

CPC

平成17年第15回埼玉医科大学臨床病理検討会(CPC)

平成18年1月24日 於 埼玉医科大学第五講堂

放射線照射後にcolitis様の症状と急激な呼吸不全で死亡した1症例

出題 症例呈示担当：植田 穰 (研修医2年)
 病理担当：石沢 高士 (病理学教室)
 指定発言A：太田 慎一 (消化器・肝臓病内科)
 指定発言B：内野三菜子 (放射線腫瘍科)
 総括：高橋 直樹 (血液内科)
 司会：新津 望 (血液内科)

症例呈示

症例：70歳代，男性

主訴：鼠径部リンパ節腫脹

既往歴：高血圧(40歳)，脳出血(53歳)，左足関節骨折手術(63歳)，左鼠径ヘルニア手術(71歳)

家族歴：父－脳出血，母－脳出血

現病歴：入院2ヶ月前より左下肢痛，浮腫がみられ，左鼠径部リンパ節が腫大し，近医入院，左鼠径部よりリンパ節生検を施行，壊死性リンパ節炎と診断された。しかし，臨床所見から悪性リンパ腫が疑われ，当院血液内科に紹介入院となった。

入院時身体所見：身長171 cm，体重78.5 kg，体温35.8℃，血圧130/90 mmHg，心拍数80/分，呼吸10/分，眼瞼結膜：貧血なし，眼球結膜：黄染なし。左右鼠径部：3-5 cm大のリンパ節を触知，圧痛，可動性なし，弾性硬。胸部：異常なし。腹部：肝・脾触知せず。左上下肢に不全麻痺あり。盗汗，体重減少(B症状)なし，PS 2。

入院時検査所見：WBC 7370(分画異常なし)，RBC 5.28×10^6 ，Hb 16.0，Ht 45.1，Plt 29.6×10^4 ，Retic 12.9，GOT 18，GPT 15，LDH 284，ALP 334，T-Bil 0.9，TP 7.5，Alb 4.9，Cr 0.97，BUN 22，Na 137，Cl 97，K 3.8，Ca 9.7，CRP 1.69，SIL-2R 4290，TK 活性 15，PT 12.4，APTT 32.6，FIB 479，FDP 3.4，D-dimer 0.43，HTLV-1抗体(-)。

骨髄検査：リンパ腫細胞の浸潤所見なし。胸部写真：CTR 42%，肺野異常なし。腹部超音波：腹部大動脈周

囲，右鼠径部，左鼠径部にリンパ節腫大を多数と軽度脾腫を認めた。CT検査：横隔膜脚背側，大動脈，両外腸骨動脈周囲，両鼠径部にリンパ節腫大あり，脾腫あり。Gaシンチ：傍大動脈，腸骨，鼠径部リンパ節に集積。リンパ節染色体分析：低4倍性の異常核型あり。細胞表面マーカー：腫瘍細胞はCD2(+)，CD3(-)で他のB細胞，T細胞系マーカーは陰性。

入院後経過：入院後右鼠径部リンパ節生検にてperipheral T-cell lymphomaと診断された。stage III sA，IPI high risk，PIT 3と診断後，THP-COP療法を開始したが反応なく，MEP療法を2コースでも反応はみられなかった。第94病日より両鼠径部，腹部大動脈周囲のリンパ節に放射線照射を開始。照射後下痢，腹痛がみられたためtotal 21Gyで終了した。第117病日，大腸内視鏡でS状，横行結腸にびらん，発赤が認められ，放射線性腸炎と診断しsulfasalazine 4,500 mg，prednisolone 30 mgを開始した。しかし，同時期より発熱，LDHの上昇，肝機能障害がみられ，THP-COP療法を開始。しかし，改善なく，血球減少，末梢血に赤芽球，異型リンパ球が出現した。第127病日，意識状態の低下，頻呼吸がみられ，血液ガスにて代謝性アシドーシスを認め，急速に悪化し，同日死亡した。

病 理

入院前の鼠径リンパ節生検材料では，組織学的に中型～大型の異型リンパ球のびまん性増殖像が認められた(図1)。免疫染色にて腫瘍細胞はCD3，CD4，

granzyme B, TIA-1に陽性, CD8, CD30に一部陽性, CD20, CD79a, CD56, CD10, ALK, LMP-1は陰性であり, peripheral T-cell lymphoma, unspecifiedと診断されていた. In situ hybridizationによるEBAR-1の検索は陰性で, EB virusの関与は見出されなかった. 剖検時, 左単径, 大動脈周囲, 気管周囲, 膈周囲, 腸間膜, 両側閉鎖リンパ節が軽度腫大していた. 組織学的には, lymphomaの浸潤転移巣として矛盾しない像であった. 左右肺はそれぞれ220 g. 肉眼上は明らかな腫瘍性病変は認められなかったが, 組織学的に胞隔, 葉間内の末梢の脈管内にリンパ腫の浸潤像が認められた. 肝臓は2,030 gと腫大しており, 斑状出血が散在性に認められた. 組織学的にはびまん性にリンパ腫の浸潤が認められた. 脾臓も380 gと腫大しており, リンパ腫の浸潤像が認められた. 骨髄にもリンパ腫の浸潤を認めた. 血球を貪食した組織球はごく少数のみであった. 胃には2 cm大の潰瘍性病変がみられ, 粘膜, 粘膜下にリンパ腫の浸潤を認めた. 大腸全体に最大径1 cmの出血斑を多数認めた. 組織学的には, 粘膜, 粘膜下にリンパ腫の浸潤がみられた(図2). 临床上, 放射線腸炎が疑われていたが, 治療後1か月経過していることもあり, 粘膜下のフィブリンの析出などの明らかな放射線腸炎の所見には乏しかった. また, 粘膜層に浸潤の目立つ腸管原発のリンパ腫の像とも異なっていた. 心臓は450 gで, 左心室壁厚は1.5 cmと肥大を認めた. 心外膜に腫瘍細胞を認めた. 化学療法による線維化, 出血などの所見は乏しかった. 腎臓は左165 g, 右143 gで, 高血圧の既往もあり, 細動脈硬化を認め, 一部ではあるが両腎の間質にリンパ腫の浸潤を認めた. 甲状腺は18 gで, 組織学的にリンパ腫の浸潤がみられた.

以上, リンパ腫の浸潤を多臓器に認め, 直接死因はリンパ腫の進展による多臓器不全と考えられた.

病理診断

主病変 Non-Hodgkin lymphoma (peripheral T-cell lymphoma,unspecified, WHO)

浸潤部位

1) 臓器: 肺, 肝, 脾臓, 両腎, 胃, 小腸, 大腸, 甲状腺, 心膜, 骨髄

2) リンパ節: 左単径, 大動脈周囲, 両側閉鎖節, 気管周囲, 腸間膜, 膈周囲

副病変 1. 腎細動脈硬化症, 2. 大動脈粥状硬化症, 3. 左室肥大

指定発言A

本症例の大腸内視鏡写真を見直すと, 潜在性の発赤と粘膜毛細血管の透見像の消失が主な所見といえる. 発赤の部分をよく見ると毛細血管の拡張であることが解る. 粘膜毛細血管の透見像の消失は良性疾患ではその部分に炎症が起こっていることを示している. 放射

線性腸炎は早期障害と晩期障害に分けられる. 本症例は早期障害の可能性があると考えられる. 放射線性腸炎の内視鏡所見として, 最も早期に起こる変化は毛細血管の嚢状拡張で, 本症例の所見と合致する.

一方, 悪性リンパ腫の内視鏡所見は多彩で, 内視鏡のみで悪性リンパ腫を診断することは困難なことも多いが, 中心に潰瘍を伴う粘膜下腫瘍の多発は悪性リンパ腫を疑う強い内視鏡的根拠になる. 本症例では典型的な悪性リンパ腫の内視鏡所見はみられなかった.

一般的に急性の下痢が起こった時には感染性腸炎, 抗生物質起因性腸炎, 炎症性腸疾患を鑑別に考えるが, 本症例ではそれらの疾患を示唆する所見はみられなかった.

血管拡張の所見から急性の放射線性腸炎がこの時点では存在した可能性が考えられるが, 剖検では広範なリンパ腫の浸潤があり, 内視鏡時に生検を行いリンパ腫の有無を診断すべきであったと考えられる.

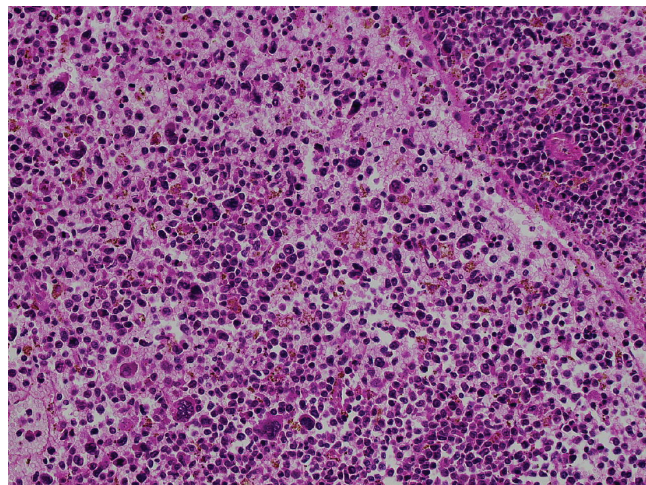


図 1.

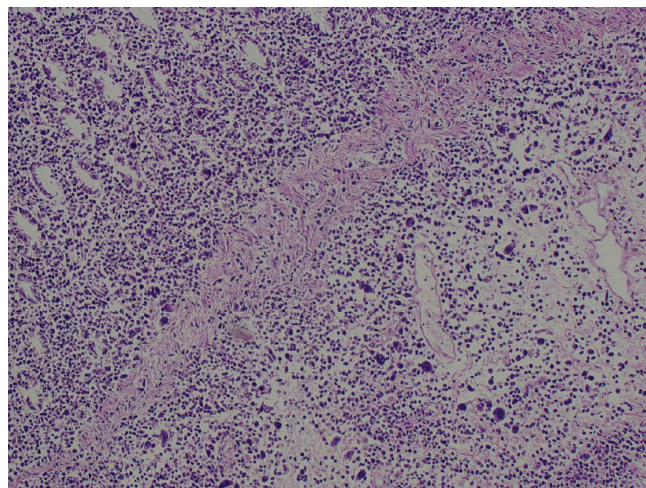


図 2.

指定発言 B

放射線治療は、組織内の正常細胞と腫瘍細胞の、放射線感受性の違いによる殺細胞効果の差を利用し、腫瘍細胞へ選択的に殺細胞効果をもたらすことを目的としている。高度に分化した正常細胞の機能喪失をきたすのに要する放射線量は、分裂細胞の分裂能を止めるのに必要な線量よりもはるかに大きい。一方、増殖中の細胞は分裂途中で放射線の影響を受けることで分裂できなくなり、細胞が増えないままその細胞の寿命を終える。従って、細胞の寿命が短く細胞回転の早い細胞では殺細胞の効果が早く出る。腫瘍細胞は正常組織よりも回転が早い、消化管上皮細胞も他の正常組織に比べ早い、放射線による細胞障害の影響は他臓器に比べて出やすいと言える。更に下痢などの刺激によって、腸上皮の細胞回転が急激に早くなるのが放射線生物学実験で示されている。

一般的に、腸管への放射線による急性期有害事象には、腹痛・下痢・テネズムスなどが挙げられる。出現の時期は1.5-2 Gy/fr × 週5回の照射で10-20 Gy相当の照射、すなわち治療開始2、3週間後頃が多い。治療中は症状は継続するが、治療終了後1ヶ月で症状は殆ど改善する。原則として、NCI-CTCの有害事象基準Grade3-4相当まで治療は中断しない。治療は対症療法が中心となり、急性障害では止痢薬の投与、脱水に対する補液などが中心となる。症状の増悪因子としては、広い照射野、高齢、全身状態不良、化学療法併用などが挙げられ、この場合には症状はより早期かつより低線量で出現する。本例でも広い照射野と先行する化学療法のため、比較的早期に強い腸炎を発症した可能性が考えられる。病理像は、急性期においては粘膜細胞の障害・炎症細胞の浸潤などが挙げられる。放射線治療後数ヶ月以上を経た晩期においては、リンパ濾胞組織の完全消失、著明な粘膜下の線維化がみられ、粘膜自体の変化は回復していることが多いとされる。これら血管や結合組織の遅発性反応に合致する臨床症状としては、線維化による狭窄・潰瘍発生、血管障害

による虚血と漿膜・腹膜の癒着に伴う潰瘍穿孔・瘻孔形成などが挙げられる。かつては1年~5年以内で5-10%の出現頻度とされていたが、より高精度の照射が可能になった現在、その出現頻度は極めて低いものとなっている。

総括

本症例は、末梢性T細胞性リンパ腫が鼠径部リンパ節腫脹を中心に発症し、THP-COP療法、MEP療法に抵抗性で、腹部放射線照射後に下痢、腹痛などの放射線性腸炎を思わせる症状と共に急激に病状の進行を認めた症例である。

末梢性T細胞性リンパ腫は、悪性リンパ腫全体の6.7%、T/NK細胞性リンパ腫の27%を占める。直接的な原因は不明で、多くは全身的、系統的リンパ節腫脹を認め、肝臓、骨髄、脾臓、時に皮膚に浸潤を認める。病理学的には、中型、大型の腫瘍細胞のびまん性増殖が認められ、核の多形性、分裂像、毛細血管増生などが認められる。免疫組織学的にTdT陰性、CD3陽性の末梢性T細胞でありCD4、CD8、CD56などを発現していることもある。一般的に治療の反応は悪く、予後は不良である。Gallaminiらは385例の末梢性T細胞性リンパ腫症例をretrospectiveに解析し、生存期間に影響を与える予後因子は、年齢60歳以上、PS2以上、LDH>正常、骨髄浸潤ありと報告した(Blood 103,2474-2479,2004)。これらの予後因子をスコア化し、Prognostic index of PTCL-U(PIT)を作成した。1) 本症例はこのPITではGroup4と考えられ、60ヶ月の生存率は20%未満と最も予後不良と考えられた。またaggressiveリンパ腫における国際予後指数(IPI)ではhigh riskと考えられ、同様に最も予後不良と考えられた。2) 本症例は、初診時は鼠径部、腹部大動脈周囲のリンパ節が中心であったが、末期に肝臓、脾、骨髄、肺を中心に全身性にリンパ腫の浸潤が認められ、腫瘍死したものと考えられ、末梢性T細胞性リンパ腫の治療抵抗性の特徴的な病像を呈しているものと考えられた。