

Case 11-2017:

A 61-Year-Old Woman with Leg Swelling, Back Pain, and Hydronephrosis

61歳女性

【主訴】下肢浮腫、背部痛

【現病歴】生来健康。3か月前より左下腿に浮腫を自覚していた。3日前、背部痛、両側腹部痛、左下肢浮腫の増悪を自覚し、救急外来を受診した。

外傷(-)、発熱(-)、盗汗(-)、体重減少(-)

【身体所見】血圧 150/77mmHg、脈拍 75/分、体温正常、呼吸数正常、SpO2 正常
腰椎の傍脊柱領域に疼痛(+)、左ふくらはぎ～足首に nonpitting edema(+)、その他異常所見なし

【既往】関節炎、気管支喘息、高脂血症、高血圧、インスリン非依存性2型糖尿病、大腸癌部分切除後、左肺切除後、胆摘後、子宮摘出後、両側卵巣卵管切除後（良性腫瘍）

【家族歴】父：アルツハイマー病、糖尿病 / 母：心疾患、肺癌 / 姉：肺癌 / 兄：高血圧、冠動脈疾患 / 兄2人：糖尿病 70歳前に亡くなった / 子・孫：健康

【内服】メトホルミン、トリアムテレン、アムロジピン、アトルバスタチン、アスピリン、ロラタジン、必要に応じてアルブテロール吸入

【その他】アレルギー(-)、喫煙(-)、飲酒(-)、不法薬物使用(-)、寡婦、アフリカ系アメリカ人

【血液検査】Hb 11.3g/dL Hct 33.8% D-dimer 2079ng/mL

WBC、Plt、PT、腎機能、肝機能、尿検査は正常

電解質 (Ca, P, Mg) Glu、TP、Alb、CK は正常、トロポニンI 陰性

【心電図】洞調律、ST-T 変化なし

【下肢エコー】深部静脈血栓なし

【胸部造影 CT】(Fig.1A)：右の肺尖部に 4.0cm の肺塞栓

(Fig.1B)：両側腋窩リンパ節拡大（横断面内で最大 1.8cm）両側性の肺門リンパ節拡大（断面直径 1.0cm）、縦隔リンパ節は拡大なし

(Fig.1C)：上腹部に両側腎に及ぶ大きな病変と右水腎
腹部、骨盤部の CT で精査必要と考えられた。

3日後受診した内科で、血圧 160/90mmHg、脈拍 80/分、BMI30.8、右腋窩に 1cm 大の腫大リンパ節を触知、その他異常所見なし

WBC、Hb、Hct、に変化なし、網赤血球 2.6%、尿酸 7.1 mg/dL

Fe、フェリチン、LDH、癌胎児抗原は正常 腎機能正常

尿細胞診では好中球と移行上皮あり、悪性細胞なし

救急外来受診から 3 日後、胸部～骨盤 CT (Fig.1D) で拡大リンパ節の集簇が認められた。拡大したリンパ節は大動脈周囲から骨盤内まで存在しており、腎動脈と下大静脈を圧迫していた。右腎は水腎、左腎には浸潤を認めた。

小腸腸間膜と骨盤側壁に沿っても浸潤を認めた。(Fig.1E)

肝臓、脾臓、大腸は正常

4 日後泌尿器科を受診、それから 8 日後に外科を受診した。外科では後腹膜の生検を勧められた。

2 週間後、再び内科を受診した。【主訴】間欠的な浮腫と痛み、呼吸困難、左下腹部不快感、盗汗【身体所見】触診で両側腋窩リンパ節の腫大、左大腿～ふくらはぎの緊満感のない浮腫【腹部～骨盤 CT】前回と変化なし【血液検査】WBC、Hb、Hct 変化なし。電解質、LDH、凝固、腎機能、肝機能正常。

初診から 24 日後、診断が下された。

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Dr.Michael F Bierer : 今回の急性腎障害の原因としては、既往の糖尿病、右水腎、メトホルミン、造影剤が考えられる。リンパ節腫大は増悪したか？患者は大腸癌とツ反陽性の既往があるが、現在の症状はこれらと関係があるのか。緊急の課題は、患者の腎機能低下に注意、支持しながら、組織診断を行い、患者を適切な腫瘍医に紹介することである。そのために胸部～骨盤 CT を撮影した。

私は患者を泌尿器科に紹介し、翌日診察を受けてもらった。その際泌尿器科ではステントは不要、4 週間後に再度 CT の予定となった。私は 3 日後に診察室で彼女を見て、腋窩リンパ節を切除してもらうために、大腸癌の手術を行った外科医に患者を紹介した。外科では生検のために切除するためのリンパ節を見つけることができず、2 週間後に後腹膜生検を予定することになった。私は診断を進めるために腫瘍学の専門家である Dr.Hochberg に相談した。

血液学的、腫瘍学的展望

Dr.Ephraim : この 61 歳女性は足の腫れと背部痛を訴えていた。鑑別において重要な所見は横隔膜を挟んで上下にあるリンパ節腫大と左のふくらはぎ・大腿の浮腫である。

この症例での主要な所見は水腎症を伴った後腹膜の腫瘤です。巨大な後腹膜リンパ節腫大がみられる非悪性の疾患は珍しく、サルコイドーシス、キャッスルマン病（血管濾胞性リンパ節過形成）、後腹膜線維症や反応性、感染性のものなどがある。サルコイドーシスでは典型的には肺門、縦隔のリンパ節腫脹がみられ、後腹膜の巨大なリンパ節腫脹は一般的で

はない。キャッスルマン病では孤発の腹部または後腹膜の腫瘤がみられやすいが、後腹膜の腫瘤はリンパ節の集塊というよりはたいていのものが限局的である。IgG4 関連疾患と現在は考えられている後腹膜線維症では背部痛、水腎症はみられやすいが、今回のような大きな腫瘤にはなりにくい。

大きい後腹膜リンパ節腫脹がよくみられる悪性疾患は軟部組織肉腫、卵巣腫瘍、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫がある。腹腔外のリンパ節腫脹は軟部組織肉腫、卵巣腫瘍では考えにくい。ホジキンリンパ腫は腹部腫瘤をきたし得るので考えられる。非ホジキンリンパ腫は 2016 年にアメリカで診断された 72000 件の癌のうち 6 番目に多い癌と推定されており、WHO の最新のリンパ腫の分類では 51 もの成熟 B 細胞腫瘍や 28 もの成熟 T 細胞腫瘍が挙げられている。これらの腫瘍は頻度、地域差で分けられている。

バーキットリンパ腫とびまん性大細胞 B 細胞リンパ腫ではどちらも腹部の大きな腫瘤が見られうる。今回の症例では、大きな腫瘤があることと LDH が正常なことからバーキットリンパ腫は考えにくく、同時にびまん性大細胞 B 細胞リンパ腫も考えにくい。この患者では全身症状が無く、病状の進行具合から侵襲性のリンパ腫は考えにくい。

まだ残っている可能性としては小リンパ球性リンパ腫や濾胞性リンパ腫のような低悪性リンパ腫がある。小リンパ球性リンパ腫は慢性リンパ性白血病に関連することが多く、この患者では末梢血のリンパ球は増加していない。小リンパ球性リンパ腫 - 慢性リンパ性白血病では巨大脾腫がみられるが、巨大脾腫がなく、著名な後腹膜リンパ節腫大を起こすことは稀である。濾胞性リンパ腫はアメリカでは非ホジキンリンパ腫の中で小リンパ球性リンパ腫 - 慢性リンパ性白血病、びまん性大細胞 B 細胞リンパ腫に次いで 3 番目に多い。濾胞性リンパ腫の増悪因子は年齢（中央値 66 歳で診断）で、わずかに女性の方が起こりやすい。アメリカでは濾胞性リンパ腫が起きるリスクは人種によって違い、白人が最も高率だという統計がある。濾胞性リンパ腫では緩徐な進行と無症状のリンパ節腫大がよくみられる。

今回の症例では低悪性リンパ腫である濾胞性リンパ腫が最も考えられる。次に考えられるのはびまん性大細胞 B 細胞リンパ腫である。そこで、外科的リンパ節生検の予定を待つより前に後腹膜のリンパ節のイメージガイド下でのコア生検を勧め、それを施行した。

診断：低悪性リンパ腫（濾胞性リンパ腫が最も考えられる）

病理学的検討

Dr.Abner：診断は後腹膜腫瘤のイメージガイド下での穿刺吸引細胞診とコア生検で行った。密な部分と結節性のような浸潤物を含んだ微小な組織のかけらが採取された。浸潤物には中心細胞に一致した小さい異常リンパ球や中心芽細胞に一致し、丸く、はっきりした核小体をもった大細胞がまれに存在していた。区分した硬化像や脂肪組織に局限した広がりもあった。免疫組織学的染色では大部分が CD20 陽性の B 細胞であり、BCL6、CD10、BCL2 も同時に発現していた。Ki-67 染色では分化増殖指数 (Ki-67 染色が陽性だった細胞の割合)

が 10%以下であった。CD3 陽性 T 細胞が散在し、CD21 陽性の濾胞樹状細胞網の限局した領域があった。フローサイトメトリーではかすかに CD10 発現があり、CD5 は発現なく、 κ Ig 軽鎖がモノクローナルに発現している CD20、CD19 陽性の B 細胞が検出された。IgH - BCL2 遺伝子の t (14, 18) の変異は in situ ハイブリダイゼーションでデュアルカラーデュアル融合蛍光を使うことで証明できた。

これらの所見は濾胞性パターンをとる低悪性度の濾胞性リンパ腫の診断に有用であった。濾胞性リンパ腫は通常のリンパ濾胞の細胞的構造の中心である胚中心 B 細胞の悪性腫瘍である。大きい中心芽細胞の割合によって悪性度が決まる。Grade1~2 は強拡大視野で 0~15 の中心芽細胞がみられ、低悪性度に対する治療法が適応となる。Grade3 は強拡大視野で 15 以上の中心芽細胞がみられ、びまん性大細胞 B 細胞性リンパ腫に対するような治療法が行われる。今回の症例では、ほとんどの濾胞性リンパ腫が CD10、BCL6 を発現しており、低悪性度の患者の 85%で BCL2 遺伝子の変異と BCL2 蛋白の過剰発現が見られる。この患者さんでは肺野の針細胞診がコア生検の 2 週間後に施行され、Grade1~2 の濾胞性リンパ腫の所見が認められた。この病気の患者さんは診断時には病変が広範囲に広がっていることが多い。この患者にみられるような節外病変である肺病変は 10~20%で起こる。

まとめ

放射線腫瘍学の展望

Dr.Karen : Stage I ~ II の濾胞性リンパ腫の患者さんでは 24Gy の根治的な領域照射療法で 77%病変をコントロールできるという研究がある。しかし、この患者は進行しているために根治的に治療することはできない。

Stage III、IV の患者さんのほとんどは経過観察がすすめられる。すぐに治療しても生存率が上がるエビデンスが無く、多くの患者さんは病状の進行なく長期間経過するため、治療適応になるまで経過観察するのが重要である。病状が勝手に消退していくことも稀にある。

この患者は治療に必要な水腎症、後腹膜の大きな腫瘤があり、緩和的放射線療法が考えられる。ある研究では、4Gy の限局照射をしたところ、92%が反応し、61%が完全に治療に反応した。このようなとても低い線量の放射線でも反応があり、部分的に反応した患者では進行を 25 カ月間抑え、完璧に反応した患者では 42 カ月間抑えることができた。とても低い線量なので副作用が少なく、限局的に再発があっても再度同じ場所に照射療法が可能である。

この患者は紹介の段階で病変が広がったため、全身症状に対する治療をすぐに行った。

MEDICAL ONCOLOGY PERSPECTIVE

Dr. Hochberg : ほとんどの病院で悪性度 Grade3 濾胞性リンパ腫を悪性リンパ腫として扱う。この患者は Grade1-2 の濾胞性リンパ腫であるため、低悪性度疾患として治療に重点を置いた。

この患者は CT 所見(横隔膜を超えてリンパ節腫脹があり、肺の節外病変あり)から病期としては StageIV であった。StageI や II の濾胞性リンパ腫の初期の病期分類は PET と CT を併用して行い、放射線療法を開始する前に骨髓生検を行う。この患者のような進行した病期の病期分類は CT のみで行う。いくつかのランダム化試験において、無症候性の進行期リンパ腫に対し、即時に治療した場合とフォローアップした場合とで生存期間は両者に有意な差はなかった。我々の経験上、症状が出るまで、観察のみ行う。今回は大きな腹部リンパ節腫脹、水腎症、下肢浮腫の治療を開始した。

以前は濾胞性リンパ腫は多剤併用化学療法で治療されていた。リツキシマブが 1997 年に導入されてから化学免疫療法が治療の主流となった。複数のランダム化試験でリツキシマブにシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン(CHOP)もしくはシクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン(CVP)を併用した方が生存期間が長くなると示された。私がこの患者を見た時期より後に、2つのランダム化試験で R-CHOP よりもリツキシマブ+ベンダムスチンの方が応答率も高く、無増悪生存期間も長いと示されたが、当時このようなデータはなかった為、この患者に対し、アントラサイクリン系による毒性や脱毛を避ける為にリツキシマブ+CVP で治療開始した。患者は 6 クール治療を完遂し、寛解を得られた。だが、3ヶ月後のフォローアップ検査にて肺尖部にリンパ節腫大が見つかった。

濾胞性リンパ腫は高悪性度リンパ腫に転化するリスクが常にある。治療抵抗性がある場合もしくは急速に再発する場合は繰り返し生検を行うことが必要である。肺結節の画像ガイド下生検を行った結果、grade1-2 濾胞性リンパ腫であった。

再発濾胞性リンパ腫の治療は初診時と同じように行う。無症候性であれば治療を要する前に観察期間を設けることが多い。この患者も腹部リンパ節腫脹が増大するまで 6ヶ月観察された。その後 R-CHOP を 6 クール行い、PETCT 所見に基づいた寛解状態を得ることができた。二回目の寛解後の予後は不明だが、最初の寛解は無増悪生存期間と全生存期間に関連していると思われる。

その後、この患者は維持的にリツキシマブで加療され、2年間 6ヶ月ごとに計 4回投与された。いくつかのランダム化試験では初めの治療後維持的にリツキシマブを投与するのは進行時の再加療と同等の効果を示すが、ある再発を認めた患者を含んだランダム化試験では、維持療法は全生存期間を延長させると示した。維持療法としてリツキシマブを投与終了した 15ヶ月後も寛解を維持したが、複数の皮下結節が再発した。再び生検をおこなったところ grade1-2 の濾胞性リンパ腫の診断であった。患者は臨床試験に参加して、クロファラビンの経口投与で治療開始した。部分的に反応性を示したが、股関節形成術を受けるため彼女は臨床試験をやめた。6ヶ月後、彼女は複数の皮下結節を有する別の再発を認め、リツキ

シマブ+ベンダムスチンで治療され、寛解を得られた。5種の治療方法を施行したにも関わらず、再発が続いているようだったので、造血幹細胞移植を提案された。

HEMATOPOIETIC STEM-CELL TRANSPLANTATION

Dr. Yi-Bin Chen:この患者の自家造血幹細胞移植の件で依頼を受けた。自家移植と同種異系移植の両方とも濾胞性リンパ腫の治療として確立している。濾胞性リンパ腫に対する移植の役割は変化してきており、それは効果的な新薬の開発や移植分野の進歩(患者選択、補助療法、HLA型など)、前処置の導入があったからだ。

自家造血幹細胞移植は原則として標準量の化学療法に対し抵抗性を示す腫瘍細胞の細胞毒性を高める為に、化学療法や放射線の増量を行うことにあり、自家造血幹細胞移植は純粋に造血の補助の為に行われる。つまり、移植というよりも造血前駆細胞の補助ありきの高用量の治療を行うことが目的である。以前のランダム化試験にて濾胞性リンパ腫で初回寛解状態の時に自家造血幹細胞移植をしても生存期間に有意な延長は見られなかった。しかしながら、この患者のように再発を示す患者においては自家移植は寛解維持をもたらす。後ろ向き研究ではこのようなアプローチの有効性は示されているが、併用化学免疫療法との前向き比較をされていない。ある前向きランダム化試験で再発に対する自家移植の有効性は示されているが、非常に少数の患者で比較しており、リツキシマブが使用される前に行われているものであり、確実に有効とは言い切れない。自家造血幹細胞移植は12ヶ月以内の再発患者や悪性転化したもの、grade3の再発に行うと考える。

同種異系造血幹細胞移植は濾胞性リンパ腫再発患者においてますます行われてきた。自家造血幹細胞移植と比べて、同種異系移植は免疫学的に移植片対リンパ腫の効果に頼っており濾胞性リンパ腫の治療として有効であることが示されている。自家造血幹細胞移植よりも同種異系移植の方が後の再発率は低いにも関わらず、移植関連有害事象や死亡率は明らかに高い。前処置の導入は副作用の減少や長期の合併予防に役立っており、同種異系移植をする際の標準的アプローチとなっている。同種異系移植を考慮するのは決して単純ではなく、患者との話し合いや目標やリスクを検討しなければならない。

治療が可能かどうかの問いは患者との話し合いにもよるし、治療の定義は患者それぞれで違う。自家造血幹細胞移植では高用量の化学療法が本当に根治治療かについては相違があるが、古い症例では10年無増悪生存期間は25-40%得られると考えられる。同種異系移植では再発のない真の維持寛解が達成され、移植後すぐに無増悪生存期間のプラトーが得られるということはよく示されている。多くの公表された症例の結果は患者選択によってバイアスがあるが同種異系移植を受けた濾胞性リンパ腫患者の40-60%は寛解に至っている。

この患者に関して、我々は2つの移植方法の利益とリスクを検討した。彼女と兄弟たちの HLA タイピングを行い、兄と彼女の HLA 型が完全に一致した。我々は濾胞性リンパ腫に対する同種異系造血幹細胞移植を調査する多施設臨床試験の一環として、前処置を行い、同種異系移植の準備を進めた。しかしながら、彼女の兄は医学的に前駆細胞ドナーとして不十分であると判明し、無関係ドナー登録で検索したが、完全に HLA 型が一致するものはなかった。そのため、自家造血幹細胞移植を伴う高用量化学療法を行うこととした。彼女は高用量のブスルファン、シクロホスファミド、エトポシド投与され、胃腸障害、発熱性好中球減少症、心房細動が副作用として出現した。生着には成功し、無事回復した。

Dr. Nancy Lee Haris:Dr. Bierer, フォローアップ中にこの患者に起きたことを教えてください。

Dr. Bierer:この患者は複数回のリンパ腫再発があり、いくつかのコースの化学療法を受けました。彼女は長期 ICU 管理となる拘縮ヘルニア、腸穿孔、敗血症そして股関節置換術を行うこととなった股関節の痛みも有していた。置換術はガンの診断があった上で行われた。置換術後、運動を行い、結果的に体重が減り糖尿病は改善した。移植後 18 ヶ月後、一過性の虚血発作の後けいれんが起き、抗けいれん薬の内服が生涯継続となった。

数十年前であれば、この症例は異なった形で展開していただろう。きっと救急外来から診断と持続的なモニターの為に入院となっていたであろうし、その時点で化学療法が開始されていたであろう。外来にはプライマリケア内科医は関与していなかったかもしれない。今日プライマリケアは予後の改善や入院から外来への変更に関連した問題に直面している。腹膜炎による臓器破裂や昇圧剤を使用した ICU 管理を耐え抜けたのだろうか？ガンの存在に基づいた情報による患者の選択は股関節置換術を忘れるかもしれない。最後にリンパ腫や他の疾患の予後や治療が発展したことは慢性疾患を外来にて治療するプライマリケア医と専門家の新しい役割をつくった。

Dr. Bierer 移植から 5 年後、寛解状態は続いており、より暖かい気候の都市へ引っ越していた。

ANATOMICAL DIAGNOSIS

濾胞性リンパ腫(grade 1-2 of 3; Stage IV of IV)