

血液透析患者に発症した精巣悪性リンパ腫の1例

中達 弘能, 榊 学, 濱尾 巧
 尽心会亀井病院泌尿器科

PRIMARY TESTICULAR MALIGNANT LYMPHOMA
IN A HEMODIALYSIS PATIENT: A CASE REPORT

Hiroyoshi NAKATSUJI, Manabu SAKAKI and Takumi HAMAO
The Department of Urology, Kamei Hospital

We report a case of testicular malignant lymphoma in a hemodialysis patient. A 65-year-old man who had been undergoing hemodialysis for 8 years and 10 months consulted our hospital with right testicular enlargement in August 2012. Under a diagnosis of testicular cancer from manipulation test and ultrasonography, high orchiectomy was performed. Computed tomography showed swelling of the retroperitoneal lymph nodes. Histopathological examination revealed diffuse, non-Hodgkin B-cell lymphoma, CD20 +. R-CHOP chemotherapy was initiated and retroperitoneal lymph node swelling completely disappeared after 1 cycle of chemotherapy. After completing 2 cycles of chemotherapy, the patient developed interstitial pneumonia, and thus radiotherapy to the retroperitoneal space including the left testis was performed. As of July 2014, the patient remains alive without recurrence.

(Hinyokika Kijo 61 : 67-70, 2015)

Key words : Hemodialysis, Testicular malignant lymphoma, R-CHOP, Rituximab, Interstitial pneumonia

緒 言

血液透析患者における精巣悪性リンパ腫の報告例はなく、非常に稀である。今回血液透析患者に発症した精巣悪性リンパ腫を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 65歳, 男性
 主 訴 : 右無痛性陰嚢腫大
 透析歴 : 8年10カ月 (原疾患 : IgA 腎症)
 家族歴 : 特記すべきことなし
 既往歴 : 間質性肺炎

現病歴 : 2012年8月24日右無痛性陰嚢腫大にて当院泌尿器科を受診された。触診にて右精巣と精巣上体は一塊で、鶏卵大、硬、表面不正であった。超音波検査にて、右精巣は $40 \times 35 \times 30$ mm に腫大し、内部不均一モザイク状であった (Fig. 1)。右精巣腫瘍が疑われたため、当日高位右精巣摘除術目的に入院となった。

入院時現症 : 身長 166.7 cm, 体重 67.0 kg, 血圧 144/84 mmHg, 体温 37.4°C

検査所見 : 血液一般, 生化学検査では透析患者一般のデータで大きな異常を認めず, AFP, β -hCG も正常範囲であった。LDH 275 U/l (基準値 : 120~245 U/l) で軽度高値, 血清 IL-2R 1,668 U/ml (基準値 : 122~

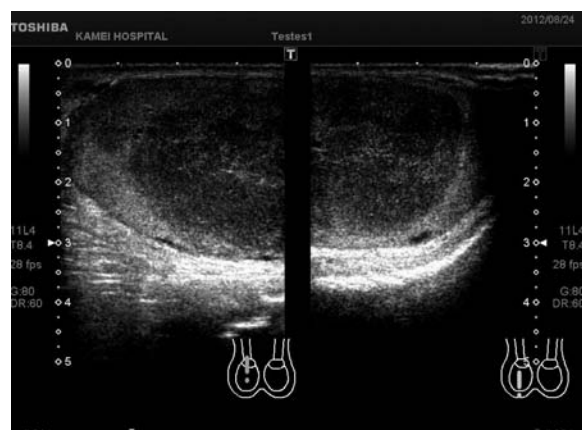


Fig. 1. Scrotal ultrasonography revealed a heterogeneous hypoechoic mass in the right testis.

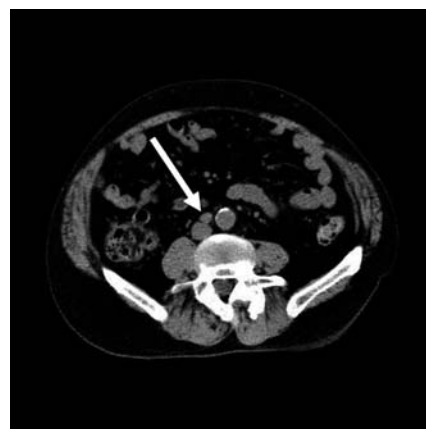


Fig. 2. Plain CT revealed a retroperitoneal lymph-node swelling (arrow).



Fig. 3. Microscopic examination revealed the diffuse proliferation of middle-sized atypical lymphocyte.

496 U/ml) と高値であった。

画像検査所見：CT 検査にて、右陰嚢に 40×39 mm 大の辺縁不正、内部不均一な高吸収域を呈する腫瘤が認められ、また腸骨翼レベルで腹部大動脈と IVC の間に 10 mm 大のリンパ節が認められた (Fig. 2)。

入院当日に右精巣腫瘍の診断で、高位右精巣摘除術を施行した。

摘除標本所見：腫瘍部は 30×25×20 mm 大で、断面は茶褐色で境界やや不明瞭であった。

病理組織所見：HE 染色にて、中型の異型リンパ球が精細管間質を主座として、びまん性増殖を示しており、悪性リンパ腫が疑われた (Fig. 3)。免疫染色が追加され、CD20陽性、bcl2 陽性で、Diffuse large B cell lymphoma の最終診断であった。

精巣悪性リンパ腫 Ann Arbor 分類 stage IIE (精巣腫瘍での stage : pT3N1M0 stage IIA) International Prognostic Index は 2 (年齢、血清 LDH 値が該当) で low-intermediate risk の診断で、術後追加療法として、R-CHOP 療法を開始した。

R-CHOP 療法【rituximab 375 mg/m² day 1, cyclophosphamide (CPA) 750 mg/m² day 3, adriamycin (ADM) 50 mg/m² day 3, vincristine (VCR) 1.4 mg/m² day 3, prednisolone (PSL) 100 mg/body day 3~7】1 コース目は CPA, ADM を 75% dose にて開始した。1 コース終了時の PET-CT にて後腹膜リンパ節転移の消失を認め、FDG 陽性の腫大リンパ節は認められなかった。1 コース目に VCR の有害事象と思われる末梢神経障害 (両手指の痺れ) を認めたため、2 コース目は CPA, ADM に加え、VCR も 75% dose で開始した。Day 10 から高熱を認め、好中球減少 (好中球 : 1,600), CRP 2.53 mg/dl (基準値 : 0~0.3 mg/dl) もあり、G-CSF (ノイトロジン 100 μg/day) と抗生剤 (CFPM 1 g/day) を開始したが、高熱は継続し、



Fig. 4. Plain chest CT revealed bilateral pulmonary infiltration.

day 14 には無顆粒球症となったが、day 19 まで G-CSF を継続し、好中球は回復した。また抗生剤の変更 (BIPM 300 mg/day) と抗真菌剤 (MCFG 50 mg/day) を追加するも高熱が継続した。

胸部 CT にて、両側肺野に斑状の浸潤影を認めた (Fig. 4)。また血液培養、QuantiFERON®TB 検査、サイトメガロウイルス抗原検査は陰性で、SP-D 146.3 ng/ml (基準値 : 0~109.9 ng/ml) LDH 318 U/l と高値であったため、間質性肺炎と判断し、day 23 からステロイドパルス療法 (サクシゾン 600 mg/day 3 日間) を開始し解熱した。その後はステロイド内服を継続した。R-CHOP 療法の継続加療は困難と判断し、対側精巣を含めた広範囲の後腹膜腔への外照射を 30 Gy 行った。放射線治療中著明な血小板減少を認めた。術後 1 年 11 カ月現在再発転移を認めていない。

考 察

精巣悪性リンパ腫は、精巣腫瘍の 1~7%¹⁻⁴⁾、60 歳以上での精巣腫瘍の 40%¹⁾、両側発症が約 30%^{2,3,5)} とされている。また悪性リンパ腫の 0.5%⁶⁾ を占めるとされている。

日本での血液透析患者における非ホジキンリンパ腫の報告は散見されるが、正確な発生率は示されていない。海外では一般人の 0.5~2.6 倍との報告がある⁷⁾。検索した限り、血液透析患者における精巣悪性リンパ腫の報告例はなく、非常に稀な症例である。

CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫では従来から行われてきた CPA, ADM, VCR, PSL による CHOP 療法に rituximab を追加した R-CHOP 療法が標準治療となっている。精巣悪性リンパ腫においても R-CHOP 療法の有効性が示されている^{8,9)}。

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guideline Version 2. 2014 によれば、臨床病期 I, II 期において、Nonbulky (<10 cm) では R-CHOP 3 コース + 放射線療法または R-CHOP 6 コース ± 放射線治

療, Bulky (≥ 10 cm) では R-CHOP 6 コース ± 放射線治療であり, Ⅲ, Ⅳ期では R-CHOP 6 コース後 R-CHOP 2 ~ 4 コース追加となっている.

本症例は Stage II E で, R-CHOP 3 コース + 放射線療法または R-CHOP 6 コース ± 放射線療法が標準治療であり, 治療開始前は 3 コース終了後の放射線療法の予定で開始したが, R-CHOP 2 コース目に間質性肺炎が認められ, 3 コース目を断念し, 2 コース終了後放射線療法を行った. 放射線療法も NCCN Guideline Version 2. 2014によれば, 精巣悪性リンパ腫では陰嚢に 25~30 Gy の照射が推奨されている.

血液透析患者においては抗がん剤の投与量, 使用方法が問題となる. R-CHOP 療法で使用する薬剤のうち, rituximab は網内系細胞による食食, それ以外の 4 剤 (CPA, ADM, VCR, PSL) は肝代謝 (一部は腎代謝) なので¹⁰⁾, 血液透析患者に対する投与量の大幅な減量は不要であるが, CPA と ADM は 75% 減量が推奨されている. また投与方法は透析終了直後, 中 1 日の非透析日などの報告があったが¹¹⁻¹³⁾, 本症例では R-CHOP 療法の day 1 と day 3 が中 1 日の非透析日となるように投与した.

当院の榊らは抗がん剤の使用法, 投与量の調節などの問題点はあるが, 悪性リンパ腫における R-CHOP 療法が血液透析患者にも有効であったと本邦で最初の報告を行っている¹⁴⁾.

今回副作用として, 間質性肺炎が認められたが, R-CHOP 療法のうち PSL 以外のどの薬剤でも発症がありえる. Rituximab においては使用成績調査によると安全性評価対象症例 2,575 例中 6 例 (0.23%) で間質性肺炎を認め, いずれも重篤であった¹⁵⁾.

近年 gemcitabin (GEM) の悪性リンパ腫に対する有効性が示されており^{16,17)}, GDP 療法 (gemcitabine, cisplatin, dexamethasone) が再発症例に対する second line として確立されてきている¹⁸⁾. 現在 6 カ月ごとの PET-CT による経過観察を行っており, 術後 1 年 11 カ月現在癌なし生存中である. 今後再発した場合は, この GDP 療法の施行を検討している.

結 語

血液透析患者に発症した精巣悪性リンパ腫に高位精巣摘除術後に R-CHOP 療法を 2 コース施行したが間質性肺炎を発症したため中止し, 追加の放射線照射にて CR が得られた 1 例を報告した.

本論文の要旨は, 第 65 回日本泌尿器科学会西日本総会と第 48 回四国透析療法研究会にて発表した.

文 献

1) Wallace DJ, Altamare CR, Shen DF, et al.: Primary

- testicular and intraocular lymphoma: two case reports and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* **51**: 41-50, 2006
- 2) Doll DC and Weiss RB: Malignant lymphoma of the testis. *Am J Med* **81**: 515-524, 1986
- 3) Shahab N and Doll DC: Testicular lymphoma. *Semin Oncol* **26**: 259-269, 1999
- 4) ZUCCA E, Conconi A, Mughal TI, et al.: Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* **21**: 20-27, 2003
- 5) Tondini C, Ferreri AJ, Siracusano I, et al.: Diffuse large-cell lymphoma of the testis. *J Clin Oncol* **17**: 2854-2858, 1999
- 6) 長田恵弘, 河村信夫, 白井幸男, ほか: 原発性精巣悪性リンパ腫の 1 例. *泌尿器外科* **10**: 1299-1302, 1997
- 7) Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al.: Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* **352**: 93-99, 1999
- 8) 金子智之, 中川靖章, 武村民子, ほか: 初回寛解 9 年後に対側精巣に再発した異時性両側精巣悪性リンパ腫の 1 例. *泌尿器外科* **17**: 1205-1207, 2004
- 9) 田中伸之, 水野隆一, 長谷川政徳, ほか: 異時性両側精巣悪性リンパ腫の 1 例. *泌尿器外科* **20**: 813-815, 2007
- 10) 平田純生: 腎不全時の薬物投与一覧. 腎不全と薬の使い方 Q & A. 平田純生編. p 562, pp 585-588, じほう, 東京, 2005
- 11) 今村茂樹, 森 穂波, 豊田 朗, ほか: 非 Hodgkin リンパ腫を合併した維持血液透析患者の 4 例. *透析会誌* **36**: 345-351, 2003
- 12) 藤澤紳哉, 大石和久, 田原大悟, ほか: 慢性腎不全のため透析療法を施行しつつ化学療法を実施した非ホジキンリンパ腫. *県西部浜松医療センター学術誌* **1**: 74-76, 2007
- 13) 大田真理, 大貫隆子, 潮平俊治, ほか: 脳炎症状で発症し, 中枢神経原発悪性リンパ腫が疑われた透析患者の 1 例. *透析会誌* **41**: 497-502, 2008
- 14) 榊 学, 濱尾 巧, 塩田令子, ほか: 透析患者に発生した悪性リンパ腫の 2 例. *透析会誌* **43**: 231-237, 2010
- 15) 中外製薬株式会社: 抗悪性腫瘍剤 抗 CD20 モノクローナル抗体リツキサン®注 10 mg/ml 使用成績調査 最終結果 p 17, 2005
- 16) Aribi M, Mesli N, Remla N, et al.: Gemcitabine and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial Algeria. *J Cancer Res Ther* **6**: 41-46, 2010
- 17) Papageorgiou ES, Tsigotis P, Dimopoulos M, et al.: Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapse or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Haematol*

matol **75**: 124-129, 2005

- 18) Crump M, Baetz T, Couban S, et al.: Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-Cell non-Hodgkin Lymphoma a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer* **101**: 1835-1842, 2004

(Received on August 7, 2014)
(Accepted on October 3, 2014)

Editorial Comment

透析中の患者に腎細胞癌や尿路上皮癌が発生しやすいことを，泌尿器科医は日常診療においてよく経験している．非ホジキンリンパ腫も一般より多いと言われているが，米国では1.7倍なのに対し欧州では0.6倍と一定していない（本稿文献7）．本邦で透析患者に発

生する悪性腫瘍のうちリンパ造血器系は3.6～5.4%を占める¹⁾が，症例報告はきわめて少ない．精巣原発の非ホジキンリンパ腫は，病期Iでも予後不良とされてきたが，最近の治療法の改良により5年全生存率は56.3%から86.6%にまで改善してきている²⁾．再発部位としては中枢系と対側精巣が特徴的で2年以内が多いが10年を超えて再発することもあり，長期にわたる厳重な観察が必要である．

- 1) 甲田 豊，平沢由平：透析患者の悪性腫瘍—現状と問題点— 診断と治療：リンパ・造血器，臨床透析 **10**: 777-781, 1994
- 2) Ahmad SS, Idris SF, Follows GA, et al.: Primary testicular lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **24**: 358-365, 2012

神戸市立医療センター中央市民病院

川喜田睦司