

# 悪性リンパ腫のemergency

広島市立広島市民病院 血液内科

野田昌昭

2016/7/21 第65回 医療者がん研修会「待ったなしのがん治療」

# Oncologic emergency (がん救急)

- がん自体あるいはがん治療に関連した原因により、生命の危機が切迫し救急処置が必要とされる病態

# 血液腫瘍(造血器腫瘍)

- 悪性リンパ腫
- 白血病
- 多発性骨髄腫

# 悪性リンパ腫の頻度 (罹患率 人口10万人あたり)

(男性)

|       |       |
|-------|-------|
| 胃がん   | 144.9 |
| 前立腺がん | 126.6 |
| 肺がん   | 121.3 |
| 大腸がん  | 115.9 |
| 肝臓がん  | 46.9  |

...

|               |             |
|---------------|-------------|
| <b>悪性リンパ腫</b> | <b>22.1</b> |
| 白血病           | 11.4        |
| 多発性骨髄腫        | 5.5         |

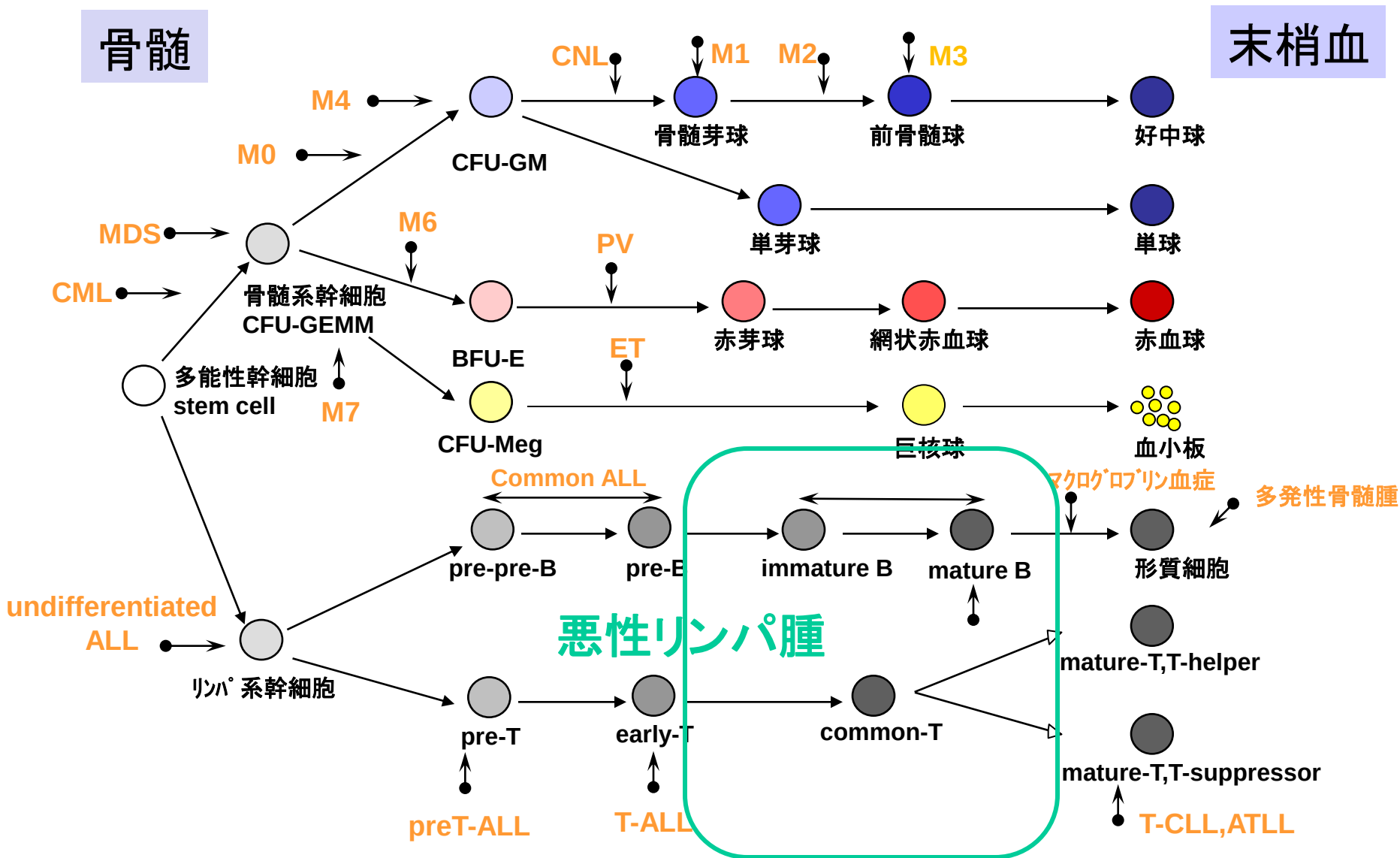
(女性)

|      |       |
|------|-------|
| 乳がん  | 110.5 |
| 大腸がん | 80.5  |
| 胃がん  | 63.9  |
| 肺がん  | 55.5  |
| 子宮がん | 40.8  |

...

|               |             |
|---------------|-------------|
| <b>悪性リンパ腫</b> | <b>16.8</b> |
| 白血病           | 7.9         |
| 多発性骨髄腫        | 5.2         |

# 血球の分化と造血器腫瘍



# WHO分類(第4版)によるリンパ系腫瘍の分類

## 前駆リンパ球性腫瘍

- 1)Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫, NOS
- 2)Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫, 特定の遺伝子異常を有する
- 3)Tリンパ芽球性白血病/リンパ腫

## 成熟B細胞腫瘍

- 1)慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫
- 2)B細胞性前リンパ球性白血病
- 3)脾辺縁帯リンパ腫
- 4)ヘアリー細胞白血病
- 5)脾B細胞性リンパ腫/白血病, 分類不能
- 6)リンパ形質細胞性リンパ腫
- 7)重鎖病
- 8)形質細胞腫瘍
- 9)粘膜関連濾胞辺縁帯リンパ腫(MALT lymphoma)
- 10)節性濾胞辺縁帯リンパ腫
- 11)濾胞性リンパ腫(Follicular lymphoma)
- 12)原発性皮膚濾胞中心リンパ腫
- 13)マントル細胞リンパ腫
- 14)びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)
- 15)慢性炎症関連DLBCL
- 16)Lymphomatoid granulomatosis
- 17)縦隔(胸腺)原発大細胞型B細胞性リンパ腫
- 18)血管内大細胞型B細胞性リンパ腫(IVLBCL)
- 19)ALK陽性大型B細胞リンパ腫
- 20)形質芽球性リンパ腫
- 21)HHV8関連多中心性キャスルマン病に生じる大細胞型B細胞性リンパ腫
- 22)原発性滲出リンパ腫
- 23)パーキットリンパ腫

## 成熟T細胞・NK細胞腫瘍

- 1)T細胞性前リンパ球白血病
- 2)T細胞性LGL白血病
- 3)慢性NK細胞増加症
- 4)アグレッシブNK細胞白血病
- 5)小児EBV陽性T細胞性リンパ球増殖症
- 6)成人T細胞白血病/リンパ腫
- 7)節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型
- 8)腸管症関連T細胞リンパ腫
- 9)肝脾T細胞リンパ腫
- 10)皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫
- 11)菌状息肉症
- 12)セザリ－症候群
- 13)原発性皮膚CD30陽性T細胞増殖性疾患
- 14)皮膚原発末梢T細胞性リンパ腫, まれな亜型
- 15)末梢性T細胞性リンパ腫, NOS
- 16)血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫
- 17)未分化大細胞型リンパ腫, ALK陽性
- 18)未分化大細胞型リンパ腫, ALK陰性

## Hodgkinリンパ腫

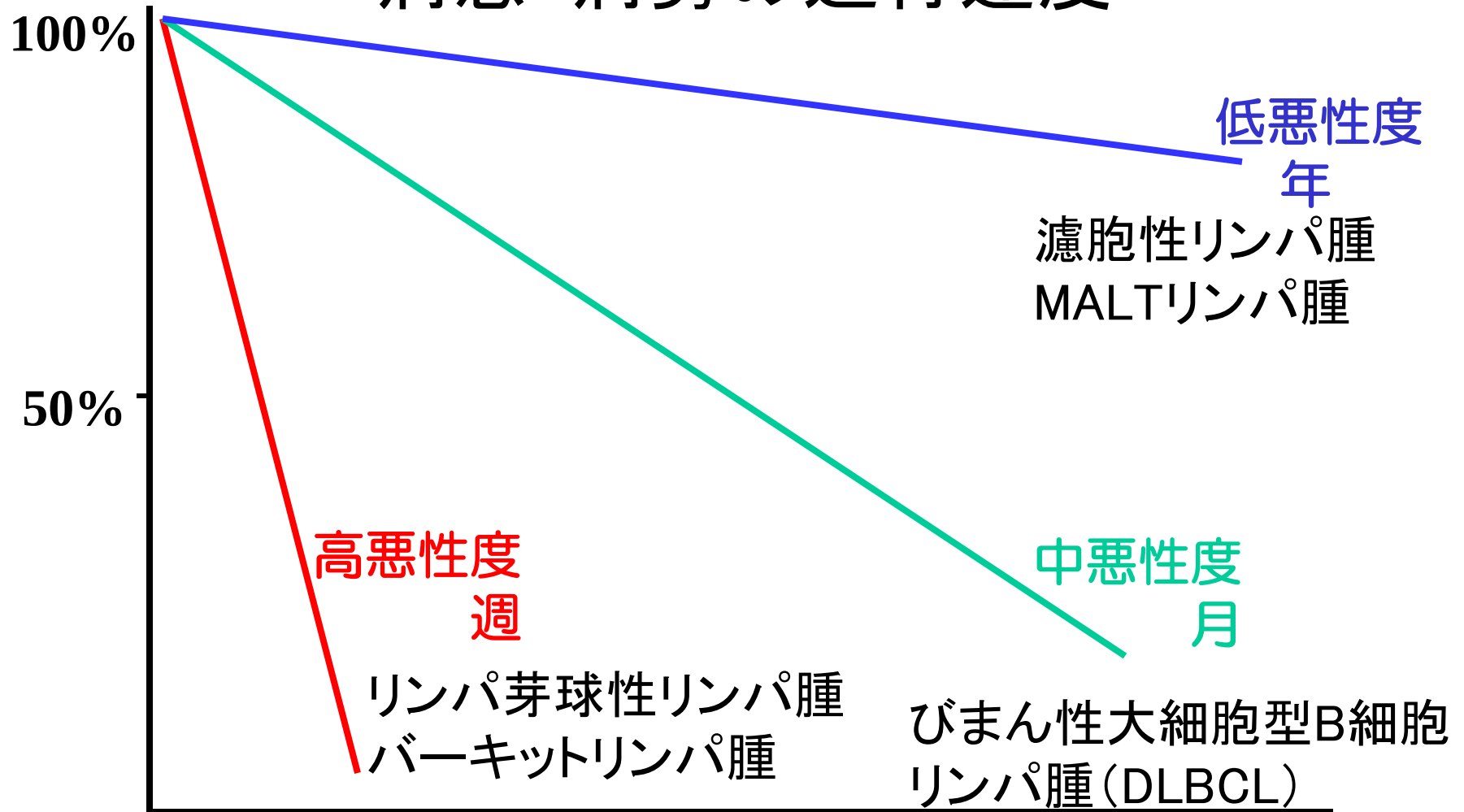
- 1)結節性リンパ球優位型Hodgkinリンパ腫
- 2)古典的Hodgkinリンパ腫

## 免疫不全関連リンパ増殖性疾患

- 1)原発性免疫異常症関連リンパ増殖性疾患
- 2)HIV感染関連リンパ腫
- 3)移植後リンパ増殖性疾患
- 4)他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患

# 進行スピードによる分類

## 病態・病勢の進行速度

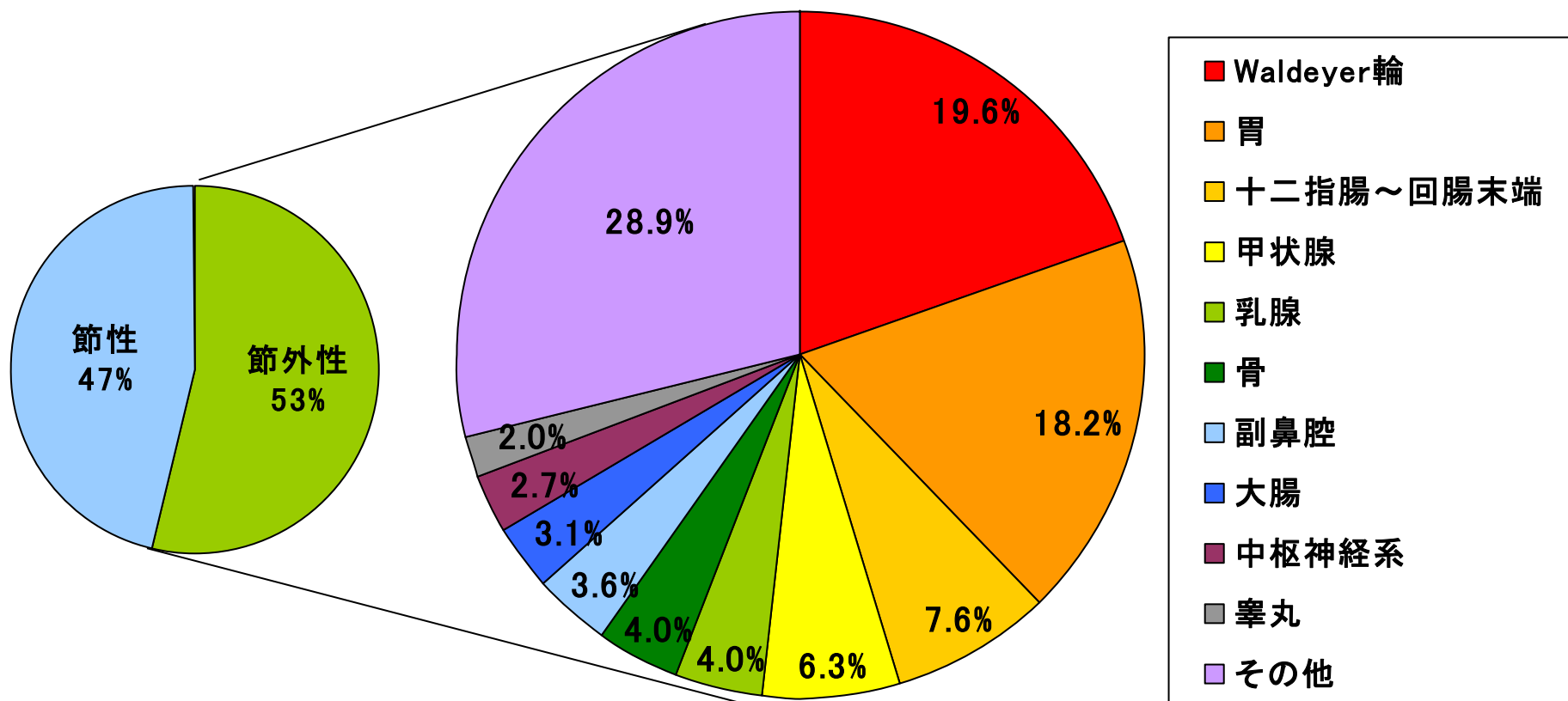


悪性リンパ腫の発生部位はリンパ節が多いが、全身のあらゆる臓器からも発生する。

→発生部位によってemergencyになる。  
また、emergencyの内容もいろいろ。



# びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の 原発/主病変想定部位、 主な節外部位とその頻度



# 腹部症状

# 症例1 59歳 女性

## 【現病歴】

2か月前から胃痛あり。買い物中に気分不良となり、吐血あり。救急車にて来院。

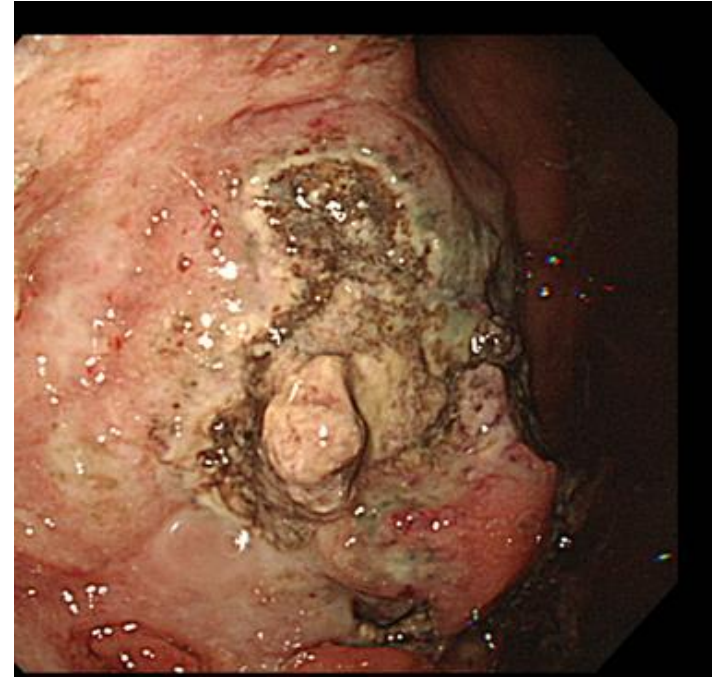
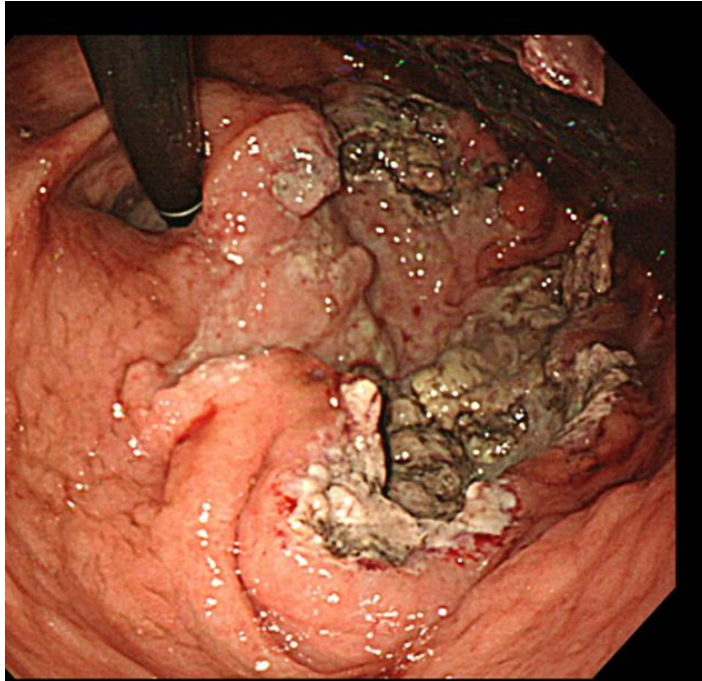
## 【身体所見】

BP 144/86mmHg, HR 109/min, BT 36.4°C, 意識清明

## 【血液データ】

WBC 22500/ $\mu$ L, RBC 369万/ $\mu$ L, Hb 9.6g/dl, Plt 28.1万/ $\mu$ L, LDH 168 IU/L, CRP 1.038 mg/dl

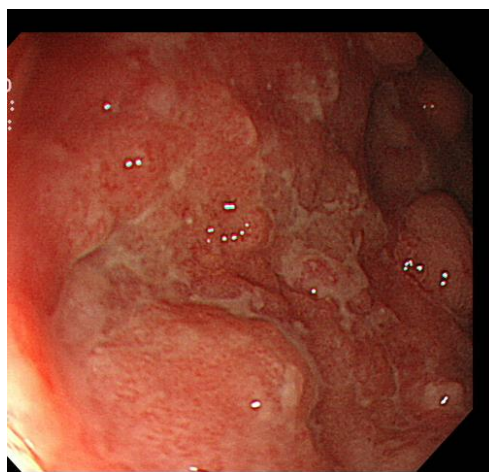
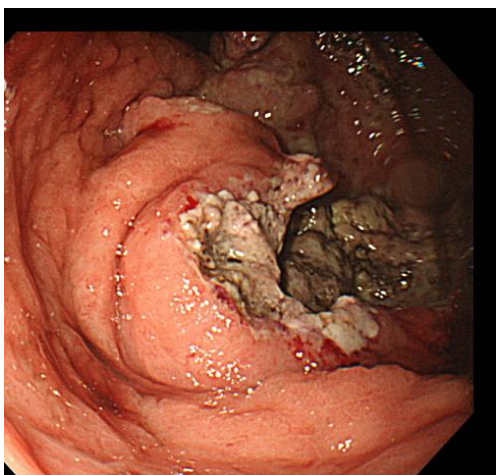
# 上部消化管内視鏡検査



噴門部から胃底部にかけて、白苔・露出血管を伴う巨大な潰瘍性病変を確認→**内視鏡的止血術**

生検施行→病理診断：悪性リンパ腫  
(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫: DLBCL)

# 経過



治療前

化学療法1コース後

2コース後

最終的に

化学療法(R-CHOP療法)3コース+RT施行

→CR(完全寛解状態)に

## 症例2 77歳 女性

【現病歴】 9日前に腹痛のため当院ERを受診。その時施行されたCT検査で左腎腫瘍を指摘。泌尿器科外来で精査中であつたが、腹痛の急激な増悪を認めたため、再度ERを受診。CT検査で**消化管穿孔**が疑われ、緊急手術・外科入院となった。

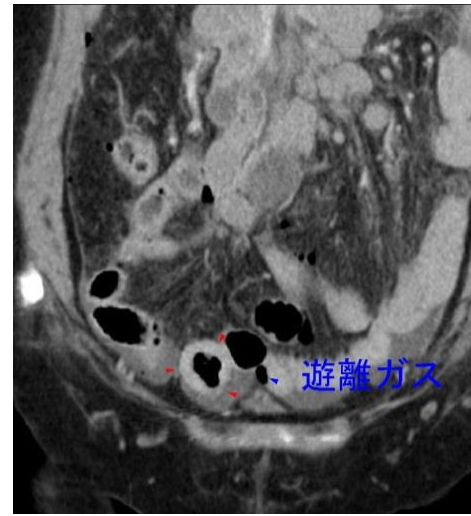
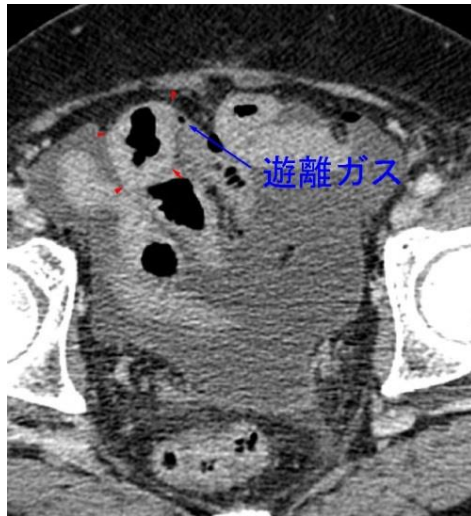
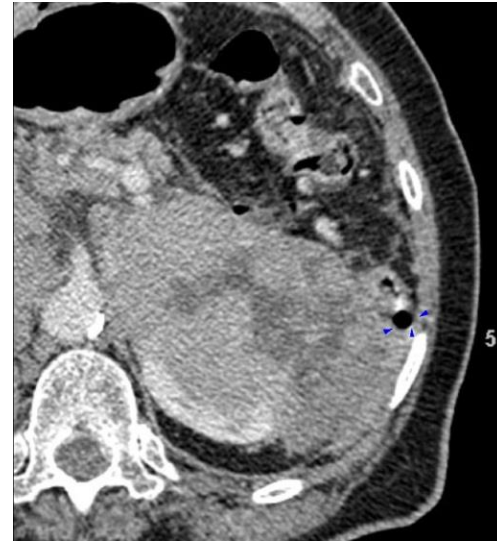
【既往歴】 子宮筋腫(手術)

【身体所見】 腹部全体に圧痛あり、反跳痛あり

BP 132/78mmHg, HR 108/min, RR 24/min, SpO2 92%, BT 35.8℃, 末梢冷感強い, 意識清明



# 入院時腹部CT検査



左腎周囲腫瘍、回腸腫瘍、多発リンパ節腫大、消化管穿孔

# 経過

- Day1 腹膜炎根治＋腸切除術施行。
- Day4 病理診断で悪性リンパ腫(DLBCL)と診断。
- Day9 血液内科に転科。
- Day11 化学療法(R-THP-COP)1コース目開始。
- Day42 化学療法2コース目開始。
- Day59 退院。

→以後、外来で化学療法を継続。  
計8コースを施行してCRに。



# 消化管の悪性リンパ腫

- 消化管原発リンパ腫は消化管悪性腫瘍の中では1～8%程度を占める。
- 原発部位は、消化管の中では胃が最も多く(60～70%)、次いで小腸(20～30%)、大腸(5～15%)の順でみられる。
- MALTリンパ腫とびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)の頻度が高く、両者で70～80%を占める。

# 悪性リンパ腫と消化管合併症

- 頻度の高い症状として、腹痛、食欲不振などがある。消化管出血、狭窄に伴う腸閉塞、消化管穿孔は、頻度の高い合併症ではないが、診断や治療の遅れが全身状態の悪化につながる可能性が高く、重要な合併症である。
- 出血をきたした場合には、内視鏡的止血、血管塞栓術、手術などの対応が必要となる。消化管穿孔には手術が必要である。

呼吸困難

# 呼吸困難の原因

- 呼吸不全

(喘息、COPD、肺炎、**気道閉塞**、気胸、肺塞栓など)

- 循環不全

(うっ血性心不全、虚血性心疾患、**心嚢水**など)

- その他

(貧血など)

## 症例3 18歳 男性

【現病歴】1ヶ月前から夜間に増悪する咳嗽あり。近医を受診し、気管支喘息の診断にて内服加療を受けていたが、症状は増悪傾向であった。就寝中に呼吸困難のため覚醒し、救急要請。救急隊到着時は意識があったが、搬送中に心肺停止となった。CPR1クールで心拍再開し、当院へ搬送され、ICU管理となった。

【既往歴】特記事項なし。

# 入院時画像検査



巨大な前縦隔腫瘍による著明な気道狭窄

# 経過①

- Day1 気管挿管、人工呼吸管理開始。  
頸部針生検施行。
- Day3 病理結果で悪性リンパ腫（リンパ芽球性リンパ腫）と診断。  
化学療法（CHOP療法）開始。
- Day6 抜管、意識レベルもクリア。
- Day9 造血幹細胞移植も含めた治療が可能な施設に転院。

## 経過②



治療前



化学療法4コース後

最終的に同種造血幹細胞移植療法まで施行



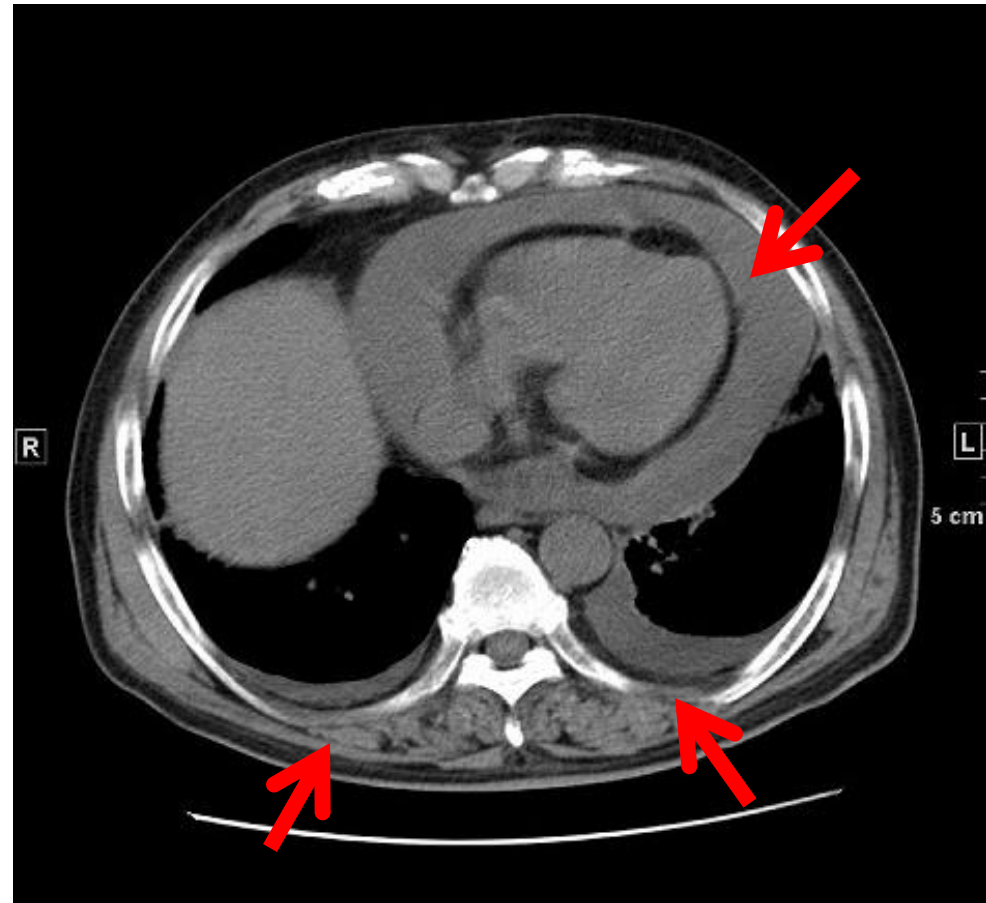
# 症例4 80歳 男性

【現病歴】 1か月前から下腿浮腫、**労作時息切れ**が出現し、徐々に増強していた。かかりつけ医を受診し、胸部X-Pで心拡大を認めたため、当院循環器内科を受診。心嚢水貯留による**心タンポナーデ**疑いで緊急入院となった。

【既往歴】 46歳 心筋梗塞、62歳～糖尿病

【身体所見】BP 140/74mmHg, HR 102/min, SpO2 91%(RA), 心雑音(-), 頸静脈怒張(+), 下腿浮腫著明

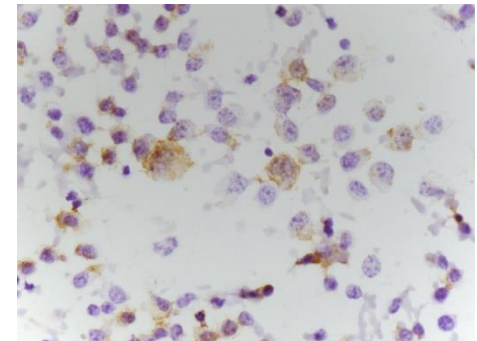
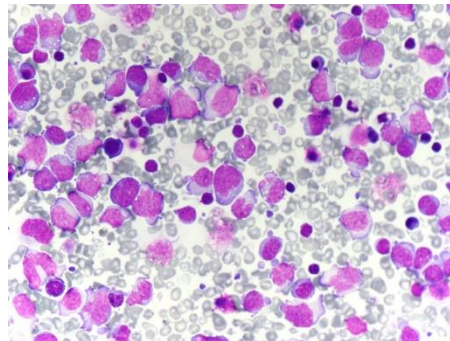
# 入院時画像検査



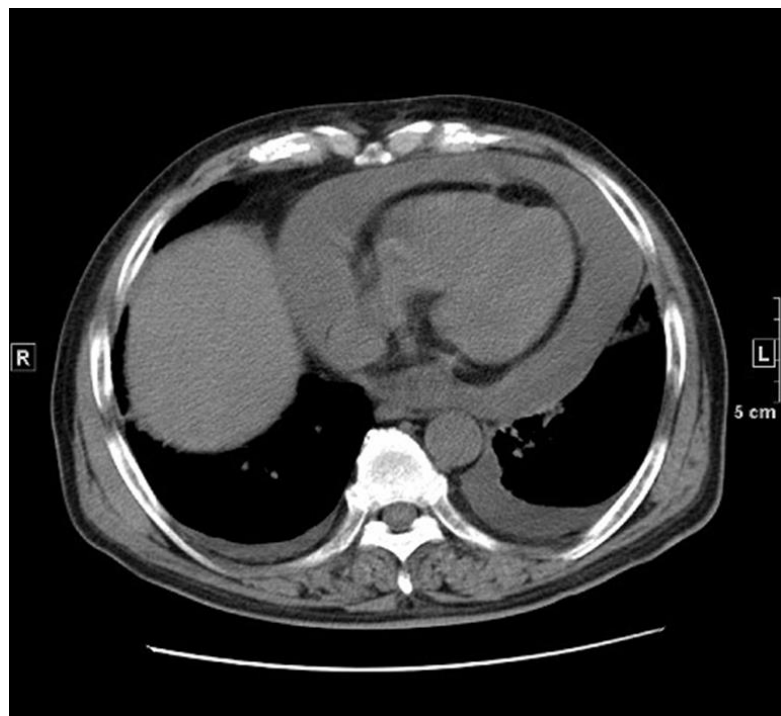
心嚢水が多量に貯留。両側胸水も少量あり。

# 経過①

- Day1 穿刺で血性心嚢水 960mL排出。
- Day2 心嚢液の細胞診→悪性リンパ腫(B細胞性)と診断。
- Day12 血液内科に転科。
- Day14 化学療法(R-THP-COP)1コース目開始。
- Day35 化学療法2コース目開始。
- Day41 退院。



## 経過②



治療前



化学療法1コース後

以後、外来で化学療法を継続。  
計6コースを施行してCRに。

# 縦隔の悪性リンパ腫

- 縦隔：胸膜によって左右の肺の間に隔てられた部分。心臓・大血管・気管・食道・胸腺・リンパ節・神経節などの臓器が存在する。
- 縦隔腫瘍のうち、悪性リンパ腫は約5%を占める。前縦隔巨大腫瘍などを呈し、急速に増大し呼吸困難、咳嗽、嚥下障害、上大静脈症候群を認めることがある。
- 悪性リンパ腫としては、DLBCL、リンパ芽球性リンパ腫、ホジキンリンパ腫などがある。

# 中枢神経症状

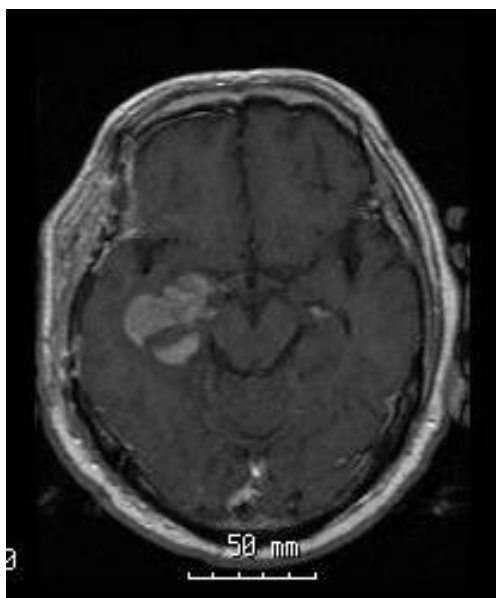
# 症例5 72歳 男性

## 【現病歴】

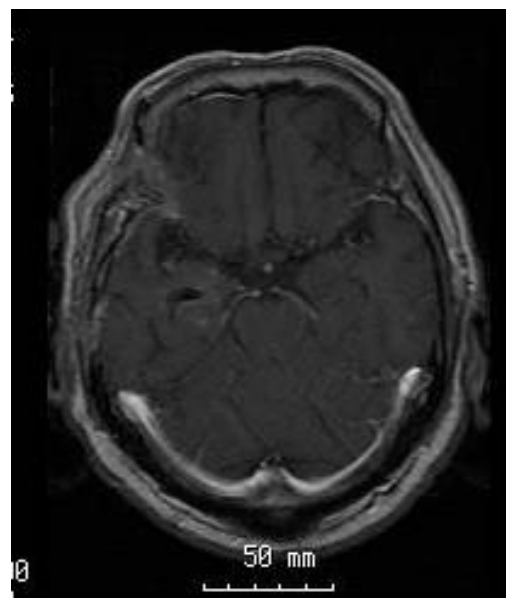
5ヶ月前からふらつきを自覚。

耳鳴、気分不良、**歩行困難**が出現したため、近医を受診。頭部CT検査を施行され、右側頭葉脳腫瘍を指摘。すぐに脳外科を紹介受診となり、腫瘍摘出生検で悪性リンパ腫(DLBCL)と診断された。

# 経過



治療前



化学療法2コース後

化学療法(High dose MTX療法)により  
症状改善



# 中枢神経系(CNS)の悪性リンパ腫

- 原発性脳腫瘍の約2～3%を占める。ほとんどがDLBCLである。
- CNSには血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)があるため、一般的なリンパ腫に対する治療戦略とは異なる。
- 治療として、高用量Methotrexate療法や全脳照射などがある。

# 症例6 66歳 男性

## 【現病歴】

X-1年10月、4時間ほど記憶がないことがあった。翌日A病院受診し、多発脳梗塞と診断され、抗血小板薬内服で経過観察となった。

X年1月1日から両下肢の脱力が急速に進行。さらに意識障害も出現し、1月5日に当院神経内科を受診、入院となった。

## 【身体所見】

BP 112/63mmHg, HR 63/min, BT 36.3°C, SpO2 95%(RA), 表在リンパ節腫大触知せず, JCS I-1, 両下肢:運動・知覚の低下あり

# 入院時検査データ

CBC  
WBC 4300 /mm<sup>3</sup>  
RBC 461 × 10<sup>4</sup> /mm<sup>3</sup>  
Hb 14.3 g/dl  
PLT 9.6 × 10<sup>4</sup> /mm<sup>3</sup>

凝固系  
PT-INR 1.06  
APTT 32.3 sec  
Fbg 468 mg/dl  
FDP 3.4 μg/ml  
D-dimer 1.4 mg/ml

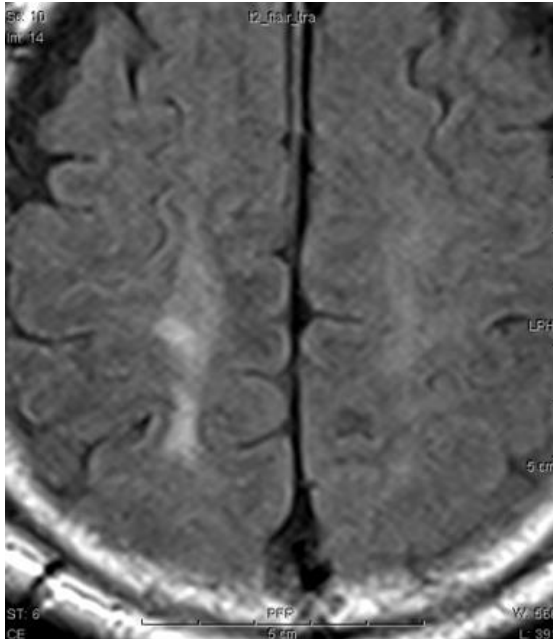
生化学  
T-Bil 0.7 mg/dl  
AST 32 IU/L  
ALT 25 IU/L  
LDH 664 IU/L  
CK 57 IU/L

ALP 237 IU/L  
γ-GTP 80 IU/L  
TP 8.0 g/dl  
Alb 3.5 g/dl  
BUN 11 mg/dl  
Cr 0.67 mg/dl  
Na 138.4 mEq/l  
K 4.3 mEq/l  
Cl 105.1 mEq/l  
Ca 9.2 mg/ml  
TG 135 mg/ml  
Glu 96 mg/ml  
HbA1c 5.0 %  
TSH 0.563 μIU/ml  
FT3 1.54 pg/ml  
FT4 0.997 ng/ml  
CRP 1.85 mg/dl

## 髄液検査

初圧 170 mmH<sub>2</sub>O  
無色透明  
蛋白 121 mg/dl  
糖 40 mg/dl  
細胞数 4 /μl  
多核球 2 /μl  
単核球 2 /μl

# 入院時画像検査



## 頭部MRI検査

両大脳半球深部白質に  
T2-high病変あり(散在性)。

## 頸部-骨盤部CT検査

脾腫(軽度)あり。  
リンパ節腫大は指摘できない。

# 経過

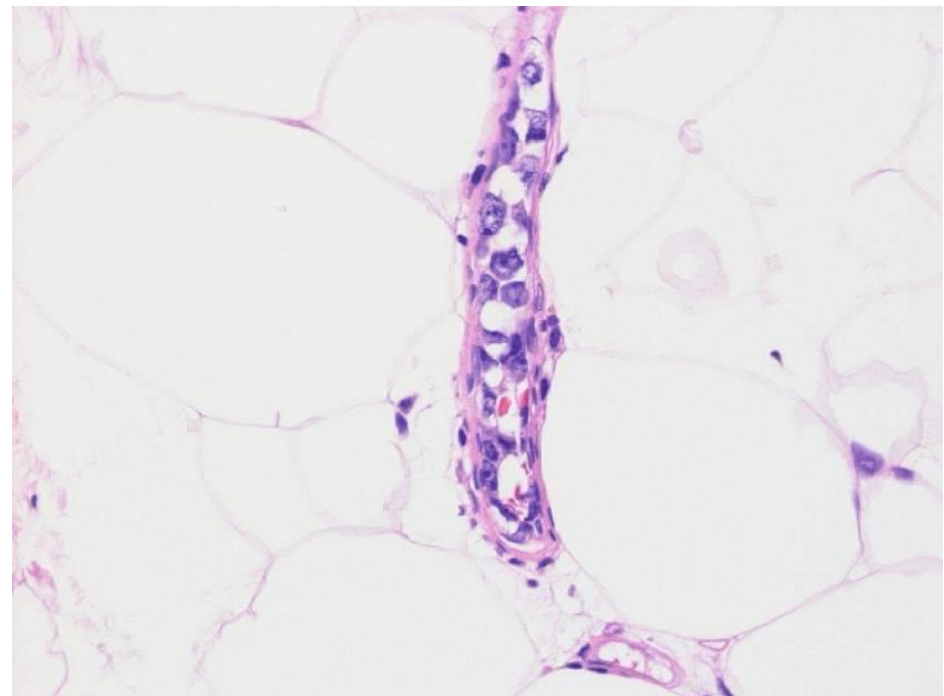
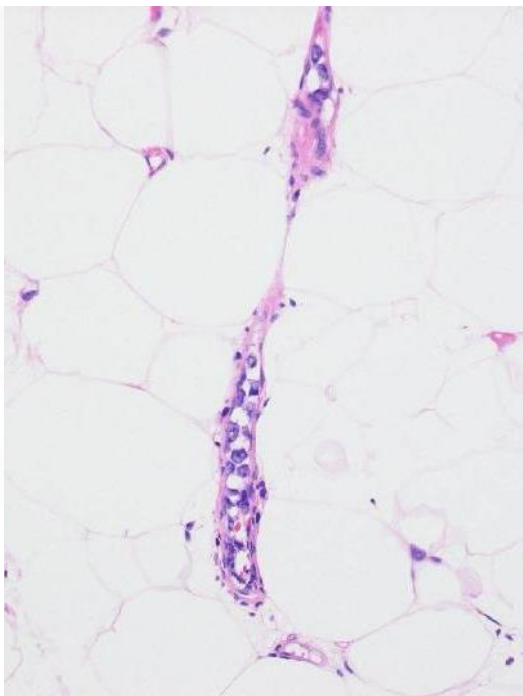
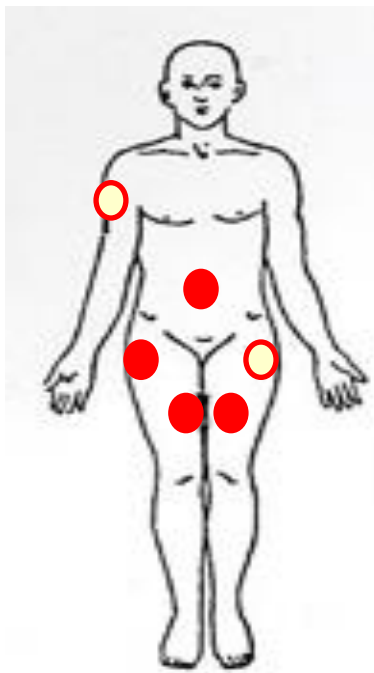
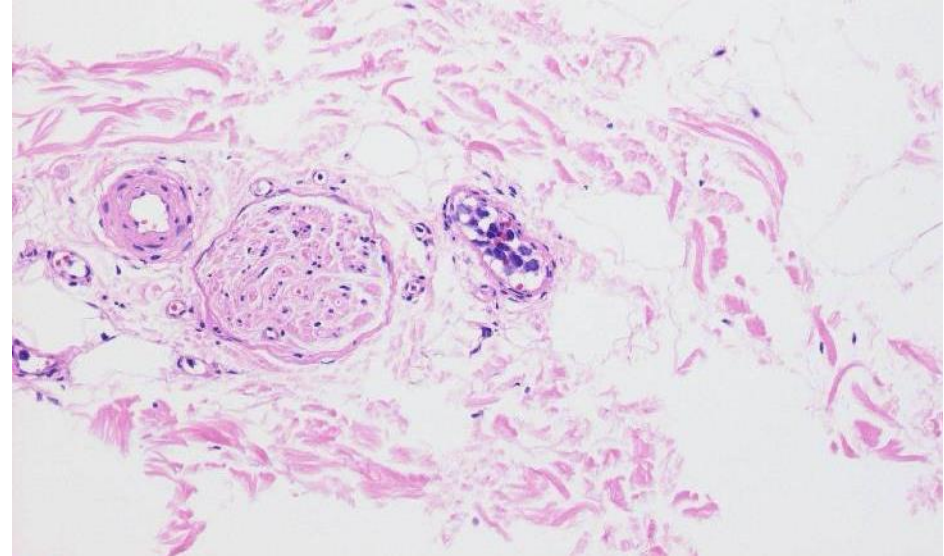
- Day2 mPSLパルス療法開始(3日間)  
→症状軽快
- Day7 IVLBCLを疑い、骨髓生検とランダム皮膚生検を施行。
- Day9 病理の結果からIVLBCLと診断。  
血液内科に転科。(この頃 症状再燃)  
化学療法(R-CHOP)開始。
- 化学療法開始後、症状は急速に改善。

# 血管内大細胞型B細胞リンパ腫

(Intravascular large B-cell lymphoma: IVLBCL)

- 腫瘍細胞が全身の細小血管内で選択的に増殖し、腫瘤形成を認めない。
- 多彩な臨床病態（発熱・神経症状など）を呈し、臨床的にその可能性を疑うことが重要である。（現在でも生前診断は80%にとどまる。）
- 腫瘍細胞を病理像にて確認する（ランダム皮膚生検が有用）ことが診断のすべてである。診断がつき次第、多剤併用化学療法を開始する必要がある。

# ランダム皮膚生検



# 症例7 75歳 男性

【現病歴】X年5月頃から食欲低下気味であった。  
同年8月14日に呂律が回らなくなり、A病院を受診。  
頭部CT・MRIを施行されたが、陳旧性脳梗塞の所  
見のみで帰宅。その後、**傾眠傾向**が出現したため、  
8月17日に当院救急外来受診。同日、緊急入院と  
なった。

【既往歴】前立腺肥大

【身体所見】BP 154/95mmHg, BT 37.2℃,  
HR 100/min, SpO2 97%(RA), JCS I-1, 四肢麻痺(-),  
頸部リンパ節腫脹を多数触知



# 入院時検査データ

## CBC

WBC 9900/ $\mu$ L

RBC 441万/ $\mu$ L

Hb 13.8g/dL

Ht 41.4%

Plt 16.5万/ $\mu$ L

## 生化学

T-Bil 1.6 mg/dL

AST 60 IU/L

ALT 53 IU/L

LD 364 IU/L

LAP 85 IU/L

ALP 557 IU/L

$\Gamma$ -GTP 240 IU/L

異型リンパ球  
20%

TP 5.7 g/dL

Alb 2.8 g/dL

BUN 29 mg/dL

Cr 1.45 mg/dL

Na 135.7 mEq/L

K 3.5 mEq/L

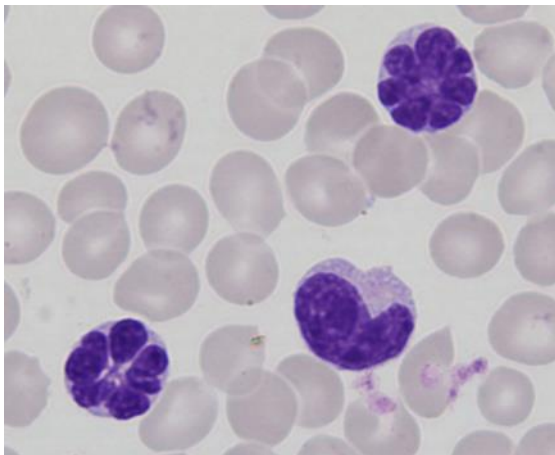
Cl 95.5 mEq/L

Ca 16.3 mg/dL

NH<sub>3</sub> 62  $\mu$ g/dL

CRP 0.853 mg/dL

Glu 112 mg/dL



# 高Ca血症 症状と治療

- 臨床症状：  
多飲、多尿、口渇、消化器症状、  
意識障害など
- 治療  
補液、カルシトニン製剤、ビスホス  
ホネート製剤、原因疾患に対する  
化学療法など

# 経過

- Day3 高Ca血症と末梢血中の異型リンパ球を指摘。ATL疑いで血液内科に転科。ゾメタ・エルシトニン投与。
- Day5 意識レベル正常化。
- Day6 ATLの診断(HTLV-1抗体陽性、末梢血FCMなど)にて化学療法(mLSG-15)開始。  
(後日サザンブロット法によるモノクロナリティーを確認)
- Day41 化学療法2コース目開始。
- Day60 退院。

その後、化学療法を4コースまで施行→CRに。  
(しかし、その後再発して1年6か月後に死亡)

# 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)

- レトロウイルスの一種であるHTLV-1感染により起こるT細胞の白血病・リンパ腫。
- 感染経路は主に母乳を介しての母児感染。
- 南西日本に多いが、現在日本には100万人以上のキャリアが全国に分布している。ウイルスキャリアが生涯に発症する危険率は2～5%程度。
- 急性型やリンパ腫型に対しては化学療法を行う。同種造血幹細胞移植で一部の患者に治癒が得られることもあるが、一般的に予後は不良。

# いずれの症例も

- 症例1 消化器内科→血液内科
- 症例2 消化器外科→血液内科
- 症例3 呼吸器内科→血液内科
- 症例4 循環器内科→血液内科
- 症例5 脳外科 →血液内科
- 症例6 神経内科 →血液内科
- 症例7 内科 →血液内科

他科を経由し、協力のもとで診療にあたっています。

各科の協力・連携があつてこそ当科（血液内科）は力を発揮できます。

# まとめ

- 悪性リンパ腫は発生部位や病型によって emergency になる。
- 救急対応は悪性リンパ腫だからといって特別なことはない。
- ただし、悪性リンパ腫の診断にできるだけ早く結びつける(気付く)ことが大切である。悪性リンパ腫の多くは、化学療法の効果が期待できる。

# 最後に

- 救急医療において悪性リンパ腫の占める割合は決して多くはありませんが、鑑別疾患の1つとして忘れないでください。

**ご清聴ありがとうございました**