

●症 例

皮膚，眼窩，胸膜に異時性，同一単クローン性病変を認めた MALT リンパ腫の1例

清水 秀文¹⁾²⁾ 滝口 裕一¹⁾ 小林 紘子³⁾ 黒須 克志¹⁾ 笠原 靖紀¹⁾
田邊 信宏¹⁾ 巽 浩一郎¹⁾ 廣島 健三⁴⁾ 栗山 喬之¹⁾

要旨：症例は65歳女性。左下腿紅斑およびその3年後に出現した左眼窩腫瘍を切除。この際の病理診断は lymphoid hyperplasia であったが，2年後に胸水を伴った胸膜腫瘍が出現。局所麻酔下胸腔鏡を用いた生検からの組織診断および腫瘍細胞での免疫グロブリン重鎖遺伝子再構成の検討により単クローン性を認めたことから MALT リンパ腫と診断した。異時性に出現していた皮膚，眼窩病変についても検討したところ，いずれも単クローン性で，かつ胸膜と同一のクローンから発生した MALT リンパ腫であることが示唆された。診断後 R-CHOP 療法を行い，CR が得られている。胸膜病変は非常にまれであるが，免疫グロブリン遺伝子再構成の検討は診断，他病変との関連を考察する上で有用であった。

キーワード：MALT リンパ腫，胸膜，免疫グロブリン遺伝子重鎖，播種，局所麻酔下胸腔鏡
MALT lymphoma, Pleura, Immunoglobulin heavy chain, Dissemination,
Medical thoracoscopy

はじめに

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫は，B 細胞性リンパ腫のひとつであり，わが国の集計では全リンパ腫の 8.45% を占めており¹⁾，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫について多い。一般に 10 年以上にも及ぶ緩徐な経過を示し，indolent lymphoma に分類されるが，5 年後の無増悪生存率は 37% と²⁾，局所治療で治癒可能な一部を除けばいずれは進行，再発し最終的には死の転帰をとる疾患であった。Rituximab の登場後，rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + predonisolone 併用療法 (R-CHOP) により顕著な予後改善が期待されるが，現状では治癒率を判定できるような長期成績の報告はない³⁾⁴⁾。本稿では皮膚および眼窩病変の切除後，胸膜への再発をきたした症例を報告する。MALT リンパ腫の発生部位として胸膜は非常に稀であり，クローナリティーの検討ですべての病変が同一の単クローン由来と考えられた。

症 例

65 歳，女性。

主訴：皮膚紅斑，左眼部違和感。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：32 歳から 52 歳まで 20 本/日の喫煙歴，30 歳から 65 歳までビール 3 杯/日の飲酒歴，その他特記事項なし。

現病歴：1998 年左下腿に紅斑出現。2001 年初旬より左眼部に違和感出現した。同年 8 月当院眼科および皮膚科を受診し，それぞれ左眼窩腫瘍摘出術と左下腿紅斑の切除術を施行した。当時は病理学的にいずれも lymphoid hyperplasia と診断された。悪性リンパ腫の否定もできず全身検索がなされたが，胸部を含め全身の CT では特記すべき所見は認められなかった。2002 年 6 月，左下腿紅斑の術創周囲に再発が認められ，追加切除を施行。この際も lymphoid hyperplasia 以上の病理診断は得られなかった。2003 年の健康診断にて右肺尖部胸膜肥厚を指摘され，近医受診したが経過観察となった。2005 年の健康診断において，胸膜肥厚の増大，胸水貯留を認め同年 2 月当科紹介入院となる。

入院時現症：身長 156.2cm，体重 52.4kg，体温 35.1℃。血圧 132/80mmHg。脈拍 65 分，整。眼瞼結膜と眼球結膜に異常を認めず。呼吸音は右下肺野にて低下。

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

¹⁾千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学

〒162-8543 東京都新宿区津久戸町 5-1

²⁾東京厚生年金病院呼吸器科

³⁾沼津市立病院呼吸器科

⁴⁾千葉大学大学院医学研究院基礎病理学

(受付日平成 20 年 2 月 22 日)



Fig. 1 A chest x-ray film on admission showed a thickened apex and pleural effusion at the right side.

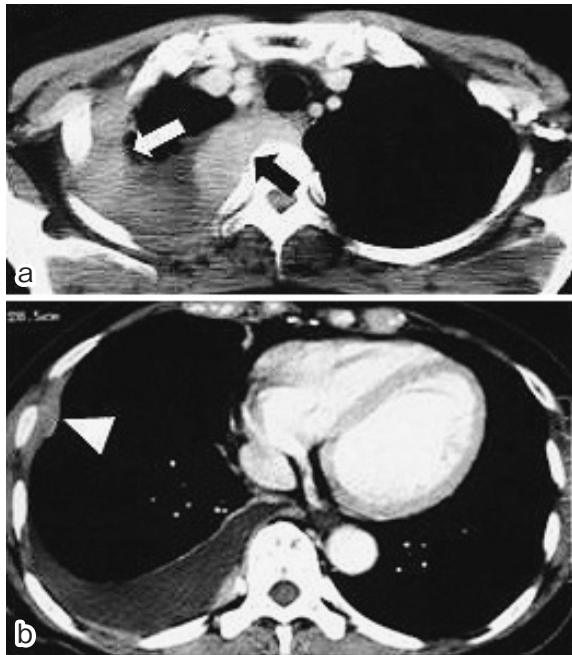


Fig. 2 A chest CT examination with contrast-medium enhancement disclosed pleural tumors including the largest one at the right apex (arrows, a) and others (an arrowhead, b), and ipsilateral pleural effusion. Neither hilar nor mediastinal lymphadenopathy nor pulmonary lesions were detected.

心音整，心雑音なし。表在リンパ節を触知せず。肝・脾触知せず。神経学的異常を認めず。

入院時検査所見：血算，肝機能，腎機能など一般生化学的検査に異常を認めず，CRPも正常。可溶性IL-2レセプターが948U/ml，NSEが11.7ng/mlと若干高値を示したが，他の腫瘍マーカー（CEA，CYFRA，pro

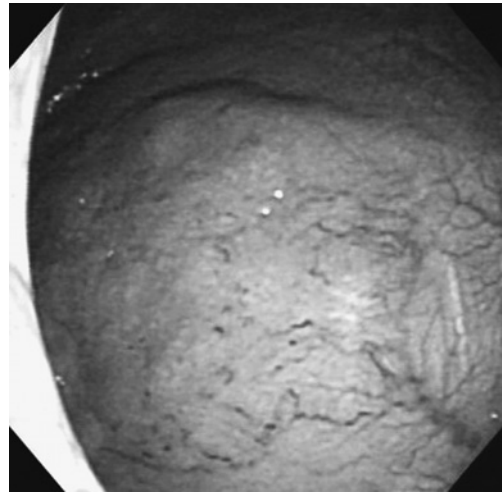


Fig. 3 Thoracoscopy with a flexible fiberscope (Olympus LTF type 240) under topical anesthesia revealed massive pleural effusion and a pink tumor at the right apex.

GRP)は正常であった。尿検査，動脈血液ガス分析，呼吸機能検査，心電図でも異常を認めなかった。

入院時胸部X線写真 (Fig. 1)：右肺尖部の肥厚および右胸水を認めた。

入院時胸部CT (Fig. 2)：右肺尖部に胸壁に沿った腫瘤影と右胸水を認めた。

局所麻酔下胸腔鏡所見：右胸郭上部の壁側胸膜に紅色の隆起性病変を認めた (Fig. 3)。同部からの生検では，明らかな濾胞形成は認められなかったが，細胞質が淡明なリンパ球由来と考えられる腫瘍細胞が特定の配列を示さず増殖していた (Fig. 4)。免疫組織化学的染色ではB細胞マーカー (CD20, CD79a) が陽性となる細胞が優位で，T細胞マーカー (UCHL1, CD3) が陽性となった細胞は少数であった。また，免疫グロブリンλ鎖が優位であった。

以前の病理組織像の再検討：2001年および2002年に局所切除を行った皮膚および眼窩病変の病理像を再検討したところ，免疫組織化学的染色で胸膜腫瘍と同様にB細胞マーカーおよび免疫グロブリンλ鎖が優位であり，皮膚病変ではMALTリンパ腫に特徴的とされるlymphoepithelial lesionを認めた。

上部消化管内視鏡検査：肉眼的に異常を認めなかったが，*Helicobacter pylori*は陽性であった。

骨髄生検：異常なし。

腫瘍細胞のクローナリティーの検討：皮膚組織と眼窩腫瘍のパラフィン包埋標本から抽出したDNAおよび胸膜腫瘍生検組織の凍結標本と胸水から抽出したRNAを用いて，免疫グロブリン重鎖遺伝子をPCR法によって増幅し，アガロースおよびポリアクリルアミドゲル電気

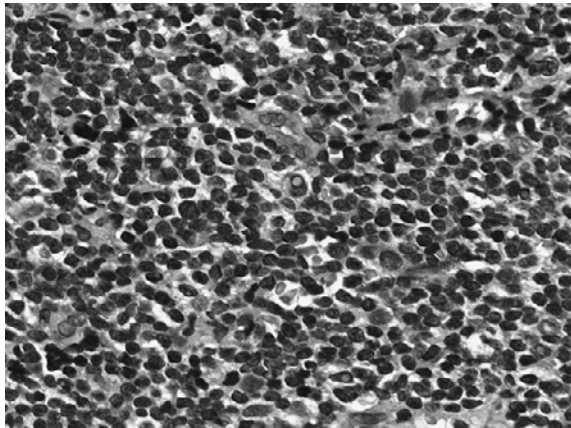


Fig. 4 Histological findings of the pleural tumor. Diffuse proliferation of atypical lymphoid cells was observed. An immunostaining series revealed monoclonal B lymphocyte proliferation, and we established a diagnosis of MALT lymphoma. (H-E staining, original magnification of $\times 40$)

泳動にてそのクローナリティーの有無を検討した (Fig. 5). いずれの検体においても単クローン性であることが証明されたと同時に、これらの分子量が各検体間で一致していたことから、同一クローンからの発生が示唆された。以上より、皮膚病変で発症し、3年後に、眼窩病変、さらに2年後に胸膜病変を呈した(途中皮膚病変は局所再発) MALT リンパ腫と診断した。

治療: *Helicobacter pylori* の除菌療法を行い、R-CHOP 療法を6コース施行した。CRが得られ、2008年1月の時点で再発を認めていない。

考 察

MALT リンパ腫は marginal-zone lymphoma (MZL) の subtype のなかで最も多く、MZL の 50~70%、非ホジキンリンパ腫の 7~9% を占める¹³⁾。緩和に進行し、10年での生存率が 80% 程度ではあるが^{5)~7)}、治療は困難で再発・播種後、多くの患者が最終的には腫瘍により死亡する。その発生部位には胃、肺、甲状腺、唾液腺、眼窩、皮膚等がある。限局性であることが多いとされていたが、詳細な検索を行うことで、複数の臓器に MALT リンパ腫が認められる頻度が 10~46% 前後、骨髄浸潤が 2~24%、リンパ節病変が 8~39% と診断時に高頻度に播種していることが示されている²⁾⁵⁾⁸⁾。胃 MALT リンパ腫が複数の臓器にも播種している頻度が 25% であったのに対し、それ以外の MALT リンパ腫では播種の頻度が 46% と高いことも報告されている⁸⁾。複数の臓器に播種していても治療への反応性や予後は変わらないとするレトロスペクティブな検討もあるが⁵⁾、rituximab 登場以前の症例であり今後の検討が必要である。また骨髄浸潤

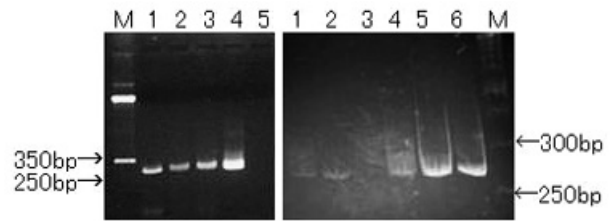


Fig. 5 PCR analysis of the immunoglobulin heavy chain gene derived from DNAs of the skin and orbital specimens, and from RNAs of the pleural specimens and pulmonary effusion. Agarose gel electrophoresis (lane M, DNA size makers; lane 1, skin tumor; lane 2, ocular adnexa tumor; lane 3, pleural tumor; lane 4, lymphocytes in the pleural effusion; and lane 5, negative control) and polyacrylamide gel electrophoresis (lanes 1 and 2, ocular adnexa tumor; lanes 3 and 4, pleural tumor; lanes 5 and 6, lymphocytes in the pleural effusion; and lane M, DNA size makers) disclosed an identical band, representing an identical monoclonal origin of the 3 lesions.

やリンパ節病変が予後不良因子とする報告がある²⁾。

既治療患者に再度病変を認めた場合、腫瘍再発か新たな原発巣かの鑑別が問題となるが、非ホジキンB細胞性リンパ腫の診断においては免疫グロブリン重鎖遺伝子の再構成を検討することが一助となる^{9)~12)}。B細胞の成熟過程において、免疫グロブリン重鎖遺伝子の variable, diversity, joining の各領域が再構成されるが、このうち直接抗原と接触する相補性決定領域 (complementarity-determining region: CDR) 3は特に変化が著しいため、Bリンパ球の指紋のような領域である。本症例では CDR3 をターゲットとして PCR によって遺伝子産物を増幅し、電気泳動にて単クローン性を確認した。異時性に発生した非ホジキンリンパ腫の検討では、病理組織像が同じであっても異なるクローンのB細胞が起源となることや、逆に異なる組織像で同一クローンのB細胞からの発生が示唆されることがあり⁹⁾、リンパ腫の発生を考える上で興味深い。本症例では異時性に出現した皮膚、眼窩、胸膜病変がいずれも単クローン性で、しかも3病変とも同一のクローナリティーを持ったB細胞から発生したことが示された。

MALT リンパ腫は発症時に高率に複数臓器播種を認めるだけでなく、治療により完全寛解に至った症例でもその 37% に再発し、再発までの中央期間は 47 カ月、最長は 307 カ月であったと報告されており¹³⁾、治療後も長期にわたる経過観察が必要と考えられる。

全ての臓器に発症する可能性があるものの、胸膜に発生した MALT リンパ腫の報告は少ない。検索し得た範囲内では、MALT リンパ腫が胸膜に原発した症例の報

告はわずか6例であった¹⁴⁾¹⁵⁾。また MALT リンパ腫が胸膜へ播種した症例の報告としては、肺病変の直接浸潤の結果生じたものは散見されるが¹⁶⁾、肺病変を伴っていないものは検索し得なかった。MALT リンパ腫のフォローアップに際しては、稀ではあるが胸膜への播種も考慮すべきと考えられた。

以上、皮膚、眼窩病変切除後、胸膜に再発しクローナリティーを検討することで同一のクローンからの発生が示唆された MALT リンパ腫の1例を報告した。

引用文献

- 1) The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int* 2000; 50: 696—702.
- 2) Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Nongastric marginal-zone B-cell MALT lymphoma: prognostic value of disease dissemination. *Oncologist* 2006; 11: 285—291.
- 3) Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 307—313.
- 4) Ennishi D, Yokoyama M, Mishima Y, et al. Rituximab plus CHOP as an initial chemotherapy for patients with disseminated MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 2241—2243.
- 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) Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and non-gastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1624—1630.
- 7) Coiffier B, Thieblemont C, Felman P, et al. Indolent nonfollicular lymphomas: characteristics, treatment, and outcome. *Semin Hematol* 1999; 36: 198—208.
- 8) Raderer M, Wohrer S, Streubel B, et al. Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single-center experience. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3136—3141.
- 9) Libra M, De Re V, Gloghini A, et al. Second primary lymphoma or recurrence: a dilemma solved by VDJ rearrangement analysis. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1539—1543.
- 10) Libra M, De Re V, Gasparotto D, et al. Differentiation between non-Hodgkin's lymphoma recurrence and second primary lymphoma by VDJ rearrangement analysis. *Br J Haematol* 2002; 118: 809—812.
- 11) De Vita S, De Re V, Gasparotto D, et al. Oligoclonal non-neoplastic B cell expansion is the key feature of type II mixed cryoglobulinemia: clinical and molecular findings do not support a bone marrow pathologic diagnosis of indolent B cell lymphoma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 94—102.
- 12) Bacon CM, Du M-Q, Dogan A. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists. *J Clin Pathol* 2007; 60: 361—372.
- 13) Raderer M, Streubel B, Woehrer S, et al. High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3349—3352.
- 14) Mitchell A, Meunier C, Ouellette D, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with initial presentation in the pleura. *Chest* 2006; 129: 791—794.
- 15) 河野祐子, 船田泰弘, 浦田佳子, 他. 局所麻酔下胸腔鏡で確定診断が得られた悪性リンパ腫の1例. *日呼吸会誌* 2005; 43: 622—625.
- 16) 戸島洋一, 志村龍飛, 西脇徹, 他. 胃病変切除7年後, 多発性に肺に再発した低悪性度B細胞性リンパ腫 (MALT型) の1例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 127—132.

Abstract

A case of metachronous mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma originated from a distinct B-cell clone

Hidefumi Shimizu¹⁾²⁾, Yuichi Takiguchi¹⁾, Hiroko Kobayashi³⁾, Katsushi Kurosu¹⁾,
Yasunori Kasahara¹⁾, Nobuhiro Tanabe¹⁾, Koichiro Tatsumi¹⁾,
Kenzo Hiroshima⁴⁾ and Takayuki Kuriyama¹⁾

¹⁾Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

²⁾Department of Respiratory Medicine, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

³⁾Department of Respiratory Medicine, Numazu City Hospital

⁴⁾Department of Basic Pathology, Graduate School of Medicine, Chiba University

Although mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma is classified as an indolent lymphoma, it frequently disseminates and recurs to make the disease difficult to cure. The present case had metachronous lesions in the skin, orbit and pleura, and all of them were diagnosed as derived from the same monoclonal tumor cell. A 65-year-old woman was admitted to our hospital because of a pleural tumor with pleural effusion. Two years before, she had undergone surgical resection for skin erythematous lesion and an ocular adnexa tumor, which were diagnosed as lymphoid hyperplasia by histological examination at that time. On admission, thoracoscopy-guided biopsy of the pleural tumor with local anesthesia established a diagnosis of MALT lymphoma. The rearranged immunoglobulin heavy chain of the skin tumor, ocular adnexa tumor, pleural tumor and lymphocytes in the pleural effusion were analyzed using a polymerase chain reaction (PCR)-based assay. This analysis revealed the metachronous MALT lymphoma originated from a distinct B-cell clone. After rituximab and CHOP therapy, complete remission was obtained. Although MALT lymphoma occurs in a wide variety of body sites, the pleural presentation of MALT lymphoma is very rare. Lifelong observation of all patients treated for MALT lymphoma is required because of the high frequency of dissemination and recurrence.