

症例報告

術後病理診断にて splenic marginal zone lymphoma と 診断された ITP の 1 症例

滋賀医科大学外科学講座, 同 検査部¹⁾, 同 病理部²⁾

田中麻紀子 内藤 弘之 山本 寛 丹後 泰久
谷 徹 石田 光明¹⁾ 九嶋 亮治²⁾ 岡部 英俊¹⁾²⁾

症例は 30 歳の女性で, 5 年前より特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura ; 以下, ITP) の診断のもと, 当院内科にて副腎皮質ステロイドによる治療が行われていたが, 血小板数の改善は不良であった. 今回, 血小板数が $0.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで減少したために脾臓摘出術を目的として当科外科に紹介となった. 術前に γ -グロブリン製剤の大量療法を施行したが血小板数の上昇は $2.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ にとどまった. Hand-assisted laparoscopic surgery (以下, HALS) による脾臓摘出術を施行し, 摘出脾臓の病理診断で splenic marginal zone lymphoma (以下, SMZL) の診断を得た. SMZL は自己免疫性疾患の合併が報告されており, また本症例で脾臓摘出後に血小板数以外に PAIgG 値の正常化が見られたことより, 本症例の ITP は SMZL に伴って発症した可能性が示唆された. また, 脾臓摘出症例には本症例のような場合が存在し, 術後病理診断を確実にを行うことが必要であると思われた.

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura ; 以下, ITP) は日常診療において比較的良好にみられる疾患で, 治療法としては副腎皮質ステロイドによる保存的治療が第 1 選択とされるが, 薬剤抵抗性を示す場合は脾臓摘出術が行われる. 今回, 我々は ITP の診断のもと hand-assisted laparoscopic surgery (以下, HALS) による脾臓摘出術を施行し, 術後の病理診断で splenic marginal zone lymphoma (以下, SMZL) と診断され, 術前は高値であった PAIgG 値が正常化した 1 例を経験したのでここに報告する.

症 例

患者: 30 歳, 女性

主訴: 血小板数減少

既往歴: 2 歳時, 川崎病, 19 歳時, 交通事故 (輸血あり)

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 10 年前から貧血を指摘されていたが

放置していた. 5 年前に両下腿に誘引なく紫斑が出現したため近医を受診したところ, 血小板数が $1.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低値であったため, 当院を紹介受診となった. 骨髓穿刺所見にて巨核球の増加 (Fig. 1), さらに PAIgG 値が $160.9\text{ng}/10^7 \text{ cells}$ (正常値: $9 \sim 25$) と高値であることより ITP と診断された. 診断後は副腎皮質ステロイド療法を施行したが血小板数の上昇は不良であった.

今回, 血小板数が $0.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低下したため, 脾臓摘出術目的で当科入院となった.

入院時現症: 脾腫, 紫斑を認めなかった.

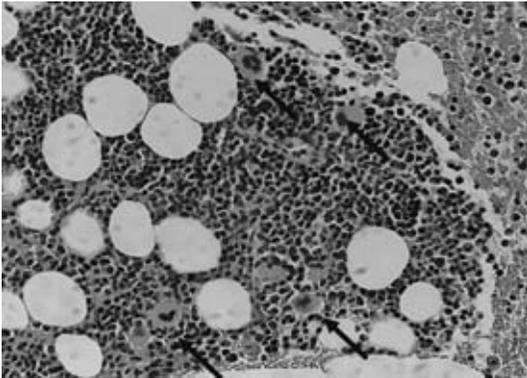
入院時検査所見: 血小板数の著明な減少 ($1.1 \times 10^4/\mu\text{l}$) 以外に, 軽度の貧血 (HT 34.8%, HB 11.0 g/dl) を認めるほかは, 特に異常所見を認めなかった.

腹部単純 CT では脾臓の大きさは $10.5 \times 4\text{cm}$ と軽度の脾腫を認めた (Fig. 2).

入院後経過: 手術前に γ -グロブリン製剤を $20\text{mg}/\text{日} \times 5$ 日間投与したが, 血小板数は $2.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ 程度の上昇にとどまった.

手術: 左上半側臥位で約 6.5cm の上腹部正中

Fig. 1 Increase of megakaryocytes was seen in the clot section of the patient's bone marrow.



切開を置き、左手を挿入した。この他に、臍下、前腋窩線上臍横、さらにこれらの中間と計3か所に10mmのポートを挿入しHALSによる脾臓摘出術を施行した。

手術時間は4時間48分、出血量は196ml、脾臓重量は282.5g、大きさは14×10×7cmであった。

病理所見：H.E.染色では正常の脾臓に比べて marginal zone の拡大を認め (Fig. 3A)、ここに大型の異型細胞が散見された (Fig. 3B)。また、赤脾髄にも大型の異型細胞が存在し、赤脾髄への腫瘍の浸潤が示された (Fig. 3C)。

免疫染色を施行すると CD20 陽性細胞が白脾髄、赤脾髄の両方にみられた (Fig. 4A)。Ki67 染色では marginal zone の他、赤脾髄にも陽性細胞が見られ、赤脾髄への浸潤が示された (Fig. 4B)。

以上の病理組織学的所見および免疫組織学的所見より、本症例は SMZL と診断された。

術後経過：術後経過は良好で、術後6日目には退院となった。血小板数は術後8日目で最高 $45.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで上昇し、その後徐々に減少したが術後2か月経過時点で $15.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ で安定している。術前は $160.9\text{ng}/10^7\text{ cells}$ であった PAIgG 値は術後2か月の時点で $23.8\text{ng}/10^7\text{ cells}$ と正常化した。さらに、全身検索目的で PET を施行したが異常集積は認めなかった。術後は化学療法は施行せず、術後9か月現在、無再発で経過観察中である。

Fig. 2 Abdominal CT showed a slight splenomegaly. (10.5cm×4cm)



考 察

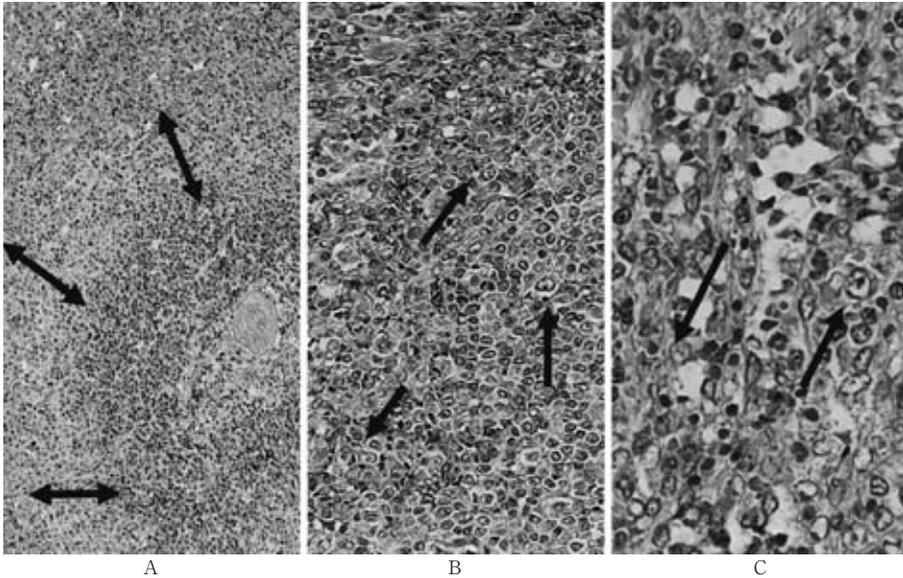
SMZL という名称は Schmid ら¹⁾が 1992 年に初めて提唱した。WHO 分類では marginal zone B 細胞に関連した悪性リンパ腫は節外性 (extranodal)、節性 (nodal)、脾臓辺縁帯 (splenic type) に分類されている。これらは一般的に経過が緩慢で臨床症状に乏しく、低悪性度群として扱われている。

SMZL はまれな疾患で、非ホジキン病の 1% 未満を占めるに過ぎないと報告されている²⁾。一方で、John Alfred らによると術前に原疾患の診断がつかなかった脾腫症例 18 例に脾臓摘出術を施行し摘出標本より診断したところ、サルコイドーシスが 4 例、1 例が Castleman 症候群、6 例が良性疾患で脾腫を生じており、残りの 7 例が悪性リンパ腫と診断された。7 例の悪性リンパ腫のうち 5 例が SMZL と診断され、2 例が高悪性度 B 細胞リンパ腫と診断された。このように、術前では原疾患の診断がつかなかった脾腫症例において比較的高い確率で脾臓原発の悪性リンパ腫を、そして SMZL を伴っていることがある。

SMZL は臨床所見、形態学的所見そして免疫学的所見によって診断される。

臨床所見としては脾腫を認めるが、貧血、体重減少、発熱、盗汗といった全身症状を示す症例は

Fig. 3 H.E. staining of the spleen. A : Expand of marginal zone area at the white pulp was seen by the low-powered view of the spleen. (H.E. stain $\times 40$) B : Atypical cells were seen in the marginal zone by the high-powered view of spleen. (H.E. stain $\times 400$) C : Atypical cells in the red pulp was seen and this meant infiltrations of the tumor cells to the red pulp. (H.E. stain $\times 400$)



まれである一方, autoimmune hemolytic anemia (以下, AIHA), ITP, Sjögren 症候群や systemic lupus erythematosus (以下, SLE) などの自己免疫疾患を伴っている確率が高いと報告されている¹⁾³⁾. SMZL を伴った Sjögren 症候群で脾臓摘出術を施行したところ, レイノー症状が改善, また血清補体価やクリオグロブリン値の正常化が得られたという報告がある⁴⁾.

形態学的には白脾髄の辺縁層 (marginal zone) の拡大を認める. 腫瘍細胞がマントル層, そして白脾髄の胚中心を置換するほどに浸潤することもある. 赤脾髄への浸潤も通常認められる³⁾.

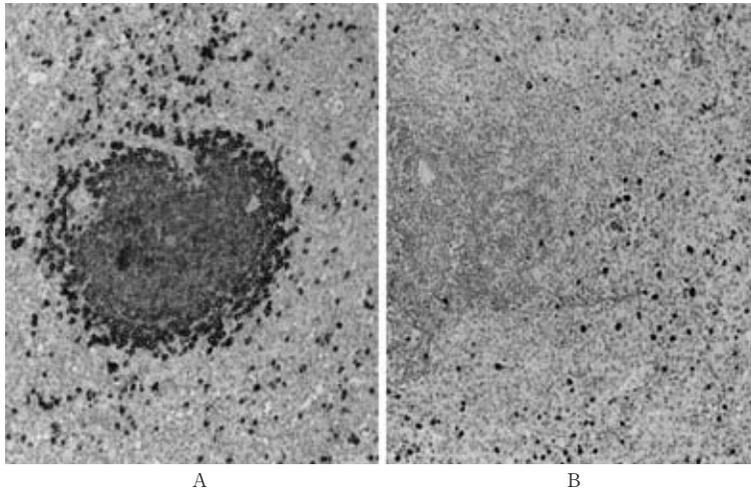
免疫学的には CD19, 20 などの B 細胞抗原は陽性を, 免疫グロブリンは単クローン性格を示す. また, ほとんどの症例で CD22, 24, FMC7 は陽性である一方で, CD5, 10, 11, 23, 25, 43 は通常は陰性である. この他, notch2 が強く発現している一方で, BCL1 の再構成や cyclin D1 の発現は証明されていない³⁾⁵⁾⁶⁾.

治療方法としては脾臓摘出術が有効であるとされている. しかし, 腫瘍細胞が脾臓に限局する傾向にあり, 全身に出現する確率が低いこと, また進行が緩徐であるため診断が遅れ脾臓以外に病変が浸潤している場合は脾臓摘出術後, 化学療法が必要となることもある³⁾⁷⁾.

John Alfred らが報告した SMZL と診断された 5 例のうち, 4 例は術後追加療法を施行せずに再発兆候なく最長で 30 か月を経過している. 1 例は術後に骨転移を来したため追加療法として化学療法を施行し, その後は 56 か月間再発することなく経過している⁸⁾. 本症例では脾臓摘出術後, PET にて転移病変が認められなかったために化学療法は必要ないと判断し, 施行していない.

ITP と SMZL との合併を報告した症例は我々が検索したかぎり (Pubmed, 医学中央雑誌 Web 検索, 1980 年~2004 年まで, キーワード: ITP, SMZL, 自己免疫疾患, auto immune disease) で 3 例のみであった⁷⁾⁹⁾. いずれの症例でも術前に

Fig. 4 A : Immunohistochemical staining of Ki67. Positive cells of Ki67 were seen in the marginal zone and in the red pulp. (×200) B : Immunohistochemical staining of CD20. Positive cells of CD20 were seen in white and red pulp. (×200)



は SMZL の診断はついておらず、脾臓摘出術を施行した後に病理学的所見より SMZL と診断されている。脾臓摘出後の経過としては 2 例は血小板数は正常化したと報告されている。これに対して、1 例は一時的には血小板数は増加したものの、その後減少したため術後に再度骨髄穿刺を施行されているが、骨髄には SMZL の浸潤はみられていないと報告されている。残念ながらそれ以上の全身検索は施行していないため、転移巣の有無については不明のままである。一方で、先の血小板数が正常化した 2 症例のうち、1 症例では脾臓摘出術後も PAIgG 値が高値であったため全身検索を施行したところ腰椎に転移を認めたため、さらにライナック治療と cyclophosphamide, adriamycin, oncovin, prednisolone (CHOP) による化学療法が追加療法として施行され、その結果 PAIgG 値が正常化したと報告されている⁷⁾。

長澤ら¹⁰⁾は ITP での脾臓摘出術後の血小板数と PAIgG 値の経時的変化にはいくつかの型があると報告している。それによると、約 70% の割合で血小板数は正常化し、PAIgG 値の低下がみられた。一方で、約 30% では血小板数は正常化せず、

また PAIgG 値の低下がみられなかった。その原因としては、脾臓以外に抗体産生部位が存在するためであると長澤らは推察している。

我々が検索したかぎり (Pubmed, 医学中央雑誌 Web 検索, 1980 年～2004 年まで、キーワード: ITP, SMZL, PAIgG 値, 血小板, 脾臓摘出術) では ITP あるいは SMZL の治療による PAIgG 値の推移について示した文献は先に述べたもののみであった。そのため、PAIgG 値の推移のみで ITP と SMZL の関連や治療効果を判断するのはやや無理があるように思われる。しかし、本症例では病理学的所見により SMZL と診断されており、PET で遠隔転移がなく、原発巣に対する治療として脾臓摘出術を施行することで血小板数および PAIgG 値が正常化した。また、SMZL は ITP を含む自己免疫疾患を高い確率で合併していると報告されていること、SMZL の腰椎転移を治療することで PAIgG 値が正常化したという報告⁷⁾があることより、本症例の ITP は SMZL によって発症した可能性が示唆される。

また、ITP や AIHA などの自己免疫性疾患で脾臓摘出術を施行する際には切除標本の病理診断を

確実に行うとともに、頻度は少ないものの SMZL が存在する可能性を考慮するべきであると思われる。

文 献

- 1) Schmid C, Kirkham N, Diss T et al : Splenic marginal zone cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* **16** : 455—466, 1992
- 2) A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. The Non-Hodgkin's lymphoma classification project. *Blood* **89** : 3909—3918, 1997
- 3) Arcaini L, Paulli M, Boveri E et al : Marginal zone-related neoplasms of splenic and nodal origin. *Haematologica* **88** : 80—93, 2003
- 4) Nishiyama S, Maiyawaki S : Splenic marginal zone B-cell lymphoma associated with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* **23** : 242—245, 2004
- 5) Savilo E, Campo E, Mollejo M et al : Absence of cyclin D1 protein expression in splenic marginal zone lymphoma. *Mod Pathol* **7** : 601—606, 1998
- 6) Troen G, Nygaard V, Jenssen TK et al : Constitutive expression of the AP-1 transcription factors c-jun, junD, junB, and c-fos and the marginal zone b-cell transcription factor Notch2 in splenic marginal zone lymphoma. *J Mol Diagn* **4** : 297—307, 2004
- 7) Murakami H, Irisawa H, Takayuki S et al : Immunological abnormalities in splenic marginal zone cell lymphoma. *Am J Hematol* **56** : 173—178, 1997
- 8) Carr JA, Shurafa M, Velanovich V et al : Surgical indications in idiopathic splenomegaly. *Arch Surg* **137** : 64—68, 2002
- 9) Magagnoli M, Balzarotti M, Castagna L et al : Idiopathic thrombocytopenic purpura and splenic marginal-zone B-cell lymphoma : a casual correlation ? *Leuk Lymphoma* **44** : 1639—1640, 2003
- 10) 長澤俊郎, 小林敏貴, 佐藤祐二ほか : 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の脾摘成績と脾摘後の臨床病態の解析. *臨血* **31** : 922—928, 1990

A Case of Splenic Marginal Zone Lymphoma Diagnosed after Splenectomy for ITP

Makiko Tanaka, Hiroyuki Naitoh, Hiroshi Yamamoto, Yasuhisa Tango,
Tohru Tani, Mitsuaki Ishida¹⁾, Ryohji Kushima²⁾ and Hidetoshi Okabe¹⁾²⁾

Department of Surgery, Division of Clinical Laboratory Medicine¹⁾ and Division of Diagnostic Pathology²⁾,
Shiga University of Medical Science

We report a case of splenic marginal zone lymphoma (SMZL) diagnosed after splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). A 30-year-old woman diagnosed with ITP 5 years earlier and treated with steroids did not have the platelets count increase sufficiently, leading to splenectomy using hand-assisted laparoscopic surgery (HALS). Based on microscopic findings with HE staining and immunohistochemistry staining for CD20 and Ki67, she was diagnosed with SMZL. Platelets counts and PAIgG normalized after splenectomy. These findings suggest that SMZL may have caused ITP.

Key words : splenic marginal zone lymphoma, idiopathic thrombocytopenic purpura, hand-assisted laparoscopic surgery

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 1816—1820, 2005]

Reprint requests : Makiko Tanaka Department of Surgery, Shiga University of Medical Science
Setatukinowa-cho Otsu, 520-2192 JAPAN

Accepted : June 22, 2005