

●症 例

耳下腺と気管に MALT リンパ腫を発生したシェーグレン症候群の 1 例

関根 一真¹⁾ 宮尾 直樹¹⁾ 原田 尚子¹⁾ 赤尾 正樹¹⁾
 中村 直哉²⁾ 木崎 昌弘³⁾ 鈴木 修¹⁾

要旨：症例は 62 歳女性。平成 13 年 10 月右耳下腺 MALT リンパ腫と診断され、その後平成 14 年よりシェーグレン症候群を合併し経過観察中であった。平成 19 年 3 月右耳下腺の再腫脹に対し施行した Ga シンチで耳下腺と前胸部への集積を認め、胸部 CT でも気管壁肥厚を指摘された。右耳下腺腫瘍の摘出と気管支鏡下組織生検を行い、いずれも MALT リンパ腫 (Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type) と診断された。免疫染色で CD20 陽性であったため R-CHOP 療法を開始し計 6 コースを施行した。R-CHOP 療法 6 コース施行後、気管腫瘍は消失し、Ga シンチ、PET-CT でも集積は認められず完全寛解 (CR) となった。

キーワード：MALT リンパ腫, シェーグレン症候群, 気管腫瘍

MALT lymphoma, Sjogren's syndrome, Tracheal tumor

緒 言

MALT リンパ腫は粘膜関連リンパ組織 (MALT) を発生母地とする低悪性度の B 細胞リンパ腫である。その約半数が消化管に発生するが、その他結膜、唾液腺、甲状腺、肺など多様な節外性臓器に発生する。しかし、気管内に発生することは稀であるとされている。また、先行する慢性炎症が後天的 MALT リンパ腫のリスクファクターと考えられており、今回我々はシェーグレン症候群が背景にあり耳下腺に発生した MALT リンパ腫摘出後の経過観察中に耳下腺と気管内に再発した症例を経験したため報告する。

症 例

症例：62 歳，女性。

主訴：気管内腫瘍精査加療目的。

既往歴：ステロイドによる二次性高血圧症。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴は機会飲酒程度。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成 13 年 10 月他院において右耳下腺腫瘍摘出術を施行し、MALT リンパ腫と診断され経過観察されていた。その後、口腔内乾燥感、両側耳下腺の腫脹を自覚し、精査後シェーグレン症候群と診断され、平成 14

年 7 月より当院耳鼻科へ紹介となり、プレドニゾロンの内服治療が開始された。一時耳下腺の腫脹は縮小したが、平成 18 年 9 月より再び右耳下腺の腫脹を認め、平成 19 年 3 月 Ga シンチを施行し、両側耳下腺と胸骨柄のレベルの前胸部への集積が指摘された。さらに胸部 CT、MRI で気管壁の肥厚が指摘されたため、当科へ紹介、入院となった。

現症：身長 150cm、体重 53kg、体温 36.0℃、血圧 110/68mmHg、脈拍 72/分・整、意識清明、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、舌乳頭萎縮 (+)、右耳下腺部に腫瘍触知 (+)、甲状腺触知せず、心音純、肺野清、腹部平坦軟、腸音正常、肝脾触知せず、下腿浮腫なし。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血白血球は減少、赤沈の軽度亢進、ZTT の高値を認めた。

入院時胸部 X 線所見 (Fig. 1)：気管中央部に狭窄を認めた。

Ga シンチグラフィ：両側耳下腺と胸骨柄のレベルの前胸部へのガリウムの集積を認めた。

頸胸部 CT (Fig. 1)：長径 2.5cm ほどの右耳下腺部腫瘍が存在し、胸骨柄のレベルの気管にはほぼ全周性非対称性の肥厚を認め、Ga シンチグラフィの集積部位に一致した。

PET-CT：右耳下腺、気管周囲の腫瘍への取り込みが認められた。

入院後経過：耳鼻科で右耳下腺腫瘍の摘出を行い、当科で気管支鏡検査を施行した。気管支鏡検査所見として主気管中央部に全周性の腫瘍性病変あり (Fig. 2)、主気管病変より生検を施行した。

〒210-0852 神奈川県川崎市川崎区鋼管通 1-2-1

¹⁾日本鋼管病院内科

²⁾東海大学医学部付属病院病理診断科

³⁾埼玉医科大学総合医療センター第二内科

(受付日平成 23 年 1 月 11 日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Fe	117 µg/dl
WBC	2,640/µl	T-Bil	1.0 mg/dl	TIBC	291 µg/dl
Neut	54.2%	ZTT	16 IU/l	CPK	46 IU/l
Lym	37.9%	AST	23 IU/l	T-cho	194 mg/dl
Mono	6.8%	ALT	16 IU/l	TG	138 mg/dl
Eos	1.1%	ALP	255 IU/l	Glu	90 mg/dl
Baso	0%	γ-GTP	14 IU/l	TP	7.6 g/dl
RBC	458 × 10 ⁴ /µl	LDH	162 IU/l	Alb	3.9 g/dl
Hb	13.6 g/dl	AMY	106 IU/l	γ-Glb	1.45 g/dl
Ht	40.5%	BUN	11 mg/dl	Serology	
MCV	88.4 fl	Cr	0.61 mg/dl	CRP	<0.03 mg/dl
MCH	29.7 pg	UA	4.9 mg/dl	sIL-2R	656 U/mL
MCHC	33.6 g/dl	Na	144 mEq/l	RAPA	5,120 ×
Plt	16.8 × 10 ⁴ /µl	K	3.9 mEq/l	ANA	<40 ×
ESR	21 mm/h	Cl	106 mEq/l	anti-RNP Ab	<7.0 U/mL
Coagulation		Ca	9.1 mg/dl	anti-SS-A Ab	>500 U/mL
APTT	26.5 sec	IP	4.2 mg/dl	anti-SS-B Ab	<7.0 U/mL
PT	11.3 sec				
PT-INR	1.00				

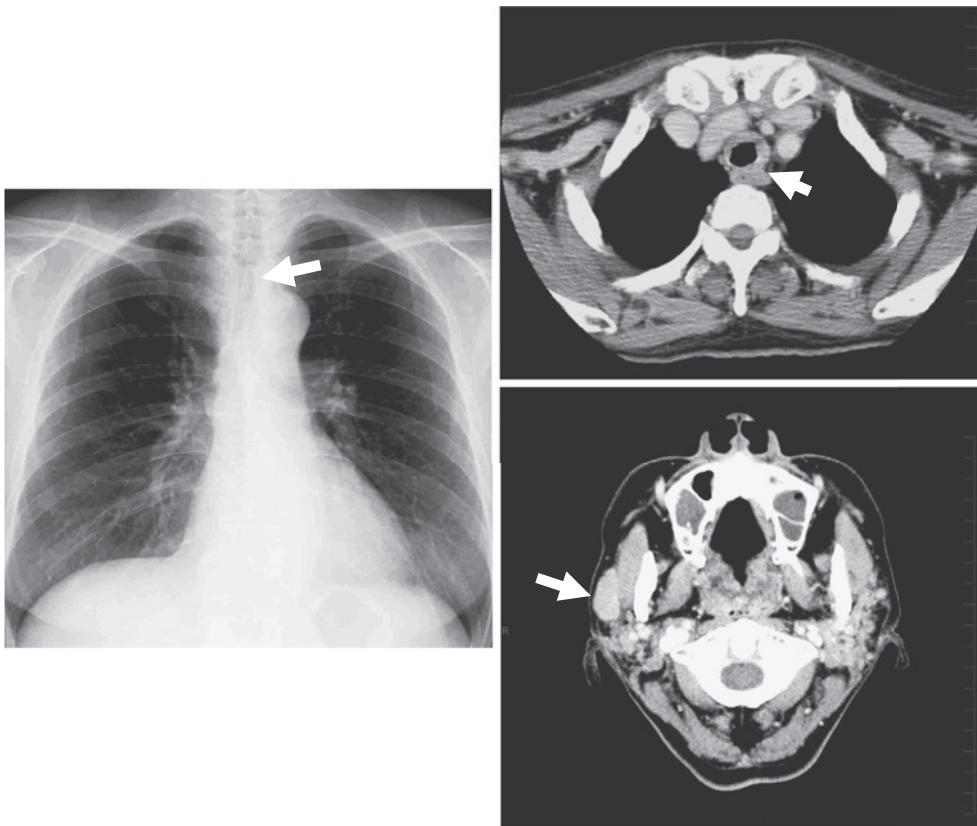


Fig. 1 Chest X-ray film on admission shows the narrowing of the trachea (arrow). Cervicothoracic CT scan revealed a 2.5-cm parotid tumor on the right side, and a thickened trachea (arrow).

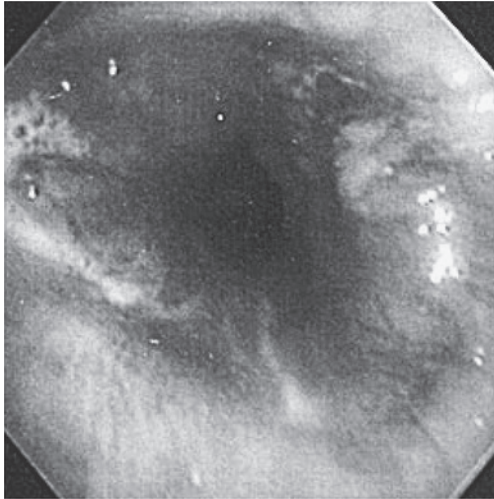


Fig. 2 Endoscopic examination revealed an annular tumor that had formed a stricture in the mid-trachea.

耳下腺腫瘍の組織所見では耳下腺組織に中型で明るい胞体を有し、免疫染色で CD20 陽性の胚中心細胞類似細胞 (centrocyte-like cell) の増生がみられ、LEL (lymphoepithelial lesion) の所見も顕著であった。気管腫瘍の生検組織でも間質に centrocyte-like cell の浸潤がみられ、所々に崩れたリンパ濾胞が認められた。浸潤している細胞は CD20 陽性で、CD5、CD10 については陰性であった (Fig. 3)。これら両者のいずれも MALT リンパ腫 (extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of MALT type, MALT 型辺縁層 B 細胞リンパ腫) と診断された。

また上部消化管内視鏡を行ったが萎縮性胃炎の所見のみで、生検所見ではヘリコバクターピロリ陰性で、呼気ウレアーゼ活性も陰性であった。

全身評価のため行った骨髄検査では、リンパ腫の骨髄浸潤を認めず、PET-CT でも他の部位への集積は認めなかった。

上記各検査により複数のリンパ節外臓器に病変が存在するため、Ann Arbor 臨床病期分類 IV 期と診断した。

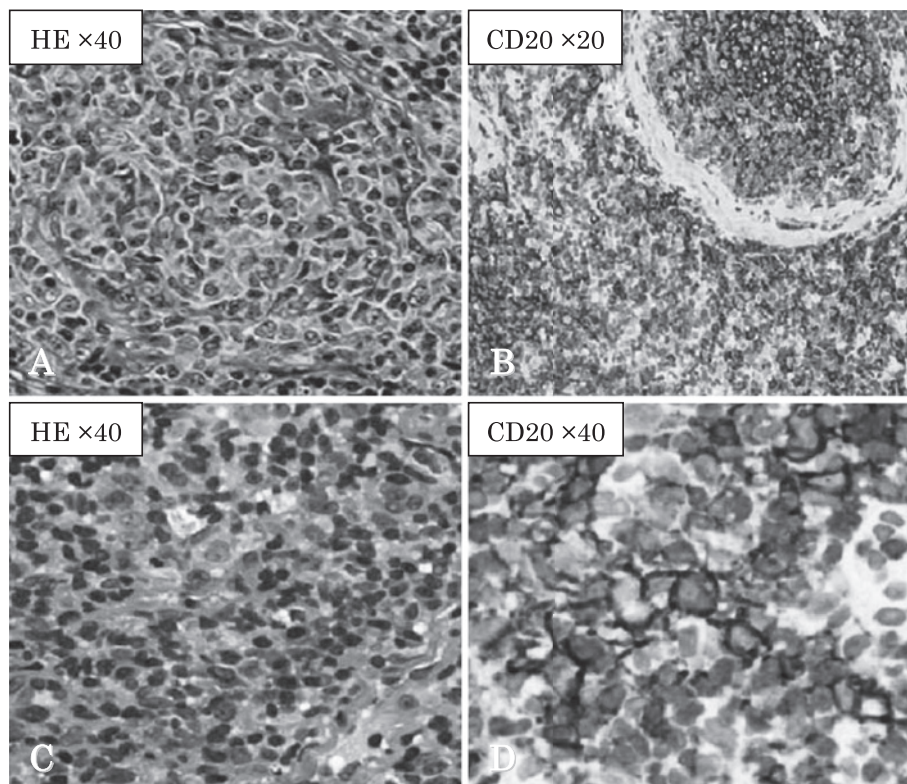


Fig. 3 (A) Histological examination findings of the parotid tumor show dense infiltrations of monomorphic lymphoid tumor cells (HE stain, $\times 40$). (B) Immunohistochemical examination findings of the parotid tumor showed homogenous immunoreactivity for the B-cell marker CD20 ($\times 40$). (C) On histologic examination, dense atypical lymphocytic infiltrations were noted in the tracheal tumor (HE stain, $\times 40$). (D) On immunohistochemical staining, the tracheal tumor cells showed extensive strong immunoreactivity for the B-cell marker CD20 ($\times 200$).

Table 2 Characteristics of the 75 patients with nongastrointestinal MALT lymphoma (from Zinzani, et al, J Clin Oncol 1999)

Characteristic	No.
Age, years	
Median	58
Range	27-91
Sex, male/female	35/40
Stage	
IE-III	47
IV	28
Sites	
Lung	19
Orbital soft tissue	16
Skin	7
Thyroid	7
Lachrymal gland	6
Conjunctiva	6
Salivary gland	6
Breast	3
Eyelid	2
Larynx	1
Bone marrow	1
Trachea	1
	75

治療としてCD20陽性のため平成19年5月22日よりR-CHOP療法を6クール行った。R-CHOP療法6クール施行後は、気管腫瘍は消失し、Gaシンチ、PET-CTでも集積は認められずCRとなった。

MALT1遺伝子異常の有無を検討した。パラフィン薄切スライドでMALT1 FISH DNAプローブ、Split signal (DAKO, 東京)を用いてFISHを行ったが、いずれの標本もSplit signalを認めず、MALT1遺伝子に異常はなかった。

考 察

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)は粘膜に形成されるリンパ装置で、出生時には小腸粘膜に既にPeyer板として知られるMALTの形成が認められるが、出生後には抗原刺激の種類や量に応じて個人差を伴う後天性MALTが形成される¹⁾。

MALTリンパ腫は1983年にIsaacsonらによって提唱されたMALTを発生母地とする低悪性度の悪性リンパ腫である²⁾。非ホジキンリンパ腫の7.6%を占め³⁾、好発部位は胃、肺、甲状腺、唾液腺、涙腺であり、約半数は消化管に発生しその80%は胃に発生するといわれている。気管内に発生するMALTリンパ腫は非常に稀であり、Zinzaniらは胃以外の節外病変75例中気管病変を認めたのはわずか1例であると報告している⁴⁾(Table

2)。

原因として多くは不明とされ、しばしば先行する慢性炎症が後天的MALTリンパ腫を引き起こすと考えられており、感染症、喫煙歴、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチなどの自己免疫性疾患などがリスクファクターといわれている⁵⁾。本症例でもMALTリンパ腫発症後にシェーグレン症候群が診断されているが、慢性唾液腺炎が背景に存在したとみなされる。

シェーグレン症候群に悪性リンパ腫を合併する割合は欧米人では約5%とされているが日本人ではそれほど多くはない⁶⁾。さらにその4~8%がMALTリンパ腫と考えられている^{7,8)}。

胃MALTリンパ腫ではヘリコバクターピロリ菌が陽性となる報告がしばしばみられ、ヘリコバクターピロリ菌の除菌が治療の第一選択となっているが⁹⁾、胃外MALTリンパ腫での除菌治療の有効性は現在でも不明である¹⁰⁾。本例ではヘリコバクターピロリ菌の感染はなかった。

本症例は、耳下腺のMALTリンパ腫診断後6年で同時期に耳下腺と気管にMALTリンパ腫の再発が認められた1例である。Yoshinoらの報告では複数臓器に同時に発生するMALTリンパ腫は304例中7例と稀であり、さらにそのうち6例は消化管を含んでいた¹¹⁾。気管と耳下腺に同時発生したという報告は我々が調べた範囲ではみられなかった。そのため本症例は気管と耳下腺という消化管以外の複数臓器に発生したMALTリンパ腫であり、非常に稀な症例であると考えられた。

発生としては唾液腺MALTリンパ腫の気管転移が考えられるが、唾液腺と気管のそれぞれに原発したMALTリンパ腫との鑑別が問題となる。MALTリンパ腫のクローンが同一か異なるか検討することにより、この問題が解決できるが、本症例において免疫グロブリン重鎖遺伝子のPCR増幅を試みたが、成功しなかった。文献的にはYoshinoらは、多臓器に発生したMALTリンパ腫を検討し、多くが同じクローンであったが、異なるクローンを証明しえた症例も含まれたことを報告している¹¹⁾。

本症例に関しては、耳下腺に再発した時期と気管に発生した時期が同じであったことや、両者の組織像から同一クローンである可能性が高いと考えられた。

気管発生MALTリンパ腫の治療に関しての本邦報告例は化学療法、外科的治療や放射線療法などがあり、数少ない症例報告ではあるがリツキシマブを含めた化学療法を行い奏効している症例もみられた¹²⁾。本例でも浸潤しているlymphoid cellはCD20(+)B-cellが主体でありリツキシマブを含めたR-CHOP療法を6コース施行、著効し、3年後の現在においても完全寛解(CR)となっている。今後も引き続き厳重な経過観察が必要であると

共に、さらなる症例の蓄積が期待される。

引用文献

- 1) 出雲俊之. 低悪性度 B 細胞性 MALT 型リンパ腫. 臨床と病理 1994; 12: 131—134.
- 2) Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Cancer 1983; 52: 1410—1416.
- 3) Ogura M. Recent progress in the treatment of malignant lymphoma. Gan To Kagaku Ryoho 2001; 28: 1213—1235.
- 4) Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni P, et al. Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. J Clin Oncol 1999; 17: 1254—1258.
- 5) Kurtin PJ, Myers JL, Adlakha H, et al. Pathologic and clinical features of primary pulmonary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Am J Surg Pathol 2001; 25: 997—1008.
- 6) 菅井 進. シェーグレン症候群の新たな展開 シェーグレン症候群をめぐって. 日本胸部臨床 2009; 68: 302—310.
- 7) Tonami H, Matoba M, Kuginuki Y, et al. Clinical and imaging findings of lymphoma in patients with Sjögren syndrome. J Comput Assist Tomogr 2003; 27: 517—524.
- 8) Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, et al. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheum 1999; 42: 1765—1772.
- 9) 日本ヘリコバクター学会. 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編. *Helicobacter pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版. Helicobacter Research 2008; 12: 436—460.
- 10) 橋野 聡. *Helicobacter* 研究の年間レビュー 非胃・十二指腸疾患とのかかわりを見る. Helicobacter Research 2007; 11: 159—167.
- 11) Yoshino T, Ichimura K, Mannami T, et al. Multiple organ mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas often involve the intestine. Cancer 2001; 91: 346—353.
- 12) 曾和晃正, 北 英夫, 安場広高, 他. 18FDG-PET 検査陽性が発見契機となった気管限局 MALT リンパ腫の 1 例. 気管支学 2007; 29: 347—352.

Abstract

A case of Sjogren syndrome coexistent with MALT lymphoma occurring along the parotid gland and trachea

Kazuma Sekine¹⁾, Naoki Miyao¹⁾, Naoko Harada¹⁾, Masaki Akao¹⁾,
Naoya Nakamura²⁾, Masahiro Kizaki³⁾ and Osamu Suzuki¹⁾

¹⁾Department of Internal, Nihonkoukan Hospital

²⁾Department of Pathology, Tokai University School of Medicine

³⁾Department of Hematology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

A 62-year-old woman with Sjogren syndrome was admitted for computed tomographic (CT) evaluation of a thickened trachea and parotid tumor. She had been given a diagnosis of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma 6 years previously, and had undergone surgical resection of the parotid tumor. Endoscopic examination revealed an annular tumor that had formed a stricture in the mid-trachea. Pathologic specimens were obtained by surgical resection of the parotid tumor and bronchoscopic biopsy of the tracheal tumor. Both histological examinations revealed MALT-type marginal zone B-cell lymphoma. Because CD20 immunostaining was positive, the patient received 6 cycles of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone (CHOP) without any signs of major toxicity. All lesions disappeared after treatment, and this patient remained disease-free for 40 months.