

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

中村 公彦 中山 隆盛 田口 淳¹⁾ 笠原 正男²⁾
 小林 純子 熱田 幸司 安藤 崇史 宮部 理香
 白石 好 磯部 潔

静岡赤十字病院 外科

1) 静岡赤十字病院 血液内科

2) 静岡赤十字病院 病理診断科

要旨： 単形成上皮向性腸管T細胞リンパ腫 (MEITL) は2016年の世界保健機関 (World Health Organization : WHO) で新たに定義されたまれな消化管原発悪性リンパ腫である。今回我々は小腸穿孔をきたしたMEITLの1例を経験したので報告する。症例は50歳代、女性。貧血の精査目的で施行した上部消化管内視鏡検査および下部消化管内視鏡検査でMEITLと診断された。貧血の発症より4か月後に化学療法を開始したが、その5日後に腹痛を訴えた。腹部Computed Tomography (以下CT) 検査でfree airを認め、消化管穿孔がうたがわれたため緊急手術を行った。開腹時、バウヒン弁から口側30cmの回腸に穿孔部を認め、小腸部分切除術を施行した。術後に化学療法を再開したが、十二指腸MEITLによる閉塞性黄疸を術後1か月に発症した。化学療法を変更するも奏功せず、術後2か月に呼吸不全をきたし原病死した。消化管原発悪性リンパ腫は、緊急手術ではじめて診断されることも多く、さらに緊急手術例の予後がきわめて不良であることが報告されている。MEITLに対する早期診断および集学的治療の確立が望まれる。

Key words： MEITL, EATL, 穿孔, 化学療法, 小腸

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、2016年の世界保健機関 (World Health Organization : WHO) で新たに定義された消化管原発悪性リンパ腫である。腸管上皮細胞間リンパ球から発生する悪性リンパ腫であり、腸管に病変を呈する細胞傷害性T細胞の節外性リンパ腫である。元来2001年のWHO分類で、成熟T細胞およびNK細胞腫瘍としてEnteropathy-type T-cell lymphoma : ETLが定義された。2008年にはEnteropathy associated T-cell lymphoma : EATL (2008年) と名称変更され、さらにI型とII型に分類された。2016年には、EATL I型がEATL, EATL II型がMEITLに改訂

された¹⁾。本文ではEATL I型がEATLに改訂されたため、改定後のEATLをEATL (2016) と表記し区別した。

II. 症例

患者：50歳代、女性

主訴：特になし

既往歴：30歳代、卵巣嚢腫手術

現病歴：左大腿骨骨折の治療中に、貧血の増悪を認め、上部消化管内視鏡検査を施行した。十二指腸潰瘍を認め、その生検で悪性リンパ腫と診断された。

入院時現症：心拍数96回/分、血圧113/74mmHg、体温37.5℃、身長149.3cm/体重29.8kg

腹部所見：特になし。

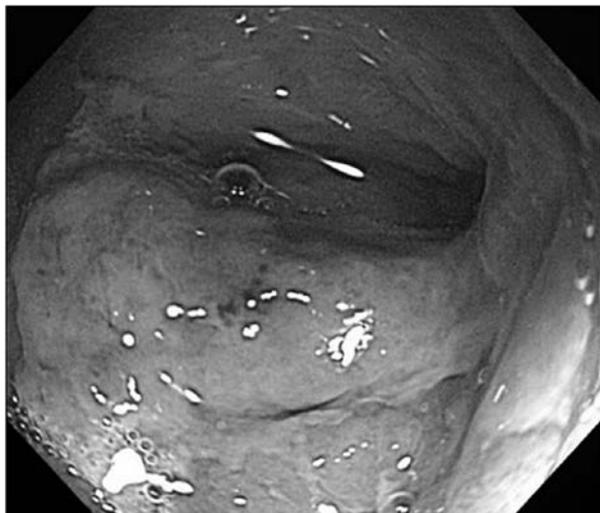


Fig.1 上部消化管内視鏡検査での十二指腸球部の所見

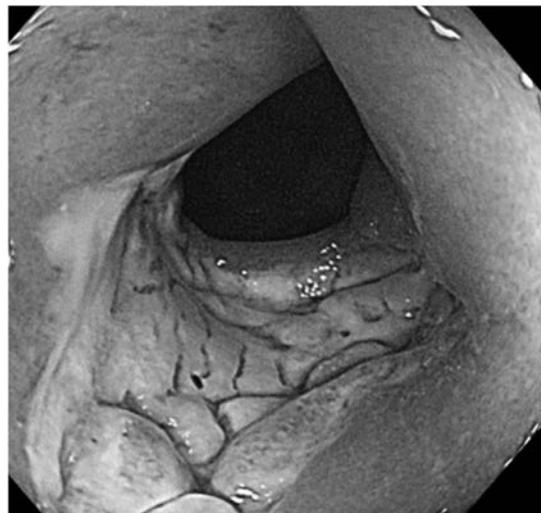


Fig.2 下部消化管内視鏡検査での下行結腸の所見

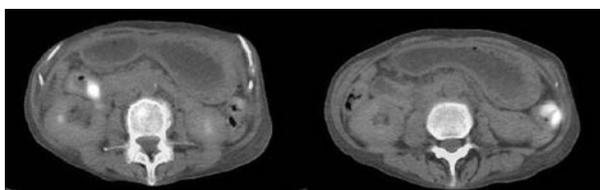


Fig.3 十二指腸及び下行結腸のPET-CT所見



Fig.4 穿孔時のCT所見

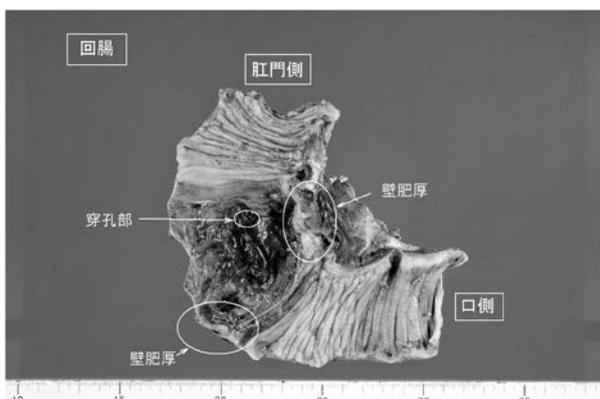


Fig.5 穿孔時の摘出標本

血液検査所見：WBC 6960/ μ L（好中球76.5%，リンパ球10.5%，単球8.0%，好酸球1.0%，好塩基球0%），RBC 378×10^4 / μ L，Hb 9.1g/dL，Plt 86.7×10^4 / μ L，TP 4.8g/dL，Alb 1.5g/dL，CRP 1.35mg/dL

上部消化管内視鏡検査：前医で施行。十二指腸球部から下行脚にかけて全周性に周堤を伴う不整な潰瘍性病変を認めた。生検でMEITLと診断された (Fig.1)。

下部消化管内視鏡検査：下行結腸に全周性の白色

化した亀の甲羅状に変化した粘膜を認めた。生検結果はMEITLであった (Fig.2)。

PET-CT検査：十二指腸下行脚 (SUVmax = 4.56)，下行結腸 (SUVmax = 4.48) に限局性の集積を認めた (Fig.3)。

経過：貧血の発症より4か月後にMEITLに対しESHAP療法 (Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine, Cisplatin) を開始した。その5日後に腹痛が出現し，腹部CTでfree airを認め，緊急手術を要した (Fig.4)。

手術所見：腹腔内には胆汁性腹水が約2600ml貯留していた。膿苔が腹腔内全領域に付着しており，腹膜，大網，消化管壁の炎症性浮腫を認めた。Treitz靱帯から肛門側170cm，パウヒン弁から口側30cmの回腸に約1cmの瘻孔があった。穿孔部と

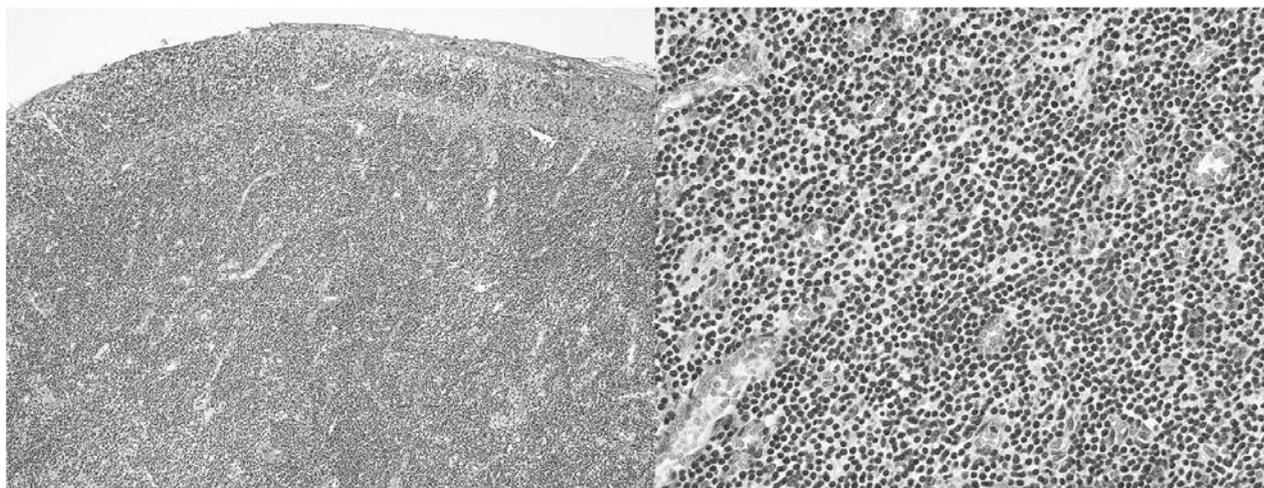


Fig.6 摘出標本の病理組織 (左: HE染色 100倍, 右: HE染色 400倍)

診断し、小腸部分切除を施行した。

摘出標本: 全周性潰瘍 (92×70mm) を認め、最深部に瘻孔 (7mm) を認めた。潰瘍の周堤は肥厚していた (Fig.5)。

病理組織学的所見: 潰瘍は既存の組織構造が崩壊し、全層にわたって出血および壊死を認めた。円形の核をもつ小型～中型の異型リンパ球がびまん性に浸潤していた (Fig.5)。免疫染色はCD3 (+), CD4 (-), CD5 (+), CD8 (+), CD10 (-), CD20 (-), CD34 (-), CD79a (-), CD138 (-), bcl-2 (+), cyclind-1 (-), MPO (-), CD30 (-), CD56 (-), Ki-67 Lowであった (Fig.6)。

術後経過: 十二指腸MEITLによる閉塞性黄疸を術後1か月に発症した。化学療法を変更しHyper-CVAD (Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycin, Dexamethasone) 療法, 続いてMA (Methotrexate, Cytarabine) 療法を施行した。閉塞性黄疸は一時的に改善したものの、術後2か月に呼吸不全をきたし原病死となった。

Ⅲ. 考 察

EATLの発症頻度は、全悪性リンパ腫の0.25%、消化管原発悪性リンパ腫の5%と報告されている^{2,3)}。MEITLは北アメリカ/ヨーロッパでEATLの10~20%であり、アジア人で78%と報告されている⁴⁾。EATL (2016) の病理組織学的所見は楕円～多型性の核をもつ大型の腫瘍細胞からなる腫

Table.1 EATL (2016) とMEITLの比較

	EATL (2016)	MEITL
年齢	60歳代	60歳代に多いが若い例も多い
頻度	80~90%	10~20%
分布	北アメリカ, ヨーロッパに多い	アジア人やヒスパニック系に多い
Celiac病との関連	多い	少ない
病理組織学的特徴	楕円～多型性の核をもつ大型の腫瘍細胞	円形の核をもつ小型～中型の腫瘍細胞
免疫学的特徴	CD8-/+, CD30-/+, CD56-, CD103+, TCR- $\alpha\beta$ +>TCR- $\gamma\delta$ + HLA-DQ2/-DQ8との関連90%以上	CD8+, CD30-/+, CD56+, MATK+, TCR- $\gamma\delta$ +> TCR- $\alpha\beta$ HLA-DQ2/-DQ8との関連30~40%
分子生物学的特徴	1qと5qの獲得が多い	MYCの獲得が多い

瘍を形成し、多くはCeliac病などの消化器疾患を背景とする。MEITLは円形の核をもつ小型～中型の腫瘍細胞からなり、限局性で潰瘍を伴う腫瘍を形成する^{4,5)}。多くのEATL (2016) がCD8陰性、CD56陰性、CD103陽性、CD30陽性、TCR- $\alpha\beta$ 陽性である (Table.1)⁵⁾。MEITLはCD8陽性、CD56陽性、Megakaryocyte-associated tyrosine kinase: MATK陽性、TCR- $\gamma\delta$ 陽性である^{4,5)}。自験例では炎症性の消化器症状がなく、総合的にMEITLと診断した。

Dawsonは消化管原発悪性リンパ腫の診断基準をはじめて提唱した (Table.2)⁶⁾。Dawsonは消化管原発悪性リンパ腫を所属リンパ節までに限定した。一方、Lewinは消化管に主腫瘍が存在するもの、またはそれによる消化管症

Table.2 消化管原発悪性リンパ腫 Dawsonの診断基準

① 表在リンパ節腫大がない
② 胸部単純X線検査で縦隔リンパ節腫大がない
③ 末梢血液検査で白血化がない
④ 消化管病変が主体で転移は所属リンパ節に局限している
⑤ 肝臓、脾臓に腫瘍を認めない
5項目全てを認める場合、消化管原発悪性リンパ腫と診断

状が存在するもの⁷⁾と拡大した。森は主病巣が腸管にあり多臓器にはまったく病巣のないもの、あるいは多臓器に腫瘍があってもその大きさが腸病変に比較して小さいもの⁸⁾とした。自験例ではDawsonの基準の5項目中4項目を満たし、Lewinおよび森の基準をすべて満たした。

EATLは画像上で軽微な変化が多いため診断が容易ではないが、CTの特徴的所見として小腸壁の全周性肥厚、全層性の血流障害があると報告されている⁹⁾。小腸X線所見の特徴は、連続性の粗造な小腸粘膜、肥厚したKerckring 皺襞と報告されている¹⁰⁾。内視鏡所見では小腸粘膜の浮腫、微細顆粒状の粘膜と報告されている¹¹⁾。自験例の内視鏡所見では、十二指腸に血流障害によると思われる浮腫性粘膜と全周性潰瘍が認められ、下行結腸に白色の全周性肥厚性粘膜を認めた。病理肉眼分類は、Woodの分類が一般的に用いられ、① polypoid type, ② ulcerative type, ③ aneurysmal type, ④ constrictive typeに分類され、自験例の小腸病変は①であった¹²⁾。臨床病期分類は、Lugano国際会議分類が用いられることが多く、自験例はIIEであった (Table.3)^{13,14)}。

消化管原発悪性リンパ腫の主体治療は化学療法である。導入療法としてCHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone) 療法が選択されることが多く、寛解例では造血幹細胞移植併用化学療法が施行されている。再発・難治例に対してはICE (Ifosfamide, Cisplatin, Etoposide), ESHAP, GemOx (Gemcitabine, Oxaliplatin), GDP (Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin) 療法が選択される。外科治療の選択に対してはNaqvi分類が有用であり、I・IIであれば広範囲腸管切除とリンパ節郭清が推奨されている。自験例はIIIであり、症状あ

Table.3 Lugano国際会議分類による消化管原発悪性リンパ腫の臨床病期分類

Stage I	消化管に局限かつ漿膜浸潤なし 単発または多発 (非連続性)
Stage II	消化管の原発部位から腫瘍が腹腔内へ進展、リンパ節浸潤 II 1: 所属リンパ節に浸潤 II 2: 遠隔リンパ節に浸潤
Stage IIE	漿膜浸潤を伴って隣接臓器へ浸潤
Stage IV	広範な節外臓器への播種または横隔膜を越えたリンパ節に浸潤

Table.4 Naqviの病期分類

Stage I	リンパ節浸潤を伴わない消化管に局限した単発性病変
Stage II	穿孔または腹膜炎を伴わず、リンパ節浸潤を伴った消化管に局限した単発性病変
Stage III	穿孔または腹膜炎にかかわらず、隣接臓器に浸潤した病変
Stage IV	遠隔転移を伴う病変

れば姑息的手術の適応であった (Table.4)¹⁵⁻¹⁷⁾。EATLで抗CD20モノクローナル抗体 (rituximab) が著効した報告もされており、治療法の選択においてCD20検索は有用と考えられた。自験例はCD20陰性であった。

消化管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をきたす症例も増加しており、その穿孔頻度は3~5%と報告されている。穿孔の要因は、①化学療法が奏功し腫瘍の縮小に伴う壁の菲薄化や腫瘍自体の壊死による穿孔、②化学療法が無効のため腫瘍が増大した穿孔、③化学療法や易感染に伴う二次的粘膜障害による穿孔、④偶発的な他疾患による穿孔とおおまかに分類される¹⁸⁾。自験例はKi-67陽性率が、十二指腸および大腸の術前生検部でHighであるのに対し、穿孔時の小腸の病変部でLowであったため、①と考えられた。

小腸原発悪性腫瘍のうち穿孔頻度は、悪性リンパ腫:11.5-14%, 平滑筋肉腫:5.9%, 癌:2%である。その穿孔部位は回腸が多く、64%が回腸末端より50cm以内に集中している¹⁹⁾。回腸末端のPeyer板の影響と考えられている。自験例は回腸末端より40cmであった。EATLの40%で穿孔を認めて緊急手術を要するとも報告されている^{12,18)}。EATLは結合組織の増生を伴わずに全層の破壊性増殖をきたすため、腫瘍自体が極めて脆いとされている

20) EATL細胞には細胞障害因子 (GranzymeBや TIA1, perforin) の発現が高いとも報告されている¹⁷⁾.

EATLの症例は予後不良であり, Galeは1年生存率が38.7%, 5年生存率が19.7%と報告している

21) EATLの穿孔例はさらに予後不良であり, 河合²²⁾は生存期間中央値が, 単発穿孔例: 8カ月, 単発穿孔・多発病変例: 2.9カ月, 多発穿孔例: 2.35カ月と報告している. マーカー指標として, CD8とD56の陽性率は穿孔例に対しそれぞれ80%, 69.7%であり, 生存期間の中央値はいずれかが陽性の場合には9.5カ月, 両方陽性の場合には2.2カ月と報告されている.²²⁾ 自験例ではCD8のみ陽性であった. 穿孔例の予後不良の要因は, 免疫能が低下している状態にさらなる重症感染症が加わり, 原疾患の増悪や化学療法の遅延にあると考えられている^{23,24)}.

IV. 結 語

MEITLは, 2016年のWHOで新たに定義されたまれな消化管原発悪性リンパ腫である. 消化管原発悪性リンパ腫は, 緊急手術ではじめて診断されることも多く, さらに緊急手術例の予後がきわめて不良であることが報告されている. 今回われわれは, 化学療法中に小腸穿孔をきたした多発性MEITLの1例を経験した. MEITLに対する早期診断および集学的治療の確立が望まれる.

文 献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016 ; 127 : 2375-90.
- 2) van de Water JM, Cillessen SA, Visser OJ, et al. Enteropathy associated T-cell lymphoma and its precursor lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010 ; 24 : 43-56.
- 3) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The world health organization classification of malignant lymphomas in

Japan : incidence of recently recognized entities. *Pathol Int* 2000 ; 50 : 696-702.

- 4) Jacobsen ED. T-Cell Lymphoma, An Issue of Hematology/Oncology Clinics of North America (Stacy Eastman). Netherland : Elsevier Health Sciences ; 2017. p.286-95.
- 5) Hsi ED. Hematopathology (John R. Goldblum). Netherland : Elsevier Health Sciences ; 2017. p.694-709.
- 6) Dawson IMP, Cornes JC, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract. *Br J Surg* 1961 ; 49 : 80-89.
- 7) Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract : A study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer* 1978 ; 42 : 693-707.
- 8) 森茂郎, 山口和克, 喜納勇ほか. 腸管原発性悪性リンパ腫の病理-特に胃及びリンパ節原発悪性リンパ腫との比較. *癌の臨* 1974 ; 20 : 484-9.
- 9) 野村尚弘, 富家由美, 柴田有宏ほか. 十二指腸と小腸に多発した腸管症型T細胞リンパ腫の1例. *日臨外会誌* 2015 ; 76 : 774-9.
- 10) 古賀有希, 松井敏幸, 平井郁仁ほか. びまん性の小腸病変を有したenteropathy-type T-cell lymphomaの1例. *胃と腸* 2016 ; 41 : 401-8.
- 11) 高津典孝, 松井敏幸, 今村健太郎ほか. 消化管 T 細胞性リンパ腫の診断と治療 enteropathy-associated T-cell lymphoma および adult T-cell leukemia/lymphoma. *INTESTINE* 2015 ; 19 : 268-76.
- 12) Zettl A, deLeeuw R, Haralambieva E, et al. Enteropathy-type T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2007 ; 127 : 701-6.
- 13) Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 397-400.

- 14) 中村昌太郎, 松本主之. 消化管悪性リンパ腫の診断と治療. 日内視鏡外会誌 2014 ; 56 : 3599-606.
- 15) 山田大作, 小関萬里, 富永春海. HTLV-1キャリアーに穿孔性腹膜炎で発症した腸管型T細胞性悪性リンパ腫の1例. 日臨外会誌 2011 ; 72 : 97-102.
- 16) Naqvi MS, Burrows L, Kark AE. Lymphoma of the gastrointestinal tract. prognostic guides based on 162 cases. Ann Surg 1977 ; 170 : 221-31.
- 17) 大西桜, 久留米康浩, 水野敬輔ほか. 空腸結腸瘻をきたした腸管型T細胞リンパ腫の1例. 日臨外会誌 2013 ; 74 : 1307-11.
- 18) 蛭原健, 中田健, 福永睦, 大里浩樹. 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 2013 ; 40 : 1711-3.
- 19) 横田隆, 島村弘宋, 児玉英謙ほか. 穿孔性腹膜炎をきたした小腸悪性リンパ腫 -自験2例と本邦81例の臨床病理学的検討-. 医療 2005 ; 59 : 324-8.
- 20) Azzopardi JG, Mcnzincs T. Primary malignant lymphoma of the alimentary tract. Br J Surg 1960 ; 47 : 358-62.
- 21) 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 2000 ; 18 : 795-803.
- 22) 河合典子, 岩井和浩, 佐藤暢人ほか. 消化管穿孔をきたした腸管型T細胞性リンパ腫の2例. 日臨外会誌 2014 ; 75 : 2783-8.
- 23) 河毛利顕, 田原浩, 前田佳之ほか. 空腸穿孔をきたしたII型腸管症関連T細胞リンパ腫の2例. 日臨外会誌 2014 ; 75 : 1308-15.
- 24) 山村和生, 石樽清, 石田直子ほか. 穿孔性腹膜炎で発症し, 集学的治療により完全寛解が得られた腸管症型T細胞リンパ腫の1例. 日臨外会誌 2011 ; 72 : 812-7.

A Case of Monomorphic Epitheliotropic Intestinal T-cell Lymphoma causing Intestinal Perforation during Chemotherapy

Nakamura K, Nakayama T, Taguchi A¹⁾,
Kasahara M²⁾, Kobayashi J, Atsuta K, Andou T, Miyabe R, Shiraishi O, Isobe K

Japanese Red Cross Sizuoka Hospital, Surgery

1) Japanese Red Cross Sizuoka Hospital, Hematology

2) Japanese Red Cross Sizuoka Hospital, Pathology

Abstract : Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL) , previously known as Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) , is an aggressive digestive malignant lymphoma. We report a fifties-year old woman who was treated with femoral intertrochanteric fracture, presented anemia. Then upper and lower gastrointestinal endoscopy revealed malignant T-cell lymphoma at duodenum and descending colon, respectively. Positron Emission Tomography Computed Tomography (PET-CT) also led to a diagnosis of MEITL. Chemotherapy was performed at 4 months from initial anemia. And 5 days later the patient complained severe abdominal pain. Computed Tomography revealed free air in the abdominal cavity. Emergent surgery was done. Perforation was confirmed in the terminal ileum. Perforated ileum was partially resected. Chemotherapy was set up again, however, it was not enough to save. The patient died of disease at two months after surgery. MEITL is a rare disease, and have worse prognosis in the case of perforation. Advancement of early diagnosis and multidisciplinary therapy are highly expected.

Key words : MEITL, EATL, Perforation, Chemotherapy, Small bowel intestine