

症例報告

剖検で診断された大腸 natural killer/T 細胞性悪性リンパ腫の1例

第二岡本総合病院外科, 同 病理部*

梅原 誠司 廣中 愛 山口 明浩
内山 清 清水 義博 南川 哲寛*

症例は51歳の男性で、肝機能障害加療中に下血が出現し、大腸内視鏡検査で下行結腸潰瘍を認め、生検組織は非特異的炎症のみであった。退院2日後、再下血による出血性ショックで救急搬送され、内視鏡的に止血できなかつたため緊急手術となった。結腸の潰瘍が脾臓と膀胱へ穿通しており、穿通部を含む結腸、脾臓、膀胱尾部を切除した。組織学的検査では病変部の壊死が高度で浸潤細胞の変性が著しいため、原因疾患を特定できなかった。術後8日目に縫合不全を合併し人工肛門造設術を行ったが、以後の経過は良好であった。術後71日目に急激な肝機能障害を認め、劇症肝炎と診断した。集中治療を開始したが術後77日目に死亡し、剖検から肺、肝、腎臓への多発性転移を伴う、左結腸部原発 natural killer/T 細胞性悪性リンパ腫と診断された。原因不明の結腸潰瘍では、頻度は低いが悪性リンパ腫の可能性も考慮し、詳細な全身検索および病理組織学的検索が必要である。

はじめに

消化管原発の悪性リンパ腫は、大半が胃に発症し、大腸悪性リンパ腫は比較的少ない¹⁾。その多くはB細胞性であり、T細胞性であることはまれである。今回、我々は大量下血で緊急手術を行ったが、切除標本からは診断に至らず、剖検で大腸 natural killer (以下、NK)/T細胞性悪性リンパ腫と診断された症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：51歳、男性

主訴：下血

既往歴：46歳時に、良性喉頭腫瘍切除。

個人歴：喫煙はせず、機会飲酒のみ。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成16年11月、発熱と黄疸、肝機能障害で、近医から紹介され受診した。腹部超音波検査で軽度肝脾腫を認めるのみで、薬剤性肝機能障害の診断で退院した。退院5日後に下血を来し

て再入院となり、大腸内視鏡検査を施行した。下行結腸に孤立性の半周性潰瘍を認め、組織学的には非特異的炎症のみであり、出血が緩解して退院した(Fig. 1)。退院2日後に再下血により救急受診、出血性ショックの診断で緊急入院となった。

入院時現症：体温36.9℃、血圧83/54mmHg、脈拍133回/分、身長166.2cm、体重67kg、表在リンパ節腫脹や腹痛を認めず、下血の他に明らかな理学的所見の異常を認めなかった。

入院時一般検査所見：貧血(Hb 7.5g/dl, Ht 23.3%)、軽度肝機能障害(GOT 51IU/l, GPT 62 IU/l)、炎症反応増加(WBC 11,230/mm³, CRP 10.33mg/dl)を認めた。

胸部単純X線検査所見：異常所見を認めなかった。

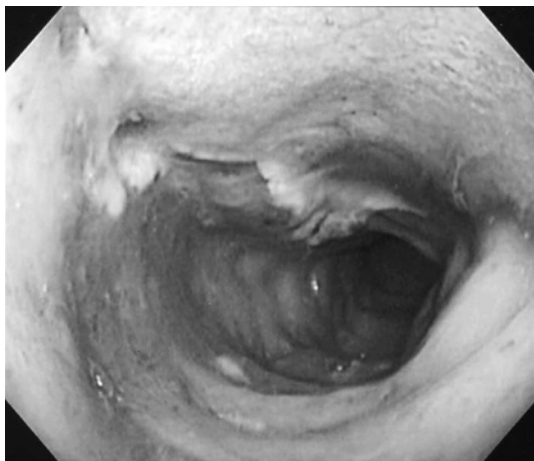
大腸内視鏡検査所見：出血多量のため視野が得られず、出血部位は同定できなかった。

入院後経過：緊急大腸内視鏡での止血は困難であり、輸血のみでは血圧維持困難のため、当科紹介で緊急手術となった。

手術所見：腹腔内には中等量の血性腹水を認め、下行結腸潰瘍が脾臓および膀胱へ穿通してお

<2008年10月22日受理>別刷請求先：梅原 誠司
〒611-0025 宇治市神明石塚54-14 第二岡本総合病院外科

Fig. 1 Colonoscopy revealed an extensive ulcer covered by whitish necrotic debris.



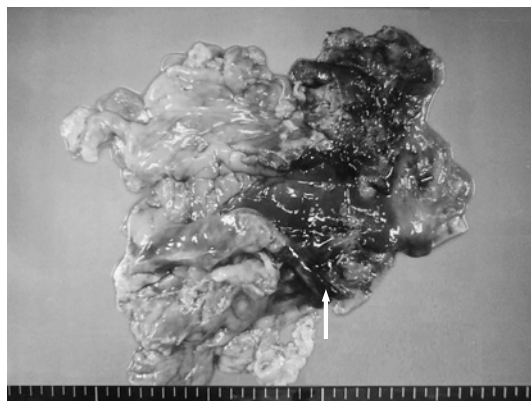
り、穿通部を含む結腸部分切除、脾臓および睪尾部合併切除術を施行した。横行結腸と下行結腸を端々吻合、腹腔内を洗浄して手術を終了した。

手術標本肉眼検査所見：下行結腸に、直径1cm大の穿通部を認めた (Fig. 2)。

手術標本組織検査所見：腸管壁は、限局性分節状に全層性の凝固壊死と、これによる穿通がみられ、高度の急性炎症を伴っていた。炎症部分には、著しいびまん性の好中球浸潤、マクロファージの結節状浸潤を認めた。穿孔部に隣接する粘膜には潰瘍形成がみられ、さらにこの周辺の粘膜は、虚血に特徴的な腺管の立ち枯れ様の所見を認めた。漿膜面の一部の血管には器質化血栓も見られるが、虚血の原因か、壊死の結果生じたものか、組織学的には特定できなかった。

術後経過：縫合不全と腹腔内血腫を合併、術後8日目に人工肛門造設および腹腔内洗浄術を施行した。以後の経過は良好で、遺残膿瘍に対しては洗浄ドレナージを行い、経口摂取および独歩まで可能となった。術後62日目から嘔気と全身倦怠感が出現、術後71日目には精神症状を伴う急激な肝機能障害を認め、薬剤性劇症肝炎と診断した。術後73日目から血液浄化法、人工呼吸器管理を含む集学的治療を開始したが、術後77日目に死亡、同日に剖検を施行した。

Fig. 2 The resected descending colon showed a penetrating ulcer (arrow size:10×10mm) into the splenic surface.



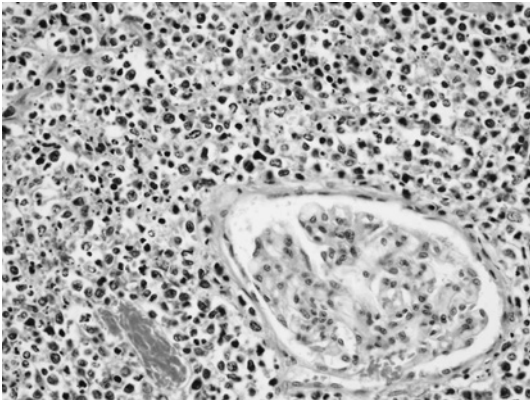
剖検所見：結腸切除部周囲、脾臓、左腎、十二指腸水平部を含む後腹膜部の癒着が著明で、一塊の腫瘤を形成していた。このため、各臓器の剥離は困難を極めたが、下行結腸、空腸、十二指腸、胃、脾臓、左腎、左副腎に、多形性の強い大型リンパ系細胞のびまん性、多結節性の浸潤増殖がみられ、著しい間質線維増生と、随所に壊死と出血を伴っていた (Fig. 3)。また、同様の多形細胞の浸潤から成る、大小不整な多数の結節が、両肺と右腎にみられた。肝臓には、これらの細胞が小葉中心性、門脈域に多巣性、びまん性に浸潤していた他、小葉中心を主体とする広範囲の肝細胞壊死がみられ、劇症壊死性肝炎の所見がみられた。他に、両肺うっ血性水腫、腔水症、中等度黄疸、腎尿管壊死、巣状肺炎の所見を認めた。

リンパ球様の腫瘍細胞は、CD3の他、CD56とCD30が陽性を示し、左結腸部原発のNK/T細胞性腸症型悪性リンパ腫と考えられた (Fig. 4)。周辺の後腹膜臓器と遠隔部位にみられた腫瘍結節は、手術時および術後早期の画像診断では見出されておらず、術後の比較的後期に広がった腫瘍浸潤および転移と考えられた。

病理組織学的検査所見：Enteropathy-type T-cell lymphoma, expressing the NK-cell marker CD56.

免疫組織化学的検査所見：CD2+/-, CD3+,

Fig. 3 The representative tumor cell morphology found in the left kidney. Large atypical lymphocytes are diffusely infiltrating in the renal cortex.



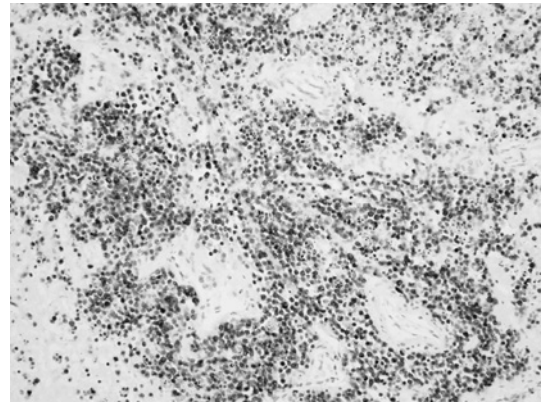
CD4-, CD5-, CD8-, CD30+, EMA-, CD45RO+, CD79a-, EBER-.

考 察

悪性リンパ腫は、リンパ節性（リンパ組織および造血器に系統的に発生、いわゆる全身性）とリンパ節外性（既存のリンパ組織を母地として発生、いわゆる臓器原発性）に分類される。消化管に多いのはリンパ節外性で、消化管原発の悪性リンパ腫は全悪性リンパ腫の6~7%を占める²⁾。部位別では胃に最も多く（約50%）、ついで小腸（30~40%）、大腸（約10%）の順である¹⁾。大腸悪性腫瘍の中で、大腸悪性リンパ腫の割合は、0.3~0.65%と少ない^{3)~5)}。大腸における発生部位の頻度は、回盲部71.5%、直腸16.9%、上行結腸6.2%、S状結腸、肛門管1.5%、横行結腸、下行結腸0.8%であり、盲腸と直腸にはリンパ装置が良く発達、リンパ流が多いために好発するといわれる⁵⁾。一方で、大腸での部位別特徴はなかったとする報告もある³⁾。

大腸悪性リンパ腫が、腸管原発か全身性リンパ腫の一部分症かを明確に診断することは難しく、一般的にはDawsonら⁶⁾の提唱した診断基準が用いられる。これは、後腹膜リンパ節病変のある症例を除外したうえで、①患者の初診時に表在性リンパ節腫大を触れない、②胸部X線検査で縦隔リンパ節の明らかな腫大がない、③末梢血で白血球

Fig. 4 Immunohistochemistry shows CD56 positive tumor cells.



数や分画が正常値内、④開腹時に消化管病変が主体で近傍の所属リンパ節のみが侵される、⑤肝脾に腫瘍がない、の項目をすべて満たす必要がある。Richards⁷⁾は、①骨髓穿刺細胞診が正常、②縦隔のCTでリンパ節腫大がない、の項目を追加診断基準として提唱している。本例の剖検所見では、穿孔部周囲の後腹膜の他に、肝臓、肺にも多発性腫瘍を認めたが、森ら⁸⁾は腸管以外の他臓器には全く病巣がない、もしくは他臓器にあっても、腸病巣に比較して明らかに小さく、腸病巣からの浸潤、転移または重複としか判断しえないものを腸管原発とし、その他のものは転移性と判断できるとしており、本例は消化管原発と考えるのが妥当と考えられた。また、消化管原発悪性リンパ腫の転移形式は、血行性が主体と言われており、本例でも縦隔リンパ節の腫脹は認めなかった⁹⁾。

消化管原発の臨床症状として、ほとんどが何らかの腹部症状を訴えている。太田ら³⁾の報告では、腹痛：50%、腹部腫瘤：25%、イレウス様疼痛：12.5%、下血や粘血便：10%、黄疸：2.5%であり、腸管内腔の狭窄や潰瘍形成による通過障害を伴う疼痛、腫瘤形成による触知が症状の大半を占めるが、癌に比べ狭窄症状は少ないと言われる。本例では、潰瘍の脾臓穿通による下血で発症したが、リンパ腫は消化管悪性疾患の中でも穿孔率が高いと言われており、小腸悪性疾患の中での悪性リンパ腫の穿孔発生頻度は9~25%とされ、平滑筋肉

腫 5.9%, 癌 2% に比較し高率である¹⁰⁾¹¹⁾。これは、リンパ腫の増殖形式が結合組織を伴わず、全層性にリンパ球の破壊性増殖を来すため、腫瘍自体が非常に脆弱で腸管内圧の上昇により容易に穿孔するためと考えられている。

消化管リンパ腫の肉眼分類は、まだ統一したものがないが、一般には Wood¹²⁾の肉眼的分類を参考にして、①壁肥厚型、②狭窄型、③腫瘤型、④潰瘍型の4型に分けられている。太田ら³⁾による大腸悪性リンパ腫の報告では、腫瘤型3例、潰瘍型7例、狭窄型1例と、潰瘍型の割合が多かった。また、内視鏡による肉眼検査所見は多彩で特有の所見を示さず、しかも基本的に粘膜下腫瘍であるため、生検による術前正診率は42.9~78.9%と高くなく、術前診断を困難にしている^{13)~15)}。さらに、本例では手術標本の病変部の壊死が高度で、腫瘍細胞の変性が著しく、合併切除した脾臓および膀胱尾部には非特異的な炎症所見を認めるだけで、生前は診断に至らなかった。

治療方針の決定には、臨床病期と組織型の把握が必要である。Naqvi分類では、Stage I: 消化管に限局するもので、リンパ節浸襲を伴わないもの、Stage II: 消化管に限局するもので、リンパ節浸襲を伴うが、穿孔や穿通を伴わない、Stage III: 消化管の腫瘍が穿孔や穿通の有無に関わらず、膀胱などの臓器へ直接浸潤するもの、Stage IV: 遠隔転移を伴うもの、と定義して繁用されている¹⁶⁾。Stage II までは積極的なリンパ節郭清を含む根治手術を行い、術後化学療法の追加が行われ、Stage III 以上の症例に対しては、CHOP療法やVEPA療法などの化学療法や放射線療法が施行されている。しかし、腸管原発例では姑息手術でも腸管切除を行うことは有意義であり、化学療法で初回寛解導入が得られることが長期生存につながるという指摘もある¹⁷⁾。

消化管リンパ腫の組織型には、節性リンパ節と同様、リンパ球マーカーからB細胞、T細胞、NK細胞に、腫瘍細胞の増殖様式から濾胞性とびまん性に、細胞型から大細胞型、中細胞型、パーキット型などに分類される。消化管悪性リンパ腫の多くがB細胞性であり、大腸原発T細胞性リンパ腫

は、医学中央雑誌で、「大腸悪性リンパ腫」と「T細胞性」をキーワードとして1983年~2007年までについて検索したところ、41症例を認めるだけで頻度は少ない。さらに、T細胞性悪性リンパ腫はB細胞性と比較して、化学療法に対し抵抗性があり治療困難であり、予後も悪いといわれる¹⁸⁾。2001年には、新WHO分類が出版され、正常リンパ球分化過程に対応した多様なリンパ腫の病態は、遺伝子解析や免疫組織化学的検索を行うことにより解明されつつあり、単なる形態病理分類の域を越えた、国際的な合意の得られた新しい疾患概念が提唱された。ここでは、T細胞またはNK細胞由来と考えられる腫瘍をT/NK細胞性リンパ腫として扱い、消化器症状を伴う腸管原発T細胞性リンパ腫を enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma と独立項目で扱っている。

Chottら¹⁹⁾は、腸管原発のT細胞性悪性リンパ腫を組織学的に分類、小型から中型細胞で構成される pleomorphic small cell lymphoma, monomorphic medium-sized cell lymphoma, 大型細胞で構成される pleomorphic medium and large cell lymphoma, immunoblastic and anaplastic large cell lymphoma の4型に分類している。さらに、本例ではCD56陽性であったが、これを陰性群とに大別している。CD56陽性のT細胞リンパ腫の頻度は21%と低いこと、CD56陽性群では celiac disease が先行しないこと、消化管穿孔を起こす頻度が高いこと、TCR- γ の monoclonality と、CD8の陽性率が高いことを強調、臨床病理組織学的にCD56陽性群を一つの独立した疾患概念として考察している。ここでのCD56は、NK関連抗原で、悪性腫瘍において高率に陽性を示すという多くの報告がなされており、CD8は suppressor/killer T細胞のマーカーとされており、いずれのマーカーも細胞障害性が強いとされ、この両マーカーが陽性の症例は、予後が悪いという報告がある。さらに、自験例ではKi-1/CD30陽性であり、未分化大細胞型リンパ腫 anaplastic large cell lymphoma (ALCL)の性質も有しており、その発生にはt(2;5)染色体転座による anaplastic lymphoma kinase (ALK)の異常発現が深く関与する

ことが明らかにされている²⁰⁾²¹⁾。

腸管悪性リンパ腫の予後は一般的に不良であり、Naqviら¹⁶⁾の病期分類での5年生存率は、Stage I : 66%、Stage II : 40%、Stage III : 25%、Stage IV : 0%と報告されている。その原因として、早期発見や術前診断が困難であり、高度な遠隔リンパ節浸潤を来した進行例や穿孔例、予後不良とされる大細胞型が多い、さらに悪性リンパ腫が背景にあり、宿主の免疫力低下により容易にエンドトキシンショックに移行し、重篤化しやすいと考えられている。本症例は手術標本の病変部の壊死が高度であったため、剖検による腫瘍浸潤および転移巣からでしか悪性リンパ腫と診断しえなかった。

腸管悪性リンパ腫の穿孔例は非常に予後が悪く、術後の化学療法や放射線治療は時期を逸せずに行う必要がある。消化管穿孔の原因特定が困難な場合に、本疾患は鑑別すべき重要な疾患であると考えられる。

文 献

- 1) 沢田俊夫, 武藤徹一郎, 草間 悟 : 原発性小腸腫瘍. 消外 4 : 499—505, 1981
- 2) 竹中武昭 : リンパ節外性リンパ腫と濾胞性リンパ腫. 臨科学 20 : 971—976, 1985
- 3) 太田博俊, 西 満正, 上野 雅ほか : 腸管悪性リンパ腫の診断と治療. 消外 16 : 1419—1428, 1993
- 4) Jinnai D, Iwasa Z, Watanuki T : Malignant lymphoma of the large intestine : operative results in Japan. Jpn J Surg 13 : 331—336, 1983
- 5) 第11回大腸癌研究会 : 大腸非上皮性腫瘍アンケート調査. 大腸癌研究会, 東京, 1979, p37—40
- 6) Dawson IMP, Cornes JS, Morson BC : Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract. Br J Surg 49 : 80—89, 1961
- 7) Richards MA : Lymphoma of the colon and rectum. Postgrad Med J 62 : 615—620, 1986
- 8) 森 茂郎, 山口和克, 喜納 勇ほか : 腸原発悪性リンパ腫の病理. 癌の臨 20 : 484—489, 1974
- 9) 芝 茂, 上西 力 : 消化管の細網肉腫. 最新医 19 : 1836—1844, 1964
- 10) Cooper BT, Read AE : Small intestinal lymphoma. World J Surg 9 : 930—937, 1985
- 11) Domizio P, Owen RA, Shepherd NA et al : Primary lymphoma of the small intestine. Am J Surg Pathol 17 : 429—442, 1993
- 12) Wood DA : Tumor of the intestine. Atlas of tumor pathology. Sect IV Fasc 22. AFIP, Washington DC, 1967, p96—99
- 13) 長谷川かをり, 長廻 紘, 屋代庫人ほか : 腸管悪性リンパ腫の内視鏡的検討. 胃と腸 24 : 517—528, 1989
- 14) 林 繁和, 岡村正造, 瀬川昂生ほか : 大腸悪性リンパ腫の画像診断. 胃と腸 30 : 895—908, 1995
- 15) 大下裕夫, 田中千凱, 種村廣己ほか : 大腸悪性リンパ腫7例の検討. 癌の臨 45 : 998—1001, 1999
- 16) Naqvi MS, Burrows L, Kart AE : Lymphoma of the gastrointestinal tract. Prognostic guides based on 162 cases. Am J Surg 170 : 221—231, 1969
- 17) 太田博俊, 高木國夫, 西 満正ほか : 腸管悪性リンパ腫の治療と予後. 胃と腸 24 : 529—538, 1989
- 18) 間中 浩, 国崎主税, 市川靖史ほか : T細胞型胃原発悪性リンパ腫の1例. 日消外会誌 32 : 2100—2104, 1999
- 19) Chott A, Vesely M, Simonitsch I et al : Classification of intestinal T-cell neoplasms and their differential diagnosis. Am J Clin Pathol 111 (Suppl 1) : S68—S74, 1999
- 20) Shiota M, Fujimoto J, Semba T et al : Hyperphosphorylation of a novel 80 kDa protein-tyrosine kinase similar to LTK in a human Ki-1 lymphoma cell line, AMS3. Oncogene 9 : 1567—1574, 1994
- 21) Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB et al : Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. Science 263 : 1281—1284, 1994

A Case of Enteropathy-Type Intestinal Natural Killer/T-cell Lymphoma Diagnosed by Autopsy

Seiji Umehara, Ai Hironaka, Akihiro Yamaguchi,

Kiyoshi Uchiyama, Yoshihiro Shimizu and Tetsuhiro Minamikawa*

Department of Surgery and Department of Pathology*, Dai-ni Okamoto General Hospital

A 51-year-old man admitted for sudden anal bleeding, was found in colonoscopy to have a large ulcer in the descending colon, although biopsy disclosed only nonspecific inflammation. After a short remission, the man suddenly developed massive anal bleeding and hemorrhagic shock. Emergency laparotomy showed bleeding from a penetrating colon ulcer into the spleen and pancreas, necessitating partial colectomy including the penetration site, splenectomy, and distal pancreatectomy. Histopathology revealed massive necrosis of the entire colonic wall with resultant penetration, but prominent degenerative changes significantly limited further etiological evaluation of the lesion. Despite intensive treatment, the man died of fulminant hepatitis on day 77 after surgery. Autopsy showed enteropathic NK/T-cell lymphoma involving the intestines, kidneys, lungs, and liver. Although rare, enteropathic lymphoma should be considered as a differential diagnosis when an idiopathic colonic ulcer is found.

Key words : enteropathy-type T-cell lymphoma, primary colorectal malignant lymphoma, NK/T-cell lymphoma

[Jpn J Gastroenterol Surg 42 : 411—416, 2009]

Reprint requests : Seiji Umehara Department of Surgery, Dai-ni Okamoto General Hospital
54-14 Jinmyousiduka, Uji, 611-0025 JAPAN

Accepted : October 22, 2008