

Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract を呈した Mantle cell lymphoma の 1 例

6095 梁 美鳳、担当医 福島・団野・神野

緒言

胃潰瘍の経過観察中に胃・十二指腸、Bauhin 弁、上行および横行結腸直腸に多発するポリープ状病変を有し、Multiple lymphomatous polyposis(MLP)と診断されたマントル細胞リンパ腫(MCL)の一例を報告する。

症例

患者:75 歳,男性

主訴:悪性リンパ腫 再発疑い

の精査・加療

既往歴:24 歳 虫垂炎

65 歳 腰椎変形ヘルニア

70 歳 高血圧

74 歳 腎結石

74 歳 不整脈

20 歳代より頻回の胃潰瘍を繰り返す。

家族歴:特記すべき事なし

現病歴:2003 年 11 月頃から易疲労感出現、2004 年 2 月感冒症状が出現したため近医を受診したところ、血液検査で白血球増多を指摘された。胃潰瘍と診断され、外来にて加療および経過観察されていたが、CEA 6.8、便潜血陽性を認め、4月22日に全大腸内視鏡検査(TCS)を施行された。Bauhin 弁の発赤腫大と上・横行結腸、直腸に多発性ポリープを認め、病理組織検査の結果 lymphoma を強く疑う所見であったため、5月10日紹介受診となる。

内視鏡による GIS の生検の結果、胃体中部から大弯、十二指腸球部前面の病変から Mantle cell lymphoma の病理組織診断が得られた。全身 CT や Ga シンチにおいて明らかなリンパ節腫脹や他臓器への浸潤を認めず、骨髓生検でも異常

細胞は認めなかった。

また、B 症状は認めず、臨床病期 A と判定した。5月18日から9月21日の間に抗 CD20 モノクローナル抗体である Rituximab を計8回投与した。その後の上部消化管内視鏡(GIS)では胃・十二指腸病変の改善がみられていたが、他院で経過観察中に行われた TCS, GIS により病変の増悪を強く疑わせる所見が得られたため、2005年3月8日第2回目の入院となる。入院時自覚症状はなく、体重減少等も認めなかった。

入院時現症:身長 170cm,体重 81.3kg,体温 36.8,脈拍 68/分・整,血圧 142/83mmHg,心音 整

入院時検査所見:末梢血;白血球数 $1.0000/\mu\text{l}$ (桿状好中球 1.0%,分葉好中球 68.0%,好酸球 3.0%,好塩基球 0.0%,リンパ球 22.0%,単球 6.0%,異型リンパ球 0.0%),赤血球数 $431 \times 10^4/\mu\text{l}$,Hb12.4g/dl,血小板数 $39.8 \times 10^4/\mu\text{l}$,Ht36.9%と白血球の軽度上昇を認める。

生化学;CRP 0.3mg/dl,LDH 150IU/l,ZTT 2.8KU,Ca 9.0mg/dl

sIL-2R 484U/ml(2003年2月17日)

心電図にて心房細動,ST-T 異常,右軸偏位をみとめた。

2005年3月14日のGISでは胃体中部から大弯と十二指腸球部に多発する隆起病変をみとめ、特に十二指腸では病変は連続性であった。また、胃角部から幽門部に萎縮性胃炎をみとめた。(Figs.1,2)

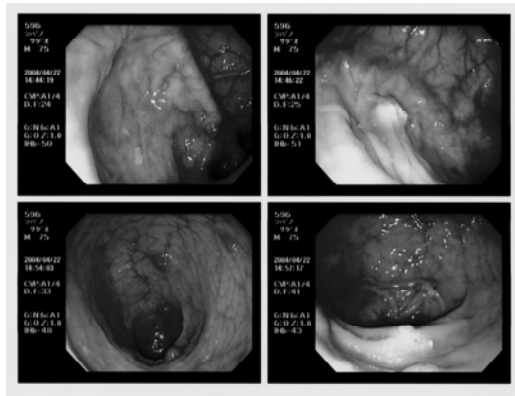


Fig.1 colon(GIS)

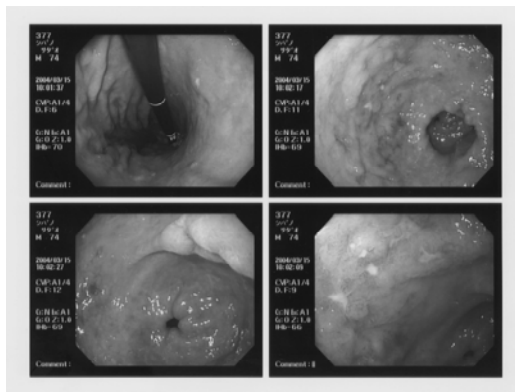


Fig.2 stomach(GIS)

胃病変の病理組織検査では小型から中型の核の揃った腫瘍細胞が不明瞭な結節を形成しながら浸潤増殖しており、一部には粘膜下への浸潤もみられた。明確な濾胞形成はない(Figs.3,4)。表面マーカーの検索では CD20(Fig.5)、CD5陽性(Fig.6)、CD10 陰性でさらに cyclinD1 陽性(Fig.7)であることから MCL と診断された。同様の組織像は十二指腸、上行・横行結腸、直腸病変でもみとめられたため、MLP と診断した。

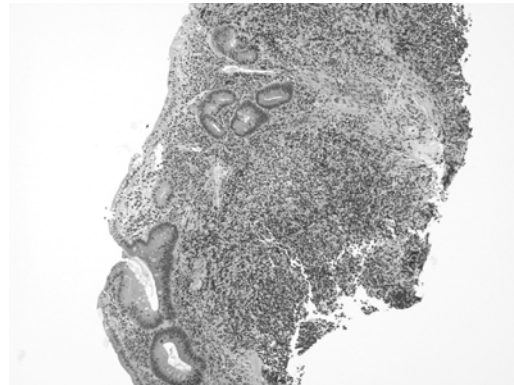


Fig.3 stomach HE(x25)

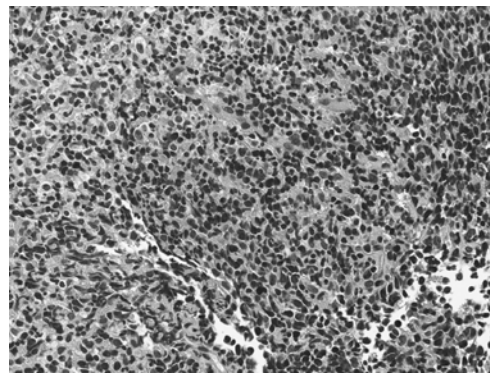


Fig.4 stomach HE(x100)

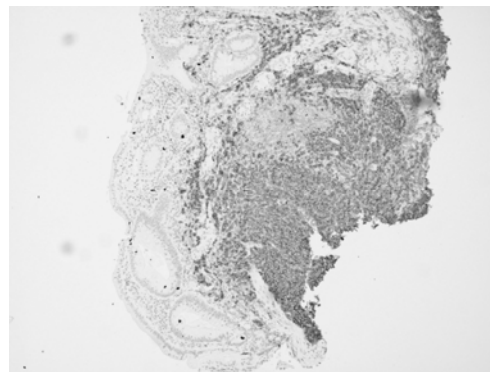


Fig.5 stomach immunostain CD20(x25)

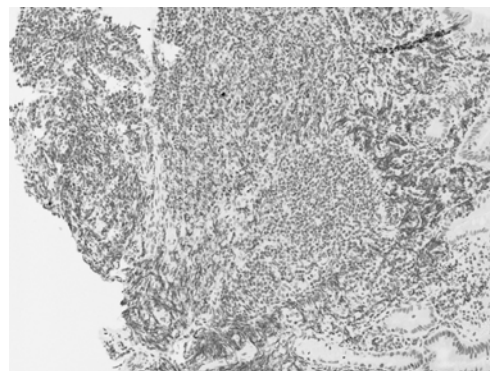


Fig.6 duodenum immunostainCD5(x50)

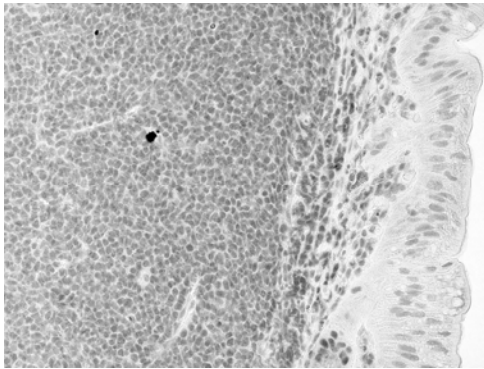


Fig.7 duodenum immunostain cyclinD1(x100)

臨床経過

臨床病期は Ann Arbor 分類 stage A で予後に関する国際指数 IPI(International Prognostic Index)は年齢 60 歳以上, Stage , 節外病変 2 個以上で 3 点となり, High intermediate risk と判定した。High intermediate risk group の CR 率はおよそ 55% であり, 5 年生存率は 43% であったという報告もある。

全身の造影 CT, Ga シンチなどの画像診断で他に明らかな病変はみられず, 消化管に限局した多発性ポリープ状病変であることからいわゆる MLP であった。なお, 3 月 15 日内視鏡生検組織の GIF でウレアーゼテストは陽性で, 減り個バクターピロリ菌除菌療法を併せて行っている。

前回入院の 2004 年 5 月 18 日から 9 月 21 日の rituximab 投与中, 2 度の GIF では胃・十二指腸病変は大きさ・隆起ともに改善傾向を認めたが, 2005 年 2 月 10 日には憎悪傾向にある病変も認めていた。一過性に改善は見られたが, 7 ヶ月後の 3 月には再燃傾向, 新病変を認めたことから rituximab 単独投与の効果は一過性であったと考えられる。

今回の再燃に対する治療戦略としては, 相乗効果を期待した rituximab(R) - CHOP 療法などが考えられるが, 2004 年 11 月から不整脈, 心房粗動加療中であり Adriamycin(doxorubicin

hydrochloride)の心毒性を考慮して, 同じアントラサイクリン系ではあるが心毒性が少ない pirarubicin (THP) を用いて rituximab(R) + THP-COP 療法を施行することとした。3 月 18 日に rituximab 投与, 3 月 22 日に THP-COP 投与した。翌 3 月 23 日 白血球数 9800/ μ l, Hb 11.6g/dl, 血小板数 $39.7 \times 10^4 / \mu$ l と著変なく退院となった。

今後外来にて 3 週間に 1 回の THP-COP 投与を行う予定である。

考察

MCL は非ホジキンリンパ腫のうち 2 ~ 3% を占める比較的まれな疾患であり, リンパ濾胞のマントル層(mantle zone)を構成する B 細胞に対応する腫瘍であるとされる。B 細胞性でありながら CD 5 陽性との特徴を持ち, CLL など他の CD 5 陽性 B リンパ系腫瘍との鑑別が問題となる。

MCL の消化管病変の典型的な肉眼像は MLP であるとされるが, 濾胞性リンパ腫や MALT リンパ腫なども MLP の病態を来たしうる。また, その形態は腫瘍の細胞数・部位によって異なり, 粘膜ヒダの腫大が目立つものから, 本例のように大小の結節性隆起性病変が多発するものまで様々である。

そのため, とりわけ病理組織学的診断が重要であるが, MCL にはびまん性増殖パターンを示すものと結節性増殖パターンを示すものがあり, 一部の例において濾胞性リンパ腫との鑑別が難しい例もある。

多くの例で t(11;14)(q13;q32)染色体異常を認め, その転座遺伝子 bcl-1 の遺伝子座から 200kb 離れた部位に存在する PRAD-1 (Parathyroid adenomatosis-1)のコードする cyclin D1 の過剰発現が生じている。またこの cyclin D1 は細胞周期の G1-S 移行期に作用する制御遺伝

子であり、アポトーシスを抑制することが知られている。

MCL は組織学的に低悪性度リンパ腫，臨床病態的には indolent lymphoma とみなされてきたが，治療抵抗性であり生存期間中央値は 5 年未満である。60 歳以上の男性に多く，臨床病期はⅠ期と進行していることが多い。消化管浸潤を約 20～30%に認め，特に本症のように消化管に多数の polyp 状病変を形成する MLP は早期に白血化し予後不良とされる。

MCL は既存の低悪性度リンパ腫にも高悪性度リンパ腫にも亜属さない第3の臨床的病型と考えられ，新しい治療法の開発が必要であるが，標準的な治療法は確立していない。現在のところ新規に診断された MCL は rituximab を併用した多剤併用化学療法を行う。若年者では骨髄破壊的大量化学療法後に 自家造血幹細胞移植 (auto-HSCT) を行い，比較的良好な予後を得た報告もある。

ヒトマウスキメラ型抗CD20 モノクローナル抗体である rituximab の MCL に対する単剤使用では，約 30～40%の奏効率，1～2年の寛解期間中央値と治癒は期待できず⁶⁾ 一方で rituximab と CHOP 療法の併用 (R-CHOP 療法) では 48%の CR 率と 96%の奏効率を得たとの報告もある⁷⁾。本例でも rituximab 単剤療法は有効ではなかったと考えられ，rituximab 併用化学療法を施行中であるが，新しい治療法が確立するまではこの療法が MCL の標準的治療になると考えられる。

文献

- 1) 菊池昌弘，森 茂郎：最新・悪性リンパ腫アトラス 文光堂
- 2) 平野正美，中峯寛和，神野正敏，新津望．低悪性度 B 細胞リンパ腫．悪性リンパ腫臨床と病理－ALTSG の研究から－．先端

医学社

- 3) 中村忍，中尾眞二．血液疾患臨床ハンドブック．中外医学社
- 4) 横田昇平．血液・固形腫瘍診断マニュアル．KYOWA
- 5) 花村明利．Chronic lymphocytic leukemia と鑑別困難な mantle cell lymphoma ．臨床血液第 46 巻．日本臨床血液学会
- 6) Ghilmini M, Schmitz SF, Burki K et al: The effect of Rituximab on patients with follicular and mantle-cell lymphoma .Swiss Group for Clinical Cancer Reserch(SAKK)
- 7) Howard OM, Grubben JG, Neuberger Ds et al: Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma