

症例報告

胃原発鼻型 NK/T 細胞性リンパ腫の 1 例

宮崎大学医学部第 1 外科, 同 附属病院病理部*

山崎 章生 江藤 忠明 前原 直樹 日高 秀樹
内山周一郎 丸塚 浩助* 千々岩一男

今回、我々は胃の陥凹性病変として見つかった Natural Killer T-cell lymphoma (以下、NK/T-cell lymphoma), nasal type のまれな 1 切除例を経験したので報告する。症例は 46 歳の男性で、検診の胃透視で異常を指摘され、上部消化管内視鏡検査で 2 か所に浅い陥凹性病変を指摘された。生検では hematoxylin-eosin 染色で異型リンパ球のびまん性の増殖を認めた。免疫染色で CD56 と TIA-1 が陽性で CD3 も弱陽性、CD79α, CD8 は陰性で、EBER-1 も陰性で Extranodal NK/T-cell lymphoma (nasal type) と診断した。全身検索で鼻その他の臓器の病変を認めず、胃に原発した悪性リンパ腫と診断し、胃癌取扱い規約に基づいた D2 リンパ節郭清術を伴う胃全摘術を施行した。深達度は m で、リンパ節転移は認めず、Ann Arbor 分類で Stage I, 胃癌取扱い規約に基づいた分類では Stage IA であった。術後 6 か月で、再発の兆候は認めていない。

はじめに

胃原発の悪性リンパ腫はほとんどが B 細胞由来であり、T 細胞由来のものは少ない¹⁾。T 細胞由来のなかでも NK/T 細胞は極くまれであり、切除の報告はほとんどない。

今回、我々は胃に浅い陥凹性の病変として発見された胃原発 NK/T 細胞リンパ腫を経験したので報告する。

症 例

患者：46 歳，男性

主訴：なし

既往歴：10 歳時左腎盂腎炎，12 歳時虫垂切除術。

家族歴：父，肺癌。

生活歴：喫煙；20 本/日×26 年間，飲酒；なし。

現病歴：毎年職場の検診を受けていたが、異常を指摘されたことはなかった。2005 年 7 月，検診の胃透視で胃体上部大彎に壁不整を指摘された。前医を受診し，上部消化管内視鏡検査を受けた。その結果，胃角上部前壁と胃体上部大彎の 2 か所

に陥凹性病変を認め，生検で malignant lymphoma (以下，NK/T-cell type) であった。このため，同年 8 月当科を紹介受診し，精査加療目的で入院となった。

入院時現症：腹部は平坦，軟で，肝脾腫なく，腫瘤を触知しなかった。頸部，腋窩および鼠径リンパ節に腫脹を認めなかった。

入院時検査所見：末梢血，生化学検査では異常を認めず，腫瘍マーカーも正常範囲内であった。可溶性 Interleukin-2 (IL-2) 受容体は正常範囲で，human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) 抗体は陰性であった。Epstein-Barr virus 抗体では EBV VCA-IgG が 40 倍で陽性，EBV VCA-IgM が 10 倍未満で陰性，EBV EBNA は 10 倍であり，過去の感染を疑わせた。

上部消化管透視検査：胃体上部大彎と胃角部前壁に不整形の小陥凹性病変を認めた (Fig. 1a, b)。

胃内視鏡検査：上部消化管透視検査の所見に一致して浅い陥凹性病変を認めた (Fig. 2a, b)。周囲の胃粘膜に炎症所見を認めず，正常粘膜と考えられた。

超音波内視鏡検査：病変部に一致して第 3 層の肥厚を認めた。

<2006 年 6 月 28 日受理>別刷請求先：千々岩 一男
〒889-1692 宮崎郡清武町大字木原 5200 宮崎大学
医学部第 1 外科

Fig. 1 Stomach fluoroscopy revealed two collapse lesions in the upper (a) and middle parts (b) of the stomach.

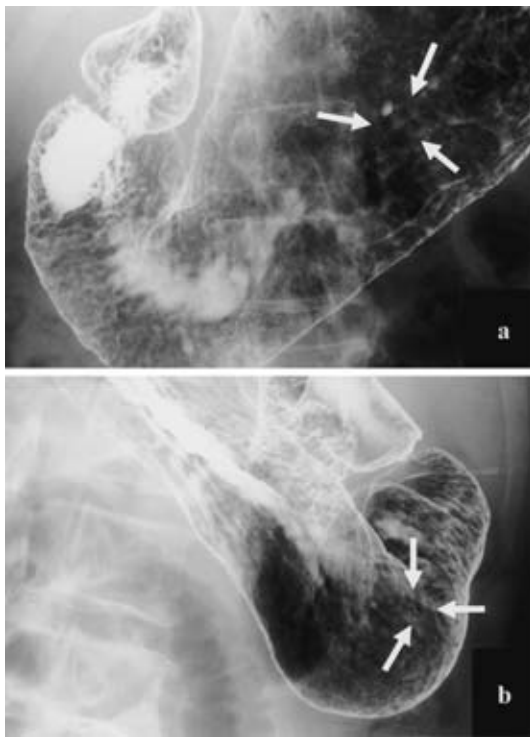
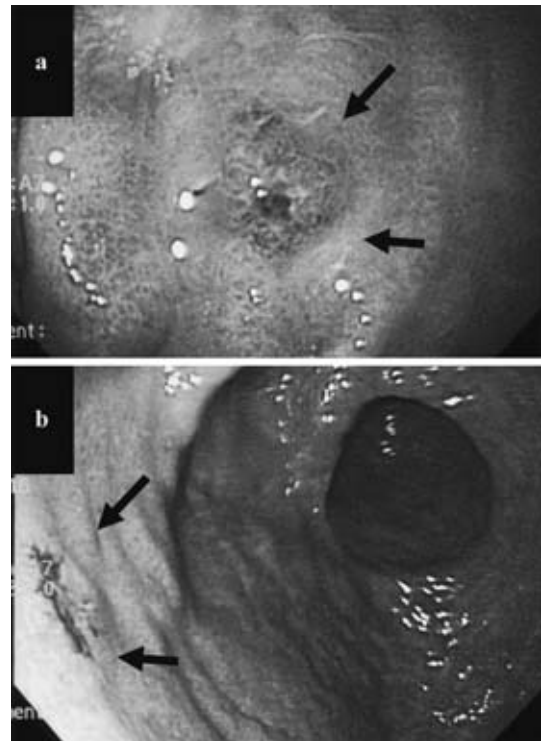


Fig. 2 Gastroscopy showed two erosive lesions in the upper (a) and middle parts (b) of the stomach.



腹部CT：有意な胃壁の肥厚は指摘できず，リンパ節腫脹も見られない。

FDG-PET：明らかな異常集積なし。

手術所見：開腹時胃周囲および腸間膜リンパ節に腫大を認めなかった。胃全摘術および胃癌取扱い規約に基づいたD2リンパ節郭清を行い，Roux-en-Y吻合で再建を行った。

切除標本：胃内視鏡検査所見に一致して胃体上部大彎と胃角部前壁に浅い陥凹性病変を認めた(Fig. 3a, b)。

病理組織学的検査所見：H.E染色では腺管構造の破壊と異型リンパ球の増殖を認めた(Fig. 4a)。免疫組織化学検査で腫瘍細胞はCD56(Fig. 4b)とTIA-1陽性で，多くの細胞はKi 67も陽性であった。CD3は弱陽性で，いくつかの細胞はCD4陽性であった。CD8やCD79αは陰性であった。EBER-1も陰性だった。以上より，Extranodal NK/

T-cell lymphoma, nasal typeと診断した。

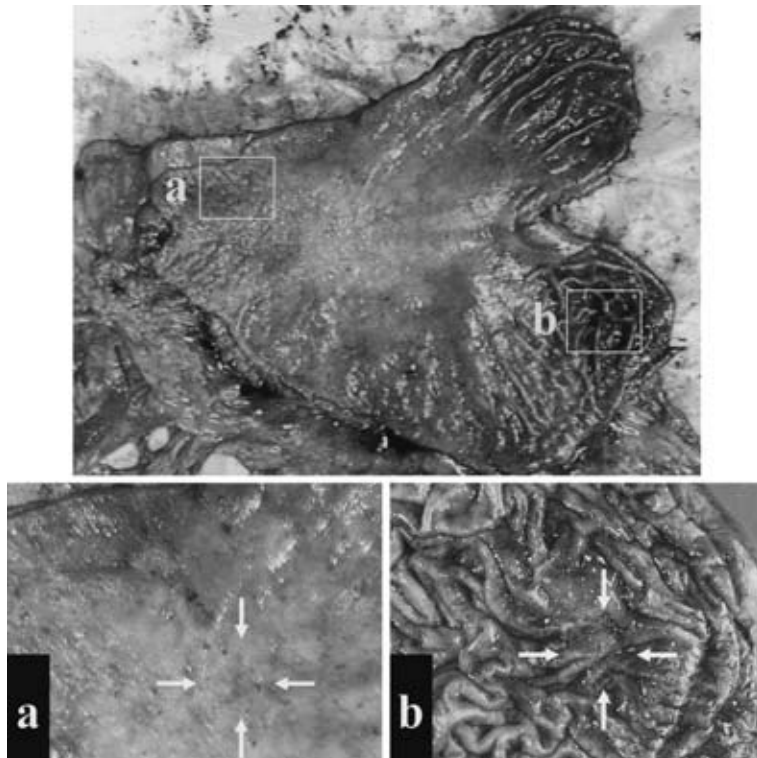
術後経過：経過は良好で，術後14病日に退院となった。現在，術後6か月で再発なく生存中である。

考 察

今回，我々は胃に小さな陥凹性病変として発見された胃原発悪性リンパ腫(NK/T-cell lymphoma, nasal type)の1症例を経験した。

非ホジキンリンパ腫は，WHO分類²⁾で大きくB-cell typeとT/NK-cell typeの二つに分類され，T/NK-cell typeのうち免疫染色でCD56陽性のものが特にNK/T-cell typeとされている。これは，以前angiocentric lymphomaと呼ばれていたもので，NK/T-cellはNK-cellかT-cellか現時点で不明瞭な細胞の総称である³⁾。また，NK/T-cell lymphomaは西洋諸国にはまれで，日本を含む東洋諸国やメキシコ，南アメリカに多いとされている⁴⁾。

Fig. 3 Resected specimens. White arrows indicate the collapse lesions in the middle (a) and upper parts (b) of the stomach.



NK/T-cell lymphoma はさらに nasal, nasal type とその他に分類される。nasal は鼻腔およびその周囲に発生するものであり、nasal type は皮膚、皮下組織、肺や消化管など鼻腔以外から発生するものを指す。John ら⁵⁾によると、nasal type は CD56 陽性となる NK/T-cell lymphoma のうち、nasal の次に多く、形態学および免疫組織化学的には nasal と同一であると報告している。Miyazato ら⁶⁾の報告によれば 1999 年から 2003 年の間に大阪リンパ腫研究会に登録された非ホジキンリンパ腫 987 例中 40 例が NK/T-cell type で、そのうち 11 例が nasal type であった。森田ら³⁾は、消化管は NK/T-cell lymphoma の原発部位としては鼻腔と皮膚について多く、本邦での報告 28 例中 5 例と報告している。

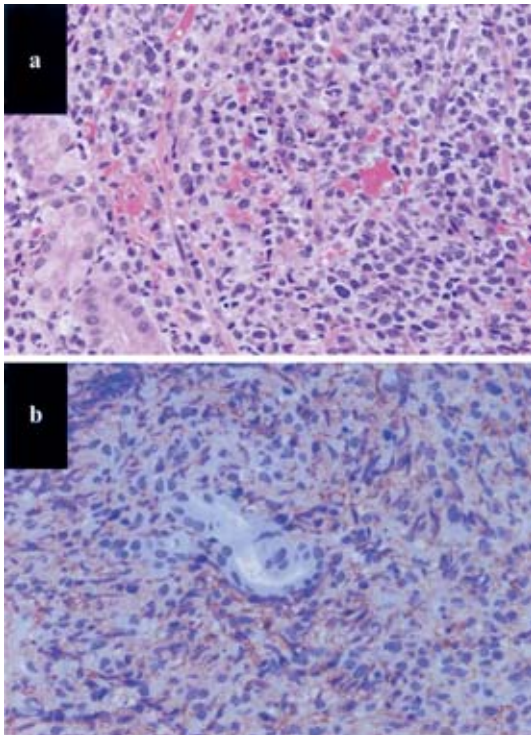
悪性リンパ腫の病原危険因子として EB virus, HIV virus, HTLV-1, Helicobacter pylori,

C 型肝炎, Simian virus 40 などの関与が知られている⁷⁾。Nasal type は、欧米では EB virus との関連が非常に強い (94%) とされている⁵⁾が、日本ではその関連は弱く 33% 程度とされている⁸⁾。本症例でも EB virus の感染を認めなかった。

Nasal type は進行が早く、予後が非常に悪いとされていて、John ら⁵⁾の報告では 2 年無再発生存率は 13% であった。さらに Jeeyun ら⁹⁾は、nasal type の 5 年生存率は 20% であり、nasal の 54% に対して有意に悪いと報告している。その理由として、nasal type では病期 III, IV の割合が 45% であるのに対し、nasal でのその割合は 21% と、nasal type ではより進行した病期で見つかることが多いことも関係していると考えられる。これは、nasal type が nasal と異なり、進行するまで自覚症状が現れにくいためと推測される。一般に、NK/T-cell lymphoma の予後を規定するものとしては

Ann Arbor 分類 と International Prognostic Index (以下, IPI) が重要であるといわれている⁴⁾. 本症例は Ann Arbor 分類で病期 IE となり, IPI は 0 点となるため, 比較的良好な予後が期待でき

Fig. 4 Diffuse proliferation of large-sized lymphoid cells with large hyperchromatic nuclei is seen in H.E stain (a). Immunohistochemical studies revealed that the lymphoma cells are positive for CD56 (b).



ると考えられた.

日本における胃の悪性リンパ腫の治療は, 以前より Naqvi 分類の病期 I~II には手術が推奨され, 病期 III~IV には化学療法が推奨されてきた. 手術は, 一般に胃癌取扱い規約に基づいた 2 群リンパ節郭清を伴う胃全摘術が施行されており, 本症例でも Naqvi 分類の病期 I に当たり, 同様の手術を行った. Naqvi 分類の外科治療による胃悪性リンパ腫の 5 年生存率は病期 I で 100%, 病期 II で 67%, 病期 III では 27% とされている¹⁰⁾. 本症例を単に胃の悪性リンパ腫と捉えれば病期 I であり, 良好な予後が期待できる. しかし, これは MALT リンパ腫など, 胃に発生するすべてのリンパ腫を含めているため, 本症例のような胃に原発した NK/T cell lymphoma, nasal type に当てはまるかは不明である. 文献的には NK/T cell lymphoma の治療法としては放射線療法とアントラサイクリン系薬剤を中心とした化学療法の併用が試みられているが, 満足な成績は残せていない⁴⁾⁵⁾⁹⁾. これは, 多剤耐性遺伝子 *mdr1* の発現があるためと考えられている³⁾. 今後多剤耐性遺伝子非関連薬剤の開発が待たれる.

我々が医学中央雑誌および Pub med で 1983 年~2005 年の範囲で「悪性リンパ腫」, 「NK/T 細胞」, 「胃原発」の 3 語で検索したかぎり胃に原発した NK/T cell lymphoma, nasal type は 4 例のみで, 切除されたのは 2 例であった (Table 1)^{11)~13)}. この様に, NK/T-cell lymphoma, nasal type は症例数がまだ少なく, 病態や予後については不明な

Table 1 Reported cases of primary gastric NK/T-cell lymphoma, nasal type

Author	Year	Gender	Age	Macroscopic type	Other lesion	Stage *	Resection	Other treatment	Prognosis
1. Shimada ¹³⁾	1997	M	58	Protruded, Superficial	none	IE	+	-	20 months, alive
2. Shimada ¹³⁾	1997	M	62	Ulcerative	pleura	II or III	+	-	10 months, dead
3. Dargent ¹²⁾	1999	F	69	Ulcerative	N.E **	N.E **	-	-	a few days, dead
4. Fujii ¹¹⁾	2001	M	55	Ulcerative	skin	IV	-	Chemotherapy ***	6 months, alive
5. Present case		M	46	Superficial, Superficial	none	IE	+	-	6 months, alive

* Ann Arbor classification

** Not examined

*** ProMACE/cytaBOM therapy (CYA, VP - 16, ADR, Ara-C, BLM, VCR, MTX, PSL)

点が多い。本症例は Naqvi 分類の病期 I, Ann Arbor 分類の病期 IE で一般には予後が良いとされるが, まれな疾患であり治療法についても確立されていない。これらを本人および家族に十分に説明し, 術後の補助療法は行わず嚴重に経過観察する方針とした。

NK/T-cell lymphoma, nasal type の多くは進行して発見され, 治療法も確立していないため一般に予後も不良である。本症例のように極めて早い段階で診断されることはまれである。一般に, 胃原発悪性リンパ腫の Naqvi 分類における病期 I の手術成績が良好であり, 化学療法として有効な regimen が確立されていないことを考えると, 現時点では早期に診断されることが予後の改善に重要であると推測された。

文 献

- 1) 加藤 洋, 山本智理子, 柳澤昭夫ほか: 胃悪性リンパ腫の病理診断. 胃と腸 **33**: 281—288, 1998
- 2) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al: The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Ann Oncol* **10**: 1419—1432, 1999
- 3) 森田 祥, 関 敦郎, 浜田 登: 頸部食道原発 NK/T 細胞リンパ腫例. 耳鼻臨床 **97**: 439—443, 2004
- 4) Kim BS, Kim TY, Kim CW et al: Therapeutic outcome of extranodal NK/T-cell lymphoma initially treated with chemotherapy. *Acta Oncol* **42**: 779—783, 2003
- 5) Chan JK, Sin VC, Wong KF et al: Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* **89**: 4501—4513, 1997
- 6) Miyazato H, Nakatsuka S, Dong Z et al: NK-cell related neoplasms in Osaka, Japan. *Am J Hematol* **76**: 230—235, 2004
- 7) Fisher SG, Fisher RI: The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* **23**: 6524—6534, 2004
- 8) Kobashi Y, Nakamura S, Sasajima Y et al: Inconsistent association of Epstein-Barr virus with CD 56 (NCAM)-positive angiocentric lymphoma occurring in sites other than the upper and lower respiratory tract. *Histopathology* **28**: 111—120, 1996
- 9) Lee J, Park YH, Kim WS et al: Extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma: elucidating clinical prognostic factors for risk-based stratification of therapy. *Eur J Cancer* **41**: 1402—1408, 2005
- 10) 渡辺美智夫, 陳 利生, 今井美和ほか: 消化管悪性リンパ腫の外科治療と予後. 胃と腸 **33**: 439—445, 1998
- 11) 藤井一恭, 中西 元, 浅越健治ほか: NK/T cell lymphoma nasal type の 2 例. 皮のリンフォーマ **20**: 88—91, 2001
- 12) Dargent JL, Roufosse C, Vanderschueren B et al: Natural killer-like T-cell lymphoma of the stomach. *Scand J Gastroenterol* **34**: 445—448, 1999
- 13) Shimada-Hiratsuka M, Fukayama M, Hayashi Y et al: Primary gastric T-cell lymphoma with and without human T-lymphotropic virus type I. *Cancer* **80**: 292—303, 1997

A Case of Primary Gastric Natural Killer/T-cell Lymphoma, Nasal type

Akio Yamasaki, Tadaaki Eto, Naoki Maehara, Hideki Hidaka,
Shuichiro Uchiyama, Kousuke Marutsuka* and Kazuo Chijiwa

Department of Surgery I, and Department of Pathology*, School of Medicine, University of Miyazaki

We report a rare case of primary nasal gastric Natural Killer/T-cell (NK/T-cell) lymphoma. A 46-year-old man having an aberration in gastric fluoroscopy screening. Gastroscopy had two erosive gastric lesions pathologically diagnosed as lymphoma. Immunohistochemical studies showed lymphoma cells to be positive for CD56 and TIA-1 and negative for CD8, CD79 α and EBER-1, indicating NK/T-cell lymphoma. Systemic examinations with positron-emission tomography and computed tomography (CT) showed no other lesions and no association with human T-cell lymphotropic virus type I. Under a definitive diagnosis of primary gastric NK/T-cell lymphoma, nasal type, stage I, he underwent total gastrectomy with D2 lymph node dissection. Since no lymph node metastasis nor invasion to muscularis propria were observed, no additional chemotherapy was added. He remains alive without recurrence 6 months after surgery.

Key words : malignant lymphoma, NK/T-cell, primary gastric

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 40 : 259—264, 2007]

Reprint requests : Kazuo Chijiwa Department of Surgery I, School of Medicine, University of Miyazaki
5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki, 889-1692 JAPAN

Accepted : June 28, 2006