

当院における胃悪性リンパ腫症例の臨床的検討

松本 由華* 蔵原 晃一 大城 由美**
藤崎 智明*** 堺 勇二* 米湊 健
古賀 千晶 船田 摩央 阿部 光市
川崎 啓祐 大津 健聖 測上 忠彦

要 旨

最近5年間に経験した胃原発悪性リンパ腫34例の臨床像を検討した。34例の平均年齢は66.5歳で、男性20例、女性14例であった。*H. pylori*は26例で陽性であった。病理組織学的には34例全例がB細胞性リンパ腫であり19例がMALTリンパ腫、15例がDLBCLであった。胃病変の肉眼形態は34例中17例が表層型、17例が腫瘤型の2型に分類され、表層型を呈した17例は全例がMALTリンパ腫であり、早期胃癌類似型（5例）と胃炎類似型（12例）の2型に分類可能であった。臨床病期（Lugano分類）はStage Iが25例、Stage IIが6例、Stage IVが3例であった。治療として24例（MALTリンパ腫で19例、DLBCLで5例）で*H. pylori*除菌療法が施行され、化学療法は16例、放射線療法は8例で施行されていたが、外科的切除術施行例は1例のみであった。当院で治療し経過観察できた32例中31例（96.9%）は、現在まで全身状態良好に経過している。

はじめに

胃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、低悪性度のMALTリンパ腫と悪性度の高いdiffuse large B-cell

lymphoma (DLBCL) がその大部分を占めている。

近年、胃MALTリンパ腫に対する*H. pylori*除菌療法の有効性が確立され、加えて除菌無効例に対する放射線療法¹⁾や化学療法²⁾³⁾の有効性も報告されている。また、除菌により寛解に至ったDLBCLも多数例で報告され⁴⁾胃温存治療の適応はDLBCLにも拡大されている³⁾⁴⁾。

今回我々は、当センターにおいて診断した胃悪性リンパ腫症例の臨床的特徴を明らかにすることを目的として、胃悪性リンパ腫の自験例を抽出し、その臨床像や内視鏡像、治療成績や予後を遡及的に検討したので報告する。

対象および方法

2004年1月から2008年12月までの5年間に当院胃腸センターで上部消化管内視鏡検査を施行して胃原発悪性リンパ腫と診断した計34例を対象として、その臨床像を遡及的に検討した。

胃悪性リンパ腫の診断は内視鏡検査下に施行した生検ないし手術標本の病理組織学的診断に基づき、新WHO分類に従った。

治療後の経過観察として3-12ヶ月ごとに上部消化管内視鏡検査および内視鏡下生検を施行して病理組織学的に治療効果を評価し、完全寛解

*松山赤十字病院 胃腸センター

**松山赤十字病院 病理部

***松山赤十字病院 内科

(complete remission, CR; 臨床的にリンパ腫の所見すべてが消失), 部分寛解 (partial remission, PR; 腫瘍の50%以上が縮小), 不変 (no response, NR) または増悪 (progressive disease, PD) に分類した。

結 果

1. 臨床所見

胃原発悪性リンパ腫34例の年齢は32歳から85歳まで平均65.5歳で, 男性20例, 女性14例であった。自覚症状は14例に心窩部痛を認めたが, 15例は無症状であった。他に1例が嘔気, 2例が吐血, 1例が貧血症状を有したが, これらはいずれもDLBCL症例であった。*H. pylori* 感染は不明であった4例を除くと30例中26例(86.7%)で陽性であった。API 2-MALT 1キメラ分子は*H. pylori* 陰性であった2例で検索し, うち1例(50%)が陽性であった。

2. 病理組織学的所見と胃内視鏡所見, 臨床病期

(Table 1)

病理組織学的には34例全例がB細胞性リンパ腫で, MALTリンパ腫19例(55.9%), DLBCL15例(44.1%)であった。胃病変の占拠部位は胃上部

(U領域)7例(20.6%), 中部(M領域)13例(38.2%), 下部(L領域)4例(11.8%), 2領域以上に存在するもの10例(29.4%)であった。

肉眼型は八尾の分類に従うと, 表層型17例(50.0%), 腫瘤型17例(50.0%)の2型に分類され, さらに表層型17例は全例がMALTリンパ腫で, 早期胃癌類似型5例と広範な顆粒状粘膜パターンを認めた胃炎類似型12例に分類可能であった。また, 腫瘤型17例のうち, DLBCLが15例(88.2%)を占め, MALTリンパ腫は2例(11.8%)であった。切除標本または超音波内視鏡(endoscopic ultrasonography; EUS)で評価し得た17例の深達度は, 粘膜内(m)12例(70.6%), (sm)3例(17.6%), 固有筋層(mp)以深2例(11.8%)であった。それぞれの組織型別内訳は, MALTリンパ腫症例で深達度を評価した12例中, mが10例(83.3%), smが2例(16.7%), DLBCLで深達度を評価した5例中mは2例(40%), smは1例(20%), mpが2例(40%)であった。Lugano分類による臨床病期では, MALTリンパ腫はI期18例(94.7%), II₁期1例(5.3%)であり, DLBCLはI期7例(46.7%), II₁期3例(20.0%), II₂

Table 1 病理組織所見と胃内視鏡所見, 臨床病期

		MALTリンパ腫 (19例)	DLBCL (15例)	計 (34例)
占拠部位	U	2	5	7
	M	10	3	13
	L	2	2	4
	UML	1	2	3
	U-M	3	1	4
	M-L	1	2	3
肉眼型 (八尾の分類)	表層型			
	胃炎類似型	12	0	17
	早期胃癌類似型	5	0	17
	腫瘤型	2	15	17
	巨大皺襞型	0	0	0
	その他	0	0	0
深達度 (EUS・手術標本)	m	10	2	12
	sm	2	1	3
	mp以深	0	2	2
	不明	7	10	17
臨床病期 (Lugano国際分類)	I期 (病変が消化管に限)	18	7	25
	II ₁ 期 (限局性リンパ節浸)	1	3	4
	II ₂ 期 (遠隔性リンパ節浸)	0	2	2
	IV期 (リンパ節外への播腫)	0	3	3

期2例(13.3%) IV期3例(13.3%)であった。

3. 治療と経過・予後 (Table 2)

対象34例のうち31例が当センターもしくは当院内科で治療, 経過観察されていた。外科切除例は, 31例中1例(3.2%)のみであり, 他の30例(96.8%)では非外科的胃温存治療が施行され経過観察されていた。

MALTリンパ腫は *H. pylori* 陰性の2例(10.5%)を含む19例全例に初期治療として *H. pylori* 除菌療法が施行されていた。*H. pylori* 陽性は19例中17例(89.5%)で, そのうち16例(94.1%)で除菌に成功した。除菌後の観察期間は3から54か月(平均25.4か月)であった。除菌療法単独は11例(57.9%)であり, うち2例のみPRで慎重に経過観察中であるが, その他9例はCR(47.4%)となった。また, 除菌療法後8例で, 二次治療が行われた。内訳は, キメラ型抗CD20モノクローナル抗体 rituximab 4例, 放射線療法1例, rituximab 併用化学療法3例であった。二次治療後もPRであった1例や, 局所再発を来した1例にはさらなる治療が追加されたが, その後全例CRに至っている。

一方DLBCL 15例に対し, 当院で治療を行った12例の治療法の内訳は rituximab 併用化学療法5例(41.7%), rituximab 併用化学療法+放射線療法5例(41.7%), rituximab 単独1例(8.3%),

外科切除1例(8.3%)であった。このうち1例は, 初回治療後再発を繰り返したため自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法を施行した。上記のような胃温存治療により病理組織学的には11例全例CRに至った。しかし, 診断時臨床病期 stage II₂としていた1例のみ, rituximab 併用化学療法後に胃病変は病理組織学的にCRであったにもかかわらず, MRI 脳転移を強く疑う所見を認めた。同症例は転移巣に関して組織学的な確診は得られていないが, その後根治的な治療は施行せず対症療法を行っている。なお, 治療に際し, 大量出血や消化管穿孔などの重篤な合併症は1例もなかった。

考 察

消化管は節外性悪性リンパ腫の好発部位であり, その30~40%を占め, そのうち50~60%が胃悪性リンパ腫である。胃悪性リンパ腫は組織学的にB細胞性とT細胞性に分類されるが, そのほとんどがB細胞性であり, その80%をMALTリンパ腫とDLBCLが占めている。

胃MALTリンパ腫とDLBCLは最も治療率の高い消化管悪性腫瘍の一つであり進行期であっても治療緩解が望める悪性腫瘍である。

胃原発MALTリンパ腫に対しては近年, *H. pylori* 除菌療法が治療の第一選択となった。胃

Table 2 治療法とその後の経過

		MALTリンパ腫 (19例)	DLBCL (12例)	全体 (31例)
治療法	HP除菌単独	11(57.9%)	0	11
	HP除菌+rituximab	3	0	3
	HP除菌+rituximab+RT	1	0	1
	HP除菌+RT	1	0	1
	HP除菌+rituximab/CT	3	2	5
	HP除菌+rituximab/CT+RT	0	3	3
	rituximab単独	0	1	1
	rituximab/CT	0	3	3
	rituximab/CT+RT	0	2	2
	手術	0	1	1
治療後観察期間(ヶ月)		25.4 (3-54)	19.4 (2-45)	23.7 (2-54)
病理組織学的 治療効果	CR	17 (89.5%)	11(91.7%)	28 (90.3%)
	PR	2 (10.5%)	0	2 (6.5%)
	NR	0	0	0
	PD	0	1(脳転移疑)(8.3%)	1(3.2%)

MALT リンパ腫に対する *H. pylori* 除菌療法の奏功率は報告間のばらつきが大きいですが、除菌後 CR 導入率は 78% と報告されており、本検討では 47.4% と若干低かった。文献では、除菌により CR とならなかった症例（以下除菌無効例）の特徴として、*H. pylori* 陰性、高悪性度 (DLBCL) 成分、腫瘤型、進行した病期（リンパ節腫大）、深達度 sm 以深、API-MALT 1 キメラ分子の存在などが報告されている^{5)~8)}。我々の検討の除菌無効例 10 例においては、臨床病期が他より進行し stage II₁ であったものが 1 例、*H. pylori* 陰性例が 1 例であった。また、API-MALT 1 キメラ分子陽性であった 1 例は CR となるのに除菌後 40 ヶ月を要した。

除菌無効例に対する二次治療としては、各施設において胃切除、化学療法、放射線療法などが行われているが、いずれを選択すべきか、現在までコンセンサスは得られていない。低用量の経口アルキル化剤単独療法の有効性や、放射線治療を主体とした報告が増加しているが、近年 rituximab の有用性も報告されており、Martinelli らは、再燃または *H. pylori* 陰性の胃 MALT リンパ腫に対する rituximab 単独治療の奏功率 65% と報告している。今回の検討では、除菌後二次治療が行われた 8 例中 4 例に rituximab 単独治療が施行され、うち 2 例は CR となったが、残りの 2 例は放射線治療の追加を要した。

本検討において MALT リンパ腫症例は全例胃温存治療が行われ、2 例の PR を除く 17 例が CR となっていた。MALT リンパ腫は前述のようにびらん状の浅い病変が主体であり、非外科的療法の合併症として重篤な出血や穿孔をきたす可能性はきわめて低いことから、患者の QOL を考慮して侵襲の低い胃温存治療を優先すべきと考えられる。また、胃炎類似型などの診断がしばしば困難な症例でも、早期に発見、診断することにより、予後良好な疾患となりえると思われた。

一方 DLBCL の治療法は、現在では成人の全年齢層において rituximab 併用 CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）療法 (R-CHOP 療法)、6-8 コースが基本的な標準治療とされている³⁾⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾が、初期治療に対

する不応例など各施設でさまざまな治療法が試みられており、現在まで一定のコンセンサスは得られていない。しかし、外科的切除よりも胃温存治療が主流となってきており、欧米の報告¹¹⁾では手術した場合と化学療法と放射線を併用し胃を温存した場合の生命予後はほぼ同等とされている。現在、手術適応は穿孔合併例や困難例などに限られている¹²⁾。今回の検討でも、DLBCL のうち治療後に脳転移を認めた 1 例を除き、胃温存治療により CR に至っている。これまで化学療法施行による出血や穿孔等の重篤な合併症は認められず、rituximab 投与による腫瘍崩壊等の副作用も認められなかった。壊死や穿孔のリスクの高い症例を明確に示唆するものは報告されていないが、文献的には胃悪性リンパ腫の化学療法の穿孔は 0-1%、出血は 0-3%¹³⁾に認められたと報告されており、今後症例を蓄積する上では十分な注意が必要であろう。今後は組織診断や臨床病期などの予後因子の解析などを基に個々の症例で治療効果の向上が得られるような治療法選択が可能となるよう、さらなる詳細な検討が必要と考えられた。

おわりに

胃悪性リンパ腫自験例の臨床像を検討した。5 年間に 34 例が本症と診断され、34 例中 19 例が MALT リンパ腫で、15 例が DLBCL であった。当院で加療した 31 例中手術施行例は 1 例のみであり、30 例では *H. pylori* 除菌療法や化学療法などの胃温存療法が施行されていた。本検討でも示したように本症の予後は概して良好とされているが、今後は除菌無効例などを含めた更なる多数例での検討が必要であろう。

文 献

- 1) Willich NA. et al.: Stomach conservation in stage IE and IIE gastric non-Hodgkin's lymphoma. Interim results of a German multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **46**: 895-901, 2000.
- 2) 中村昌太郎ほか: 胃原発 B 細胞性リンパ腫の治療と予後 -MALT リンパ腫の治療戦略を中心に。胃と腸 **39**: 261-

- 275, 2004.
- 3) Fisher RI. *et al.*: Diffuse Aggressive Lymphoma. Hematology, Am Soc Hemalol Educ Program: 221-236, 2004.
 - 4) Coiffier B.: State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. **23**: 6387-6393, 2005.
 - 5) 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.
 - 6) Nakamura S. *et al.*: Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of Helicobacter pylori. Gut **48**: 454-460, 2001.
 - 7) Liu H. *et al.*: T (11; 18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. Gastroenterology **122**: 1286-1294, 2002.
 - 8) Nakamura T. *et al.*: Clinicopathologic comparison between the API2-MALT1 chimeric transcript-positive and-negative gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. Jpn J Cancer Res., **93**: 677-687, 2002.
 - 9) Ferrucci PF, Zucca E.: Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? Br J Haematol., **136**: 521-538, 2007.
 - 10) Coiffier B. *et al.*: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med., **346**: 235-242, 2002.
 - 11) Koch P. *et al.*: Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study(GIT NHL 02/96). J Clin Oncol., **23**: 7050-7059, 2005.
 - 12) 米国 National Comprehensive Cancer Network(NCCN) の診療ガイドライン (Ver 3. 2008).
 - 13) 小林幸夫: MALT リンパ腫とびまん性大細胞型リンパ腫に最も有効な治療は何か? EBM 血液疾患の治療 2003-2004 (押見和夫編) 中外医学社, 東京, 428-433, 2002.

Clinical features of primary gastric lymphoma

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

*Division of Gastroenterology, Matsuyama Red Cross Hospital

**Department of Pathology, Matsuyama Red Cross Hospital

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

To determine the clinical features of primary gastric lymphoma, we reviewed 34 subjects, comprised of 19 patients with low-grade MALT lymphoma and 15 patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). The 34 patients were 20 men and 14 women with an average age of 66.5 years. The macroscopic findings were classified into 2 types. 17 patients were classified as “superficially spreading”, while the other 17 were classified as, “tumor-like type”. In all patients of the former type, histologic evaluation showed MALT lymphoma. In the type, endoscopic examinations found were gastritis or early gastric cancer precursors. Stomach-conserving treatment, including *H. pylori* eradication, chemotherapy, radiation, and surgical gastrectomy for 32 patients resulted in complete remission in 31 patients (96.9%).