

当センターにおける消化管原発悪性リンパ腫の検討

| | | |
|--------|----------|-----------|
| 船田 摩央* | 蔵原 晃一 | 大城 由美** |
| 堺 勇二* | 米湊 健 | 古賀 千晶 |
| 阿部 光市 | 川崎 啓祐 | 大津 健聖 |
| 鷲尾 恵万 | 藤崎 智明*** | 高橋 郁雄**** |
| 瀧上 忠彦* | | |

要 旨

最近5年10ヶ月に当センターで消化管原発悪性リンパ腫と診断した62例の臨床像を検討した。62例の診断時平均年齢は66.9歳(33歳~91歳)で男性34例,女性28例であった。62例を浸潤臓器別に分類すると胃限局例が42例(67.7%),腸管限局例15例(24.2%),胃腸併存例5例(8.1%)であった。また組織分類ではMALTリンパ腫28例(45.2%),びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)24例(38.7%),濾胞性リンパ腫9例(14.5%),T細胞性リンパ腫1例(1.6%)であった。治療はMALTリンパ腫では*H. pylori*除菌療法が,DLBCLおよび濾胞性リンパ腫では化学療法が多く選択されており,手術例はDLBCL2例(胃1例,大腸1例)のみであった。死亡例は未治療例2例を含む3例のみであり予後は概して良好であった。

はじめに

消化管原発悪性リンパ腫の大部分を占めるMALTリンパ腫やDLBCLに対して,以前には,外科的切除を中心とした治療が各施設で行われていたが,近年*H. pylori*除菌療法やキメラ

型CD20モノクローナル抗体であるrituximabの有効性が報告され,内科的治療が中心となりつつある^{1),2)}。また消化管濾胞性リンパ腫は,従来,十二指腸が好発部位とされていたが,近年の小腸カプセル内視鏡やバルーン小腸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³⁾⁻⁵⁾。

今回我々は,近年,当センターで診断した消化管原発悪性リンパ腫症例の臨床像を明らかにするために,その治療成績や予後を含め週及的に検討したので報告する。

対象および方法

2004年7月から2010年5月までの5年10ヶ月間に,当センターで消化管内視鏡検査を施行して消化管原発悪性リンパ腫と診断した62例を対象として,その臨床像を週及的に検討した。病理組織学的診断は内視鏡施行時に採取した生検標本ないし手術標本の病理組織学的所見を新WHO分類に従って分類,診断した。また臨床病期にはLugano国際分類を用いた。

*松山赤十字病院 胃腸センター

**松山赤十字病院 病理診断科

***松山赤十字病院 内科

****松山赤十字病院 外科

結 果

1. 消化管悪性リンパ腫 62 例の内訳 (Table 1)

消化管悪性リンパ腫 62 例の年齢は 33 歳から 91 歳までの平均 66.9 歳で、男性が 34 例 (54.8%)、女性 28 例 (45.2%) であった。62 例を病理組織学的に分類すると、62 例中 61 例 (98.4%) が B 細胞性リンパ腫で、その内訳は MALT リンパ腫 28 例 (45.2%)、DLBCL 24 例 (38.7%)、濾胞性リンパ腫 9 例 (14.5%) であった。また T 細胞性リンパ腫を 1 例 (1.6%) 認めた。浸潤臓器で分類すると胃限局例 42 例 (67.7%)、腸管限局例 15 例 (24.2%)、胃腸併存例 5 例 (8.1%) であった。

以下に胃悪性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、腸管悪性リンパ腫について各々、結果をまとめる。

2. 胃悪性リンパ腫

胃悪性リンパ腫 42 例の平均年齢は 66.1 歳で男性 22 例、女性 20 例であった。また病理組織学的には MALT リンパ腫 25 例、DLBCL 17 例に分類された。*H. pylori* 感染は MALT リンパ腫では 25 例中 23 例 (92.0%) が陽性であり、DLBCL では不明であった 6 例を除くと 11 例中 8 例 (72.7%) で陽性であった。肉眼型は八尾らの分類⁶⁾に従うと MALT リンパ腫では表層型が 24 例 (96.0%) を占め、胃炎類似型 18 例、早期胃癌類似型 6 例に分類された (Fig. 1)。また DLBCL では隆起型が 16 例 (94.1%) を占めていた。臨床病期は MALT リンパ腫では I 期 23 例 (92.0%)、II₁ 期 1 例 (4.0%)、IV 期 1 例 (4.0%) であり、DLBCL では I 期 6 例 (35.3%)、II₁ 期 3 例 (17.6%)、II₂ 期 2 例 (11.8%)、IV 期 5

Table 1 消化管悪性リンパ腫 62 例の病理組織所見ならびに病変部位

| | 胃限局 (42例) | 腸管限局 (15例) | 胃腸併存 (5例) | 計 (62例) |
|----------|--------------|---------------|--------------|------------|
| B細胞性リンパ腫 | | | | |
| MALTリンパ腫 | 25 | 1 | 2 | 28(45.2%) |
| DLBCL | 17 | 5 | 2 | 24(38.7%) |
| 濾胞性リンパ腫 | 0 | 8 | 1 | 9(14.5%) |
| T細胞性リンパ腫 | 0 | 1 | 0 | 1(1.6%) |

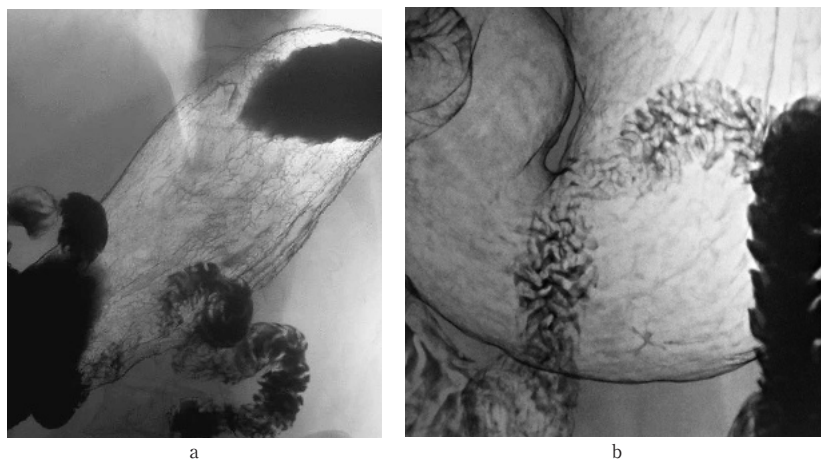


Fig. 1 胃 MALT リンパ腫の X 線像

a : 50 歳代女性 胃炎類似型

b : 60 歳代男性 早期胃癌類似型

例 (29.4%), 不明1例 (5.9%) であった。

治療は MALT リンパ腫では初期治療として全例に *H. pylori* 除菌療法が施行されており, rituximab が8例, 化学療法が3例, 放射線療法が1例で併用されていた (Table 2)。また DLBCL では当院で治療を行った15例中, 内科的治療を行った14例全例に rituximab が使用され, 14例中13例で化学療法が行われていた。放射線療法は5例で併用され, 1例で外科的切除術が施行されていた。また *H. pylori* 陽性例は全例で除菌療法が施行されていた (Table 2)。治療経過は MALT リンパ腫では当院で治療を行った22例中, 19例 (86.3%) が complete remission (CR), 3例 (13.6%) が partial remission (PR) であった。再発例1例は追加治療で CR に至っており死亡例は無かった。DLBCL では当院で治療を行った15例中, 12例 (80.0%) が CR, 1例 (6.7%) が progressive disease (PD) であり残り2例の経

過は不明であった。再発例は2例認め, うち1例は追加治療で CR に至ったが残り1例の経過は不明であった。また死亡例は2例認めた。MALT リンパ腫, DLBCL 共に治療による重篤な合併症は見られなかった。

3. 濾胞性リンパ腫 (Table 3)

濾胞性リンパ腫9例の平均年齢は62.1歳で男性5例 (55.6%), 女性4例 (44.4%) であった。濾胞性リンパ腫や DLBCL など B 細胞性リンパ腫に特徴的な IgH-bcl 2 t (14; 18) 転座は9例全例陽性で, 組織 grade は Grade 1 が6例, Grade 2 が3例を占めていた。臨床病期は I 期4例 (44.4%), II₁ 期2例 (22.2%), II₂ 期1例 (11.1%), IV 期2例 (22.2%) に分類された。また濾胞性リンパ腫国際予後指標 (FLIPI) は high 1例, low 8例だった。浸潤臓器は小腸8例, 十二指腸7例, 大腸3例であり胃に病変を認めたのは1例のみであった。治療は

Table 2 胃悪性リンパ腫の治療

| | MALTリンパ腫 (25例) | DLBCL (15例) |
|---------------------------------------|-------------------|----------------|
| HP除菌単独 | 16 | 0 |
| HP除菌+rituximab | 1 | 0 |
| HP除菌+radiation | 1 | 0 |
| HP除菌+rituximab+radiation | 3 | 1 |
| HP除菌+rituximab/chemotherapy | 3 | 4 |
| HP除菌+rituximab/chemotherapy+radiation | 0 | 3 |
| rituximab単独 | 1 | 1 |
| rituximab/chemotherapy | 0 | 4 |
| rituximab/chemotherapy+radiation | 0 | 2 |
| 外科的切除 | 0 | 1 |

Table 3 濾胞性リンパ腫9例の臨床像

| 症例 | 年齢 | 性 | t(14;18)/IGH-BCL2 | 組織grade | 臨床病期 | FLIPI |
|----|----|---|-------------------|---------|-----------------|-------|
| 1 | 54 | M | 陽性 | 2 | II ₂ | low |
| 2 | 71 | M | 陽性 | 1 | I | low |
| 3 | 82 | F | 陽性 | 1 | II ₁ | low |
| 4 | 48 | M | 陽性 | 2 | IV | low |
| 5 | 80 | F | 陽性 | 1 | I | low |
| 6 | 74 | M | 陽性 | 1 | IV | high |
| 7 | 39 | F | 陽性 | 1 | I | low |
| 8 | 49 | M | 陽性 | 1 | I | low |
| 9 | 62 | F | 陽性 | 2 | II ₁ | low |

rituximab単独が3例, rituximab併用化学療法4例で残り2例はwatch and waitを選択した. watch and waitを除く7例の治療効果はCR6例, PR1例であった. また死亡例はなかった.

4. 腸管悪性リンパ腫 (濾胞性リンパ腫を除く)

濾胞性リンパ腫を除く腸管悪性リンパ腫は7例であり, 組織分類別ではDLBCL5例, MALTリンパ腫1例, T細胞性リンパ腫1例であった. DLBCL5例は平均年齢73.2歳で男性が4例, 女性が1例であり, 病期分類はI期1例(20.0%), II₂期2例(40.0%), IV期2例(40.0%)であった. 治療は4例でrituximab併用化学療法, 1例で手術ならびに化学療法が行われ, 4例でCRが得られたが死亡例を1例認めた. MALTリンパ腫の症例は80歳男性で病期分類はI期でありrituximab単独投与でCRが得られた. またT細胞性リンパ腫の症例は85歳男性で病期分類はII₂期であったが, 年齢と全身状態を考慮しbest supportive careを選択し診断から約1ヶ月で死亡した.

考 察

消化管原発悪性リンパ腫はnon-Hodgkinリンパ腫の約10%を占めている⁷⁾. 消化管悪性リンパ腫は消化管原発と多臓器におよぶ転移としての腸管腫瘍に分けられるが, 消化管原発の診断基準の一つとしてDawsonらの基準(①胸部X線で異常が無い②肝脾腫が無い③表在リンパ節, 縦隔リンパ節の腫大が無い④末梢血液所見に異常がない⑤腫瘍が腸管及びその流域リンパ節に限局している)がある⁸⁾. 消化管原発悪性リンパ腫は組織学的にB細胞性リンパ腫とT細胞性リンパ腫に分類され, そのほとんどがB細胞性リンパ腫でありその中でもMALTリンパ腫とDLBCLで全体の80~90%とされているが, 本検討においてもほぼ同様の結果であった. 濾胞性リンパ腫は本検討において消化管原発リンパ腫の14.5%を占めており約1~7%とするこれまでの報告と比較高い結果であった^{4), 9), 10)}.

治療に関してはMALTリンパ腫において胃原発例では*H. pylori*除菌療法が第一選択とされており本検討でも*H. pylori*陰性例を含め全例で除菌療法

が施行されていた. 二次治療としては化学療法, 放射線療法, 外科的切除が各施設で行われているが, 近年はrituximabの有用性も報告されており^{1), 2)}当施設でも二次治療を要した9例中8例でrituximabが使用されていた. 一方大腸MALTリンパ腫では治療方針のコンセンサスが得られておらず, 本検討での1例に関してはrituximab単独投与をおこなった. 次にDLBCLではrituximab併用化学療法(R-CHOP)が標準的治療であり¹¹⁾, 今回の検討でも胃限局例の15例中13例, 腸管限局例の5例中4例でR-CHOPが選択されていた. また*H. pylori*除菌療法の有用性がDLBCLでも報告されているが, 今回*H. pylori*陽性が確認できた7例では全例除菌療法が施行されていた. 濾胞性リンパ腫の治療法に関して確立されたものは無いが, 限局期では放射線療法や, rituximab単独投与, また進行期ではR-CHOP療法などの化学療法が多く行われている. また限局期においては慎重な経過観察いわゆるwatch and waitが選択される事も多い. このように消化管原発悪性リンパ腫では内科的治療が中心になっており, 手術適応は穿孔例や出血例に限られてきている¹²⁾. 今回の検討において死亡例は62例中未治療の2例を含めて3例のみであり予後は比較的良好であった. しかし, 大腸悪性リンパ腫の予後は大腸癌と比較して不良との報告もあり, さらなる症例の蓄積が必要と考えられた. 今後*H. pylori*感染率の低下が罹患率に及ぼす影響やPET-CTや小腸カプセル内視鏡, 小腸バルーン内視鏡の発展が病変の分布に及ぼす影響についても着目し検討する必要がある.

おわりに

消化管原発悪性リンパ腫62例の内訳はMALTリンパ腫が28例, DLBCLが24例, 濾胞性リンパ腫が9例, T細胞性リンパ腫が1例であり, 治療はMALTリンパ腫では*H. pylori*除菌療法が, DLBCLおよび濾胞性リンパ腫では化学療法が多く選択され, 非外科的治療例が大部分を占めていた. 予後は概して良好であったが, 更なる多数例, 長期間の検討を要する.

文 献

- 1) Martinelli G. *et al.*: Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy. *J. Clin. Oncol.*, **23**: 1979-1983, 2005.
- 2) Coiffier B.: State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, **23**: 6387-6393, 2005.
- 3) Damaj G. *et al.*: Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review. *Ann Oncol.*, **14**: 623-629, 2003.
- 4) Yoshino T. *et al.*: Increased incidence of follicular lymphoma in the duodenum. *Am. J. Surg. Pathol.*, **24**: 688-693, 2000.
- 5) 金子靖典ほか: 消化管 follicular lymphoma の特徴. *胃と腸* **43**: 1059-1066, 2008.
- 6) 八尾恒良: 「胃悪性リンパ腫」特集に当たって—臨床面から. *胃と腸* **15**: 903-908, 1980.
- 7) 中村常哉ほか: 血液内科以外で見つかる悪性リンパ腫—消化管—. *内科* **96**: 294-298, 2005.
- 8) Dawson IMP. *et al.*: Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract; report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br. J. surg.*, **49**: 80-89, 1961.
- 9) David PL. *et al.*: Follicular lymphomas of the gastrointestinal tract: Pathologic features in 31 cases and bcl-2 oncogenic protein expression. *Am. J. Pathol.*, **140**: 1327-1335, 1992.
- 10) Nakamura S. *et al.*: Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer* **97**: 2462-2473, 2003.
- 11) Coiffier B. *et al.*: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Eng. J. Med.*, **346**: 235-242, 2002.
- 12) NCCN clinical practice guidelines in oncology, 2008.
<http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp>

Clinical features of primary gastrointestinal lymphoma

Mao FUNATA*, Koichi KURAHARA, Yumi OSHIRO**, Yuji SAKAI*, Ken KOMINATO,
Chiaki KOGA, Koichi ABE, Keisuke KAWASAKI, Kensei OTSU, Ema WASIO,
Tomoaki FUJISAKI***, Ikuo TAKAHASHI**** and Tadahiko FUCHIGAMI*

*Division of Gastroenterology, Matsuyama Red Cross Hospital

**Division of Pathology, Matsuyama Red Cross Hospital

***Division of Internal Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

****Division of Surgery, Matsuyama Red Cross Hospital

To determine the clinical features of primary gastrointestinal lymphoma, we recently reviewed 62 subjects with lymphoma during a 5 year and 10 month period. The patients were 34 men and 28 women with an average age of 66.9 years, 62 cases were comprised of 28 patients with MALT lymphoma, 24 patients with diffuse large B-cell lymphoma, 9 patients with follicular lymphoma, and one patient with T-cell lymphoma. The patients with MALT lymphoma mostly received *H. pylori* eradication, and the patients with large B-cell lymphoma or with follicular lymphoma mostly received chemotherapy. The patients with gastrointestinal lymphoma at our institute have a good prognosis.