

拡大内視鏡検査にて形態変化を観察しえた 十二指腸濾胞性リンパ腫の1例

岩室雅也^{a,b,*}, 高田尚良^c, 川野誠司^d, 河原祥朗^d,
吉野正^c, 岡田裕之^{a,d}

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学^a, 病理学(腫瘍病理)^c, 岡山大学病院 総合内科^b, 光学医療診療部^d

Magnified observation of spontaneous morphological changes of duodenal follicular lymphoma

Masaya Iwamuro^{a,b,*}, Katsuyoshi Takata^c, Seiji Kawano^d, Yoshiro Kawahara^d,
Tadashi Yoshino^c, Hiroyuki Okada^{a,d}

Departments of ^aGastroenterology and Hepatology, ^cPathology, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Departments of ^bGeneral Medicine, ^dEndoscopy,
Okayama University Hospital, Okayama 700-8558, Japan

A 63-year-old Japanese woman was diagnosed with duodenal follicular lymphoma. The initial esophagogastroduodenoscopic examination with magnifying observation revealed opaque white spots and enlarged whitish villi. Nine months later, esophagogastroduodenoscopy showed that the size of the lymphoma lesion decreased, and only opaque white spots were visible. The histological analysis of biopsy samples obtained during the initial endoscopy examination showed both neoplastic follicles and an inter-follicular infiltration of lymphoma cells, whereas the biopsy samples obtained at the endoscopy performed 9 months later showed only neoplastic follicle formation. These results suggest that the magnifying endoscopic features may reflect the underlying pathological mechanisms: enlarged whitish villi are probably due to lymphoma cell infiltration in the inter-follicular area, and opaque white spots are probably caused by neoplastic follicle formation.

キーワード：消化管原発濾胞性リンパ腫 (primary gastrointestinal follicular lymphoma), 悪性リンパ腫 (malignant lymphoma), 拡大内視鏡検査 (magnifying endoscopy)

緒 言

濾胞性リンパ腫は MALT リンパ腫 (粘膜関連リンパ組織型節外性濾胞辺縁帯リンパ腫: extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue) やマントル細胞リンパ腫と同じく低悪性度 B 細胞性リンパ腫の一種である。濾胞性リンパ腫におけるリンパ腫細胞は、胚中心細胞 (centrocyte) に類似した小型～中型の B 細胞と、胚中心芽細胞 (centroblast) に類似した大型の異型 B 細胞からなる^{1,2)}。本症ではリンパ節腫大を主体とする症例、すなわち節性症例がその多くを占めるが、近年では節外性症例、なかでも十二指腸をはじめとする消化管原発症例の報告が増えており¹⁻⁴⁾、2008年に発行された World Health Organization (WHO) 分類第4版では独立した亜型として

『消化管原発濾胞性リンパ腫』が収載されるに至っている¹⁾。

十二指腸濾胞性リンパ腫の典型像は、多発性の白色顆粒状隆起性病変として知られている^{5,6)}。一方、拡大内視鏡を用いた観察では、境界不明瞭かつ大小不同の白色調粘膜下沈着物や、腫大した白色絨毛として捉えられる⁷⁻¹³⁾。これらの内視鏡所見は経過観察中および治療経過中に変化しうるが、拡大内視鏡所見の経時的な推移を詳細に解析した報告は少ない^{12,14)}。今回われわれは9ヶ月の経過観察中に病変が縮小し、その変化を拡大内視鏡検査で観察しえた消化管原発濾胞性リンパ腫の1例を経験したので、生検病理組織像と拡大内視鏡所見の対比とともに報告する。

症 例

症 例：63歳，女性。

主 訴：便潜血。

既往歴：高コレステロール血症。

家族歴：特記事項なし。

飲酒歴：なし。

平成28年1月28日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7219 FAX：086-225-5991

E-mail：iwamuromasaya@yahoo.co.jp

喫煙歴：なし。

現病歴：高コレステロール血症に対してロスバスタチンにて内服加療中であった。2013年9月に健診で便潜血陽性を指摘。近医で上部消化管内視鏡検査を実施したところ十二指腸病変を指摘され、生検ではMALTリンパ腫が疑われるも確定診断に至らないまま経過観察となった。2014年4月に他院で上部消化管内視鏡検査を再検し、生検で十二指腸濾胞性リンパ腫と診断された。Positron emission tomography (PET)-CT検査では十二指腸下行部にのみ軽度の集積を認めた。治療方針として経過観察 (watch and wait)、リツキシマブ単剤治療、リツキシマブ併用 CHOP (cyclophosphamide, hydroxydaunomycin, vincristine, prednisolone) 療法、放射線治療などの選択肢を提示されたが、セカンドオピニオンを得るため同年7月に当院を受診された。

検査所見および臨床経過：血液検査ではHb 13.8 g/dLと貧血はなく、LDH 177U/L、可溶性IL-2レセプター 203U/mL、 $\beta 2$ -マイクログロブリン 1.71mg/L、CRP 0.06mg/dLといずれも正常値であった。

上部消化管内視鏡検査では十二指腸下行部に約半周性の軽度隆起した病変を認めた (図1 a)。病変の内部では周囲粘膜と同色調～軽度赤調の部分と、白色調の部分とが混在していたが、病変の辺縁を縁取るように白色の絨毛がみられた。また病変の遠位側では類円形の白色顆粒状病変が散在してみられた (図1 b)。Narrow band imaging (NBI) 併用拡大観察では、腫大した白色絨毛 (図1 c、矢頭) のほか、白色の顆粒状沈着物を認めた (図1 c、矢印)。胃ではclosed typeの萎縮性胃炎を認めた。生検標本にて十二指腸粘膜内に中型までの異型リンパ球の浸潤を認め、免疫組織学的検討ではCD3陰性、CD20陽性、CD10陽性、BCL2陽性であり、濾胞性リンパ腫に合致する病理所見であった (図2)¹⁾。胚中心芽細胞に類似した大型の異型細胞はみられなかった。リンパ腫細胞は濾胞様構造を呈しつつ増殖しており (図2 a 矢印)、さらに絨毛内にもびまん性に浸潤を認めた。また十二指腸病変の生検検体による fluorescence *in situ* hybridization 解析にて、IgH-bcl2 t (14; 18) 転座陽性を確認した。

カプセル内視鏡検査では空腸に複数の白色顆粒状隆起を認め、リンパ腫病変と考えられた。大腸内視鏡検査、骨髄穿刺・生検では異常所見を認めなかった。以上より消化管原発濾胞性リンパ腫、WHO grade 1、臨床病期 stage I と診断した。濾胞性リンパ腫国際予後因子 (follicular lymphoma international prognostic index : FLIPI)¹⁵⁾ および FLIPI2¹⁶⁾ でいずれも低リスクと判定された。尿素呼吸試験が陽性であったため、*Helicobacter pylori* (HP) 除菌を行ったうえ

で経過観察 (watch and wait) の方針となった。

2015年4月の上部消化管内視鏡検査では、初回検査時に比べて十二指腸病変は縮小し、白色顆粒状隆起の集簇として認められた (図3 a)。NBI 併用拡大観察ではこれらの病変は白色の顆粒状沈着物として観察された (図3 b)。一方で、初診時にみられた腫大した白色絨毛はほぼ消失していた。生検標本ではCD3陰性、CD20陽性、CD10陽性、BCL2陽性のリンパ腫細胞の浸潤を認め、粘膜内に腫瘍性リンパ濾胞の形成を認めたが、絨毛内へ浸潤するリンパ腫細胞は初診時に比べて明らかに減少していた (図4)。

またリンパ腫病変より近位側の十二指腸下行部に平坦な3mm大の白色病変を認めた (図5 a)。NBI 拡大観察では白色の絨毛内沈着物として観察された (図5 b)、濾胞性リンパ腫の白色顆粒状沈着物 (図1 c) と比べてより白色調が強く、個々の白色絨毛の境界は明瞭であり、隆起成分はなく平坦であった。これらの内視鏡所見からリンパ管拡張を疑い生検を実施したところ、組織学的に絨毛内の拡張したリンパ管が確認でき、十二指腸リンパ管拡張と診断した (図5 c)。

考 察

十二指腸濾胞性リンパ腫は肉眼的に多発性の白色顆粒状隆起性病変を呈することが多く、前述の通りこの病変は拡大内視鏡において①境界不明瞭かつ大小不同の白色調粘膜下沈着物や、②腫大した白色絨毛として観察される⁷⁻¹⁴⁾。自験例の初回内視鏡所見 (図1) にみられたように、これら2つの所見は同一病変内に併存することが多いが、いずれか一方の所見のみを呈する症例もある¹³⁾。本疾患において、白色の色調変化は腫瘍性リンパ球そのものを反映していると考えられる¹⁴⁾。すなわち粘膜内に密に浸潤した腫瘍性リンパ球が、肉眼的に白色調を呈すると推測される。病理学的には、リンパ腫細胞は十二指腸粘膜内において①腫瘍性リンパ濾胞を形成する一方、②濾胞様構造を形成せず、びまん性に絨毛内へ浸潤しながら増殖し、ほとんどの症例では①および②の両者が混在する。それぞれの病理学的な浸潤様式は拡大内視鏡所見の違いとして反映され、①腫瘍性リンパ濾胞は①境界不明瞭で大小異なる白色粘膜下沈着物として、②腫瘍性リンパ濾胞外 (濾胞間) のびまん性浸潤は②腫大した白色絨毛として観察されることが考えられる^{11, 12, 17)}。自験例においては初診時の内視鏡検査で①白色調粘膜下沈着物と②腫大した白色絨毛の両者の所見がみられ、これに対応するように生検標本では①腫瘍性リンパ濾胞とともに②絨毛内へのリンパ腫細胞のびまん性浸潤を認めた (図1, 2)。これに対して、9ヵ月後の内視鏡検査では①白色調粘膜下沈着物のみが観察され、生検標本

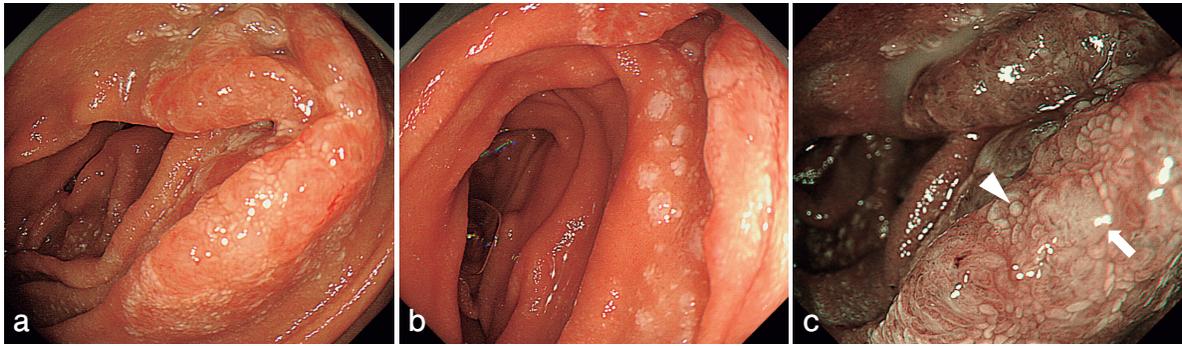


図1 初回検査時の上部消化管内視鏡検査所見

a：十二指腸下行部に約半周性の軽度隆起した病変を認める．b：病変の遠位側では白色顆粒状病変が散在している．c：NBI併用拡大観察では腫大した白色絨毛（矢頭）のほか，白色の顆粒状沈着物を認める（矢印）．

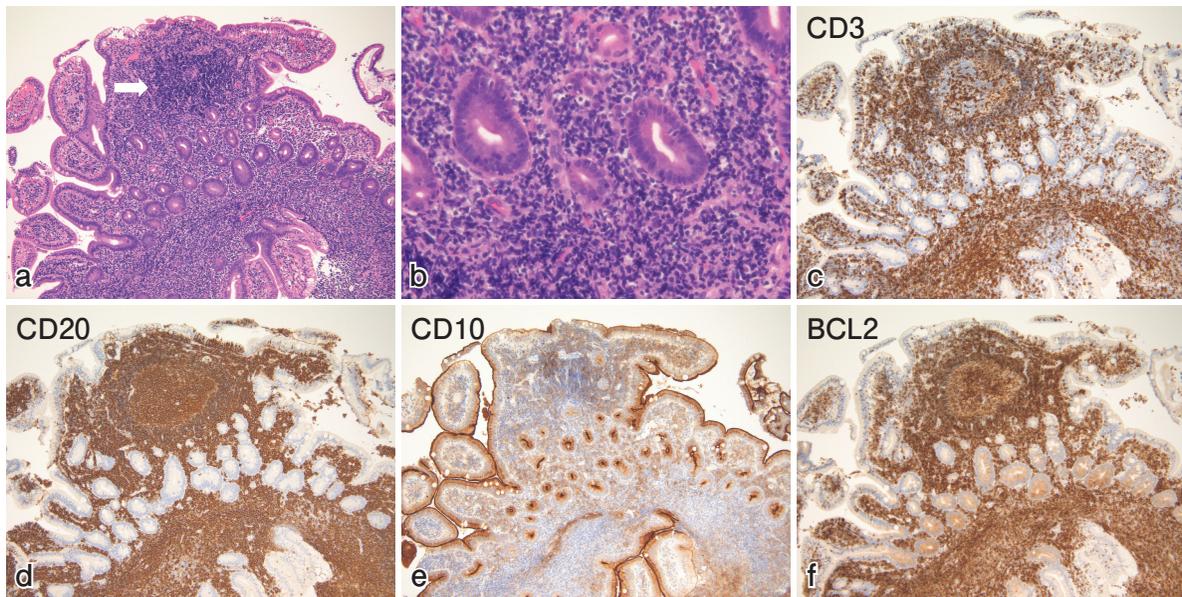


図2 初回検査時の生検組織所見

十二指腸粘膜内に中型までの異型リンパ球の浸潤を認め，免疫組織学的検討ではCD3陰性，CD20陽性，CD10陽性，BCL2陽性であった（茶色部分が陽性）．a：HE染色，×10．b：HE染色，×40．c～f：×10．リンパ腫細胞は濾胞様構造（a矢印）を呈するほか，絨毛内にもびまん性に浸潤している．

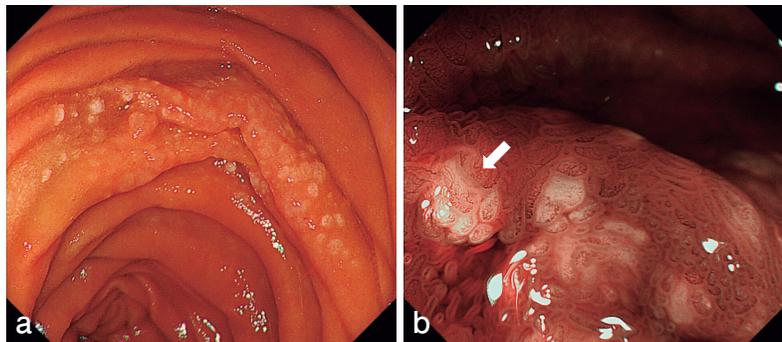


図3 9ヵ月後の上部消化管内視鏡検査所見

a：十二指腸病変は縮小し，白色顆粒状隆起の集簇として認められる．b：NBI併用拡大観察では白色の顆粒状沈着物として観察される（矢印）．

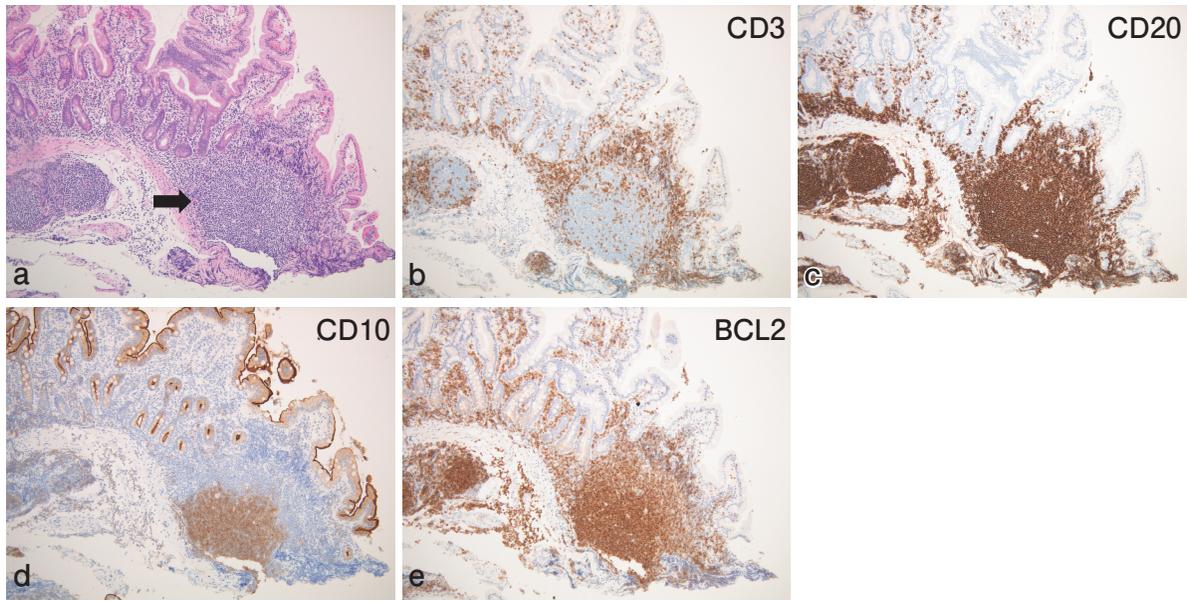


図4 9ヵ月後の生検組織所見
 CD3陰性、CD20陽性、CD10陽性、BCL2陽性のリンパ腫細胞の浸潤を認め、粘膜内に腫瘍性リンパ濾胞の形成を認める（a 矢印）が、絨毛内へ浸潤するリンパ腫細胞は初診時に比べて明らかに減少している。a：HE 染色，×10。b～e：×10（茶色部分が陽性）。

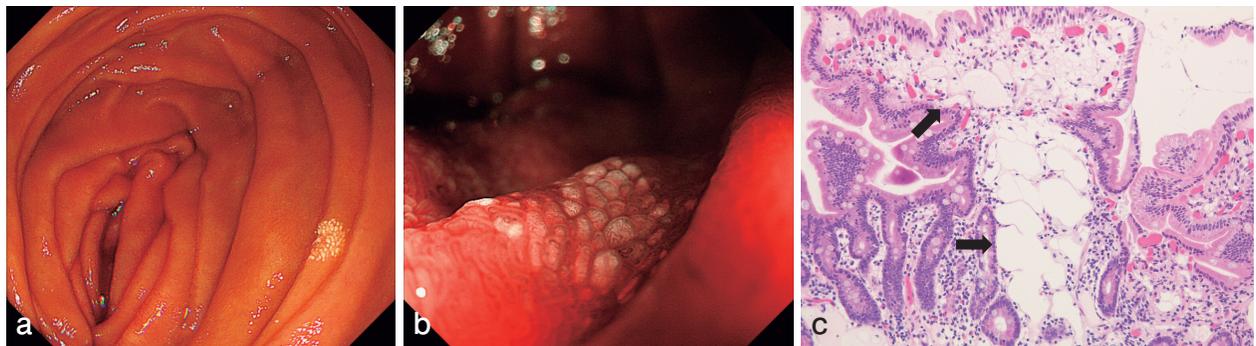


図5 十二指腸リンパ管腫
 a：平坦な3mm大の白色病変を認める。b：NBI 併用拡大観察では白色の絨毛内沉着物として観察される。個々の白色絨毛の境界は明瞭であり、隆起成分はなく平坦である。c：生検組織では絨毛内に拡張したリンパ管を認める（矢印）。

では①'腫瘍性リンパ濾胞は残るものの、②'絨毛内へ浸潤するリンパ腫細胞は著減していた（図3，4）。本症例の内視鏡像および病理組織像の推移は、上記の①は①'を、②は②'を反映しているとする説を強く支持するものと考えられる。

9ヵ月後内視鏡検査時（図3）に比べて初回検査時（図1）では病変部全体が厚みをもっており、浸潤したリンパ腫細胞量の違いを反映していると推測される。また初回検査時において、病変の内部では周囲粘膜と同色調～軽度発赤調の部分と、白色調の部分とが混在していた。上述の通り、白色調の部分については浸潤した腫瘍性リンパ球そのものを反映していると考えられる。一方、同色調～軽度発赤調を呈する成因として、リンパ腫細胞浸潤によるうっ血など

が考えられるが、正確な機序は特定できていない。

本症例ではHP除菌を実施し、経過中に十二指腸濾胞性リンパ腫病変の縮小を認めた。HP除菌治療がリンパ腫病変の退縮を促した可能性は否定できないが、両者の関連は不明である。過去の文献では、HP除菌後に十二指腸濾胞性リンパ腫病変が縮小したとの報告が散見されるものの、いずれも単発の症例報告である^{18,19}。これに対して、無治療で十二指腸濾胞性リンパ腫病変が消退したとする報告もある¹²。Schmatzらによる臨床病期I期の消化管原発濾胞性リンパ腫63症例の解析では、初期治療を経過観察（watch and wait）とした24例のうち、6症例でHP除菌治療が実施され、1例が完全寛解となったが、他の5症例では明ら

かな腫瘍縮小効果はなかった²⁰⁾。一方，除菌治療未実施群でも 5 症例で完全寛解となったと述べている。一般に節性の濾胞性リンパ腫は約 1/4 の症例で自然退縮することが知られており²¹⁾，消化管濾胞性リンパ腫病変においても HP 除菌とは無関係に自然消退する可能性がある。消化管濾胞性リンパ腫における HP 除菌の有効性，ひいては本疾患の自然経過を解明するため，さらなる症例の集積が望まれる²²⁾。

十二指腸においては，濾胞性リンパ腫以外にも種々の病態で白色病変を呈し得る。各疾患を鑑別する際には，肉眼像（通常内視鏡観察所見）とともに微細構造（拡大内視鏡観察所見）を理解することが重要である。われわれは最近，十二指腸の白色病変として観察された腺腫（10例），濾胞性リンパ腫（9例），リンパ管拡張（7例），十二指腸炎（4例），リンパ管腫（1例），びらん（1例），過形成性ポリープ（1例）について，それぞれの拡大内視鏡検査所見を後ろ向きに解析した¹⁷⁾。その結果，i) 絨毛の腫大と絨毛内毛細血管の伸長，白色調粘膜下沈着物は濾胞性リンパ腫のほか，リンパ管拡張やリンパ管腫でもみられること，ii) 濾胞性リンパ腫でみられる白色調粘膜下沈着物は大小不同かつ境界不明瞭であり，隆起性の場合（5例）と隆起を呈さず平坦な場合（4例）があること，iii) リンパ管拡張の白色調粘膜下沈着物は比較的サイズが均一かつ境界明瞭であり，隆起は呈さず平坦であることがわかった。本症例では濾胞性リンパ腫病変とは別個にリンパ管拡張を認めた（図 5）。拡大観察で比較的サイズが均一かつ境界明瞭な白色調粘膜下沈着物として捉えられ，既報¹⁷⁾の結果をもとに，速やかにリンパ管拡張と診断可能であった。

なお自験例は便潜血陽性を指摘されたことを契機に消化管精査が実施されたが，濾胞性リンパ腫病変と便潜血の関連は不明である。消化管原発濾胞性リンパ腫 125 症例を多施設で集積した本邦の検討では，96 例（76.8%）が無症状であり，有症状例の内訳は腹痛 10 例（8.0%），腹部不快感 13 例（10.4%），消化管通過障害 5 例（4.0%），下痢 1 例（0.8%）であったという⁵⁾。消化管原発濾胞性リンパ腫症例は自験例のように無症状であることが多く，スクリーニング検査の際に白色顆粒状隆起性病変を的確にとらえ，生検を行うことが本症の診断において重要である。

結 語

十二指腸および空腸に病変を伴う消化管原発濾胞性リンパ腫の 1 例を経験した。拡大内視鏡像および生検組織像を対比することにより，本疾患に特徴的な病理組織所見と，それに対応する微細構造を推定可能であった。

文 献

- Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES, Ott G, Nathwani BN, de Jong D, Yoshino T, Spagnolo D: Follicular lymphoma: in World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds), IARC Press, Lyon (2008) pp 220-226.
- 品川 慶，北台靖彦，児玉美千世，井川 敦，田中雄一朗，中野誠，弓削 亮，青山大輝，斧山美恵子，亘 育江，岡 志郎，田中信治，他：消化管原発 low-grade lymphoma 濾胞性リンパ腫とマントル細胞リンパ腫 濾胞性リンパ腫の診断と治療 診断. 胃と腸 (2014) 49, 656-663.
- Yoshino T, Miyake K, Ichimura K, Mannami T, Ohara N, Hamazaki S, Akagi T: Increased incidence of follicular lymphoma in the duodenum. *Am J Surg Pathol* (2000) 24, 688-693.
- 岩室雅也，吉岡正雄，小川恒由，伊藤 守，石山修平，藤原明子，大家昌源，塩出純二，山本和秀，能勢聡一郎，浜家一雄，糸島達也：十二指腸原発 follicular lymphoma の 5 例. *Gastroenterological Endoscopy* (2006) 48, 2289-2294.
- Takata K, Okada H, Ohmiya N, Nakamura S, Kitadai Y, Tari A, Akamatsu T, Kawai H, Tanaka S, Araki H, Yoshida T, Okumura H, et al.: Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: a multicenter, retrospective analysis in Japan. *Cancer Sci* (2011) 102, 1532-1536.
- Yamamoto S, Nakase H, Yamashita K, Matsuura M, Takada M, Kawanami C, Chiba T: Gastrointestinal follicular lymphoma: review of the literature. *J Gastroenterol* (2010) 45, 370-388.
- Nakase H, Matsuura M, Mikami S, Chiba T: Magnified endoscopic view of primary follicular lymphoma at the duodenal papilla. *Intern Med* (2007) 46, 141-142.
- Higuchi K, Komatsu K, Wakamatsu H, Kawasaki H, Murata M, Miyazaki K, Oikawa K, Ohwada M, Nanjo H, Otaka M, Watanabe S, Komatsu K: Small intestinal follicular lymphoma with multiple tumor formations diagnosed by double-balloon enteroscopy. *Intern Med* (2007) 46, 705-709.
- Inoue N, Isomoto H, Shikuwa S, Mizuta Y, Hayashi T, Kohno S: Magnifying endoscopic observation of primary follicular lymphoma of the duodenum by using the narrow-band imaging system. *Gastrointest Endosc* (2009) 69, 158-159.
- Chowdhury M, Endo M, Chiba T, Kudara N, Oana S, Sato K, Akasaka R, Tomita K, Fujiwara S, Mizutani T, Sugai T, Takikawa Y, et al.: Characterization of follicular lymphoma in the small intestine using double-balloon endoscopy. *Gastroenterol Res Pract* (2009) 2009, 835258.
- Norimura D, Isomoto H, Niino D, Akazawa Y, Yamaguchi N, Ohnita K, Shikuwa S, Takeshima F, Nakao K: Magnified endoscopic observation with Fuji Intelligent Chromo Endoscopy of primary duodenal follicular lymphoma. *Endoscopy* (2010) 42, E320-321.
- Norimura D, Isomoto H, Imaizumi Y, Akazawa Y, Matsushima K, Inoue N, Yamaguchi N, Ohnita K, Shikuwa S, Arima T, Hayashi

- T, Takeshima F, et al. : Case series of duodenal follicular lymphoma, observed by magnified endoscopy with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* (2011) 74, 428-434.
- 13) Iwamuro M, Okuda M, Yumoto E, Suzuki S, Shirakawa A, Takata K, Yoshino T, Okada H, Yamamoto K : Magnifying endoscopy for intestinal follicular lymphoma is helpful for prompt diagnosis. *Gut Liver* (2013) 7, 258-261.
 - 14) Iwamuro M, Okada H, Takata K, Fujii N, Kawano S, Kawahara Y, Yoshino T, Yamamoto K : Magnifying endoscopic observation of duodenal involvement of follicular lymphoma before and after chemotherapy. *Intern Med* (2015) 54, 1741-1745.
 - 15) Hermans J, Krol AD, van Groningen K, Kluin PM, Kluin-Nelemans JC, Kramer MH, Noordijk EM, Ong F, Wijermans PW : International Prognostic Index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood* (1995) 86, 1460-1463.
 - 16) Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, Pro B, Pileri S, Pulsoni A, Soubeyran P, Cortelazzo S, Martinelli G, et al. : Follicular lymphoma international prognostic index 2 : a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* (2009) 27, 4555-4562.
 - 17) Iwamuro M, Okada H, Takata K, Kawai Y, Kawano S, Nasu J, Kawahara Y, Tanaka T, Yoshino T, Yamamoto K : Magnified endoscopic features of duodenal follicular lymphoma and other whitish lesions. *Acta Med Okayama* (2015) 69, 37-44.
 - 18) Hayashi H, Onishi Y, Mitsuoka H, Ogura T, Maeda M, Nishigami T, Harada M : Regression of follicular lymphoma of the duodenum following eradication of *H. pylori* infection. *Intern Med* (2013) 52, 2611-2614.
 - 19) Toyoda H, Yamaguchi M, Nakamura S, Nakamura T, Kimura M, Suzuki H, Mukai K, Sawa H, Kawamura K, Shiku H : Regression of primary lymphoma of the ampulla of Vater after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* (2001) 54, 92-96.
 - 20) Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, Puspok A, Jager U, Mannhalter C, Tiemann M, Ott G, Fischbach W, Herzog P, Seitz G, Stolte M, et al. : Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma : a retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol* (2011) 29, 1445-1451.
 - 21) Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U : ESMO Guidelines Working Group : Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2011) 22, vi59-63.
 - 22) Iwamuro M, Okada H, Shinagawa K, Takata K, Yoshino T, Yamamoto K : Regression of duodenal follicular lymphoma : susceptible to *H. pylori* eradication? *Intern Med* (2014) 53, 1397.