

臨床懇話会

第 313 回東京医科大学臨床懇話会

穿孔性腹膜炎を契機に診断した成人 T 細胞白血病の 1 例

Adult T-cell leukemia diagnosed by occasional perforative peritonitis: A case report

日 時: 平成 13 年 7 月 19 日 (木) 17:30~20:40

場 所: 東京医科大学八王子医療センター臨床講堂

当番教室: 消化器外科

司 会: 富岡英則講師

関連教室: 消化器内科, 免疫血液内科, 放射線科, 病院病理部

発 言 者: 田端美帆 (消化器内科)

佐口 徹 (放射線科)

工藤武彦 (御殿山クリニック)

勝又健次 (消化器外科講師)

望月 眞 (病院病理部講師)

鈴木秀道 (救命救急部)

田島賢一 (クリニック田島)

岩間博士 (免疫血液内科)

川西慶一 (免疫血液内科講師)

若杉和倫 (免疫血液内科助教授)

はじめに

長尾; 第 313 回東京医科大学臨床懇話会をこれから始めさせていただきます。

今回からの新しい試みとして, 病診連携の絆をより深めるという立場から, 東京医大と八王子医師会の共催ということにさせていただき, 医師会の先生方にもご案内を差し上げる次第となりました。

今回の当番は, 八王子医療センターの消化器外科で, 主題は「穿孔性腹膜炎を契機に診断した成人 T 細胞白血病の 1 例」です。関連教室は消化器内科, 免疫血液内科, 放射線科, 病院病理部でこれらの科によっていろいろディスカッションされると思います。では司会の富岡先生, よろしくお願いします。

富岡; 今回, 担当教室としまして司会を担当させてい

たきます。それではさっそく消化器内科の先生から症例の呈示を始めていただきたいと思います。

症 例 提 示

田畑; 症例は 43 歳の女性です。主訴は上腹部痛, 下痢です。平成 12 年 8 月 〇〇 日 〇〇 時頃より上腹部痛出現, 下痢を伴うようになりました。同日夕食後より嘔吐も繰り返すようになり, 〇〇 日 午前 1 時に救急車にて当センターに来院しました。

既往歴には特記することはありません。

初診時所見として血圧 132/72 mmHg, 体温 37°C, やや苦悶状顔貌を呈しており, 眼結膜に軽度貧血を認めました。腹部理学所見では上腹部に圧痛を認めましたが, 反跳痛や筋性防御は認められませんでした。

初診時検査成績では白血球 9,790/ μ l, CRP 0.43 mg/

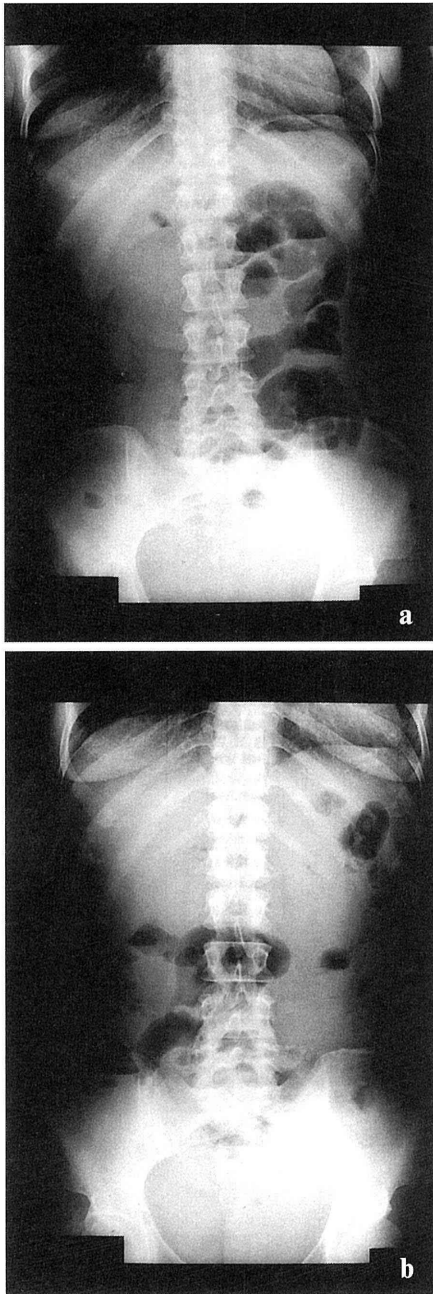


図1 腹部単純X線。a: 初診時。b: 入院2日目。

dlと軽度炎症反応、及びHb 10.7 g/dlと貧血がありました。また、TP 5.6 g/dlと低蛋白血症を認めました。

初診時の腹部単純写真で左方に鏡面像を伴う小腸ガスを認め、イレウスと診断しました(図1a)。

初診時の腹部骨盤造影CT像です(図2abc)。小腸を中心とした腸管拡張と腸液貯溜像が認められましたが、明らかな閉塞機転は指摘できませんでした。以上より ileus と診断し、禁食、補液、抗生剤投与にて治療を開始しましたが、8月 夜間より 38°C 台の発熱が出現しました。翌朝の検査成績では、白血球数は 8,950/ μ l とわずかに減少していましたが、CRP は 3.06

mg/dl と上昇しました。

14日に撮影された胸部、および腹部の単純写真で右横隔膜下に free air を認めました(図1b)。

また同日の腹部単純CT像では肝表面に free air を認め、さらに下のスライスでは小腸壁の肥厚、周囲脂肪織の density 上昇を認め、腹膜炎が示唆されました(図2def)。以上より消化管穿孔を疑い、消化器外科 consult としました。

富岡; ありがとうございます。ここでいくつか出されました腹部CTの所見につきまして、放射線科の佐口先生、もう一度振り返ってコメントをいただけますでしょうか。

佐口; 初回時の腹部造影CTです。このスライドは肝臓上方レベルのスライス面ですが、肝表面などに明らかな free air を示唆する所見は認められません(図2a)。

先ほどより下方のスライス面です。空腸の一部に壁肥厚像を認めます。また周囲脂肪層は density の上昇を示しています。なお病変の近傍に腸間膜リンパ節の腫大が認められます(図2b)。続いて、骨盤部のスライス面です。この部分に壁が肥厚した腸管が描出されています。元のCTフィルムで、上下のスライスとあわせてみると、病変は回腸の一部であることがわかります。この肥厚した腸管壁は、層構造が保たれてなく、通常の炎症性変化とは異なる像を示しています。また腸管壁は全層性に濃染されており、病変は全層に及んでいるものと考えられます。なお病変部の内腔は、cancer で見られるような狭窄像ではなく、むしろ拡張を示しています(図2c)。

翌日の腹部単純CTです。肝表面、肝鎌状間膜部、脾周囲などに free air が出現しています(図2d)。

先ほどより下方のスライス面です。前日のスライドと比べると、空腸壁の肥厚がより増強しているのがわかります。周囲脂肪層もより dirty となっており、炎症の波及が示唆されます。腸間膜リンパ節の腫大も目立ってきています。なお肥厚した腸管周囲に複数の air bubble が認められており、同部で perforation を来した可能性が示唆されます(図2e)。

続いて、骨盤部のスライス面です。前日のCT同様、回腸に一部不正な壁肥厚像を認めます。なお前日のCTと比べ、fluidの貯留がやや増加しており、腹膜炎の増強が示唆されます(図2f)。

最後にこれまでの画像所見をまとめると、perforation を起こす前の、初回時のCTの段階で、空腸、回

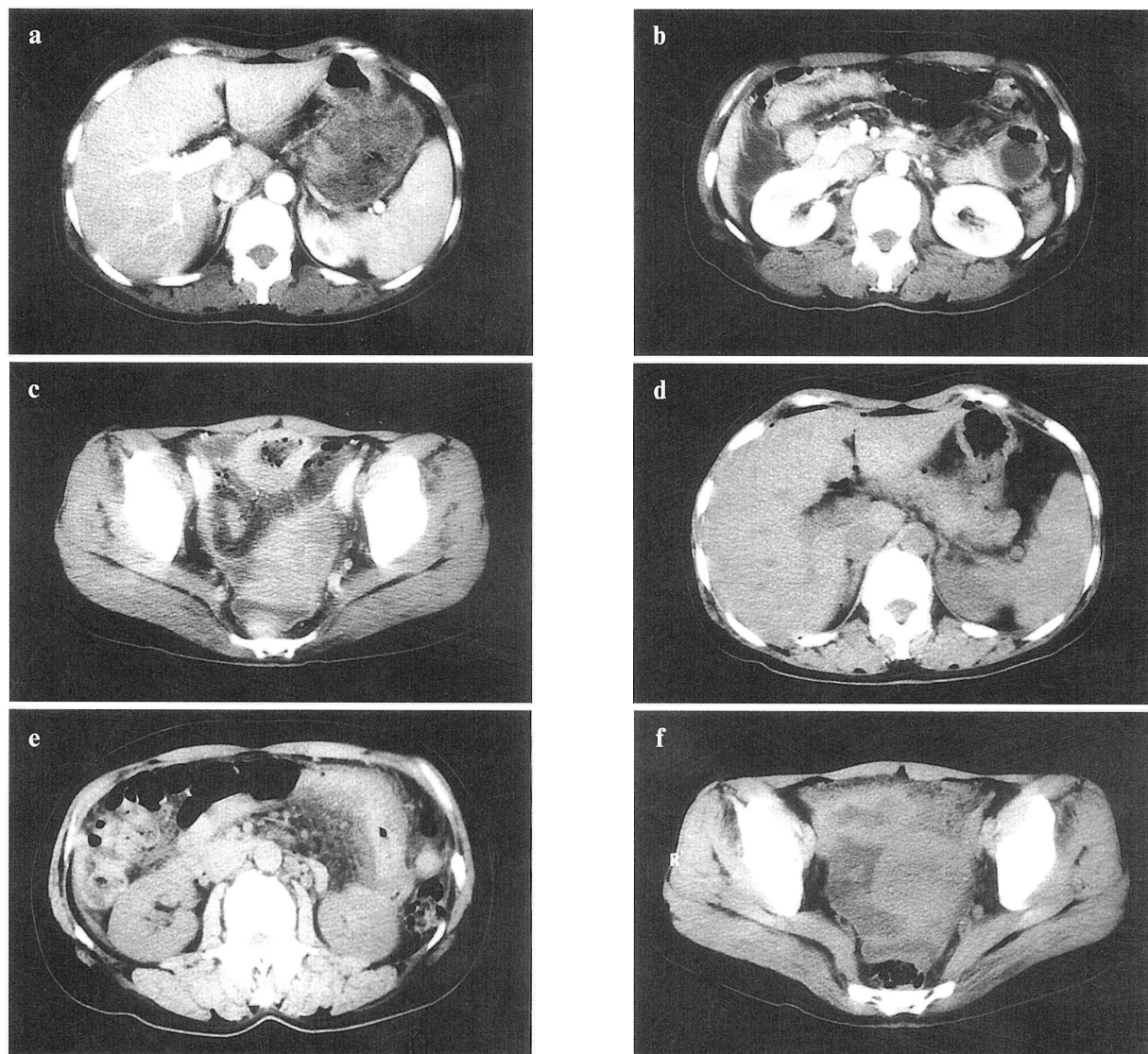


図2 術前腹部 CT 所見. abc: 初診時造影 CT. def: 入院 2 日目の単純 CT.

腸の所々壁の肥厚像を認めていることより、小腸に多発性の病変が存在しているものと考えられます。また肥厚した腸管壁の性状からは、炎症性の変化より腫瘍性の変化が考えられ、壁肥厚部の内腔の拡張を考慮すると、画像上は小腸原発の malignant lymphoma が第 1 に疑われます。なお翌日の CT で、空腸の壁肥厚部周囲に air bubble が認められたことより、空腸の腫瘍部に perforation が生じたものと推測されます。以上です。

富岡；ありがとうございます。では、ここまでで、どなたかご質問がありますでしょうか？

工藤；それで perforation は炎症性ではなくて、腫瘍性による perforation と思ってやったわけですね。

外科治療

富岡；それではこの症例をどのように診断し、外科治療を進めたのか消化器外科の勝又先生、お願い致します。

勝又；当日、内科のほうから穿孔の疑いのある患者さんがいるということで、外科の外来のほうに打診、依頼がありました。いま放射線科のほうであのように読影されてしまうとコメントしづらいのですが、free air の量も非常に多いので、少なくとも上部消化管に穿孔がある。腹部の CT を見ますと、肝、胃周囲の炎症所見は非常に少なく、むしろ小腸の壁の肥厚があるということで、通常の頻度から考えて胃十二指腸潰瘍の穿孔で、穿孔部は大弯側。それによって同部十二指腸孔及び回結腸部に膿汁が溜まって、その部分が肥厚

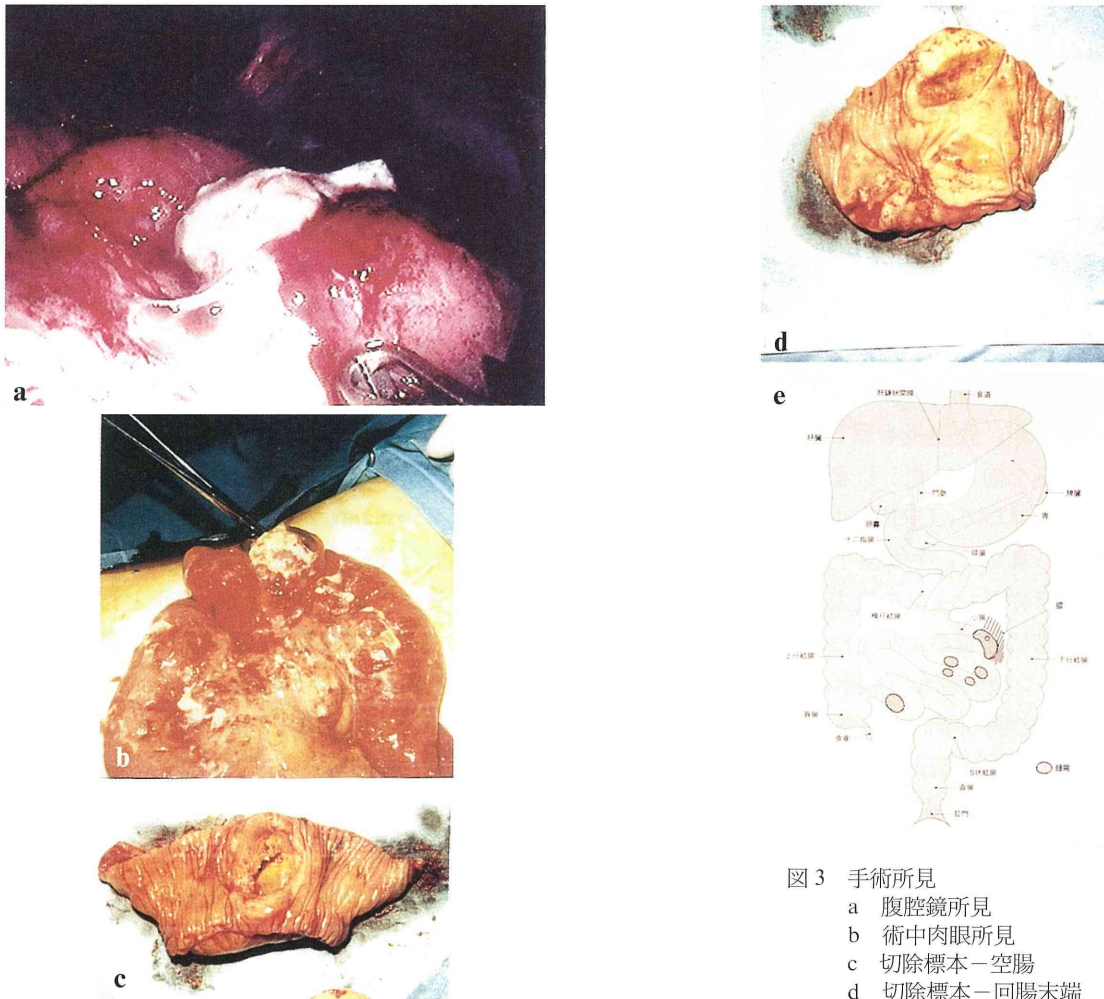


図3 手術所見
 a 腹腔鏡所見
 b 術中肉眼所見
 c 切除標本—空腸
 d 切除標本—回腸末端
 e 病変分布図

したのでだろうと画像上は考えました。

ただ、非常に気になったのは、上部の穿孔性腹膜炎を呈しているのですが、腹部の所見としてはまず筋性防御がない、反動性疼痛が軽度にある程度ということなので、胃十二指腸潰瘍の穿孔にしては腹膜炎の所見が非常に乏しい。そうすると、やはり大網で覆われやすい小腸の穿孔も十分考えられるので、単純に開腹するというのではなくて、とりあえず腹腔鏡でまず穿孔部を確認して、手術方針を決めていくということで手術を行いました。

まず術中に胃と十二指腸の部分に特に所見のないことを確認しまして、そのあと腹腔鏡で大網を挙上しますと、このように空腸に白苔を伴う病変を認めました(図3a)。しかし観察している範囲ではここから腸液が出てくるというような所見は認められませんでした。

鉗子でこの部分を押しますと、炎症性の肥厚と言うより、明らかに腫瘍性の硬さを認めましたので、この

部分の腫瘍による穿孔と判断しまして、左の上腹部に小切開を得て、この部分の小腸を腹腔内に出しまして、小腸の部分切除を行いました。

これがその所見ですが、非常に小さな切開創でも小腸ですので、このようにたくさん小腸が出まして、ほぼ全部の小腸が術中に検索されました。ケリー鉗子が入っているところが穿孔部です(図3b)。内視鏡で確認できたところはこの部分を見ていたのだと思います。周囲には炎症による発赤が著明で、白苔もたくさん付いているという所見でした。

ずっと観察していきますと、肛門側に同様な腫瘍性病変が認められています。

これは切除した生標本ですけれども、このように穿孔していました(図3c)。回腸末端部のところにありました腫瘍も大変大きくて(図3d)、閉塞性機転または穿孔を起こす可能性があったので、その部分も切除して、先ほどごらんになっていただきました小さな病変に関しては切除しないでそのままという形にしま

した。

シェーマを示しますと、空腸に腫瘍がありまして、穿孔を認めました。主に傍十二指腸孔付近に膿が多量に認められて、それより肛門側に約4か所の小病変が認められています。先ほどの骨盤CTで写っていました回腸末端部にやはり大きな病変がありまして、最終的に穿孔部と回腸末端部の2か所を部分切除して、あとは生食で洗浄して、手術を終了しました(図3e)。病変が多発していましたので、術中の診断としては悪性リンパ腫であろうと診断しました。

術後の経過ですが、腹膜炎を呈していましたので、第二世代の抗生剤を約4日間としました。白血球は手術の翌日に1回上昇して、CRPも上昇しましたが、その後徐々に減少しまして、手術後7日目から食事を開始して、その翌日にドレーンを抜去しました。

ここまでは非常に経過がよかったですのですが、その2日後から、ドレーン抜去部から腹水が大量に認められました。この時点で病理学的にも悪性リンパ腫であるということを患者さんに伝えたところ、患者さんよりHTLV-1に感染している可能性があるという情報をいただきましたので、血液内科にconsultしてATLに関する検査を進めることになりました。

その4日後には著明な腹満が認められまして、触診すると腫瘍性の硬さを認めましたので、翌日緊急でCTスキャンを行いました。ここで腫瘍の急性増大を認めました。さらに白血球が24,380/ μ l、翌日には37,000/ μ lと上昇して、CRPも上昇している。ここには示してありませんが、骨髄から幼若細胞も多数認められるという状態になりました。この時点で血清のHTLV-1陽性ということがわかり、病理のほうからもT cellタイプの悪性リンパ腫であったという最終報告がありました。患者さんの状態が急激に悪くなっており、感染は治まっていたので、CHOP療法を開始するという事になりました。

これが29日に撮ったCTですが、腹水を認めます。術後なので、このところにフィブリンによる隔壁が形成されています。このCTを見て非常にびっくりしたのですが、腸管にできた腫瘍と言うより、腸管から腸間膜にびまん性に増殖して、腸間膜の血管を圧排するような形で、これ全体を腫瘤として触れていたのだということがわかりました(図6a)。

その下のスライスですが、この辺りも腸管の周りに腫瘍がびまん性に浸潤増殖しこのように非常に大きな腫瘍塊を形成しているという所見を呈しています

(図6b)。内科病棟へ転床できず、外科病棟で免疫血液内科の先生の指示をいただいて、化学療法を2回行って、その後内科の病棟に行かれて治療するという経過になりました。外科のほうからは以上です。

富岡; ありがとうございます。術後10日目以降からかなり劇的な変化が起きているわけですがけれども、同時期に病理学的な診断もほぼ固まったということでは、ここで病理学的な診断過程について病理部の望月先生にお願いしたいと思います。

病理診断

望月; 小腸が2か所、採られてきています。1か所では周堤のあるBorrmann 2型様の6×5 cm大の腫瘍があります。中央の部分に穿孔が認められました(図3c)。

腸管に多発するという事で、鑑別としては転移性の腫瘍ということが考えられますが、粘膜下腫瘍の形はとっていないので、それは考えにくい。それから、もう一カ所のほうでは潰瘍のない不整形の隆起病変が非連続性に2個見られます。こちらの標本は、悪性リンパ腫にかなり特徴的な肉眼所見を呈しています(図3d)。

病変の真ん中は潰瘍に陥っているところが多いのですが、粘膜が保たれているところも若干ありました。

組織像ですが腹腔に露出するような形で腫瘍が浸潤しています。本来の脂肪細胞の形を残すように浸潤しており、悪性リンパ腫の浸潤様式です(図4a)。強拡大像では細胞がバラバラになるような傾向があるリンパ球様の腫瘍で、悪性リンパ腫です。この腫瘍は、巨大な異形細胞が少数混ざってくるということが特徴でした。大きなこういう細胞が出てきた場合には、Hodgkin病などを疑わなければいけません(図4b)。

ところが、この腫瘍の場合には非常にゆがんだ形の、何かねじれたような変な形の異形な核があり、Hodgkin細胞とは異なる細胞です。これはATLのときに特徴的な大型の異形細胞ということになります。

免疫組織化学的な検索では、UCHL-1というT-cell系のマーカーが周りにある異形細胞、それから大型の巨大な細胞にも陽性でした。T-cell lymphomaの所見です(図5c)。

L-26というB-cellのマーカーでは陰性です。ということでnon Hodgkin lymphomaのびまん性のpleomorphic typeという形態診断になります。ATLのときに特徴的に出てくる組織型を呈する悪性リンパ

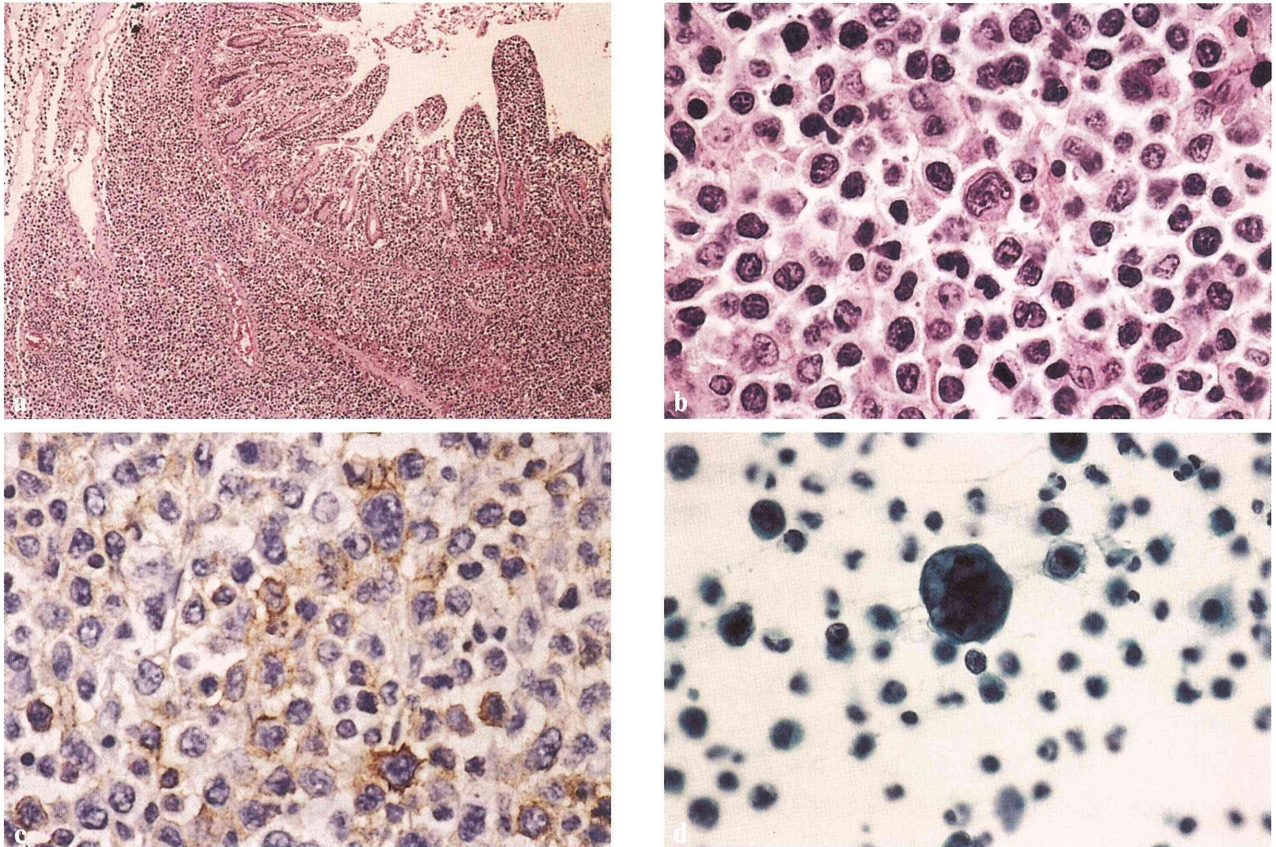


図4 病理組織所見. a: H.E 染色, 弱拡大. b: H.E 染色, 強拡大. c: 免疫組織染色 UCHL-1. d: 腹水細胞診.

腫でした。

それから術中に腹水が採られています。その所見を呈示します。術中の腹水の細胞診ですが、小型の上皮細胞や好中球に混ざって大型の異形細胞が出ています。悪性リンパ腫の浸潤です (図 4d)。

まとめますと、小腸に malignant lymphoma の病変が、病理に提出されたところでは 3ヵ所認められました。それから腹水にも同様な悪性リンパ腫の細胞がいたということになります。

富岡; ありがとうございます。ここまでの段階で、どなたかフロアーの先生方からご質問はありますか。

鈴木; 術後にドレーンを抜かれたあとに腹水がダーッと出てきたというように聞いたのですが、腹水がたくさん出たのは増悪によるものなのでしょうか? あと、腹水の病理診断が出されていたら教えてください。

勝又; 悪性リンパ腫が急性増悪する初期の徴候だったと思います。腹水の検索は特に出していません。

鈴木; もし出したとするならば、腫瘍細胞がかなりあるのでしょうか。

勝又; 初回時のときには穿孔していましたから、当然腫瘍細胞が腹腔内に散布されていると思うのですが、この場合はたぶん出なかったのではないかと思います。

田島; あとでお話が出てくるのかもしれませんが、手術前に比較し術後の CT で急速に mass が増大しているようではありますが、それは悪性リンパ腫の一般的な特徴としてそうなったのか、あるいは Surgical intervention の影響により急性増悪したものなのでしょうか。

勝又; それはなかなか難しい問題だと思いますが、自分の少ない経験の中から言わせていただきますと、いままで経験しました小腸の悪性リンパ腫の場合には、基本的に単発のものが多かったのです。切除して、そのあと CHOP 療法のような化学療法を加えるかどうか悩むくらいの感じで、基本的には行ってきましたけれども、それも血液内科の先生と相談しまして、low grade malignancy のものは特にやらないということでやってきました。

今回、急激に増大したので、いままで自分としては経験がないことだったので、正直言って非常に困惑し

ました。あとでスライドが出ますけれども、ATLを手術した場合、非常に経過の悪い患者さんが多いようです。たぶん急性増悪をしてくる一過程の中で、今回小腸の部分にできた腫瘍が穿孔を来して、その後、こちらが気が付かないだけで、lymphoma そのものはどんどん急性増悪していったと考えています。ただ、手術をしたから急性増悪したというより、急性増悪していく中で穿孔が起こったものと考えています。

望月；先ほどの術後に状態が非常に悪くなって腹水が出たときなのですが、勝又先生は腫瘍細胞は腹水にはないのではないかという話だったのですが、まだ病変も残っていましたし、切除されたものには穿孔部ではなくても腹膜に露出して腫瘍がありますので、腹水の検査をしたら腫瘍細胞は見つかったと思われそうです。

工藤；亜急性腹膜炎については、私は救急をやっているので何例か経験したことがありますけれども、我々はこのような機会がないものですから、ただレントゲンに頼るだけです。内科の先生からのお話では、例えば左側にちょっとガスのある腹部の写真を示されて、それで ileus と診断したとおっしゃいましたけれども、われわれとしてはやはり立位をとって、Niveau がもう少しはっきりしてから ileus と決めるのですけれども、あの写真ではあまり Niveau がはっきりしません。しかし少しありますね。

それから free air の問題ですけれども、あれはただ上腹部の穿孔として、外科でそういう診断で手術をしたと言っていますけれども、例えば Magen とか十二指腸の場合には、free air というのはもっと多いものです。わりあい急性で多いのです。それから小腸の場合にはステロイドとかで穿孔する場合がありますけれども、その場合にはやはりこの写真のように少し少ないのです。ですから、経験上ですけれども、私自身としてはこれは小腸の穿孔だなどいうようにして写真を見ていました。

それから、ドレーンを抜いたあとに腹水が出たということは、結局ドレーンが効いていなかったわけなのでしょうけれども、しばらく腹腔中にあったドレーンの周りにやはり腫瘍がどんどん発育して、このお話にあるように隋分 rash に進行してきたということは、やはりこういう悪性腫瘍の場合は特に、オペをやったということが契機になって発育を促したのではないかと思うのです。ああいうことは小腸と腸間膜というのは一体になっていて、もしオペをやっていないければ、バロットマンというところか、膨れ上るくらいに

大きな塊になったと思います。あとになって考えると、助かったというのは非常にラッキーだと思います。

私自身が若杉先生から教えを受けた症例があります。やはり穿孔性腹膜炎でオペをやりまして、検査は他に依頼するのですぐに結果が出ないものですから、血球検査の結果も次の日に来たのです。手術はうまくいったのですけれども、その次の日に来た検査結果を見て、48,000/ μ l だと思いましたけれども、白血球が増えてびっくりしまして、すぐに若杉先生と相談したりしたのですが、白血病という診断でした。ご指示通りの治療をしてそれまではわりあい元気に経過して、このままうまくいくなと思ったのですけれども、抜糸の日に、ちょうど術後1週間目に突然に亡くなったのです。

そういう例などをいま思い起こしながら考えて、free air とかレントゲンの初期の状態の診断については、よく画像分析のほうに力を置いて見たらば、高次の大きな診断機器に頼るまでもなくもっと早くこういうのがはっきりした診断ができたのではないかなという感じがしました。少なくとも小腸と上腹部の穿孔という話がここで出てきていますから、そのことの違いもはっきりと指摘できたのではないかと思って聞き入っていました。

富岡；ありがとうございます。術後に急に腫瘍が増悪の傾向を示したことに关しましては、またのちほど議論したいと思います。

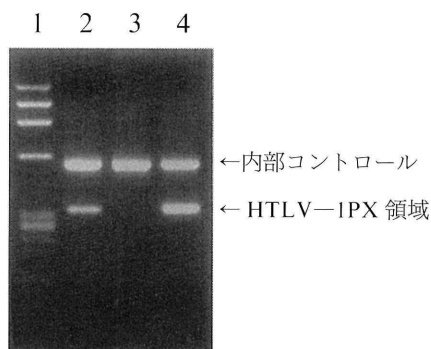
それでは、このあとの治療をどう行ったかということについて免疫血液内科の先生より、ご発表をお願いします。

内科的治療と経過

岩間；外科のほうから consult がありまして、全身状態を考えて CHOP 療法の 2/3 dose を施行しました。これは8月31日です。その後、9月19日、CHOP 療法の 2/3 dose 第2回目を施行しました。この頃からやや全身状態が改善してきました。

10月5日から CHOP 療法の full dose を施行しました。その頃に、切除された腫瘍組織の Southern blot 法で HTLV-1 プロウイルスのモノクロナールな組み込みを認めました。また、末梢血の PCR 法でも HILV-1 プロウイルスを認めました (図5)。この段階で成人 T 細胞性白血病リンパ腫と確定診断をしました。

また末梢血中にフラワー細胞を認めず、またリンパ



1. サイズマーカー (ϕ X174 DNA/HaeIII)
 2. 陽性コントロール
 3. 陰性コントロール (ヒト DNA)
 4. 検体 DNA
 図5 腫瘍組織中の HTLV-1 プロウイルスの確認
 (PCR 法アガロースゲル電気泳動)

球数も $4,000/\mu\text{l}$ 以上の増加もなく、リンパ腫型と判断しました。

10月中旬の CT では腫瘍の改善を認めたため、その後も10月26日から12月12日まで、ほぼ3週毎に CHOP 療法を計6クール行いました。このときの CT で改善傾向がありましたので、12月29日に退院しました。

外来でも2001年1月5日、1月31日から CHOP 療法を行いました。これで計8コース行ったこととなります。

2月の CT でも腫瘍は残存していましたが、外来治療を望まれましたので、3月9日から、また4月11日からソブゾキサン 400 mg/日 と、VP-16 25 mg/日 を隔日投与で5日間投与しました。5月7日の CT 上、腫瘍は著明に改善していました。この段階で小さなリンパ節などは認めていましたけれども、この患者さんはガリウムシンチを拒否されまして、また骨髄穿刺などもこの段階まで拒否をされていました。

5月11日と6月8日から同療法を施行しました。これは可溶性 IL-2 receptor と言いまして、腫瘍マーカーと考えていただいてけっこうなのですけれども、当初 35 万 U/ml というすごい値があったのですけれども、5月11日の値で $5,850\text{ U/ml}$ 、高いのですけれども、ここまで改善していました。

しかし7月5日、CT 上再発を認めました。ただ、この方は点滴治療を拒否されて、ホスピスのようなものを望まれるという話がありまして、VP-16の経口投与をしました。ただ、7月13日になりまして点滴治療でもかまわないということをおっしゃいまして、少量 CHOP 療法を行いました。

しかし、7月15日になりまして ileus を起こされました。このために緊急入院になりまして、16日に消化管穿孔をもう一度起こされました。ただ、手術を拒否されまして、現在病棟でターミナル治療中というようになってしまいました。

経過は以上です。

富岡；それでは佐口先生、もう一度腹部 CT の画像上の変化を、経過を追ってご説明ください。

佐口；先ず増悪したときの CT 所見を述べます。これは上腹部のスライス面ですが、小腸間膜リンパ節が diffuse に腫大し、いわゆる bulky mass を形成しています。また腹膜の肥厚と腹水貯留を伴っています (図 6a)。

続いて下腹部のスライス面ですが、S 状結腸間膜リンパ節の diffuse な腫大が認められます。また対側には小腸間膜リンパ節の diffuse な腫大が描出されています。なお脂肪織の不整像と腹水の貯留も認められます (図 6b)。

では治療後のスライドをお願いします。まず12月の段階での CT を示します。これは上腹部のスライス面ですが、治療前に認めた bulky mass は著明に縮小し、腹水はほとんど消失しています。ただし所々にリンパ節の腫大と、腸間膜の不整像が認められます (図 6c)。

次に5月の段階の CT を示します。これも上腹部のスライス面です。腸間膜の不整像は消失し、腸管自体も clear に描出されています。またリンパ節の腫大も認められません。画像的には、CR に近い像と考えます (図 6d)。

富岡；12月の時点で患者さんの状態は退院できるほどに回復されていたのですか？

岩間；はい。かなり気力も出てきて、外来に行くのを楽しみにしていました。

富岡；12月に退院されてから少なくとも5月までの間は外来治療にて良い状態が保たれていたのですか？

岩間；はい、7月の再発までうまくはいていたのです。6月にソブゾキサン、VP-16の隔日投与を行っていますがその後から多少お腹が痛くなりまして、CT を撮って再発を確認したという段階です。6月の前半くらいまでは元気に、別に何の問題もなく生活されていました。

富岡；わかりました。せっかく一時 emission というか、よい状態が続けられたのですけれども、残念なが

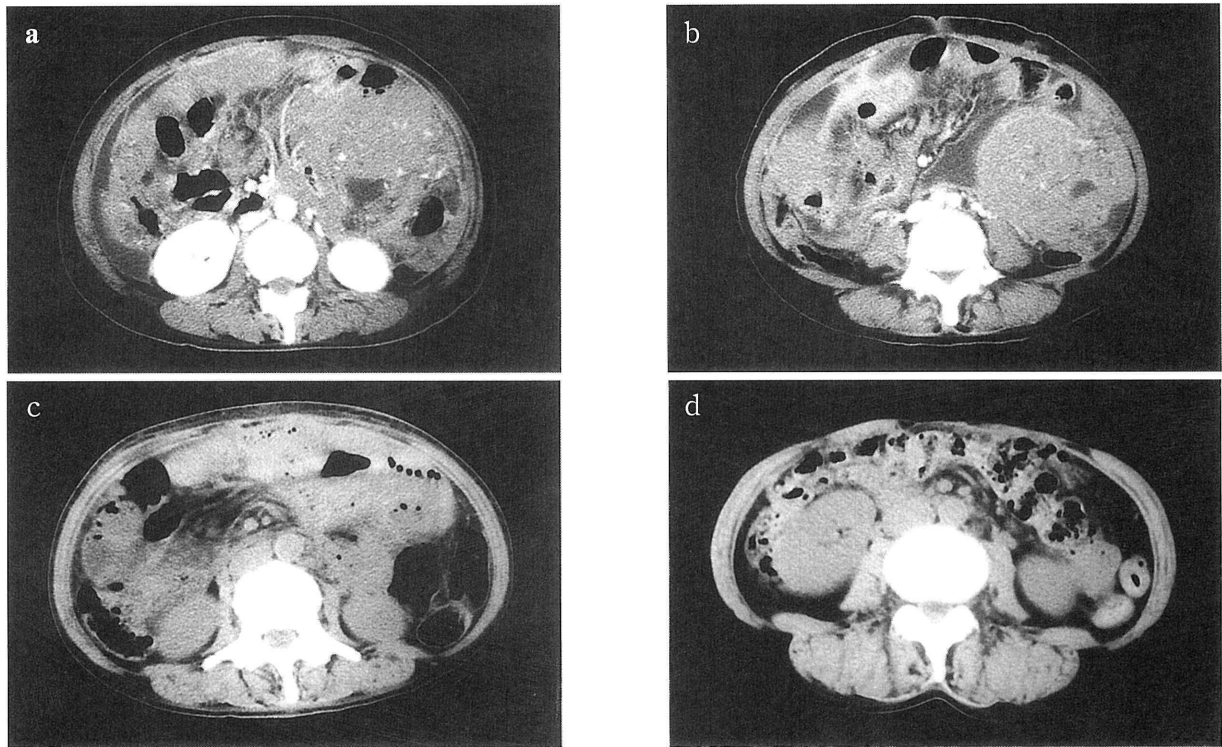


図 6 術後腹部 CT 所見. a, b: 術後 16 日. c: 術後 4 ヶ月. d: 術後 9 ヶ月.

ら再発したようです。

最初の穿孔性腹膜炎に対してはどうしても手術が必要だったわけですが、もう一度穿孔性腹膜炎という視点から malignant lymphoma を見直してみようと考えますが勝又先生、何かほかに資料がありましたらご提示ください。

腸管穿孔を起こした悪性リンパ腫の治療

勝又；今までの小腸原発 T cell 悪性リンパ腫の報告例を提示します (表 1)。小腸原発の悪性リンパ腫の場合、B cell タイプでも、T cell タイプでも、1/3 くらいの症例は穿孔性腹膜炎という形で手術が行われています。B cell のほうは、現時点までに穿孔性腹膜炎で手術をしているという症例は 70, 80 例ほどの報告があります。T-cell のほうは基本的に非常に少ないので、小腸に病変を認めたものを全部調べましたところ、今回の症例を含めて 26 例。小腸だけに限ってみますと 21 例です。ほとんどが今回のような潰瘍型のもは穿孔しています。その T-cell lymphoma のうち、明らかに ATL/L と診断がついているものは 5 例で、うち 4 例は穿孔性腹膜炎で手術をして、1 例は穿孔の可能性があるということで腸管切除の処置を受けています。

私が調べました範囲では、ATL/L が非常に消化管の症状が多い。その原因としては、ATL の腫瘍細胞が

消化管内にびまん性に浸潤していくことによって腹水や下痢を訴えます。実際は正常のように思われた小腸の部分を探ると少し腫瘍細胞があったかもしれませんが、今回のように肉眼的にあのように数か所に限局性に現れるようなことは頻度的にはそんなに多くないような感じを受けました。

富岡；先生がお示しになった T 細胞性小腸悪性リンパ腫の報告例というのは、穿孔の前に診断がついていたケースがプラスで示したものですね？

勝又；HTLV-1 陽性ということが明らかに記載されているのが症例 2, 6, 11, 21 です。T-cell lymphoma だったので ATL/L を疑って、HTLV-1 を検索したけれども陰性だったというのが症例 15, 17, 18, 19 です。ほかの症例は検索しておらず、ATL/L による lymphoma かどうかというのは不明です。

ほとんどの症例は予後が不良で、1ヵ月も持たずにお亡くなりになった症例も多くて、1年以上の生存は 4 例程度で非常に予後は悪いように思われます。

富岡；消化器外科で扱う小腸の悪性リンパ腫は、数的にはやはり non Hodgkin, B-cell 型, diffuse type が圧倒的に多いですね。そのタイプでもやはり穿孔を起こす場合があります、しかも化学療法を行っている最中に穿孔を起こすような症例がときどき報告されています。T 細胞のリンパ腫の場合にも、この 20 数例の中で

表1 T細胞性小腸悪性リンパ腫の本邦報告例

No.	報告者	報告年	年性	原発部位	病変数	肉眼型	組織型	手術適応	ATLA/ HTLV	予後
1	下山	1988	51 F	空腸	—	polypoid	Dif.La.	腹部腫瘍		10月
2	鮫島	1988	17 F	空・回	多	ulcerative	—	穿孔	+	27日
3	東谷	1989	6 F	小腸	多	ulcerative	Dif.La.	穿孔		10月(生)
4	矢田	1989	57 F	空・回	多	poly~ul	Dif.Mi.	腸閉塞		5月
5	大森	1990	40 M	空・回	多	constructive	Dif.Mi.	穿孔		36日
6	田畑	1990	67 M	十二・空	多	ulcerative	Dif.Pl.	穿孔	+	7月
7	田畑	1990	52 F	空・回	多	ulcerative	Dif.Pl.	穿孔	不明	17日
8	伊藤	1991	50 M	空腸	単	polypoid	Dif.Me.			1年
9	山田	1991	50 M	回腸	単	constructive	Dif.La.	腸閉塞		3日
10	角田	1991	69 M	空腸	多	ulcerative	—	穿孔		3日
11	山成	1991	54 M	小腸	不	—	—	穿孔	+	41日
12	反町	1991	51 M	空・結	多	ulcerative	Dif.La.	出血		—
13	荒尾	1992	29 M	空腸	多	ulcerative	Dif.La.	穿孔		5月(生)
14	藤光	1992	69 F	空腸	単	ulcerative	—	穿孔		—
15	泉	1992	20 M	空腸	単	polypoid	Dif.La.	出血	—	61日
16	松元	1993	79 F	空・回	2	constructive	Dif.Me.	穿孔		—
17	三浦	1996	40 F	空腸	単	ulcerative	Dif.Mi.	出血	—	3年
18	計良	1996	59 M	空・肺	単	ulcerative	Dif.La.	穿孔	—	8月(生)
19	平田	1998	89 M	大・回	多	ulcerative	Pl. Sm.	穿孔(大腸)	—	71日
20	前田	1998	26 M	空腸	多	ulcerative	Dif.Me.	穿孔		9月
21	青崎	1998	76 F	小・大	多	ulcerative	Dif.Sm.	下痢	+	—
22	梶浦	1998	52 M	胃・空	3	—	Dif.La.	穿孔		4年(生)
23	森田	2000	55 M	空・回	多	ulcerative	Dif.Pl., Me., La	穿孔		24日
24	恵木	2000	61 M	空腸	単	polypoid	Dif.La.	腸重積		他病死
25	正木	2000	63 F	小腸	多	ulcerative	Dif.Pl.	穿孔		42日
26	自験例	2000	43 F	空・回	多	ulcerative	Dif.Pl.	穿孔	+	11月(生)

そのようなことがあるのでしょうか？

勝又；この2番目の症例はたしか鹿児島市の市立病院または医師会病院の報告なのですが、ATL/Lと診断がついていまして、治療中に穿孔しています。ただ、ほかの症例はそういう記載はなかったのですが、先生がおっしゃるように、lymphomaの治療中に穿孔性腹膜炎になるという報告は、小児のケースなどでも何例かの文献は調べている最中にいくつか目にはしました。

この穿孔が多い原因も、腫瘍細胞で小腸全体が覆われてしまって、そこに多少なりとも正常組織ができないうためにそのまま穿孔してしまうということで、化学療法を行っている最中にその腫瘍細胞がなくなることによって孔が開いてしまうというようなことが、穿孔する原因ではないかというような考察をしています。

田島；治療に関することなのですが、仮に手術前の穿孔の時点で、正確な診断がついた場合に、何か術前に例えば免疫血液学的に治療的なこと、あるいは予防的

なことをやっておくとよいのか、あるいはその様な前処置を行っても効果はないのかという点に関してはどうでしょうか。

富岡；そうですね。そもそも malignant lymphoma の治療についてもう少し全般的なお話が必要かと思えますので、若杉先生、お願いできますでしょうか。

若杉；一般的に lymphoma で手術とかいうお話で、lymphoma 自体が胃の原発だとか何かというのは、昔はあまり取らないほうがよいのではないかというのがあったのですけれども、取れるものは取ってしまう、そのあとで化学療法をするというのが成績として非常に良いということが一般的に解明されてきました。

それから、T cell 型は少なくほとんどが B cell 型です。B cell 型に比較して T cell 型は一般的に治療に対する反応が悪い。それでどこかに origin があって、手術可能な場合はやはり手術をしてから化学療法をやるほうが効果としてはよい。

それで、先ほどお話に出ました、ATL というものがわかっていて穿孔をしているという場合は、ATL 自体の治療を行っているのが普通の形です。それで、やはり穿孔を抑える以外、何も無いのではないかと。今日プレゼンテーションをしてくださっているのは、穿孔が起きてしまって、その処置をしていって、そして T-cell lymphoma が疑われて、そしてさらにそれを調べたら ATL/L という診断になったということで、治療はその後、化学療法に入ったのですけれども。

あとで short summary をさせていただきますけれども、ATL/L 自体の治療は、先ほど岩間先生から話がありましたけれども、化学療法をしても普通の B-cell lymphoma ですと CHOP がスタンダードになって、それらを 6クールもしくは 7クールやって一区切りという形が見られます。それから 5年ごとの間に再燃を起こす、起こさない。あとはそのまま何も起きないで 10年くらいそのままでよいというような形です。T-cell 型はもうちょっとそれらより悪い。

そして ATL/L ですと、どこで治療を切るかというのがすごく難しいところになります。いま ATL/L の治療自体も若干もう少しよい結果が出そうだというようなところがあります。コンビネーション治療自体もとつとつと変わり続けてきている。もうちょっと期待ができそうではないかというところです。治療に関する一般的なところですよ。

富岡；この症例に関しては、今回の治療はこういう形で進むしかなかった面がありますけれども、これがもしもっと早くに ATL/L という診断がなされていた症例なら、当然、化学療法が先行して行われていたわけですね。

若杉；おっしゃるとおりですね。ただ、この人は穿孔するまで何だかわからなかった。穿孔して初めて lymphoma らしいというのがわかった。そして手術をした。そしてそれが T-cell lymphoma であるということがわかってきて、それが ATL/L ではないかということがわかったのです。この経過からみればベストな選択をしたのではないかと思います。

富岡；手術をしてから病理的な診断がなされたのは約 10日後、実際に CHOP が始まるまで約 2週間の経過がありますが、やはりこのくらいの時間はどうしても必要だったのでしょうか。

若杉；要するに、手術から化学療法をやるときに、もう少し早く何かできなかったのかということですか。まず lymphoma であろうということがわかった。それ

から T-cell lymphoma だということが病理サイドで判明した。あと、血清中の HTLV-1 に対する抗体がわかった。それでもキャリアーなのか、それとも ATL/L なのかといたら、腫瘍細胞もしくはその組織、末血、gene 辺りから HTLV-1 の遺伝子をとって、それを確認しないと ATL/L というのには行かないから、もう少し確定診断まで若干短縮できるかもしれないけれども、ではそれだけの意義があるかというのは、当確ラインのところ状態がそれほど大きな変化をしていかなければ、そのくらいの時間はあってもよいのではないかと思います。

富岡；どなたかフロアーの先生方、ほかにご意見はありますか。

川西；悪性リンパ腫における抗癌剤化学療法の適応と時期についてですが、抗癌剤は、腫瘍のみならず、全身の増殖する細胞すべてに障害を与えますので、術前の化学療法および術後のアジュバント治療として行えるのは、全身状態の良好な場合に限定されてしまいます。この症例では、穿孔性腹膜炎をすでに合併しており、手術前に確定診断がついていても、抗癌剤全身投与による化学療法は困難であったと思われます。腹腔・縦隔等の深部のみに病変の存在するリンパ腫の生検後にも、十分な創傷の治癒と全身状態の回復が、治療開始の条件となりますので、本症例においても治療開始時期は妥当であったと思われます。

富岡；穿孔性腹膜炎は消化器外科にとっては日常よく遭遇する病態ですけれども、その背後に T-cell lymphoma があったわけです。術後化学療法を行うことにより、ほぼ寛解の時期を含めて約 1年の後、残念ながら再発の徴候があるようではありますが、かなりの成果を取めた治療の経過ではなかったかと思われます。それでは若杉先生、最後にもう一度 ATL/L についてお話をしたいと思います。

ATL/L について

若杉；少々時間をいただきまして、HTLV-1 に関与したところの short summary をできるだけ簡単にお話しさせていただきますと思います。

まず、ATL もしくは ATL/L という疾患概念が始まりましたのは、日本で起きあがりました。日本で高月先生たちが出してきて、そして日本から ATL、ATL/L という疾患概念を出した。それからもう 1つ、非常に特徴的な問題としては、この ATL (adult T-cell lymphoma) という病気が HTLV-1 (human T-cell

lymphotrophic virus type 1) というウイルスによって発症している。白血病の中でこのようにものが直接出てきたのは非常に特徴的な話である。これも日本で日沼先生とか吉田先生たちが発見されたものです。

発症する地域の特徴が見られ、比較的多いのは九州及び沖縄の、日本における西南地方でみられて、およそ3ないし5%の地域である。これを endemic area という表現をしますけれども、先ほどの疾患で八王子でそれらがみられたというのは non endemic area の中で、それで手術をして ATL の症例がみられたというのは私は聞いたことがありません。たぶん初めてではないかなと思います。ただ、endemic area のところでは、先ほど勝又先生が言ったように非常に少ないのですけれども、ポツンというのがみられています。

ATL で HTLV-1 自体はレトロウイルスに含まれていまして、レトロウイルスのレンチウイルスとオンコウイルスというのがあります。特徴的なのは、RNA ウイルスで、逆転写酵素を持っているということです。

HTLV-1 のウイルスがどういう系統にいるかというところ、まず代表的なものというのは adult T-cell leukemia、それからもう1つは、これも日本でみられたもので、全世界的には TSP (tropical spastic paralysis) というものですが、日本でこちらの言い方のほうが強くなりましたのは human T-cell lymphoma myopathy (HAM) という表現です。これも同じ地域のところでみられる。あとは hairy cell leukemia、これは一応 HTLV-2 という形のもので想定されています。別にまだそれほどきちんとしていません。それから同じものとしては、HIV (human immunodeficiency virus) も同じレトロウイルスの中に入ります。あとは Sezary もそうです。

それから ATL もしくは ATL/L と HAM との違い。同じ HTLV-1 というウイルスで疾患になっていって、こういう myelopathy になるもの、それから lymphoma になるもの、leukemia になるものには若干の違いがあるということがわかってきています。これも実際にだいたい治療に入ってきています。

どのようにして発症するかということを出したものです。先ほどお話があった IL-2 のところのレセプタータイプがこれらのものを発症として出しているのではないかということです。

診断は、HTLV-1 の抗体が血清中に陽性であるということが1つ。それから末梢中に特徴のあるリンパ球、言い方はいろいろあるのですけれども、コンボル

ド型とか、カリフラワー型というように表現できます。ゴリゴリとした非常に特徴的な小リンパ球が見られる。ただし、それが見られるから ATL と言えるかというのは若干まだ問題がありますけれども、ATL の場合、そういう特徴のあるリンパ球が見られる。

一般的に、やや男性側に多い。それから1つ特徴的なものとしては、高年者に多い。若年者では比較的少ない。これは HTLV-1 の発育といろいろなものに関与がある。皮膚症状や何かの話はあとにします。

タイプとしてはくすぶり型と、慢性型と、それからきょうの話の主にリンパ腫型に属すると思います。あとは急性型。一般的に ATL という表現を用いるのはこちらのほうを主に言っています。こちらのほうはあえてくすぶり型とか慢性型というような表現で出されています。これは多少の違いがある。これらからこちらへ移行するものも出てきます。

予後としては、リンパ腫型はおよそ10.2ヵ月程度。最近はまだ少しこれよりよくなっています。それから急性型 ATL としては6.2ヵ月。こんなところをとらえて、一応0.8ヵ月から1.2ヵ月くらいというのが教科書的なところのようです。現在もう少し延びてはいます。これが生存期間です。それから、きょうの患者さんもこの辺に来つつあるのかな、もうちょっとこれを超してきているかというようなところ。発症の時点が少し遅いような気がします。

治療の話です。ATL と HAM の治療というのは大きく分かれるところがあります。ATL はまだきちんとは決まらなかったとか、standardize された治療というのはまだあまりないのですけれども、中等度の ATL もしくは ATL/L もリンパ腫型の治療を行うということです。それから、HAM の場合は IFN だとか免疫抑制剤なんかも加えてということになります。それから ATL のもう少し急性型のもので進んだものとしては、IFN や免疫抑制剤などを加えて、さらに化学療法をやって、間隔としては、B cell lymphoma なんかの間隔よりも少し短縮して、それからいわゆる白血病なんかの寛解導入の間隔よりはもう少し長めの形というようなところがひとつのいまやられている方法です。もっとも2週毎にやるとか、3週のところまでいくというようなものもあるようです。

もし、こういう患者さんを診られた場合は、治療までの話をよく、きちんと聞く。それからどういう治療をするのか、そのときのインフォームド・コンセントをきちんとする。それから治療が相当きちんとは行われ

ることによって、ある程度生存期間が長引くことがありますので、これらも含めて、きちんとした形で患者指導をしていくことです。

HTLV-1のキャリアーは、endemic areaでは3~5%あります。それから透析の患者さんですとやはりendemic areaと同じくらいの陽性率で、3~5%くらいです。一般的に、日本全国では0.8~1.2%くらいのところにHTLV-1のキャリアーの方がいらっしゃいます。つまり、100人いたら1人いらっしゃるということです。

私が八王子地区で調べさせていただきましたら1.2%くらいの方がHTLV-1陽性の方たちです。それらの人がやはりどこかの出身かどうかというお話をしますと、何となく日本では西南地方に多い。ただし、日本特有の病気ではなくて、先ほど出しましたように、HIVの発生領域と非常に似通った形。アフリカはエチオピア辺りとか、タンザニア辺り、それからアメ

リカにもありますし、カリブ辺りのところにも十分それらのものがHTLV-1のキャリアー、それからATLの患者さんなども発症しています。

ご静聴ありがとうございました。

おわりに

富岡；どうもありがとうございました。そろそろ時間となりましたので締めさせていただきますが、こういったリンパ腫に出会うことはなかなかなくて、私たち外科としましては大変驚きましたが、勉強になる面が多数ある症例でした。

今回は八王子医師会の先生にも多数お出でいただきまして、このような症例について勉強できる機会を持ってました。本日の会が今後の診療に役立つことを期待します。本日はこの懇話会に参加していただきまして誠にありがとうございました。

—— 終了 ——