

症例報告

Multiple lymphomatous polyposis を呈し腸重積症を来した マントル細胞リンパ腫の1例

秦野赤十字病院外科, 横浜市立大学外科治療学*

林 勉 鈴木 弘治 蓮尾 公篤 神 康之
玉川 洋 利野 靖* 益田 宗孝*

症例は63歳の男性で、心窩部痛を主訴に来院した。腹部は軽度膨満し腹部単純X線検査で小腸ガスの貯留と鏡面形成を認め、腹部CTでは右上腹部にtarget signを呈する腫瘤像を認め、回腸上行結腸型の腸重積症と診断した。また、胃壁の肥厚を認めたため上部消化管内視鏡検査を施行、粘膜不整像と巨大皺壁を認めた。病理組織学的検査(胃)で悪性リンパ腫が疑われたが、確定診断は得られなかった。組織型の診断確定と腸重積解除目的に開腹手術を行った。開腹時腸重積は解除されていたが、Bauhin 弁から10cm口側の回腸粘膜下にポリープ様腫瘤が多発しており、粘膜下腫瘍を切除し、病理組織学的検査でマントル細胞リンパ腫の診断であった。胃と回腸に多発病変を有し、回腸末端のポリポーシスを先進部として回腸上行結腸型腸重積を来していた。マントル細胞リンパ腫による成人腸重積の報告は自験例を含めて国内、国外合計7例のみと極めてまれであり、文献的考察を加え報告する。

はじめに

マントル細胞リンパ腫(mantle cell lymphoma; 以下, MCL)は、1992年にBanksら¹⁾により独立した疾患群として提唱されたB細胞リンパ腫である。リンパ節原発例が多いが、節外臓器浸潤も高頻度で、特に消化管に浸潤する場合multiple lymphomatous polyposis(以下, MLP)を呈することが多い²⁾。今回、胃と回盲部にMLPを呈し、回盲部のpolyposisを先進部として腸重積を来した症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 63歳, 男性

主訴: 心窩部痛

既往歴: 60歳時、十二指腸球部前壁潰瘍穿孔(大網充填術を施行)。

現病歴: 平成18年8月、夕食後より心窩部痛が出現した。翌日になっても心窩部痛の改善なく、下痢、嘔吐を伴うようになり当科外来を受診、精

査加療目的で同日入院となった。

入院時現症: 身長165.5cm, 体重55.4kg, 体温36.5℃, 腹部は軽度膨隆, 上腹部正中に手術痕あり。腹部全体に圧痛を認めたが反跳痛, 筋性防御は認めず, 体表のリンパ節は触知しなかった。

血液生化学検査所見: 赤血球数 $415 \times 10^4/\text{mm}^3$, ヘモグロビン9.5g/dl, ヘマトクリット31.6%と貧血を認めた。肝腎機能, 電解質に異常所見は認めなかった。腫瘍マーカー(入院3日目)はCEA, CA19-9は基準値以内であったが、可溶性インターロイキン-2受容体(以下, sIL-2R: 正常値220~530U/ml)1,290U/mlと高値であった。

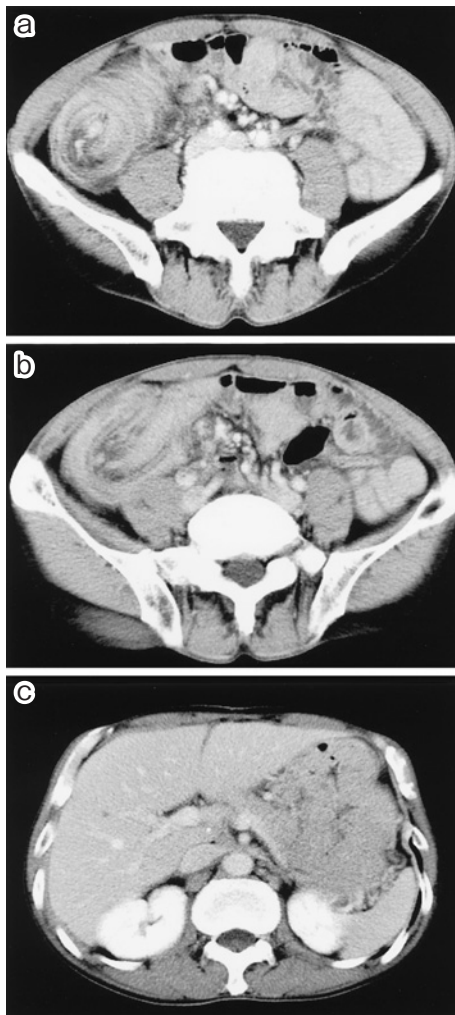
腹部単純X線検査所見: 小腸ガスの貯留と鏡面形成を認め、腸閉塞と診断した。

腹部造影CT所見: 回盲部から肝彎曲にかけて同心円状の多層構造と、回盲部に回腸の上行結腸への嵌入像を認め腸重積症と診断した(Fig. 1a, b)。また、胃壁は全周性に肥厚し、胃小彎側リンパ節の腫大を認めた(Fig. 1c)。

上部消化管内視鏡検査所見: 胃体上部から幽門前庭部にかけて粘膜不整像を認め、一部 cobble-

<2008年5月21日受理>別刷請求先: 林 勉
〒234-8503 横浜市港南区港南台3-2-10 済生会
横浜市南部病院外科

Fig. 1 Abdominal computed tomography showed a target sign with a fat component in the right lower quadrant (a) (b), gastric wall thickening and abdominal lymph nodes swelling (c).

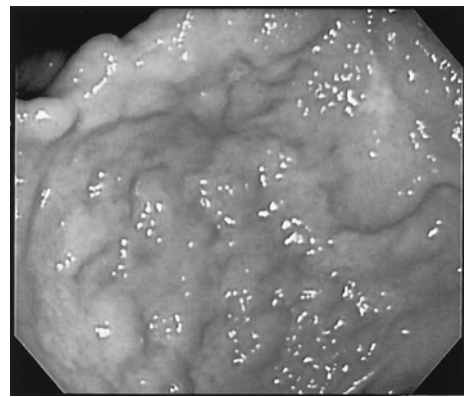


stone 様を呈し (Fig. 2), 巨大皺壁も認めた。

生検組織病理組織学的検査所見(胃): 粘膜下層に小型リンパ腫細胞の不明瞭な結節性増殖像を認めた。免疫染色検査では CD20(+), CD79a(+), CD10(-), CD5(-), bcl-2(+), で MALT リンパ腫が疑われたが, 確定診断は得られなかった。また, 検体中に *Helicobacter pylori* の感染は認められなかった。

以上から, 診断確定および腸重積解除目的で手術を施行した。

Fig. 2 Upper gastrointestinal endoscopy showed a rough gastric mucosal surface and cobblestone appearance in pyloric antrum (a).

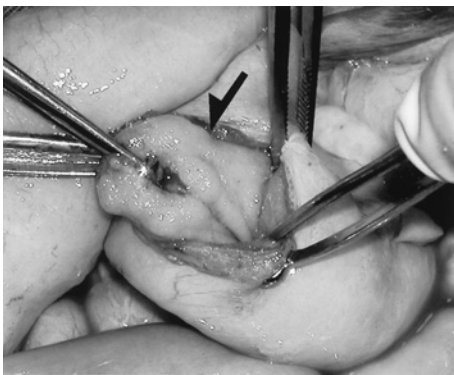


手術所見: 肝門部リンパ節, 胃小彎側のリンパ節腫大を認めた。腸重積は解除されていたが, 回腸末端より 10cm 口側から回腸末端にかけて漿膜面にフィブリン苔が付着し, 漿膜下出血を認めた。虚血性変化は認められなかった。回腸末端より 5 cm の回腸に腫瘤を多数触知し, 回腸末端から口側 5cm の回腸で短軸方向に切開し内腔を観察すると, 径約 5mm から 20mm の表面が白色調のポリープ様隆起性病変を多数認め (Fig. 3), この腫瘤が腸重積の先進部であったと考えられた。胃, 腹腔内リンパ節, 回腸に病変を有する悪性リンパ腫を疑い, 手術の目的を診断確定にとどめる方針とした。ポリープを病理組織学的検査のため切除し, 胃小彎側の腫大したリンパ節 (#3) を病理組織学的検査のため切除し手術を終了とした。

切除標本病理組織学的検査所見: 回腸より切除したポリープでは, 粘膜下を主体に中等大の異形リンパ球細胞が不明瞭な結節性増殖像を示していた。免疫組織学的検索では LCA, CD20, CD5, CD79, CyclinD1 に陽性, UCHL-1, CD3, CD10 に陰性を示し, 以上より MCL と診断した (Fig. 4)。胃小彎側リンパ節 (#3) も同様の所見が得られ, 回腸と胃に病変を有する MCL と診断した。

術後 1 か月より化学療法として R-CHOP (Rituximab 600mg/body Cyclophosphamide 1,200 mg/body Vincristine 2mg/body Theraurubicin 80 mg/body Prednisolon 100mg/body) を開始した。

Fig. 3 Intraoperative photograph showed broad based protruding lesion with nodular surface with 2 cm in diameter in the terminal ileum (arrow).



現在 8 コース終了後 sIL-2R 478U/ml と正常範囲内で、腸重積の再発もなく外来経過観察中である。

考 察

MCL は、1992 年に Banks ら¹⁾により独立した疾患群として提唱され、1994 年 REAL 分類で広く認識された B 細胞性リンパ腫であり、頻度は非ホジキンリンパ腫の 5~10% を占めるとされている³⁾。節外病変も高頻度に認められ、脾腫(60%)、肝腫大(30%)の他、消化管病変を 20% に認める⁴⁾。病理組織像は多彩な細胞形態および増殖様式を呈する。通常中型の腫瘍細胞がびまん性増殖を示すことが多いが、ときに結節性増殖が明瞭な例も認められる。Larry ら⁵⁾によると、細胞の増殖様式と予後には相関は認められないが、リンパ芽球様な未熟な腫瘍細胞が多く認められる例は有意に予後不良であったとされている。HE 染色では特に MALToma との鑑別が困難であり免疫染色による組織型決定が必須である。表面マーカーとして B 細胞関連抗原と胚中心以前のマントル細胞の抗原である CD5 が陽性、胚中心細胞抗原の CD10 は陰性であり、特に CyclinD1 遺伝子の過剰発現を示す抗 CyclinD1 抗体陽性が特徴的であり、これが鑑別診断の決め手になる。本症例においても CyclinD1 陽性を診断の根拠とした。臨床経過としては、細胞異型度は弱いものの化学療法抵抗性であり、従来の CHOP 療法での 10 年無増悪生存率が 6%、生存率が 8% と予後不良である⁶⁾。

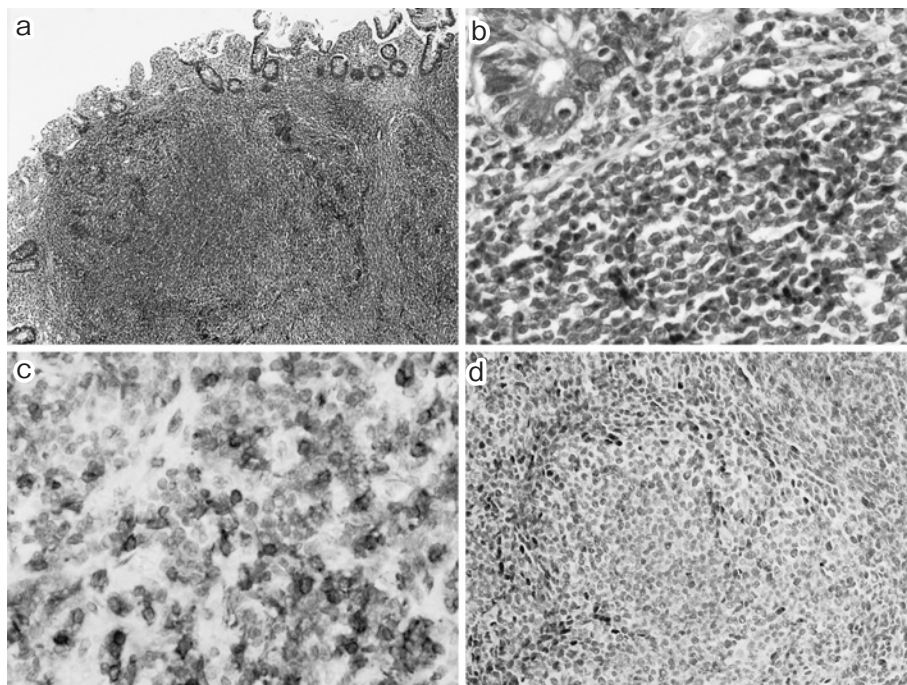
一方、MLP は 1961 年 Cornes⁷⁾が提唱した概念で、「消化管にリンパ系細胞の腫瘍性増殖から成る多発性ポリプ様病変を広範囲に認める悪性リンパ腫」と定義されている。主訴は腹痛、下血、下痢などの消化器症状が多く、福地ら⁸⁾の本邦 103 例の集計によると、病変の占居範囲が胃から大腸まで広範囲に分布した例が 40% に認められたとされている。組織型については 1984 年に Isaacson ら⁹⁾が MLP を呈した悪性リンパ腫が病理組織学的には MCL であると報告して以来は、MLP は MCL の一病態であるとする考えが一般的であった。しかし、MLP を呈した T-cell lymphoma, follicular lymphoma, MALToma の報告も多くみられ、特に MCL は他の組織型に比べ最も予後不良であることから治療選択において組織型診断は適正に行う必要があるとされている¹⁰⁾。

MCL による MLP の本邦の報告例は、1994 年から 2007 年まで医学中央雑誌で「MLP」「マントル細胞リンパ腫」をキーワードとして検索したところ、会議録を含めて 16 例の報告^{8)11)~24)}が認められた。うち 10 例は三つ以上の消化管に病変を有していた。特に、全消化管にわたり病変を有した 2 例¹¹⁾²²⁾は化学療法に抵抗性で 24 か月以内に原病死しており、全消化管に病変を有する症例は予後不良と考えられる。

腸重積を来した悪性リンパ腫の組織型については、栗山ら²⁵⁾の 114 例の集計によると diffuse large cell type が最多で 51.2% であったとされている。肉眼型では polypoid type が多く、腫瘍径が小さくても腸重積が発症する可能性があるとする報告²⁶⁾もあり、本症例も回腸末端の polyposis を先進部として腸重積を来していたと考えられた。

一方、MCL が先進部となった腸重積報告例は、MCL が独立した疾患群として認識された 1994 年から 2007 年まで医学中央雑誌で「マントル細胞リンパ腫」「腸重積」をキーワードに検索しえたかぎりでは会議録も含めても国内では 4 例のみ¹¹⁾¹⁵⁾²¹⁾²⁷⁾であり、同期間において PubMed で「mantle cell lymphoma」「intussusception」をキーワードとして検索したところ国外で 2 件²⁸⁾²⁹⁾認められるのみで、自験例を含め内外 7 例のみと非常にまれであ

Fig. 4 Histological findings : a : Low-power magnification view showed vaguely nodular infiltrations of the lymphoma cells in the submucosa (H.E. $\times 20$). b : High-power magnifications view showed medium sized lymphoma cells (H.E. $\times 200$). c : CD5 immunostaining showed cytoplasm positivity ($\times 200$). d : Cyclin D1 immunostaining showed nuclear positivity ($\times 100$).



る (Table 1). 7 例中 6 例は MLP を呈しており、回腸末端の polyposis を先進部として腸重積を来していた。7 例中 2 例は内視鏡検査で得られた生検組織から MCL の診断がなされ、1 例は大腸内視鏡検査により腸重積が整復されていた²¹⁾。自験例は術前に大腸内視鏡検査を施行していないが、大腸内視鏡検査により腸重積の整復と診断確定を得ることにより開腹手術を回避できた可能性があったことを反省させられた。開腹手術は自験例を含め 4 例に行われ、自験例を除く 3 例はリンパ節郭清を伴う腸管切除が行われていた。腸管悪性リンパ腫に対しての外科的切除の適応については、治療方針や手術術式を決定する際に有用である。特に、悪性リンパ腫が原因疾患と疑われる症例では、本症例のように MLP を呈することも念頭におき、全消化管の精査を行うとともに組織型も含めた診断確定のために十分な検体を生検する必要があると考えられる。

病変を有する悪性リンパ腫が疑われたため、診断確定目的の生検のみにとどめた。

二村ら³²⁾は、消化管悪性リンパ腫の病理組織学的診断では、①消化管生検で得られる組織からは病変全体の構造や増殖パターンを把握しにくい、②検体量の制限は病変認識の制限につながる、③生検鉗子による挫滅が病理診断を困難にするために、組織型診断には EMR やポリペクトミーによる十分な検体が必要としている。

成人腸重積症の大半は器質的疾患、特に腫瘍性疾患を有しており、術前に質的診断をすることは治療方針や手術術式を決定する際に有用である。特に、悪性リンパ腫が原因疾患と疑われる症例では、本症例のように MLP を呈することも念頭におき、全消化管の精査を行うとともに組織型も含めた診断確定のために十分な検体を生検する必要があると考えられる。

Table 1 Reported cases of intussusception due to MCL

No	Author	Year	Age	Sex	Symptoms	Examination	Diagnosis by biopsy specimens	Operation	Location of tumor	Outcome
1	Fujisawa ¹¹⁾	1997	61	m	epigastralgia	CT GF CF	mantle cell lymphoma	not done	all	24m DOD
2	Ohashi ¹⁵⁾	2000	62	m	abdominal pain	CT GF CF	malignant lymphoma	ileocecal resection	SI CO	16m AWD
3	Sucker ²⁸⁾	2002	38	m	abdominal pain	CT US CF	not done	ileocecal resection	SI CO	ND
4	Chung ²⁹⁾	2003	61	m	ND	GF CT	not done	right hemicolectomy	SI CO	ND
5	Masuya ²⁷⁾	2003	50	m	abdominal pain	ND	ND	ND	SI	26m AWD
6	Nakazato ²¹⁾	2004	47	m	abdominal pain	GF CF	mantle cell lymphoma	not done	ST SI CO R	ND
7	Our case		63	m	abdominal pain	GF CT	malignant lymphoma	polypectomy*	ST SI	18m AWD

CT : computed tomography, US : ultra sonography, GF : gastric fiber, CF : colon fiber, ND : not described, all : all of digestive tract, ST : stomach, SI : small intestine, CO : colon, R : rectum, DOD : dead of disease, AWD : alive with disease, * : during operation

文 献

- 1) Banks PM, Chan J, Cleary ML et al : Mantle cell lymphoma : a proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am J Surg Pathol* **16** : 637—640, 1992
- 2) Samaha H, Dumontet C, Ketter N et al : Mantle cell lymphoma : a retrospective study of 121 cases. *Leukemia* **12** : 1281—1287, 1998
- 3) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists : The world health organization classification of malignant lymphoma in Japan : incidence of recently recognized entities. *Pathol Int* **50** : 696—702, 2000
- 4) Weisenburger DD, Armitage JO : Mantle cell lymphoma—An entity comes of age. *Blood* **87** : 4483—4494, 1996
- 5) Larry BH, Joseph AM, Richard CJ et al : Mantle cell lymphoma : a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* **89** : 2067—2078, 1997
- 6) Richard IF, Steve D, Bharat NN et al : A clinical analysis of two indolent lymphoma entities. *Blood* **85** : 1075—1082, 1995
- 7) Cornes JS : Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *Cancer* **14** : 249—257, 1961
- 8) 福地将彦, 若林泰文, 清水幸裕ほか : 消化管外マントル細胞リンパ腫の診断6年後に発症した Multiple lymphomatous polyposis (MLP) の1例. *ENDOSC FORUM digest dis* **17** : 176—179, 2001
- 9) Isaacson PG, MacLennan KA, Subbusway SG et al : Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *Histopathology* **8** : 641—656, 1984
- 10) Kodama T, Ohshima K, Nomura K et al : Lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract, Including MCL, FL, MALToma. *Histopathology* **47** : 467—468, 2005
- 11) 藤沢紳哉, 松井啓隆, 矢野邦夫 : 全消化管にわたる多発性ポリポーシスにて発症し, 白血化した mantle cell lymphoma の1例. 日常診療と血液 **7** : 1598—1602, 1997
- 12) 成田光朗 : EBV 異常感染状態と Multiple lymphomatoid polyposis (MLP) を呈した Mantle cell lymphoma (MCL) の1症例. 臨血液 **38** : 1271—1272, 1999
- 13) 豊田秀樹, 沢 秀彦, 向 克己ほか : 特徴的な胃病変を認めたマントル細胞リンパ腫の2例. *Gastroenterol Endosc* **41** (Suppl 1) : 730, 1999
- 14) 永田美与, 三原通晴, 内田太郎ほか : multiple lymphomatous polyposis (MLP) にて発症した mantle cell lymphoma の1例. *Gastroenterol Endosc* **41** (Suppl 1) : 730, 1999
- 15) 大橋真記, 竹中能文, 城戸 啓ほか : 腸閉塞を来した外科的切除を要した multiple lymphomatous polyposis の1例. 日臨外会誌 **61** : 2123—2127, 2000
- 16) 黒岩巖志, 幸田久平, 二階堂ともみほか : Multiple lymphomatous polyposis の経過中に早期胃癌を合併した1例. 旭川赤十字病医誌 **15** : 78—82, 2001
- 17) 那須二郎, 藤崎 聡, 高田 登ほか : Multiple lymphomatous polyposis (MLP) を呈したマントル細胞リンパ腫の1例. 臨と研 **80** : 131—134, 2001
- 18) 向川智英, 藤井久男, 小山文一ほか : 抗 CD20 抗体併用化学療法で緩解導入を行い超大量化学療法後の自家末梢血幹細胞移植により完全緩解が得られた腸管 Multiple Lymphomatous Polyposis の1例. 日消誌 **100** : 1382—1388, 2003
- 19) 平野 大, 尾崎弥生, 金児泰明ほか : Multiple lymphomatous polyposis (MLP) の所見を呈した mantle cell lymphoma の一例. *ENDOSC FORUM digest dis* **20** : 73, 2003

- 20) 宮林秀晴, 赤松泰次, 沖山葉子ほか: 経過観察中胃 MALT リンパ腫との鑑別診断および治療に苦慮した Mantle cell lymphoma の 1 例. 消内視鏡 **16**: 1454—1469, 2004
- 21) 中里 勝, 川本裕之, 大江与喜子ほか: 消化管多発性リンパポリープ症を呈し回腸大腸型腸重積症を合併したマントル細胞リンパ腫の 1 例. Gastroenterol Endosc **47**: 779, 2005
- 22) 渡邊 真, 中野 浩, 黒田 誠ほか: 大腸に著明な multiple lymphomatous polyposis (MLP) を認めた mantle cell lymphoma の 1 例. 早期大腸癌 **8**: 412—413, 2004
- 23) Tamura S, Ohkawauchi K, Yokoyama Y et al: Non-multiple lymphomatous polyposis form of mantle cell lymphoma in the gastrointestinal tract. J Gastroenterol **39**: 995—1000, 2004
- 24) 有田 毅, 二宮繁生, 阿部寿徳ほか: 1 型大腸癌様の形態を呈した回盲部マントル細胞リンパ腫の 1 例. 日臨外会誌 **66**: 416—420, 2005
- 25) 栗山直久, 世古口務, 三枝庄太郎ほか: 腸重積で発症し大腸内視鏡下生検にて術前診断し得た回腸原発悪性リンパ腫の 1 例. 日腹部救急医会誌 **25**: 57—60, 2005
- 26) 手塚健志, 由井三郎, 山本陽子ほか: 腸重積を合併した回腸悪性リンパ腫の 1 例. 消化器科 **38**: 615—618, 2004
- 27) 榊屋 愛, 田村和夫, 志々目光希子ほか: 悪性リンパ腫治療中好中球減少時に合併した *Aeromonas veronii* biotype *sobria* による壊死性軟部組織感染症の 1 救命例. 感染症誌 **77**: 991—995, 2003
- 28) Sucker C, Klima KM, Doelken G et al: Unusual sites of involvement in non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol **20**: 4397—4398, 2002
- 29) Chung HH, Kim YH, Kim JH et al: Imaging findings of mantle cell lymphoma involving gastrointestinal tract. Yonsei Med J **44**: 49—57, 2003
- 30) 辻崎正幸, 吉本 満, 高橋 徹ほか: 小腸原発悪性リンパ腫 10 症例の検討. 癌の臨 **48**: 137—140, 2003
- 31) 藤田晃司, 村井信二, 中村明彦ほか: 腸重積を伴い腸間膜原発と考えられた悪性リンパ腫の 1 例. 日消外会誌 **36**: 40—45, 2003
- 32) 二村 聡, 岩下明德, 大島孝一: 腸管悪性リンパ腫の病理. 胃と腸 **41**: 278—294, 2006

A Case of Adult Intussusception due to Mantle Cell Lymphoma which Showed Multiple Lymphomatous Polyposis

Tsutomu Hayashi, Hiroharu Suzuki, Kimiatsu Hasuo, Yasuyuki Jin,
Hiroshi Tamagawa, Yasushi Rino* and Munetaka Masuda*
Department of Surgery, Hadano Red Cross Hospital
Department of Surgical Therapeutics, Yokohama City University*

A 63-years-old man admitted for epigastralgia, nausea, and diarrhea was found in abdominal X-ray imaging to have considerable dilated small-intestine gas. CT showed a target sign with a fat component in the lower right quadrant and gastric wall thickening. Upper gastrointestinal endoscopy showed a rough gastric mucosal surface and giant fold. Forceps biopsy specimens from all lesions suggested malignant lymphoma, necessitating laparotomy to diagnose and reposition a suspected intussusception. No intussusception was seen, but was found numerous submucosal tumors in ileocecal lesion. Histopathological examination following biopsy yielded a diagnosis of mantle cell lymphoma. The man had multiple gastric and ileal polyposis and intussusception was caused by polyposis of the terminal ileum. Intussusception in adults due to mantle cell lymphoma is rare, with only 7 cases, including ours, in the literature.

Key words : intussusception, multiple lymphomatous polyposis, mantle cell lymphoma

[Jpn J Gastroenterol Surg **41** : 1972—1977, 2008]

Reprint requests : Tsutomu Hayashi Department of Surgery, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital
3-2-10 Kounanndai, Kohnan-ku, Yokohama, 234-8503 JAPAN

Accepted : May 21, 2008