症例報告

小腸原発 CD56 陽性 T 細胞リンパ腫の 1 例

西東京中央総合病院消化器科1),東京医科大学外科学第3講座2),東京医科大学病院病理部3)

佐々木啓成¹⁾ 和田 敏史¹⁾ 森谷 雅人¹⁾ 山本啓一郎¹⁾ 土田 明彦²⁾ 青木 達哉²⁾ 小柳 泰久²⁾ 芹澤 博美³⁾ 岩屋 啓一³⁾ 大城 久³⁾

症例は72歳の女性で,下腹部痛を主訴に入院した.下腹部に圧痛を伴う可動性腫瘤を触知し,腹部単純 X 線検査では小腸イレウスを認め,腹部 CT で内部にガス像を伴う腫瘤を認めた.保存的治療にてイレウスの改善傾向が認められず,腹腔内腫瘤による腸閉塞と診断し手術を施行した.腫瘍は仙骨岬角の小腸間膜に可動性腫瘍として存在し,小腸と S 状結腸に浸潤していたため,腫瘍とともに小腸 2 か所と S 状結腸の一部を合併切除した.病理組織学的に小腸原発の CD56 陽性 T 細胞リンパ腫と診断した.術後化学療法および消化管精査を拒否され退院したが,同時性多発性と考えられる十二指腸の T 細胞リンパ腫による穿孔性腹膜炎を併発し,手術後 83 日目に死亡した.小腸原発 T 細胞性リンパ腫は,自験例を含め本邦報告 30 例にすぎない.なかでも CD56 陽性例は穿孔率が高く予後不良であり,注意すべき疾患と考えられた.

はじめに

小腸原発悪性リンパ腫は,全消化管悪性腫瘍のうちで 0.5% と比較的まれな疾患であるが (),その多くは B 細胞リンパ腫である. T 細胞リンパ腫はきわめてまれであり,過去 15 年間で,自験例を含めた本邦報告例は 30 例のみであった 本疾患は術前診断が困難なうえ進行例が多く,穿孔あるいはイレウスにて緊急手術となる場合がほとんどである.今回われわれは,イレウスを契機に発見された小腸原発の CD56 陽性 T 細胞リンパ腫を経験したので,若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者:72 歳,女性 主訴:下腹部痛

既往歴:55歳時,胆石症にて胆嚢摘出術.62歳時より高血圧にて内服治療.

家族歴:特記すべきことなし.

現病歴:2002年7月29日,下腹部痛を主訴に 当院外来を受診した.急性大腸炎と診断し,外来

< 2004 年 2 月 25 日受理 > 別刷請求先: 佐々木啓成

< 2004 年 2 月 25 日受理 > 別刷請求先: 佐々木啓成 〒188 0014 西東京市芝久保町 2 4 19 西東京中 央総合病院消化器科 にて消化管精査を予定していたが,鎮痛剤の内服にて下腹部痛軽減したため放置していた.その後,下腹部痛再燃し,8月18日当院再診.同部に圧痛を伴う腫瘤を触知し,腹部単純X線にてイレウス像を呈していたため,同日精査加療目的にて入院となった.

入院時身体所見:身長 154cm,体重 48kg,体温 36.6 ,血圧 138/82mmHg,脈拍 102/分,整であった.腹部所見では下腹部から骨盤腔にかけて圧痛を伴う小児頭大の腫瘤を触知した.直腸診にて,直腸前壁に可動性良好な壁外性腫瘤を触知した.また表在リンパ節は腫大していなかった.

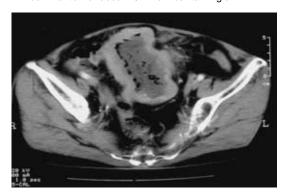
入院時検査所見:白血球 15,400/μl, CRP 1.1 mg/dl と炎症反応を認めるが,その他に異常所見を認めなかった(Table 1). 胸部単純 X 線検査および胸部 CT では,肺野,縦郭に異常所見を認めなかった.

腹部造影 CT:下腹部から骨盤腔にかけて,長 径約 10cm の腫瘍性病変を認めた.腫瘍は,辺縁に 造影効果を認め,内部にガス像を認めた.その他, 腫瘍病変以外に異常所見を認めなかった(Fig. 1).

Table 1 Laboratory data on admission

| WBC | 15,400 /μ l | BUN | 7.1 mg/dl |
|-----|---------------------------------|------|-------------------|
| RBC | 444 × 10 ⁴ / μ I | Cre | 0.7 mg/dl |
| Hb | 14.5 g/dl | Na | 142 mEq/ <i>l</i> |
| CRP | 1.1 mg/dl | CI | 104 mEq/ <i>I</i> |
| GOT | 21 IU/ <i>I</i> | K | 4.0 mEq/ <i>l</i> |
| GPT | 27 IU/ <i>1</i> | PT | 11.7 s |
| TP | 7.1 g/dl | APTT | 23.5 s |
| | | | |

Fig. 1 Abdominal Enhanced CT scan shows abdominal tumor about 10 x 7 cm containing air



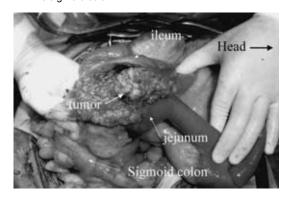
下腹部痛軽快後に消化管精査を予定したが,禁食および抗生剤による保存的加療の効果なく,下腹部痛増強しイレウスが増悪してきたため,2002年8月26日,腹腔内腫瘍によるイレウスの診断にて緊急手術を施行した.

手術所見:腹腔内には腹水を認めなかった.また,明らかなリンパ節の腫脹は認めず,肝,脾にも異常所見を認めなかった.腫瘍は小児頭大で,Treitz 靭帯より約60cm~90cmの空腸と回腸末端部より約50cm~70cm 口側の回腸の2か所およびS状結腸の一部に浸潤しており,口側の空腸付近より発生したと考えられた.手術は腫瘍と一塊となった小腸2か所とS状結腸の一部を合併切除し腫瘍を摘出した(Fig. 2).

摘出標本:口側空腸の腫瘍が腸間膜側に穿通しており,穿通部は長径約5cmで,内部に悪臭をともなう壊死組織を認めた.

病理組織検査所見: HE 染色にて, 腫瘍は空腸の粘膜下層, 筋層を主座とし, 小型から中型の異

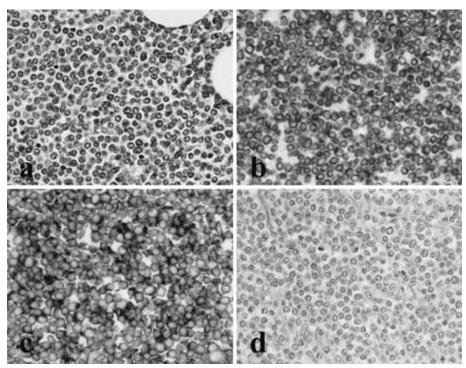
Fig. 2 Intraoperative photograph: The tumor involved two sites of the small intestine and part of the sigmoid colon



型リンパ球がびまん性に増殖し漿膜,腸間膜および回腸とS状結腸に浸潤していた.また,あきらかなリンパ節転移は認めなかった.免疫組織化学的には,TIA-1(+),CD3(+)CD4(-),CD5(-),CD8(+),L-2(-),CD3(-),CD4(-),CD5(-),CD-5(-),CD-6(-),CD6(-),CD79(-),Granzyme B(+)であった.以上の所見より,小腸原発の CD56 陽性 T 細胞リンパ腫,中細胞型と診断した(Fig. 3).また,Epstein Barr virus の early RNA transcripts (EBERs)に対するin situ hybridization 法を施行したが,結果は陰性であった.さらに,PCR 法による T 細胞受容体 遺伝子の再構成を調べたが,monoclonarity は認められなかった.

術後経過: 術後は特に問題なく経過した. 患者 および家族に術後化学療法を勧めたが, 同意を得 られず退院となった. 退院後も消化管精査を拒否 し続けていたが, 術後 52 日目に食欲不振および心 窩部痛が出現した時点で消化管精査に同意され, 上部内視鏡検査を行った結果,十二指腸球部から 下行脚にかけて多発する潰瘍性病変を認めた. 生 検にて T 細胞リンパ腫と診断し, 化学療法目的に 入院したが, 化学療法施行前日に, 突然腹痛が出 現した. 腹部単純 X 線検査にて free air を認め 悪 性リンパ腫による穿孔性汎発性腹膜炎と診断し た. 緊急手術を勧めたが, 患者および家族の同意 が得られず, 穿孔後 11 日目(初回手術後 83 日目) 2004年8月 109(1471)

Fig. 3 Histological findings of the resected specimen. Medium and small sized atypical lymphocytes are diffusely seen stained for H.E (a) Immunohistochemical stainings show CD3 (b) and CD56 (c) positive tumor cells, L-26 (d) negative.(× 200)



に死亡した.

老窓

消化管の悪性疾患のなかでも比較的まれな消化管原発悪性リンパ腫の頻度は,胃が約50%,小腸が30%~40%,結腸が約10%で小腸は胃に次ぐ好発部位である²).また,消化管に発生する悪性リンパ腫の多くはB細胞性であり,T細胞性であることは少ない.特に,小腸原発悪性リンパ腫のほとんどはB細胞性であり,T細胞リンパ腫の頻度は16%との報告がある³).今回,医学中央雑誌にて過去15年間に,本邦での小腸原発T細胞リンパ腫の報告例を検索したところ,正木ら⁴)の21例の集計と,その後の報告例⁵)-11)および自験例を含め30例にすぎない(Table 2).

これら 30 例の平均年齢は 51.8 歳 6~79 歳),男 女比は 15:15 であった.初発症状は腹痛が最も多 く,発熱,下血,下痢,腹満感などが続くが,本 疾患に特異的な症状ではない.また,緊急手術を必要とする症例が23例と多く(穿孔19例,イレウス3例,下血1例),予定手術は6例であった. 術前診断は、解剖学的な理由により困難であり, 術前に確定診断が得られたのは,わずか4例のみであった.

消化管原発悪性リンパ腫の定義は確定しておらず,病理組織学的には Dawson ら¹²の診断基準が用いられ,①表在リンパ節腫大がない,②末梢血液像で白血球数,血液像に異常がない,③胸部単純 X 線検査で縦郭リンパ節腫大がない,④消化管病変が主体であり,転移は所属リンパ節に限局,⑤肝臓,脾臓に腫瘍像を認めない,の5項目を満たす必要がある。自験例は全項目を満たしており,小腸原発悪性リンパ腫と診断した。

肉眼形態は Wood¹³の分類が最も繁用されており, ① polypoid type, ② ulcerative type, ③

Table 2 Reported Cases of Primary T-cell Lymphoma of Small Intestine in Japan

| No | Author | Year | Age/ Sex | Cause of Operation | Location | number of lesion | Туре | LSG | Naqvi | Chemotherapy | Outcome |
|----|-----------|------|-------------|------------------------------|----------|------------------|-------------------------|--------------|-------|-----------------------|-----------|
| 1 | Shimoyama | 1988 | 51F | schedule | J | | polypoid | Dif. La. | | none | 10m (D) |
| 2 | Samejima | 1988 | 17F | perforation | J, I | multiple | ulcerative | | | | 27d (D) |
| 3 | Higashiya | 1989 | 6F | perforation | J, I | multiple | ulcerative | Dif. La. | | LSA2L2 | 10m (S) |
| 4 | Yada | 1989 | 57F | ileus | J, I | multiple | polypoid, ulcerative | Dif. Mi. | | MCOP | 5m (S) |
| 5 | Ohmori | 1990 | 40M | perforation | J, I | multiple | constrictive | Dif. Mi. | | CHOP | 36d (D) |
| 6 | Tabata | 1990 | 67M | perforation | D, J | multiple | ulcerative | Dif. Pl. | | | 7m (D) |
| 7 | Tabata | 1990 | 17F | schedule | J, I | multiple | ulcerative | Dif. Pl. | | | 27d (D) |
| 8 | Tabata | 1990 | 52F | perforation | J, I | multiple | ulcerative | Dif. Pl. | | | 17d (D) |
| 9 | Itoh | 1991 | 52M | schedule | J | 1 | polypoid | Dif. Me. | | | 1y(S) |
| 10 | Yamada | 1991 | 50M | ileus | - 1 | 1 | constrictive | Dif. La. | | | |
| 11 | Tsunoda | 1991 | 69M | perforation (no operation) | J | multiple | ulcerative | | | none | 3d (D) |
| 12 | Sorimachi | 1991 | 51M | melena | J | multiple | ulcerative | Dif. La. | | | |
| 13 | Arao | 1992 | 29M | perforation | J | multiple | ulcerative | Dif. La. | | ProMACE- Copp | 5m (S) |
| 14 | Fujimitu | 1992 | 69M | perforation | J | 1 | ulcerative | | | | |
| 15 | Izumi | 1992 | 20M | schedule | J | 1 | polypoid | Dif. La. | | none | 61d (D) |
| 16 | Matsumoto | 1993 | 79F | perforation | J, I | 2 | constrictive | Dif. Me. | | | |
| 17 | Miura | 1996 | 40F | schedule | J | 1 | ulcerative | Dif. Mi. | | VEPA | 3y (D) |
| 18 | Keira | 1996 | 59M | perforation | J | 1 | ulcerative | Dif. La. | | DeVIC | 8m (S) |
| 19 | Yasumoto | 1996 | 69M | schedule | 1 | 1 | constrictive | Dif. Me. | | VEPA | 15m (S) |
| 20 | Kajiura | 1998 | 52M | perforation | St, J | 2 | | Dif. La. | | THP-COP | 4y(S) |
| 21 | Maeda | 1998 | 26M | perforation | J | multiple | ulcerative | Dif. Mi. | | none | 9m (D) |
| 22 | Morita | 2000 | 55M | perforation | J, I | multiple | ulcerative | Dif. Pl., Me | | none | 24d (D) |
| 23 | Masaki | 2000 | 63F | perforation | 1 | multiple | ulcerative | Dif. Pl. | | CHOP | 42d (D) |
| 24 | Aotake | 2000 | 73F | perforation | J | 1 | ulcerative | Dif. | | CHOP | 2m (S) |
| 25 | Masaki | 2000 | 75M | perforation | J | multiple | ulcerative | Dif. Me. | | CHOP | |
| 26 | Sato | 2000 | 74F | perforation | I | 1 | ulcerative | Dif. Me. | | | |
| 27 | Okubo | 2001 | 52M | perforation | J | 1 | ulcerative | Dif. Me. | | CHOP | 16m (S) |
| 28 | Nakamura | 2003 | 55F | perforation | I | 1 | | Dif. La. | | /EPA, CHOP, THP-CO | 7m (D) |
| 29 | Nakamura | 2003 | 62F | perforation | - 1 | 1 | ulcerative | Dif. La. | | none | 1m (D) |
| 30 | our | 2003 | 72F | ileus | I, D | multiple | ulcerative | Dif. Me. | | none | 83d (D) |

aneurysmal type, ④ constrictive type, の4型に分類され,自験例を含め ulcerative type が30例中21例と大半を占める. Ulcerative type は全層にわたり破壊性の増殖を来すため,21例中16例(76.2%)で穿孔を来している.

組織型分類は lymphoma-leukemia Study Group (LSG)分類が多く用いられているが,新 WHO 分類 1¹⁴では,T 細胞または NK 細胞由来と考えられる腫瘍を T/NK 細胞リンパ腫として扱い,celiac disease が先行する腸管原発 T 細胞性リンパ腫を enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma と独立項目で扱っている.一方,Chott ら 1⁵ は,腸管原発 T 細胞リンパ腫を CD56 陽性群と陰性群とに大別し,CD56 陽性の T 細胞リンパ腫の頻度は

21% と低いこと,CD56 陽性群では,celiac disease が先行しないこと,消化管穿孔を起こす頻度が高いこと,TCR γ の monoclonality と,CD8 の陽性率が高いことを強調し,臨床病理学的に CD56 陽性群を一つの独立した疾患概念として考察している.自験例は,TCR γ の monoclonality を認めなかったことを除き,Chott ら 15 の報告と臨床病理学的に一致するまれな疾患であった.

CD56 陽 性 群 の 13% は Epstein Barr virus の EBERs に対する in situ hybridization の検索で陽性を示しており , Epstein Barr virus 感染が , リンパ腫発生に関与している可能性が示唆されているが , 自験例の結果は陰性であり別の病因が関係していると考えられた .

2004年 8 月 111(1473)

遺伝子解析では T 細胞受容体 γ遺伝子再構成の monoclonarity は認められなかったが, CD56 陽性群の 20% は,それが証明できない¹⁵⁾. その理由として PCR の感度を当然考慮すべきであるが, TIA-1(+), Granzyme B(+)より,腫瘍細胞が NK 細胞への分化傾向をより強く有しているために再構成が起こらなかった可能性も推測される.

病期は Naqvi 分類が繁用されている .30 例中記載のある 27 例の内訳は , Stage I が 3 例 , Stage II が 1 例 , Stage IV が 4 例とStage III , IV がほとんどである .これは穿孔例が多いことと , 解剖学的に術前診断が困難であり ,早期発見できない症例が多いためである .

一般に小腸原発悪性リンパ腫の発生部位は、ほ とんどが、Bauhin 弁より 40cm 以内の回腸末端に 発生する¹⁶⁾. T細胞性悪性リンパ腫では,30 例中 記載のある症例を検討すると,単発例では空腸7 例,回腸5例であった.また,空腸と回腸の2か 所に存在する症例が1例,胃と空腸の2か所に存 在する症例が 1 例で 小腸内多発症例が 15 例と半 数をしめており、回腸以外にも多中心性に発生す る特徴があるため,治療にあたっては消化管全体 を十分に検索する必要がある. 多発する原因とし て正木らむは 組織学的に粘膜固有層内リンパ小節 のマントル層外側に T細胞が存在するため,びま ん性に増殖し, Pever 板に沿って粘膜下浸潤の進 展様式をとるためであると述べている. 自験例で 術後比較的早期に十二指腸に再発したことは、初 回手術時にすでに存在していた可能性が考えられる.

小腸悪性リンパ腫の治療は、本邦の多くの施設において、Naqvi病期分類の Stage I、IIではリンパ節郭清をともなう外科手術を行い、Stage III、IVでは化学療法と放射線治療が行われている.T細胞リンパ腫の場合、多くの症例で穿孔やイレウスにより緊急手術が必要となるため、術後に化学療法を施行する症例が多い.化学療法は現在のところ確立されたプロトコールは存在しないが、第一世代の CHOP 療法や VEPA 療法の治療成績が良いとの報告があり「7786)、化学療法施行例のほとんどで行われていた.また、正木ら4)は化学療法の有無により、平均生存期間に明らかな有意差はな

いものの, 化学療法の併用により延命が期待されると述べており, 今後さらに検討すべきである.

T細胞リンパ腫では、予後の記載例 24 例中、3 か月以内に死亡した症例は 10 例、3 か月から 1 年以内死亡例は 4 例、2 年以上の生存例はわずか 2 例のみであった.この理由は前述のように、進行例、穿孔例が多いことと、多中心性であるため、外科手術での根治性が低いこと、化学療法が奏効し難いことなどが重要な因子であると考えられる。また、自験例のごとく CD-56 陽性例は、陰性例よりも穿孔率がかなり高いことが特徴であり、予後がさらに不良とされている150.

病理学的検索で技術的援助をいただいた臨床検査技師の藤田浩司氏(東京医科大学第2病理),渡辺顕章氏(東京 医科大学病院病理部)に深謝いたします.

文 献

- 1)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
- 2) 沢田俊夫, 武藤徹一郎, 草間 悟: 原発性小腸腫瘍. 消外 4:499 505, 1981
- Nakamura S, Matsumoto T, Takeshita M et al:
 A clinicopathologic study of primary small intestine lymphoma. Cancer 88: 286 294, 2000
- 4)正木ルナ,前田壽哉,大越 修ほか:穿孔性腹膜 炎をきたした小腸原発 T 細胞性悪性リンパ腫の 一例.日本大腸肛門病会誌 54:247 252,2001
- 5) 安本和生,源 利成,川島篤弘ほか:小腸原発 T 細胞性悪性リンパ腫の1例.癌の臨 42:743 747 1996
- 6) 梶浦泰夫,生越喬二,中村健司ほか:化学療法が 奏効し救命し得た小腸穿孔 T 細胞型悪性リンパ 腫の1例.癌と化療 25:413 417,1998
- 7) 佐藤孝司,風間暁男,干川昌弘ほか:腸管原発 T 細胞性悪性リンパ腫が原因と考えられた回腸穿孔の1例.聖マリアンナ医大誌 28:763 769, 2000
- 8) 正木裕児,岡田敏正,定平吉都:同時性多発性十二指腸,小腸T細胞型悪性リンパ腫の1例.日消外会誌 33:1775 1779,2000
- 9) 青竹利治, 天谷博一, 打破 大: 穿孔をきたした T-cell lymphoma の 1 例 . 日臨外会誌 61: 680 684, 2000
- 10) 久保和隆, 佐藤 滋, 山崎達之ほか: 消化管穿孔 にて発症した空腸 T 細胞性悪性リンパ腫の1例. 日外科系連会誌 26:1165 1169, 2001
- 11)中村貴成,福島幸男,塚原康夫ほか:穿孔性腹膜

- 炎をきたした小腸悪性リンパ腫の1例.日臨外会誌 64:663 667,2003
- 12) 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
- 13) Wood DA: Tumors of the intestines. Atlas of tumor pathology. Sect VI Fasc 22 AFIP, Washington DC, 1967, p96 100
- 14) Harris NJ, Jaffe ES, Diebold J et al: World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting airlie house, Virginia, November 1977. J Clin Oncol 17: 3835 3849, 1999
- 15) Chott A, Haedicke W, Mosberger I et al: Most CD56* intestinal lymphoma are CD8*CD5* T-cell

- lymphomas of monomorphic small to medium size histology. Am J Pathol 153: 1483 1490, 1998
- 16) 八尾恒良, 日吉雄一, 田中啓二ほか: 細菌 10年間 (1970~1979)の本邦報告例の集計からみた空, 回 腸腫瘍.胃と腸 16:935 941, 1981
- 17) Gordon LI, Harrington D, Anderson J et al: Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin s lymphoma. N Engl J Med 327: 1342 1349, 1992
- 18) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin s lymphoma. N Engl J Med 328: 1002 1006, 1993

A Rare Case of Primary CD56* T-cell Lymphoma of the Small Intestine

Yoshinori Sasaki¹¹, Toshihumi Wada¹¹, Masato Moritani¹¹, Keiichiro Yamamoto¹¹, Akihiko Tsuchida²¹, Tatsuya Aoki²¹, Yasuhisa Koyanagi²¹, Hiromi Serizawa³¹, Keiichi Iwaya³¹ and Hisashi Oshiro³¹ Department of Gastroenterology, Nishi-Tokyo Central General Hospital¹¹ Department of Surgery, Tokyo Medical University²¹ Division of Surgical Pathology, Tokyo Medical University³¹

A 72-year-old woman admitted for lower abdominal pain. She had a hard, mobile abdominal mass located from the subumbilical region to the pelvic cavity. Abdominal X-ray findings showed ileus of the small intestine. Computed tomography showed an abdominal mass containing air, necessitating surgery under a diagnosis of severe ileus due to the abdominal mass. We found in surgery that the mass originated from the mesentery of the small intestine near the promontrium, which involved part of the small intestine and sigmoid colon, i.e., 2 sites of the small intestine and part of the sigmoid colon. We excised 2 sites of the small intestine and part of the sigmoid colon with the tumor. The abdominal mass was pathologically diagnosed as CD56* T-cell lymphoma of the small intestine. She refused chemotherapy and alimentary examination, and left hospital. But she caused perforated panperitonitis of the duodenum T-cell lymphoma considered to be simultaneity and multiple. She was died after the operation on the 83rd. The T-cell lymphoma of the small intestine are only 30 cases including our case. Especially, CD56* T-cell Lymphoma has a high rate of perforation, the prognosis is so poor, and it was considered the disease which should be careful of.

Key words: intestinal malignant lymphoma, NK/T-cell lymphoma, CD56* intestinal lymphoma

[Jpn J Gastroenterol Surg 37: 1469 1474, 2004]

Reprint requests: Yoshinori Sasaki Department of Gastroenterology, Nishi-Tokyo Central General Hospital

2 4 19 Shibakubo, Nishi-Tokyo, 188 0014 JAPAN

Accepted: February 25, 2004