

症 例 報 告

CHOP 療法中に髄膜症を来した胃原発 Ki-1 陽性リンパ腫の 1 例

A Case of Ki-1 Positive Gastric Lymphoma with Spinomenigeal Involvement Following CHOP Therapy

宇野雅宣 宮路裕子 米田陽一
大野大二 小泉純子 新弘一
高崎 優 鶴井光治*

東京医科大学老年病学講座
東京医科大学内科学第4講座*

【要旨】 症例は81歳女性で、諸検査にて胃から十二指腸にかけ多発性粘膜下腫瘍、多発性肺内結節、胸水貯留、心嚢液貯留、両側鎖骨上窩および縦隔リンパ節腫脹を認めた。胃生検より、免疫組織化学的に Ber-H2 (+), EMA (+), L-26 (-), UCHL-1 (+), サイトケラチン (-) の diffuse large cell を認め、Ki-1 陽性リンパ腫・T細胞型 stage IV と診断し、CHOP 療法を施行した。上記徴候はすべて消失したにもかかわらず、頭蓋内転移および髄膜症を併発し、MTX 髄注および放射線療法を施行し、現在外来通院にて VP-16 経口投与と MTX 髄注を定期的に継続中である。悪性リンパ腫の中樞神経系浸潤は、極めて予後が悪いにもかかわらず、予防的 MTX 髄注や放射線療法といったプロトコールは確立されていない。今後、このような高齢者悪性リンパ腫の中樞神経系浸潤への対策が望まれる。

諸 言

Ki-1 リンパ腫は、Stein らによって提唱¹⁾された非ホジキンリンパ腫の中の一型であり、組織学的には広い細胞質と不整型核を有する大型細胞からなり、免疫学的には Ki-1 抗原の他、HLA-DR, EMA などが陽性を示す疾患概念である。

今回我々は、81歳女性の胃原発と考えられた Ki-1 陽性リンパ腫例を経験した。病初期より極めて広範な節外組織浸潤を伴った激症型であったが、CHOP 療法に極めてよく反応した。しかし、全身の lymphadenopathy 等が消失したにもかかわらず、

頭蓋内転移および髄膜症にて再発したので、若干の考察を加え報告する。

症 例

症 例：81歳，女性。

主 訴：食欲不振。

家族歴：妹が乳癌で死亡。

既往歴：27歳：虫垂炎（手術）。

44歳：肝周囲膿瘍（手術）詳細不明。

69歳：眼内細菌性感染。

現病歴：平成8年3月，食欲不振および体重減少があり胃透視検査を施行するも，胃粘膜に隆起・陥

1998年5月28日受付，1998年8月10日受理

キーワード：Ki-1陽性リンパ腫，髄膜症，胃悪性リンパ腫，CHOP療法

（別刷請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学老年病学講座 宇野雅宣）

凹病変はなく十二指腸粘膜の顆粒状変化のみで、十二指腸炎と診断された。粘膜防御因子増強剤の投与にて自覚症状改善し、その後来院せず。約1年後の平成9年5月、食欲不振および風邪症状にて再来し、胃内視鏡検査にて胃から十二指腸にかけ多発性の腫瘤を認め入院となった。

入院時現症：身長 145 cm，体重 44 kg。意識は清明で見当識異常はなかった。眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄疸はなかった。甲状腺腫大はなかった。胸部所見では，心雑音は聴取されなかったが，右呼吸音はやや減弱し，両側肺野（右>左）に湿性ラ音を聴取した。腹部では肝脾腫はなく，下肢に浮腫は認めなかった。表在リンパ節は，右鎖骨上に母指頭大1ヶと小指頭大1ヶ，左鎖骨上に小指頭大1ヶをそれぞれ触知し，それ以外は触知できなかった。

入院時検査成績：血球減少は認められず，生化学では LDH530，そのうち LDH3 は 28.5% であった。また，ヘリコバクターピロリ IgG 抗体は陰性，EBウイルス関連抗体では VCA IgG 抗体が 320 倍以外は陰性で，既感染パターンを示した。胸部 X-P で，右中肺野から下肺野にかけ浸潤影および多発性の coin lesion を認め，心肥大も認めた。さらに，胸部 CT 検査にて，両側肺野の多発性結節以外にも胸水貯留，縦隔リンパ節腫脹を認めた。また，心エコー検査では，中等量的心嚢液貯留を認めた。

入院後経過：入院直後より急速に呼吸状態が悪化し，レスピレーター管理となる。当初，臨床的には広範な全身転移を来した転移性癌が疑われたが，胃生検の病理組織所見にて，Ki-1 陽性悪性リンパ腫・T細胞型 stage IV の診断を得た。免疫組織化学的には，Ber-H2 (+)，EMA (+)，UCHL-1 (+)，L-26 (-)，LCA (+)，サイトケラチン (-)，HLA-DR (+) の diffuse large cell であった。以上の結果より直ちに CHOP 療法を開始した。CHOP 療法は 70% dose にて施行し，呼吸状態は劇的に改善し，レスピレーター管理を離脱することができた。CHOP 療法1クール終了時には胃・十二指腸の腫瘤はほぼ消失し，その後 CHOP 療法を繰り返すことにより，多発性肺内結節，胸水貯留，縦隔リンパ節腫脹，そして最後に心嚢液貯留が消失した。しかし，CHOP 療法4クール終了時に転倒を契機に撮影した頭部 CT にて頭蓋内転移を認め，腰椎穿刺にてリンパ腫細胞の浸潤（細胞数 2500/3）を認めた。直ちに，メソトレキセート（以後 MTX）髄注および

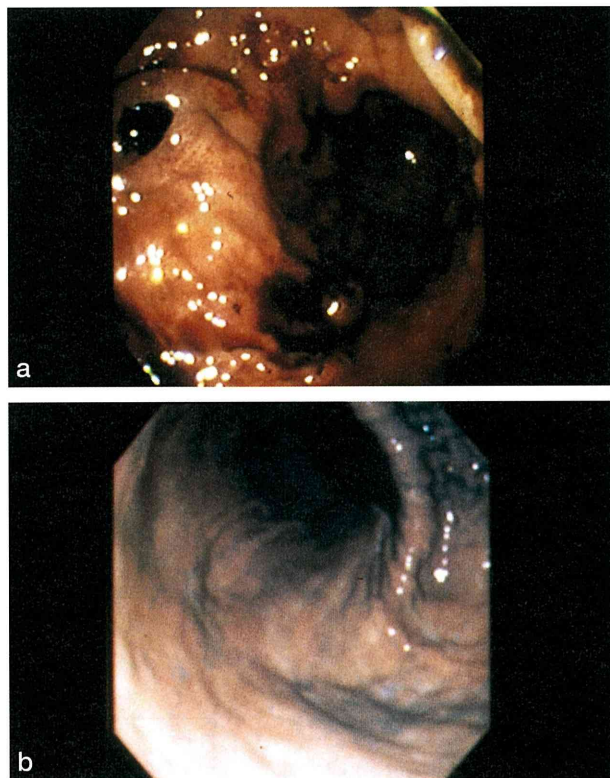


Fig. 1 Endoscopic examination
 (a) Before chemotherapy: multiple tumors resembling Borrmann II tumor with coagula are seen.
 (b) After CHOP therapy: no evidence of lymphoma is seen.

放射線療法を開始した。放射線は全中枢照射（全脳照射：計 50Gy，全脊髄照射：計 39.6Gy）を施行し，頭蓋内腫瘍は消失した。現在，外来通院にて VP-16 経口投与と MTX 髄注を定期的に施行している。

考 察

悪性リンパ腫の治療は，CHOP 療法に代表される第1世代の治療法から，ProMACE-CytaBOM 療法や MACOP-B 療法などの，より強力な第3世代の治療法まで多種多様である。寛解率及び生存期間の延長は第3世代の治療法の方が有効とされていたが，1992年，SWOG²⁾ が CHOP 療法と第2・第3世代の代表治療法との寛解率・生存期間に差がないと報告して以来，悪性リンパ腫に対する治療法は CHOP 療法を第一選択とする場合が多い。

一方，悪性リンパ腫の中樞神経系浸潤は全身性リンパ腫の約 10%³⁾，剖検例では 25%⁴⁾ との報告もあり，意外と多く，一旦中樞神経系浸潤を来すと生命予後は平均2から3ヶ月と極めて悪い。それにもかかわらず，予防的 MTX 髄注や予防的放射線療法を組み込んだプロトコルは，その毒性のために確

Table 1 Laboratory data on admission

《末血》		《血清学》	
RBC	375 × 10 ⁴ /ul	CRP	9.8 mg/dl
Hb	11.1 g/dl	IgG	1000 mg/dl
Hct	33.3 %	IgA	726 mg/dl
Plt	13.4 × 10 ⁴ /ul	IgM	56.3 mg/dl
WBC	5100 /ul	IgD	10 ug/dl 未満
stab	4 %	CEA	1.0 ug/dl 以下
seg	68 %	AFP	10 ug/dl 以下
lymph	19 %	CA19-9	7.3 U/ml
mono	9 %	SCC	1.0 ng/ml
Retic	22 %	シフラ	1.5 ng/ml
《生化学》		Ferritin	200 ng/ml
GOT	25 U/l	TSH	1.25 uU/ml
GPT	11 U/l	FT-4	1.07 ng/dl
LDH	530 U/l	FT-3	2.3 pg/ml
LDH1	18.4 %	《凝固系》	
LDH2	28.5 %	APTT	26.1 sec
LDH3	28.5 %	PT	12.7 sec
LDH4	22.1 %	Fgn	372 mg/dl
LDH5	7.2 %	FDP	284 ng/ml
ALP	100 U/l	TAT	52.7 ng/ml
LAP	33 U/l	PIC	3.10 ng/ml
γ-GTP	9 U/l	D-dimer	4.53 ug/ml
T-cho	112 mg/dl	HP	76 %
T-P	6.1 g/dl	TB	89 %
A/G	1.09	《抗体価》	
TTT	1.5 U	VCA IgG	320 倍
ZTT	4.1 U	VCA IgA	(-)
Na	130 mEq/l	VCA IgM	(-)
K	4.9 mEq/l	EBNA	(-)
Cl	96 mEq/l	EA-DR IgG	(-)
Ca	8.4 mg/dl	EA-DR IgA	(-)
ChE	0.48 ΔpH	ヘリコバクター・	
TIBC	292 ug/dl	ピロリ IgG	(-)
Fe	50 ug/dl		

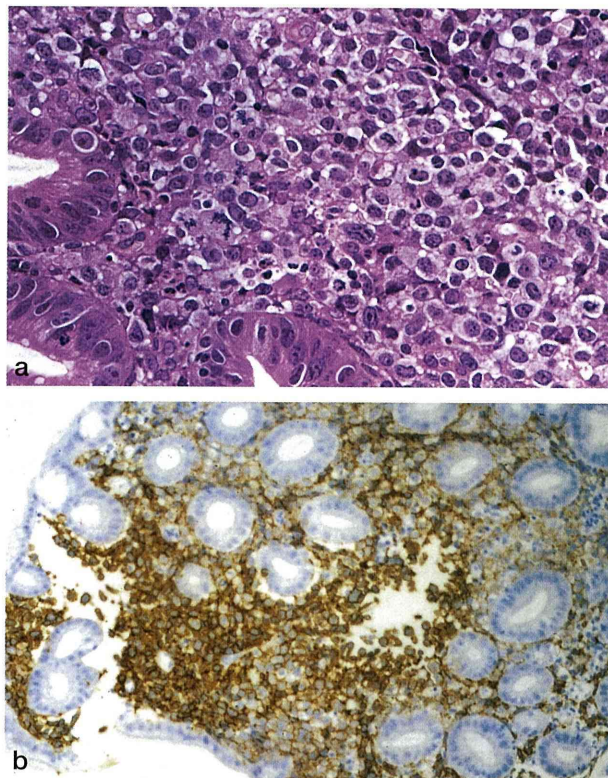


Fig. 2 Histology of the gastric biopsy specimen
(a) HE stain
(b) Immunohistochemical stain for Ber-H2 antibody

高齢者では全身の予備能の低下、特に脳機能の低下を伴っており、中枢神経系の予防的治療は困難な場合がほとんどである。悪性リンパ腫に対する治療がCHOP療法に回帰している現在、中枢神経系浸潤への対策をいかにすべきかを考える必要があると思われる。

立されていないのが現状である。

Ki-1陽性リンパ腫自体の報告は多数みうけられ、CHOP療法が奏功したとの報告も多い。しかし、本症例の様に胃原発Ki-1陽性リンパ腫は非常に稀であり、本邦でも報告⁵⁻⁸⁾は数例にとどまる。しかも、本症例の様に病期の進行した症例は見当たらない。本症例はCHOP療法が全身病変に著効したが、脳内転移および髄膜症を来した。これは、CHOP療法に使用される化学療法剤、すなわちサイクロフォスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチンの髄液移行率が悪いために生じたものと推測される。

本症例では、中枢神経系浸潤への対策を早期より講じるべきであったと考えられるが、臨床症状もなく実施できなかった。

文 献

- Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, Gatter B, Falini B, Delsol G, Lemke H, Schwarting R, Lennert K: The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: Evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* **66**: 848-858, 1985
- Fisher RI, Gaynor E, Dahlborg S, Mize EM, MM Oken for SWOG and ECOG: A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOP-B in patients with intermediate or highgrade non-Hodgkin's lymphoma: Preliminary results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the national high priority lymphoma study.

Table 2 Clinical course

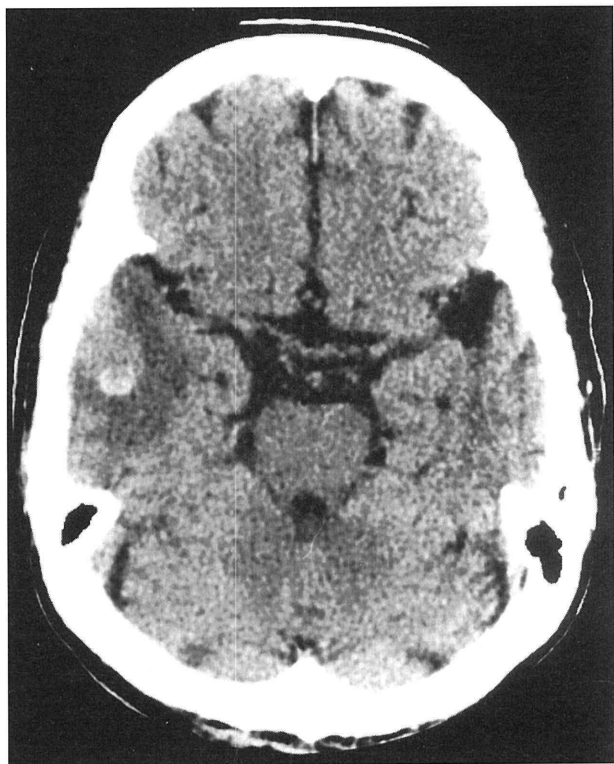
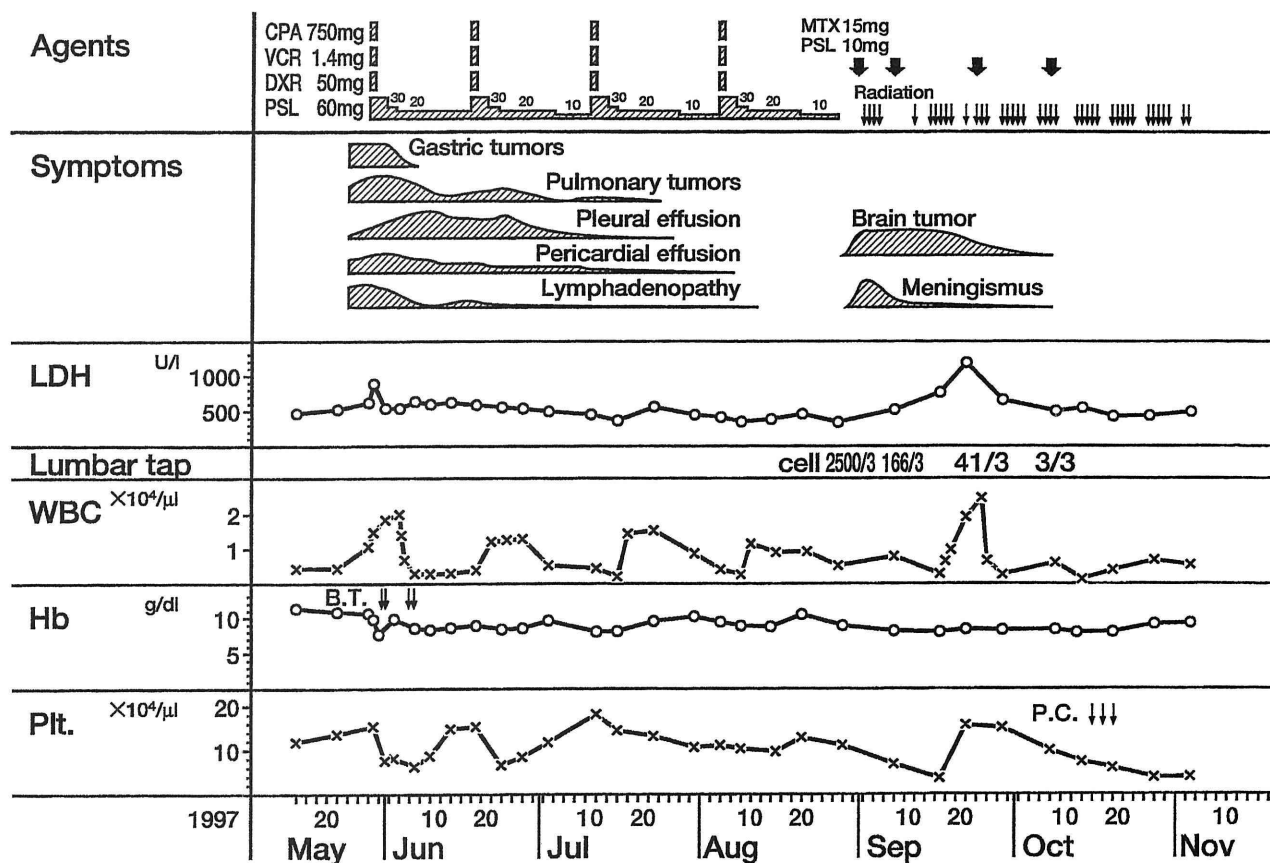


Fig. 3 CT scan of the brain

Proc ASCO 11 : 315, 1992

- 3) Levitt LJ, Dawson DM, Rosenthal DS, Moloney WC : CNS involvement in the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 45 : 545~552, 1980
- 4) Jelliger K, Radaszkiewicz T : Involvement of the central nervous system in malignant lymphomas. *Virchow Arch A Anat Histol* 370 : 345~362, 1976
- 5) 千代田晨, 森川利則, 高原 耕 : 胃病変を伴い10カ月間の自然寛解を示した Ki-1 (CD30) リンパ腫の1例. *臨床血液* 32 : 1463~1468, 1991
- 6) 二階堂孝, 藤崎順子, 高木敬三, 池上雅博, 下田忠和, 井上勇之助 : 胃原発未分化大細胞性リンパ腫 (Ki-1 陽性リンパ腫) の1例. *胃と腸* 28 : 1075~1082, 1993
- 7) 堀 隆, 若木邦彦, 火爪健一, 新保京子, 金崎照雄, 柚本幸男 : 胃原発 Ki-1 陽性未分化大細胞型リンパ腫の1例. *日本臨床細胞学* 34 : 485~491, 1995
- 8) 蓮井和久, 佐藤栄一, 田中貞夫, 中村敬夫, 徳永正義, 堀之内博人, 青崎真一郎, 松元 淳 : 胃の特殊な悪性リンパ腫7例. *消化器内視鏡* 7 : 1539~1549, 1995