

症例報告

多発肉芽腫性病変, S 状結腸癌を合併した
Hodgkin Lymphoma の 1 例

中積 宏之* 川本 泰之* 江藤 和範*
 小川 浩司* 山本 文泰* 畑中 一映*
 山本 義也* 片桐 雅樹* 成瀬 宏仁*
 堤 豊** 政氏 伸夫** 工藤 和洋***
 下山 則彦*** 中村 栄男****

A case report of Hodgkin lymphoma with multiple
granulomatous disorders and S-coloneal carcinoma

Hiroshi NAKATSUMI, Yasuyuki KAWAMOTO, Kazunori ETOH
 Koji OGAWA, Fumiyasu YAMAMOTO, Kazuteru HATANAKA
 Yoshiya YAMAMOTO, Masaki KATAGIRI, Hirohito NARUSE
 Yutaka TSUTSUMI, Nobuo MASAUZI, Kazuhiro KUDOH
 Norihiko SHIMOYAMA, Shigeo NAKAMURA

Key words: Hodgkin リンパ腫 — 肝肉芽腫 — S 状結腸癌

はじめに

肝肉芽腫は肝生検施行例の2~15%に認められるといわれている。その原因疾患は原発性胆汁性肝硬変(PBC), サルコイドーシス, 結核, 薬剤などさまざまであり, 特定できないこともある。Hodgkin Lymphoma (HL) も肝肉芽腫をきたしうる疾患であるが比較的稀である。今回, 肝サルコイドーシスとの鑑別を要し診断に苦慮したHLの1例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者: 70歳代, 女性
 主 訴: 食欲不振, 体重減少
 既往歴: 高血圧, 労作性狭心症
 現病歴: 2006年6月頃より食欲不振, 1ヶ月で7kgの体重減少を来し7月に当科初診。腹部超音波検査にて

多発肝腫瘤を認めたため精査加療目的で入院となった。

生活歴: ビール350ml/日の飲酒歴あり, 喫煙歴なし, アレルギーなし。

入院時現症: 身長152cm, 体重62kg, 脈拍66/分, 整, 血圧124/66mmHg, 体温36.3℃, 眼瞼結膜に貧血あり, 眼球結膜に黄染なし, 腹部は平坦, 軟, 圧痛なし, 表在リンパ節を触知せず。

入院時血液検査所見(表1): 正球性貧血を認め, 総蛋白, アルブミンの軽度低値, LDH, γ -GTP, CRPの軽度高値を認めた。

腹部超音波検査(図1): 肝S4に18mm, S6に16mmの境界不明瞭な低エコー腫瘤を認めた。

胸腹部CT(図2): 腹部単純CTにて肝S4に直径約18mm, S6に16mmの淡い低濃度腫瘤を認めた。ダイナミックCTにおいてはいずれの相でも造影効果を認めなかった。右肺門部, 傍大動脈, 肝門部および脾動脈周囲に直径15mm前後のリンパ節腫大を多数認めた。

全身検索目的で下部消化管内視鏡検査を施行したところ, S状結腸に易出血性2型病変を認めた(図3-a)。生検ではgroup4であったが, 注腸造影検査を施行したところS状結腸に約2cm大の2型進行癌の所見を認めた

*市立函館病院 消化器病センター 消化器科

**市立函館病院 消化器病センター 内科

***市立函館病院 病理検査部

****名古屋大学病院 病理部

表1 入院時検査所見

Hematology		Coagulation		BUN	16 mg/dl
WBC	5500 / μ l	PT	10.5 sec	Cr	0.8 mg/dl
neu	64 %	APTT	30.8 sec	Na	136 mEq/dl
eos	2 %	Fib	227 mg/dl	K	4.0 mEq/dl
mon	14 %	Biochemistry		Cl	102 mEq/dl
bas	1 %	TP	6.0 g/dl	Ca	8.2 mg/dl
lym	20 %	Alb	3.3 g/dl	FBS	99 mg/dl
RBC	329 \times 10 ⁴ / μ l	T. bil	0.7 mg/dl	Serology	
Hb	9.7 g/dl	AST	32 IU/l	CRP	2.1 mg/dl
Ht	30.0 %	ALT	25 IU/l	HBsAg	(-)
MCV	91.2 fl	LDH	285 IU/l	HCVAb	(-)
MCH	29.5 pg	γ -GTP	59 IU/l	Tumor markers	
MCHC	32.3 %	ALP	245 IU/l	CEA	1.6 ng/ml
Plt	18.0 \times 10 ⁴ / μ l	Ch-E	193 IU/l	CA19-9	6 U/ml
		AMY	94 IU/l	AFP	2.5 ng/ml
		T-Chol	200 mg/dl	PIVKA-II	18 mAU/ml
		TG	172 mg/dl		

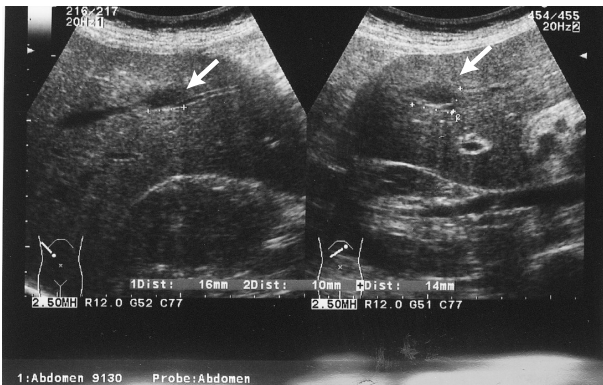


図1 腹部超音波検査所見

肝 S4に18mm, S6に16mmの低エコー腫瘤を認めた。



図2 腹部単純CT

肝 S4に直径約18mm, S6に16mmの淡い低濃度腫瘤を認めた。

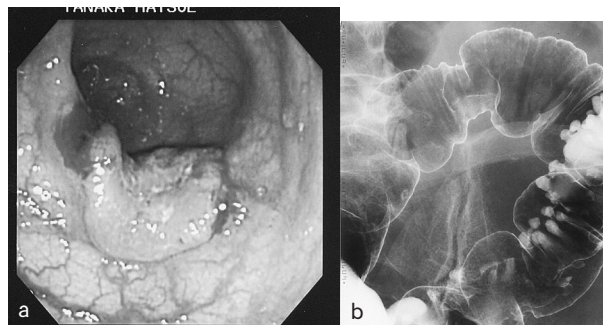


図3 下部消化管内視鏡検査(a)および注腸造影検査所見(b)

S状結腸に2型進行癌の所見を認めた。

(図3-b)。肝腫瘤はS状結腸癌の転移巣が疑われたが、CT上転移性肝腫瘍としては非典型的な所見であることから精査を進めた。

腹部MRI(図4):肝腫瘤はT1低信号、T2で淡い高信号を呈した。

AngioCT(図5):CTAPにて肝S4およびS6に約30mmの造影欠損のほか、肝内のほぼ全区域に直径5~10mmの欠損像を多数認め、CTHAでは境界不明瞭な濃染像を呈し、後期相でも濃染像の残存を認めた。

多発肝腫瘍の組織診断目的に肝腫瘍生検を試行したところ、HE染色では境界不明瞭な挫滅の強い組織で、その中にCD68陽性の類上皮細胞の増生を認めた。抗酸菌染色にて抗酸菌を認めず、類上皮肉芽腫と診断された(図6)。

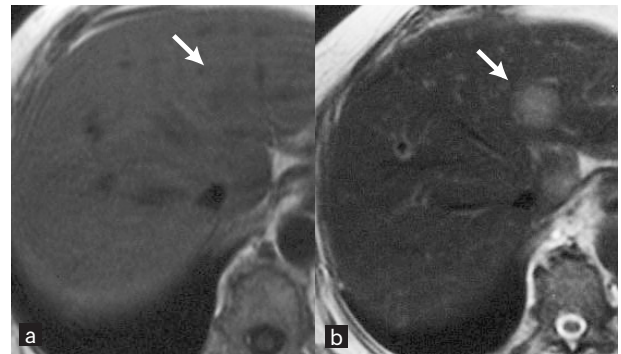


図4 腹部MRI

肝腫瘍はT1強調像(a)で低信号、T2強調像(b)で高信号を呈した。

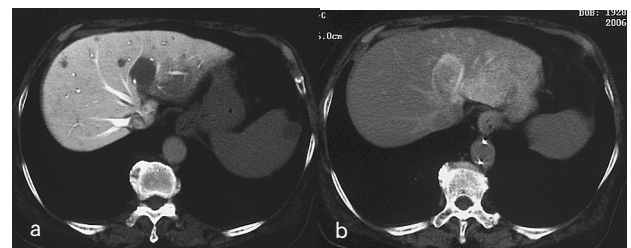


図5 AngioCT

CTAP(a)にて肝S4およびS6の約30mmの造影欠損だけでなく、ほぼ全区域に直径5~10mmの欠損像を多数認めた。CTHA(b)では境界不明瞭な濃染像を呈し、後期相でも濃染像の残存を認めた。

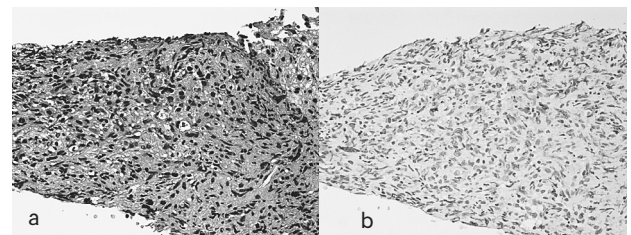


図6 肝生検

HE染色(a)では境界不明瞭な挫滅の強い組織を認め、CD68陽性細胞の増生を認めた(b)。

Ga シンチグラフィにて右肺門付近および肝 S4で異常集積を認め、血清リゾチーム高値、ツベルクリン反応陰性であったことから、肝サルコイドーシスが疑われた(表2)。しかし一方で可溶性IL-2レセプターが異常高値であり、腹腔内リンパ節腫大を多数認めることから悪性リンパ腫の存在も否定できなかった。

そのため、第36病日にS状結腸癌に対するS状結腸切除術D2郭清とあわせ、傍大動脈リンパ節生検術が施行された。S状結腸腫瘍については、tub1,pMP,pN0, stage Iと診断された。

生検された傍大動脈リンパ節は明らかな腫大を認めなかったものの、著明な組織球反応と、そのなかに由来不明な巨細胞を認めた。これらの細胞はCD30陽性、CD15陰性、EBV-LMP陽性であり、Hodgkin細胞やReed-Sternberg (RS)細胞様の形態であることからHL疑いと診断された(図7)。術後、HLに対する治療を予定していたが汎血球減少、真菌感染症によって全身状態が悪化し、口腔内や上気道にも肉芽腫の増殖を認め、第97病日に永眠された。HLとしては非典型的な臨床経過をたどったが、リンパ節および肝腫瘍組織につき再度病理学的に検討したところ、RS細胞様の大型細胞はCD30+EBER+であることからclassical Hodgkin Lymphoma

表2 入院後検査所見

ACE	15.9 IU/l
血清リゾチーム	14.7 Mg/ml
ツベルクリン反応	(-)
sIL2-R	2320 U/ml
EBV VCA-IgM	0.0 (-)
EBV VCA-IgG	9.0 (+)
EBNA	4.3 (+)

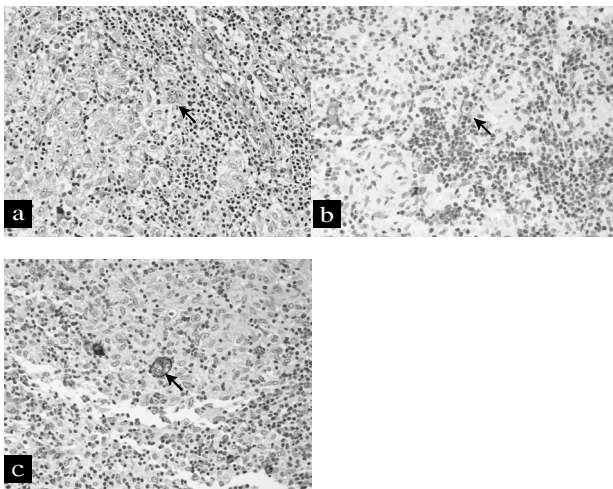


図7 傍大動脈リンパ節生検

HE染色(a)にて著明な組織球反応と、そのなかに由来不明な巨細胞を認めた。これらの細胞はHodgkin細胞やReed-Sternberg細胞様の形態を呈し、CD30陽性(b)、EBV-LMP陽性(c)であった。

mixed cellularityと診断された。肝組織については採取検体の限界もあり厳密な評価は困難だがHLの肝浸潤として矛盾しないものと考えられた。大腸腫瘍および、汎血球減少時に採取された骨髓組織標本については免疫染色上HLの浸潤を認めなかった。

考 察

本症例は当初転移性肝腫瘍を疑われ、肝生検にて肉芽腫と診断されてからもサルコイドーシスが疑われたため、S状結腸切除術施行と同時にに行われたリンパ節生検まで肝肉芽腫の原因診断に非常に苦慮した1例であった。

Glasgow Royal Infirmaryで1991~2001年に施行された肝生検1662件のうち肝肉芽腫は63件(3.8%)認められ、原因疾患としてはPBCが15例(23.8%)と最も多く、サルコイドーシス7例(11.1%)、薬剤性6例(9.5%)、HCV6例(9.5%)、HL4例(6.3%)、自己免疫性肝炎3例(4.8%)、結核3例(4.8%)であった¹⁾。

本症例ではまずサルコイドーシスとの鑑別が問題であったが、サルコイドーシスの診断基準では悪性リンパ腫などの他の肉芽腫を形成しうる疾患は除外されるため²⁾、本症例についてはサルコイドーシスの診断基準からは除外される。消化器癌におけるサルコイド結節の報告例もある³⁾⁴⁾が、この場合予後は良好であり、本症例の臨床経過からは否定的である。

HLは腫瘍細胞であるReed-Sternberg (RS)細胞と、背景に反応性の炎症細胞を認めるという病理組織学的特徴を有する⁵⁾。RS細胞は腫瘍組織の1~2%以下を占めるに過ぎず、腫瘍組織の大部分がリンパ球、形質細胞、好酸球、組織球などの炎症性細胞であるという特徴をもっており⁶⁾、腫瘍細胞であるRS細胞が分泌するサイトカインの関与が示唆されている⁷⁾。Cervantesらによると、412名のHL症例のうち、肝障害を来した症例は7.4%にあたる31例であった。そのうち6例が肝生検を施行され、RS細胞を認めたものが4例、残り2例についてもRS細胞陽性例と同様の炎症細胞浸潤を認めたことからHLの肝浸潤が示唆された、と報告している⁸⁾。一方で、HLの肝浸潤を伴わない、いわゆるサルコイド反応としての非乾酪性肉芽腫の形成も報告されている⁹⁾¹⁰⁾。本症例においても肝肉芽腫の生検組織中にRS細胞は認められなかったが、急激な全身状態の増悪を来し短期間で死亡に至った臨床経過からはHLがearly stageであったとは考えにくく、HLの肝浸潤として矛盾しないと考えられた。

ま と め

肝多発肉芽腫性病変、S状結腸癌を合併し、診断に苦慮したHLの1例を経験した。肝腫瘍組織生検において

RS細胞は認められなかったが、臨床経過からはHLの肝浸潤として矛盾しないと考えられた。

文 献

- 1) Gaya DR, Thorburn D, Oien KA et al. Hepatic granulomas : a 10 year single centre experience. J Clin Pathol. 2003 ; 56 : 850-853.
- 2) 厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班. サルコイドーシス診断基準. 1989年 .
- 3) 眞田雄市, 栗田 啓, 棚田 稔ほか. 早期胃癌に併発した肝炎症性偽腫瘍の1切除例. 日消外会誌. 2004 ; 37(12) : 1839-1845.
- 4) 平野鉄也. 消化器癌と Sarcoid 反応—自験例での検討—. 治療. 2002 ; 84(1) : 192-193.
- 5) 武内利直, 三方淳男. Hodgkin 病の疾患概念. 医のあゆみ. 1992 ; 162(1) : 40-44.
- 6) 堀江良一. Hodgkin リンパ腫の分子病理. 癌の臨. 2002 ; 48(10) : 569-575.
- 7) 阿部正文. Hodgkin 病の本態に関する最近の知見. 医のあゆみ 1999 ; 188 (10) : 876-881.
- 8) Cervantes F, Briones J, Bruguera M, et al. Hodgkin's disease presenting as a cholestatic febrile illness : incidence and main characteristics in a series of 421 patients. Ann Hematol. 1996 ; 72 : 357-360.
- 9) Oliwiecki S, Kotecha B, Kingston T, et al. Sarcoidosis-lymphoma syndrome. Journal of the Royal Society of Medicine. 1992 ; 85(3) : 176-177.
- 10) Johnson LN, Iseri O, Knodell RG. Caseating Hepatic Grnulomas in Hodgkin's Lymphoma. Gastroenterol. 1990 ; 99 : 1837-1840.