竹 克博 稲垣 均 大輪 芳裕 永田 博
黒川 剛 野浪 敏明

症例は65歳の男性で、心窩部不快を主訴に検診を受診し、胃に異常を指摘され精査目的にて紹介入院となった。上部消化管精査にて、胃体上部から下部にかけて粗大結節性で不整形な隆起性病変を認め、生検でT細胞性悪性リンパ腫と診断した。抗human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1)抗体は陽性であった。CT検査、Gaシンチなどで胃所属リンパ節以外に異常を認めず、胃原発T細胞性悪性リンパ腫と診断した。胃全摘、脾摘、胆摘、D2郭清術を施行した。組織中のHTLV-1(DNA)プロウイルスは陽性であったが、骨髄液中は陰性、また、末梢血、骨髄中に異常リンパ球を認めなかったことよりHTLV-1関連胃原発悪性リンパ腫の確定診断がえられた。HTLV-1関連胃原発悪性リンパ腫の報告はまれであり治療法も確立していない。さらなる症例の集積が望まれる。

はじめに

成人T細胞性白血病/リンパ腫(adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL)は日本南西部に多発し、その病因はhuman T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)の感染が原因とされている。多臓器に浸潤を認め、胃も浸潤の好発部位の一つである。しかし、HTLV-1関連胃原発悪性リンパ腫の報告は少なく、胃原発と遺伝子レベルの検討を用いて確定診断された報告は検索しえた限りでは3例のみである。今回、我々はHTLV-1関連胃原発悪性リンパ腫の確定診断をえられた1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 65歳, 男性

主訴: 心窩部不快

家族歴, 既往歴: ATLLの好発地域である香川県出身以外特記すべきことなし。

現病歴: 2000年12月初旬ごろより、時々心窩部不快感があり、検診を受診、胃に異常を指摘され精査目的に入院となった。

入院時現症: 身長164cm, 体重64kg。眼瞼, 眼球結膜に貧血を認めず。腹部は平坦, 軟で腫瘤は触知せず。表在リンパ節の腫脹を認めず。

入院時血液検査所見: 血液生化学検査では、Ca値, LDH値を含め異常所見は認めなかった。抗HTLV-1抗体は、45.01 col と陽性で、IL2レセプターが843U/mlと上昇していた。

骨髄検査では、正常の骨髄像を呈し、末梢血にも異常リンパ球を認めなかった。また、染色体検査でも異常は認めなかった。

上部消化管造影検査: 胃体上部から下部にかけて小さな多彩な隆起性病変を認め、壁の伸展性は比較的保たれている。また、胆嚢内結石と思われる約2cm大の石灰化を認めた(Fig. 1)。

上部消化管内視鏡検査: 胃体上部から下部にかけて粗大結節性で不整形な隆起性病変を認めた(Fig. 2)。

生検でUCHL-1陽性, L-26, CD79a陰性でありT細胞性悪性リンパ腫と診断した(Fig. 3)。

頭部, 頸部, 胸部, 腹部CT検査でリンパ節, 他臓器に明らかな異常は認めなかった。また、Gaシンチグラフィーでも胃の腫瘍部を含め異常集積は認めなかった。

<2003年10月29日受理>別刷請求先: 伊藤 暢宏
〒480 1195 愛知県愛知郡長久手町岩作雁又21 愛
知医科大学消化器外科

以上より, 胃原発性 T 細胞性悪性リンパ腫 Naqvi 分類¹⁾ Stage II と診断し, 2001 年 2 月 1 日手術を施行した。

手術所見: 腹水なく, 肝臓, 脾臓に異常は認めなかった。胃の漿膜側には, 異常を認めず, 所属リンパ節は, 第 1 群が腫脹していた。胃癌取扱い規約²⁾によれば, T1, N1, H0, P0 であった。

手術は, D2 郭清を伴う胃全摘出術および脾摘出術, 胆摘出術を施行し, Roux-en-Y 吻合にて再建した。手術時間 280 分, 出血量 558g であった。

Fig. 1 Upper gastrointestinal series showed that irregular elevated lesions in the middle third (white arrow head) but the progress of the gastric wall is kept comparatively. Gallbladder stone was shown.

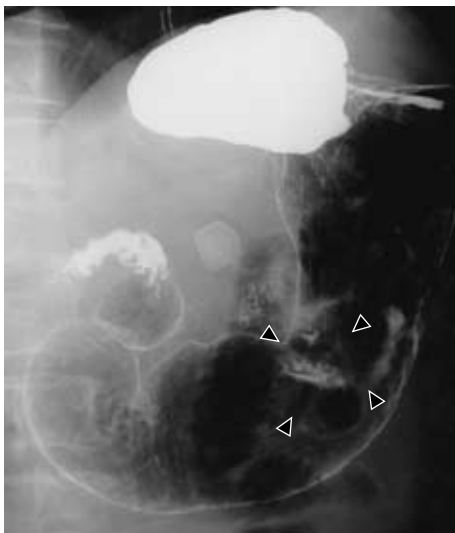
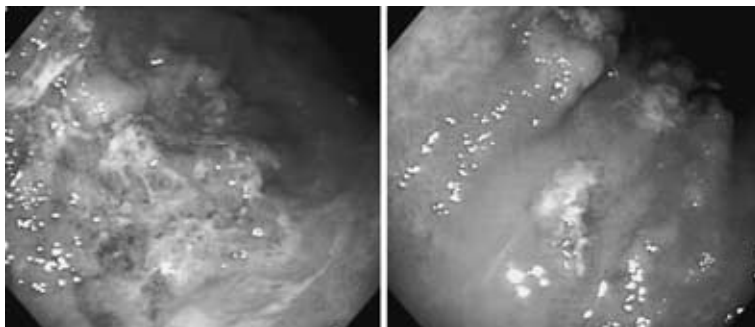


Fig. 2 Gastrointestinal fiberoscopy revealed irregular ulcerative and elevated lesions in the gastric body.



切除標本所見: 胃体上部から下部にかけて多彩な粗大結節性で不整形な隆起性病変を認め, 佐野の分類³⁾の表層型を呈していた (Fig. 4)。

病理組織所見: 多形性のある異型リンパ球が, 粘膜下層まで増生していた。No. 6 のリンパ節に転移が認められた (Fig. 5)。

Lymphoma Study Group (LSG) 分類で, non-Hodgkin's lymphoma, diffuse type の悪性リンパ腫と診断した。

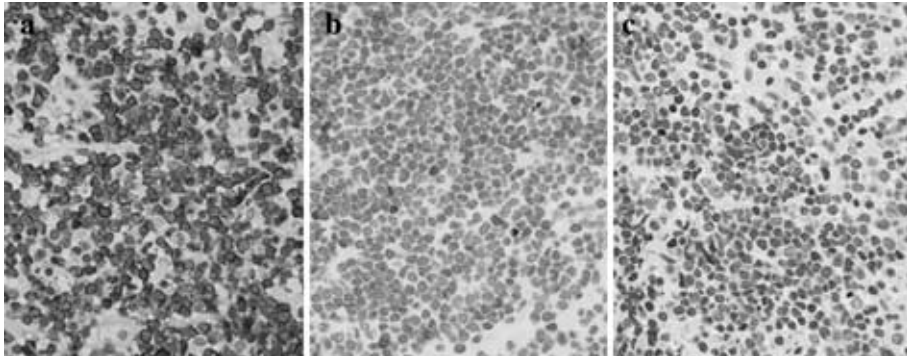
胃癌取扱い規約に準ずると組織学的に sm, n1, ly1, v0, pw (-), aw (-) であった。

また, 凍結組織標本より, HTLV-1 (DNA) プロウイルスが検出されたが, 骨髓液標本には認められなかった (Fig. 6)。プロウイルスは検体から DNA を抽出し, 制限酵素処理, 電気泳動後, サザントランスファー, ハイブリダイゼーションを施行し, 化学発光を検出して判定した。末梢血液では施行しなかった。

以上より, HTLV-1 関連胃原発悪性リンパ腫の確定診断がえられた。

術後経過は良好で術後第 31 病日より, 血液内科にて, Cyclophosphamide/Doxorubicin/Vincristine/Prednisolone (CHOP) 療法を開始したが, 白血球減少 (Grade 4), 肺炎 (Grade 3), 悪心 (Grade 3) の副作用が出現し, また, 患者の治療拒否もあり, 2 クール終了後退院した。化療後の IL2 レセプターは正常値まで低下し再上昇を認めていない。術後 26 か月を経過した現在再発の徴候なく生存中である。

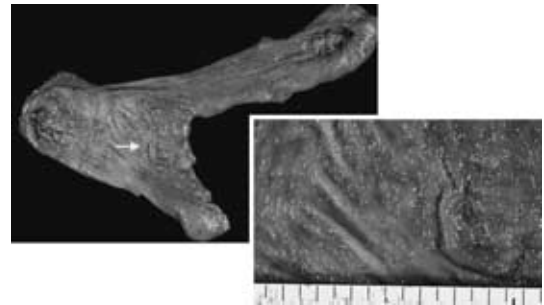
Fig. 3 Immunohistological findings of the biopsy specimen revealed that UCHL-1 was positive (a) but CD79a and L-26 was negative (b)(c)($\times 400$)



考 察

Dawson ら⁴⁾が消化管原発性悪性リンパ腫の定義を報告している。1) 初診時に表在リンパ節を触知しないこと, 2) 胸部 X 線検査で縦隔リンパ節腫大をみとめないこと, 3) 末梢血液像で白血球数, 分画に異常がないこと, 4) 肉眼的に浸潤は腸管およびその周辺領域のリンパ節にとどまっていること, 5) 肝臓, 脾臓に転移がないこと, の5項目を満たすことを挙げている。自験例は以上の項目をすべて満たしており, 胃原発悪性リンパ腫と診断した。また, 坂田ら⁵⁾は胃原発 HTLV-1 関連悪性リンパ腫の診断基準として, 1) HTLV-1 抗体陽性であること 2) 胃生検組織の免疫組織学的検索で T 細胞性であること, 3) 胃腫瘍組織のみで HTLV-1 (DNA) プロウイルスが陽性であること, 4) 末梢血, 骨髄中に異常リンパ球を認めず, HTLV-1 (DNA) プロウイルスが陰性であること, の4項目を挙げている。自験例はこれをほぼ満たしており, 胃原発 HTLV-1 関連悪性リンパ腫と確定診断してよいと考えられた。HTLV-1 関連胃原発悪性リンパ腫は, 1983 年~2002 年の医学中央雑誌および PubMed で検索しえた限りでは, 本邦 30 例の報告がある (Table1)。組織中もしくは腹水, 胸水中の HTLV-1 (DNA) プロウイルスのみを検索している報告が 15 例認められる。しかし, 組織中の HTLV-1 (DNA) プロウイルス陽性を確認すると同時に, 血液もしくは骨髄液の異常リンパ球陰性と HTLV-1 (DNA) プロウイルス陰性を

Fig. 4 Macroscopic findings of resected specimen revealed irregular elevated lesion on the mucosa (arrow)



確認し, 胃原発と診断した報告はわずかに 3 例を認めるのみである^{5,8,11)}。HTLV-1 感染細胞のモノクローナルな増殖が, なぜ胃に限局して起こるのは今のところ明らかではないが, 胃粘膜への親和性を示すホーミングレセプターの発現が見られるという報告があり, リンパ球が腫瘍化した部位より再循環しないように形質を転換している可能性がある²¹⁾。治療は, 進行度によって変わるが, ほとんどの症例で手術療法と化学療法を組み合わせた治療が施行されている。画像診断のみで胃原発と診断することは難しく, 画像所見で胃原発と診断しても, 末梢血や骨髄中の HTLV-1 (DNA) プロウイルスが陽性であれば全身性の ATLL と考え, 治療方針を決定すべきと考える。根治術可能な症例でも, 手術療法よりも化学療法を選択すべきであるという報告もあるが²⁰⁾, HTLV-1 (DNA)

Table 1 HTLV-1 associated primary gastric lymphoma in Japan from 1983 to 2003

Case	Author	Year	Age	Sex	Treatment	HTLV-1 proviral DNA	Naqvi's staging	Outcome	Reference
1	Kubonishi	1987	41	F	operation(TGX)+chemotherapy	tissue +	II	1Y9M dead	6
2	Shiraishi	1990	61	M	operation(TGX)+chemotherapy	ND	IV	2Y alive	7
3	Kojima	1992	42	F	operation(STGX)+chemotherapy	tissue + ,PB -	II	2Y7M alive	8
4	Tokunaga	1992	49	M	operation	tissue +	?	11.5M dead	9
5	Tokunaga	1992	59	M	operation	tissue +	?	1M dead	9
6	Tokunaga	1992	70	F	operation	tissue +	?	1Y4M dead	9
7	Tokioka	1993	41	F	chemotherapy	tissue +	IV	11M dead	10
8	Tokioka	1993	69	F	operation(TGX)+chemotherapy	tissue +	II	1Y3M dead	10
9	Tokioka	1993	44	M	chemotherapy	tissue +	IV	1Y4M dead	10
10	Takimoto	1994	29	M	operation(STGX)+chemotherapy	tissue + ,PB -	II	2Y7M dead	11
11	Yatabe	1994	59	M	operation(TGX)+chemotherapy	PE +	IV	4M dead	12
12	Sakata	1994	63	F	operation(TGX)+chemotherapy	tissue + ,BM+PB -	II	6M alive	5
13	Yoshikubo	1995	45	F	chemotherapy	ascites +	IV	5M dead	13
14	Hiroyasu	1996	52	F	operation	ND	IV	4M dead	14
15	Shimada-Hiratsuka	1997	73	F	operation	tissue +	?	1Y9M dead	15
16	Shimada-Hiratsuka	1997	44	F	operation	tissue +	?	3Y3M dead	15
17	Itatsu	1999	39	M	operation(TGX)+chemotherapy	ND	I	1Y4M alive	16
18	Nozoe	2000	65	M	operation(TGX)+chemotherapy	tissue +	II	3M dead	17
19	Sakata	2001	55	M	operation	tissue +	I	10Y alive	18
20	Sakata	2001	68	F	operation(TGX)+chemotherapy	tissue +	I ?	1Y7M dead	18
21	Ishizuka	2002	75	M	chemotherapy	ascites +	IV	2Y6M dead	19
22	Ishigami	2002	53	F	operation(TGX)+chemotherapy	ND	I	4Y alive	20
23	Ishigami	2002	55	M	operation(TGX)+chemotherapy	ND	III	3Y7M dead	20
24	Ishigami	2002	63	M	operation(TGX)+chemotherapy	ND	II	1Y dead	20
25	Ishigami	2002	67	M	operation(TGX)+chemotherapy	ND	IV	10M dead	20
26	Ishigami	2002	65	F	operation(TGX)+chemotherapy	ND	II	9M dead	20
27	Ishigami	2002	61	F	operation(TGX)+chemotherapy	ND	II	8M dead	20
28	Ishigami	2002	50	M	operation(TGX)+chemotherapy	ND	II	5M dead	20
29	Ishigami	2002	73	M	operation	ND	III	3M dead	20
30	Ishigami	2002	46	M	operation	ND	IV	1M dead	20
31	Present case	2003	65	M	operation(TGX)+chemotherapy	tissue + ,BM -	II	2Y2M alive	

ND : not described, PB : peripheral blood, BM : bone marrow, PE : pleural effusion

TGX : total gastrectomy, STGX : subtotal gastrectomy

プロウイルス検索により確定診断をえた HTLV-1 関連胃原発悪性リンパ腫で, Naqvi 分類 I, II 症例であれば, 手術により治癒も望めるため, 積極的に胃切除およびリンパ節郭清術を選択すべきである. Adjuvant および Neoadjuvant chemotherapy については賛否両論あるが, 化学療法があまり期待できない現段階では, 手術療法を主体に置くべきと考える. Naqvi 分類 III 以上の症例では, 根治手術が不可能となるため化学療法が必要となる. 一般的に, CHOP 療法に代表される多剤併用療法が行われているが, 治療成績は芳しくない. 進行, 再発などの経過不良例に対しては, 種々のサル

ベージ療法が試みられているが, いまだ有効なものがないのが現状である. 今後の症例の集積と化学療法の進歩が望まれる. IL2 レセプター値は造血器悪性腫瘍, レトロウイルス感染症, リウマチ・膠原病など, 免疫系のさまざまな病的状態で上昇するが, ATLL においても病勢を反映する指標として有用と思われる²²⁾. 本症例では化学療法後再上昇を認めていない. HTLV-1 関連胃原発悪性リンパ腫が経過中に白血化するかどうかは不明であるが, 胃原発と診断された症例で急激に白血化し, 典型的な ATLL の所見を呈した報告もあり²³⁾, 本症例も嚴重な経過観察が必要と考えられる.

Fig. 5 Microscopic observation of resected specimen showed massive infiltration of lymphoma cells to submucosal layer (a), and revealed metastasis to No. 6 lymph node (b) (H.E. stain, $\times 40$)

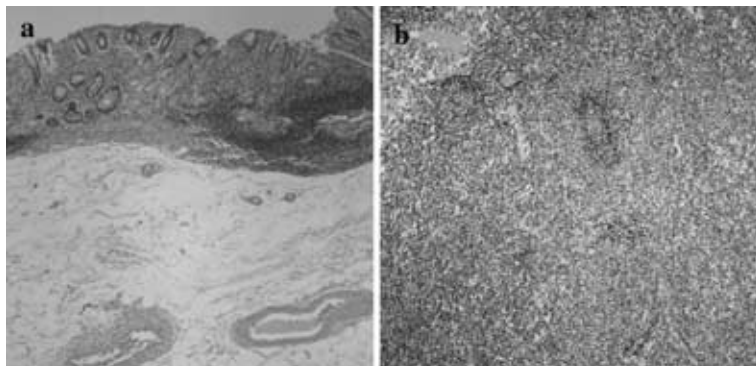
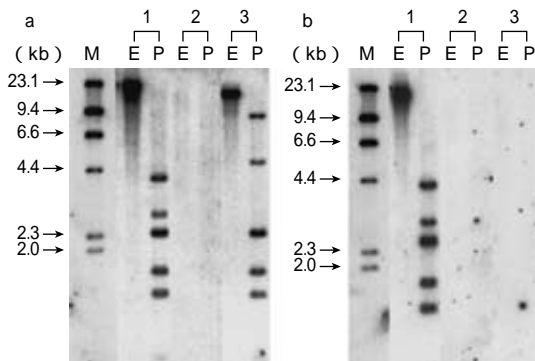


Fig. 6 Southern blot analysis of HTLV-1 proviral DNA. Lane M, size marker ; lane 1, positive control (monoclonal integrated DNA) ; lane 2, negative control (DNA extracted from Ramos-Burkitt lymphoma B cells) ; lane 3, DNA extracted from resected specimen (a) and from lymphocytes in bone marrow (b) ; E, EcoRI digestion ; P, Pst I digestion. HTLV-1 pro-viral DNA was positive in the resection sample but negative in bone marrow.



本論文の要旨は第27回日本外科系連合学会学術集会 (2002年6月, 岡山) にて発表した。

文 献

- 1) Naqvi MS, Burrow L, Kark AE : Lymphoma of the gastrointestinal tract : Prognostic guides based on 162 cases. *Ann Surg* 170 : 221-231, 1969
- 2) 日本胃癌学会編 : 胃癌取扱い規約 . 第13版 . 金原出版, 東京, 1999, p4-13
- 3) 佐野量造 : 胃疾患の臨床病理 . 医学書院, 東京,

1974, p258-268

- 4) Dawson IMP, Cornes JS, Morson BC : Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract : report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 49 : 80-89, 1961
- 5) 坂田祐之, 藤本一真, 岩切龍一ほか : HTLV-I 関連胃原発悪性リンパ腫の1例 . *胃と腸* 29 : 1181-1186, 1994
- 6) Kubonishi I, Daibata M, Yano S et al : Gastric lymphoma associated with human T-cell leukemia virus type I. *Arch Intern Med* 147 : 603-605, 1987
- 7) 白石恭史, 田中 聡, 前場隆志ほか : ヘルパー T 細胞性胃悪性リンパ腫の1症例 . *日消外会誌* 23 : 1872-1876, 1990
- 8) Kojima H, Ikeda H, Kubo T et al : HTLV-I associated gastric lymphoma. *Zentralbl Pathol* 138 : 351-354, 1992
- 9) Tokunaga O, Watanabe T, Shimamoto Y et al : Primary T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract associated with human T-cell lymphotropic virus type I. An analysis using in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Cancer* 71 : 708-716, 1993
- 10) Tokioka T, Shimamoto Y, Tokunaga O et al : HTLV-I associated and non-associated primary T-cell lymphoma of gastrointestinal tract. *Leuk Lymphoma* 9 : 399-405, 1993
- 11) Takimoto Y, Tanaka H, Tanabe O et al : A patient with anaplastic large cell lymphoma (Ki-1 lymphoma) showing clonal integration of HTLV-I proviral DNA. *Leukemia* 8 : 507-509, 1994
- 12) Yatabe Y, Mori N, Oka K et al : Primary gastric T-cell lymphoma. Morphological and immunohis-

- tochemical studies of two cases. Arch Pathol Lab Med 118 : 547-550, 1994
- 13) 吉窪誠司, 清川哲志, 河野文夫ほか: 胃原発成人 T 細胞性白血病リンパ腫 (ATLL) の 1 例. Med Postgrad 33 : 41-47, 1995
- 14) Hiroyasu S, Shiraishi M, Shimabukuro M et al : Adult T-cell leukemia/lymphoma with a giant gastric tumor : A case report. Jpn J Clin Oncol 26 : 374-378, 1996
- 15) Shimada-Hiratsuka M, Fukayama M, Hayashi Y et al : Primary gastric T-cell lymphoma with and without human T-lymphotropic virus type 1. Cancer 80 : 292-303, 1997
- 16) Itatsu T, Miwa H, Ohkura R et al : Primary gastric T-cell lymphoma accompanied by HTLV-1, HBV and H. pylori infection. Dig Dis Sci 44 : 1823-1836, 1999
- 17) Nozoe T, Matsumata T : Primary gastric lymphoma associated with human T-cell leukemia virus I. Eur J Gastroenterol Hepatol 12 : 357-360, 2000
- 18) Sakata H, Iwakiri R, Koyama T et al : Human T-cell lymphotropic virus-associated primary gastric lymphoma. Dig Dis Sci 46 : 1381-1386, 2001
- 19) 石塚賢治, 宇都宮與, 青崎真一郎ほか: 上部消化管に再発を繰り返す慢性に経過した胃原発成人 T 細胞白血病/リンパ腫. 臨血 43 : 554-559, 2002
- 20) Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K et al : Clinical and pathological features in T-cell gastric lymphoma associated with human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) in comparison with B-cell gastric lymphoma. Hepatogastroenterology 49 : 1737-1741, 2002
- 21) 蓮井和久, 佐藤栄一, 田中貞夫ほか: 胃の特殊な悪性リンパ腫 7 例. 消内視鏡 7 : 1539-1549, 1995
- 22) 武本重毅, 田口博國: 検査の実際 ATL. 臨検 46 (増) : 1415-1418, 2002
- 23) 小島英明, 藤本 望, 高橋達郎: 胃原発の ATLL の 1 例 (続報). 病院病理 12 : 149, 1995

A Case of HTLV-1 Associated Primary Gastric Lymphoma

Nobuhiro Ito, Kazuyoshi Suzumura*, Takashi Arikawa, Ichiro Horikoshi,
Katsuhiko Kotake, Hitoshi Inagaki, Yoshihiro Oowa, Hiroshi Nagata,
Tsuyoshi Kurokawa and Toshiaki Nonami

Department of Gastroenterological Surgery, Department of General Surgery*, Aichi Medical University

We reported a rare case of HTLV-1-associated primary gastric lymphoma. A 65-year-old man admitted for epigastric discomfort was found in endoscopic examination and an upper gastrointestinal series to have an irregular elevated lesion in the middle third of the stomach, and histological study showed T-cell type lymphoma. Anti-HTLV-1 antibody was positive in serum. CT and gallium scintigraphy showed no lymph node swelling or metastasis to other organs. We conducted total gastrectomy, splenectomy, and cholecystectomy with D2 lymph node dissection. HTLV-1 pro-viral DNA was positive in the resected specimen, but negative in bone marrow. Abnormal lymphocytes were negative in peripheral blood and bone marrow. We diagnosed this as a case of HTLV-1-associated primary gastric lymphoma, a very rare occurrence with no treatment strategy yet established. Further accumulation of cases should help solve this problem.

Key words : HTLV-1 associated primary gastric lymphoma, HTLV-1 pro-viral DNA

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 136-141, 2004]

Reprint requests : Nobuhiro Ito Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Medical University
21 Karimata, Yazako, Nagakute-cho, Aichi, 480-1195 JAPAN