

C型慢性活動性肝炎に合併した肝原発悪性リンパ腫の1例 —本邦報告例の集計と考察—

三井 康裕, 国枝 武美, 三村 仁昭, 井口 泰孝, 島原 将精,
久保木 真, 大元 謙治, 山本晋一郎, 定平 吉都*, 末盛晋一郎**,
和田 秀穂**, 杉原 尚**

要旨：症例は49歳，男性．C型慢性肝炎で経過観察中に腹部超音波検査で肝臓のS2, S6に境界明瞭な低エコー性腫瘤を指摘され入院した．腫瘤は造影CT検査で造影効果を認めず，MRI検査のT1強調像で低信号，T2強調像で高信号を示した．血液学的検査ではAFP, PIVKA II, CEA, CA19-9の上昇を認めず，超音波ガイド下針生検を施行した．その結果，腫瘤は組織学的にnon-Hodgkin lymphoma (以下NHL) (diffuse large B cell type)と診断した．

Ga, 骨シンチなどの各種画像診断および骨髄検査では病変を認めず，C型慢性肝炎に合併した肝原発悪性リンパ腫と診断した．

近年，C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染は肝癌のみならず，リンパ系腫瘍の発生にも関わる可能性が指摘されており貴重な症例と考えられたので報告する．

(平成14年1月22日受理)

A Case of Primary Hepatic Lymphoma Complicated by Chronic Hepatitis C

Yasuhiro MITSUI, Takemi KUNIEDA, Noriaki MIMURA, Yasutaka IGUCHI,
Masakiyo SHIMABARA, Makoto KUBOKI, Kenji OHMOTO,
Shinichiro YAMAMOTO, Yoshito SADAHIRA*, Shinichiro SUEMORI**,
Hideho WADA**, Takashi SUGIHARA**

Abstract：The patient was a 49-year-old male, who in a follow-up on chronic hepatitis C, was found ultrasonographically to have multiple hypoechoic tumors in both liver lobes. These tumors exhibited low density areas by plain CT, and were not enhanced by early enhancement CT. These tumors appeared as low intensity mass lesions on T1-weighted image and as high intensity mass lesions on T2-weighted image by MRI. The laboratory data showed AFP, PIVKA II, CEA and CA 19-9 levels to be within normal range. By a sonographically-guided tumor needle biopsy, tumors were histologically diagnosed as diffuse large B cell lymphoma. Neither a Ga scintigram nor a bone scintigram detected space-occupying lesions in other organs or lymph nodes. Therefore, this case was diagnosed as primary hepatic lymphoma complicated by chronic hepatitis C.

川崎医科大学 内科消化器I部門
〒701-0192 倉敷市松島577

Division of Gastroenterology, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School : 577 Matsushima, Kurashiki,
Okayama, 701-0192 Japan

* 同 病理学
** 同 内科血液部門

Department of Pathology
Division of Hematology, Department of Medicine

Recently, it has been suggested that hepatitis C virus plays a role in the development of lymphoid proliferative disease as well as in the development of hepatocellular carcinoma.

We discussed the clinical and diagnostic image findings, and reviewed the literature regarding primary hepatic lymphomas. (Accepted on January 22, 2002) *Kawasaki Igakkaishi* 28(2): 63-68, 2002

Key Words ① Chronic hepatitis C ② Primary hepatic lymphoma

はじめに

悪性リンパ腫はリンパ節以外の諸臓器にも発生することが知られているが、肝臓を原発とする肝原発悪性リンパ腫（以下 PHL）は極めて稀とされている¹⁾。一般的に正常肝は間質成分に乏しく、リンパ球が門脈域に稀に散見されるにすぎないため悪性リンパ腫の発生は稀とされているが、肝硬変をはじめとする慢性肝疾患には悪性リンパ腫の合併率が有意に高いとする報告²⁾もみられる。近年、C型肝炎ウイルス（以下 HCV）の慢性感染例ではさまざまな免疫異常を伴うことが知られ、リンパ増殖性疾患（悪性リンパ腫）との関連性も報告^{3),4)}されている。

今回我々は C 型慢性肝炎で経過観察中に PHL を合併した 1 例を経験したので本邦報告例の集計とともに文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：49歳，男性。

主訴：肝腫瘍の精査。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：平成4年慢性C型活動性肝炎の診断でIFN治療を受けたが無効であった。以後強力ミノファージェンCによる肝庇護療法を施行され経過観察されていた。平成12年4月当院を受診し腹部超音波検査の結果、肝内に多発する腫瘍を指摘され精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 159.5 cm，体

重 50.7 kg，体温 36.4℃，血圧 120/70 mmHg，脈拍 80/分整，意識清明。頸部，腋窩，鼠頸部のリンパ節を触知せず。結膜に貧血，黄疸を認めず。心肺で異常音を聴取せず。腹部は圧痛なく，肝脾も触知しなかった。下肢に浮腫は認めず，神経学的に異常所見を認めなかった。

入院時検査成績（Table 1）：末梢血検査では異常を認めず。血液生化学検査では T-Bil が 1.6 mg/dl（D-Bil 38%）と軽度上昇を認めるのみであった。免疫学的検査では IgG が 2330 mg/dl と上昇し，RA が 47 IU/l と陽性を示した。AFP，PIVKA II，CEA，CA19-9 などの腫瘍マーカーはすべて陰性であったが，可溶性インターロイキン 2 受容体（sIL-2R）が 1020 U/ml と増加していた。ウイルス学的検査では HCV-Ab および HCV-RNA が陽性であった。

腹部 US 検査（Fig. 1）：肝内の S2 に直径 3 cm 大，S6 に直径 2 cm 大と 1 cm 大の均一な低エコー性腫瘍を認めた。腹腔内リンパ節の腫大は認めなかった。

腹部 CT 検査（Fig. 2）：肝臓は左葉が軽度

Table 1. Laboratory data on admission

Peripheral Blood	T-Cho	163 mg/dl	Tumor markers
WBC 4100 / μ l	γ GTP	35 IU/l	AFP 5.0 ng/ml
Neutrophil 70 %	LDH	400 IU/l	PIVKA II 17 mAU/ml
Eosinophil 1.6 %	Alb	3.9 g/dl	CEA 3.0 ng/ml ↓
Basophil 0.7 %	Glb	3.8 g/dl	CA19-9 5.0 U/ml
Monocyte 5.0 %	ChE	189 IU/l	sIL-2R 1020 U/ml
Lymphocyte 22.7 %	GPT	98 IU/l	Viruses markers
RBC 434 \times 10 ⁴ / μ l	GOT	68 IU/l	HBsAg (-)
Hb 14.2 g/dl	Crn	0.70 mg/dl	HBsAg (-)
Ht 41.4 %	BUN	15 mg/dl	HBcAb (-)
Plt 17.5 \times 10 ⁴ / μ l	CRP	< 0.2 mg/dl	HCV-Ab (+)
Coagulation test	ESR	11 mm/hr	HCV-RNA 1400 KIU/ml
PT 87.1 %	ZTT	20.3 U	EBV EA-DR IgG < 10
APTT 27.4 sec.	Cryoglobulin	(-)	EBV VCA IgM (FA) N.D.
Fibrinogen 209 mg/dl	Immunological test		EBV VCA IgG (FA) \times 320
FDP < 2.5 μ g/dl	Ig G	2330 mg/dl	EBV EBNA \times 20
Blood Chemistry	Ig A	299 mg/dl	EBV VCA IgA (FA) < 10
SP 7.7 g/dl	Ig M	164 mg/dl	EBV EA-DR IgA (FA) < 10
Glucose 101 mg/dl	AMA	(-)	HTLV-1 (-)
T-Bil 1.6 mg/dl	ANA	1:40 ↓	
D-Bil 38 %	RA	47 IU/l	
ALP 142 IU/l			

腫大し、肝内のS2に直径3 cm大、S6に直径2 cm大と1 cm大のlow densityな腫瘤を認めた。造影CT検査で肝内の腫瘤は造影効果を認めなかった。

腹部MRI検査 (Fig. 3)：肝内の腫瘤はいず

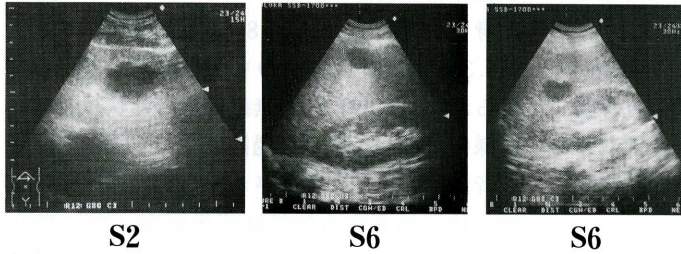


Fig. 1. Ultrasonogram showing three hypoechoic masses in the liver

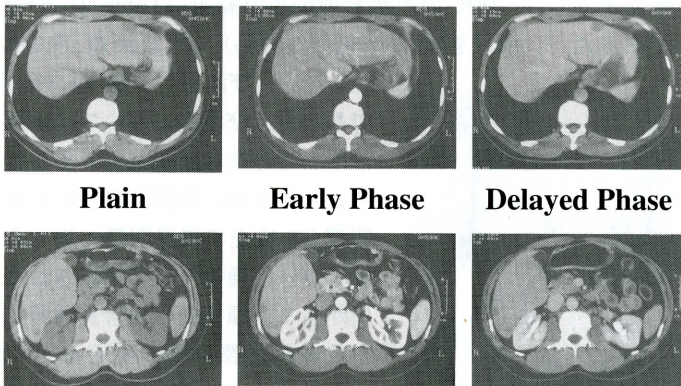


Fig. 2. Plain and enhancement CT showing low density masses in the liver

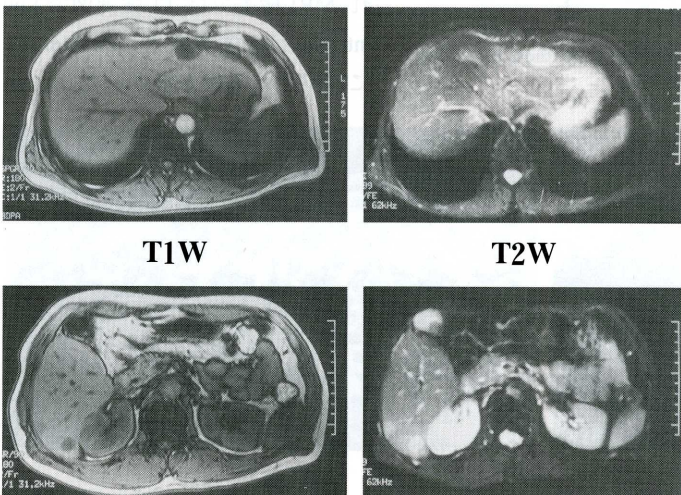


Fig. 3. MRI showing low intensity masses in a T1-weighted image and high intensity masses in T2-weighted image

れも T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号に描出された。

Ga シンチグラフィ (Fig. 4a)：肝臓の左葉と右葉に hot spot を認めたがその他に明らかな病変を認めなかった。

骨シンチグラフィ (Fig. 4b)：肝左葉に肝生検の影響と考えられる hot spot がみられたがその他に明らかな病変を認めなかった。

組織所見 (Fig. 5a, 5b)：正常肝の針生検組織像 (HE 染色) は門脈域に少数のリンパ球浸潤を認め新犬山分類の A2/F1 であった (Fig. 5a)。腫瘍部の針生検組織像は HE 染色で正常肝細胞が殆ど見られず、間質に混ざり合うように大型の異型リンパ球がびまん性に増殖していた (Fig. 5b)。免疫組織染色で異型リンパ球は CD10⁻、CD20⁺、CD45RO⁻、CD43⁻ で REAL 分類の diffuse large B cell lymphoma と診断した。

臨床経過：Primary hepatic lymphoma, Stage IV A_{H+M}, diffuse large B cell type と診断した。CHOP 療法⁵⁾を2コース施行するも腫瘤が残存したためサルベージ療法として ESHAP 療法⁶⁾を選択し4コース追加した。これにより完全寛解が得られ現在まで1年半再発を認めず寛解を維持している。

考 察

PHL は Freeman らの報告¹⁾によると1467例の節外性リンパ腫のうち6例 (0.4%) と極めて稀とされている。一般的に正常肝には間質成分が乏しく、リンパ球は門脈域に稀に散見されるにすぎない。そのためリンパ節外性悪性リンパ

腫のうち正常肝を発生母地とする悪性リンパ腫は極めて稀とされている¹⁾。しかし Heimann ら²⁾は肝硬変をはじめとする慢性肝疾患には有意に悪性リンパ腫を合併する率が高いとしている。また HCV の慢性感染例は extrahepatic manifestation と呼ばれるさまざまな免疫異常を伴う疾患を合併することが知られ Silvestri ら⁴⁾は HCV 感染による慢性炎症が B 細胞の polyclonal な増殖を起し何らかの付加的因子により腫瘍性 clone が発生すると推察している。今回我々は C 型慢性肝炎の経過観察中、腹部 US 検査で発見された PHL の 1 例を経験した。

1987年～2001年の医学中央雑誌に報告されている PHL 症例は77例^{7)～30)}(男性60例, 女性17例, 平均年齢 58.6 ± 15.3 歳)で慢性肝炎または肝硬変の合併例は38例(49.4%)であった

(Table 2)。また HCV 抗体陽性例は25例(32.5%)で、本邦における40歳以上の HCV 抗体陽性率約3%と比較し PHL 症例における HCV 抗体陽性率は有意に高率であった。

77例の PHL 症例の自覚症状を集計した結果、上腹部痛、腹部膨満感が26例(33.8%)、発熱、全身倦怠感が16例(20.8%)、体重減少が8例(10.3%)で無症候性のものが27例(35.1%)見られた(Table 2)。無症候性の症例は自験例の様に慢性肝疾患の経過観察中に定期的な腹部超音波検査などで発見された症例が多く、肝硬変をはじめとする慢性肝疾患症例(特に HCV 陽性例)では肝癌のみならず、悪性リンパ腫の合併も念頭におくことが重要と考えられた。

PHL の肉眼形態の集計結果(Table 2)では、単結節型が57例(74.0%)、多結節型が19例(24.7%)、び漫型が1例(1.3%)であった。び漫型については画像診断での存在診断が困難であると考えられたが、結節型については腹部 US 検査で境界明瞭で均一な低エコー性腫瘍として描出される例が多く、腫瘍内の血管貫通所見が比較的特徴的な所見とされていた。また CT 検査では造影効果を認めない低吸収域として描出され、MRI 検査では T1 強調像で low intensity, T2 強調像で high intensity に描出される例が多かった。しか

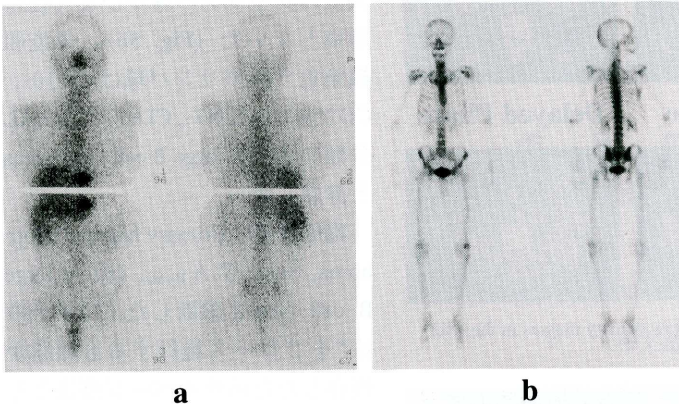


Fig. 4a. Ga scintigram showing no hot spot lesions except for those in the liver
4b. Bone scintigram showing no hot spot lesions

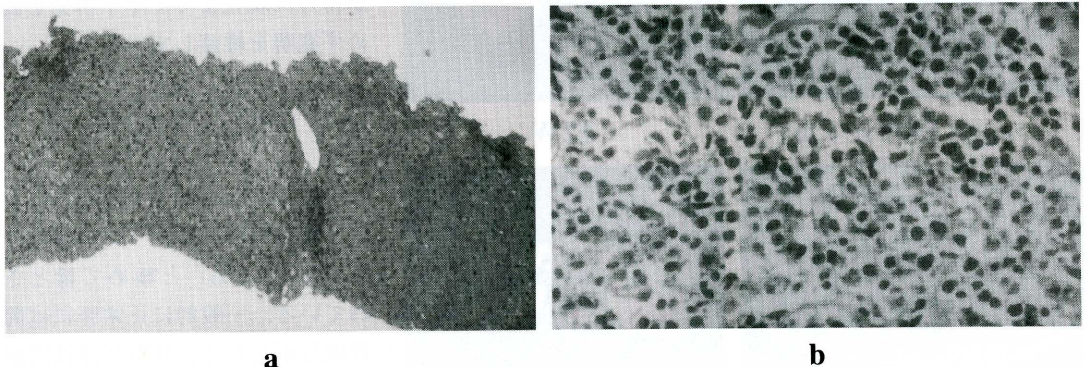


Fig. 5a. Liver biopsy specimen showing chronic aggressive hepatitis of A2/F1 stage (H.E. x 100)
5b. Liver tumor biopsy specimen showing diffuse proliferation of large cell lymphoma (H.E. x 600)

Table 2. Clinicopathological findings of cases of primary hepatic lymphoma in the Japanese literature (1987-2001)

Reported Cases : 77 Cases (Male/Female : 60/17 cases, Mean age :58.6±15.3yrs)	
Cases complicated by chronic liver disease : 38 cases/ 77 cases (49.4%)	
HCVAb (+) ; 25 /77 cases (32.5%)	(Chronic hepatitis ; 21 cases, liver cirrhosis ; 4cases)
HBsAg (+) ; 3 /77 cases (3.9%)	(Chronic hepatitis ; 1 case, liver cirrhosis ; 2cases)
PBC ; 2 /77 cases (2.6%)	
Unknown ; 8 /77 cases (10.4%)	
Symptoms	
Asymptomatic cases	: 27 /77 cases (35.1%)
Upper abdominal pain/Abdominal distention	: 26 /77 cases (33.8%)
General fatigue/Fever	: 16 /77 cases (20.8%)
Weight loss	: 8 /77 cases (10.3%)
Tumor development type	
Single nodular	: 57/77 cases (74%)
Multiple nodular	: 19/77 cases (24.7%)
Diffuse	: 1/77 cases (1.3%)
Tumor cell type	
B cell ; 70/77 cases (90.9%)	
T cell ; 7/77 cases (9.1%)	

しこれらの画像診断からは単結節型は高分化肝癌と、多結節型は転移性肝癌との鑑別が困難な場合が多く確定診断には最終的に組織診断が必要と考えられた。

自験例は各種画像診断で肝内に多発する hypovasacular tumor として認識され、CEA, CA19-9, AFP, PIVKA II などの腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。以上から転移性肝癌または非上皮性腫瘍を疑い経皮的超音波ガイド下針生検を施行した。その結果、組織学的に NHL (diffuse large B cell type) と診断した。Ga,

骨シンチなどの各種画像診断と骨髄検査では肝臓以外に病変を認めなかったため肝臓原発の悪性リンパ腫 (PHL) と診断した。肝内の腫瘍が多発性に見られたことから、全身化学療法を施行し腫瘍の消失を認めた。現在、化学療法施行後1.5年経過しているが再発を認めていない。

PHL の生命予後については一定の見解が得られていないが、

PHL は自験例のように中等度悪性群とされる diffuse large B cell type が多く (Table 2), 切除不能例でも化学療法に奏効する可能性があり、組織学的診断を積極的に試みる必要があると考えられた。

結 語

C型慢性肝疾患症例では肝癌のみならず悪性リンパ腫の発生にも留意し診療にあたることが重要と考えられた。

文 献

- Freeman C, Berg JW and Cutler SJ : Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29 : 252-260, 1972
- Heimann R : Cirrhosis and lymphoproliferative disorders. *Lancet* 2 : 101, 1971
- 和泉 透 : C型肝炎ウイルス感染と悪性リンパ腫. *肝胆膵*35(1) : 27-33, 1997
- Silvestri F, Pipan C, Barillari G, Zaja F, Fanin R, Infanti L, Russo D, Falasca E, Botta GA, Baccarani M : Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lympho-proliferative disorders. *Blood* 87 : 4296-4301, 1996
- Eugene MM, Jeffrey AG, Henry EW, Arthur H, Robert WT, Ronald S, Montague L, Jess FG, Stephen EJ, Petre NG, Jordon G, Charles CJ, Thomas EM : Hydroxyldaunomycin (adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 38 : 1484-1493, 1976
- Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, Romaguera J, Rubenstein E, Cabanillas F. : ESHAP-an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma : a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 12(6) : 1169-1176, 1994
- 肥田仁一, 福原 毅, 丸山次郎, 黒岡一仁, 岩佐善二, 安富正幸 : 肝切除しえた肝原発悪性リンパ腫の1例. *日臨外会誌* 47(10) : 1322-1328, 1986
- 井上純一, 野村正博, 中川昌社 : 肝硬変を合併した肝原発悪性リンパ腫の1例. *肝臓* 28(6) : 794-800, 1987
- 川本智章, 井戸健一, 木村 健, 高橋 敦 : 肝硬変及び肝細胞癌を合併した肝原発悪性リンパ腫の1剖検例.

- 肝臓 29(10) : 1404-1408, 1988
- 10) 中村俊香, 亀谷 学, 三宅良彦, 村山正博, 須階二郎, 前山史朗: 肝原発悪性リンパ腫の1例. 聖マリアンナ医科大学雑誌 17 : 877-883, 1989
 - 11) 好本達司, 荒木葉子, 川野晃一, 鎌田徹治, 岡本真一郎, 小川哲平: 自己免疫性溶血性貧血, SLEに肝原発悪性リンパ腫を合併した1例. 臨床血液 31(11) : 1878-1883, 1990
 - 12) 松井秀隆, 日野寿子, 向井二郎, 岡村秀樹, 松本 勲: 二峰性のM蛋白を伴った肝原発悪性リンパ腫の1例. 松山赤十字医誌 15(1) : 45-50, 1990
 - 13) 大野久美, 吉井昭夫, 鈴木貞博, 北村麿知子, 高橋唯郎, 中安邦夫, 米山桂八, 早川浩太郎, 柏崎貞夫: 肝原発悪性リンパ腫を合併した全身性エリテマトーデス(SLE)の1例. 日本内科学会雑誌 79(6) : 818-819, 1990
 - 14) 辻 龍也, 田代征記, 七川幸士郎, 金光敬一郎, 神本行雄, 平岡武久, 宮内好正, 田辺 元: 原発性肝悪性リンパ腫の1例. 腹部画像診断 11(7) : 631-639, 1991
 - 15) 中原英樹, 浅原利正, 岡本有三, 越智 誠, 片山幸治, 板本敏行, 野村真哉, 小野榮治, 土肥雪彦, 北本幹也, 中西敏夫, 山本正美: 肝切除を施行した悪性リンパ腫の1例. 肝臓 35(1) : 78-84, 1994
 - 16) 植松周二, 井上純一, 荒木康之, 野村正博, 赤木笑入, 蓮井利実, 谷水正人, 山本和秀, 浮田 実, 辻 孝夫: 多発ニューロパチーを合併した肝原発悪性リンパ腫の1例-本邦報告例30例の文献的考察-. 肝臓 34(9) : 758-764, 1993
 - 17) 木澤和夫, 常山幸一, 寺田忠史, 中沼安二, 三輪梅夫, 車谷 宏: C型慢性活動性肝炎に合併した肝原発悪性リンパ腫の1剖検例. 日消誌 90(9) : 2147-2151, 1993
 - 18) 成清道博, 金泉年郁, 高 濟峯, 福岡敏幸, 中島祥介, 中野博重: 肝原発悪性リンパ腫の1切除例. 日消外会誌 28(1) : 53-56, 1995
 - 19) 杉本恵洋, 田伏克博, 森 一成, 辻 毅, 岡 正巳, 朝野 聡, 尾崎 敬, 平井久也: C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法後に発生した肝原発悪性リンパ腫. 日臨外医会誌 57(4) : 938-944, 1996
 - 20) 楠田 司, 村林紘二, 林 仁庸, 中野英明, 伊佐地秀司, 上原伸一, 宮原成樹, 丸山 昭, 近藤昭信, 矢花 正, 中野 洋: 肝原発悪性リンパ腫の1切除例. 三重医学 40 : 47-51, 1996
 - 21) 鈴木真理子, 赤倉伸亮, 武藤修一, 岸本篤人, 原 信彦, 小西 茂, 木村宗士, 松嶋 喬, 今谷英男, 下山則彦: リンパ球細胞がびまん性に肝浸潤した1剖検例. 道南医学会誌 32 : 219-222, 1997
 - 22) 中西一彰, 中村利仁, 上泉 洋, 宇根良衛, 内野純一, 青木貴徳, 高木知敬, 宮田彦彦, 森田 穰, 山城勝重: 肝原発悪性リンパ腫の1例. 日臨外医会誌 58(7) : 1572-1577, 1997
 - 23) 濱田賢治, 森 俊和, 西平守樹, 玉城利明, 平安山英達, 大兼 剛: 診断に難渋した肝原発悪性リンパ腫の画像診断. 沖縄医学会雑誌 37(2) : 56-58, 1998
 - 24) 信岡 純, 石垣聖史, 平山 敦, 高田弘一, 佐藤 勉, 高山哲治: 肝原発悪性リンパ腫の1例. 日消誌 95(11) : 1254-1260, 1998
 - 25) 松田 強, 仲吉朝史, 戸田隆義, 江川治彦, 仲間 健, 新垣京子, 園田文孝: 肝原発悪性リンパ腫の1例. Kyushu Bran Jap Soc Clin Cytol 30 : 151-154, 1999
 - 26) 松本明子, 中西敏夫, 北本幹也, 山下善文, 片山紀彦, 大本俊文, 谷山清巳, 梶山悟朗: 肝動注化学療法にて3年間寛解状態の肝原発悪性リンパ腫の1例. 癌の臨床 45(6) : 497-500, 1999
 - 27) 若杉 聡, 唐沢隆文, 崎岡節子, 加藤健史, 大栗茂芳, 平田信人, 山田雅哉, 遠藤 豊, 井上利明, 与芝 真, 藤田力也, 楯 玄秀, 光谷俊幸: HCV抗体陽性肝硬変に合併した, 肝細胞癌との鑑別が困難であった肝悪性リンパ腫の1例. Liver Cancer 6(2) : 119-123, 2000
 - 28) 大槻憲一, 西尾和司, 中島祥介, 金廣裕道, 久永倫聖, 長尾美津男, 中野博重: 肝原発悪性リンパ腫の1例. 日臨外会誌 61(9) : 2443-2448, 2000
 - 29) 吉田禎宏, 中田昭橙, 斉藤恒雄, 今富享亮, 浅井晶子, 河野和弘, 嶋津秀樹, 佐野暢哉: 肝原発悪性リンパ腫の1切除例. 消化器外科 23 : 121-127, 2000
 - 30) 佐川 保, 奥 隆臣, 長町康弘, 村上 研, 平山 敦, 住吉徹哉, 野尻 秀一: 蛋白漏出性胃腸症の長期経過中に発症し, 転移性肝癌が疑われた肝原発悪性リンパ腫の1例. 消化器画像 2(1) : 81-86, 2000