

症例報告

## 脾辺縁帯リンパ腫の1切除例

久留米大学医学部病理学講座, 福岡大学医学部消化器外科<sup>1)</sup>,  
久留米大学医学部内科学講座血液内科部門<sup>2)</sup>, 医療法人松風海内藤病院<sup>3)</sup>

内藤 嘉紀 久米 徹<sup>1)</sup> 内藤 雅康<sup>1)</sup>  
橋口 道俊<sup>2)</sup> 岡村 孝<sup>2)</sup> 江里口直文<sup>3)</sup>  
内藤 壽則<sup>3)</sup> 大島 孝一 矢野 博久

症例は64歳の女性で、熱発、左腰痛を主訴に受診。4年前よりB型慢性肝炎の指摘あり。腹部CTで脾内腫瘍を指摘され、PETでは脾臓に異常集積を認めた。以上より、脾臓原発悪性リンパ腫を疑い組織診断および腫瘍減量目的に脾尾部合併脾臓摘出術が施行された。脾臓は19×15cmと著明な腫大を認め、断面では多発性に白色結節状の腫瘍性病変を認めた。組織学的には、円形から類円形の核を有する中型異型細胞が結節様構造を呈しながら浸潤増殖し、免疫染色では、CD20が陽性であった。以上より、脾辺縁帯リンパ腫(B cell type)と最終診断した。術後早期に全身リンパ節腫脹が出現し、血液内科に緊急入院。入院当日よりTHP-COP療法を開始、全身症状は改善傾向を認め自宅退院となり、手術後13か月現在、外来定期通院中である。本症例は、手術後の急性増悪に対して肝炎の増悪なく化学療法導入に成功した症例である。

### はじめに

脾辺縁帯リンパ腫(splenic marginal zone lymphoma; 以下, SMZL)は、脾臓において辺縁から白脾髄を取り囲むように進展し、濾胞を消失させ、髄内において小型リンパ球が増殖するB細胞由来の悪性リンパ腫であり、WHOの分類ではmarginal zone lymphomaの一亜型として定義されている<sup>1)</sup>。Papadakiら<sup>2)</sup>の報告においても、脾辺縁帯のB細胞由来であると示唆され、増殖形態は結節性増殖を示すものが最も多いとされている。また、SMZLは病期の進行が緩徐であるとされており、治療選択は以前まで摘脾が第1選択とされているが、近年化学療法にCD20抗体を追加する方法など多く検討がなされている<sup>3)4)</sup>。今回、我々はB型慢性肝炎患者に発症したSMZLに対して脾臓摘出術を行い、術後急速に全身リンパ節腫脹を来した症例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：64歳、女性  
主訴：熱発、左腰痛  
既往歴：4年前にB型慢性肝炎を指摘。  
家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成18年3月頃より発熱(弛張熱型)、左腰痛を認め当院受診。腹部超音波検査にて脾腫、脾内腫瘍および腹部リンパ節腫脹を認め血液内科紹介受診となった。

入院時現症：身長154cm、体重54kg、血圧124/80mm/Hg、脈拍76回/分、体温38℃、表在部リンパ節腫脹は認めない。腹部は平坦であるが、脾臓は触知可能であった。

入院時血液検査所見：白血球が異常高値を認めたが、血小板については正常範囲内であった。また、LDHおよびIL2-Rの異常高値が認められた。HBs抗原は陽性であった(Table 1)。

腹部CT所見：動脈相および門脈相で脾腫および脾内腫瘍を認めた。また、脾門部を中心とする腹部リンパ節腫脹がみられた。他の臓器に腫瘍性病変は認めなかった(Fig. 1)。

<2007年7月25日受理>別刷請求先：内藤 嘉紀  
〒830-0011 久留米市旭町67 久留米大学医学部病理学講座

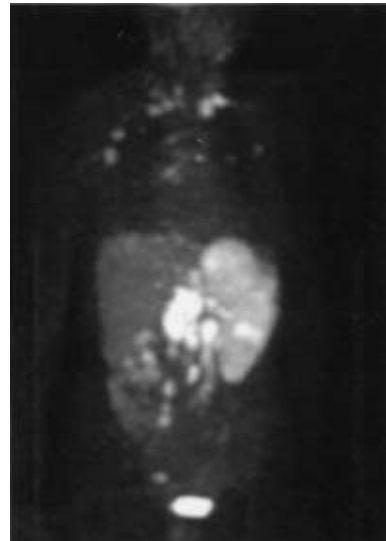
Table 1 Laboratory date on admission

WBC	18,700 /mm <sup>3</sup>	BUN	19.1 mg/dl	HBs Ag	(+)
Stab	5 %	Cre	0.62 mg/dl	HBV-DNA	4.7 LGE/ml
Seb	80 %	Na	144 mEq/l	HCV-Ab	(-)
Baso	0 %	Cl	108 mEq/l	VDRL	(-)
Mono	0 %	K	3.8 mEq/l	TPHA	(-)
Lym	8 %				
RBC	387 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	CA19-9	8 U/ml	IL2-R	33,848 U/ml
Hb	11.9 g/dl	CEA	1.1 ng/ml		
Ht	35.6 %				
Plt	14.1 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	FBS	75 mg/dl		
AST	46 U/l				
ALT	24 U/l	CRP	(4 +)		
LDH	1,503 U/l				
ALP	344 U/l				
γ-GTP	37 U/l				
T-Bil	1.2 mg/dl				

Fig. 1 Enhanced abdominal CT showed a nodular lesion in the spleen.



Fig. 2 PET demonstrated FDG uptake of nodular lesion of the spleen (FDG-SUV max 5.6).



PET 所見：脾臓および左腸管膜領域に異常集積を認めた (FDG-SUV max 5.6)。また、頸部リンパ節や腋窩リンパ節の異常集積を認めた (Fig. 2)。

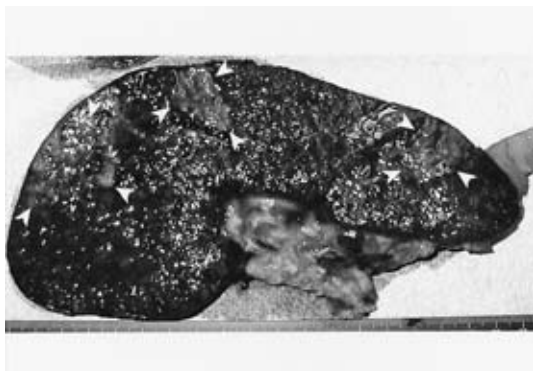
以上の所見より、脾臓原発悪性リンパ腫 Stage IV を考えた。治療については、腫瘍減量、組織診断目的に脾臓摘出術を施行した後に化学療法導入予定とした。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹した。脾臓は著明な腫大を認めた。腹水はみられなかった。脾門部を中心に腹腔内リンパ節が腫脹しており、脾臓のみの摘出は困難であったため、脾尾部合併脾臓摘出術とした。

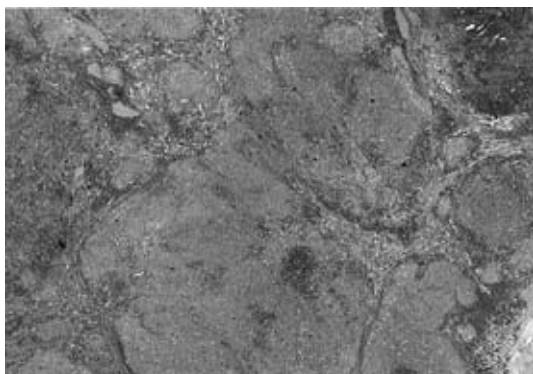
病理組織学的検査：脾臓は 19 × 15cm と著明な

腫大を認め、断面では多発性に白色結節状の腫瘍性病変を認めた (Fig. 3)。組織学的には、円形から類円形の核を有する中型異型細胞が結節様構造を呈しながら浸潤増殖していた (Fig. 4)。免疫染色では、CD20 (+)、CD45RO (-)、CD10 (-) であった (Fig. 5)。また、Flowcytometric analysis では CD19 (+)、CD20 (+)、κ >> λ、CD25 (+) であった。以上より、Splenic marginal zone lym-

**Fig. 3** Spleen measuring was 19×15cm. The cutting surface was showed that tumor in the spleen was multiple nodular lesions, white in color (arrow head).



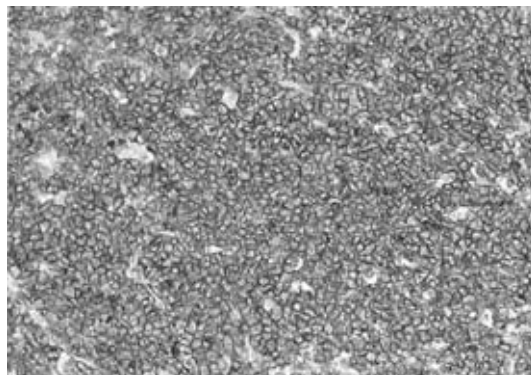
**Fig. 4** The tumor was characterised by micronodular infiltration of the spleen (HE stain ×125).



phoma (B cell type) と最終診断した。

術後経過：術翌日に左肺に胸水が出現し、胸腔ドレナージ術を施行し、1,200mlの排液を認めたが、胸水細胞診では異型細胞の出現はみられなかった。胸水の改善はないものの、全身状態は比較的安定していたため術後6日目からラミブジン100mgを内服開始となった。術後14日目頃より頸部および腋窩リンパ節の痛みを伴う腫脹および呼吸苦が出現した。また、白血球の異常高値も続いていることから、悪性リンパ腫の骨髄浸潤が考えられ術後24日目に血液内科緊急入院となった。入院直後に胸水穿刺を施行、異型リンパ球の出現を認めたことからSMZLの急性増悪を考え、家族

**Fig. 5** The tumor cells were positive for CD20 (CD20 ×100).

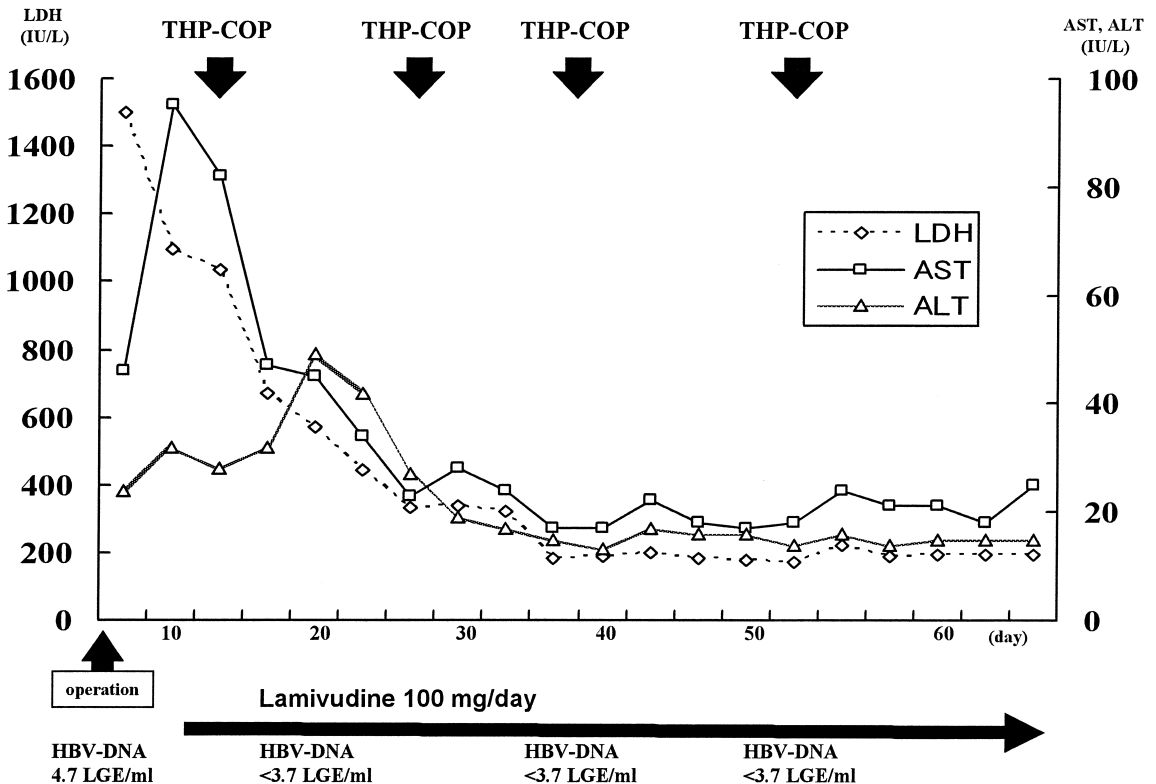


に対して十分なインフォームドコンセントを行い、同意のうえで入院当日よりTHP-COP療法(塩酸グラネセトロン3mg, 塩酸ピラルビシン50mg, ビンクリスチン1.4mg, プレドニゾロン100mg)4コースを導入した。導入後、頸部リンパ節腫脹は改善傾向を示し、呼吸状態は安定した。また、初期には肝機能異常は認めたものの、術後早期からのラミブジン投与によりHBV-DNA 4.7LGE/ml(正常値3.7LGE/ml未満)であったのが3.7LGE/ml以下と正常範囲まで低下した(Fig. 6)。THP-COP療法導入後7日目に骨髄穿刺を施行したが、明らかな異型細胞の出現はみられなかった。THP-COP療法4コース終了時のPETでは術前指摘されていた全身のリンパ節の異常集積は指摘されなかった。手術後13か月現在、外来定期通院中である。

## 考 察

SMZLは、脾臓の辺縁帯B細胞由来の低悪性度Bリンパ腫とされ、我が国では全リンパ腫症例の1%にも満たないと報告されている<sup>5)</sup>。また、医学中央雑誌で「悪性リンパ腫」,「Splenic marginal zone lymphoma」をキーワードとして1983年から2007年までについて検索したところ、自験例を含めて9例が報告されているのみで、まれな疾患群として報告されている。近年では、肝疾患と悪性リンパ腫との関係についての検討も報告されており、1994年Ferriら<sup>6)</sup>の報告では、B-cell, NHLの50症例中17症例にHCV抗体陽性であったと

Fig. 6 Clinical course



している。SMZLについてのHCVの関連については、Arcainiら<sup>7)</sup>はHCVの血清陽性率を伴うSMZLは19%であったとし、Interferon- $\alpha$ との関連についても近年検討されている<sup>8)9)</sup>。また、血清HBs陽性を伴うSMZLの報告はあるものの<sup>10)</sup>、B型慢性肝炎との関連については報告が少なく、両者についての因果関係については不明である。

Chaconら<sup>4)</sup>の報告では、主症状として脾腫や全身症状が約半数以上でみられているが、腹痛は33%と頻度的には低く、脾臓や骨髄の精査で診断されることが多いとされている。また、86.6%の症例でStage IVであり、無痛性の疾患群であるため早期に発見されることが少ないと考えられる。今回、我々が経験した症例についても、病期が進んできたため自覚症状が出現し発見となったと推察される。

SMZLに対する治療方針は、以前までは組織診断を目的とした脾臓摘出術を第1選択とされて

きた<sup>11)</sup>。本症例は明らかな表在リンパ節の腫脹がみられず手術以外の組織採取が困難であったことから、組織診断のために手術を施行することも必要であるといえる。一方で、手術翌日から胸水や全身のリンパ節腫脹が出現し、術後24日目には異型リンパ球が出現するという急激な進展経過を辿っている。脾臓摘出後の影響についての報告については、Thieblemontら<sup>12)</sup>は脾臓摘出術後においても骨髄浸潤の可能性を示唆し、多変量解析においても脾臓摘出術は独立した予後因子とはなっていないと報告している。また、西森ら<sup>13)</sup>の報告でも、術後早期に急激な腹膜播種を生じ死亡していることから、骨髄浸潤のみでなく全身性に進展する可能性があると言える。本症例における急激な進展経過は手術侵襲による影響があった可能性もあり、組織診断を主な目的とする脾臓摘出術においても術後経過に対しては十分な観察が必要である。

現在, SMZL に対しての治療法は手術のみではなく CD20 抗体と化学療法を併用する治療法が検討されている<sup>3,4)</sup>. Tsimberidou ら<sup>3)</sup>は, CD20 抗体投与単独群は 88%, CD20 抗体と化学療法を併用した群は 83%, 化学療法単独群は 55% で反応があったとし, 3 年生存率では 95%, 100%, 55% と, CD20 抗体投与群が良いと報告している. また, failure-free survival も同様に CD20 抗体投与群が良いとしている. しかし, CD20 抗体投与中に急性腫瘍溶解症候群となった報告<sup>14)</sup>や B 型肝炎由来の劇症型肝炎になった報告もあり<sup>15)</sup>, 適応を十分に検討する必要があると考えられる. また, 本症例は B 型肝炎であったためステロイド製剤を含む THP-COP 療法導入に十分な検討を有した. 近年では, ラミブジン投与によって肝炎の発症率が低下するという報告がなされている<sup>11)16)~18)</sup>. 今回, 我々が経験した症例は, THP-COP 療法導入後肝機能障害が出現したが, 術後早期からのラミブジン内服開始により HBV-DNA は比較的安定した経過を辿ることが可能であったと考えられる.

SMZL に対しての治療方針についてはさまざまな検討があるが, 本症例のように組織診断を得るための手術を契機に急性増悪を来す可能性があるため, 術後化学療法導入時期の検討を含めた集学的治療戦略が必要であると考えられる.

## 文 献

- 1) Jaffe ES, Harris NL, Chan JKC et al : Proposed World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* **21** : 114—121, 1997
- 2) Papadaki T, Stamatopoulos K, Belessi C et al : Splenic marginal-zone lymphoma : one or more entities? A histologic, immunohistochemical, and molecular study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* **31** : 438—446, 2007
- 3) Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E et al : Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer* **107** : 125—135, 2006
- 4) Chacon JI, Mollejo M, Munoz E et al : Splenic marginal zone lymphoma : clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood* **100** : 1648—1654, 2002
- 5) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists (2000) : The world health organization classification of malignant lymphomas in japan : incidence of recently recognized entities. Lymphoma study group of japanese pathologists. *Pathol Int* **50** : 696—702, 2000
- 6) Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL et al : Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* **88** : 392—394, 1994
- 7) Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N et al : Splenic marginal zone lymphoma : a prognostic model for clinical use. *Blood* **15** : 4643—4649, 2006
- 8) Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP et al : Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis c virus infection. *N Engl J Med* **347** : 89—94, 2002
- 9) Saadoun D, Suarez F, Lefrere F et al : Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection : a new entity? *Blood* **105** : 74—76, 2005
- 10) Zhang SH, Xu AM, Zheng JM et al : Coexistence of splenic marginal zone lymphoma with hepatocellular carcinoma : a case report. *Diagn Pathol* **2** : 5, 2006
- 11) Franco V, Florena AM, Stella M et al : Splenectomy influences bone marrow infiltration in patients with splenic marginal zone cell lymphoma with or without villous lymphocytes. *Cancer* **91** : 294—301, 2001
- 12) Thieblemont C, Felman P, Berger F et al : Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma : an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma* **3** : 41—47, 2002
- 13) 西森英史, 平田公一, 近藤益夫 : 巨大脾腫を呈した脾臓原発悪性リンパ腫の 1 症例 Splenic marginal zone lymphoma (SMZL). *北海道外科誌* **43** : 67—71, 1998
- 14) Jabr FI : Acute tumor lysis syndrome induced by rituximab in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol* **82** : 312—314, 2005
- 15) Sarrecchia C, Cappelli A, Aiello P : HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBcAb. *J Infect Chemother* **11** : 189—191, 2005
- 16) Li YH, He YF, Jiang WQ et al : Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis in hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma. *Cancer* **106** : 1320—1325, 2006
- 17) Rossi G, Pelizzari A, Motta M et al : Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* **115** : 58—62, 2001
- 18) Dai MS, Chao TY, Kao WY et al : Delayed hepati-

tis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated

with rituximab plus CHOP. *Ann Hematol* **83** : 769—774, 2004

### A Case of Splenic Marginal Zone Lymphoma

Yoshiki Naito, Toru kume<sup>1)</sup>, Masayasu Naito<sup>1)</sup>,  
Michitoshi Hashiguchi<sup>2)</sup>, Takashi Okamura<sup>2)</sup>, Naofumi Eriguchi<sup>3)</sup>,  
Hisanori Naito<sup>3)</sup>, Koichi Ohshima and Hirohisa Yano

Department of Pathology, Kurume University School of Medicine

Department of Gastroenterological Surgery, Fukuoka University School of Medicine<sup>1)</sup>

Division of Hematology, Department of Internal medicine, Kurume University School of Medicine<sup>2)</sup>  
Naito Hospital<sup>3)</sup>

A 64-year-old seen for fever and lower left back pain and having a 4-year history of chronic hepatitis B was found in abdominal CT to have an intrasplenic tumor and FDG-PET showed abnormal uptake in the spleen. Since these findings suggested primary malignant lymphoma of the spleen, we conducted splenectomy with pancreatic tail resection for histological diagnosis and tumor reduction. Macroscopically, the spleen was 19 × 15cm, with multiple nodules. Histopathological examination of tumor cells showed medium-sized, abundant pale cytoplasm. The definitive diagnosed Primary malignant lymphoma of the spleen with splenic marginal zone lymphoma. Since generalized lymphadenopathy develops early after surgery, the patient was admitted in an emergency and THP-COP was started on the same day. Systemic symptoms subsequently were reduced, and FDG-PET showed no abnormal uptake in general lymph nodes. As of postoperative 13 months, the patient has followed regularly.

**Key words** : malignant lymphoma, splenic marginal zone lymphoma, HB virus

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 229—234, 2008]

**Reprint requests** : Yoshiki Naito Department of Pathology, Kurume University School of Medicine  
67 Asahi-machi, Kurume, 830-0011 JAPAN

**Accepted** : July 25, 2007