

— 症例報告 —

大腸がん検診を契機に発見された小腸悪性リンパ腫の 1 例

野村 栄樹, 内海 沙耶佳, 中山 智貴
 早川 博騎, 高橋 琢磨, 千葉 智貴
 進藤 貴郁, 矢後 早貴, 岩田 朋晃
 鈴木 範明, 川村 昌司, 山本 譲司*
 渋谷 里絵**, 菊地 達也

要旨: 症例は 76 歳男性。検診便潜血陽性のため全大腸内視鏡検査を施行したところ大腸に複数のポリープと回腸末端に 20 mm 大の隆起性病変を認めた。大腸ポリープは内視鏡的に切除し、いずれも悪性所見を認めなかった。回腸病変は初回生検では壊死物質と再生粘膜のみの所見だったが、悪性リンパ腫を否定できないと判断し 1 か月後に再検した。再検時、病変は増大し潰瘍面が広がっていた。潰瘍面と潰瘍辺縁から複数個生検施行したところ、病理組織学的に異型リンパ球がびまん性に増殖し、免疫染色にて CD45 (+), CD20 (+), CD79a (+), CD3 (-), CD10 (+), CD5 (-), BCL2 (+) で、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) と診断した。R-CHOP 療法を施行、4 コース後の内視鏡検査で同部位の癒着化を確認した。大腸がん検診を契機に発見された原発性小腸悪性リンパ腫の 1 例を経験した。無症状の段階で発見できた希少な症例と思われ報告する。

緒言

小腸原発悪性リンパ腫は全消化管悪性腫瘍に占める割合の 1~5% 程度とされ稀な疾患である^{1,2)}。初発症状は、腹痛、腫瘤触知、腸閉塞、腸重積など多彩で、診断時にすでに進行期である例が多い。今回、大腸がん検診を契機とした内視鏡検査で回腸末端部のスクリーニングを行ったことにより、早期の発見と治療介入が可能であった小腸悪性リンパ腫の症例を経験したので報告する。

症例

- 【症例】 76 歳、男性。
- 【主訴】 特になし (検診便潜血陽性)。
- 【家族歴】 悪性リンパ腫・悪性腫瘍の家族歴なし。
- 【既往歴】 62 歳高血圧症、62 歳糖尿病 (内服

薬でコントロール良好)、71 歳 S 状結腸癌で S 状結腸部分切除術 (前医で 5 年経過観察し再発所見なし。小腸病変の指摘なし)。

【内服歴】 イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩 100 mg・10 mg 1×1/日、ミチグリニドカルシウム水和物・ボグリボース 30 mg・0.6 mg 3×1/日、リナグリプチン 5 mg 1×1/日、エソメプラゾールマグネシウム水和物 20 mg 1×1/日。

【生活歴】 喫煙：20~61 歳まで 20 本/日。飲酒：機会飲酒程度。

【現病歴】 市の大腸がん検診で便潜血検査陽性となり 2018 年 11 月に当科初診、12 月に全大腸内視鏡検査 (TCS) を施行したところ内視鏡治療適応の大腸ポリープがあり治療目的に 2019 年 4 月に予定入院した。

【来院時現症】 身長 158 cm, 体重 57 kg, 血圧 168/69 mmHg, 体温 36.9 度, 脈拍 73 回/分, 腹部は平坦・軟で圧痛認めず, 腫瘤を触知せず, 体表にリンパ節腫脹認めず。

【血液生化学所見】 炎症反応上昇や低栄養を

仙台市立病院消化器内科

*同 血液内科

**同 病理診断科

表 1. 血液生化学所見

血算		生化学		免疫	
WBC	4,200/ μ L	TP	7.6 g/dL	CRP	0.05 mg/dL
RBC	428×10^4 / μ L	Alb	4.4 g/dL	sIL-2R	478 U/mL
Hb	12.9 g/dL	AST	15 U/L		
MCV	92.3 fL	ALT	11 U/L	感染症	
PLT	15.2×10^4 /L	ALP	143 U/L	RPR	(-)
		LDH	132 U/L	HBsAg	(-)
凝固		γ -GTP	9 U/L	HCVAb	(-)
PT-INR	0.96	T-Bil	0.4 mg/dL	HIVAb	(-)
APTT	25.9 秒	BUN	17 mg/dL		
		Cre	0.99 mg/dL		
		Na	139 mmol/L		
		K	5.8 mmol/L		
		Cl	105 mmol/L		

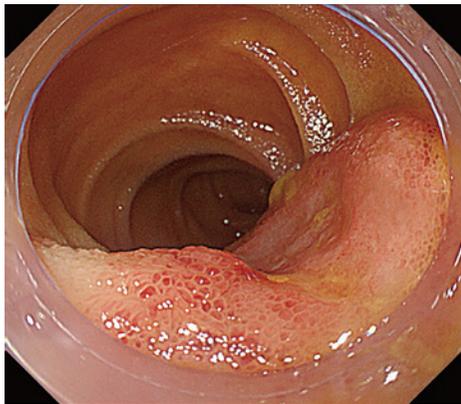


図 1. 初回内視鏡検査:
Bauhin 弁より 5 cm 口側の回腸末端
に 1/3 周性の隆起性病変を認めた。
中心は陥凹を有し、立ち上がりは粘
膜下腫瘍様だった。

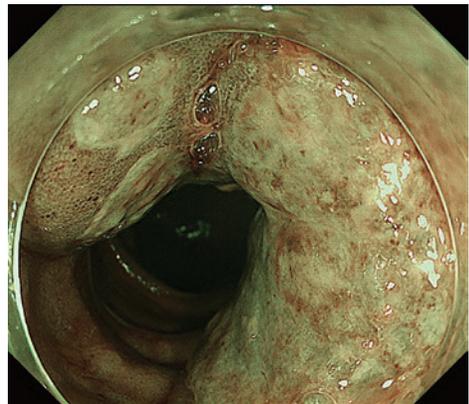


図 2b. 1 か月後の内視鏡検査:
NBI (Narrow band imaging): 潰瘍
面, 立ち上がりの粘膜には明らか
な上皮性変化は認めなかった。

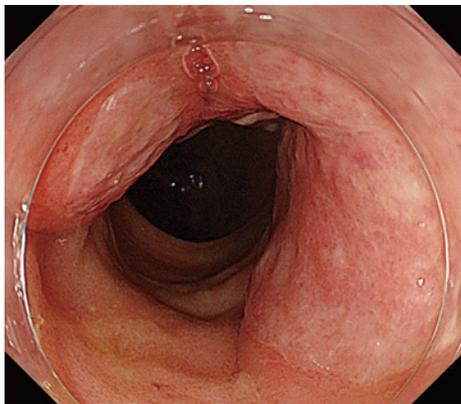


図 2a. 1 か月後の内視鏡検査:
白色光: 回腸の病変は半周性に増
大していた。

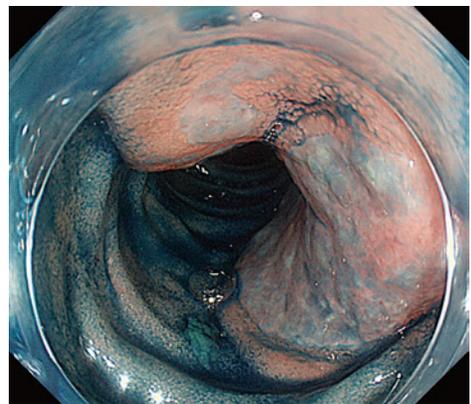


図 2c. 1 か月後の内視鏡検査:
インジゴカルミン撒布: 前回に比
較し潰瘍面の拡大がみられた。

認めなかった。LDH および sIL-2R は基準内だった(表 1)。

【全大腸内視鏡検査】 初回 TCS 時は盲腸までの観察にとどまっており治療時に回腸まで観察したところ、Bauhin 弁より約 5 cm 口側の回腸末端に 1/3 周を占める 20 mm 大の隆起性病変を認めた。立ち上がりは粘膜下腫瘍様の所見を呈し、中心には陥凹を認めた(図 1)。

【臨床経過】 大腸ポリープは予定通り 5 病変を内視鏡的粘膜切除術 (EMR) 施行し、いずれも低異型度の管状腺腫だった。回腸末端の粘膜下腫瘍は悪性リンパ腫や転移性腫瘍を疑い生検を施行した。生検病理では壊死物質と再生粘膜の所見だったが、内視鏡的な形態として悪性リンパ腫が否定できないと判断し 1 か月後に TCS を再検とした。

【1 か月後の再検内視鏡検査】 回腸末端の病変は、半周性に増大していた(図 2a)。NBI (Narrow band imaging) 観察では、潰瘍面、立ち上がりの粘膜には明らかな上皮性変化は認めなかった(図 2b)。インジゴカルミン撒布では前回に比較し潰瘍面の拡大がみられた(図 2c)。潰瘍面、潰瘍辺縁を含めて複数個の生検を行った。

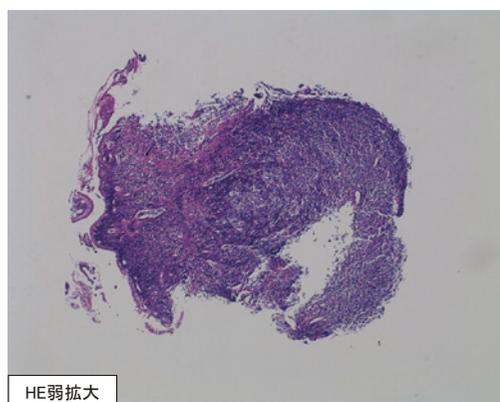
【生検病理組織学的所見】 HE 染色弱拡大ではびまん性に細胞が増殖しており、強拡大では大型の単核球細胞の増殖がみられた(図 3a)。免疫組織化学染色を加えると、それらの腫瘍細胞は

CD45 (+), CD20 (+), CD79a (+), CD3 (-), CD10 (+), CD5 (-), BCL2 (+) であり、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) と診断した(図 3b)。

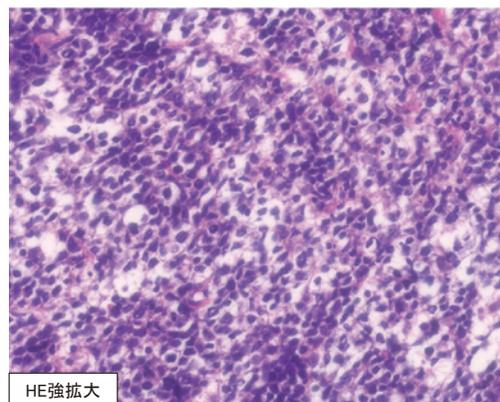
【臨床経過】 他部位の病変検索目的に胸腹部 X 線検査、上部消化管内視鏡検査、小腸カプセル内視鏡検査、造影 CT 検査、PET-CT 検査を施行したが、いずれも有意所見は認めなかった。病変は回腸末端の消化管に限局しており原発性小腸悪性リンパ腫 (Lugano 国際会議分類 I 期) と診断した。血液内科を紹介受診し化学療法 (R-CHOP 療法 : R リツキシマブ, C シクロホスファミド, H ドキソルビシン, O ビンクリスチン, P プレドニゾロン) の方針となった。有害事象なく 4 コースを終了後、経過観察の TCS を施行、回腸の病変は消失し、瘢痕を認めるのみだった(図 4)。R-CHOP 療法は標準的な計 6 コース施行され終了となった。その後血液内科で定期的な採血と診察、消化器内科で定期的な内視鏡検査を行い経過観察されているが再発徴候を認めていない。

考 察

消化管原発悪性リンパ腫の定義は、従来 Dawson の基準³⁾ が用いられ、① 胸部 X 線で異常がない、② 肝脾腫がない、③ 表在リンパ節・縦郭リンパ節の腫大がない、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



HE弱拡大



HE強拡大

図 3a. 生検病理組織学的所見 :

HE 染色 : 弱拡大ではびまん性に細胞増殖を認め、強拡大では大型の単核球細胞の増殖がみられた。

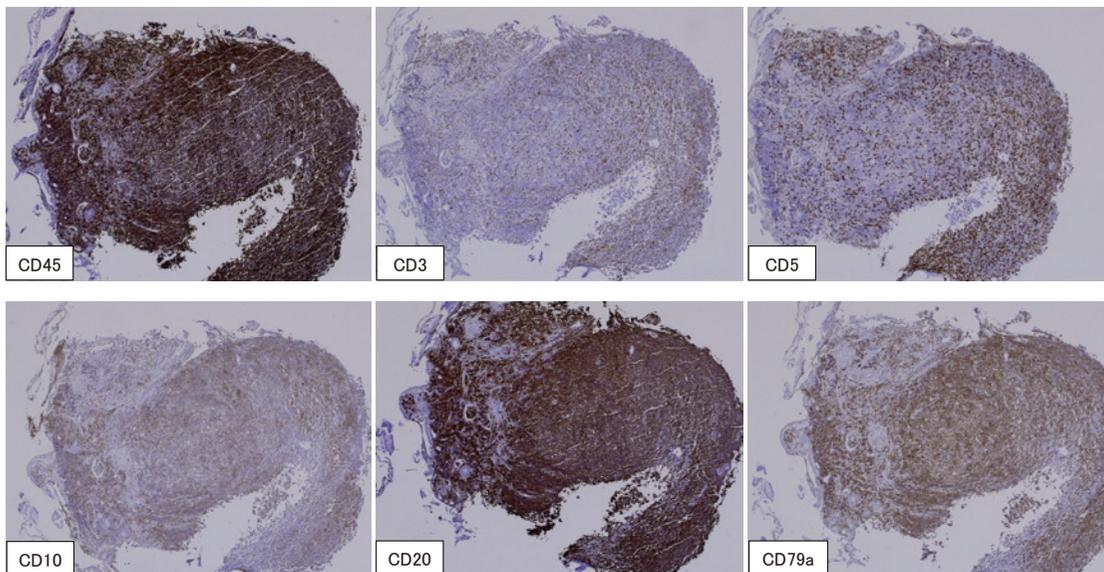


図 3b. 免疫組織化学染色：
腫瘍細胞は CD45 陽性，CD3・CD5 陰性，CD10・CD20・CD79a がいずれも陽性だった。さらに BCL-2 も陽性となり，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）と診断した。

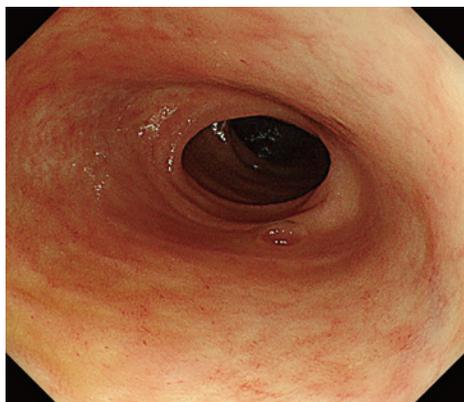


図 4. 化学療法 4 コース終了後の内視鏡検査：
回腸の病変は消失し，瘢痕を認めるのみだった。

節に局限している，とされている。また近年用いられている Lewin の基準⁴⁾では，悪性リンパ腫の病変の主体が消化管に存在するのであれば消化管を原発の悪性リンパ腫とみなす，とされている。本症例は，Dawson の基準，Lewin の基準のいずれに当てはめても消化管原発悪性リンパ腫と判断された。

消化管原発悪性リンパ腫は，本邦では B 細胞性が多く，そのほとんどが非 Hodgkin リンパ腫で，Hodgkin リンパ腫は極めて少ない。組織型はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）が最も多く，消化管のさまざまな部位に発生するリンパ腫の 55～69% を占め，MALT リンパ腫（extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma）と合わせて 70～80% を占める⁵⁾。

消化管悪性リンパ腫の発生部位は胃が 50～60% を占めて最も多く，小腸 30%，大腸 3～10% と続き，食道に発生するものは稀である⁶⁾。胃と食道では DLBCL と MALT リンパ腫が症例の大部分を占め，十二指腸では濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma: FL）の頻度が DLBCL よりも多い。小腸・大腸の組織型は DLBCL が最も多い。

消化管悪性リンパ腫の肉眼形態は多彩であり，中村ら⁷⁾は小腸悪性リンパ腫の肉眼所見を 5 型（隆起型，潰瘍型，MLP（multiple lymphomatous polyposis）型，びまん型，混合型）に分類している。潰瘍型では DLBCL が大半を占め，隆起型でも DLBCL が多い。DLBCL の潰瘍型は，潰瘍辺縁

に不整がなく、立ち上がりが健常粘膜に覆われた粘膜下腫瘍様の耳介様周堤を呈することが特徴的所見である。MLP型はFLとマントル細胞リンパ腫(mantle cell lymphoma: MCL)の頻度が高い。本症例は潰瘍型を呈したDLBCLで、立ち上がりの隆起は粘膜下腫瘍様であり典型的な画像所見を呈していたと思われる。このように消化管悪性リンパ腫の肉眼型と組織型との間にはある程度の相関関係がみられており、肉眼型からリンパ腫の組織型を推測することが可能である。

消化管悪性リンパ腫の確定診断には内視鏡的生検による病理組織学的診断が必須である。上皮性悪性腫瘍である癌と異なり、非上皮性悪性腫瘍であるリンパ腫は、病変部位から確実に生検されたとしても、量的にわずかな組織や挫滅が加わった組織からはリンパ腫の診断が困難なことが多く、複数個の組織採取が推奨される⁸⁾。本症例も初回生検では壊死物質と再生粘膜のみの所見で確定診断には至らなかったが、内視鏡所見上悪性リンパ腫を疑い1か月後に再検内視鏡を行ったところ病変の増大を確認し、潰瘍とその辺縁から複数個の生検を行い確定診断につながった。

小腸悪性リンパ腫の発生部位は、回腸、特に回腸末端に多く、Bauhin弁から10cm以内が74.4%、30cm以内が93.0%を占めていたとする報告⁹⁾もある。小腸悪性リンパ腫が疑われる場合、また本症例のような便潜血陽性例では、大腸内視鏡検査で可能な限り回腸末端まで観察することが望ましいと思われる。

消化管原発悪性リンパ腫の病期分類としてLugano国際会議分類(Lugano分類)¹⁰⁾が用いられている(表2)。本症例は、Lugano分類によると消化管に限局しており所属リンパ節の腫大もなく、CTで壁外/漿膜浸潤を示唆する所見なく、I期と診断した。

消化管悪性リンパ腫の予後因子としては国際予後指標(International Prognostic Index: IPI)が用いられている¹¹⁾。予後不良因子として5項目(①61歳以上、②血清LDHが正常上限を超える、③PS2~4、④病期IIIまたはIV期、⑤節外病変数2つ以上)が挙げられている。予後不良因子の数により、低リスク(予後不良因子0または1)、低中間リスク(予後不良因子2)、高中間リスク(予後不良因子3)、高リスク(予後不良因子4または5)の4つのリスクグループに分類されている。本症例は年齢のみが予後不良因子に該当し、低リスク群と判断された。

消化管悪性リンパ腫の治療法について確立はされていないが、主として限局期と進行期に区分して治療法が決定される。Lugano分類I・II₁期は、外科的切除+術後補助化学療法が行われることが多い。DLBCLに対する化学療法のレジメンはCHOP療法を基本とし、抗CD20抗体であるリツキシマブを併用するR-CHOP療法が標準的な治療である。本症例は、Lugano分類I期であったがIPI低リスク群であり、血液内科と本人との間で治療方針について十分に協議がなされ、本人が外科的治療に消極的であったこと・化学療法単独

表2. 消化管原発悪性リンパ腫の臨床病期分類(Lugano国際会議分類)

病期	病変部位
I期	消化管に限局した病変。単発または多発性(非連続性)。
II期	消化管原発巣から腹腔に進展したもの。 ・リンパ節浸潤あり II ₁ 期: 限局性(胃または腸管所属リンパ節にとどまる) II ₂ 期: 遠隔性(大動脈周囲, 下大静脈周囲, 骨盤内あるいは腸管膜リンパ節に浸潤)
II _E 期	漿膜から隣接臓器やリンパ節以外の周辺臓器に浸潤する。 ・浸潤臓器をII _E (pancreas), II _E (large intestine)などと記載する。 ・穿孔や腹膜炎を合併 ・リンパ節浸潤と周辺臓器への浸潤が併存する場合, II _{IE} (pancreas)のように記載する。
IV期	リンパ節外への浸潤が播種状に認められる。消化管病変とともにリンパ節浸潤が横隔膜を越えて認められる。

(文献10より引用, 一部改変して記載)

でも寛解 (CR) が期待されること, から R-CHOP 療法が選択された. R-CHOP 療法 4 コース後の内視鏡検査, CT 検査では病変の消失を確認し CR と判断された. R-CHOP 療法は標準的な 6 コースを施行した. その後再発所見なく経過している.

消化管悪性リンパ腫の症状は発生部位によって異なる. 胃では疾患特異的な症状がないため, 貧血の原因精査や心窩部痛, 検診等で発見されることが多い. 小腸・大腸に共通する最も頻度の高い症状は腹痛 (約 70%) とされる. ほかに腫瘤触知, 腸閉塞, 腸重積, 血便, 体重減少など多彩な症状がみられることが報告されている¹²⁾. 小腸原発例は, 内視鏡での観察が困難なこともあり, 診断時すでに進行期である例が多く, 早期の発見は容易ではない.

大腸がん検診の便潜血陽性者に対する大腸内視鏡検査によって, 大腸癌以外にも非上皮性腫瘍や炎症性腸疾患の早期発見例の報告が複数^{13,14)} なされている. 本症例は悪性リンパ腫の B 症状 (発熱, 体重減少, 盗汗) を認めず, 顕血便の自覚もなく, 検診便潜血陽性を契機に早期に病変が発見された. 今回 EMR で切除した大腸ポリープは 5~15 mm 大であり便潜血陽性の原因病変になった可能性が考えられるが, 回腸末端のリンパ腫病変は潰瘍型であり, 潰瘍底部からの僅かな出血を便潜血検査で捉えられた可能性も示唆された. 小腸悪性リンパ腫の好発部位が回腸末端であることから, 内視鏡検査で回腸末端まで観察することは早期発見の観点からも重要であると思われた.

結 語

大腸がん検診の便潜血陽性を契機に無症状の段階で発見可能であった小腸悪性リンパ腫の 1 例を経験した. 小腸悪性リンパ腫は診断時すでに進行期であることが多い. 好発部位が回腸, 特に回腸末端に多いことから, 本疾患を疑った際あるいは検診便潜血陽性患者であっても可能な限り回腸末端まで観察することが早期発見につながると思われる.

本論文内容に関連する著者の利益相反
: なし

文 献

- 1) Amer MH, et al.: Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and management of 300 cases. *Gastroenterology* **106**: 846-858, 1994
- 2) 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
- 3) Dawson IM, 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
- 4) Lewin KJ, et al.: Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer* **42**: 693-707, 1978
- 5) 中村昌太郎 他: 消化管リンパ腫. *消化器内視鏡* **29**: 1530-1534, 2017
- 6) WHO Classification of Tumors Editorial Board: WHO Classification of Tumors, 5th ed, Vol 1 Digestive System Tumors. IARC, Lyon, 2018
- 7) 中村昌太郎 他: 【小腸の悪性腫瘍】空・回腸悪性リンパ腫 168 例の臨床病理学的特徴—X 線・内視鏡所見を中心に. *胃と腸* **48**: 1461-1473, 2013
- 8) 二村 聡: 消化管リンパ腫の病理診断—基本的事項を中心に—. *胃と腸* **49**: 574-580, 2014
- 9) 成澤林太郎 他: リンパ腫の内視鏡的所見と組織像の対比的確な生検採取部位を決定するために. *消化器内視鏡* **3**: 1279-1283, 1991
- 10) Rohatiner A, et al.: Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classification of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* **5**: 397-400, 1994
- 11) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project.: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* **329**: 987-994, 1993
- 12) 田利 晶 他: 消化管原発悪性リンパ腫概論—病型分類と内視鏡所見の特徴— *消化器内視鏡* **33**: 829-837, 2021
- 13) 弓削 亮 他: 大腸 MALT リンパ腫の 1 例. *胃と腸* **59**: 250-257, 2024
- 14) 伊能崇税 他: 人間ドック・集団検診の免疫学的便潜血検査を契機に診断された炎症性腸疾患の臨床的検討. *人間ドック* **20**: 28-34, 2005