

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川厚生病院医誌 (2010.06) 20巻1号:36～41.

脾臓破裂にて診断に到り、同種末梢血幹細胞移植を施行した肝脾T細胞リンパ腫の1例

進藤基博, 佐藤一也, 井内康之, 杉山絢子, 稲村純季, 細木卓明, 生田克哉, 鳥本悦宏, 高後 裕, 柳田尚之, 中野詩朗

## 脾臓破裂にて診断に到り、同種末梢血幹細胞移植を施行した 肝脾T細胞リンパ腫の1例

進 藤 基 博<sup>1)</sup> 佐 藤 一 也<sup>2)</sup> 井 内 康 之<sup>3)</sup>  
 杉 山 絢 子<sup>2)</sup> 稲 村 純 季<sup>1)</sup> 細 木 卓 明<sup>2)</sup>  
 生 田 克 哉<sup>2)</sup> 鳥 本 悦 宏<sup>4)</sup> 高 後 裕<sup>2)</sup>  
 柳 田 尚 之<sup>5)</sup> 中 野 詩 朗<sup>5)</sup>

### 要 旨

20歳女性。2005年3月から左季肋部痛があり、近医受診。脾腫・血小板低下を認め、4月当科紹介入院となった。腹部CT検査で巨大脾腫を認めるも、肝腫大やリンパ節腫大は認めなかった。骨髓穿刺検査にてリンパ芽球を認めたことより、悪性リンパ腫を疑って待機的に脾臓摘出予定としたが、左季肋部痛の増悪があり、脾臓破裂のため、当院外科にて緊急的に脾摘術を施行し、肝脾T細胞リンパ腫と診断された。CHOP療法施行するも治療抵抗性で、旭川医大病院転院となり、HLA一致の兄から同種末梢血幹細胞移植を施行した。移植後5年以上経過しているが、完全寛解を維持している。肝脾T細胞リンパ腫は若年男性に発症することが多く、生存期間中央値は8～16カ月と予後不良で、通常の化学療法のみでは長期生存は期待できない。本症は、脾臓破裂を来すも脾臓摘出により診断・救命し同種移植により長期生存している貴重な症例であり、報告する。

Key Words：肝脾T細胞リンパ腫、同種造血幹細胞移植、脾臓破裂

### はじめに

肝脾T細胞リンパ腫 (hepatosplenic T-cell lymphoma: HSTCL) はT細胞リンパ腫の0.2～3.0%、非ホジキンリンパ腫の中では1%未満の発症頻度で、若年に発症する非常に予後不良な疾患である<sup>1)</sup>。なかでも本症例のように脾臓破裂に到った症例は極めて稀である<sup>2)-4)</sup>。今回我々は脾臓破裂にて診断に到り、同種末梢血幹細胞移植を施行後に長期生存しているHSTCLの貴重な1例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：20歳，女性。

主訴：左季肋部痛。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：母が肺癌。

現病歴：2005年3月から左季肋部痛があり、近医受診。巨大脾腫・血小板低下を認め、4月当科紹介入院となった。

入院時現症：身長173cm，体重53kg，体温37.3℃，脈拍76/分，整。血圧112/62mmHg。心肺に異常所見なし。表にリンパ節・肝臓は触知せず。左季肋部に脾臓を5横指触知した。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数の増加 (10100/ $\mu$ l) と血小板数の低下 (9.4万/ $\mu$ l) を認めた。また、AST優位の transaminase の上昇があり、LDH の増加 (550IU/l) を認めた。EBウイルスは既感染パターン

1) 旭川厚生病院 血液・腫瘍内科

〒078-8211 旭川市1条通24丁目

2) 旭川医科大学病院 消化器・血液腫瘍制御内科

3) 札幌東徳洲会病院

4) 旭川医科大学病院 腫瘍センター

5) 旭川厚生病院 外科

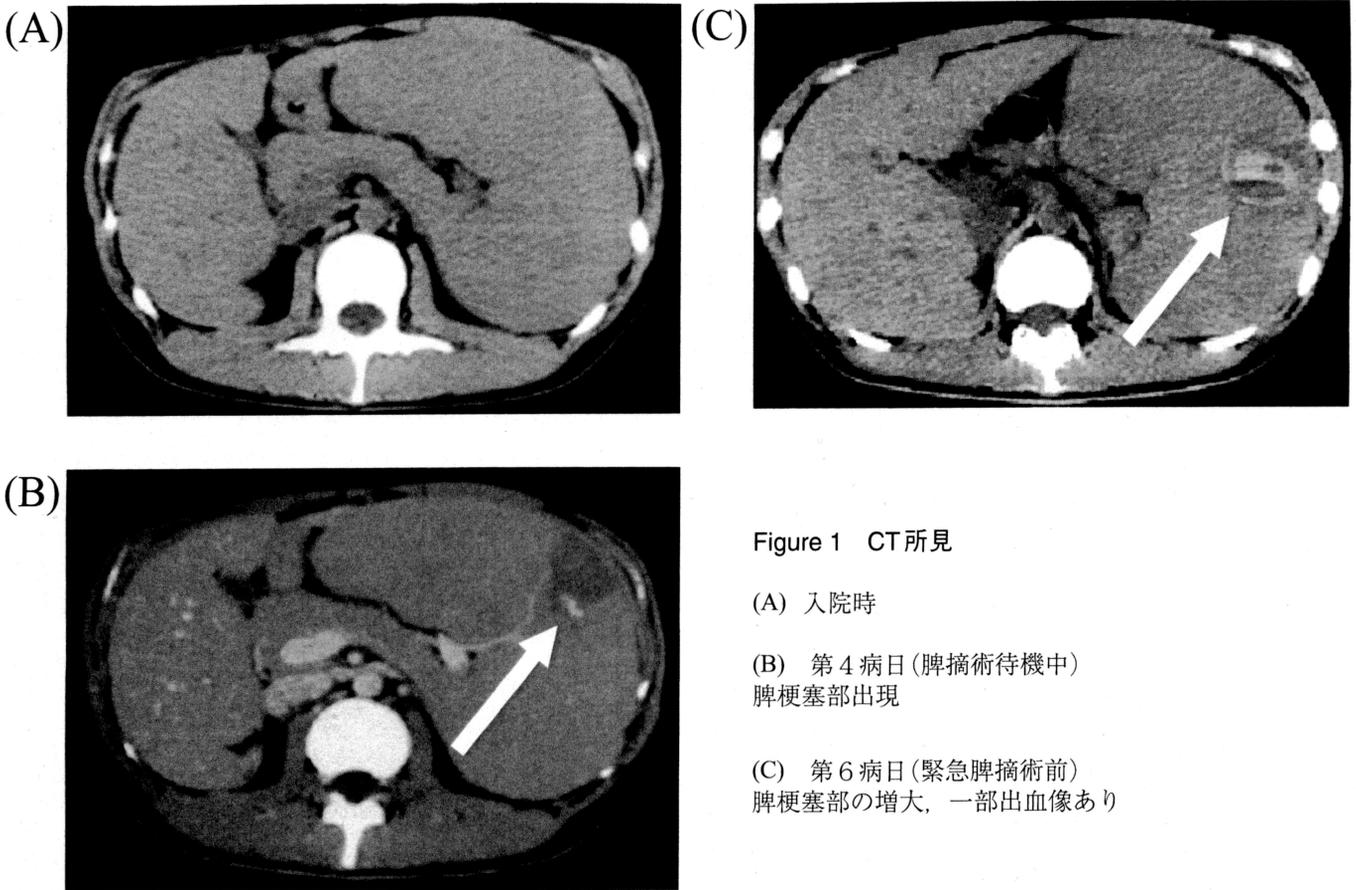


Figure 1 CT所見

- (A) 入院時
- (B) 第4病日(脾摘術待機中)  
脾梗塞部出現
- (C) 第6病日(緊急脾摘術前)  
脾梗塞部の増大、一部出血像あり

Table 1 入院時検査所見

WBC	10100/ $\mu$ l	T-P	6.4 g/dl	HBsAg	(-)
neutro	75 %	Alb	4.1 g/dl	HCVAb	(-)
lymph	9 %	T-Bil	0.5 mg/dl	HTLV-1	(-)
mono	14 %	ALP	194 IU/l	HIV	(-)
eosino	1 %	AST	65 IU/l	EB-VCA IgG	(+)
baso	1 %	ALT	56 IU/l	EB-VCA IgM	(-)
at. lym	0 %	LDH	550 IU/l	EB-ERDR IgG	(-)
blast	0 %	$\gamma$ GTP	14 IU/l	EB-EBNA	(+)
RBC	$411 \times 10^4 / \mu$ l	BUN	11 mg/dl	Bone Marrow	
Hb	13.1 g/dl	Cre	0.74 mg/dl	NCC	$1.0 \times 10^4 / \mu$ l
Ht	36.9 %	Na	145 mEq/l	Mgk	50 / $\mu$ l
MCV	89.7 fl	K	4.6 mEq/l	M/E	0.3 Blast 60.0%
MCH	31.8 pg	Cl	105 mEq/l	Surface antigens	
MCHC	35.5 %	IgG	1341 mg/dl	CD2,3,7,8,16,56,TCR- $\gamma\delta$ (+)	
Plt	$9.4 \times 10^4 / \mu$ l	IgA	221 mg/dl	Karyotype (G-Band)	
Ret	43.1 %	IgM	134 mg/dl	46, X, -X, i(7)(q10), +8, +8, +21	
		CRP	8.5 mg/dl	7/20	
		sIL-2R	587 U/ml		

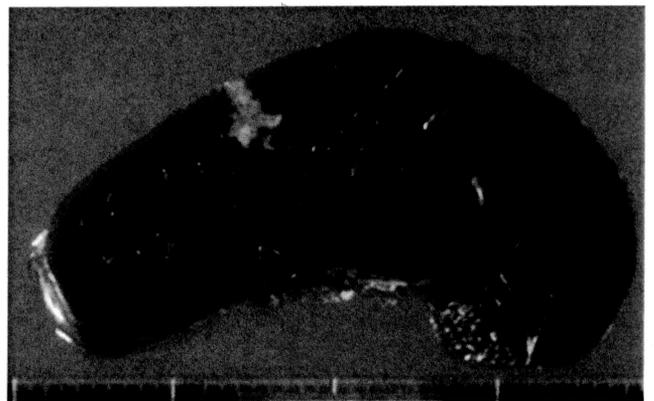


Figure 2 摘出脾臓。  
16x6x4cm, 1440g。一部に亀裂を認めた。

で、sIL-2Rは軽度上昇(587U/ml)していた。骨髓穿刺検査では有核細胞の60%にN/C比が高く核小体明瞭、空胞を有するリンパ芽球を認めた。また、細胞表面マーカーはCD2,3,7,8,16,56,TCR(T細胞レセプター) $\gamma\delta$ が陽性で、TCR遺伝子の再構成を認め、リンパ腫細胞の骨髓浸潤が疑われた。

臨床経過：入院時のCT(Figure 1A)にて巨大脾腫を認めるも、明らかなリンパ節腫脹は認めなかった。悪性リンパ腫が疑われ、診断確定のため、待機的に脾臓

摘出を予定していたが、左季肋部痛の増悪があり、第4病日のCT(Figure 1B)では、脾梗塞部が出現、第6病日のCT(Figure 1C)では脾梗塞部の増大と一部出血像を認め、脾臓破裂と診断し、当院外科にて緊急的に脾摘術を施行した。

摘出標本(Figure 2)：脾臓は大きさ16×6×4cm、重量1440gで、一部に亀裂を認めた。

病理組織学的所見(Figure 3)：淡明な細胞質縁をもつ中型の腫瘍細胞を認め、核小体を有し、核の辺縁は

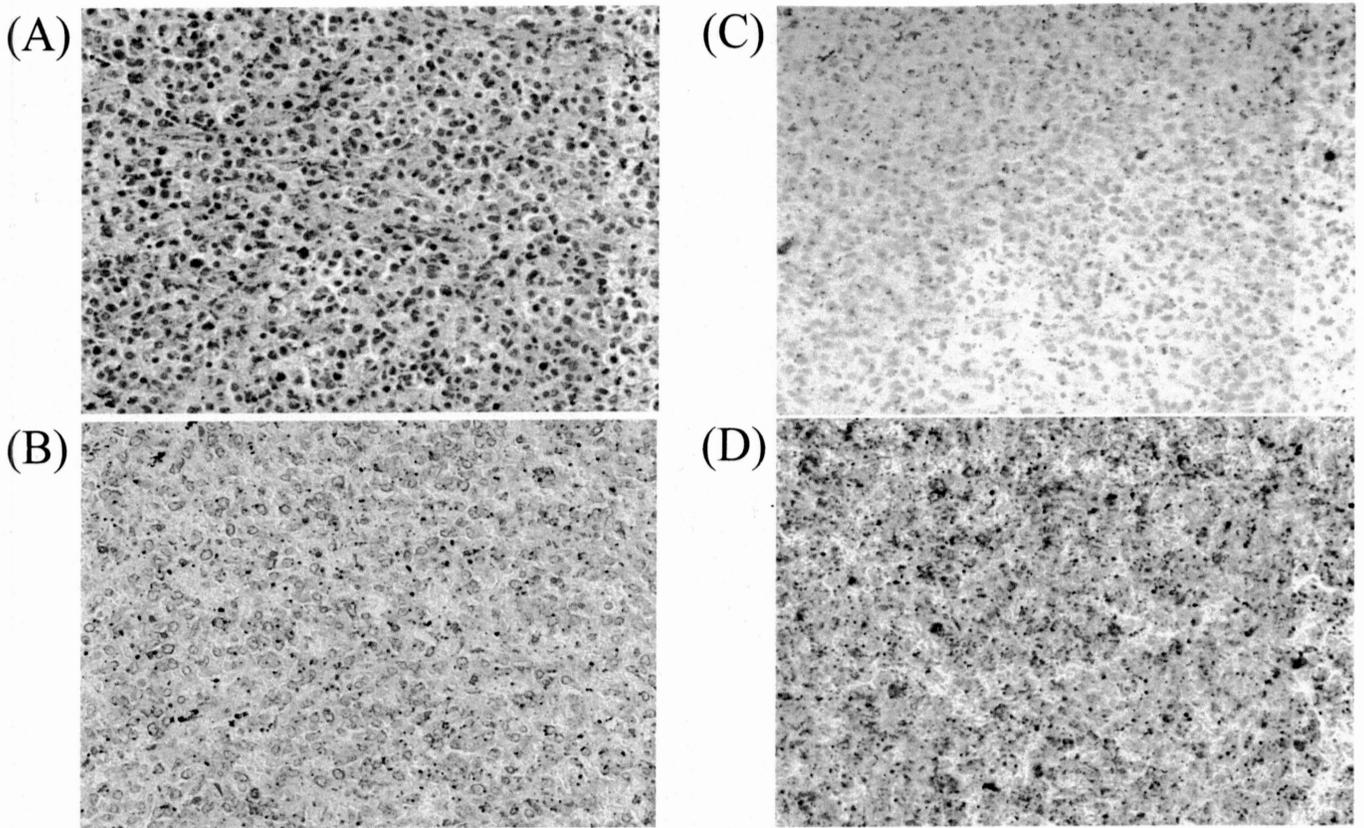


Figure 3 摘出脾臓病理像

(A) HE染色(x400)では、淡明な細胞質縁をもつ中型の腫瘍細胞が増生している。腫瘍細胞は核小体を有し、核の辺縁はやや不整。hepatosplenic T-cell lymphomaの所見。(B) CD3染色(x400)陽性。(C) CD20染色(x400)陰性。(D)CD56染色(x400)陽性。

やや不整であった。免疫染色でCD3,56陽性、CD5,20,79a陰性の所見であった。染色体検査(G-band)ではIsochromosome7qと8番染色体異常を含む染色体異常を認めた(Table 1)。以上より、 $\gamma\delta$ 型HSTCLと診断した。脾臓・骨髄に病変があり、臨床病期IVAで、Age Adjusted IPIはhigh risk(3点)であった。脾臓摘出後、CHOP(Cyclophosphamide: CY, Adriamycin: ADR, Vincristine: VCR, Prednisolone)療法を2コース施行したが、化学療法抵抗性であった。兄とHLAが一致したため、兄から同種末梢血幹細胞移植(allo-PBSCT)を施行するため、旭川医大病院血液内科に転院となった。Hyper CVAD(CY, VCR, ADR, Dexamethasone)療法で完全寛解(CR)となり、TBI(12Gy)+VP-16(60mg/kg)の前処置を用いて、HLA一致の兄からallo-PBSCTを施行した。Methotrexateによる肝機能障害の既往があったため、graft versus host disease(GVHD)予防はCyclosporine単独のみで行われ、急性GVHDは皮膚(stage 2)のみ。移植後5年以上経過しているが、CRを維持している。

## 考 察

1990年にFarcetらは $\gamma\delta$ T細胞が肝脾の類洞内に浸潤した悪性リンパ腫の2症例を報告<sup>5)</sup>した。著明な肝脾腫・骨髄浸潤を認めるが、リンパ節腫大はなく、急速な経過で死亡する特徴を持ち、REAL分類では末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)の新たな病型としてhepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphomaが加えられた。その後、同様の病態を示す $\alpha\beta$ T細胞型の腫瘍もあることが判明し、現在のWHO分類ではHSTCLと分類されている。

腫瘍細胞の浸潤により非外傷性に脾臓破裂することは稀であり、原因として、本症例のように基礎疾患に造血器悪性腫瘍を持つことが多い。過去の報告<sup>2)-4)</sup>によると、HSTCLで脾臓破裂をきたした症例は自験例を含めて4例しかなく、極めて稀であった。

HSTCLは通常リンパ節腫大を認めないため、診断目的で脾臓摘出が行われることが多い。Belhadjrら<sup>6)</sup>によるHSTCLの21症例の解析では、全例にリンパ腫

Table 2 HSTCLに対する同種造血幹細胞移植

	報告者 (年)	年/性	タイプ	ソース	前処置	転帰
1	Jonveaux (1996)	25/M	$\gamma \delta$	BM	NA	DOD
2		21/M	$\gamma \delta$	BM	NA	CR
3	Cooke (1996)	19/M	$\gamma \delta$	BM/sib	NA	CR
4	Przybylski (2000)	46/M	$\gamma \delta$	BM	NA	TRD
5	Weidmann (2000)	41/F	$\gamma \delta$	PB/sib	TBI+TT	DOD
6	Aldinucci (2000)	34/F	$\gamma \delta$	BM	NA	TRD
7	Wu (2000)	46/M	$\gamma \delta$	BM/sib	TBI+CY	TRD
8	Lai (2000)	16/M	$\gamma \delta$	BM	NA	DOD
9	Ooi (2001)	23/M	$\gamma \delta$	BM/sib	TBI+VP16	CR
10	Rosbach (2002)	9/F	$\gamma \delta$	BM	NA	CR
11	Belhadj (2003)	19/M	$\gamma \delta$	BM	NA	DOD
12		21/M	$\gamma \delta$	BM	NA	DOD
13		28/M	$\gamma \delta$	BM	NA	TRD
14		44/M	$\gamma \delta$	BM	NA	TRD
15	Gassas (2004)	10/M	$\gamma \delta$	BM	TBI+CY	CR
16	Chanan-khan (2004)	26/M	$\alpha \beta$	PB/mud	Mel+Flu	CR
17	Mansour (2005)	29/F	$\alpha \beta$	BM/mud	TBI+CY	CR
18	Domm (2005)	8/F	$\gamma \delta$	BM/sib	TBI+CY	CR
19	大藤 (2005)	6/M	$\alpha \beta$	UD	TBI+Mel+Flu	CR
20	Takaku (2005)	35/M	$\alpha \beta$	UD	NA	Rel
21	Sakai (2006)	25/F	$\gamma \delta$	CB	TBI+TT+CY	CR
22	Mittal (2006)	18/M	$\gamma \delta$	UD	NA	TRD
23	Minauchi (2007)	58/F	$\alpha \beta$	PB/sib	Flu+Mel	CR
24	Machino (2007)	26/M	$\alpha \beta$	BM	TBI+CY	CR
25	自験例 (2010)	20/F	$\gamma \delta$	PB/sib	TBI+VP16	CR

BM: bone marrow; NA: not available; DOD: died of disease; CR: complete response; sib: sibling; TRD: treatment related death; PB: peripheral blood stem cell; TBI: total body irradiation; TT: thiotepa; CY: cyclophosphamide; VP16: etoposide; mud: matched unrelated donor; Mel: melphalan; Flu: fludarabine; UD: unrelated donor; Rel: relapse; CB: cord blood

細胞の骨髓浸潤を認めたことから、診断のために脾臓摘出は必要ないと考察している。しかし、脾臓摘出前に診断がなされても、本症例のように急速に脾腫が進行し、脾臓破裂という致命的な状況に到る例もあることや、不明熱や血球貪食症候群として発症し、HSTCLの診断に到る前に全身状態が悪化する症例もあることから、診断及び治療において、脾臓摘出も念頭におき、慎重な経過観察が必要である。

一般に、PTCLではCHOP療法が初回治療として選択されるも、その治療効果は十分ではない<sup>7)</sup>。PTCLに属するHSTCLにおいてもCHOPやCHOP様レジメンが選択されてきたが、経過が非常にaggressiveであり、上記治療法のみでは治癒は得られず、全例が再発し、生存期間中央値は8~16カ月と報告<sup>6)</sup>されている。現時点では、CHOP療法はHSTCLの治癒を導く治療法ではないという位置づけである。自家移植施行例も報告<sup>8)</sup>されているが、移植後に腫瘍の残存を認め、その後同種移植が施行されている。治癒例の多くは同

種移植例<sup>9)</sup>である。自験例を含めて過去に報告された、HSTCLに対する同種移植例25例をTable 2に示す。年齢中央値は25歳(6-58歳)、男女比は17:8で男性に多く、TCRは $\gamma \delta$ 型が多いが、最近では $\alpha \beta$ 型の報告も散見される。移植のソースとして記載があるものでは、血縁者・非血縁者間がほぼ同程度あり、臍帯血も1例<sup>8)</sup>認める。前処置は様々な抗癌剤が使用され、TBIを含んだレジメンが大多数であり、骨髓非破壊的前処置例も報告<sup>10)</sup>されている。転帰は約半数で無病生存が得られている。また、移植後の再発に対しドナーリンパ球輸注療法が有効であった症例<sup>11)</sup>もあり、HSTCLに対するgraft versus lymphoma効果の存在も示唆される。本例を含めた以上の報告例からも、HSTCLに対する同種造血幹細胞移植は、移植前に化学療法で病勢をコントロールできれば、完治を導く有効な治療法として期待できるものであり、今後更なる症例の蓄積が必要である。

## 文 献

- 1) Vose J, Armitage J, Weisenburger D : International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 26 : 4124-4130, 2008
- 2) Chen JH, Chan DC, Lee HS, et al : Spontaneous splenic rupture associated with hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma. *J Formos Med Assoc* 104 : 593-596, 2005
- 3) 黒木 淳, 西成民夫, 佐々木重喜, ほか : 脾臓破裂にて発症し術中の肝生検で判明した肝脾型 T細胞性リンパ腫の 1 剖検例. *秋田県農村医学会雑誌* 47 : 26, 2002
- 4) 森 規子, 桑野 瞳, 村上晃子, ほか : 脾臓破裂を初発症状とした hepatosplenic T-cell lymphoma の一症例. *共済医報* 53 : 143, 2004
- 5) Farcet JP, Gaulard P, Marolleau JP, et al : Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor gamma delta. *Blood* 75 : 2213-2219, 1990
- 6) Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, et al : Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood* 102 : 4261-4269, 2003
- 7) 佐藤一也, 鳥本悦宏, 高後 裕 : III. 病態と治療 6. 末梢性 T細胞リンパ腫. *日内会誌* 97 : 1611-1619, 2008
- 8) Sakai R, Fujisawa S, Fujimaki K, et al : Long-term remission in a patient with hepatosplenic gammadelta T cell lymphoma after cord blood stem cell transplantation following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 36 : 537-538, 2006
- 9) Konuma T, Ooi J, Takahashi S, et al : Allogeneic stem cell transplantation for hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 48 : 630-632, 2007
- 10) Minauchi K, Nishio M, Itoh T, et al : Hepatosplenic alpha/beta T cell lymphoma presenting with cold agglutinin disease. *Ann Hematol* 86 : 155-157, 2007
- 11) Chanan-Khan A, Islam T, Alam A, et al : Long-term survival with allogeneic stem cell transplant and donor lymphocyte infusion following salvage therapy with anti-CD52 monoclonal antibody (Campath) in a patient with alpha/beta hepatosplenic T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 45 : 1673-1675, 2004

## Allogeneic Transplantation for Hepatosplenic T-cell Lymphoma with Spontaneous Splenic Rupture : A Case Report

Motohiro SHINDO<sup>1)</sup>, Kazuya SATO<sup>2)</sup>, Yasuyuki IUCHI<sup>3)</sup>,  
Junko SUGIYAMA<sup>2)</sup>, Jyunki INAMURA<sup>1)</sup>, Takaaki HOSOKI<sup>2)</sup>,  
Katsuya IKUTA<sup>2)</sup>, Yoshihiro TORIMOTO<sup>4)</sup>, Yutaka KOHGO<sup>2)</sup>,  
Naoyuki YANAGIDA<sup>5)</sup>, Shiroh NAKANO<sup>5)</sup>

Key Words: Hepatosplenic T-cell lymphoma, Allogeneic stem cell transplantation, Spontaneous splenic rupture

1) Dept. of Hematology/Oncology, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24, Asahikawa, 078-8211, Japan

2) Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Dept. of Medicine, Asahikawa Medical University

3) Sapporo Higashi Tokushukai Hospital

4) Oncology Center, Asahikawa Medical University Hospital

5) Dept. of Surgery, Asahikawa Kosei Hospital

A 20-year-old female presented at a hospital with abdominal pain in the left upper quadrant in March 2005. Splenomegaly and thrombocytopenia were noted, and she was admitted to the hospital in April 2005. Abdominal CT showed massive splenomegaly. There was no evidence of hepatomegaly and lymphadenopathy. A bone marrow biopsy revealed a prominent atypical lymphoid infiltrate consistent with malignant lymphoma, and an elective splenectomy was planned. However, emergency splenectomy was performed for a spontaneous splenic rupture. The pathological findings of the spleen were compatible with hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL). The response to the CHOP-regimen for her lymphoma was

poor. She was transferred to the Asahikawa Medical University Hospital. She underwent allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (allo-PBSCT) from her HLA-matched older brother. A complete remission has been achieved for five years after allo-PBSCT. Most cases of HSTCL are found in young males. The prognosis of HSTCL is poor, with reported median survivals of 8-16 months and it is normally difficult to achieve a long-term survival with conventional chemotherapies. This is a rare case of HSTCL with a spontaneous splenic rupture that was diagnosed and successfully treated by emergency splenectomy and which documented long-term remission following allo-PBSCT.