

当センターにおける消化管濾胞性リンパ腫の 臨床病理学的検討

坂 暁子* 川崎 啓祐 蔵原 晃一
大城 由美** 米湊 健* 河内 修司
船田 摩央 岡本 康治 永田 豊
 湖上 忠彦

要 旨

消化管原発濾胞性リンパ腫の臨床病理学的特徴を明らかにするために、最近6年間に当センターで消化管原発濾胞性リンパ腫と診断した11例の臨床病理学的特徴を遡及的に検討した。診断時の11例の平均年齢は61.6歳(37~82歳)、男性6例、女性5例であった。病変の浸潤部位は十二指腸、空腸が9例(81.8%)と最も高頻度で、次いで回腸8例(72.7%)、大腸3例(27.3%)、胃1例(9.1%)の順であった。病変の肉眼形態は11例中10例(90.9%)がmultiple lymphomatous polyposis (MLP)型を呈していた。臨床病期はI期6例(54.5%)、II₁期2例(18.2%)、II₂期1例(9.1%)、IV期2例(18.2%)で、組織GradeはGrade1が6例(54.5%)、Grade2が5例(45.5%)で、Grade3の症例を認めなかった。t(14;18)(q32;q21)/IGH-BCL2転座は9例中8例(88.9%)例で陽性であった。治療内容はrituximab単独4例(36.4%)、rituximab併用化学療法4例(36.4%)、watch and wait3例(27.2%)であり、後にT細胞性リンパ腫の合併を認めた1例を除いた10例は全身状態良好に経過していた。

はじめに

濾胞性リンパ腫(Follicular lymphoma)は

胚中心細胞類似の小~中型B細胞と胚中心芽細胞類似の大型B細胞とが種々の割合で混合し、リンパ濾胞様結節を形成する悪性腫瘍であり¹⁾、本邦のリンパ腫の10~15%をしめる²⁾。

消化管原発リンパ腫はそのほとんどがB細胞性非ホジキンリンパ腫であり、mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)リンパ腫とびまん性大型B細胞性リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)で80~90%を占め^{3)~7)}、濾胞性リンパ腫は10%に満たないとされている^{3)~7)}。

消化管原発濾胞性リンパ腫は上部消化管内視鏡検査時に十二指腸第II部を中心に偶然発見される症例が多くみられていたが、近年の小腸カプセル内視鏡やバルーン内視鏡の普及によって小腸病変診断例の増加が指摘されている⁸⁾⁹⁾。

今回、我々は、消化管原発濾胞性リンパ腫症例の臨床的特徴を明らかにするために、近年、当センターで診断した濾胞性リンパ腫症例の内視鏡像や治療成績、予後を遡及的に検討したので報告する。

対象および方法

2005年6月~2011年6月までの6年間に当センターで消化管内視鏡検査を施行し、消化管原発濾胞

*松山赤十字病院 胃腸センター

**松山赤十字病院 病理部

性リンパ腫と診断した11例を対象とし、その臨床的特徴を遡及的に検討した。なお、病理組織診断は新WHO分類に基づき、また臨床病期はLugano国際分類に基づき検討した。また、全例で小腸X線造影、バルーン小腸内視鏡、カプセル小腸内視鏡のいずれかを施行し、全小腸を評価した。さらに、11例中9例でFISH (fluorescence in situ hybridization) により t(14;18)(q32;q21)/IGH-BCL2の有無を検索した。

結 果

1. 患者の内訳

診断時の平均年齢は61.6歳(37歳~82歳)であり、男性6例、女性5例であった。

2. 症状・診断契機 (Table 1)

臨床症状は腹部不快2例、発熱1例、食欲不振1例、無症状7例であり、無症状で発見される例が過半数を占めていた。診断契機は上部消化管内視鏡検査8例(72.7%)、大腸内視鏡検査2例(18.2%)、カプセル小腸内視鏡1例(9.1%)であった。

3. 消化管浸潤部位及び肉眼型 (Fig. 1)

消化管浸潤臓器は十二指腸、空腸が9例(81.8%)、回腸8例(72.7%)、大腸3例(27.3%)、胃1例(9.1%)であり、胃限局例0例(0%)、腸管限局例10例(90.9%)、胃腸併存例1例(9.1%)であった。消化管内視鏡での肉眼型は multiple lymphomatous polyposis (MLP) 型が9例(81.8%)と最も多く、隆起型1例(9.1%)、混合型1例(9.1%)

Table 1 臨床像1

症例	年齢	性	自覚症状	診断契機 となった病変部位	t(14;18)/ IGH-BCL2	組織grade	臨床病期 (Lugano国際分類)	FLIPI2
1	54	M	発熱	十二指腸	陽性	2	II 2	intermediate
2	71	M	なし	十二指腸	陽性	1	I	low
3	82	F	食欲不振	十二指腸	陽性	1	II 1	intermediate
4	48	M	なし	十二指腸	陽性	2	IV	intermediate
5	80	F	腹部不快	十二指腸	陽性	1	I	intermediate
6	74	M	腹部不快	十二指腸	陽性	1	IV	intermediate
7	39	F	なし	十二指腸	陽性	1	I	intermediate
8	49	M	なし	S状結腸	陰性	1	I	intermediate
9	62	F	なし	直腸	陽性	2	II 1	low
10	82	F	なし	空腸	未施行	1	I	intermediate
11	37	M	なし	十二指腸	未施行	1	I	low

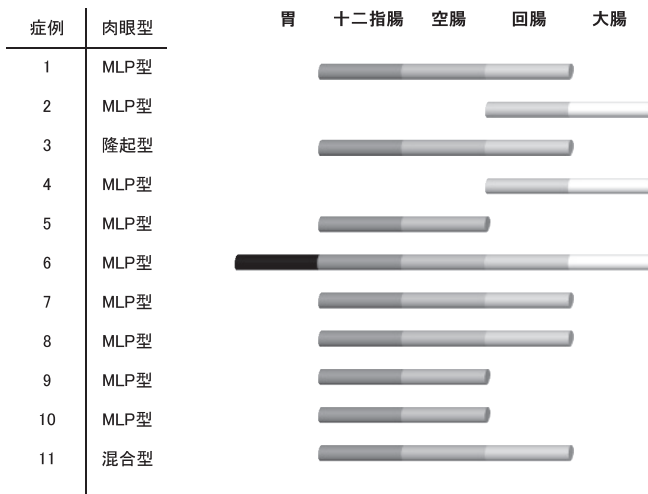


Fig. 1 肉眼型および浸潤部位

であった。

4. 組織 Grade, 臨床病期, FLIPI 2, t (14; 18) (q 32; q 21)/IGH-BCL 2 の有無 (Table 1)

新 WHO 分類に基づいた組織 Grade は Grade 1 が 6 例 (54.5%), Grade 2 が 5 例 (45.5%) で, Grade 3 の症例を認めなかった。臨床病期は I 期 6 例 (54.5%), II₁ 期 2 例 (18.2%), II₂ 期 1 例 (9.1%), IV 期 2 例 (18.2%) であった。

また予後を反映する FILPI 2 (Follicular lymphoma international prognostic index 2) では低リスク 3 例 (27.3%), 中リスク 8 例 (72.7%) であった。なお, 11 例中 9 例で FISH により t (14; 18) (q 32; q 21)/IGH-BCL 2 の有無を検索し, 8 例 (88.9%) で陽性であった。

5. 治療と経過・予後・観察期間 (Table 2)

対象 11 例全例が当センターないし当院内科で治療・経過観察されていた。観察期間は 3~54 ヶ月であり, 平均観察期間は 20 ヶ月であった。治療内容は rituximab 単独 4 例 (36.4%), rituximab 併用化学療法 4 例 (36.4%), watch and wait 3 例 (27.2%) であり, 臨床病期でみると I 期では 6 例中 1 例で rituximab 併用化学療法 (R-THP-COP 療法), 3 例で rituximab 単独で治療され, 2 例で経過観察 (watch and wait) されていた。II₁ 期では 2 例中, 1 例で R-THP-COP 療法, 1 例で watch and wait されていた。II₂ 期は 1 例のみであり, rituximab 単独で治療されていた。IV 期では 2 例とも R-THP-COP 療法で治療されていた。治療成績は rituximab を含む化学療法を施行した 8 例中 7 例 (87.5%) が完全寛解, 1 例 (12.5%) が部分寛解であった。し

かし, 臨床病期 II₂ 期であった 1 例が, rituximab 単独治療後に CR であったにもかかわらず, その後, 皮膚原発 T 細胞性リンパ腫の合併を認め, 多臓器不全で死亡した。

考 察

濾胞性リンパ腫は低悪性度リンパ腫の代表的なものである。その大部分はリンパ節性であるため¹⁰⁾, 以前には消化管病変として確認されることは稀であり, 濾胞性リンパ腫全体の 1~4% とされていた¹¹⁾。しかし, 上部消化管内視鏡検査の際に十二指腸病変を指摘される症例が増加し¹²⁾, 近年, 消化管リンパ腫に占める割合も増加傾向にあるとされている¹³⁾。当センターにおいても消化管原発濾胞性リンパ腫は消化管原発 B 細胞性リンパ腫の 17% を占めており, 10% に満たないとされている従来の報告と比較し高い結果であった。(Table 3)

さらに, 近年, 小腸バルーン内視鏡やカプセル小腸内視鏡の導入に伴い, 小腸病変が従来の報告以上に高頻度に存在する可能性が示唆されている¹²⁾。本検討では, 全例で小腸 X 線造影, バルーン小腸内視鏡, カプセル小腸内視鏡のいずれかを施行し, 11 例中 9 例 (81.8%) に空腸, 8 例 (72.7%) に回腸に病変を認めている。このように濾胞性リンパ腫は空腸や回腸にも病変が高率に存在することから, 本症の消化管病変を検索する際には小腸病変のスクリーニングが重要と考えられる。

内視鏡所見では十二指腸では白色調の小結節ないし顆粒状粘膜を呈するが³⁶⁾⁹⁾, 空腸・回腸では同様の所見に加え, 大小の多発小隆起が特徴的とされて

Table 2 臨床像 2

症例	臨床病期 (Lugano国際分類)	治療法	治療 効果	予後	観察期間(ヶ月)
1	II 2	rituximab	CR	死亡	8
2	I	R-THP-COP	CR	生存	54
3	II 1	watch and wait	NC	生存	7
4	IV	R-CHOP	CR	生存	9
5	I	watch and wait	NC	生存	36
6	IV	R-THP-COP	CR	生存	32
7	I	rituximab	CR	生存	29
8	I	rituximab	PR	生存	18
9	II 1	R-THP-COP	CR	生存	22
10	I	rituximab	CR	生存	4
11	I	watch and wait	NC	生存	3

Table 3 消化管原発濾胞性リンパ腫, MALT リンパ腫, DLBCL の臓器別組織分類

組織型	中村昌太郎、松本圭之、他、胃と腸 43:1067-1079, 2008			
	胃限局 [n=366](%)	腸管限局 [n=94](%)	胃腸併存 [n=12](%)	合計 [n=475](%)
Low-grade B-cell lymphoma				
Follicular lymphoma	16 (4)	14 (14)	2 (17)	32 (7)
MALT lymphoma	195 (52)	34 (35)	3 (25)	229 (48)
High-grade B-cell lymphoma				
DLBCL plus MALT lymphoma	57 (16)	22 (23)	4 (33)	83 (17)
DLBCL without MALT lymphoma	101 (28)	27 (28)	3 (25)	131 (28)

組織型	自験例：船田、蔵原、淵上、他、松山赤十字病院医学雑誌, 2010			
	胃限局 [n=42](%)	腸管限局 [n=16](%)	胃腸併存 [n=5](%)	合計 [n=63](%)
Low-grade B-cell lymphoma				
Follicular lymphoma	0 (0)	10 (63)	1 (20)	11 (17)
MALT lymphoma	25 (60)	1 (6)	2 (40)	28 (45)
High-grade B-cell lymphoma				
DLBCL	17 (40)	5 (31)	2 (40)	24 (38)

いる¹⁴⁾。本検討においても十二指腸病変は白色顆粒状であったが、空腸・回腸病変は周囲粘膜と同色調の小隆起の集簇を呈しており、リンパ濾胞過形成との鑑別を要すると考えられた。また、全周性狭窄型の潰瘍を呈した症例¹⁵⁾や色調が周囲健常粘膜と同様で芋虫状の隆起を呈した回腸原発濾胞性リンパ腫の報告¹⁶⁾もあり、消化管原発濾胞性リンパ腫は病変部位や症例によっては形態が多彩である。

本症の治療は、標準的治療が確立されていないのが現状であるが、病期に応じた治療法を選択している施設が多く、限局型では watch and wait, 放射線療法, rituximab 単独投与, また進行例では R-CHOP 療法や R-THP-COP 療法などの化学療法が考慮される¹⁷⁾。

Advani ら¹⁸⁾は限局期濾胞性リンパ腫を無治療で経過観察し、病勢の進行、全身症状の出現、貧血・血小板減少が認められれば治療を開始する“watch and wait”により 10 年生存率 85%, 20 年生存率 22% の成績が得られ、初期治療として放射線照射を実施した群に劣らない結果であったと報告している。また、現時点で限局期に対して放射線療法より rituximab を併用した化学療法が優れているというエビデンスはなく¹⁹⁾、最近では限局期に対しては watch and wait を行う施設が増加している。

本検討においては、原則的に I 期においては rituximab 単独投与, II 期以上においては rituximab を併用した化学療法を施行し、8 例中 7 例 (87.5%)

が完全寛解, 1 例 (12.5%) が部分寛解であった。また, watch and wait を行った症例は 3 例であり, そのうちわけは 2 例が I 期, 1 例が II₁ 期であったが, いずれも不変で, 進行した症例は認めなかった。

本症の予後因子として現在, 年齢, Hb 値, 血清 β 2-ミクログロブリン値, 骨髄浸潤, 最大リンパ節の径にて判定される FILPI 2 が一般的に用いられているが, 最近, 本邦の多施設検討において, 十二指腸第 II 部に病変を有することが予後良好因子であるとの報告もなされており²⁰⁾、今後さらなる症例の蓄積, 検討が必要と考えられた。

結 語

消化管原発濾胞性リンパ腫と診断した 11 例の臨床的特徴を検討した。11 例中 7 例 (63.6%) が上部消化管内視鏡検査でみられた十二指腸病変を診断契機としていた。11 例中 9 例 (81.8%) に小腸病変を認めたことから, バルーン内視鏡やカプセル内視鏡による小腸精査が本症の浸潤範囲診断に重要と考えた。

文 献

- 1) 二村 聡ほか：濾胞性リンパ腫—その今日的な理解と病理診断を中心に。胃と腸 43：1019-1030, 2008。
- 2) 堀田知光：Follicular lymphoma に対する治療の現状。堀田知光（編著）。B 細胞非ホジキンリンパ腫治療のストラテジー, 先端医学社, 130-133, 2003。

- 3) Radaszkiewicz T. *et al.* : Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue : factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* **102** : 1628-1638, 1992.
- 4) d'Amore F. *et al.* : Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract : a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis. Danish Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* **12** : 1673-1684, 1994.
- 5) Liang R. *et al.* : Prognostic factors for primary gastrointestinal lymphoma. *Hematol Oncol* **13** : 153-163, 1995.
- 6) Yoshino T. *et al.* : Increased incidence of follicular lymphoma of duodenum. *Am J Surg Pathol* **24** : 688-693, 2000.
- 7) Nakamura S. *et al.* : Primary gastrointestinal lymphoma in japan : a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trend. *Cancer* **97** : 2462-2473, 2003.
- 8) Nakamura S. *et al.* : Endoscopic feature of intestinal follicular lymphoma : the value of double-balloon enteroscopy. *Endoscopy* **39** (Suppl 1) : E 26-E 27, 2007.
- 9) Kodama M. *et al.* : Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract : a retrospective case series. *Endoscopy* **40** : 343-346, 2008.
- 10) The Non Hodgkin's Lymphoma Classification Project : A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* **89** : 3909-3918, 1997.
- 11) Nadal E. *et al.* : Primary follicular lymphoma arising in the ampulla of Vater. *Ann Hematol* **81** : 228-231, 2002.
- 12) 盛一健太郎ほか : 消化管 Follicular lymphoma の特徴 : 臨床の立場から - X線を中心に. *胃と腸* **43** : 1047-1057, 2008.
- 13) 吉野 正ほか : 消化管濾胞性リンパ腫 - 特に十二指腸症例の臨床病理学的特徴. *胃と腸* **43** : 1039-1046, 2008.
- 14) 中村昌太郎ほか : 濾胞性リンパ腫の臨床的特徴 - MALTリンパ腫および DIBCL との比較. *胃と腸* **43** : 1067-1079, 2008.
- 15) 深水理恵子ほか : 抗 CD 20 モノクローナル抗体の単独投与が有効であった全周性狭窄型十二指腸原発 follicular lymphoma の 1 例. *胃と腸* **41** : 378-385, 2006.
- 16) 石川茂直ほか : 早期診断し, Rituximab と CHOP 併用療法が奏功した回腸原発 Follicular lymphoma の 1 例. *Gastroenterol Endosc* **47** : 2405-2411, 2005.
- 17) 船田摩央ほか : 当センターにおける消化管原発悪性リンパ腫の検討. *松山赤十字病院医学雑誌* **35** : 1-10, 2010.
- 18) Advani R. *et al.* : Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma : long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol* **22** : 1454-1459, 2004.
- 19) 渡部則彦ほか : 消化管 follicular lymphoma の治療方針 - 私はこう考える. *胃と腸* **43** : 1085-1089, 2008.
- 20) Takata K. *et al.* : Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity : A multicenter, retrospective analysis in Japan. *Cancer Sci* **102** : 1532-1536, 2011.

Clinicopathological features of gastrointestinal follicular lymphomas

Akiko SAKA*, Keisuke KAWASAKI, Koichi KURAHARA, Yumi OSHIRO**, Ken KOMINATO*,
Shuji KOCHI, Mao FUNATA, Yasuharu OKAMOTO, Yutaka NAGATA and Tadahiko FUCHIGAMI

*Division of Gastroenterology, Matsuyama Red Cross Hospital

**Division of Pathology, Matsuyama Red Cross Hospital

To determine the clinicopathological features of gastrointestinal follicular lymphoma, we reviewed 11 subjects. The 11 patients were 6 men and 5 women with an average age of 61.6 years. The sites of gastrointestinal involvement were the duodenum (81.8%), jejunum (81.8%), ileum (72.7%), colorectum (27.3%), and stomach (9.1%). Among the various macroscopic types, the lymphomatous polyposis type was the most frequent in this study (90.9%). According to the Lugano classification, the clinical stages were as follows; stage I in 6 patients (54.5%), II₁ in 2 patients (18.2%), II₂ in 1 patient (9.1%), and IV in 2 patients (18.2%). Histologically, all tumors were found to be grade 1 or 2. Translocation of t (14; 18)/IgH-BCL 2 was positive in 8 (88.9%) of 9 cases. 8 patients received chemotherapy, and 3 patients were treated with the watch and wait strategy. All of the patients have a good prognosis subsequently.