

症例報告

集学的治療で完全寛解を得た瘻孔形成を伴う 小腸原発単形性上皮向性腸管T細胞リンパ腫の1例

河原 慎之輔¹⁾, 青山 徹¹⁾, 江中 牧子²⁾, 奥田 尚子¹⁾,
 渥美 陽介¹⁾, 風間 慶祐¹⁾, 沼田 正勝¹⁾, 玉川 洋¹⁾,
 湯川 寛夫¹⁾, 利野 靖¹⁾, 益田 宗孝¹⁾

¹⁾ 横浜市立大学医学部 外科治療学

²⁾ 横浜市立大学附属病院 病理診断科・病理部

要旨: 症例は54歳女性。左下腹部痛に対し施行した腹部単純CTで小腸腫瘍を指摘された。精査の結果、腹部造影CTで回腸に不均一な造影効果を伴う著明な壁肥厚と拡張を認め、可溶性インターロイキン-2受容体が高値であり小腸原発悪性リンパ腫が疑われた。小腸内視鏡検査では穿孔リスクが高いと判断し診断および腫瘍摘出目的で当科紹介、開腹手術を施行した。術中所見では回腸末端から20cm口側で15×10cm大の腫瘤を形成しており、さらに口側70cmの位置の回腸と瘻孔形成を認め、同部位を含め回盲部切除を行った。病理組織所見では単形性上皮向性腸管T細胞リンパ腫 (MEITL) と診断した。術後腹部CTでは子宮広間膜に沿った腫瘤を認め、残存腫瘍と診断したが、化学療法開始後4か月後のPET-CTで子宮間膜に異常集積は認めずCRと判断した。MEITLの予後は極めて不良とされているが、今回瘻孔形成を伴う小腸原発悪性リンパ腫を切除し、その後の化学療法によりCRとなったMEITLの1例を経験したので、若干の文献的考察を含め報告する。

Key words: 小腸 (small intestine), 悪性リンパ腫 (malignant lymphoma), 瘻孔 (fistula)

I. はじめに

単形性上皮向性腸管T細胞リンパ腫 (Monomorphic Epitheliotropic Intestinal T-cell Lymphoma: MEITL) は腸症関連T細胞リンパ腫 (Enteropathy associated T-cell lymphoma: EATL) の一つとして定義される疾患である。MEITLの予後は極めて不良であるが、今回我々は瘻孔形成を伴う小腸原発悪性リンパ腫を切除し、その後の化学療法によりCRとなったMEITLの1例を経験したので、若干の文献的考察を含め報告する。

II. 症例

症例: 54歳, 女性
 主訴: 下腹部痛

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 2019年1月、左下腹部痛及び体重減少を主訴に近医を受診した。同院で施行した腹部単純CT検査で小腸に腫瘍性病変を認め、小腸腫瘍の疑いで精査加療目的に消化器内科を紹介受診となった。精査の結果、腹部造影CT検査で回腸に不均一な造影効果を伴う著明な壁肥厚と拡張を認め、可溶性インターロイキン-2受容体は1943U/mlと高値であることから小腸原発の悪性リンパ腫が疑われた。悪性リンパ腫の治療方針の決定のために腫瘍生検が必要であったが、小腸内視鏡検査では穿孔リスクが高いと判断し診断および腫瘍摘出目的に当科紹介となった。

嗜好歴: 喫煙: なし, 飲酒: なし

家族歴: なし

アレルギー歴: なし

河原慎之輔, 横浜市金沢区福浦3-9 (〒236-0004) 横浜市立大学医学部 外科治療学
 (原稿受付 2020年6月2日/改訂原稿受付 2020年8月2日/受理 2020年8月5日)

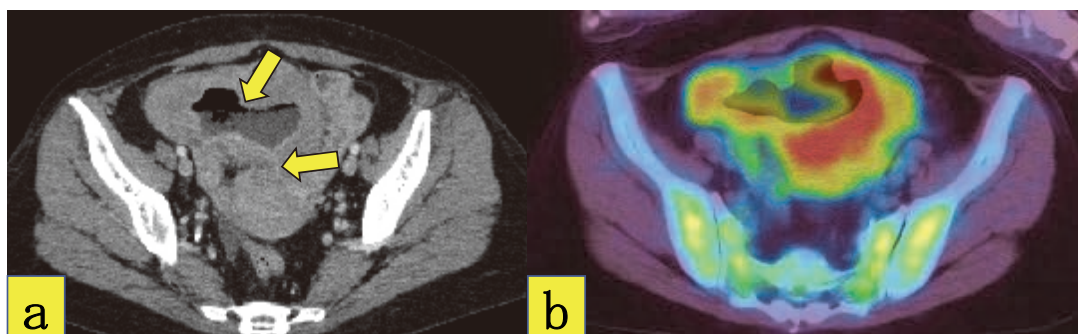


Fig. 1

- a) 腹部造影 CT 検査 (術前) : 回腸に不均一な造影効果を伴う著明な壁肥厚と拡張を有する腫瘤を認め、一部は子宮への浸潤 (下矢印) が疑われる。また腫瘍の一部は小腸と瘻孔形成 (上矢印) を認めた。
 b) PET-CT 検査 (術前) : 骨盤内の回腸に SUVmax7.3の集積を認めた。

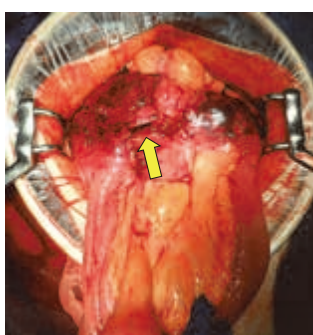


Fig. 2

手術所見：小腸腫瘍は回腸末端から20cm口側で15×10cm大の腫瘤 (左暗赤色腫瘤) を形成しており、さらに口側70cmの位置の回腸 (右暗赤色腫瘤) と瘻孔 (矢印) を形成していた。

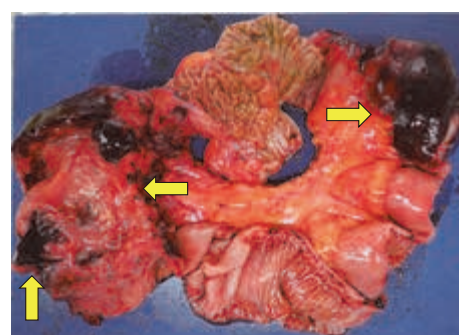


Fig. 3

摘出標本肉眼所見：回腸末端より20cm口側に10×10cmの腫瘤 (真ん中矢印)、さらに口側70cmに10×5cmの腫瘤 (右矢印) と2つの病変を認め、2つの病変同士は瘻孔 (左矢印) を形成していた。

内服歴：エソメプラゾールマグネシウム、ロキソプロフェンナトリウム

入院時現症：身長154.0cm, 体重52.4kg, BMI22.1kg/m², 意識清明, 体温36.8℃, 血圧117/82mmHg. 腹部所見は平坦, 軟, 臍下左に疼痛を認めた。

入院時検査所見：血算はHb8.6g/dlと著明な貧血を認めた。生化学, 腫瘍マーカーは正常範囲内であったが, 可溶性インターロイキン-2受容体は1943U/mlと異常高値であった。

腹部単純X線検査：特記すべき事項なし

上部消化管内視鏡検査：異常所見なし

下部消化管内視鏡検査：上行結腸憩室以外に異常所見なし

腹部造影computed tomography (CT) 検査：回腸に不均一な造影効果を伴う著明な壁肥厚と拡張を有する110mm大の腫瘤を認め、一部は膀胱, 子宮と近接し浸潤も疑われた。また腫瘍の一部は小腸と瘻孔形成を認めた (Fig. 1 a)。

PET-CT 検査：腹部造影CT検査の病変と一致して骨盤内の回腸に全周性の壁肥厚を認め、SUVmax7.3の集積を

認めた (Fig. 1 b)。

治療経過：入院日の血液検査でHb8.6g/dl, Alb2.1g/dlと貧血, 低栄養を認めたため, 赤血球製剤を4単位輸血, また中心静脈栄養を開始し, 栄養改善を待って手術の方針とした。手術は小腸部分切除の予定としたが, 手術所見で小腸病変が他臓器へ浸潤している場合は, 小腸切除は行わずバイパス手術, または生検のみ行う方針とし, 第10病日に手術を行った。

手術所見：仰臥位, 全身麻酔 (硬膜外麻酔併施) 下で手術を開始した。中下腹部正中切開で開腹し, 腹腔内を観察すると, 暗赤色調に変化した小腸腫瘍を認めた。腫瘍と膀胱や腹壁とは癒着を認めたが, 容易に鈍的剥離可能であり, 子宮を含めた近接臓器浸潤は認めなかった。腫瘍は壁が非常に脆弱であり, 腹腔内検索操作中に壁の破綻, 及び腸管内容物の漏出を多量に認めたため, バイパス手術ではなく腸切除を行う方針とした。小腸腫瘍は回腸末端から20cm口側で15×10cm大の腫瘤を形成しており, さらに口側70cmの位置の回腸と瘻孔を形成していた (Fig. 2)。病変が回腸末端に近かったため安全に再建するために回盲部切除とし, 機能的端

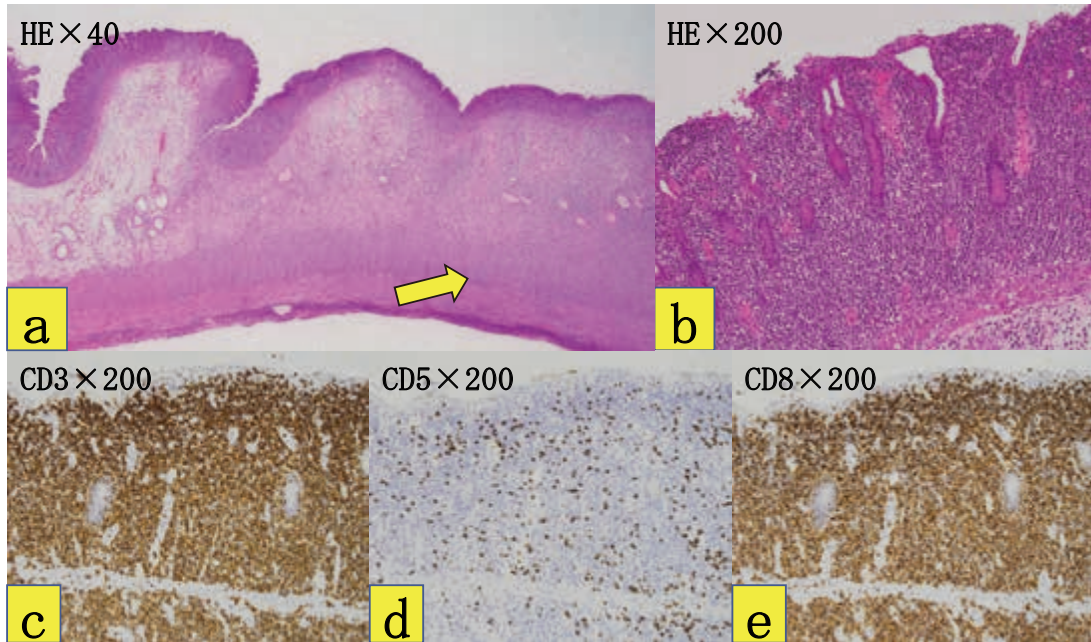


Fig. 4 病理組織学的所見

- a) HE 染色 (×) : 腸管全層性に高度のリンパ球浸潤を認める (矢印).
- b) HE 染色 (×) : 小型から中型の核を有する均一な異形リンパ球がびまん性に浸潤.
- c) d) e) 免疫染色 : CD 3 が陽性であり CD 5 が陰性であることから節外性 T リンパ球を示唆する. CD 8 が陽性であり細胞障害性 T 細胞を示唆する.

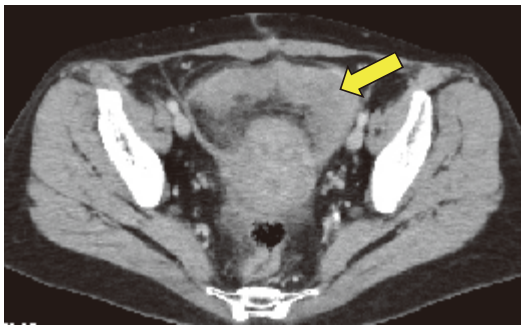


Fig. 5

腹部造影 CT 検査 (術後, 化学療法前) : 子宮の腹側に認める子宮広間膜内に腫瘤 (矢印) を認めた.

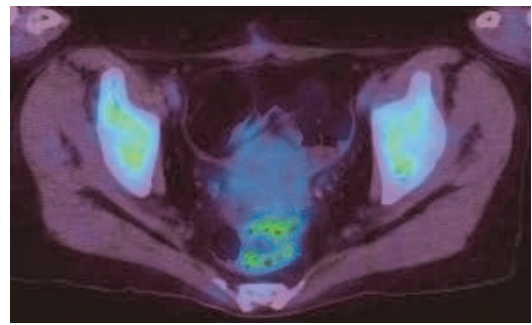


Fig. 6

PET-CT 検査 (化学療法 4 か月後) : 子宮広間膜に異常集積は認めなかった.

端吻合で再建を行い, 手術を終了した. 手術時間は156分, 出血は586mlであった.

摘出標本肉眼所見 : 回腸末端より20cm口側に粘膜面は壊死状, 漿膜面は出血を伴う10×10cmの壁の肥厚した腫瘤を認めた. またさらに口側70cmに同様な所見を有する10×5cmの腫瘤を認め, 2つの病変は瘻孔を形成していた (Fig. 3).

病理組織学的所見 : HE 染色で腸管全層性に高度のリンパ球浸潤がみられた. 淡明な胞体が広く, 小型から中型の核を有する均一な異形リンパ球がびまん性に浸潤していた (Fig. 4 a, b). 病変は肛門側断端から5mm程度まで見られた. 免疫染色で, CD 3 (+), CD 4 (-),

CD 5 (-), CD 8 (+), CD56 (弱+), EBER (-), Ki-67は3割程度であり, 単形性上皮向性腸管T細胞リンパ腫 (MEITL: Monomorphic Epitheliotropic Intestinal T-cell Lymphoma) と診断した (Fig. 4 c, d, e).

術後治療経過 : 術後第15日目に軽快退院となった. 退院後血液内科で再入院し, 施行した骨髄生検では浸潤は見られなかったが, 化学療法施行前の腹部CT検査では子宮広間膜に沿った腫瘤を認め, 残存腫瘍と診断した (Fig. 5). 退院後2週間後よりCHOP療法 (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone) を開始, 続いてIVE-MTX療法 (Ifosfamide, Etoposide, Epirubicin, Methotrexate) を施行した. IVE-MTX療法は

3コース施行予定であったが、途中Ifosfamideによる中枢神経障害とMethotrexateによる腎障害を合併したため2コースで終了し、ESHAP療法(Etoposide, Methylprednisolone, Cisplatin, Cytarabine)に変更した。化学療法開始後4か月後のPET-CT検査で子宮間膜に異常集積は認めずCRと判断した(Fig.6)。その後自家末梢血幹細胞を採取し、MEAM療法(Ranimustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan)を併用し自家末梢血幹細胞移植を施行した。現在術後1年経過しているが再発・転移なく外来通院中である。

Ⅲ. 考 察

小腸原発悪性腫瘍は全消化管悪性腫瘍のうち0.6～3.1%と非常に稀な疾患であるが、そのうち悪性リンパ腫の頻度は22～38%とされている¹⁾。小腸原発悪性リンパ腫の発生部位としては65%が回腸原発であり、87%が回盲弁より口側40cm以内に存在していると言われている。これは回腸末端にはPeyer板やリンパ濾胞が豊富なためと考えられる²⁾。組織型はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(Diffuse Large B-cell lymphoma: DLBCL)、MALT(Mucosa-associated lymphoid tissue)リンパ腫の頻度が高く、70～80%を占め、続いて濾胞性リンパ腫、T細胞リンパ腫の順となる³⁾。

今回我々が経験したMEITLは、2016年まではT細胞リンパ腫の亜型のうち消化器症状を伴う腸炎関連T細胞リンパ腫(Enteropathy associated T-cell lymphoma: EATL)の一つEATL II型として定義され、全悪性リンパ腫のうち0.025～0.05%と極めて稀な疾患である^{4, 5)}。EATL I型はEATLのうち80～90%であり、欧米人に多く、多くはCeliac病と強い関連がある。病理組織学的には楕円～多角形の核を持つ大型の腫瘍細胞からなり、免疫学的には典型的にはCD3陽性、CD5陰性、CD8陰性、CD56陰性である。一方で、EATL II型(現在のMEITL)はEATLのうち10～20%であるが、アジア人では78%と多く、EATL I型と違いCeliac病との関連はない。病理組織学的には円形の核を持つ小型～中型の腫瘍細胞からなり、免疫学的にはCD3陽性、CD5陰性、CD8陽性、CD56陽性である⁵⁾。消化管原発悪性リンパ腫の診断の基準について、Dawsonら⁶⁾は、①表在リンパ節腫大がない、②胸部単純レントゲン写真で縦隔リンパ節腫大がない、③末梢血液検査で白血病がない、④消化管病変が主体で、転移は所属リンパ節に限局している、⑤肝臓、脾臓に腫瘍を認めない、と報告しており、これら5項目をすべて満たすものを消化管原発悪性リンパ腫としている。本症例では、5つの基準を満たしており、かつ、CD56が弱陽性ではあるものの、小型から中型のCD3・CD8陽性異形リンパ球の浸潤を認めるため、MEITLと診断した。

小腸原発悪性リンパ腫の初発症状として特徴的な所見はなく、腹痛のみを呈することが多く⁷⁾、その他の症状としては、腫瘍からの出血による下血や貧血、腫瘍の巨大化による腹部腫瘍の自覚などがある。腫瘍の破裂、穿孔による汎発性腹膜炎の症状で発症することもあるが、腹腔内への穿孔を伴わない小腸原発悪性リンパ腫と他臓器との瘻孔を形成する症例は非常に稀であり、実際に医学中央雑誌で「小腸」「悪性リンパ腫」「瘻孔」(会議録を除く)をキーワードに1989～2019年の期間で検索したところ、13例のみの報告であった。その瘻孔部位は小腸4例、結腸4例、直腸2例、膀胱2例、子宮1例であった。組織型はB細胞リンパ腫が8例(DLBCL7例、Hodgkin'sリンパ腫1例)、T細胞リンパ腫が5例(全例EATL)であったが、T細胞リンパ腫が全体の約13%と低頻度であることを考慮すれば⁸⁾、T細胞リンパ腫は穿孔、瘻孔形成のリスクが高いことがわかる。実際にEATLの40%で穿孔を認めて緊急手術を要したという報告も見られている⁹⁾。穿孔の原因は、腫瘍細胞が髄様に増殖し、周囲の繊維化を伴わずに全層性にびまん性に浸潤し、腸壁が脆弱化することであり、穿孔に至るまでに浸潤性に発育し他臓器と癒着すると瘻孔形成をきたすと考えられている¹⁰⁾。またT細胞は粘膜固有層リンパ小節のマントル層外側に存在し、T細胞リンパ腫では粘膜固有層でびまん性に増殖し、Peyer板に沿って粘膜下浸潤の進展様式をとるためB細胞リンパ腫よりも穿孔、瘻孔形成をきたしやすいと考えられる^{11, 12)}。本症例では、MEITLが回腸末端より20cm口側と90cm口側の2カ所の小腸にでき、2つの腫瘍同士が瘻孔を形成していた。

消化管原発悪性リンパ腫の治療は、一般的に化学療法に対する感受性が高いことから化学療法単独または放射線療法併用であり、導入療法としてCHOP療法が選択されることが多く、完全寛解例に対しては造血幹細胞移植や末梢血幹細胞移植併用大量化学療法が施行されている。最近では切除と同等の成績が報告されており^{13, 14)}、組織診断目的に外科的切除を先行する以外では化学療法が第一選択となってきた。

しかし、小腸原発悪性リンパ腫、特にMEITLを含めたEATLなどのT細胞リンパ腫は、穿孔や瘻孔形成をきたしやすいため、瘻孔形成を伴う小腸原発悪性リンパ腫を切除することの意義は、治癒切除と切除後に施行される化学療法中の穿孔を避けることにあると考えられる。小腸原発悪性リンパ腫の予後不良因子として臨床病期、B/T免疫表現型、組織学的悪性度、治癒切除の有無、穿孔症例であることが言われており^{15, 16)}、消化管原発悪性リンパ腫において、非治癒切除例は2年以内に全例死亡したのに対し、治癒切除例の5年生存率は32%と明らかに予後が良かったと報告されている¹⁷⁾。また近年診断技術や消化管原発悪性リンパ腫に対する化学療法の進歩によ

り、化学療法施行中に穿孔する症例が増加しており、その頻度は3～5%と報告されている。穿孔の原因としては、①化学療法が無効であり、腫瘍増大に伴う穿孔、②化学療法が奏功し、腫瘍の縮小による壁の菲薄化や腫瘍自体の壊死による穿孔、③化学療法や易感染性に伴う腸炎の合併による粘膜障害で起こる穿孔、④化学療法との因果関係が定かではない穿孔、と分類される¹¹⁾。そのため化学療法前に瘻孔形成を伴う小腸腫瘍を切除することにより化学療法中の穿孔を避けることが可能と考えられる。しかし一方で、化学療法前に腫瘍切除を行うことにより、縫合不全などの術後合併症を起こした場合、速やかに化学療法を行えず、治療開始が遅れてしまうことが懸念される。一般的に小腸原発悪性リンパ腫の5年生存率は30%と予後不良であるが¹⁸⁾、MEITLも含めたEATLの予後はさらに不良であり、1年生存率は38.7%、5年生存率は19.7%と報告されている¹⁹⁾。穿孔例ではさらに予後が悪く、小腸穿孔症例の生存期間中央値は4か月と報告されている²⁰⁾。これは小腸原発の場合、他部位原発悪性リンパ腫と比較して、高度の症状が出現するか、進行症例以外は発見が困難であるためと考えられる²¹⁾。そのため瘻孔形成を伴う小腸原発悪性リンパ腫に対し、化学療法前に治癒切除を行い、それにより化学療法中の穿孔を避けることが出来れば予後も改善すると考えられた。

本症例では化学療法前に残存腫瘍はあり、治癒切除にはなっていないものの、瘻孔形成を伴う小腸原発悪性リンパ腫を切除することにより化学療法に伴う穿孔を回避し、化学療法を継続することが可能となり、結果として完全寛解したと考えられた。

文 献

- 1) 廣本雅之, 日下部輝夫, 嘉悦 勉, 他: 穿孔性腹膜炎をきたした小腸悪性リンパ腫の1例. 日臨外医学会誌, **50**: 2603-2609, 1989.
- 2) 八尾恒良, 日吉雄一, 田中啓二, 他: 最近10年間の本邦報告例からみた空・回腸腫瘍. 胃と腸, **16**: 935-941, 1981.
- 3) 中村昌太郎, 松本主之: 消化管悪性リンパ腫の診断と治療. Gastroenterological Endoscopy, **56**: 3599-3606, 2014.
- 4) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists: The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Pathol Int, **50**: 696-702, 2000.
- 5) 中村公彦, 中山隆盛, 田口 淳, 他: 化学療法中に小腸穿孔をきたした単形性上皮向性腸管T細胞リンパ腫の1例. 静岡赤十字病研報, **38**: 1-7, 2018.
- 6) Dawson IMP, Cornes JS, Morson BC: Primary malignant lymphoid tumors of intestinaltract. Br J Surg, **49**: 80-89, 1961.
- 7) 中神一人, 二村雄次, 弥政洋太郎: 小腸悪性腫瘍の臨床像. 消外, **6**: 25-32, 1983.
- 8) 中村昌太郎, 松本主之: 小腸腫瘍性疾患悪性リンパ腫. 胃と腸, **43**: 533-538, 2008.
- 9) 蛭原 健, 中田 健, 福永 陸, 他: 化学療法が奏功し穿孔した小腸T細胞性悪性リンパ腫の1例. 癌と化療, **40**: 1711-1713, 2013.
- 10) 真田祥太郎, 福岡伴樹, 富永奈沙, 他: 小腸と瘻孔を形成した腸管症型T細胞リンパ腫の1例. 日消外会誌, **51**(10): 640-648, 2018.
- 11) 佐々木啓成, 和田敏史, 森谷雅人, 他: 小腸原発CD56陽性T細胞リンパ腫の1例. 日消外会誌, **37**: 1469-1474, 2004.
- 12) 鳥海久乃, 田代健一, 二村 聡, 他: 小腸穿孔をきたしたびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の1例. 日臨外会誌, **66**: 866-870, 2005.
- 13) Ernst M, Stein H, Ludwing D, et al: Surgical therapy of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. Eur J Surg Oncol, **22**: 177-181, 1996.
- 14) Sakakura C, Hagiwara A, Nakanishi M, et al: Bowel perforation during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. Hepatogastroenterology, **46**: 3175-3177, 1999.
- 15) 中村昌太郎, 飯田三雄: 消化管悪性リンパ腫の臨床. 日消誌, **98**: 624-635, 2001.
- 16) 松本和也, 千酌由貴, 大谷英之, 他: 小腸穿孔を契機に診断されたT細胞性小腸悪性リンパ腫の2例. 日消誌, **104**: 388-393, 2007.
- 17) 高橋日出雄, 穴沢貞夫, 東郷実元, 他: 消化器悪性リンパ腫の臨床病理と予後因子に関する検討. 日消外会誌, **20**(12): 2741-2745, 1987.
- 18) 中崎隆行, 畦倉 薫, 上野雅資, 他: 原発性小腸悪性腫瘍の検討. 日臨外会誌, **52**: 1723-1729, 1991.
- 19) Gale J, Simmonds PD, Mead GM, et al: Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. clinical features and treatment of 31 patients in a single center. J Clin Oncol, **18**: 795-803, 2000.
- 20) 河合典子, 岩井和浩, 佐藤暢人, 他: 消化管穿孔をきたした腸管症型T細胞性リンパ腫の2例. 日臨外会誌, **75**(10): 2783-2788, 2014.
- 21) 中村昌太郎, 松本主之: 小腸腫瘍性疾患悪性リンパ腫. 胃と腸, **43**: 533-538, 2008.

Abstract

A CASE OF PRIMARY MONOMORPHIC EPITHELIOTROPIC INTESTINAL T-CELL LYMPHOMA OF
THE SMALL INTESTINE WITH FISTULA THAT ACHIEVED COMPLETE REMISSION
BY MULTIDISCIPLINARY TREATMENT

Shinnosuke KAWAHARA¹⁾, Toru AOYAMA¹⁾, Makiko ENAKA²⁾, Naoko OKUDA¹⁾,
Yosuke ATSUMI¹⁾, Keisuke KAZAMA¹⁾, Masakatsu NUMATA¹⁾, Hiroshi TAMAGAWA¹⁾,
Norio YUKAWA¹⁾, Yasushi RINO¹⁾, Munetaka MASUDA¹⁾

¹⁾ *Department of Surgery, Yokohama City University*

²⁾ *Department of Pathology, Yokohama City University*

A 54-year-old woman was found to have a small intestinal tumor on plain abdominal computed tomography (CT) performed for left lower abdominal pain. Abdominal enhanced CT revealed wall thickening with uneven contrast and dilatation of the ileum, and blood tests revealed a high level of soluble interleukin-2 receptor, so malignant lymphoma of the small intestine was suspected. Given the high risk of perforation using double-balloon endoscopy, she consulted our department for the diagnosis and tumor removal, and we performed open surgery. A 15×10-cm large tumor was found 20 cm from the terminal ileum to the oral side and had formed a fistula with the ileum 70 cm from the tumor to the oral side, so ileocecal resection was performed. The pathological diagnosis was monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL). Postoperative abdominal CT revealed a mass along the ligament of the uterus, which was diagnosed as a residual tumor, but four months later, after chemotherapy, positron emission tomography-CT revealed no abnormal accumulation in the mesentery, so we judged the patient to have achieved complete remission. Although the prognosis of MEITL is poor, we experienced a case of MEITL with fistula that was resected and then achieved CR due to chemotherapy. We also report other cases from the literature for consideration.