

症例報告

術前に二重濾過血漿分離交換法を施行した胃癌、 直腸癌合併リンパ形質細胞性リンパ腫の1例

長野赤十字病院外科

草間 啓 袖山 治嗣 町田 泰一
西尾 秋人 中田 伸司

リンパ形質細胞性リンパ腫の全身検索中に発見された胃癌、直腸癌の重複癌の1例を経験したので報告する。症例は71歳の男性で、下腿浮腫、労作時の息切れを主訴に近医受診し、血液検査所見からIgM-Mタンパク血症を指摘された。全身検索のために施行された上部消化管内視鏡検査で胃体部小彎に胃癌を認め、また下部消化管内視鏡検査では直腸Rsに全周性の2型病変を指摘され、精査加療目的にて当院紹介となった。骨髓生検でリンパ形質細胞性リンパ腫と診断され、眼底検査所見で過粘調症候群を呈していたことから、術前に二重濾過血漿分離交換法を行い、胃全摘術、低位前方切除術を施行した。術後経過に問題はなく、第22病日に退院した。1か月後よりrituximab療法を8コース施行し、partial responseを維持し、外来通院中である。

はじめに

リンパ形質細胞性リンパ腫 (lymphoplasmacytic lymphoma; 以下, LPL) はまれな疾患であり、産生される大量のIgM-Mタンパクにより、過粘調症候群を来し、視力障害や脳血管障害、末梢神経障害を引き起こすとされている¹⁾。また、異常増加した免疫グロブリンを除去するための血液浄化法として、単純血漿交換法、二重濾過血漿分離交換法 (double filtration plasmapheresis; 以下, DFPP) が行われており、血液粘調度の低下に有用とされ²⁾、術前に血液浄化法を施行した報告例も散見される³⁾。今回、我々は術前にDFPPを行い、胃全摘術、低位前方切除術を施行し、術後 rituximab 療法を施行したLPLの1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 71歳, 男性

主訴: 下腿浮腫, 全身倦怠感

既往歴: 17歳時 脾臓摘出術, 56歳時 胆嚢摘出術。

家族歴: 母親, 胃癌。

現病歴: 平成20年1月頃より下腿浮腫, 全身倦怠感, 労作時の息切れを自覚するようになり, 近医を受診した。血液検査で白血球数の上昇, 貧血と低アルブミン血症を指摘され, タンパク電気泳動検査でIgM-Mタンパク血症を認めた。

また, 全身検索のために行った上部消化管内視鏡検査で胃体部小彎に2型胃癌を認め, 下部消化管内視鏡検査では直腸Rsに2型直腸癌を指摘され, 精査加療目的にて当院紹介となった。

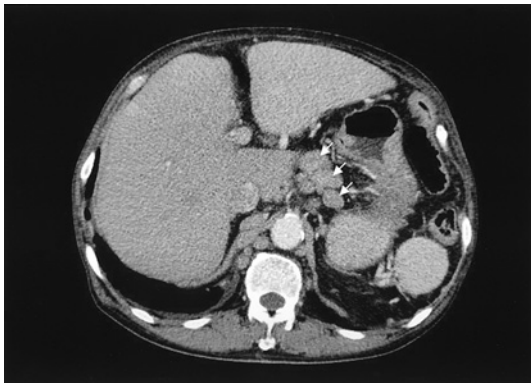
入院時現症: 両下腿浮腫, 眼球結膜に貧血がみられた。腹部は平坦, 軟で, 脾臓摘出術および胆嚢摘出術の際の手術創があり, 剣状突起下に肝臓を2横指触知したが, 表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見: Hb 8.3g/dl と著明な貧血と, Alb 2.3g/dl の低アルブミン血症を認めたが, 脾臓摘出後のため血小板数は逆に増加していた。血清IgM値は3,259mg/dl と高値であり, 骨髓生検で, 9% の lymphoplasmacytic cell の浸潤を認めた。眼底検査でソーセージ様網膜静脈の怒張と点状出血斑を認め, 血液粘調度は3.85 cp (centi poise) を

Table 1 Laboratory findings

WBC	11,500 /mm ³	TP	9.2 g/dl
SEG	68.0 %	Alb	2.3 g/dl
EOSI	2.0 %	T-Bil	0.9 mg/dl
BASO	0.0 %	GOT	42 IU/l
MONO	17.0 %	GPT	37 IU/l
LYMP	12.0 %	AL-P	1,162 IU/l
RBC	321 × 10 ⁴ /mm ³	LDH	94 IU/l
Hgb	8.3 g/dl	γ-GTP	199 IU/l
Hct	27.1 %	ChE	43 IU/l
MCV	84.0 fl	Na	134 mEq/l
MCH	25.8 pg	K	4.1 mEq/l
MCHC	30.6 g/dl	Cl	99 mEq/l
PLT	73.4 × 10 ⁴ /mm ³	BUN	12.2 mg/dl
PT	13.5 sec	Cr	0.53 mg/dl
PT%	71 %	BS	132 mg/dl
APTT	38.6 sec	CRP	3.73 mg/dl
		IgG	2,850 mg/dl
CEA	9.9 ng/ml	IgA	111 mg/dl
CA19-9	23 IU/ml	IgM	3,259 mg/dl
		CH50	73.3 U/ml
		β2-MG	4.6 mg/l

Fig. 1 Abdominal computed tomography revealed hepatomegaly with nodular formation and marked enlarged lymph nodes in the paraaortic lesion (arrow).



示していたため、LPLに関連した過粘調症候群と診断された (Table 1)。

腹部 CT 所見：肝臓は腫大し、肝実質は不均一な低信号を示し、辺縁は鈍であったが、明らかな肝転移巣はなく、副脾が存在し、傍大動脈領域や腹腔動脈周囲に多数の腫大したリンパ節を認めた (Fig. 1)。

Fig. 2 Upper gastrointestinal endoscopic examination revealed a discolored depressed lesion at the lesser curvature of the lower body. Endoscopic biopsy demonstrated well differentiated tubular adenocarcinoma.

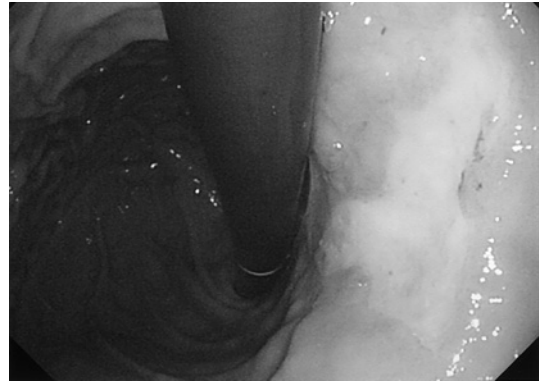
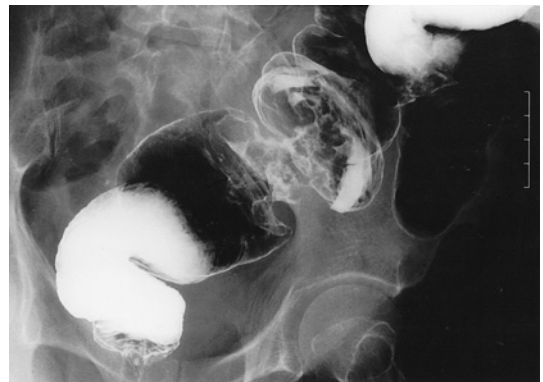


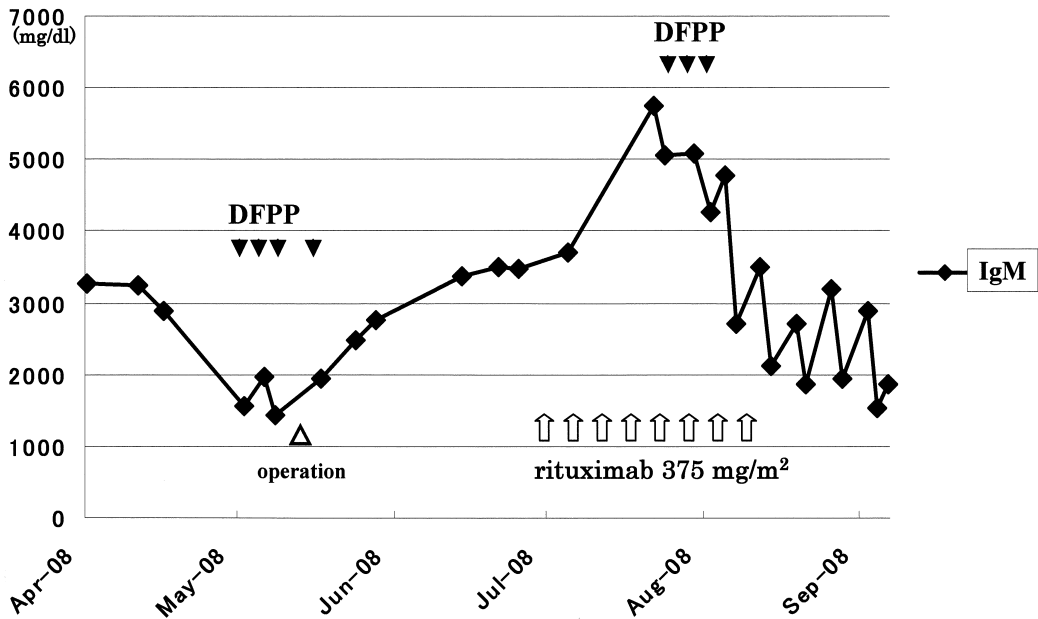
Fig. 3 Barium enema revealed a whole-circumferential stricture in the rectum.



消化管検査：上部消化管内視鏡検査で胃体下部小彎に不整な潰瘍を伴う広範な3型病変を認め (Fig. 2)、生検で group V 高分化型腺癌と診断された。また、下部消化管内視鏡検査では、肛門縁より 20cm の直腸 Rs に全周性の2型病変を認め、生検で中～高分化型腺癌と診断された。注腸造影 X 線検査では、直腸 Rs に 5cm にわたる全周性の狭窄像を認めた (Fig. 3)。

FDG-Positron Emission Tomography (以下、PET)：傍大動脈周囲、腹腔動脈周囲リンパ節、直腸病巣、所属リンパ節に集積を認めた。

Fig. 4 Clinical course.



臨床経過：術前血清 IgM 値の目標値を 2,000 mg/dl 以下とし，血清 IgM 値の推移をみながら DFPP を週 1 回施行し，術前に計 3 回の DFPP を施行した．術前血清 IgM 値は 1,426mg/dl となり，胃全摘術，低位前方切除術を施行した (Fig. 4)．

切除標本肉眼検査所見：胃体上部小彎を中心とする，広範な 60×30mm 大の 2 型病変を認め (Fig. 5A)，また直腸には 60×40mm 大で全周性の 2 型病変を認めた (Fig. 5B)．

病理組織学的検査所見：胃病変は深達度 mp の腺癌で病期は T2N0M0CY0 Stage II であった．また，直腸病変は中分化型腺癌で病期は T3N1M0 Stage IIIa であった．同時に摘出した総肝動脈リンパ節には，dutcher body を有し，好酸性細胞質を持つリンパ形質細胞性リンパ球の浸潤を認め (Fig. 6)，免疫染色検査で異型細胞は CD10 陰性，CD20 陽性，CD79a 陽性の B 細胞形質を有し，一部に CD138 陽性の形質細胞様形質を認めた．免疫グロブリン染色検査では，IgM-κ 型の単クローン性増殖が示唆され，LPL の所見を認めた．

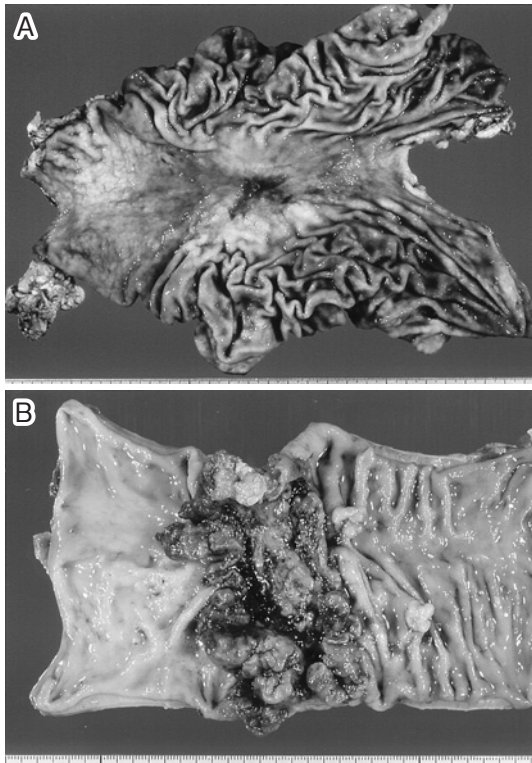
術後経過：術後経過は良好で，術後 7 日に

DFPP を施行し，合併症なく，第 22 病日に退院した．7 月より当院血液内科にて rituximab 375mg/m² の週 1 回投与を開始し，rituximab 療法を計 8 回施行した．治療開始後，血清 IgM 値は一過性に 5,737mg/dl まで上昇し，rituximab 療法による Flare と判断し，再度 DFPP を一時的に導入したが，現在 partial response を維持し，外来通院中である．

考 察

リンパ形質細胞性リンパ腫はまれな疾患とされ，リンパ節原発のリンパ腫の 1.5% を占めるに過ぎず，男性に多く，発症の平均年齢は 65 歳とされている¹⁴⁾．IgM の M タンパク血症を伴うリンパ形質細胞性リンパ球が腫瘍性に増殖し，小型の B 細胞がさまざまな程度に分化傾向を示すとされている⁵⁾⁶⁾．腫瘍細胞が産生する IgM 型マクログロブリンにより過粘調症候群 (以下，HVS) を引き起こすとされている．HVS は血液粘調度の増加による血流障害のために，末梢の循環不全や種々の臓器障害を来し，特有の臨床症状・所見を呈したものとされている⁷⁾．原因疾患として最も頻度の高なのは，原発性マクログロブリン血症で，HVS

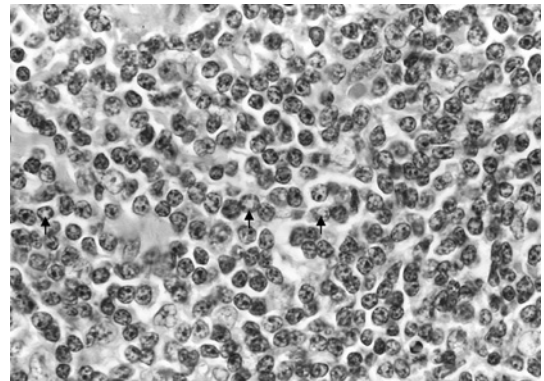
Fig. 5 Macroscopic findings of the resected specimen showed a ulcerative lesion 60×30mm in diameter at the lesser curvature of the lower body of the stomach (A) and a type 2 tumor was observed in the rectum.



の85~90%を占めるとされ⁸⁾、LPL症例の10~30%に合併するとされている⁹⁾。DFPPは単純血漿交換法に比べて選択性に優れており、約80%が血管内に存在するIgMを効率よく除去でき、アルブミンの補充が少なくすむ利点がある。血清IgM値、血液粘調度測定値の周術期の明確な指標はないものの、LPL治療中に腎不全を合併した症例の報告もあり、可能なかぎりIgM型モノクローナル蛋白を除去することが、望ましいと考えられている¹⁰⁾。

本邦でのLPLを含む原発性マクログロブリン血症における上皮性悪性腫瘍合併の頻度は少なく、2.8~4.3%とされている¹¹⁾¹²⁾。我々が医学中央雑誌(1983年~2008年10月)にて「リンパ形質細胞性リンパ腫」、「胃癌」、「直腸癌」をキーワード

Fig. 6 Pathological findings of the resected lymph node showed small lymphocyte and plasmacytic atypical cell with Dutcher body. (HE stain, ×40)



に検索しえたかぎりでは、LPLと胃癌、直腸癌の重複症例の報告はなく、胃癌合併症例4例の報告を認めるのみであった^{13)~15)}。LPLの治療としてアルキル化剤、プリン誘導体の有用性が報告されてきたが¹⁶⁾¹⁷⁾、近年、抗CD20マウス・ヒトキメラ型IgG1モノクローナル抗体であるrituximabの効果が期待されている^{18)~20)}。これらの報告によれば、rituximab 375mg/m²の週1回、計4回投与によりおよそ27~35%、計8回投与により45%のmajor responseが得られるとされているが、complete responseが得られた症例はほとんどなく、完全寛快は期待できないとされている。また、自験例のようにrituximabの投与により一過性にIgMの上昇を認めることがあり、DFPPが必要となることが報告されている²¹⁾²²⁾。治療法の進歩により、LPLの全生存の中央値は5年以上とされており⁹⁾、今後、続発性免疫不全症に伴う2次発癌や重複癌症例が増えることが予測される。LPLに癌を合併した場合、外科的治療が施行された症例は少なく、正常免疫グロブリンの低下による免疫能低下による易感染性、血小板減少による出血傾向、低蛋白血症に伴う創傷治癒遅延、過粘調症候群に伴う臓器・組織の血流障害を起こしやすいと考えられる。自験例ではLPLの化学療法による寛解導入が困難であること、腸閉塞症および出血性貧血回避のため、手術をLPL治療に先行させたが、外

科的治療に際し，合併症が高いことを念頭におき，管理していく必要があると考えられた。

文 献

- 1) 青木定夫：リンパ形質細胞性リンパ腫の病像と治療指針. 血腫瘍 **57**：64—74, 2008
- 2) 谷本一樹，古賀伸彦：hyperviscosity syndrome (過粘調症候群). 日本アフェレーシス学会編. アフェレーシスマニュアル. 秀潤社，東京，1999, p173—177
- 3) 田川 努，伊藤重彦，佐野 功ほか：術前に血漿交換療法を施行した多発性骨髄腫合併肺癌の手術経験. 日胸外会誌 **43**：1967—1971, 1995
- 4) 谷脇雅史，清水大介，松本洋典：原発性マクログロブリン血症：治療法の進歩. 血腫瘍 **47**：105—110, 2003
- 5) Owen RG, Treon SP, Al-Katib A et al：Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia：consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol **30**：110—115, 2003
- 6) 吉野 正，佐久川純枝，赤木忠厚：新 WHO 分類：低悪性度 B 細胞性リンパ腫 (II)—濾胞辺縁帯リンパ腫とリンパ形質細胞性リンパ腫. 病理と臨 **21**：254—258, 2003
- 7) 桂田達也：【血液疾患と救急医療】血液学的緊急病態 Hyperviscosity syndrome. 血液フロンティア **14**：591—594, 2004
- 8) Höffkes HG, Heemann UW, Teschendorf C et al：Hyperviscosity syndrome：efficacy and comparison of plasma exchange by plasma separation and cascade filtration in patients with immunocytoma of Waldenström's type. Clin Nephrol **43**：335—338, 1995
- 9) Ghobrial IM, Gertz MA, Fonseca R：Waldenström macroglobulinemia. Lancet Oncol **4**：679—685, 2003
- 10) 木田有利，森口林太郎，日野泰久ほか：急性腎不全を呈した原発性マクログロブリン血症の 1 例. 日内会誌 **92**：2407—2408, 2003
- 11) 山口利克：日本の macroglobulinemia—病理—。総合臨 **22**：1616—1628, 1973
- 12) 青木隆幸，安藤正幸，大塚和夫ほか：原発性マクログロブリン血症に伴う肺病変について—自験例と本邦報告例の集計観察. 日胸臨 **42**：741—748, 1983
- 13) 葛山由布子，藤井 浩，大川原徹ほか：切除可能な早期胃癌を合併した原発性マクログロブリン血症の 2 症例. 癌の臨 **37**：997—1002, 1991
- 14) 藤井 浩，加納 正，大仲正志：胃癌を合併した原発性マクログロブリン血症の 1 例. 臨血液 **26**：1697—1702, 1985
- 15) 杉田洋一，矢口豊久，川崎晋吾ほか：胃癌を合併したマクログロブリン血症の 1 例. 日臨外医会誌 **49**：2228—2231, 1988
- 16) Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M et al：Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. Blood **107**：3442—3446, 2006
- 17) 三輪哲義：Waldenstrom 型マクログロブリン血症の鑑別診断と治療. Mebio Oncol **3**：80—95, 2006
- 18) Gertz MA, Rue M, Blood E et al：Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM)：an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). Leuk Lymphoma **45**：2047—2055, 2004
- 19) Treon SP, Agus DB, Link B et al：CD20-directed antibody-mediated immunotherapy induces responses and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenström's macroglobulinemia. J Immunother **24**：272—279, 2001
- 20) Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A et al：Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol **20**：2327—2333, 2002
- 21) Treon SP, Branagan AR, Hunter Z et al：Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. Ann Oncol **15**：1481—1483, 2004
- 22) Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR et al：Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström macroglobulinemia：an Eastern Cooperative Oncology Group Study. Cancer **101**：2593—2598, 2004

A Case of Synchronous Double Gastric and Rectal Carcinomas Lymphoplasmacytic Lymphoma responding to Preoperative Double Filtration Plasmapheresis

Kei Kusama, Harutsugu Sodeyama, Taiichi Machida,
Akito Nishio and Shinji Nakata
Departments of Surgery, Nagano Red Cross Hospital

A 71-year-old man with calf edema and shortness of breath admitted for further examination was found to have a IgM- κ monoclonal protein (3,259mg/dl) in serum and advanced gastric and rectal cancer. The histological diagnosis of bone marrow biopsy specimens was lymphoplasmacytic lymphoma (LPL), necessitating double filtration plasmapheresis preoperatively, followed by total gastrectomy and anterior rectal resection in May 2008. After an uneventful postoperative course and rituximab treatment 2 month after surgery, he attained a partial response. Lymphoplasmacytic lymphoma is comparatively rare and, to the best of our knowledge, no case combined with advanced gastric cancer synchronous with rectal cancer has been reported in the Japanese literature.

Key words : lymphoplasmacytic lymphoma, double filtration plasmapheresis, rituximab

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 43 : 154—159, 2010]

Reprint requests : Kei Kusama Departments of Surgery, Nagano Red Cross Hospital
5-22-1 Wakasato, Nagano, 380-8582 JAPAN

Accepted : June 18, 2009