

症 例

子宮頸部原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例

相 本 蘭¹、坂 本 恵 利 奈²、角 俊 幸³、
吉 田 裕 之³、康 秀 男¹、百 瀬 大¹、
武 岡 康 信¹、寺 田 芳 樹¹、高 起 良¹、
山 根 孝 久¹、石 河 修³、日 野 雅 之¹、

¹大阪市立大学医学部附属病院血液内科・造血細胞移植科

²大阪市立総合医療センター

³大阪市立大学医学部附属病院女性診療科

症例は不正性器出血を主訴とする 48 歳女性。当院女性診療科を受診したところ子宮頸部に直径 5 cm 大の易出血性腫瘍が認められた。細胞診および子宮頸部生検では診断困難であったため、腫瘍摘出術が施行された。病理学的検査にてびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL) と診断された。腹腔内リンパ節ならびに膀胱、直腸への浸潤・転移が認められ、病期 IV と診断した。rituximab、cyclophosphamide、vincristine、adriamycin および prednisolone 療法および放射線療法を併用し、完全寛解となったが、約 1 年後に右足底筋および内側楔状骨に再発、放射線療法により再寛解に至った。節外性悪性リンパ腫の初発部位として子宮頸部ならびに再発部位として足底筋、足底形成骨も念頭に置く必要があるものと考えられた。

Key Words : びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma)、子宮頸部 (uterine cervix)、足底筋 (plantar muscle)、足根骨 (tarsal bones)

はじめに

悪性リンパ腫の多くはリンパ節腫大で発見されるが、約 25% は節外性臓器、特にワルダイエル輪、消化器、鼻咽頭、皮膚などを中心に発生する¹⁾。節外性臓器の中で女性生殖器原発例は稀である。今回、我々は子宮頸部原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL) を経験したので報告する。

症例

症例 : 48 歳、女性

主訴 : 不正性器出血

既往歴・家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 平成 17 年 8 月、不正性器出血を主訴に近医を受診したところ、子宮頸部前唇中心に出血を伴う白色組織部を認め、当院女性診療科に紹介となった。受診時、子宮頸部は直径 5 cm 大に腫大、易出血性、硬い腫瘍を触知した。細胞診は class II であったが MRI では悪性リンパ腫ならびに子宮肉腫が疑われた (図 1A、B)。子宮頸部生検にて診断を試みるも微小組織片での診断が困難であったため、腫瘍摘出術を目的として 12 月に入院となった。

入院時現症 : 身長 166 cm、体重 51 kg、血圧 98/61 mmHg、脈拍 78/分 (整、左右差なし)、意識清明。眼瞼結膜貧血なく眼球結膜黄疸なし。表在リンパ節は触知せず。心雑音聴取せず、呼吸音正常。腹部は平坦、軟で肝・腎・脾臓触知せず。腹水なし、

四肢に浮腫は認めず。神経学的所見に異常を認めず。子宮頸部に直径 5 cm 大、易出血性、弾性硬の腫瘍を触知。

入院時検査所見 : 血液検査では WBC 5500 / μ l (abnormal cell 0%)、RBC 458 x 10⁴/ μ l、Hb 13.0 g/dl、Platelet 28.2 x 10⁴/ μ l と特記すべき所見なし。生化学検査では LDH 646 IU/L (250~500 IU/L)、sIL-2R 1717 U/ml (135~483 U/ml) と上昇が認められた。

入院後経過 : 入院後、拡大子宮全摘術ならびに右付属器摘出術が施行、摘出された腫瘍は直径 10 cm であった。病理学的検査では大型異型細胞のびまん性増殖が認められ、免疫染色において LCA および CD20 が陽性、UCHL-1、CD5、CD10、サイクリン D1 ならびに Bcl-2 が陰性であったことより、DLBCL と診断された。摘出した 7 つのリンパ節全てに転移が認められた。膀胱、直腸への浸潤・転移が認められたため、病期は stage IV および age adjusted international prognostic index では high-intermediate risk と診断した。rituximab、cyclophosphamide、vincristine、adriamycin および prednisolone 併用療法 (R-CHOP 療法) を施行、1 コース目の効果判定において部分寛解 (partial response、PR) であったため、平成 18 年 2 月より 41.4 Gy の骨盤への放射線療法を併用した。最終効果判定は完全寛解 (complete response、CR) であった。

平成 19 年 10 月下旬より、右足底のしびれ、疼

A



B



図1 骨盤部 MRI

A T1強調水平断像：子宮頸部に直径約6 cmの腫瘍性病変（白矢印）あり、筋肉と同程度の信号を呈す。

B T2強調矢状断像：子宮頸部に直径約6 cmの腫瘍性病変（黒矢印）あり、筋肉と比べ高信号を呈す。

痛の訴えあり、徐々に増悪した。皮膚科、神経内科、整形外科に紹介するも診断に苦慮した。PETでは全身に異常集積を認めなかった。足底筋膜炎疑われたが、MRIではT1強調画像では内側楔状骨内に低信号の腫瘍性病変、足底筋の腫大、T2強調画像ではこれらの病変はそれぞれ均一な高信号を呈しており、DLBCLの浸潤が疑われた(図2 A、B)。平成20年1月に生検を行い、DLBCL再発と診断された。局所療法として右足底に放射線療法施行(37.5 Gy)、MRIでは一部病変残存が疑われた。本人の希望により経過観察しているが、再燃は見られていない。

考察

非ホジキンリンパ腫はリンパ節以外の臓器にも発生、浸潤が多く認められるため、診断にあたっては病歴、全身症状、臓器固有の症候を慎重に観察するとともに病変部の組織生検によって確定する必要がある。子宮ならびに子宮頸部原発非ホジキンリンパ腫はまれであり、節外性非ホジキンリンパ腫の0.54~0.64%と報告されている^{1,3)}。また女性生殖器原発悪性リンパ腫の発症部位としては頸部が約75%と多数を占め、その病期は限局期が多い(I期69.5%、II期16%、III期3.5%、IV期9%)⁴⁾。その主たる初発症状は不正性器出血⁵⁾、過多月経、月経異常、性交後出血、閉経後出血が挙げられ、時に輸血、子宮動脈塞栓術、緊急子宮摘出術を要する程の大量出血が生じるこ

とがある⁶⁾。その他の初発症状として腹痛、腫瘍による頻尿、尿意切迫感、膀胱あるいは尿管圧迫による水腎症⁷⁾、婦人科健診で子宮頸部腫瘍あるいは子宮腫大の指摘あるいはパパニコロー細胞診、平滑筋腫や腺癌のような他の固形腫瘍の治療目的で施行した子宮全摘出術によって併発していた事が判明した例が報告されている⁸⁻¹¹⁾。本症例は不正性器出血が初発症状であり、確定診断および腫瘍摘出を目的として拡大子宮全摘術が行われ、その結果、DLBCLの診断に至った。

子宮原発悪性腫瘍の鑑別として治療、予後が異なる悪性リンパ腫と子宮癌、子宮頸癌との鑑別が重要となり、その画像検査としてMRIが有用であると報告されている¹²⁾。頸部、子宮原発悪性リンパ腫のMRI像はT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を呈し、癌、肉腫とは異なり比較的均一なシグナルを有し、内部壊死傾向に乏しいため早期濃染を認めず、頸管や内膜上皮が保たれていることから上皮性腫瘍との鑑別に有用である。本例においても同様の所見が得られており、MRIが悪性リンパ腫と診断するに当たって有用であった。子宮頸癌においてはパパニコロー細胞診の陽性率は90%であるが、リンパ腫においては20~50%と低く¹³⁾、本症例においても子宮頸部細胞診ではclass IIであった。従って細胞診で陰性の場合にはリンパ腫は否定できず(逆にリンパ腫の可能性を疑い)、組織診を行う必要があると

A



B



図2 右足矢状断 MRI

A T1強調画像

- ① 内側楔状骨内に低信号の腫瘍性病変を認める。
- ② 足底筋が全体に腫大している。

B T2強調画像

- ③ 内側楔状骨内に高信号の腫瘍性病変を認める。
- ④ 腫大した足底筋全体に均一な高信号病変を認める。周囲に炎症波及は認めない。

言える。組織学的に女性生殖器に発生する非ホジキンリンパ腫において多数を占めるのは他の領域と同様に DLBCL であり、次いで follicular lymphoma である。他に lymphoblastic B cell lymphoma、mantle zone lymphoma、intra-vascular lymphoma、非 B 細胞系としては natural killer/T 細胞リンパ腫、また同種移植後リンパ増殖性疾患の報告も見られる¹⁴⁾。

子宮頸部・子宮原発進行性 B 細胞リンパ腫の治療は種々の選択（放射線治療、化学療法、外科的摘出術それぞれの単独および併用治療）が行われている。Frey らが過去の限局期症例（1990 年以降）をまとめた結果、評価可能 48 例中 42 例に完全寛解が得られ、その長期予後は良好と報告している^{3,15)}。前述したように子宮頸部原発 DLBCL は Stage III 以上の進行期症例が少ないため、まとまった治療成績の報告はないが、病期 II 以上の DLBCL の場合、CHOP 療法 8 コースに放射線療法併用が長期予後を改善することが報告されている¹⁶⁾。本例は B 細胞リンパ腫細胞に発現する CD20 抗原をターゲットとした分子標的治療薬リツキシマブを併用した R-CHOP 療法を施行したがリンパ節病変の縮小が完全には得られなかったため、放射線療法を併用することによって完全寛解に至った。今後、進行期子宮頸部原発 DLBCL

について、R-CHOP 療法の予後解析が待たれるところである。

本例は約 1 年後に足底部疼痛を契機として足底筋浸潤が確認された。悪性リンパ腫の筋肉への浸潤は 1.44%と報告¹⁷⁾されており、浸潤部位としては稀であるものと考えられる。足底部への浸潤については我々が検索した範囲内では見られず、筋肉浸潤部位の中でも稀と考えられるが、筋肉浸潤部位の一つとして念頭に入れる必要があるものと考えられた。

文献

- 1) Freeman C, et al.: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* **75**: 252-260, 1972
- 2) Chorlton I, et al.: Primary malignant reticuloendothelial disease involving the vagina, cervix, and corpus uteri. *Obstet Gynecol* **44**: 735-748, 1974
- 3) Stroh EL, et al.: Treatment of patients with lymphomas of the uterus or cervix with combination chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* **75**: 2392-2399, 1995
- 4) Hariprasad R, et al.: Primary uterine lymphoma: report of 2 cases and review of literature. *Am J Obstet Gynecol* **195**: 308-313, 2006
- 5) 奥平多恵子, ほか: 子宮頸部原発びまん性大

- 細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. 癌と化学療法 **35**: 1423-1425, 2008
- 6) Bode MK, et al.: Lymphoma of the cervix. Imaging and transcatheter arterial embolization. *Acta Radiol* **43**: 431-432, 2002
 - 7) Amichetti M, et al.: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the female genital tract. *Oncol Rep* **6**: 651-654, 1999
 - 8) Kostopoulos IS, et al.: Synchronous occurrence of multiple malignant neoplasms in the uterus (adenocarcinoma of the endometrium, large B-cell lymphoma of the cervix). *Pathol Res Pract* **196**: 573-575, 2000
 - 9) Yamada N, et al.: CD5+ Epstein-Barr virus-positive intravascular large B-cell lymphoma in the uterus co-existing with huge myoma. *Am J Hematol* **78**: 221-224, 2005
 - 10) Merz H, et al.: Primary extranodal CD8 positive epitheliotropic T-cell lymphoma arising in a leiomyoma of the uterus. *BJOG* **110**: 527-529, 2003
 - 11) 坂本憲彦, ほか: 上皮内腺癌を合併した子宮頸部原発悪性リンパ腫の 1 例. *診断病理* **19**: 243-246, 2002
 - 12) 熊副洋幸, ほか: 悪性リンパ腫の画像診断 泌尿器・生殖器領域. *臨床画像* **18**: 794-803, 2002
 - 13) Harris NL, Scully RE: Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina. A clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer* **53**: 2530-2545, 1984
 - 14) Nagarsheth NP, et al.: Post-transplant lymphoproliferative disorder of the cervix. *Gynecol Oncol* **97**: 271-275, 2005
 - 15) Frey NV, et al.: Primary lymphomas of the cervix and uterus: The University of Pennsylvania's experience and a review of the literature. *Leuk and Lymph* **47**: 1894-1901, 2006
 - 16) Horning SJ, et al.: Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* **22**: 3032-3038, 2004
 - 17) 小松田光真, ほか: 骨格筋に著明な浸潤を示した悪性リンパ腫の一部検例. *臨床血液* **22**: 891-895, 1981

受付 : 2009 年 2 月 3 日

受理 : 2009 年 2 月 20 日