

## ●症 例

## 10年後の画像が追跡できた肺 MALT リンパ腫の1例

池原 瑞樹<sup>1)</sup> 山口 裕礼<sup>1)</sup> 山本 崇人<sup>1)</sup>  
 駒瀬 裕子<sup>1)</sup> 佐野 文明<sup>2)</sup> 品川 俊人<sup>3)</sup>

要旨：症例は84歳男性で、1996年11月、検診にて左上肺野の異常陰影を指摘されるが経過観察が中断されていた。2006年7月呼吸困難を主訴に当科初診となり、左上肺野の異常陰影と左胸水の増悪を指摘され入院となった。胸水中に異型リンパ球を認め、細胞の表面マーカーはCD19, 20が陽性であり、染色体異常t(11;18)(q22;q21)を認め、extra-nodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT リンパ腫)の診断であった。左上葉の経気管支肺生検でも、胸水同様の小型リンパ球様細胞の浸潤が認められ、免疫染色ではCD20が陽性でありMALT リンパ腫であった。血清の免疫電気泳動からマクログロブリン血症の合併が明らかになった。本症例は10年後の画像が追跡できた貴重な症例と考えられ報告する。

キーワード：肺 MALT リンパ腫, 胸水, マクログロブリン血症

Pulmonary MALT lymphoma, Pleural effusion, Macroglobulinemia

## 緒 言

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫は、Isaacson らにより胃十二指腸の低悪性度B細胞性リンパ腫の一部がMALTの像を示すことから提唱され<sup>1)</sup>、消化管以外に唾液腺、肺、甲状腺などに節外性に発症する。肺に発生するMALT リンパ腫はBronchus-associated lymphoid tissue由来と考えられており、中村らによると肺原発悪性リンパ腫の60%を占め<sup>2)</sup>、Ficheらによると肺原発の非ホジキンリンパ腫の90%近くがMALT リンパ腫を主体とする低悪性度リンパ腫であるとされている<sup>3)</sup>。MALT リンパ腫は比較的緩徐な経過を示し、他部位への転移はまれと言われていたが、近年再発例や全身播種をきたした症例が報告されている<sup>4)</sup>。我々の経験した症例でも胸水増加を契機に診断に至っている。本症例は10年後の画像が追跡できた貴重な症例と考えられ報告する。

## 症 例

症例：84歳、男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：84歳、早期胃癌。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20歳から30本/日×64年。

現病歴：1996年11月、検診にて左上肺野の異常陰影を指摘されるが、炎症性変化とされ経過観察は行われなかった。2005年8月、胸部単純X線写真にて左胸水が出現しているが、精査は行われず経過観察されていた。2006年7月下旬より息切れが出現したため近医を受診。胸部単純X線写真上、左上肺野の異常陰影と左胸水の増悪を指摘され、8月4日当科に紹介となり、8月8日入院となる。

入院時現症：血圧110/60mmHg、体温36.7℃、脈拍数110回/分、呼吸数14回/分、経皮的動脈血酸素飽和度94% (room air)、表在リンパ節腫張なし。胸部聴診で左呼吸音減弱、心雑音なし、腹部所見、神経学的所見は異常なし。

入院時検査成績 (Table 1)：炎症反応が、赤沈120mm/hr、CRP 2.69mg/dlと亢進していた。可溶性IL-2レセプター (Soluble IL-2 Receptor; sIL-2R) が1,970U/mlと上昇しており、TPが8.9g/dl、IgMが3,800mg/dlと上昇していた (1996年時にはマクログロブリン血症は認めなかった)。

胸部画像所見：胸部レントゲン写真上、1996年には左中肺野に浸潤影を認め (Fig. 1 (A))、2005年には左中肺野の浸潤影は増大しており、胸水が出現している (Fig. 1 (B))。2006年にはさらに胸水が増加している (Fig. 1 (C))。胸部CT写真 (Fig. 2) 上、1997年には左上葉S3に辺縁不整で小葉間隔壁で境された充実性病

〒241-0811 神奈川県横浜市旭区矢指町1197-1

<sup>1)</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科

<sup>2)</sup> 同 血液・腫瘍内科

<sup>3)</sup> 同 病理部

(受付日平成19年8月7日)

Table 1 Laboratory findings on admission

| Hematology |                             | Biochemistry  |            | Serology |             |
|------------|-----------------------------|---------------|------------|----------|-------------|
| WBC        | 5,500/ $\mu$ l              | TP            | 8.9 g/dl   | CRP      | 2.69 mg/dl  |
| neutro     | 70.5%                       | Alb           | 3.7 g/dl   | CEA      | 1.1 ng/ml   |
| lymph      | 19.0%                       | $\alpha$ -1   | 5.1%       | CYFRA    | 1.1 ng/ml   |
| mono       | 8.0%                        | $\alpha$ -2   | 10.5%      | pro GRP  | 36.3 pg/ml  |
| eosino     | 0.0%                        | $\beta$       | 7.0%       | sIL-2R   | 1,970 U/ml  |
| baso       | 0.5%                        | $\gamma$      | 41.5%      | IgG      | 877 mg/dl   |
| RBC        | $450 \times 10^4$ / $\mu$ l | T-Bil         | 0.8 mg/dl  | IgA      | 179 mg/dl   |
| Hb         | 12.6 g/dl                   | AST           | 14 IU/l    | IgM      | 3,800 mg/dl |
| Ht         | 37.6%                       | ALT           | 7 IU/l     |          |             |
| PLT        | 33.5/ $\mu$ l               | ALP           | 208 IU/l   |          |             |
| ESR        | 120 mm/h                    | $\gamma$ -GTP | 11 IU/l    |          |             |
|            |                             | LDH           | 154 IU/l   |          |             |
|            |                             | BUN           | 26.2 mg/dl |          |             |
|            |                             | Cr            | 1.11 mg/dl |          |             |
|            |                             | Na            | 136 mEq/l  |          |             |
|            |                             | K             | 4.2 mEq/l  |          |             |
|            |                             | Cl            | 100 mEq/l  |          |             |
|            |                             | T-Cho         | 138 mg/dl  |          |             |
|            |                             | BS            | 128 mg/dl  |          |             |



Fig. 1 (A) Chest radiograph on November 28, 1996, showing a nodular shadow in the left lung. (B) Chest radiograph on December 20, 2005, showing a mass lesion in the left lung and left pleural effusion. (C) Chest radiograph on admission, showing a mass in the left lung and increased pleural effusion.

変を認める。病変辺縁の気管支壁は肥厚し、気管支拡張を認めた。2005年は病変がS3を埋め尽くすように増大しており、内部には air bronchogram, Bubble-like appearanceを伴う。病変に接してわずかに気胸を認め、左胸水が出現している。2006年はさらに病変が増大しており、胸水も増加している。肺門縦隔リンパ節腫大はいずれも明らかではない。

胸水検査 (Table 2)：性状は血性で、白血球分画で異型リンパ球と思われる比較的モノトナスな不明細胞が67.6%と多くを占めていた。細胞の表面マーカーは

CD19, 20の陽性率がそれぞれ93%, 81%と高値を示した。染色体検査では11, 18転座を認め extra-nodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT リンパ腫)と考えられた。

気管支鏡検査：内腔は特記すべき異常所見は認められなかった。左上葉S3から生検を行ったところ、肺組織では小型リンパ球様細胞の浸潤が認められ、免疫染色ではCD20, CD79a, Bcl2などが陽性でありB cellが主体であった (Fig. 3)。

入院後経過：2006年8月9日胸水穿刺を、8月15日

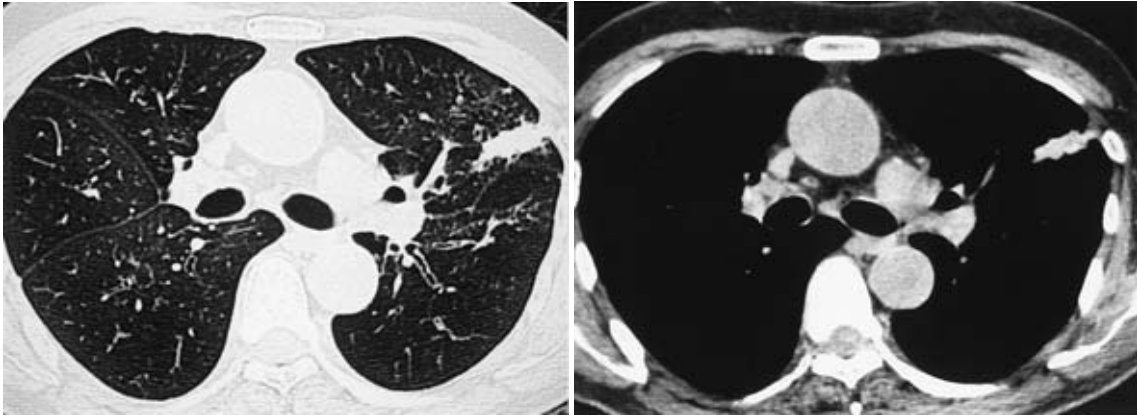


Fig. 2 (A) Chest CT scan on February 6, 1997 showing a peripheral nodule in the left upper lobe.

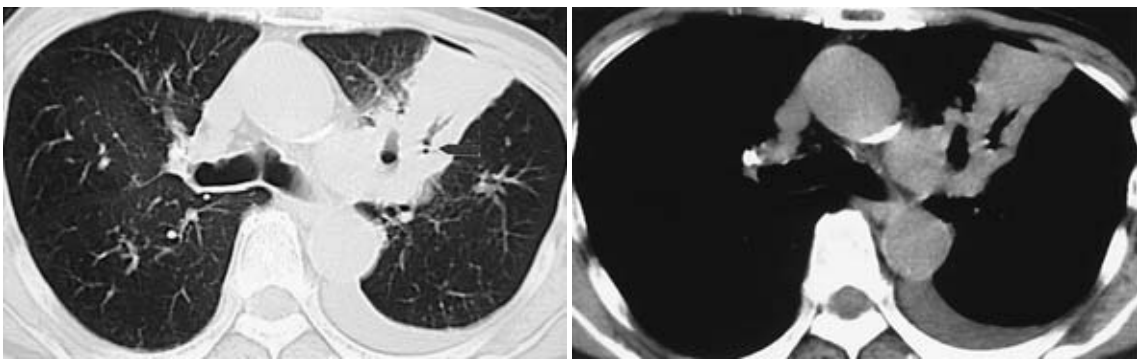


Fig. 2 (B) Chest CT scan on August 5, 2005 showing a well defined mass lesion containing an air bronchogram and a bubble-like appearance (arrow) in the left upper lobe and left pleural effusion.

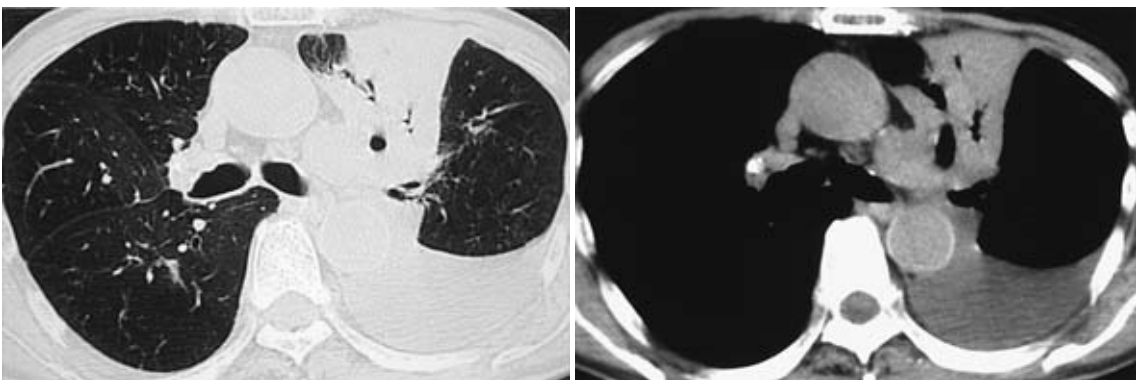


Fig. 2 (C) Chest CT scan on October 11, 2006 showing an enlarged mass and increased pleural effusion.

気管支鏡下肺生検を施行したところ MALT リンパ腫の診断となった。本人の希望で治療は行わず外来経過観察することになった。

### 考 察

肺 MALT リンパ腫は経過が長く増大は緩徐であり予後が良好であることから、以前は良性のリンパ球浸潤と

考えられており pseudolymphoma と言われていた。また low-grade B-cell lymphoma であるため、胸水の出現や縦隔リンパ節腫大はまれであり全身への浸潤性の転移などは少ないとされていた。しかし Thieblemont らは MALT リンパ腫の 3分の1 は全身に播種しており、消化管以外に骨髄、リンパ節、肝臓、脾臓、胸膜、皮膚、頸部、眼窩などにみられたと報告している<sup>5)</sup>。また縦隔

リンパ節腫大は多発肺野病変を伴った症例に多いとの報告もあり<sup>6)</sup>、予後不良な例も一部にあると考えられる。本症例では肺病変は孤立性であり、肺門、縦隔リンパ節腫大はないが、胸水を認めた。胸水貯留や胸膜病変はリンパ腫の発生や進展による場合と、慢性膿胸から二次的にリンパ腫が発生した場合が考えられるが<sup>7)</sup>、本症例は10年前には胸水、胸膜病変はなく、原発巣からの進展病変と考えられる。また肺 MALT リンパ腫が著明に発育する病態として慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患、AIDS などの免疫不全、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症などの慢性炎症が考えられる<sup>8)</sup>。しかし肺 MALT リンパ腫の中には背景に自己免疫疾患や慢性炎症などがなく、本症例でも

気管支拡張が病変の増大に伴い出現しているが、10年前は存在せず、肺 MALT リンパ腫との関連を疑う基礎疾患もなかった。

King らによると胸部 CT 上、肺 MALT リンパ腫は consolidation や結節が多発することが多く、内部に Air bronchogram、気管支拡張を伴うことが多い<sup>6)</sup>。また周辺に ground-glass opacity を伴ったり、造影すると angiogram sign を示すことがあるとされている。また Lee らによると内部に bubble-like appearance を伴うものも半数程度に認められている<sup>4)</sup>。

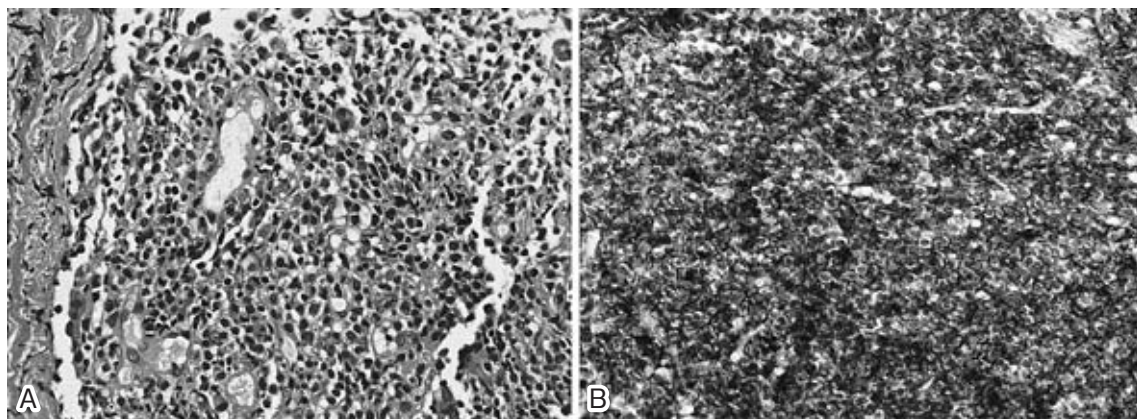
本症例の病変は1996年の胸部 CT で、consolidation であり、内部に気管支拡張所見を伴っている。2005年、2006年の胸部 CT で、consolidation は増大し、胸水を認めるようになっていく。縦隔リンパ節腫大は認めなかった。内部に気管支拡張、Bubble-like appearance (浸潤陰影の内部に複数の細気管支透亮像を有する所見)、air bronchogram を伴っており、これらの所見は肺 MALT リンパ腫に典型的と考えられた。また1996年の CT で、辺縁が不整で、下縁には小葉間隔壁の肥厚を思わせる線状影が見られることは、いわゆる広義間質に沿って進む肺 MALT リンパ腫の特徴を示している。

病理学的に、肺 MALT リンパ腫は気管支血管束や小葉間隔壁に沿って進展し、肺胞にリンパ球が浸潤したり、肺胞壁が破壊されたりする。しばしば気道や血管が破壊されず残存しており、胸部 CT で air bronchogram や angiogram sign を呈すると考えられる。しかしすべての CT 画像所見が病理学的に明らかなわけではなく、ground-glass opacity などの成因は不明である。これらの CT 画像上特徴的な所見は細気管支肺胞上皮癌や特発性器質化肺炎などでもしばしば見られ鑑別が必要である<sup>9)</sup>。

本症例は血清の免疫電気泳動で、IgM-κ 型 (light

**Table 2** Characteristics of pleural effusion obtained from left thorax

|                  |                                   |
|------------------|-----------------------------------|
| Pleural effusion |                                   |
| pH               | 7.5                               |
| S.G.             | 1.040                             |
| LDH              | 205 IU/l                          |
| TP               | 7.0 g/dl                          |
| Cell             |                                   |
| seg              | 0.8%                              |
| lymph            | 19.8%                             |
| histiocytes      | 8.6%                              |
| eosino           | 1.6%                              |
| aty-Lym          | 67.6%                             |
| LLA CD45 gating  |                                   |
| CD5              | 17%                               |
| CD10             | 1%                                |
| CD19             | 93%                               |
| CD20             | 81%                               |
| chromosomes      | 46, XY, t (11; 18) (q22.2; q21.3) |
| cytology         | class IV                          |



**Fig. 3** Histological findings in the tumor: (A) Infiltration of small lymphoid cells (H.E. stain, original magnification  $\times 40$ ). (B) Immunohistochemical CD 20 staining. Most cells are CD 20-positive.

chain) の M-タンパク血症を認めた. MALT リンパ腫の B cell は, IgM, light chain restriction を示す表面免疫グロブリン陽性とされ, 微量の IgM M タンパクの検出されている報告もあり, 分泌型 IgM を産生し得るまで成熟した腫瘍細胞と考えることができる<sup>10)</sup>. これまでマクログロブリン血症を伴う MALT リンパ腫の報告は少ないが<sup>10)~12)</sup> 共通しているのは骨髄浸潤を伴うような進行した症例であり, マクログロブリン血症は骨髄浸潤を伴うような播種の結果と考えられたが, 本症例では骨髄生検が行われておらず確認できなかった. 本症例の確定診断は胸水中リンパ球に染色体異常 t (11; 18) (q22; q21) が存在していることによったが, この異常は extranodal marginal zone B-cell lymphoma, MALT type に認められるものである<sup>13)</sup>. 11 番染色体 (API2 遺伝子) の切断については従来は 11q21 と考えられていたが, 最新のデータベースでは 11q22.2 となっている<sup>14)15)</sup>. t (11; 18) (q22; q21) を有する MALT リンパ腫はマクログロブリン血症を伴うことがあるとの報告は他にもあり, 複数臓器に浸潤しやすいとも言われており<sup>16)17)</sup>, 本症例のように胸水やマクログロブリン血症を伴うことも十分考えられる. ただしこの染色体異常と予後には相関はないとの報告もある<sup>5)</sup>.

King らの症例では診断確定にいたるまでの経過観察期間の中央値は 14 カ月であり, 半数が 3 カ月以上経過してから診断されている. 最長 14 年後に診断に至った例もあり, まれではあるが我々の症例のように 10 年以上の経過を追跡できるものがある. 肺 MALT リンパ腫を疑い診断に至らなかった場合には長期の経過観察が必要となるが, まずは確定診断のために積極的な免疫組織学的検査, 染色体検査を行う必要があると考えられる.

本論文の要旨は第 173 回日本呼吸器学会関東地方会 (2007 年 2 月 17 日, 東京) において発表した.

謝辞: 本症例の画像所見について御教示いただいた聖マリアンナ医科大学放射線科栗原泰之先生に深謝いたします.

## 文 献

- 1) Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410—1416.
- 2) 中村栄男, 越川 卓, 本告 匡, 他. 愛知県がんセンター病院における肺悪性リンパ腫の臨床病理学的検討. 特に MALT/BALT 型リンパ腫を中心として. *肺癌* 1994; 34: 59—68.
- 3) Fiche M, Capron F, Berger F, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathology* 1995; 26: 529—537.
- 4) Lee DK, Im JG, Lee KS, et al. B-cell lymphoma of

bronchus-associated lymphoid tissue (BALT): CT features in 10 patients. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 30—34.

- 5) Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000; 95: 802—806.
- 6) King LJ, Padley SP, Wotherspoon AC, et al. Pulmonary MALT lymphoma: imaging findings in 24 cases. *Eur Radiol* 2000; 10: 1932—1938.
- 7) Alexandrakis MG, Passam FH, Despina SK, et al. Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest* 2004; 125: 1546—1555.
- 8) 横井豊治, 中村栄男. 肺の MALT リンパ腫 (BALT リンパ腫). *病理と臨床* 1999; 17: 154—160.
- 9) McCulloch GL, Sinnatamby R, Stewart S, et al. High-resolution computed tomographic appearance of MALToma of the lung. *Eur Radiol* 1998; 8: 1669—1673.
- 10) 岩瀬さつき, 高原 忍, 関川哲明, 他. マクログロブリン血症を呈した全身播種の MALT リンパ腫. *臨床血液* 2000; 41: 1183—1188.
- 11) Griesser H, Kaiser U, Augener W, et al. B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphatic tissue (MALT) presenting with bone marrow and peripheral blood involvement. *Leuk Res* 1990; 14: 617—622.
- 12) Allez M, et al. Low-grade MALT lymphoma mimicking Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia* 1999; 13: 484—485.
- 13) Isaacson PG, Muller-Hermelink HK, Piris MA, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al, ed. *Pathological and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC press, 2001; 157—160.
- 14) <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?position=chr11:101693404-101713675&hgside=95313324&knownGene=pack&hgFind.matches=uc001pgx.l>,
- 15) [http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/data/get\\_data.php?hgnc\\_id=591](http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/data/get_data.php?hgnc_id=591)
- 16) 高崎啓孝, 高林真紀, 山路 聡, 他. マクログロブリン血症を呈した肺 MALT リンパ腫. *臨床血液* 2005; 46: 144—146.
- 17) Kobayashi Y, Nakata M, Maekawa M, et al. Detection of t (11; 18) in MALT-type lymphoma with dual-color fluorescence in situ hybridization and reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Diagn Mol Pathol* 2001; 10: 207—213.

**Abstract****A case of pulmonary MALT lymphoma which has pursued the images of ten years after**

Mizuki Ikehara<sup>1)</sup>, Hiromichi Yamaguchi<sup>1)</sup>, Takahito Yamamoto<sup>1)</sup>, Yuko Komase<sup>1)</sup>,  
Fumiaki Sano<sup>2)</sup> and Toshihito Shinagawa<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, St. Marianna University Yokohama Seibu Hospital

<sup>2)</sup>Hematology and Oncology, St. Marianna University Yokohama Seibu Hospital

<sup>3)</sup>Pathology, St. Marianna University Yokohama Seibu Hospital

Although abnormal shadow in the left upper lung of an 84-year-old male patient was confirmed in an examination in November 1996, follow-up observation was discontinued. In July 2006, he first visited our department with a chief complaint of shortness of breath, and was hospitalized because of an abnormal shadow in the left upper lung field and left pleural effusion. Since atypical lymphocytes were found in the pleural effusion, and positive cellular surface markers CD19 and 20, and chromosomal aberration of t (11 ; 18) (q22 ; q21) were confirmed, extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) was diagnosed. Transbronchial lung biopsy of the left upper lobe confirmed small lymphocyte-like cellular infiltration, as seen in the pleural effusion, and CD20 immunostaining was positive, leading to the diagnosis of MALT lymphoma. In addition, serum immunoelectrophoresis demonstrated the development of macroglobulinemia as a complication. This case is valuable as changes diagnostic image over 10 years can be compared.