

肺原発 MALT Lymphoma の 1 例

赤石純子¹・小泉 潔¹・平井恭二¹・
原口秀司¹・田中茂夫¹・川本雅司²

要旨 **背景**．肺原発 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma は稀な疾患であり，進行は緩徐，比較的予後良好であるが，治療法は未だ一定の見解が得られていない．**症例**．72 歳男性．検診にて右下肺野異常陰影を指摘された．他院にて経気管支肺生検施行するも確定診断得られず，当院紹介受診となった．胸腔鏡下肺生検による術中迅速診断で悪性リンパ腫または炎症性偽腫瘍が疑われたため右下葉切除術が施行された．切除標本の免疫組織学的検索及び遺伝子解析の結果より，肺原発 MALT lymphoma と診断された．術後化学療法を施行し，1 年経過した現在再発を認めず健在である．**結論**．今回肺原発 MALT lymphoma の本邦報告例 62 例に文献的考察を加え，自験例を報告した．(肺癌．2003;43:41-45)

索引用語 肺癌，悪性リンパ腫，肺原発リンパ腫，MALT リンパ腫

A Case of Primary MALT Lymphoma of the Lung

Junko Akaishi¹; Kiyoshi Koizumi¹; Kyoji Hirai¹;
Shuji Haraguchi¹; Shigeo Tanaka¹; Masashi Kawamoto²

ABSTRACT **Background.** Primary pulmonary malignant lymphoma (ML) is rare, progresses very slowly and has a good long-term outcome. The treatment of primary ML remains controversial. **Case.** A 72-year-old man was referred to our hospital for diagnosis of an abnormal shadow on chest X-ray film. Lung biopsy by video-assisted thoracic surgery was performed for an abnormal mass in the right lower lobe. Intraoperative pathological examination showed either malignant lymphoma or inflammatory pseudotumor. Therefore right lower lobectomy and lymph node dissection were performed. According to immunohistochemical examination and gene analysis, the diagnosis of the tumor was primary pulmonary B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Subsequently, postoperative chemotherapy (COP) was carried out. The patient has been doing well without evidence of recurrence for 1 year after operation. **Conclusion.** We reported a case with primary MALT lymphoma of the lung surgically resected, and reviewed Japanese case reports. (*JJLC*. 2003;43:41-45)

KEY WORDS Lung cancer, Malignant lymphoma, Primary pulmonary lymphoma, Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma

はじめに

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma は，1983 年に Isaacson ら¹ によって提唱された悪性リン

パ腫であり，さらに，1994 年には REAL 分類にて節外性の Marginal zone B-cell lymphoma として定義されている² MALT lymphoma は消化管，特に胃に好発するが，消化管以外，肺等に発生する報告例も増加している．

日本医科大学¹ 外科学第二，² 病理学第一．
別刷請求先：赤石純子，日本医科大学外科学第二，〒113-8602
東京都文京区千駄木 1-1-5 ．
Reprints: Junko Akaishi, Department of Surgery (II) Nippon

Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan.
Received January 29, 2002; accepted October 15, 2002.
© 2003 The Japan Lung Cancer Society

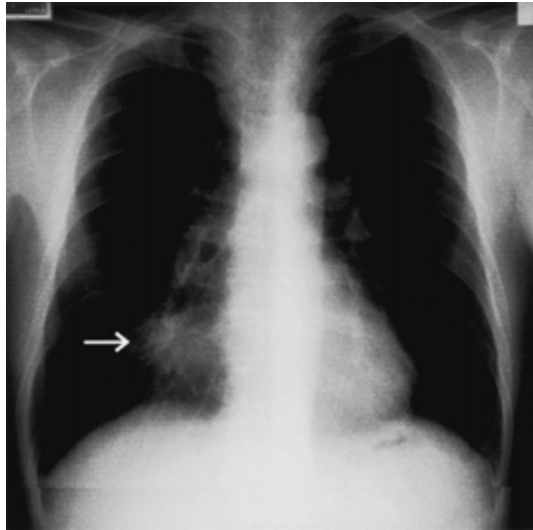


Figure 1. A chest X-ray film on admission showed a mass in the right lower lung field.

MALT lymphoma は、症状の進展は緩やかで比較的予後良好である。本症は、術前診断が困難であり、肺生検による免疫組織染色で確定診断されることが多く、治療法に関しても未だ一定の見解は得られていない。肺原発 MALT lymphoma の 1 切除例を経験したので報告し、さらに本邦報告肺原発 MALT lymphoma 62 例について検討した。

症 例

患 者：72 歳，男性。

主 訴：胸部異常陰影。

既往歴：42 歳時に胃潰瘍にて胃切除術。59 歳時にくも膜下出血にてクリッピング術。

家族歴：母親，弟ともに肺癌にて死亡。

喫煙歴：22～77 歳，20 本/日。

職 歴：製靴工場で勤務していた。

現病歴：平成 11 年 9 月検診で右下肺野異常陰影指摘され，近医受診。経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy: TBLB）施行し，fibrosis with lymphocytic infiltration であり，確定診断目的にて当院入院となった。

入院時現症：身長 157 cm，体重 53.5 kg，血圧 122/76 mmHg，脈拍 72/分，整。眼結膜に貧血・黄疸なし。表在リンパ節触知せず。胸部聴診上異常なし。腹部平坦，軟。神経学的所見異常なし。

入院時検査所見：血液生化学検査では白血球好酸球分画が 6.5% と上昇を認めた以外異常はなかった。腫瘍マーカーは CEA 1.3 ng/ml，SCC 0.9 ng/ml，NSE 58 ng/ml と NSE のみ軽度上昇していた。



Figure 2. Chest CT scans showed an irregularly shaped tumor in right S⁷ and mediastinal lymph node swelling (# 4)

入院時胸部単純レントゲン写真（Figure 1）：右下肺野に辺縁不整，50×45 mm 大の腫瘤影を認めた。

入院時胸部 CT（Figure 2）：右 S⁷ に 40×30 mm 大の辺縁不整形腫瘤影を認め，内部に気管支透亮像を呈していた。縦隔条件では気管気管支リンパ節（#4）の腫大を認めた。

入院時シンチグラフィー（Figure 3）：Ga シンチグラフィーにて両側肺門部及び縦隔にかけて連続する hot uptake を認めた。

入院経過：右 S⁷ 原発性肺癌の疑いにて平成 12 年 4 月 20 日に胸腔鏡下に術中病理迅速診断施行した。悪性リンパ腫または炎症性偽腫瘍が疑われ，胸腔鏡下右下葉切除及びリンパ節サンプリングを施行した。

切除標本及び組織学的所見：切除標本の断面は灰白色，弾性硬，辺縁一部不明瞭，大きさ 60×60 mm 大の腫瘤性病変を呈していた（Figure 4）。組織学的所見では弱拡大像ではリンパ球が follicular colonization と呼ばれる濾胞を形成していた（Figure 5A）。強拡大像では小型か

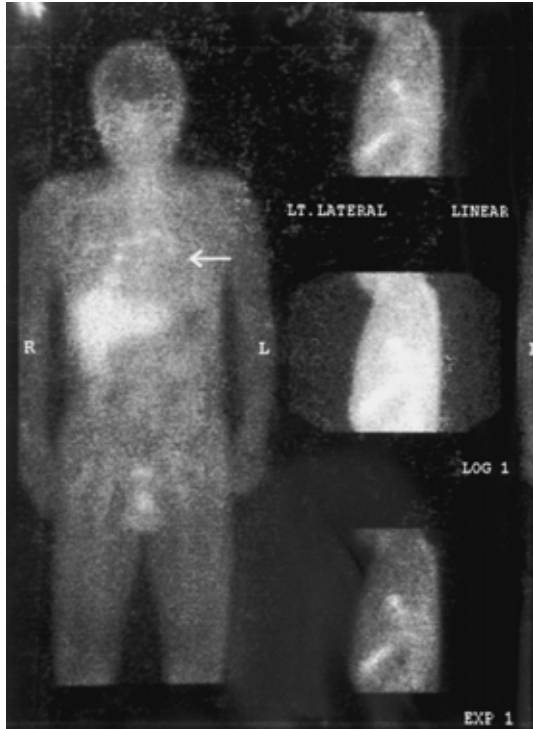


Figure 3. Gallium scintigram showed hot uptake in bilateral hilar regions and the mediastinum.

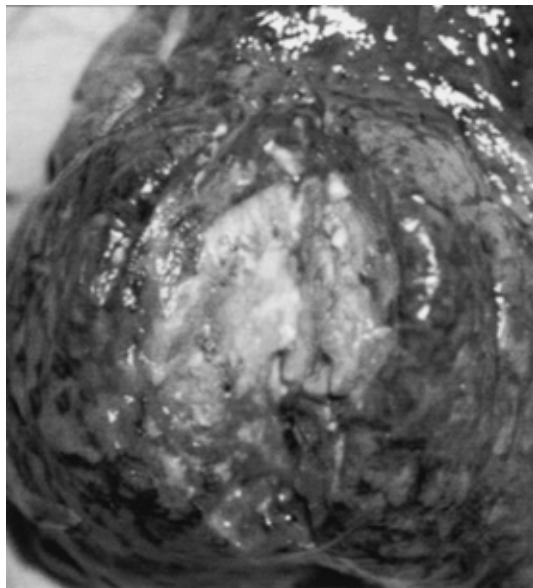


Figure 4. Cross-section appearance of the resected lung revealed a irregular grayish-white 60 mm × 60 mm solid mass.

ら中型の異型リンパ球が気管支粘膜内に浸潤しており，MALT lymphoma の特徴の一つであるリンパ上皮性病変

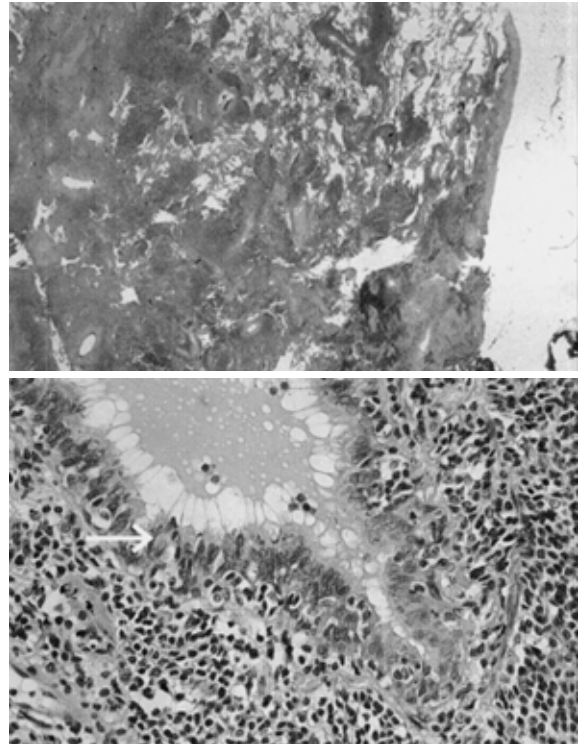


Figure 5. A. The lymphoid cells showed formation of follicular colonization. B. Small atypical lymphocytes proliferated and infiltrated in the bronchial mucosa. Lymphoepithelial lesion (LEL) was observed.

(lymphoepithelial lesion: LEL) を呈していた (Figure 5B)。免疫組織化学的染色にて腫瘍細胞の表現型は CD79 a⁺，CD20⁺，CD43⁺，CD5⁻，CyclinD⁻ であった。FACS 表面マーカーでは CD19: 87.4%，CD20: 88.4%，SmIg-κ: 84.1%，HLA-DR: 84.7% と B 細胞系が優勢であり，B 細胞性単クローン性リンパ球増殖が認められた。

染色体検査：摘出した腫瘍の一部を凍結生標本にして染色体検査を施行。46，XY，t(11; 18)(q21; q21) の転座を認めた。

また消化管，骨髄等全身検索の結果，肺以外に病変を認めず，またサンプリングしたリンパ節は炭粉沈着と洞組織球症が主体で，明らかな転移が証明されなかったため，肺原発 MALT lymphoma，stage IE と診断した。術後は血液内科に転科し，COP (cyclophosphamide，vincristine，predonisolone) 療法を 6 クール施行し，術後 1 年現在，再発は認めず健在である。

考 察

肺原発悪性リンパ腫は節外性リンパ腫の 3.6%³⁾，肺原発悪性腫瘍の 0.45%⁴⁾ と比較的稀な疾患である。肺原発悪性リンパ腫の定義として①肺のみ，または肺とその所

Table 1. 62 Cases of Primary Pulmonary MALT Lymphoma

Sex		Roentgenographic findings (n = 33)	
male	33	Mass	17
female	29	Infiltration	5
Age		Nodular	4
mean 63.1 years (31-84 years)		Mass + infiltration	2
Motive of detection		Nodular + infiltration	1
Mass surgery	43 (X-p: 42, CT: 1)	Collapse	2
Pneumonia	3	Atelectasis	1
Cough	2	Pneumonia	1
Dyspnea	1	Side of findings	
Bloody sputum	1	Right	27
Chest pain	1	Left	10
Pleurisy	1	Bilateral	8
Autopsy	5	Unknown	17
Unknown	1	Preoperative diagnosis (n = 19)	
Therapy (n = 44)		TBLB	16
1) Surgery	30	CT-guided needle biopsy	3
2) Surgery + Chemotherapy	5	Pneumonectomy	1
3) Surgery + Radiotherapy	1	Lobectomy	18
4) Chemotherapy	5	Segmentectomy	3
5) Steroid	1	Partial excision	6
6) Observation	2	Lobectomy + Segmentectomy + Partial excision	1
		Lobectomy + Partial excision	1
		Segmentectomy + Partial excision	1
		Unknown	5

属リンパ節のみに病変が存在し、②組織診断確定後、少なくとも3ヶ月以上は肺外病変を認めないことを条件とした Saltzstein⁵ の基準が一般的に用いられている。1983年に Issacson¹ に提唱されて以来、本邦で報告された肺原発 MALT lymphoma は、われわれが検索し得た範囲では、自験例も含め 62 例であった (Table 1)。性別は男性 33 例、女性 29 例で、男女差はなく、年齢は 31 ~ 84 歳に分布し、平均 63.1 歳であった。肺原発 MALT lymphoma の臨床的特徴は、無症状が多く、胸部レントゲンで異常陰影を発見されることが多かった。本邦報告例においても、検診時等で胸部異常陰影を発見された患者が 43 例 (82.7%) と大多数を占めていた。胸部レントゲンの特徴は腫瘍影 17 例 (51.5%)、浸潤影 5 例 (15.2%)、結節影 4 例 (12.1%)、他肺炎、無気肺、虚脱等が数例あった。局在は右 27 例、左 10 例、多発 8 例、他不明であった。

本症が術前に診断し得たのは 19 例 (30.6%)、(TBLB 16 例、CT ガイド下肺生検 3 例) と少なく、確定診断のために手術による肺生検及び肺切除されることが大半である。自験例も術前に診断が困難であったが、TBLB や CT ガイド下では十分な検体を採取することが難しいためと思われた。

診断には反応性病変との鑑別のために免疫組織化学的

染色、flow cytometry による表面マーカー検査、及び補助診断として遺伝子解析が重要である。腫瘍病変の monoclonality を検索するための PCR 法を用いた単クローン性 IgH 再構成の証明が有用とされている⁶ が、自験例では施行していない。一般的に MALT 腫瘍細胞の表現型は CD5、CD10 陰性、CD19、CD20、CD22、bcl-2 陽性であり、遺伝子学的には、濾胞中心細胞由来では t (11; 14) 染色体転座と関連する bcl-1 遺伝子再構成や、t (14; 18) 染色体転座を示す bcl-2 の再構成などの bcl 遺伝子異常が特徴である⁷。本症例で認めた t (11; 18) (q21; q21) の転座は、MALT lymphoma と原発性マクログロブリン血症の一部に限られ、肺、胃、腸、唾液腺、甲状腺、涙腺で見られ、発生母地に関係はしておらず、小林⁸ の検討では、MALT lymphoma と診断された 18 例のうち 8 例 (44%) にこの転座を認め、特異性、感度ともに良好であり、今後 MALT lymphoma の診断や予後判定の指標になりうる可能性が期待される。

また、本症例では腫瘍マーカー NSE が上昇していたが、胸壁悪性リンパ腫で NSE が高値を示し、治療により低下し、治療効果判定の指標になりうると報告されている⁹。

治療法は本邦報告例で記載のあった 44 例のうち、手術

施行例が 36 例 (82.0%) ,うち 5 例は術後に化学療法を加え,1 例は放射線療法を加えていた.6 例は胸腔鏡により手術が施行されていた.術式としては肺葉切除が最も多く 18 例 (50.0%) ,部分切除が 6 例 (16.7%) と次に多く行われていた.多発例や全身検索の結果,胃にも MALT lymphoma が認められた例では化学療法のみが選択されていた.¹⁰ リンパ性間質性肺炎が疑われた例ではステロイドが使用されており,¹¹ あえて化学療法を行わず,経過観察にした例も 2 例あった.発見後の死亡報告例は現在までになく,剖検により発見されたものは 5 例報告されている.

一般的な治療は病変が一側肺に局限している場合は,外科的治療が第一選択とされている¹² が,確定診断が得られずに診断目的にて手術される症例も多い.手術は①確定診断のための組織が採取できる,②治療切除ができるという利点がある.術後化学療法に関しては,その必要性に一定の見解は得られていない.^{13,14} しかしながら,大きい症例や再発予防のために化学療法が行われることが多い.^{5,14} 本症例では,術前 Ga シンチグラフィで取り込みがあったが,これはおそらく洞組織球症を主体とする反応性病変であり,非特異的な取り込みであったと思われる.サンプリングしたリンパ節に転移を認めなかったが,腫瘍自体が大きかったため術後化学療法を施行した.MALT lymphoma の 10 年生存率が 80% と予後良好で緩徐に進行する疾患¹⁵ のため,治療法については確立されていない.本疾患が提唱されてから未だ 10 数年であり,治療法の相違による予後比較が不十分である.今後,本疾患の病態と腫瘍学的特性の解明には,外科と内科の連携による長期経過観察が必要である.

結 語

我々は肺原発 MALT lymphoma の 1 切除例を経験したので,本邦報告例を加え報告した.

REFERENCES

1. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*. 1983;52:1410-1416.
2. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361-1392.
3. Freeman C. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*. 1972;29:252-260.
4. Papaioannou AN, Watson WL. Primary lymphoma of the lung. *J Thorac Cardiovas Surg*. 1965;49:373-387.
5. Saltzstein SL. Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: Classification, therapy and prognosis. *Cancer*. 1963;16:928-955.
6. 小野裕之, 斎藤大三, 佐川 保, 他. 胃 MALT リンパ腫に対する遺伝子診断の現状. *胃と腸*. 1998;33:309-313.
7. 陰山 克, 屋木敏也, 長谷川稔, 他. MALT リンパ腫. *日本臨床*. 2000;58:639-644.
8. 小林幸夫. 低悪性度 B 細胞性リンパ腫の遺伝子診断. *血液フロンティア*. 2001;11:159-169.
9. 山田 洋, 末永豊邦, 山口昭彦, 他. 人工気胸後 38 年を経て発症し胸水中 NSE が著明高値を示した胸壁悪性リンパ腫の 1 例. *日本胸部臨床*. 1995;54:160-165.
10. 吉村亮一, 船津徹太郎, 山田圭志, 他. CT ガイド下針生検にて診断しえた肺 MALT リンパ腫の 1 例. *日医放線会誌*. 1997;42:829-831.
11. 作 直彦, 小林 淳, 北村 諭, 他. シェーグレン症候群を合併した肺原発 MALT 悪性リンパ腫の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌*. 1999;37:302-306.
12. 上吉原光宏, 平井利和, 川島 修, 他. 肺原発 MALT リンパ腫の 1 手術例 本邦報告例を加えての検討. *日本胸部外科学会雑誌*. 1997;45:1620-1626.
13. 橋詰寿律, 菊池敬一, 鶴見豊彦, 他. 肺原発悪性リンパ腫の 2 手術例. *肺癌*. 1993;33:1083-1089.
14. Pasquale F, Victor FT, Harkiran A, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:993-997.
15. Kennedy JL, Nathwani BN, Burke JS, et al. Pulmonary lymphomas and other pulmonary lymphoid lesions. A clinicopathologic and immunologic study of 64 patients. *Cancer*. 1985;56:539-552.