

甲状腺と骨盤内に病変を形成した discordant lymphoma と考えられる 1 例

沖津庸子, 佐々木
長沼

徹, 遠藤一靖
廣*

はじめに

悪性リンパ腫は, Hodgkin 病 (Hodgkin's disease: HD), 非 Hodgkin リンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma: NHL) に大別され, 孤立性あるいは多発性に腫瘤を形成する。2ヶ所以上に腫瘤を形成した場合, 同一の組織型であることが大半であるが, ときに, それぞれ異なった組織形態を示し, これを discordant lymphoma と呼ぶ。今回われわれは甲状腺と骨盤内に異なる組織像を呈する非ホジキンリンパ腫を認めた, まれな 1 例を経験したので若干の考察を加え報告する。

症 例

患者: 63 歳 女性

主訴: 甲状腺腫大, 血性帯下

既往歴: 47 歳, 橋本病

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和 57 年より橋本病として近医通院中の平成 12 年 2 月に, 甲状腺腫が増大したため精査加療目的に, 本院外科へ紹介された。来院時の体表エコー検査で, 右葉に 4.5×3.8 cm, 左葉に 3×3 cm の hypoechoic mass を認めた。穿刺吸引細胞診の結果は腺腫様甲状腺腫であり, 5 月 24 日甲状腺亜全摘出術を施行された。摘出組織の病理診断は悪性リンパ腫 (Marginal zone type) であった。同時に血性帯下が出現し, CT・MRI にて子宮・直腸間に直径約 9cm の腫瘍が認められた。7 月 14 日婦人科で生検を施行したところ, 悪性リンパ腫 (Large cell) の診断となり, 7 月 22 日に加療目的に当科へ転科となった。

入院時現症: 眼瞼結膜は軽度貧血様で, 黄疸を認めず, 胸部に心雑音, ラ音を聴取せず, 肝脾, 表在リンパ節を触知せず。

入院時検査成績 (表 1): RBC $360 \times 10^4 / \mu\text{L}$, Hb 10.8 g/dL, Ht 33.0% と軽度貧血を呈しており,



図 1. 骨盤部 CT
腫瘍内部は低吸収域を呈し, 壊死を来している。

表 1. 入院時検査成績

骨髓像		骨髓血表面マーカー		染色体	
NCC	9.0×10 ⁴ /μL	CD1	3.0%	46XX	20/20
Mgk	18.8/μL	CD2	9.6%		
M/E	1.99	CD3	6.7%		
Myeloid		CD4	13.3%		
Blast	1.0%	CD5	5.1%		
Pro	3.4%	CD7	5.8%		
Myelo	12.8%	CD8	4.4%		
Meta	7.8%	CD10	8.5%		
Stab	15.0%	CD13	36.9%		
Seg	19.2%	CD14	11.1%		
Erythroid		CD19	18.3%		
Baso	0.8%	CD20	10.4%		
Poly	15.2%	CD33	22.0%		
Ortho	12.0%	CD34	20.2%		
Lymphoid	6.0%	CD41	30.2%		
Baso	0.2%	CD56	4.8%		
Mono	0.4%	HLA-DR	66.6%		
Plasma	2.8%				
末梢血液検査		生化学の検査			
RBC	360×10 ⁴ /μL	GOT	20 IU/L	Na	142 mEq/L
Hb	10.8 g/dL	GPT	16 IU/L	K	4.0 mEq/L
Ht	33.0%	ALP	162 IU/L	Cl	99 mEq/L
Plt	27.2×10 ⁴ /μL	LDH	541 IU/L	Ca	9.1 mg/dL
WBC	5.9×10 ³ /μL	CHE	194 IU/L	P	3.9 mg/dL
Band	3.0%	γ-GTP	15 IU/L	CRP	0.70 mg/dL
Poly	45.0%	T-BIL	0.6 mg/dL		
E	2.0%	TP	6.5 g/dL	SIL-2R	1,330 U/mL
B	1.0%	ALB	3.7 g/dL		
Mo	9.0%	BUN	12 mg/dL		
Ly	39.0%	Cr	0.5 mg/dL		
At•Ly	1.0%	UA	4.9 mg/dL		

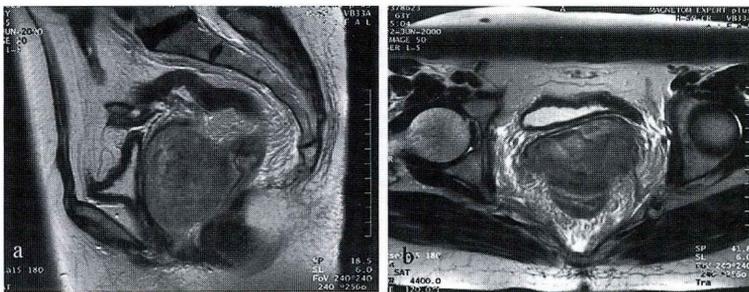


図 2. 骨盤部 MRI
a. 矢状断 b. 水平断

LDH 541 IU/L, 可溶性 IL-2 レセプターは 1,330 U/mL と高値であった。骨髓像, 表面マーカー, 染色体に特記すべき所見は認めなかった。

画像所見: 造影 CT 検査では, 子宮頸部から膣に直径 9 cm の腫瘍を認め, 内部は低吸収域を呈し, 造影効果は認められず, 壊死を来していることが示唆された。その他には, 明らかな病的腫大リンパ節, 骨盤壁への浸潤等は認められなかった (図 1)。

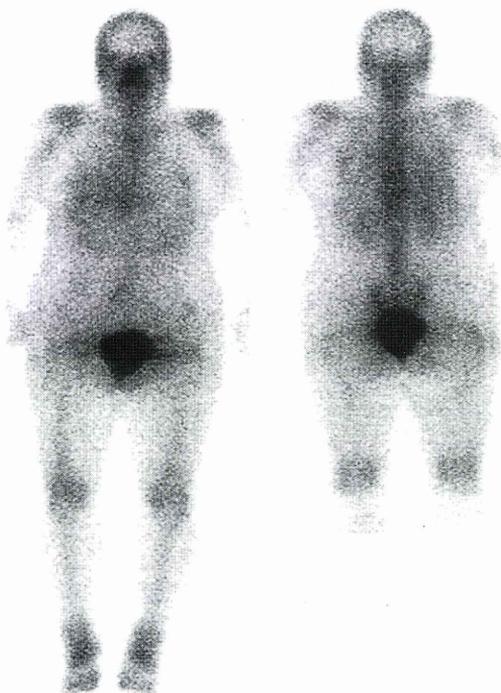


図 3. Ga シンチグラム
骨盤から膣に tracer の集積をみとめる。

MRI 検査では, CT 検査と同様, 子宮頸部から膣に, T1 強調像で子宮と等信号, T2 強調像で高信号を呈する腫瘍を認め, Gd 投与により周辺部は増強効果を受けるものの, 内部は増強効果を認

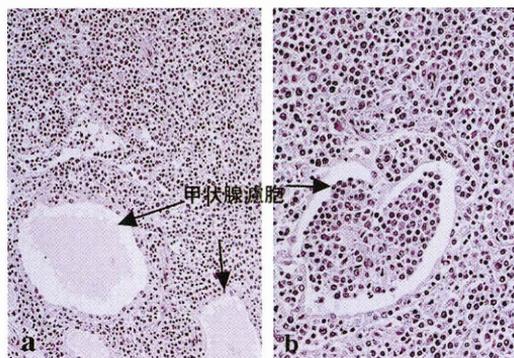


図 4. 病理組織像 (甲状腺)
a. 弱拡大, b. 強拡大
異型を有する中等大の単核球の浸潤がみられ, 濾胞への腫瘍細胞のパッキングもみられる。

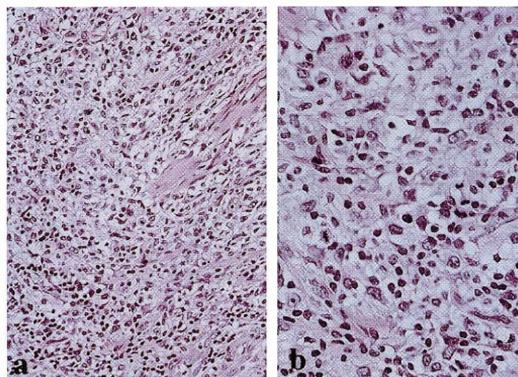


図 5. 病理組織像 (膣壁)
a. 弱拡大, b. 強拡大
大小不同の異型細胞がびまん性に増殖し, 大型, 多核細胞もみられる。

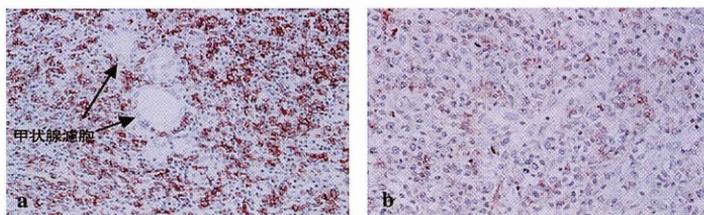


図 6. 免疫染色
a. 甲状腺, b. 膣壁
CD20 陽性である。

めず、壊死を来していることが示唆された。また後方では直腸との境界が不明瞭で、浸潤が強く示唆された (図 2)。

Ga シンチ検査では、骨盤から膣にかけて tracer の高集積が認められ、腫瘍への集積と考えられた (図 3)。

病理組織学的所見：甲状腺では濾胞を破壊するようにびまん性に異型を有する中等大の単核球の浸潤がみられ、濾胞内への腫瘍細胞のパッキングも認められた。また、形質細胞への分化傾向、甲状腺上皮との lymphoepithelial lesion も見られた (図 4)。膣壁では、一見紡錘形をした大小不同の異型細胞のびまん性増殖を認め、細胞は多形性を持ち、大型、多核細胞も散見された (図 5)。

甲状腺、膣壁組織の免疫染色では、いずれも CD20 陽性であり (図 6)、他の上皮性・筋系マーカーは陰性であった。

甲状腺および骨盤内病変のパラフィン切片を用いて遺伝子再構成を PCR にて検討したところ、甲状腺・骨盤内病変ともに再構成バンドは認められず、免疫グロブリン重鎖遺伝子再構成では、骨盤内病変に再構成バンドを認めたが、甲状腺病変には認められなかった。

経過 (図 7)：以上より、甲状腺は marginal zone type、膣壁は large cell B type の悪性リンパ腫と診断した。また、病期分類は骨盤内病変で考えると、周辺侵襲がみられる巨大腫瘍であり、第 4 期と診断した。7 月 28 日より CHOP 療法を開

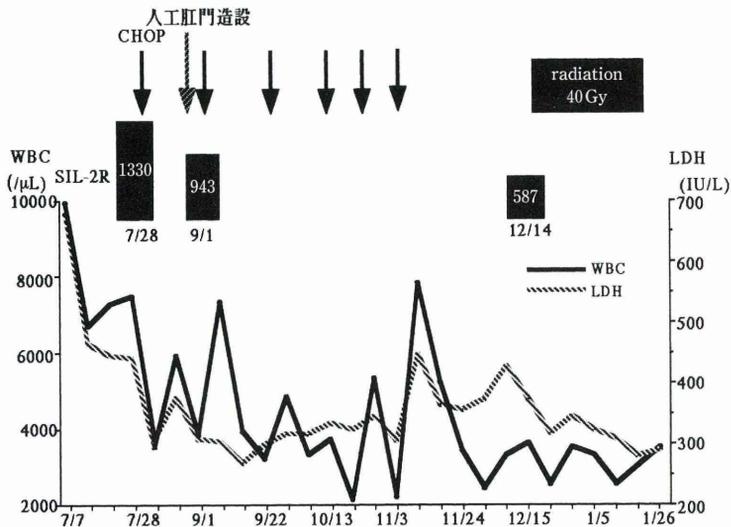


図 7. 入院後経過

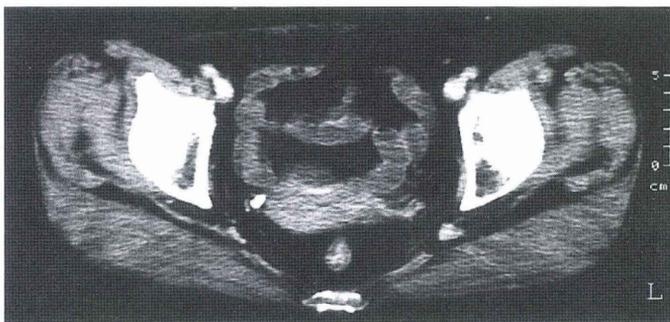


図 8. 治療後骨盤部 CT
骨盤内に残存腫瘍は認められない。

始したところ、1クール終了後直腸腔瘻を形成したため、8月18日外科にて人工肛門増設術を施行した。6クール終了後、可溶性IL-2レセプターは587 U/mLまで低下、12月15日より骨盤部放射線照射を計40 Gy行い、経過良好にて1月26日退院となった。

CHOP療法終了後のCTでは、骨盤内の残存腫瘍、傍大動脈領域を含めた明らかな病的腫大リンパ節は認められなかった(図8)。現在もCT上骨盤内に明らかな再発腫瘍、病的腫大リンパ節は認められていない。

考 察

Working Formulation分類では、一つの臓器あるいは組織に、2つの異なった組織学的特徴をもったNHL、あるいはHDとNHL両方の組織学的特徴を有するリンパ腫をcomposite lymphomaと定義している¹⁾。一方Kimらは同じ解剖学的部位に同時に2種類以上の組織学的特徴をもつリンパ腫の場合のみをcomposite lymphomaと述べている²⁾。また、異なる解剖学的部位にそれぞれ異なった組織形態をしたリンパ腫を、Meadらはdiscordant lymphoma³⁾、Fisherらはdivergent lymphoma⁴⁾とよんでいる。本邦でのまとまった報告はないが、Meadらによるとdiscordant lymphomaの頻度はNHLの9.3%³⁾、Fisherらによると33%⁴⁾という報告もあり、ばらつきがみられる。

2カ所以上にリンパ腫が存在する場合、HE染色による組織切片の形態学的検討のみでは、それらが同一クローンであるか否かについての詳細な検討は困難である。しかし、最近の免疫組織学的、あるいは遺伝子学的検査の進歩によって、クローン間の異同がより明確に区別できるようになりつつある。

今回の症例について、甲状腺および骨盤内病変のパラフィン切片を用いて遺伝子再構成をPCRにて検討したところ、BML社で使用しているprimerでは、甲状腺・骨盤内病変ともに再構成バンドは認められなかった。また、埼玉医科大学総合医療センター病理部に依頼した、免疫グロブリン

重鎖遺伝子再構成では、骨盤内病変に再構成バンドを認めたが、甲状腺病変には認められなかった。これらのことより、組織、遺伝子学的に、二つの病変は異なるクローン由来であることが示唆された。

また、リンパ節以外の諸臓器に初発したリンパ腫は節外性リンパ腫と呼ばれ、上田らによると、その頻度は本邦では、全悪性リンパ腫のおよそ40%前後で、甲状腺4.7~6.1%、子宮・卵巣1.0~2.1%であり⁵⁾、本症例のようにこれら2臓器にほぼ同時期に別の組織像を呈するNHLを発生する頻度はかなり低いものと考えられた。

治療については、Working Formulation分類で高悪性度に属するコンポーネントを標的として行う¹⁾⁶⁾。本症例においては骨盤内病変にあわせてCHOP療法、その後放射線療法を行った。

予後については、まとまった報告はないが、Fisherらはdiscordant lymphomaは他の非ホジキンリンパ腫と比較して予後不良と述べている⁶⁾。臨床病期の進んだ症例が多いことがその一因と考えられる。本症例においても、今後の再発や更なる重複癌発生に十分留意した経過観察が必要と思われる。

結 語

ほぼ同時期に異なる臓器から組織型が異なると思われるdiscordant lymphomaを発症した1例を経験した。組織、遺伝子学的に、二つの病変は異なるクローン由来であることが示唆された。貴重な症例と思われる、ここに報告した。

文 献

- 1) National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* **49**: 2112-2135, 1982
- 2) Kim H et al: Composite Lymphoma. *Cancer* **40**: 959-976, 1977
- 3) Mead GM et al: clinical aspects of non-Hodgkin's lymphomas presenting with discordant histologic subtypes. *Cancer* **52**: 1496-1501, 1983
- 4) Fisher RI et al: National history of malignant

lymphomas with divergent histologies at staging evaluation. *Cancer* **47**: 2022-2025, 1981

- 5) 上田孝典 他：節外性悪性リンパ腫. *日本臨床* **58**: 159-162, 2000

- 6) 磯部泰司 他：Composite lymphoma, Discordant lymphoma. *別冊日本臨床領域別症候群* **22**: 268-271, 1998