

再発を繰り返しながら長期生存し得た濾胞性リンパ腫の2例

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 血液内科)

小島ちひろ 家村 知樹 川畑 徳浩
 大庭 章史 堀澤 欣史 松井 道志
 宮原 裕子 伊藤 満

要 旨

【症例1】 69歳男性. 2006年濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma:FL) の診断となり, R-CHOP療法3コース実施したが再発, 化学療法を経て自家末梢血幹細胞移植を実施するも再発. その後サルベージ化学療法と再発を繰り返している. 経過中視力の喪失や透析導入を経ながらも長期生存している. 【症例2】 73歳男性. 2004年に胃癌に対する幽門側胃切除術時のリンパ節標本でFLの診断となった. R-CHOP療法3コース+放射線療法を実施. RCOPE療法やBR療法を実施したが, C型肝炎による肝硬変で化学療法は困難となった. その後中枢神経浸潤による認知機能の低下や歩行障害を認めた. 抗がん剤髄注により軽快したが2018年5月に病勢増悪のため死去. 再発と治療を繰り返しながらも長期生存した濾胞性リンパ腫の2例を報告する. (京市病紀 2018; 38(2): 58-61)

Key words : 濾胞性リンパ腫, R-CHOP療法, 長期生存

諸言

濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma:FL) は一般的に経過が緩徐であるが, 化学療法の効果は限定的で数年の経過を経て腫瘍の進行により致死的となる. 診断時多くの患者は臨床病期Ⅲ・Ⅳの進行期であり, 未治療進行期の患者においても低腫瘍量で臓器障害や症状の出現がなければ無治療経過観察することもある. 限局期であれば放射線治療と化学療法により治癒が期待できる可能性がある. 初発進行期高腫瘍量のFLではリツキシマブ併用化学療法としてBR, R-CVP, R-CHOPなどの化学療法が選択されるが再発することが多く, 病勢の進行により化学療法に対する反応性も低下がみられるため治療に難渋することも多い. 今回我々は2例のFL症例を報告する. 症例1では経過中に全盲となり, その後末期腎不全となり透析導入が必要となったが診断後10年以上生存している. 症例2ではC型肝炎肝硬変による腹水のコントロールに難渋したが診断後10年以上生存した.

症例1 : 69歳 (初発時57歳) 男性

主訴 : リンパ節腫脹

既往歴 : 間質性膀胱炎

家族歴 : 特になし

現病歴 : 2006年8月 (57歳時) に右耳の耳閉感を認め近医を受診したところ上咽頭腫瘍と右頸部リンパ節腫脹を指摘. 上咽頭腫瘍の生検では組織診断はつかなかったが頸部リンパ節生検でFL (grade-2) の診断となった. 骨髄穿刺でリンパ系異常細胞を認めたためStage IVと診断され, R-CHOP療法を3コース実施し完全奏功 (complete response:CR) を得た. 2008年に再発しR-CHOEP療法4コースでCRとなり, 2009年に自家末梢血幹細胞移植を実施. 2012年に全身リンパ節再発し, BR

療法6コース実施しCR. 2014年に再発しBR療法3コース実施するもCRには至らず, 他院でイブリツモマブチウキセタン投与するも進行 (progression disease:PD) であった. 左鼠径リンパ節より生検を行ったところFLgrade 3Aの診断となった. R-Devic療法3コース実施するもPDであり, R-CHASE療法に変更で部分奏効 (partial response:PR) の効果を認めたため3コース実施しその後経過観察. 2016年に再度PDとなりR-GDP療法3コースでPRを得たが再度増悪を認めた. 経過観察中に全盲となり抗がん剤治療による腎機能障害も認めていたためエトポシドとプレドニンによる内服抗がん剤治療を2コース実施したがPDであり, 閉鎖リンパ節腫脹による水腎症を認めたことからBR療法を実施目的で2018年1月に入院となった.

入院時現症 : 意識清明, 体温 : 36.5℃, 脈拍 72回/分, 血圧 108/71 mmHg, 肺音清, 心音整, 腹部平坦軟, 両側鼠径リンパ節触知する, 下腿浮腫なし.

画像所見 : 腹部骨盤部CT (図1), PETCT (図2) で右閉鎖リンパ節, 両側鼠径リンパ節, 後頸部リンパ節の腫脹

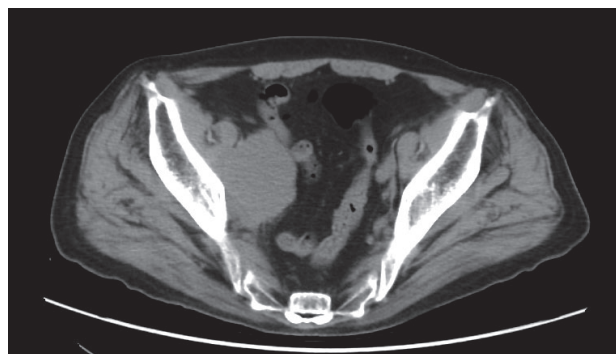


図1 症例1 腹部骨盤部CT
 右閉鎖リンパ節の腫脹を認める.

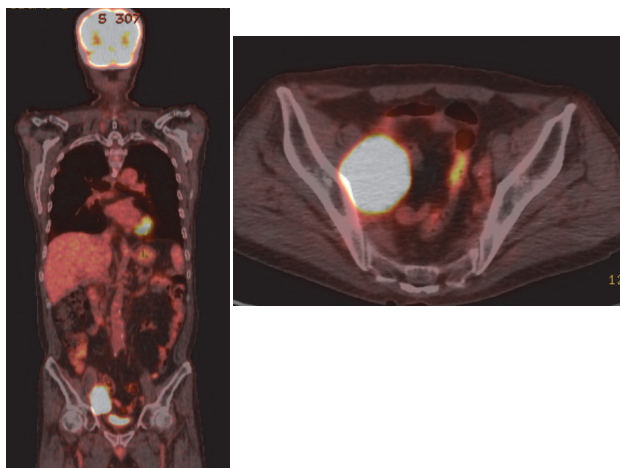


図2 症例1 PET-CT
両側鼠径，右閉鎖リンパ節の腫脹と集積を認める。

と集積を認める。

血液所見:WBC 2510 / μ L (Neut 16.5 %, Lymph 34.5%, Mono 6.5%, Eosin 6.0%, Metamy 2.5%), Hb 9.5 g/dL, Plt 8.5×10^4 / μ L

生化学所見:TP 5.7 g/dL, Alb 1.7 g/dL, AST 12 U/L, ALT 8 U/L, LDH 277 U/L, BUN 39.6 mg/dL, Cre 2.58 mg/dL, Na 140 mEq, K 5.5 mEq, Cl 117 mEq/L, Ca 8.5 mg/dL, CRP 5.01 mg/dL, sIL-2R 2080 U/mL.

入院後経過:PET-CTで右閉鎖リンパ節の腫大により右尿管が圧迫され尿管の拡張と水腎を認め、腎機能の低下も認めため右尿管ステントの留置を行った。ステント交換後より発熱をみとめたため尿路感染を疑いセフトリアキソン 1 g/日の投与を5日間行った。BR療法を開始したところ次第に血球減少を認めためday6-15にG-CSF製剤を投与した。血球回復後に退院となった。BR療法によりPR相当の効果を認めため2コース目を3月に予定していたが、血球減少が遷延し副鼻腔炎、肺炎を発症したため延期。その後も5月に肺炎を発症、腎機能の低下が進行し、透析導入となったが悪性リンパ腫については病勢増悪せずに経過している。

症例2:73歳(初発時59歳)男性

主訴:認知機能低下

既往歴:胃癌, C型肝硬変

2004年11月(59歳時)に早期胃癌に対して幽門側胃部分切除術実施時のリンパ節標本で胃癌, FLの合併の診断となった。12月よりR-CHOP療法3コース+放射線治療を実施しCRとなったが、その後腹水増加と肝機能低下で3か月の入院を要した。半年に1度のリツキシマブ投与を行っていたがリンパ腫増悪のため2009年10月よりR-COPE療法6コース行いCRを得た。2013年3月のCTで全身リンパ節の腫脹を認め、頸部リンパ節生検を実施したところFL grade 2で再発確定となった。BR療法4コース実施しCRを得たが2015年12月PET-CTで再発。7月よりBR療法を2コース実施したところPRの治療効果を得たが腹水増加のため化学療法を中断せざるを得なかった。肝機能低下の進行のため化学療法

の継続は困難であると判断し、以降は経過観察としていた。2017年8月に肝細胞癌を発症しTACE療法を実施した。2018年1月のPET-CTで頭蓋内に結節性病変が出現。認知機能の低下や歩行障害を認めため、FLの中枢神経浸潤と判断し治療目的で入院となった。

入院時現症:意識清明, 体温:36.9℃, 脈拍72回/分, 血圧108/71 mmHg, SpO₂ 98%. 肺音清, 心音整, 腹部平坦軟, 両側頸部リンパ節直径1-1.5 cmの腫脹を認める。左背部に直径1cm程度の皮下結節。

画像所見:右閉鎖リンパ節の腫脹と集積を認める。両側鼠径リンパ節, 後頸部リンパ節の腫脹と集積を認める。

【画像所見】脳MRI(図3)で脳室周囲に造影効果のある結節影をみとめる。PET-CT(図4)で皮下に集積を伴う結節, 腫瘍を多数認める。

血液所見:WBC 2910 / μ L (Neut 40.0%, Lymph 37.0%,

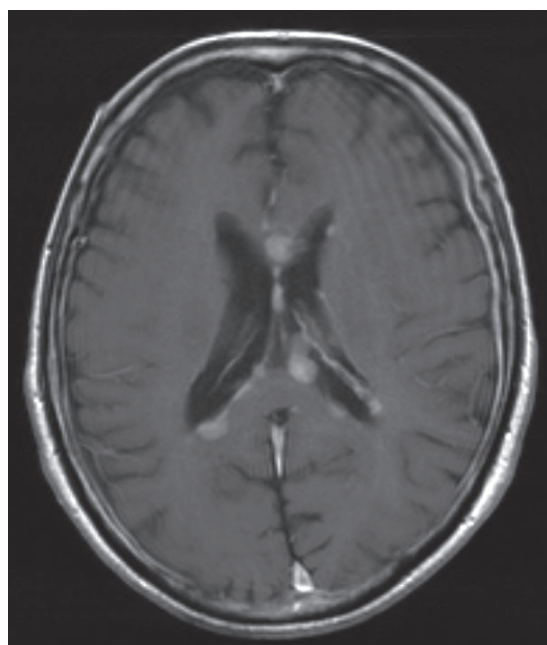


図3 症例2 脳MRI(造影)
側脳室周囲に造影効果の有する多数の結節を認める。PET-CTでのFDG集積に一致する。

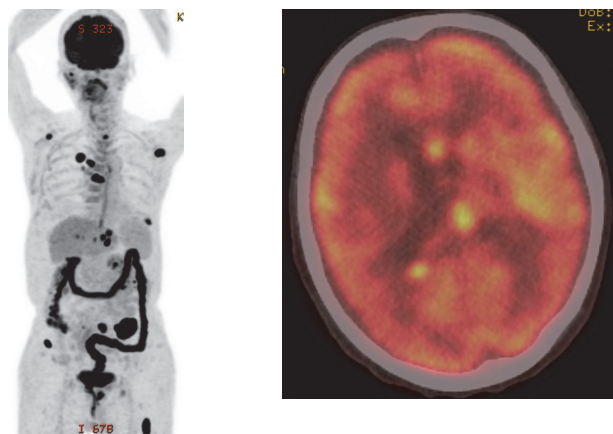


図4 症例2 PET-CT
皮下に集積伴う結節, 腫瘍を多数認める。脳室周囲に点状のFDG集積あり。

Mono 21.0%, Eosin 0.5%, Myelo 1.5%), Hb 7.4 g/dL, Plt 10.1 / μ L

生化学所見 :TP 5.3g /dL, Alb 2.3 g/dL, AST 52 U/L, ALT 24 U/L, LDH 202 U/L, BUN 33.4 mg/dL, Cre 1.39 mg/dL, Na 139 mEq/L, K 4.8 mEq/L, Cl 111 mEq/L, Ca 8.1 mg/dL, CRP 1.58 mg/dL, sIL-2R 2030 U/mL

入院後経過 : 髄液中には異常細胞は認めなかったが, 抗がん剤髄注を実施したところ認知機能は改善した. 髄注直後より血球減少が出現したため輸血と G-CSF 製剤の投与を行った. 1月, 2月に計3回髄注を行った. 2月の髄注実施後も血球減少認めため G-CSF 投与や輸血を実施したが, 発熱性好中球減少症として抗菌薬投与が必要となった. さらに腹水も増加し利尿剤や腹水穿刺による除水を要した. 髄注を含めこれ以上の治療は困難であると考え, 一旦退院となった. 退院後近医による往診と1回/月の当院への通院をしていたが, 悪性リンパ腫の進行により2018年5月に死去された.

考察

今回提示した FL 症例では症例1が2006年に発症し12年経過した現在も生存中であり, 症例2は2004年の発症後14年で死去された. いずれも初回治療後何度も再発しながらも化学療法を繰り返すことで長期生存が可能であった. リツキシマブ登場後の予後予測としては Follicular lymphoma international prognostic index 2¹⁾ (FLIPI2) が使用されている. 年齢, β 2ミクログロブリン値, ヘモグロビン値, 最大リンパ節病変の直径, 骨髄浸潤の有無が予後因子となる. FL は進行が緩徐で当初は化学療法の感受性が良好であるが経過中再発するのが一般的である. 無症状で低腫瘍量の場合数年間無症状の状態を維持できたり, 腫瘍が自然経過で縮小することもあることから無治療経過観察を選択することもある. 低腫瘍量の基準としては GELF の基準²⁾ (Groupe d' Etude des Lymphomas Folliculaires) が使用されることが多い. 初発低腫瘍量進行期の FL 患者を対象に経過観察する群, リツキシマブを1回/週投与を4回投与する群, リツキシマブ4回投与の後に2ヵ月毎のリツキシマブ投与を2年間継続する群のランダム化比較試験では3年 OS は変わらなかったが3年無増悪生存率 (progression-free survival : PFS) は36%, 60%, 82% で, 3年時の殺細胞性抗腫瘍薬未使用割合は46%, 78%, 88%であった. 無治療経過観察群とリツキシマブ投与群で全生存率は変わらないことが示されているが, 殺細胞性抗腫瘍薬を使用するまでの期間を延長するという点で進行期低腫瘍量 FL におけるリツキシマブの使用は有効である³⁾. 再発時の治療は初回治療の内容や再発までの期間, 病変の広がり, 患者の希望などを考慮しながら選択する. 再発時においても無症状で低腫瘍量であれば無治療経過観察が可能である. 高リスクの若年については自家末梢血幹細胞移植や同種造血幹細胞移植も選択肢となりうる. しかしながら FL は60歳以上の罹患も多く, 移植を含む強度の高い化学療法が困難であることが多い. 初発時は治療

感受性が良好であるが病勢進行により化学療法への感受性が低下し次第に治療に難渋することも多い. 糖鎖改変型タイプ II 抗 CD20 モノクローナル抗体であるオビヌツマブやキメラ抗原受容体 (Chimeric antigen receptor : CAR) 発現 T 細胞を用いた CAR-T 細胞療法, 臨床試験段階ではあるがレナリドミドとリツキシマブの併用などの FL に対する治療選択肢が増えつつある.

結語

今回診断から10年を超える長期生存をみとめた FL の2例を経験した. リツキシマブの登場により予後が改善されつつあるが, 未だ完治は困難である. 今後治療の選択肢が増えることで FL の更なる予後の改善が期待される.

引用文献

- 1) Federico M, Monica B, Luigi M, et al : Follicular lymphoma international prognostic index 2 : a new 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.
- 2) Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, et al : New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8447-8452.
- 3) Colombat P, Brousse N, Salles G, et al : Rituximab induction immunotherapy for first line low tumor burden follicular lymphoma: survival analysis with 7-year follow up. Ann Oncol 2012 ; 23(9) : 2380-2385.

Abstract

Two Cases of Follicular Lymphoma which Survive Long-term although with Repeated Relapse

Chihiro Kojima, Tomoki Iemura, Norihiro Kawabata,
Akifumi Oba, Yoshihito Horisawa, Masashi Matsui,
Yasuko Miyahara and Mitsuru Itoh

Department of Hematology, Kyoto City Hospital

Case 1 : A 57 year-old man was diagnosed with follicular lymphoma. He received three courses of rituximab, cyclophosphamide, dexamethasone, vincristine (sulfate) and prednisolone (R-CHOP) chemotherapy, but the lymphoma relapsed. He received autologous peripheral blood stem cell transplantation, but lymphoma relapsed again. He was treated with chemotherapy but the lymphoma repeatedly relapsed. Although he lost his sight because of lymphoma infiltration and introduced dialysis, lymphoma has maintained remission. Case2:A 59 year-old man was diagnosed with follicular lymphoma when he had an operation for gastric cancer. He received three courses of R-CHOP chemotherapy and radiation therapy. However, he showed relapse repeatedly. He received religious coping (R-COPE) and Bendamustine plus Rituximab (BR) chemotherapy. However, chemotherapy was discontinued because of his liver cirrhosis with hepatitis C. He was treated with intrathecal chemotherapy for central nerve invasion. He died of disease progression. Our two cases showed long-term survival in spite of repeated relapse. Further improvement in prognosis of follicular lymphoma is expected (J Kyoto City Hosp 2018; 38(2):58-61)

Key words: Follicular lymphoma, R-CHOP chemotherapy, Long-term survival