

症例報告

胃悪性リンパ腫と早期胃癌の共存した1例

宇部興産中央病院外科

工藤 明敏 徳久 善弘 森田 克彦
平木 桜夫 福田進太郎 江口 信雄

胃悪性リンパ腫と早期胃癌の共存例は非常にまれである。病理組織学的に興味を持たれ、文献的考察を加え報告する。症例は63歳の男性、慢性肝炎(HCV+)、胃潰瘍で、内科治療中であった。胃内視鏡生検にて胃幽門部にII。(adenocarcinoma)、胃体上部に悪性リンパ腫を診断され、胃全摘術を施行した。切除標本の全剖病理組織学的検索では胃悪性リンパ腫は表層型で、胃全体に散布しており6病変認められた。しかも、そのうちの2病変に相接してtubular adenomaの存在もみられた。深達度はsmでLSG分類ではdiffuse lymphoma, medium sized cell type, B cellであった。一方、胃癌は幽門部後壁小彎側に存在しII。、深達度はm、組織型は中分化腺癌(tub₂)であった。胃粘膜よりHelicobacter pyloriが証明された。リンパ節転移はなく、両者は全く別々に離れ存在していた。

はじめに

消化管発生の悪性リンパ腫は、発生部位別に見ると胃が最も多く、次に小腸、大腸の順である。胃の悪性リンパ腫は胃悪性腫瘍の0.8~2.0%¹⁾を占め比較的まれである。さらに、胃に癌腫と悪性リンパ腫が同時性に共存することは非常にまれであり、病理組織学的にも興味を持たれる。Helicobacter pylori(以下、HPと略記)陽性胃に胃悪性リンパ腫と早期胃癌が独立して共存した症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：63歳、男性、元船員

主訴：心窩部痛

既往歴：慢性肝炎(HCV+)、胃潰瘍

家族歴：特になし。

現病歴：心窩部痛にて内科受診し、胃X線検査および胃内視鏡では、胃体上部および体下部に胃潰瘍を指摘されたが、生検では悪性所見は指摘されなかった。以後、胃X線検査および内視鏡で経過観察されていた。3年後、胃内視鏡(生検)にて前庭部にII。(adenocarcinoma)胃癌(以下、GCと略記)および体中部に悪性リンパ腫(以下、GMLと略記)を診断された。

現症：164cm、58kg、体格中等度、貧血黄疸を認めず、また全身のリンパ節の腫脹もなく、胸腹部にも特に異常を認めなかった。

入院時検査成績：GOT82、GPT84と軽度の肝機能障害を認めた。腫瘍マーカー(CEA、CA19-9)の上昇はみられなかった。

胃X線検査：立位充満像では、胃角は軽度開大し、前庭部大彎に変形を認めたが、全体としては胃壁の伸展性は保たれていた。前庭部大彎には、皺壁集中を伴う潰瘍を認めた。背臥位二重造影では胃角上部から、前庭部にかけて胃小区の乱れがあり、境界不鮮明なびらんが多発していた。また、圧迫像では胃角前庭部より後壁に浅い不整形の陥入があり、周辺は浮腫状に隆起していた。以上より、胃角後壁のII。および胃角上部から前庭部にかけてのGMLが疑われた(Fig. 1a, b)。

胃内視鏡検査：胃角上部後壁には、頂点に不整形の陥凹を有する隆起性病変がみられた。陥凹部はII。様だが、それは周辺の発赤の強い部分に連続し、その境界ははっきりしなかった(Fig. 2a)。II。+II。様で、同部よりの生検ではGMLと診断された。また、胃角前庭部後壁よりに、皺壁の集中を伴う不整形陥凹を認め周囲は浮腫状であり、内視鏡上II。と診断された(Fig. 2b)。同部よりの生検ではGrV(tubular adenocarcinoma)と診断された。

以上の所見より、胃体上部のGMLおよび前庭

<2004年4月28日受理> 別刷請求先：工藤 明敏
〒755 0151 宇部市西岐波750 宇部興産中央病院外科

Fig. 1 a : On compression study, the irregular shallow ulceration is revealed in the posterior wall of antrum(carcinoma) b : Double contrast picture revealed irregular gastric area pattern and multiple erosions with unsharp border, extending from gastric angle to antrum(malignant lymphoma)

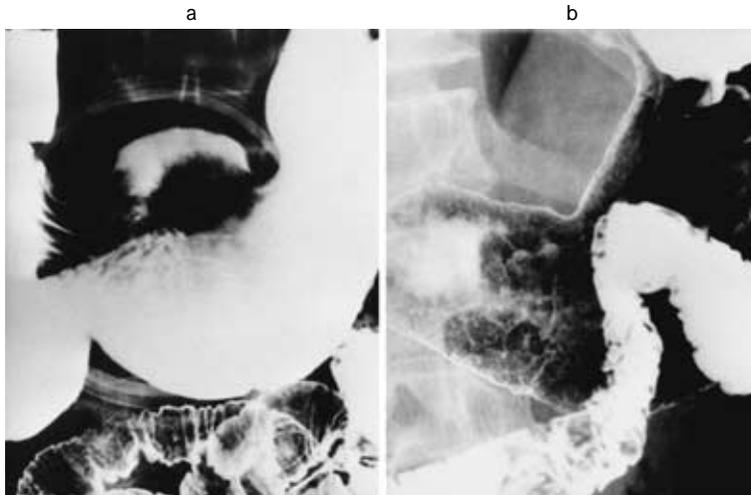
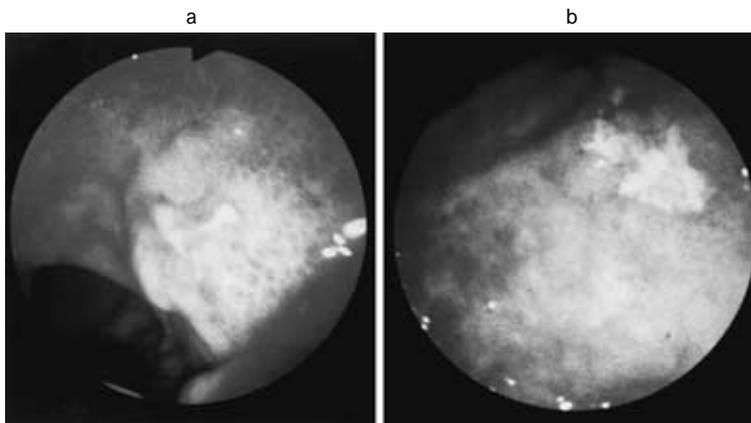


Fig. 2 Endoscopic pictures. a : Elevated lesion with irregular depression at the top in the posterior wall of the middle body of the stomach is seen. biopsy : malignant lymphoma b : Irregular ulceration with conversing fold is seen in the posterior wall of the antrum. biopsy : tubular adenocarcinoma



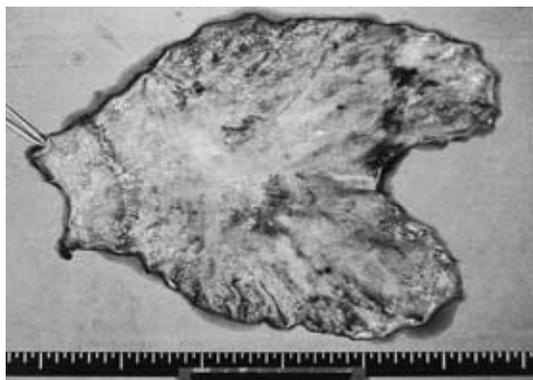
部のGCという診断の元に手術を施行した。

手術所見：腹腔内には軽度の腹水を認めたが、肝転移や腹膜播種はなく、肝硬変および中等度の脾腫を認めた。胃には著変なく、明らかなリンパ節腫大もなかった。胃全摘術およびD₂に準じたリンパ節郭清を施行した。

切除標本肉眼所見：大彎切開である。胃穹窿部

から体中部にかけ、発赤に一致して不整な胃小区の乱れが不規則に散在している(①②③)。また、体上部小彎前壁(④)、体上部大彎前壁(⑤⑨)に皺壁集中を伴う陥凹性病変および胃角後壁に皺壁集中を伴わない陥凹性病変(⑦)がみられた。Fig. 3は全割された固定標本とそのシェーマである。①～⑥はGML(6病変)であり、⑦は腺癌II。で

Fig. 3a Resected specimen



あった．また，⑨⑩は潰瘍痕(ul II)であり，②のGMLに接して adenoma ⑧がみられた(Fig. 3 a, b)．

組織学的所見：固定標本でいっそう明らかとなった褐色部は，粘膜固有層内の出血部位に一致していた．Fig. 4 は GML の切片である．vesicular で切れ込みのある大型の核や明瞭な小型の核小体を有する atypical lymphoid cell(一部が LCA, 多くで L-26 に陽性, UCHL-1 で陰性) が増生している．粘膜は保たれ，主に腫瘍細胞は粘膜固有層に存在し，粘膜筋板の破壊を伴わずに粘膜固有層に浸潤している．腫瘍細胞を取り囲んで形質細胞，リンパ球(T cell, B cell)，好酸球と多彩な炎症細胞浸潤，リンパ濾胞の形成が目立っている．Diffuse lymphoma, medium sized cell type, B cell と診断された．GC の切片を示す(Fig. 5)．腫瘍細胞は tubular pattern を形成して増生し，粘膜筋板に浸潤している．Moderately differentiated tubular adenocarcinoma, m, ly(-), v(-), INF α と診断された．なお，切除標本パラフィンブロックより HP の染色(labeled streptavidin-biotin 法)を行ったところ，菌体が証明された．

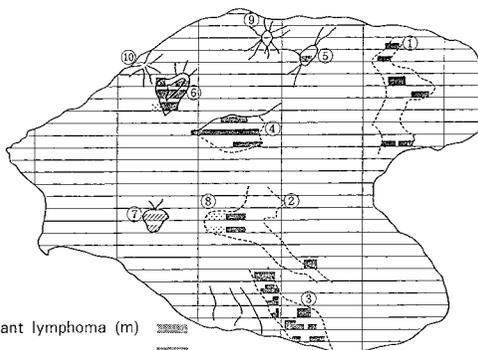
予後：術後 10 年経過したが，再発はなく健在である．

考 察

GML は胃肉腫の 60 ~ 70% といわれ，非上皮性腫瘍のなかでも比較的多い疾患であるが，胃悪性腫瘍全体からみると 0.5% にすぎない¹⁾．さらに，GML と GC が同一胃内に発生することは非常にまれであり，0.095% にすぎないと報告されている²⁾．本邦では 1957 年畔柳ら³⁾により報告された

Fig. 3b Schema of resected stomach

① ⑥ : malignant lymphoma ⑦ : adenocarcinoma
⑧ : adenoma ⑨ ⑩ : ulcer II



malignant lymphoma (m) [diagonal lines]
malignant lymphoma (sm) [horizontal lines]
adenocarcinoma (m) [vertical lines]
adenoma [dotted lines]

のが最初である．重複癌について Warren⁴⁾は以下のように定義している．①各腫瘍は一定の悪性像を有する．②各腫瘍はお互いに離れた部位を占める．③一方が他方の転移ではない．

本症例の GML を見直すと，胃 X 線検査，内視鏡検査における診断の困難性および胃生検の偽陰性の問題があげられる．表層型胃悪性リンパ腫は，慢性胃炎，多発性胃潰瘍，RLH，早期胃癌(II_a, II_b, III, II_b), Linitis plastica 進行胃癌などと鑑別が重要である．胃癌の生検診断率が 100% 近いことに比べて，GML は 80% 程度であるといわれている．その原因として大城ら⁵⁾は，①組織が挫滅しやすい，②生検組織量が少量の場合，細胞異形がはっきりしない，③ sm 以下の所見がつかみにくい，ことをあげている．本症例も多発潰瘍ないし多発びらんを伴う大小の顆粒状陰影を呈し，陥凹の境界が明瞭ではなく，術前胃 X 線検査上は II. 類似 GML という診断は困難であった．術前胃生検は合計 5 回施行されているが，そのうちの 2 回に GML の診断がなされているにすぎない．また，全割固定標本検索により GML は 6 病変が判明したが，術前にはそのうちの 2 病変しか指摘できなかった．これらより，多発性早期 GML の術前診断の困難性が指摘される．

1957 年本邦初報告以来 1990 年まで 39 例の報告があり，本症例を加えた 40 例で集計したものが Table 1 である．その連続した本邦報告 40 例中，GML, GC とともに術前診断された例は 7 例にすぎ

Fig. 4 Histological findings
Malignant lymphoma, diffuse, medium sized cell type, B cell(original magnification
×4, ×40)

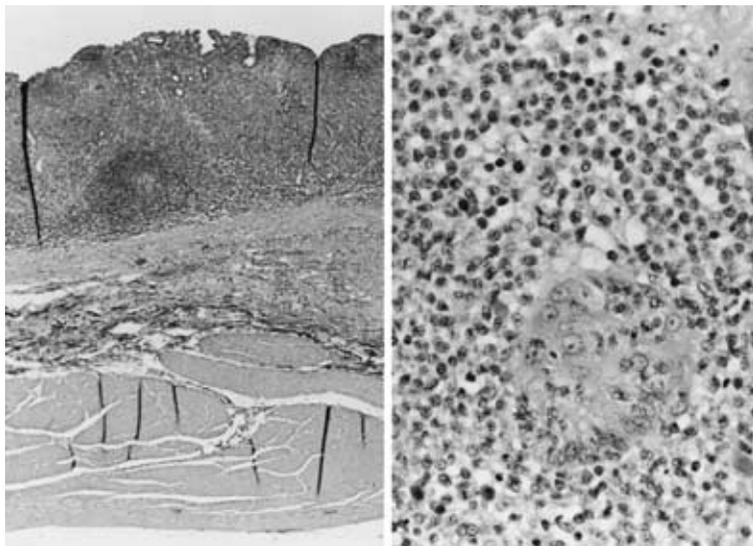
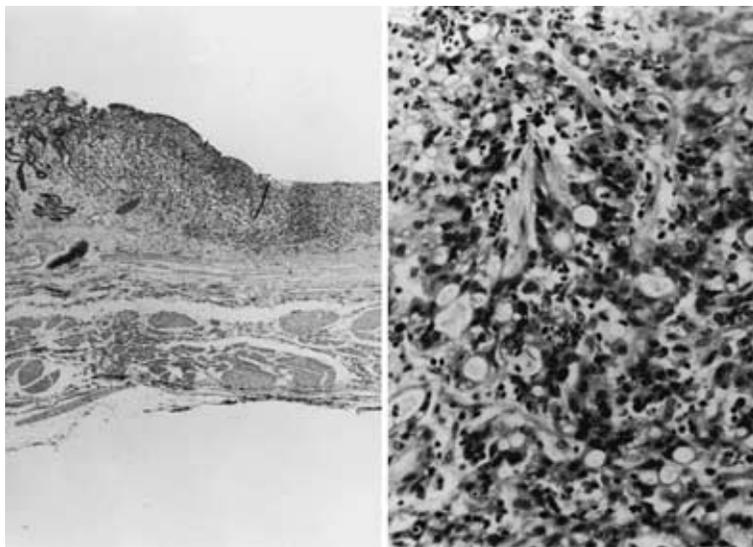


Fig. 5 Histological findings
Moderately differentiated adenocarcinoma, m, ly (-) v (-) INF α(original magnifi-
cation ×5, ×40)



ず,GCのみが19例,GMLのみが8例,不明その他が6例であった.GCは43例,GMLは57例で,そのうち多発例はGC1例,GMLは5例であった.発生部位はともにM領域に多く,その半数以

上を占めるが,GCはA領域にも多い.GMLの組織型は,Non-Hodgkinが大部分であり,1982年以降の記載では,LSG分類で全例diffuse typeであった.GCは分化型が多数を占めた.進行度はそ

Table 1 Clinicopathological characteristics (1957 1990 n = 40)

Age	58 (28 77)				Sex	male	30
					female	9	
					unknown	1	
Number of lesion					Preoperative diagnosis		
GC	43				GC	19	
GML	57				GML	8	
					GC + GML	7	
					unknown	6	
Relation	collision	12			Size	GC > GML	4
	contiguous	3				GC = GML	1
	independent	23				GC < GML	19
	heterochronous	2				unknown	16
Location of the lesions							
		U	M	L	total		
	GC	8	20	15	43		
	GML	12	24	11	57		
Histopathological type							
		pap	tub	por	sig	unknown	
	Non-Hodgkin	5	22	2	3	8	
	Hodgkin	0	2	0	0	1	
Stage							
		GC			Cause of death		
		early	advanced		GC	1	
	GML	8	0		GML	9	
		advanced	4		unknown	30	

GC = gastric carcinoma GML = malignant lymphoma of the stomach pap = papillary adenocarcinoma
por = poorly differentiated adenocarcinoma tub = tubular adenocarcinoma sig = signet ring cell carcinoma

の深達度が判明している症例のうち、GMLは20例中12例(60%)が進行例であるが、GCは(80%)が早期例であった。次に、腫瘍の占居範囲であるが、GMLの方がGCより広い症例が多かった(79%)。

一般に重複癌はその時間的、位置関係により①癌肉腫(true carcinosarcoma):癌と肉腫が渾然一体となっているもの、②衝突癌(collision tumor):両者の一部が入り混じっているもの、③相接腫瘍(contiguous tumor without any intermingling between malignant component):両者が相接して存在するもの、④独立腫瘍(independent tumor with both malignancies arising from quite different portion of the stomach, but with some sound area between them):両者が全く別々に独立して存在するもの、⑤異時性重複:一方の切除後、残胃に他方が発見されたもの、に分類される^{6,7)}。今回の40例の両腫瘍の位置関係は、衝突12例、相接3例、独立23例、異時性2例と独立が最も多かった。衝突腫瘍に関してPlankerら⁸⁾は①癌化は悪性リンパ腫による粘膜への慢性刺激により引き起こされる、②悪性リンパ腫は高分化腺癌に対する直接的な慢性の免疫学的反応に由来す

る、③癌腫も悪性リンパ腫も同一の癌化因子により、おのおの独立して発生する、と3つの可能性を示唆している。一方、霞ら⁹⁾は次のように推察している。GCは早期癌が多く、一方、GMLは大部分が進行癌であり、病巣の範囲も癌より広いことから、両者が重複する場合GMLは癌の発生に先行するのではないかとしている。もちろん、癌と悪性リンパ腫の発生速度を同等のものとするわけにはいかず、例外的な発生を示すものもあると思われる。また、GMLの存在はその近傍に分化型癌の発生を見やすいとしているが、我々の検討でも同様なことがいえる。また最近、胃 mucosa associated lymphoid tissue(以下、MALTと略記)lymphomaの概念が確立され¹⁰⁾、低悪性度B細胞性リンパ腫と考えられている。本症例ではHPの菌体が胃粘膜に証明された。HP陽性濾胞性胃炎は胃MALTリンパ腫発生母地と考えられている¹¹⁾。胃MALTリンパ腫の中には低悪性度の部分に加えて、高悪性度の部分を合併することがある¹²⁾。高悪性度のものはGMLと生物学的に何ら変わりはない。本症例のGMLはMALTリンパ腫を合併していないが、多段階発癌過程を考えると、de novoのGML以外に、MALTリンパ腫がGML

になったものが存在しても良いと思われる。またHPは萎縮性胃炎を経過して、胃癌の発生に関与することが疫学的研究から示唆されており¹³⁾、HP感染実験によって胃癌が発生する事実が報告された¹⁴⁾。本症例はHP陽性胃にGMLとGCが合併しており興味を持たれる。

予後に関しては、重複癌そのものは予後を左右するものではなく、重複癌を構成するそれぞれの癌が独立して癌の病期が予後を決定すると考えられている¹⁵⁾。GMLに進行例が多く、死因をみても10例中9例が、GMLで死亡している。GMLにより予後が決定されている症例が多いといえる。

文 献

- 1) 大井 実, 三穂乙実, 伊東 保ほか: 非癌性胃腫瘍 全国93施設主要医療施設からの集計的調査. 外科 29: 112 133, 1967
- 2) 渡辺 弘, 高木国夫, 太田邦夫ほか: 同一胃に於ける肉腫および癌腫の重複. 癌の臨 6: 30 38, 1960
- 3) 畔柳 繁, 山田 肅, 太田邦夫ほか: 腺癌と細網肉腫とを伴った胃腫瘍の1例. 日消外会誌 54: 195 196, 1957
- 4) Warren O: Multiple primary malignant tumor. Am J Cancer 16: 1358 1414, 1932
- 5) 大城宏之, 横山泰久, 横山 功ほか: 胃悪性リンパ腫と胃RLHの鑑別診断 内視鏡的見地より. Gastroenterol Endosc 31: 379 387, 1989
- 6) 内藤裕二, 堀田忠弘, 富松淳子ほか: 早期胃癌を

伴った原発性胃悪性リンパ腫の1例. 消外 11: 781 787, 1988

- 7) Kasahara Y, Takemoto M, Morishita A et al: Co-existing adenocarcinoma and malignant lymphoma of the stomach. Am J Gastroenterol 83: 190 193, 1988
- 8) Planker M, Fisher JT, Peters U et al: Synchronous double primary malignant lymphoma of low grade malignancy and early cancer (collision tumor) of the stomach. Hepatogastroenterology 31: 144 148, 1984
- 9) 露富士雄, 高木国夫, 加藤 洋ほか: 胃癌, 胃肉腫重複についての考察. 臨外 34: 105 115, 1979
- 10) Issacson PG, Wright DM: Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue; A distinctive type of B cell lymphoma. Cancer 52: 1410 1460, 1983
- 11) 福井寿朗, 西尾彰功, 岡崎和一ほか: ヘリコバクターピロリと感染免疫. Med Sci Digest 29: 507 511, 2003
- 12) 赤木忠厚: MALTリンパ腫とHelicobacter pylori. 病理と臨 19: 849 855, 2001
- 13) The Eurogast Study Group: An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Lancet 341: 1359 1362, 1993
- 14) Watanabe T, Tada M, Nagai H et al: Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. Gastroenterology 115: 642 648, 1998
- 15) 吉野肇一, 浅沼史樹, 花谷勇治ほか: 胃と他臓器の重複癌. 癌の臨 30: 1514 1523, 1984

A Case of Simultaneous Presence of Malignant Lymphoma and Adenocarcinoma of the Stomach

Akitoshi Kudoh, Yoshihiro Tokuhisa, Katsuhiko Morita, Sakurao Hiraki,
Shintarou Fukuda and Nobuo Eguchi

Department of Surgery, Ube Central Hospital

The coexistence of malignant gastric lymphoma with gastric cancer is rare. We report a case of such coexistence and briefly review the literature. A 63-year-old male being treated chronic hepatitis was monitored for a gastric ulcer and diagnosed by gastric endoscopy with adenocarcinoma(IIc) in the antrum and malignant lymphoma in the upper gastric body. He underwent total gastrectomy. Pathohistologically, the resected specimens showed superficial malignant lymphoma dispersed over the stomach wall and tubular adenoma adjacent to 2 of 6 affected sites. The malignant lymphoma showed infiltration of sm grouped as medium-sized B cell diffuse lymphoma by LSG classification. Gastric cancer (IIc, tub, infiltration of m) was found at the lesser curvature in the posterior wall of antrum. The two independent diseases separately existed with no lymphnode metastasis. Helicobacter pylori infection was revealed with labeled streptavidin-biotin method on the gastric mucosa. He remains disease free 10 years after surgery.

Key words: malignant lymphoma of the stomach, gastric carcinoma, synchronous double cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 37: 1627 1632, 2004]

Reprint requests: Akitoshi Kudoh Department of Surgery, Ube Central Hospital
750 Nishikiwa Ube, 755 0151 JAPAN

Accepted: April 28, 2004