

●症 例

肺に再発した難治性末梢性 T 細胞リンパ腫に PEGS 療法が奏功した 1 例

上村 由樹¹⁾ 今井 利¹⁾ 中島 猛²⁾ 浦田 知之²⁾ 土居 裕幸²⁾

要旨：症例は 56 歳男性。2007 年 3 月頃より嚥下困難を認めていた。10 月に上部消化管内視鏡により、食道、胃に腫瘍を指摘され、生検で非特異型末梢性 T 細胞リンパ腫と診断された。CHOP 療法に抵抗性を示したが、EPOCH 療法 2 コースにて部分寛解状態となり、2008 年 3 月に施行した自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法によって完全寛解状態が得られた。9 月に肺に再発を認めたため、再度 EPOCH 療法を行ったが、効果は得られず病変は増大した。Southwest Oncology Group (SWOG) が、再発進行性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対し、第 II 相試験として施行している PEGS 療法を行ったところ、肺病変は著しく消退した。PEGS 療法は、本症例のような再発難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に有効な治療法であると考えられた。

キーワード：難治性末梢性 T 細胞リンパ腫、肺浸潤、PEGS 療法

Refractory peripheral T cell lymphoma, Pulmonary invasion, PEGS therapy

緒 言

末梢性 T 細胞リンパ腫は、悪性リンパ腫の中ではまれで、予後の悪いタイプである。現存する化学療法レジメでは、未治療例、再発例を含め、未だ満足できる成績は得られていない。あらたな新規治療薬の第 I 相、或いは第 II 相臨床試験が急がれてはいるが、一般使用が可能となるまでにはもうしばらく時間を要する。今回我々は、再発難治性の非特異型末梢性 T 細胞リンパ腫の肺浸潤に対し、PEGS 療法 [Southwest Oncology Group (SWOG) 第 II 相試験] が奏功した症例を経験したので報告する。

症 例

55 歳、男性。

主訴：咳嗽、嚥下困難、咽頭痛。

既往歴：副鼻腔炎手術（13 歳）、扁桃炎（42 歳）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成 19 年 3 月頃から乾性咳嗽あり、7 月頃から喉の詰まる感じ、嚥下困難などが出現し、9 月近医耳鼻科を受診する。咽頭に炎症所見と梨状部の腫脹を認め、慢性咽喉頭炎として加療されたが軽快せず、10 月、当院耳鼻科紹介となった。下咽頭にびらんを認めたが、

生検では悪性所見は認めなかった。CT 検査にて、左上肺野に局所性の気管支肺炎像を認めた。胃カメラでは、進行食道癌、早期胃癌を強く疑う病変を認めた。食道、胃病変の病理組織検査から非特異型末梢性 T 細胞リンパ腫と診断され、加療目的で当科紹介となった。

入院時現症：身長 181.4cm、体重 82.5kg、体温 36.7℃、血圧 158/90mmHg、脈拍 85/分・整、呼吸数 16/分、意識清明、眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸を認めず、胸部聴診上、心雑音を認めず、腹部平坦、軟で圧痛なし、肝脾腫なし、四肢に浮腫なし、パチ状指認めず、皮膚所見はない、体表リンパ節を触知せず、深部腱反射問題なく、病的反射を認めず。

入院時検査成績：(Table 1)：末梢血検査では、CBC、CRP、一般生化学に異常所見は認められなかった。腫瘍マーカーでは、sIL-2R 値と SCC 抗原が若干高値を示した。

上部消化管内視鏡：切歯列 23cm から 31cm にかけてほぼ全周性の狭窄、狭窄内に食道癌を疑う隆起を認めた (Fig. 1A)。切歯列 38cm から 40cm に潰瘍を伴う不染帯を認めた。胃前庭部小弯側に早期胃癌を疑う陥凹病変を認めた (Fig. 1B)。

病理組織学的所見：上部消化管内視鏡にて、食道病変から生検された。上皮内、粘膜固有層、粘膜下層において、小型～中等大の異型リンパ球様細胞が、特定の配列をとらず瀰漫性に浸潤していた。形態的に、瀰漫性中細胞型の非ホジキン悪性リンパ腫に相当する像で、CD3、CD45(LCA)、CD45RO(UCHL1)、Bcl-2 が陽性、CD5、CD10、CD20 (L26)、CD79a (mb-1)、cyclin D1 が陰性

〒781-8555 高知県高知市池 2125 番地 1

¹⁾高知県・高知市病院企業団立高知医療センター血液・輸血科

²⁾同 呼吸器・アレルギー科

(受付日平成 21 年 1 月 29 日)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		CRP	0.69 mg/dl
WBC	6,060/ μ l	TP	7.2 g/dl	sIL-2R	595 U/ μ l
Neut	64.0%	Alb	4.2 g/dl	CEA	1.9 ng/ml
Ly	20.0%	T-Bil	1.4 mg/dl	SCC	1.8 ng/ml
Mon	10.0%	GOT	18 IU/l	HTLV-1	(-)
Eos	5.0%	GPT	26 IU/l		
Bas	1.0%	ALP	204 IU/l		
RBC	440×10^4 / μ l	γ -GTP	34 IU/l		
Hb	14.5 g/dl	LDH	152 IU/l		
Ht	44.3%	BUN	13.7 mg/dl		
Plt	24.7×10^4 / μ l	Cr	0.68 mg/dl		

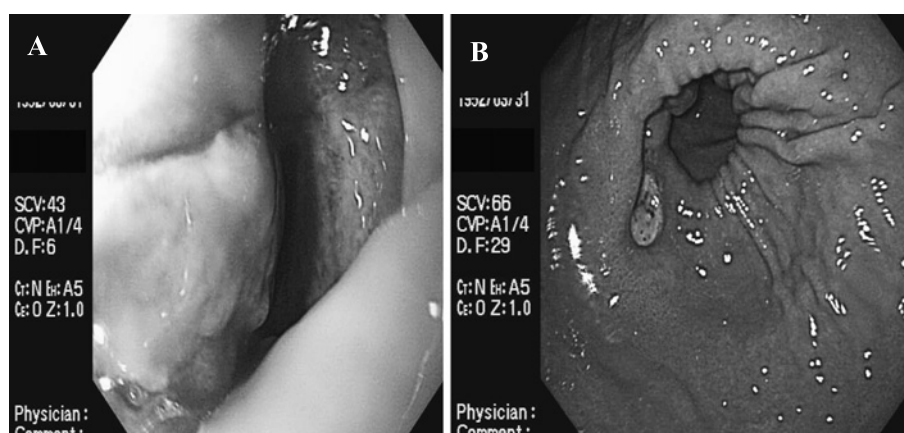


Fig. 1 A: Esophagogastroduodenoscopy shows circumferential esophagus stenosis and a protruding lesion. B: Esophagogastroduodenoscopy shows a small depressed lesion in the lesser curvature of the gastric antrum.

であることから、腫瘍細胞の形質は T 細胞と考えられた。ATLA 抗体が陰性であったことから、非特異型末梢性 T 細胞リンパ腫と診断した (Fig. 2)。

臨床経過：CHOP (Cyclophosphamide；CPA, Adriamycin；ADR, Vincristine；VCR, Prednisolone；PSL) 療法を施行したが、リンパ腫病変の縮小効果は得られなかった。EPOCH (Etoposide；VP-16, VCR, ADR, CPA, PSL) 療法 2 コース (H19 年 11 月, H19 年 12 月) にて、胃病変の消失、食道病変の縮小が得られた。H20 年 3 月、自家末梢血幹細胞移植併用 MCEC (Ranimustine；MCNU, Carboplatin；CBDCA, VP-16, CPA) 療法にて食道病変は消失し、完全寛解状態が得られた。約 5 カ月後、胸部レントゲンにて、右肺 S4 に結節影を認めた (Fig. 3A)。HRCT では、右上葉内部に air bronchogram を伴う結節影を認め、炎症性変化を疑わせる像であった。TBLB による肺の病理組織所見は、既存の肺胞および気管支粘膜構造が不明瞭であり、異型を示す中等大のリンパ球様細胞の瀰漫性浸潤を示した。食道病変と同様の病理組織所見であり、末梢性 T 細胞リンパ腫の肺浸潤と

診断した。肺以外の部位には再発所見は認めなかった。初診時、CT 上、左上肺野に浸潤影を認めていたが、局所性の気管支肺炎像と考えていた。しかしながら、再発時のリンパ腫肺病変の画像所見が初診時のものと類似していること、EPOCH 療法にて病変が消失したことから、リンパ腫の肺浸潤であった可能性が高い。H20 年 10 月、再度 EPOCH 療法を試みたが、胸部レントゲン上、右上葉の腫瘍影の縮小は得られなかった (Fig. 3B)。EPOCH 療法による骨髄抑制から回復する前に、両肺野に小粒状の散布影が出現し、咳、痰が増強した。肺リンパ腫の増悪と考えられた。再発難治性の肺リンパ腫病変に対し、同種ミニ移植、或いは新規分子標的治療薬の選択が迫られた。本人の強い希望により、末梢性 T 細胞リンパ腫に対するフォロデシン (Purine Nucleoside Phosphorylase 阻害) の第 I 相臨床治験を、名古屋第二赤十字病院血液腫瘍内科で行う予定となった。しかしながら、臨床治験開始まで 2 カ月程待たねばならず、肺病変の増大傾向が強いため、現時点で早急に効果の期待できる治療を探す必要があった。PEGS 療法は、新規、或いは再発難

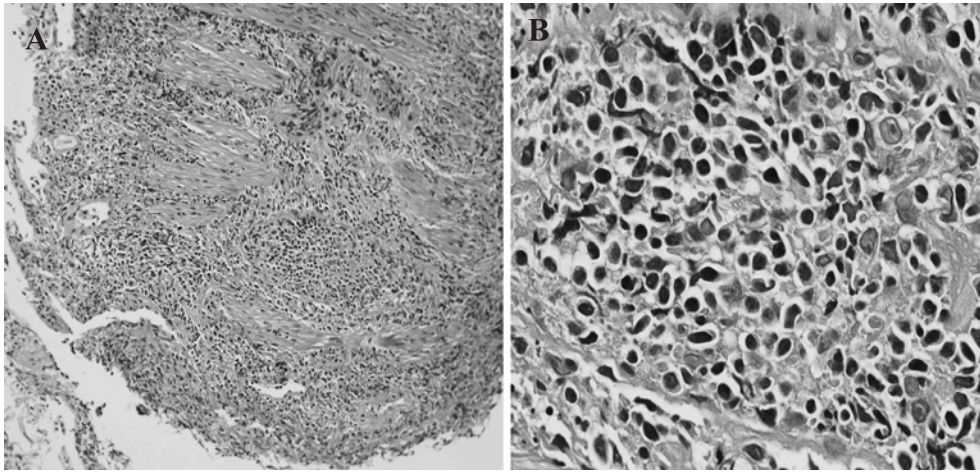


Fig. 2 Peripheral T-cell lymphoma, unspecified in the lung. A: Low power shows architectural effacement by polymorphous lymphoid infiltrate. (H.E. stain $\times 100$). B: High power shows diffuse infiltration of medium-sized atypical lymphocytes with pleomorphic, irregular nuclei with prominent nucleoli. (H.E. stain $\times 100$).

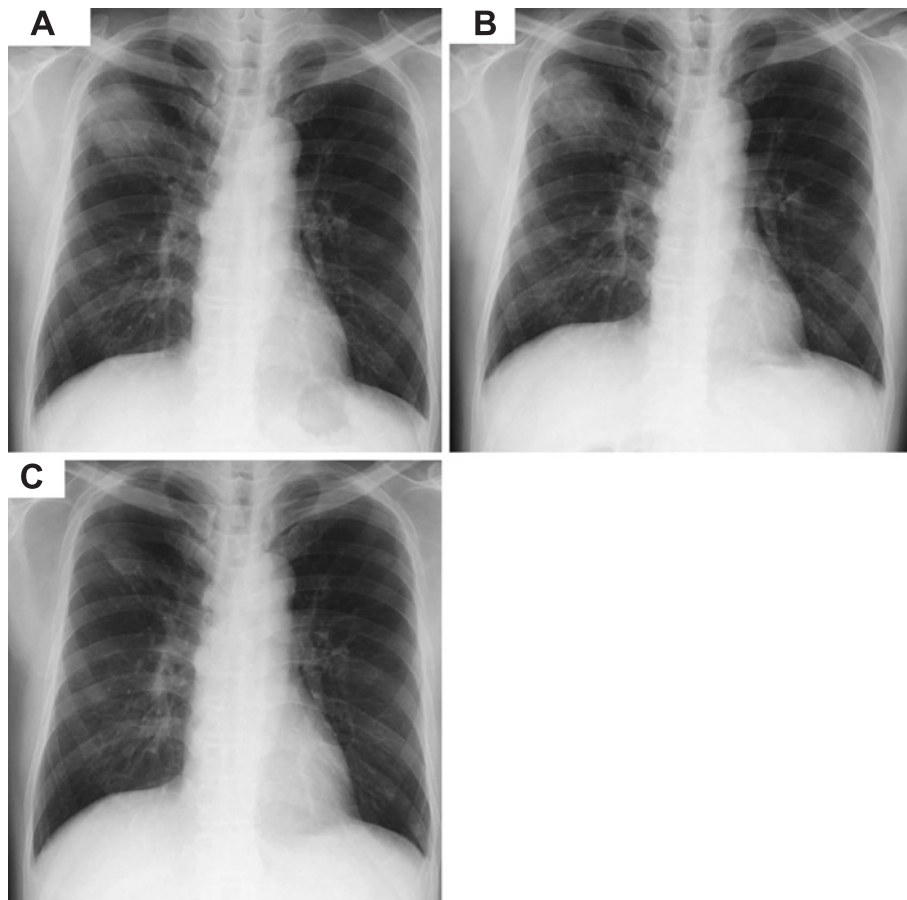


Fig. 3 The course of chest roentgenogram after PBSCT at onset of relapse in the lung and after treatment by EPOCH or PEGS. A: A large nodule in right S4 before treatment by EPOCH. B: No remarkable change in the nodular size after treatment by EPOCH. C: Remarkable reduction in the nodular size after the second PEGS.

治性のプラチナ製剤の使用歴のない T 細胞リンパ腫に対して、SWOG が第 II 相試験として行っている。PEGS [Cisplatin ; CDDP 50 mg (25 mg/m²) × 4 days, Etoposid ; VP-16 75mg (40mg/m²) × 4 days, Gemcitabine ; GEM 1,900mg (1,000mg/m²) × 1 day, Methyl prednisolone ; m-PSL 450mg × 4 days] 療法を 2 コース (H20 年 10 月, H20 年 11 月) 施行したところ、肺病変の著明な縮小が認められた。左 S4 の腫瘍は 70% 以上の縮小 (partial response) を示した (Fig. 3C)。その後、H21 年 1 月、名古屋第二赤十字病院にて、フォロデシン (100 mg/日) が投与されたが、肺病変の増悪、咳、痰、呼吸苦の増強を認めたため、投与は 17 日間で中止された。当院に帰院後、ICE 療法、DeVIC 療法が試みられたが、腫瘍縮小効果は短期間しか認められなかった。

考 察

悪性リンパ腫の肺への浸潤は、剖検例の約 20% に認められると報告されている¹⁾。気管支周囲、血管周囲、胸膜への浸潤が最も多く、T 細胞リンパ腫は、B 細胞リンパ腫に比して間質への浸潤の頻度が高い。しかしながら、我々の末梢性 T 細胞リンパ腫症例の肺病変は air bronchogram を伴い、肺炎像を疑わせる肺胞性陰影のパターンであった。成熟 T 細胞腫瘍は、WHO 分類で 13 種類に分類される。末梢性 T 細胞リンパ腫は、悪性リンパ腫の中ではまれなタイプであり²⁾、非ホジキンリンパ腫 100 例あたり約 1 例存在する。末梢性 T 細胞リンパ腫の予後は、進行性 B 細胞リンパ腫と比較すると悪い。寛解率は 50% であり、5 年 event-free survival (EFS) は 21%、overall survival (OS) は 30% である³⁾。標準的化学療法である CHOP 療法による 5 年 event-free survival (EFS) は 22%、overall survival (OS) は 25.7% であった⁴⁾。現存する化学療法レジメでは、未治療例、再発例を含め、未だ満足できる成績は得られていない。葉酸拮抗薬⁵⁾、CCR4⁶⁾ を標的とした抗体医薬など、新規治療薬の臨床試験が急がれてはいるが、一般使用に至るまでに時間を要する。これらの新規治療薬が一般に使用されるまで、当面、既存の抗がん剤を組み合わせた化学療法レジメにより、再発難治性の T 細胞リンパ腫の治療に当たらねばならない。

EPOCH 療法は末梢性 T 細胞リンパ腫に対し、近年その有効性が報告されている⁷⁾。現在、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、血液・腫瘍・呼吸器内科で、未治療進行期末梢性 T 細胞性リンパ腫に対し、dose-adjusted EPOCH 療法の第 II 相臨床試験が継続されている。我々の症例は、初期に EPOCH 療法が奏功したが、自家末梢血幹細胞移植後、肺に再発し、再度施行した EPOCH 療法に抵抗性を示した。再発難治性肺病変の治療戦略とし

て、同種移植、或いは新規治療薬臨床試験への参加が考慮された。本人の希望により、リスクの高い同種移植を避け、名古屋第二赤十字病院での、フォロデシン (Purine Nucleoside Phosphorylase 阻害) の臨床試験への参加が選択された。しかしながら、臨床試験の開始が 2 カ月先であったため、現況の難治性リンパ腫の進行を改善する必要があった。

Gemcitabine は、リンパ腫には保険適応外の薬剤であるが、最近、再発難治性 T 細胞リンパ腫に対し、単剤⁸⁾、または併用¹⁰⁾にて良好な治療成績が報告されている。Gemcitabine にプラチナ製剤を組み合わせることで、さらなる効果の増強が期待できる¹¹⁾。しかしながら、本邦では、T 細胞リンパ腫に対する Gemcitabine とプラチナ製剤を組み合わせた大規模な臨床試験は行われておらず、適正な化学療法レジメを海外に模索した。PEGS 療法は、プラチナ製剤の使用歴のない、新規、或いは再発難治性の T 細胞リンパ腫に対して、SWOG 第 II 相試験として行われている。本症例は SWOG 試験には登録しておらず、難治性肺リンパ腫に対し、pilot study として行った。保険適応外の Gemcitabine を含むため、院内の化学療法審議会の承認を得、患者本人に、PEGS 療法の適応と副作用について十分説明した後、文書にて同意を得た。本症例に PEGS 療法を 2 コース行ったところ、肺病変の著明な縮小が認められた。再発難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する PEGS 療法の評価はまだなされていない。今回、我々は、非特異型末梢性 T 細胞リンパ腫の再発難治性肺病変に、PEGS 療法が奏功した症例を報告した。再発難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫は、有効な治療法が特定されておらず、同種幹細胞移植、新規治療薬の効果に期待が寄せられている。しかしながら、移植治療のリスクは高く、新規治療薬もすぐには一般使用はできない。本症例は、CHOP 抵抗性で、EPOCH で部分寛解にとどまり、auto-PBSCT 併用 MCEC 療法にて CR となったが、その後肺に再発した。PEGS 療法は、本症例のような再発難治性末梢性 T 細胞リンパ腫に対し、新規治療薬や移植治療の前段階として、病状の改善をはかるために有効な治療法であると考えられた。

謝辞：本症例の治療に際して、御教示頂いた名古屋第二赤十字病院血液腫瘍内科部長、小椋美知則先生に深謝致します。

引用文献

- 1) Costa MB, Siqueira SA, Saldiva PH, et al. Histologic patterns of lung infiltration of B-cell, T-cell, and Hodgkin lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 718-726.
- 2) Jaffe ES, Raffkiaer E. Mature T-cell and NK-cell neoplasms. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al, ed.

- World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC, 2001; 191—194.
- 3) Dupuis J, Emile JF, Mounier N, et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Prognostic significance of Epstein-Barr virus in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified: A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) study. *Blood* 2006; 108: 4163—4169.
 - 4) Niitsu N, Okamoto M, Nakamine H, et al. Clinicopathologic features and outcome of Japanese patients with peripheral T-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 2008; 26: 152—158.
 - 5) O'Leary HM, Savage KJ. Novel therapies in peripheral T-cell lymphomas. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 404—411.
 - 6) Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5494—5500.
 - 7) Peng YL, Huang HQ, Lin XB, et al. Clinical outcomes of patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) treated by EPOCH regimen. *Ai Zheng* 2004; 23: 943—946.
 - 8) Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. *Ann Oncol* 1998; 9: 1265—1267.
 - 9) Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. *Br J Haematol* 2001; 113: 185—187.
 - 10) Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Haematologica* 2007; 92: 271—272.
 - 11) Emmanouilides C, Colovos C, Pinter-Brown L, et al. Pilot study of fixed-infusion rate gemcitabine with Cisplatin and dexamethasone in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004; 5: 45—49.

Abstract

A case of refractory pulmonary peripheral T cell lymphoma successfully treated with Cisplatin Plus Gemcitabine Plus Solumedrol

Yoshiki Uemura¹⁾, Toshi Imai¹⁾, Takeshi Nakajima²⁾, Tomoyuki Urata²⁾ and Hiroyuki Doi²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Hematology, Kochi Health Sciences Center

²⁾Department of Internal Medicine, Respiratory Medicine, Kochi Health Sciences Center

A 56-year-old man had an endoscopic examination for dysphagia in March 2007 which revealed tumors in the esophagus and stomach. Pathological examination of the esophagus biopsy specimens showed an unspecified peripheral T cell lymphoma. The esophagus tumor was tolerant to CHOP and EPOCH therapy. After an autologous peripheral blood stem cell transplantation, a complete response was observed in the patient. However, a lymphoma relapse was diagnosed in the lung in September 2008. The relapsed lung lymphoma was tolerant to EPOCH therapy. The refractory pulmonary peripheral T cell lymphoma was remarkably reduced by PEGS therapy. PEGS therapy is useful for relapsed peripheral T cell lymphoma cases that tolerated standard chemotherapy. An allogenic hematopoietic stem cell transplantation or new molecular target therapy might be finally selected for refractory peripheral T cell lymphoma. However, an allogenic transplantation has some severe complications. Furthermore we could not easily try phase I or II new molecular target drug treatment. We think that PEGS therapy is a useful treatment for refractory peripheral T cell lymphoma before allogenic transplantation or new molecular target drug treatment.