

A Wide Variety of Clinical Courses Depending on the Primary Site of Non-Hodgkin's Lymphoma : A Report of Two Bone Primary Tumors

Shinichi WAKAMATSU, Kazuo TAMURA, Yumiko OBATA,
Ai MASUYA, Yasushi TAKAMATSU, Ichiro ICHINOSE
and Junji SUZUMIYA

First Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine

Abstract : It is well known that the clinical behavior can differ substantially from patient to patient when lymphoma originates in a different part of the body. Two patients with primary lymphoma of the bone were identified out of in 363 patients with newly-diagnosed lymphoma. One was a 68-year-old male patient who presented with the right ankle joint pain and swelling. X-rays showed right talus involvement and a biopsy of the lesion revealed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). The other patient was a 74-year-old female patient who developed paresis in the lower extremities. An MRI examination showed a tumor in the 5th~6th thoracic vertebrae which compressed the spinal cord. A biopsy revealed DLBCL. Both patients demonstrated an IAE stage which was treated with radiation therapy followed by chemotherapy consisting of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisolone (CHOP) and thereafter entered into remission. An early stage of primary lymphoma of the bone can therefore be successfully treated with standard chemo-radiation therapy.

Key words : Non-Hodgkin's Lymphoma, Bone primary, CHOP therapy, Radiotherapy

悪性リンパ腫の多様性 —骨原発悪性リンパ腫 2 例—

若松 信一 田村 和夫 尾畑由美子
梶屋 愛 高松 泰 一瀬 一郎
鈴宮 淳司

福岡大学医学部内科学第一

要旨 : 悪性リンパ腫の中で最も頻度の高いびまん性大細胞B細胞性リンパ腫 (DLBCL) は多様な疾患を包含し, その発生母地により臨床像, 経過が異なる。骨原発悪性リンパ腫は比較的まれなリンパ腫で, 過去7年間当科で経験した悪性リンパ腫363例中骨原発は2例であった。男女各1例, 組織型はともにDLBCLであった。1例は右距骨原発で同部位の疼痛, もう1例は第5, 6胸椎原発で下肢の不全麻痺で発症し, 病期はいずれもIAEで, 化学療法 (CHOP療法) と放射線治療の併用にていずれも寛解にはいり, 1例は完全寛解期間が6年を越え治癒, 1例は麻痺が徐々に改善している状態である。早期骨原発悪性リンパ腫は, 放射線・化学療法にて高い治癒率が得られる腫瘍である。

Key words : 骨原発非ホジキンリンパ腫, CHOP療法, 放射線療法

はじめに

悪性リンパ腫は大きくホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫 (NHL) に分けられ、後者は発生母地、臨床像、細胞形質、染色体遺伝子解析から約40種類の疾患単位として新しく分類されている (新 WHO 分類)¹⁾。すでに我々は他施設の協力を得て胃 MALT リンパ腫、脳原発リンパ腫、乳原発リンパ腫の臨床病理学的特徴、治療や予後について報告してきた。今回 2 例の骨原発悪性リンパ腫を経験したので報告する。

症 例

当科で過去 7 年間に経験した 363 例のうち NHL は 350 例、ホジキンリンパ腫 13 例であった。NHL 350 例のうち骨原発のリンパ腫は 2 例であった。ホジキンリンパ腫にはみられなかった。

症例 1. 68 歳. 男性.

主訴：右足関節の腫脹，疼痛

現病歴：平成 10 年 6 月右外踝を打撲し歩行時の疼痛が増強したため近医受診。捻挫の診断にて湿布，抗炎症剤投与を受けるも腫脹，熱感が出現し，X 線上距骨の壊死が疑われた。改善が見られないため，同年 9 月右距骨生検が施行され悪性リンパ腫の診断にて 10 月当科紹介入院となった。

入院時現症および検査所見：右足関節の腫脹・圧痛を認めた。表在性リンパ節は触知せず。胸部，腹部 CT 検査で有意な所見を認めず，腸骨からの骨髓生検でも浸潤はみられなかった。右距骨原発のび慢性大細胞 B 胞性リ

ンパ腫，(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) Stage IA, 国際予後指標 (IPI) low と診断した。

臨床経過：下肢 MRI, 右距骨に右距骨に 1 回 2Gy, 25 回, 総量 50Gy の放射線照射をおこない腫脹は軽減した。同年 12 月より CHOP (Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristin, Prednisolone) 療法 3 コースを施行した。病変部の化骨化を認め，その後現在まで再発なく元気で過ごしている。

症例 2. 74 歳. 女性.

主訴：両下肢対麻痺

現病歴：2004 年 4 月左悸肋部の疼痛が出現し，肋間神経痛が疑われた。疼痛が増強するため翌月近医入院。両側腹部から下肢にかけて感覚鈍麻が出現し徐々に増悪，10 日後には起立不能となった。さらに膀胱直腸障害が出現したため脊椎 MRI を施行。第 5～6 胸椎に腫瘤と腫瘤による脊髄圧迫が認められ当科紹介入院となった。

入院時身体・検査所見：身長 145cm, 体重 46kg 血圧 132/86mmHg, 脈拍 80/min 整, 体温 36.8°C, 眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，全身の表在リンパ節腫脹なし，胸部聴打診上異常なし，肝脾触知せず，第 6 胸椎レベル以下の触覚・痛覚の低下，両下肢の振動覚低下，両下肢ともに徒手筋力でレベル 1 であった。胸椎 MRI 上 (図 2) 後方から脊髄を圧迫する 2 椎体分の腫瘤を認める。胸部腹部 CT ではその他に腫瘤を認めない。胸水貯留を認めたが，漏出性であり細胞診でも異常はなかった。第 6 胸椎椎弓左縁の腫瘤生検より DLBCL の診断を得た。腸骨からの骨髓生検では浸潤を認めていない。以上の所見より胸椎原発の NHL, Stage IAE, IPI : low と診断した。

臨床経過：デキサメタゾン 16mg/日を開始した後，第 4～7 胸椎にかけて 1 回 3Gy×7 回，1 回 2Gy×7 回，総量 35Gy の放射線照射を行った。触覚，振動覚は速やかに回復，徒手筋力テストでも改善を認め，車椅子移動

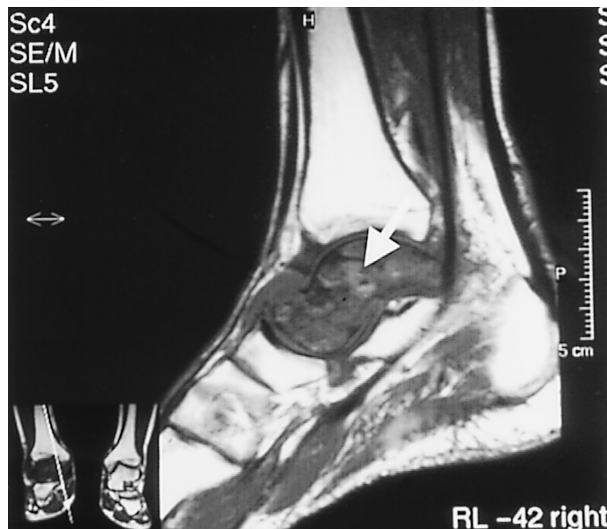


図 1 MRI T1 強調像。右足距骨は低吸収像を呈する



図 2 MRI T1 強調像。第 5～6 胸椎のやや低吸収を呈する腫瘤

表1 症例1 入院時検査所見

WBC 5,200/ μ l		Biochemistry		Serological tests	
Band	0%	TP	7.1g/dl	CRP	0.0mg/dl
Seg	69%	Alb	4.2g/dl	SIL2R	460U/ml
Eosin	3%	T-bil	0.5mg/dl	HbsAg	(-)
Baso	0%	AST	18IU/l	HCV	(-)
Lymph	22%	ALT	26IU/l	HTLV-1 Ab	(-)
Mono	6%	LDH	343IU/l		
RBC	457 \times 10 ⁴ / μ l	ALP	334IU/l		
Hb	14.1g/dl	AMY	141IU/l		
Hct	41.6%	BUN	13mg/dl		
PLT	22.7 \times 10 ⁴ / μ l	Cr	0.8mg/dl		
		UA	6.1mg/dl		
		Na	142mEq/l		
		K	4.2mEq/l		
		Cl	105mEq/l		
		Ca	9.0mg/dl		
		Glu	83mg/dl		

表2 症例2 入院時検査所見

WBC 5300/ μ l		Biochemistry		Serological tests	
Band	1.5%	TP	5.4g/dl	CRP	0.1mg/dl
Seg	39%	Alb	3.3g/dl	SIL-2R	
Eosin	0%	T-bil	0.5mg/dl		20,000U/ml
Baso	0%	AST	16IU/l	HbsAg	(-)
Lymph	46.5%	ALT	7IU/l	HCV	(-)
RBC	354 \times 10 ⁴ / μ l	LDH	172IU/l	HTLV-1Ab	(-)
Hb	11.3g/dl	ALP	201IU/l		
Hct	32.3%	AMY	49IU/l		
PLT	26.7 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	34mg/dl		
		Cr	0.9mg/dl		
		UA	6.1mg/dl		
		Na	128mEq/l		
		K	4.9mEq/l		
		Cl	90mEq/l		
		Ca	9.0mg/dl		
		Glu	125mg/dl		

可能となった。リハビリテーションを実施していながら CHOP 療法を終了した。

考 察

DLBCL は NHL の中で最も多い型で30%~40%を占める²⁾。一方、DLBCL はその多様性がよく知られており身体どの部位からも発生し脳原発のように予後の極めて悪いものから胃原発のように高率に治癒するものまである。そういった発生母地の違いばかりでなく腫瘍細胞が表出しているタンパク、抗原によってもその生物学的特性は異なり CD10 陽性 DLBCL は CD10 陰性に比べ予後がよく³⁾、一方 CD5 陽性 DLBCL は予後が悪

い⁴⁾。さらに、近年開発された DNA array を用いた遺伝子解析では、予後の比較的良好な胚中心由来のリンパ腫と予後の悪い活性化B細胞性リンパ腫とタイプ3に大きく分けることができる⁵⁾。骨原発の DLBCL においても細胞表面抗原の検索から約半数が胚中心由来のリンパ腫で、予後が良いとの報告がでて⁶⁾。すなわち DLBCL は形態学的には同じであっても多様な集団であり、今後データを蓄積、解析することにより自ずといくつかの疾患単位にわかれていくと考えられる。すでに報告したように、中枢神経 (CNS) リンパ腫は CNS に限局する例が多いにも関わらず再発が多く予後が悪い⁷⁾。その原因の一つに脳血管閉塞があるため通常の抗悪性腫瘍薬が腫瘍に到達しにくいといった薬理学的な聖域の腫瘍であることもあげられる。

骨原発の NHL は全リンパ腫の1%以下、原発性骨腫瘍の3%、節外性リンパ腫の5%を占める⁸⁾⁹⁾。骨原発 NHL は DLBCL が多く、病期はI期であることが多い。症例1では局所の放射線照射と NHL の標準的な併用化学療法である CHOP 療法を3コース施行し、治療後すでに6年を経過し治癒と考えられる。症例2は発生部位が第5~6胸椎で脊髄圧迫による下肢麻痺をきたしているが、この部分に限局しているため症例1と同様、治癒の可能性はある。ただ神経障害の改善が完全に得られるかどうかは脊髄障害の程度と今後のリハビリテーションによる。

文献的にはまとまった報告は少ないが骨の一箇所に限局しているものについては予後が良い¹⁰⁾。平均40Gyの放射線照射とアントラサイクリンを含む多剤併用化学療法により、15年生存率が88%との報告もある¹¹⁾。現在では DLBCL を含む中・高悪性度リンパ腫の限局期の標準的治療は、リスク因子 (年齢 \geq 60歳, 病期 \geq II期, PS \geq 2, LDH \geq 正常値) がなければ、局所照射+CHOP 療法3コースである¹²⁾。症例が少ないので骨原発早期 NHL の確立された治療は不明であるが、文献上の報告¹⁰⁾¹¹⁾と我々が経験した2症例の良好な経過から局所照射+化学療法 (CHOP 療法) が推奨される。

深 謝

貴重な症例を紹介いただいた筑紫病院整形外科名誉教授松崎昭夫先生、白十字病院内科上床武史先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J W (Eds.): World Health Organization Classification of tumours. Pathology and Genetics of tumors of Hematopoietic

- and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, 2001.
- 2) Kanda M, Suzumiya J, Ohshima K, Okada M, Tamura K, Kikuchi M : Changes in pattern of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement and MIB-1 staining before and after eradication of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Leuk Lymphoma* 42 : 639-647, 2001.
 - 3) Ohshima K, Kawasaki C, Muta H, Muta K, Deyev V, Haraoka S, Suzumiya J, Podack ER, Kikuchi M : CD10 and Bcl10 expression in diffuse large B-cell lymphoma : CD10 is a marker of improved prognosis. *Histopathology* 39 : 156-62, 2001.
 - 4) Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, Ichinohasama R, Nakamura N, Yoshino T, Suzumiya J, Murase T, Miura I, Akasaka T, Tamaru J, Suzuki R, Kagami Y, Hirano M, Morishima Y, Ueda R, Shiku H, Nakamura S. : De novo CD5+diffuse large B-cell lymphoma : a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 99 : 815-21, 2002.
 - 5) Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, Gascoyne RD, Muller-Hermelink HK, Smeland EB, Giltnane JM, Hurt EM, Zhao H, Averett L, Yang L, Wilson WH, Jaffe ES, Simon R, Klausner RD, Powell J, Duffey PL, Longo DL, Greiner TC, Weisenburger DD, Sanger WG, Dave BJ, Lynch JC, Vose J, Armitage JO, Montserrat E, Lopez-Guillermo A, Grogan TM, Miller TP, LeBlanc M, Ott G, Kvaloy S, Delabie J, Holte H, Krajci P, Stokke T, Staudt LM : Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project : The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346 : 1937-47, 2002.
 - 6) de Leval L, Braaten KM, Ancukiewicz M, Kiggundu E, Delaney T, Mankin HJ, Harris NL : Diffuse large B-cell lymphoma of bone : an analysis of differentiation-associated antigens with clinical correlation. *Am J Surg Pathol* 27 : 1269-1277, 2003.
 - 7) Shibata T, Suzumiya J, Tomonaga M, Kikuchi M, Shibuya T, Tukada J, Tamura K : Primary central nervous system lymphoma : The clinical features and treatment of 22 cases. *Intern Med* 41 : 283-289, 2002.
 - 8) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ : Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29 : 256-260, 1972.
 - 9) Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, Craver LF. : Lymphosarcoma : a review of 1269 cases. *Medicine* 41 : 31-84, 1961.
 - 10) 新津 望, 中山道弘, 梅田正法 : 骨原発非 Hodgkin リンパ腫の臨床的検討. *臨床血液* 39 : 432-435, 1998.
 - 11) Barbieri E, Cammelli S, Mauro F, Perini F, Cazzola A, Neri S, Bunkheila F, Ferrari S, Brandoli V, Zinzani P, Mercuri M, Bacci G : Primary non-Hodgkin's lymphoma of the bone : Treatment an analysis of prognostic factors for stage I and stage II. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 59 : 760-764, 2004.
 - 12) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, LeBlanc M, Carlin S, Chase E, Fisher RI : Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339 : 21-6, 1998.

(平成17. 5.10受付, 17. 7. 4受理)