

平成 29 年度 第 1 回臨床病理検討会 (CPC)

症 例：後腹膜腫瘍として発症した悪性リンパ腫の一例
報告者：上野美佳 指導医：白子 順子

【症例】75歳 男性

【入院年月日】2016年4月某日

【死亡年月日】第8病日

【病理解剖日】第8病日

【主訴】上腹部膨満感

【現病歴】慢性心房細動および慢性心不全、アルコール性肝障害、2型糖尿病、慢性腎不全で他院通院中であり、慢性心房細動に対しワーファリンを服用中であった。入院14日前頃から上腹部を中心とした膨満感を自覚していた。同症状の増悪および食欲不振と若干の体重減少を認めたため、入院8日前に近医を受診したところ、左下腹部に腫瘤を指摘され、単純CTにて左腎背側の後腹膜内に粗大な腫瘤および傍大動脈周辺リンパ節の腫大を認めた。肝表面と骨盤底に腹水貯留も認めており、悪性リンパ腫、腹膜肉腫などの非定型腫瘍を疑う所見であったが、Cre 1.64 mg/dlと腎機能障害を認めたため造影CTは未施行であった。入院7日前に当院内科紹介受診となった。当院での血液検査結果で可溶性IL-2レセプター 7610 U/ml と高値を認め、悪性リンパ腫の可能性も考えられた。Cre 2.25 mg/dlと腎機能は増悪傾向であったため造影CTは施行せず、MRIを撮影したところ左腎は正常に同定され、腎由来の腫瘍は否定的であった。

その後腹水増加に伴う腹部膨満感、食欲低下が出現し、2016年4月某日受診時の血液検査にてBUN 57.4 mg/dl、Cre 5.51 mg/dlと腎機能の急激な増悪を認めた。早急な治療介入が必要と判断し、ビタミンK製剤にてワーファリンを拮抗した後に、エコーガイド下後腹膜腫瘍針生検および胸骨からの骨髓穿刺が施行された。病理診断が確定するまではステロイド投与を行う方針となり、治療目的にて当院内科入院となった。

【既往歴・併存症】

1981年(40歳)頃 アルコール性肝障害

1991年(50歳)頃 慢性心不全、心房細動

2011年(70歳)頃 2型糖尿病、慢性腎不全

2015年(74歳) 無石性胆嚢炎 胆嚢摘出術

【常用薬】

フロセミド 10mg 1錠 分1 朝食後、ピソプロロールフマル酸塩 2.5mg 1錠 分1 朝食後、カンデサルタン 4mg 1錠 分1 朝食後、ベザフィブラートSR 200mg 2錠 分2 朝食夕食後、アロプリノール 100mg 2錠 分2 朝食夕食後、ワーファリン 1mg 3錠 分1 朝食後

【輸血歴】なし

【アレルギー】食品アレルギーなし、薬物アレルギーなし

【生活歴】

喫煙:20歳～35歳 Brinkman Index:30本×15年=450

飲酒:日本酒4合、ビール350ml

【家族歴】父:脳梗塞

【家族構成】妻と同居

【職業歴】現在:無職 退職前:鉾山勤務

【入院時身体所見】

身長 167.4 cm、体重 76.6 kg、BMI 27.3 kg/m²、体温 36.5 °C、血圧128 / 72 mmHg、脈拍 92 回/分、SpO₂ 94 % (room air)

意識清明、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、咽頭発赤なし、扁桃腫大なし、頸部リンパ節腫張なし、鎖骨上窩リンパ節腫大なし、心音不整であり雑音聴取せず、呼吸音清でラ音聴取せず、腹部は膨隆、軟で腹部腫瘤は触知困難、下腿浮腫なし。

【入院時検査所見】(高値に下線、低値に破線)

[血液検査] 第1病日

[生化学] T-Bil 0.9 mg/dl, TP 6.5 g/dl, Alb 3.9 g/dl, ALP 164 IU/L, AST 32 IU/L, ALT 14 IU/L, LDH 638 IU/L, γGTP 80 IU/L, CK 349 IU/L, Na 138 mEq/L, K 4.9 mEq/L, Cl 104 mEq/L, Ca 9.6 mg/dl, Fe 94 μg/dl, Mg 2.2 mg/dl, IP 3.1 mg/dl, BUN 57.4 mg/dl, CRE 5.51 mg/dl, e-GFR 8.7 ml/min/1.73m², UA 8.8 mg/dl, TG 155 mg/dl, T-CHO 149 mg/dl, AMY 47 U/l, CRP 1.74 mg/dl, UIBC 217 μg/dl

[血算] 白血球数 78×10² /μl, 赤血球数 506×10⁴ /μl, HGB 17.0 g/dl, HCT 49.0 %, MCV 96.8 %, MCH 33.6 %, MCHC 34.7 %, 血小板数 17.5×10⁴ /μl, 好塩基球 0.5 %, 好中球 62.4 %, 単球 16.8 %, リンパ球 19.4 %, PT% 13.7 %, PT-INR 3.55, APTT-ct 29.8 秒, APTT秒 41.8 秒, Fbg 290.3 mg/dl, AT-III 63.0 %, FDP 10.7 μg/ml, D-ダイマー 3.6 μg/ml

[免疫] IgG 1175 mg/dl, IgM 84 mg/dl, IgA 150 mg/dl, フェリチン 521.1 ng/ml, BNP 122.3 pg/ml

[尿] 蛋白定量随時尿 617.0 mg/dl, 尿TP/CRE 2.21 g/gCr, Na随時尿 62 mEq/l, K随時尿 35.2 mEq/l, Cl随時尿 54 mEq/l, Ca随時尿 1.2 mg/dl, BUN随時尿 94.2 mg/dl, CRE随時尿 279.66 mg/dl

[動脈血液ガス] 第1病日

pH 7.386, pCO₂ 29.9 mmHg, pO₂ 63.5 mmHg, HCO₃- 17.6 mmHg, BE -6.0, AnGap 19.8

[骨髓穿刺:胸骨] 第1病日

[骨髓像] 有核細胞 15200 /μl, 巨核球数 13.0 /μl, 骨髓芽球 3.6 %, 前骨髓球 0.2 %, 骨髓球 9.0 %, 後骨髓球 4.6 %, 桿状核球 3.2 %, 分葉核球 31.4 %, 幼好酸球 2.2 %, 成好酸球 2.0 %, M total 56.2 %, 多染赤芽球 5.0 %, 正染赤芽球 4.8 %, E total 9.8 %, リンパ球 23.8 %, 異型リンパ球 1.6 %, 単球 7.2 %, マクロファージ 1.2 %, 巨核球 0.2 %

[心電図] HR 104 /min, 心房細動, V4-V6で軽度ST-T異常の疑い, 軽度な左軸偏位

[心臓超音波検査] LV Wall Motion almost normal, LVDd/Ds (44.1/27.5), EF(67.9%)

Diagnosis AF, AR (trivial), MR (trivial), TR (trivial), 左房拡大

[胸部X線] 心胸郭比 53.4 %, 両側CPA dull, 肺鬱血所見なし 肺野に腫瘤影なし

[腹部超音波検査] 入院7日前

肝臓: 辺縁やや鈍, 表面は平滑, 肝実質エコーは均一, 肝内胆管の拡張なし, 肝腎コントラストなし, 占拠性病変なし

胆嚢: 摘出後

膵臓(体部のみ観察可能): 膵管拡張なし, 膵実質エコーは均一, 占拠性病変なし

脾臓: 腫大あり, 113×40 mm

その他の所見: 腹水は肝表面に多く, 下腹部は少量認める。脾臓から腸骨近辺にかけて低エコーおよび等エコーが混在した辺縁不整の腫瘤を認め、一部左腎への浸潤を示唆する所見を認める。

[胸腹骨盤部単純CT] 入院7日前

両肺野にわずかな炎症後変化および左側に少量の胸水貯留を認める。縦隔に散在するリンパ節腫張を認める。肺門、腋窩に有意なリンパ節腫大なし。心嚢水の貯留も認めない。

大網はomental cake状となっており、左腎周囲には軟部組織増生を認める。腸間膜脂肪織濃度上昇、腹水貯留、腹膜リンパ節腫大、傍大動脈リンパ節腫大を認める。癌性腹膜炎の所見であるが腸管や尿路の通過障害はなく、粗大な腫瘤性病変も認めないため、後腹膜由来の悪性リンパ腫、肉腫、腹膜癌を疑う。

胆嚢は切除後であり、その他の腹部実質臓器、腸管に明らかな異常所見はなし。骨盤内臓器に明らかな異常所見なし。

【入院後経過】

第1病日より病勢コントロールのためプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg/日を5日間の予定で投与を開始した。腎機能悪化に関しては、FENa 0.8 %、FEUN 3.2 %と低値であったため、腎前性腎不全を疑って酢酸リンゲル液 1000 ml で細胞外液負荷を行ったが、濃縮尿 200 ml / 8hr程度と十分量を確保できなかった。第2病日の血液検査所見でもBUN 70.1 mg/dl、CRE 5.86 mg/dlとさらなる腎機能増悪を認めた。FENa 0.2 %、FEUN 18 %と低値持続しており、腎前性腎不全を疑って酢酸リンゲル液 1500 mlおよび生理食塩液 500 mlの細胞外液補充を行った。第3病日の血液検査所見でも、BUN 79.2 mg/dl、CRE 5.20 mg/dlと腎機能はほぼ改善がみられず、eGFRも8から9 ml/min/1.73m²で推移しており、胸部単純X線で両側肺野に胸水貯留も認めた。細胞外液負荷に対する尿量の反応が不良であることや、今後化学療法に伴う腫瘍崩壊症候群をきたす可能性があることも考慮して、同日透析導入を行った。第4病日より腹部膨満および腹痛の増強があり、腹部超音波検査を施行したが、明らかな腹水貯留は認めなかった。血液透析導入後も腎機能の改善は認めなかった。第5病日、入院時に施行した胸骨骨髓穿刺および後腹膜生検標本のフローサイトメリーよりB細胞リンパ腫が強く疑われた。入院前に施行した単純CTでも縦隔に散在するリンパ節腫張を認め、また左後腹膜の腫瘤は10 cmを超えておりbulky病変と考えられた。早急な治療開始が必要と考えられたため、B細胞リンパ腫として、Ann Arbor分類はIVAX期と判断し、CHOP療法を開始した。第7病日に、腎機能障害や年齢を考慮し、シクロホスファミド 50%、ドキシソリン 75%、ビンクリスチン 77%と減量してCHOP療法1コース目を施行した。第8病日午前4時頃、モニターにて脈拍数 42 /分と低下を認めたが、血圧 115 /57 mmHg、SpO₂ 95% (room air)とその他のバイタルサインに異常は認めず、意識レベルの低下も認めなかった。腹部膨満感および疼痛を自覚するのみであり、胸部症状の訴えは認めなかった。午前7時頃に突然モニターにて心室細動を認めた。その後心静止となり、胸骨圧迫およびアドレナリン計 2 mg使用にて心肺蘇生を施行したが自己心拍再開せず、同日9時9分、死亡確認となった。

【臨床診断】

#B細胞性悪性リンパ腫、Ann Arbor分類 IVAX期
#急性腎不全
#心室細動
#腫瘍崩壊症候群の疑い

本症例では、骨髓穿刺標本および後腹膜針生検標本の免疫染色にて、CD5、CD20およびCyclinD1陽性、CD23陰性、かつフローサイトメリーでIgH-BCL1融合シグナル71%陽性であり、マンツル細胞リンパ腫と確定診断した。

【臨床上問題となった事項】

- ・当初は腎前性腎不全を疑い細胞外液の補充を行ったが尿量の反応も乏しかった。形態的に腎糸球体や尿細管に変化は生じていたのか
- ・腫瘍の浸潤はどの範囲まで及んでいたか
- ・腫瘍崩壊はどの程度であったか
- ・突然心室細動をきたすような変化がみられる臓器があったか

【病理解剖結果】

備考:腹部のみの解剖。

[主剖検診断]

悪性リンパ腫(B細胞性、マンツル細胞リンパ腫)原発特定できず。

同転移:後腹膜、腸間膜、腸管、大網、脾臓、膵臓、骨髄

リンパ節:腹部大動脈周囲、腸間膜

[副病変]

- 1.DIC、血球貪食
- 2.腹水(2,500ml、淡血性)
- 3.前肝硬変(アルコール性)、肝うっ血(1,350g)
- 4.両側腎うっ血(左 150g、右 200g)
- 5.胃・十二指腸潰瘍(出血を伴う)
- 6.上行結腸憩室
- 7.大動脈粥状硬化症
- 8.貧血
- 9.右鼠径部、右頸部の静脈ライン(同刺入部出血)
- 10.胆嚢摘出術(2015年)

【考察】

マンツル細胞リンパ腫のわが国における発症頻度は全悪性リンパ腫の3%程度であり、発症年齢中央値は60歳代半ばで男性に多い。新WHO分類ではmature B-cell neoplasms、臨床病理分類ではaggressive lymphomas (intermediate risk)に分類される。診断時に全身リンパ節腫大を認めることが多く、節外への浸潤を認め、診断時大半がⅢ、Ⅳ期と進行期であることが多い¹⁾。本症例においても、後腹膜に径10cmを超えるbulky病変を形成しており、また縦隔および腸間膜リンパ節腫大、脾臓や膵臓、骨髄への浸潤も認め、Ann Arbor分類でⅣAX期であった。IPI (international prognostic index)に関しても、年齢>60歳、血清LDH>正常、performance status \geq 2、病期 \geq Ⅲ期、節外病変数 \geq 2の全項目を満たしており、high risk群であった。初発進行期のマンツル細胞リンパ腫に対するR-CHOP療法の成績は、完全奏効(CR)割合30%未満、10年生存割合8%と長期治療成績は必ずしも改善していない。65歳以下であれば高用量メトトレキサートあるいは高用量シタラピンを併用したR-hyper-CVAD/MA療法も推奨されるが、治療強度が高く適応も限られていること、また有害事象の頻度が高いという報告もあり、66歳以上ではR-CHOP療法またはその類似治療が推奨される²⁾。

本症例では、細胞外液の負荷に反応の乏しい急激に増悪する腎機能障害を認めたが、剖検診断では腎糸球体および尿細管の形態は比較的保たれており、fibrosisやメサングウム細胞および基質の増加、尿細管壊死といった所見は指摘できなかった。したがって緊急透析導入が必要になるほど急激に腎機能が増悪した原因として、循環血液量の減少に伴い腎血流が低下し、腎前性腎不全をきたしたものと考えられる。

造血器腫瘍は一般的に抗腫瘍薬に対する感受性が高く、初回治療例、あるいは再発例であっても腫瘍量が多い場合には、急速な腫瘍の崩壊に伴う腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome)に対し十分な予防措置を行い、発症時には迅速に対応する必要がある。特に注意すべきは高尿酸血症および高カリウム血症であるが、予防として尿量を十分量(2,000~3,000ml/日程度)確保し、経時的に電解質や腎機能、DICの検査を行って合併の有無を確認する必要がある。本症例のように尿量が十分確保できない場合には透析も検討される。本症例では、プレドニゾロンの先行投与に引き続きCHOP療法を施行し、翌日に突然心室細動をきたした。後腹膜の粗大な腫瘍形成および節外への浸潤を認めており、腫瘍量は非常に多かったといえる。全身状態の急激な増悪を認めた原因として、腎不全のため利尿がほぼ得られていない状況での初回治療により、高度な腫瘍崩壊をきたした可能性もある。

【文献】

- 1) 東原正明、須永真司：血液内科クリニカルスタンダード、必携 ベッドサイドで必ず役立つ臨床血液学のエッセンス 第3版、文光堂、東京、2015 (163-188)
- 2) 日本血液学会、造血期腫瘍診療ガイドライン (2013年改訂版) <http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html>