

高齢者に発見された胸腺原発 MALT リンパ腫の 1 例

畑中克元¹・安達勝利¹

要旨 **背景**．胸腺原発リンパ腫は非常に稀な節外性リンパ腫で，前縦隔に大きな不整形腫瘤を形成し，胸腺腫，胚細胞性腫瘍等，その他の縦隔腫瘍との鑑別が問題となることが多い．**症例**．82 歳，男性．急性気管支炎にて当院内科入院中，胸部 CT で前縦隔に大きな辺縁平滑な腫瘤を指摘された．胸腺腫の疑いで当科へ紹介となり，胸骨正中切開，前縦隔腫瘍全摘術を施行，胸腺原発 MALT リンパ腫と診断された．**結論**．非常に稀な胸腺原発 MALT リンパ腫の 1 例を経験し，胸腺腫との鑑別に免疫組織化学染色が有用であったので報告した．(肺癌．2005;45:351-355)

索引用語 縦隔悪性リンパ腫，粘膜関連リンパ組織，胸腺

A Case of Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma of the Thymus in an Octogenarian

Katsumoto Hatanaka¹; Katsutoshi Adachi¹

ABSTRACT **Background.** Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the thymus is a very rare extranodal malignant lymphoma. MALT lymphoma of the thymus shows a large irregular mass in the anterior mediastinum on chest roentgenograms or CT scans. Therefore, differentiating MALT lymphoma from other anterior mediastinal tumors, such as thymoma, or germ cell tumor, is difficult. **Case.** An 82-year-old man was admitted to the Internal Medicine Department of our hospital for treatment of acute bronchitis, whereupon chest X-ray film and CT showed a large, well-defined mass in the anterior mediastinum. Suspected of having thymoma, he was referred to our department for surgery. An anterior mediastinal tumor was removed through a standard midline sternotomy incision. As a result, the case was diagnosed as having MALT lymphoma of the thymus. **Conclusion.** We described a case of MALT lymphoma of the thymus. Immunostaining of lymphocytes was useful in making an accurate diagnosis. (JJLC. 2005;45:351-355)

KEY WORDS Malignant lymphoma in the mediastinum, Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), Thymus

はじめに

縦隔に発生する悪性リンパ腫は，リンパ節の系統的罹患の分症としてみられるものと，縦隔に原発するもの(節外性リンパ腫)に分けられ，Hodgkin 病の頻度が高い．胸腺原発で，特に粘膜関連リンパ組織に発生する MALT リンパ腫は非常に稀とされる．最近われわれは，急性気管支炎にて入院治療中，偶然，胸部 CT で発見された胸腺原発 MALT リンパ腫の 1 例を経験したので報告する．

症 例

症例：82 歳，男性．
主訴：上縦隔異常陰影．
家族歴：特記事項なし．
既往歴：30 歳代，虫垂切除術，両側肋骨骨折，80 歳，白内障手術．
喫煙歴：10 本/日×60 年．
現病歴：2002 年 8 月 9 日，夜間の強い咳嗽，黄色の膿

¹新宮市立医療センター呼吸器外科・心臓血管外科．
別刷請求先：畑中克元，新宮市立医療センター呼吸器外科・心臓血管外科，〒647-0072 和歌山県新宮市蜂伏 18-7．

¹Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Shingu Municipal Center, Japan.

Reprints: Katsumoto Hatanaka, Department of thoracic and Cardiovascular Surgery, Shingu Municipal Medical Center, 18-7 Hachibuse, Shingu-shi, Wakayama 647-0072, Japan.

Received August 30, 2004; accepted April 21, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Laboratory Data on Admission

Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	3300/ μ l	TP	8.3 g/dl
RBC	371 \times 10 ⁴ / μ l	Alb	3.3 g/dl
Hb	11.5 g/dl	T.Bil.	3.15 mg/dl
Ht	35.3%	D.Bil.	0.13 mg/dl
Plt.	23.3 \times 10 ⁴ / μ l	GOT	13 IU/l
CRP	0.10 mg/dl	GPT	12 IU/l
ESR	117 mm/hr	γ -GTP	47 IU/l
Tumor markers		CHE	3.68 IU/ml
CEA	2.6 ng/ml	ALP	204 IU/l
SLX	46 U/ml	LDH	135 IU/l
SCC	< 0.5 ng/ml	GLU	85 mg/dl
CYFRA	< 1.0 ng/ml	BUN	9.3 mg/dl
Pro-GRP	17.6 pg/ml	Cre	0.69 mg/dl
NSE	4.8 ng/ml	Na	142.5 mEq/l
HCG- β	< 0.2 ng/ml	K	4.1 mEq/l
AFP	3.25 ng/ml	Cl	103.4 mEq/l
CA19-9	10.64 U/ml	Ca	8.8 mg/dl
Arterial blood gas analysis		UA	5.7 mg/dl
pH	7.451	CPK	40 IU/l
PaCO ₂	40.9 mmHg	T-Cho	144 mg/dl
PaO ₂	76.5 mmHg	albumin/globulin ratio (A/G ratio)	0.79
HCO ₃ ⁻	27.9 mmol/l	anti-nuclear antibody	()
BE	3.6 mmol/l	anti-DNA antibody	()
SaO ₂	95.8%	anti-RNP antibody	()
		rheumatoid factor	< 5 U/ml

性痰，発熱が出現し，近医を受診した．抗生剤の投薬を受けたが，症状軽快せず，軽度の黄疸も認めため，8月14日，当院内科へ紹介となった．喀痰培養で，肺炎球菌，インフルエンザ桿菌が証明され急性気管支炎の診断で，マクロライド系，ペニシリン系抗生剤の内服，および点滴にて解熱し，症状も軽快したが，入院時胸部CTで前縦隔腫瘍を指摘された．10月3日，手術目的にて当科入院となった．

入院時現症：身長165 cm，体重60 kg，血圧142/80 mmHg，体温36.3℃．表在リンパ節：触知せず．胸部：呼吸音清，心雑音聴取せず．腹部：平坦，軟．

Performance Status：Grade 1．

入院時検査所見：血液生化学検査では白血球数3300/ μ l，分画で好中球数は40.7%，CRP 0.10 mg/dlと急性炎症は正常化していたが，血沈117 mm(1時間値)と上昇していた．また，T-Bil 3.46 mg/dl(直接ビリルビン/間接ビリルビン比=0.17/3.29)と高非抱合型ビリルビン血症を認めるも，それ以外の肝機能はほぼ正常であった．TP 8.4 g/dl，Alb 3.7 g/dl，A/G比0.79で，高グロブリン血症を認めた．腫瘍マーカーではSLXが46 U/mlと上昇していた(Table 1)．

胸部X線(Figure 1A)：両肺野に浸潤影は認めなかったが，上縦隔の拡大を認めた．

胸部CT(Figure 1B, 1C)：前縦隔に大きな腫瘍を認める．辺縁は平滑で，内部濃度は均一である．

以上の所見より非浸潤性胸腺腫と診断し，10月8日，手術を施行した．

手術所見：胸骨正中切開にて縦隔腫瘍の摘出を行った．腫瘍は胸骨直下，心基部側に存在し，びまん性弾性硬，血管増生を伴っていた．心嚢，左右縦隔胸膜と強固に癒着しており，左右横隔神経への浸潤が疑われたが，左無名静脈，主肺動脈とは剥離可能であった．下端より頭側へ剥離してゆき，一部心嚢も含め縦隔腫瘍を全摘出を行った．なお，左右横隔神経は温存した．

病理所見(Figure 2A, 2B, 2C)：摘出標本はびまん性に増生した胸腺で，10×10×3.0 cm，重量313 g．組織学的には小型で異型の弱い細胞質淡明な細胞，すなわち中心細胞様細胞(centrocyte-like cells; CCLs)のびまん性増生がみられ，所々，形質細胞の集簇，増生もみられた．胸腺上皮はほとんどみられず，腫瘍周囲では同様の細胞の脂肪結合組織への浸潤がみられた．免疫組織化学検査の結果，増生したCCL細胞，および淡明細胞はCD20

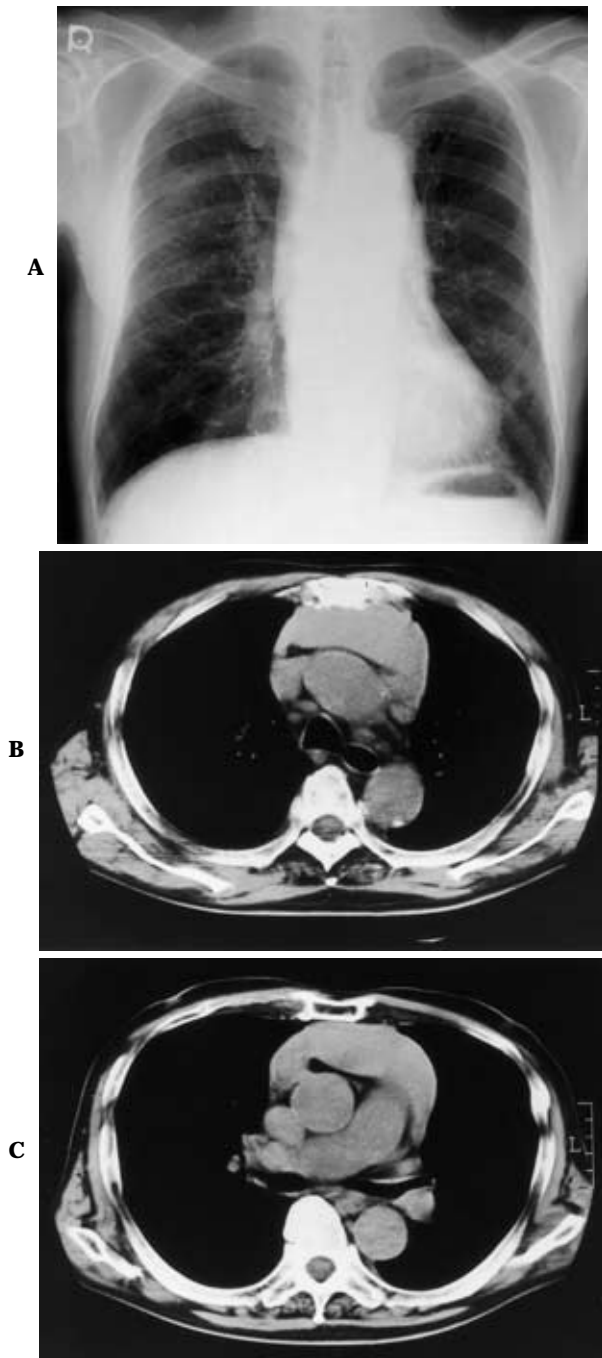


Figure 1. Chest X-ray film (A) on admission, showing a large anterior mediastinal mass shadow. Chest CT revealed the mass to be a homogeneous tumor. The boundary of the tumor being distinct at the aorto-pulmonary window level (B) and the pulmonary trunk level (C)

陽性で、CCL細胞がケラチン(keratin)蛋白染色で強く染まった胸腺上皮へ浸潤(lympho-epithelial lesion; LEL)し、同部位でのケラチン染色の減弱を認めた。周囲ではCD5, CD45RO陽性T細胞の集簇がみられたこと

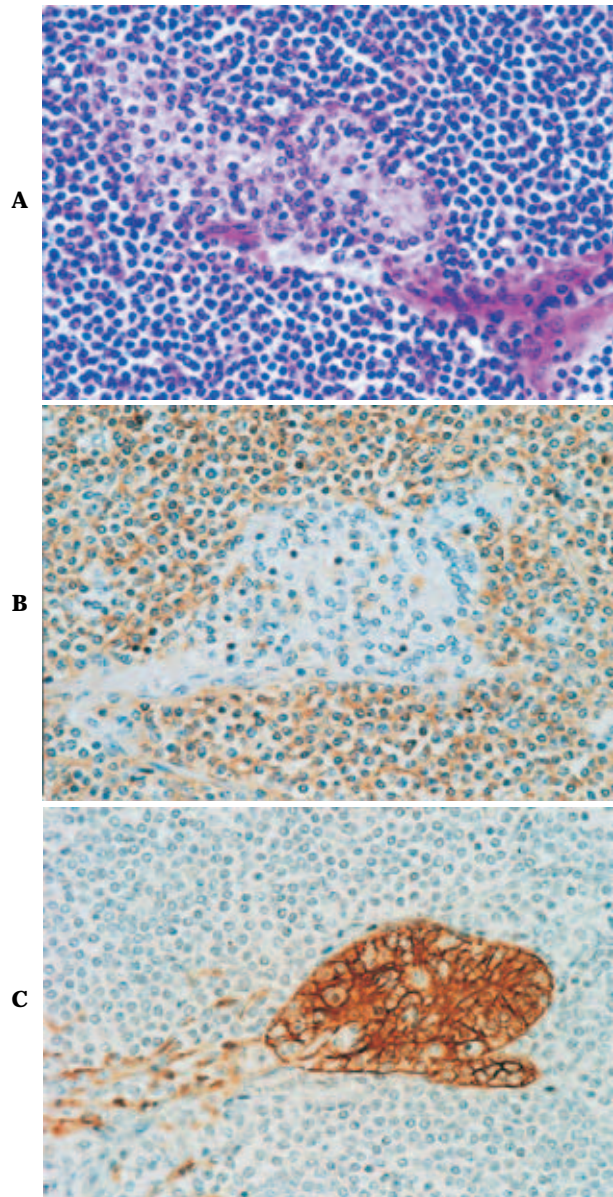


Figure 2. Pathological findings of the resected specimen. HE stain shows many small round cells of low-grade malignancy and centrocyte-like cells. CCLs proliferating with some plasma cells. Some CCLs penetrate into the epithelium to form a lympho-epithelial lesion (A) The cytoplasm of tumor cells were immunohistochemically stained with CD20 (B) The epithelial cells of the thymus were strongly positive for keratin but the staining of the lympho-epithelial lesion was light (C)

より、胸腺原発 MALT リンパ腫と診断された。なお、切除した腫瘍の断端は左右横隔神経近縁等、一部で陽性であった。

術後経過：経過は概ね良好で術後 14 日目に血液内科へ転科した。同科にて骨髓生検を含む全身検索を受けた

結果、骨髄への腫瘍細胞の浸潤はみられず、骨髄液の染色体検査でも異常は認められなかった。臨床病期分類 Stage IIA と判定され、化学療法 THP-COP (THP; pirarubicin, VCR; vincristin, CPA; cyclophosphamide, PSL; prednisolone) を開始し、3 コースが予定されたが、肺炎の併発のため 2 コースで中止された。その後、放射線治療を開始し、合計予定線量 30 Gy であったが、白血球減少による肺炎の併発、発熱持続等の有害事象が出現し、高齢のため、10.8 Gy で中止された。現在、術後 2 年余り経過したが、再発なく、内科外来に通院中である。

考 察

MALT リンパ腫 (malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue) は、1983 年に Isaacson ら¹により提唱された概念で、粘膜関連リンパ装置 (MALT) のリンパ濾胞の marginal zone の B リンパ球が腫瘍化した低悪性度のリンパ腫で、リンパ組織腫瘍の REAL 分類では節外性 (extranodal) の “marginal zone B-cell lymphoma” と同義に取り扱われている。節外性リンパ腫 (extranodal lymphoma) の好発部位は Waldeyer 輪、胃腸管、皮膚、肺、甲状腺、唾液腺、眼窩で、最近では乳腺、胆嚢、膀胱、腎盂なども報告されている。^{2,3} 節外性リンパ腫の発生には橋本病、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、MCTD (mixed connective tissue disease) 等の自己免疫機序やヘリコバクター胃炎などの感染といった慢性炎症過程が必須条件とされる。^{4,5} MALT リンパ腫の発生機序としては、抗原刺激によりリンパ球に持続的な増殖シグナルが入り、腫瘍化してくると考えられており、慢性炎症を発生母地とすることが多い。^{1,3,6,7} 胸腺 MALT リンパ腫の 15 例を検討した稲垣らによると、縦隔原発の悪性リンパ腫は相対的に稀で、その内訳では Hodgkin リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞性リンパ腫、小児リンパ芽球型リンパ腫で大半を占められ、稀に、低悪性度辺縁帯 B 細胞性リンパ腫が存在するとされる。^{8,9} 本疾患に関する症例報告は非常に稀で、これまでわれわれの検索し得た限り、自験例を含め 27 例にすぎない。稲垣らの集計によると臨床的特徴としては、アジア人に多いとされ、発症年齢は 36~75 歳 (平均 55 歳)、性差は 1:4 と女性に多く、10 例 (66.7%) は無症状で、スクリーニング検査により前縦隔腫瘤を指摘されており、11 例 (73.3%) で Sjögren 症候群 (8 例) を始めとした自己免疫疾患との関連が認められている。⁸ 病理学的特徴として、辺縁帯 (マントル層外層) の B リンパ球由来が強く推測され、中心細胞様細胞 (centrocyte-like cells; CCLs) といわれる腫瘍性 B 細胞集団に取り囲まれた反応性胚中心の形態をとり、ときに形質細胞への分化を示す。また腫瘍細胞が既存の上皮細胞や腺管内に浸潤し、リンパ上

皮瘻 (lympho-epithelial lesion; LEL) を形成する。免疫組織学的に CD20 (+), CD5 (-), CD10 (-), sIgD (-) を示す。予後は比較的良好で、腫瘍は発生臓器に局限する傾向を示し、10 年生存率で約 80% である。Non-Hodgkin リンパ腫の治療法については低悪性度の場合、I 期、II 期では放射線治療が主体であるが、III 期、IV 期では確立した治療法はなく、強力な化学療法を行っても長期予後は必ずしもよくなるため経過観察することが多い。高悪性度群には CHOP (cyclophosphamide, hydrochloro-doxorubicin, oncovin, prednisolone) 等、強力な多剤併用化学療法が試みられている。本疾患の場合まだ症例数が少ないことから確立した治療法はなく、現実的には手術による摘出や放射線治療が主体となっている。なお、本疾患は低悪性度であるが、高悪性度 MALT リンパ腫へ転化し得るとされている。本症例の場合、術前の胸部単純 CT では、胸骨直下に前縦隔ほぼ全体を占拠する腫瘤を認め、辺縁は平滑で内部濃度は均一であった。近接大血管の変形等はみられず、非浸潤性胸腺腫が最も疑われた。組織診断を得る手段として、CT ガイド下経皮針生検と診断的手術が考えられたが、腫瘍容積が大きく、将来、周囲臓器への圧迫を来すおそれもあったため、外科的腫瘤切除を選択した。なお、CT ガイド下経皮針生検により組織診断が得られた場合、手術は行わず、化学療法、放射線治療が選択された可能性がある。年齢では 82 歳と報告中、最高齢で、軽度黄疸を伴う高非抱合型ビリルビン血症の合併をみたが、肝炎ウイルスマーカー、各種自己抗体とも陰性であった (Table 1)。高グロブリン血症、赤沈 117 mm (1 時間値) と異常高値を認め、胸腺 B リンパ球に対する何らかの慢性炎症があったと考えられる。なお、胃生検ではリンパ腫やヘリコバクター胃炎は証明されなかった。また、造血器腫瘍のマーカーとして可溶性インターロイキン 2 受容体 (soluble interleukin-2 receptor) があり、非 Hodgkin リンパ腫で著明な高値を示し、病勢の推移をよく反映して変動することから、治療中のモニタリング、寛解後の再発予知の優れた指標とされる。本症例においては術後約 2 年余り経過したが、最近の内科外来における本症例の血清 sIL-2R では、825~1160 U/ml 前後で推移し、大きな変動はみられていない。本リンパ腫の組織診断には形態学的特徴に加え、リンパ球表面マーカー、cytokeratin、免疫グロブリン軽鎖などの免疫組織化学染色が必要で、これまで慢性炎症を伴った胸腺嚢胞やリンパ球優性型胸腺腫と診断されていた症例のなかに胸腺 MALT リンパ腫がまぎれこんでいる可能性があり、⁸ 今後、症例数の増加も予想される。胸腺 MALT リンパ腫に関与する遺伝子異常の研究や有効な治療戦略の確立等、さらなる症例の蓄積が望まれる。

まとめ

他病治療中，偶然発見された高齢者の胸腺原発 MALT リンパ腫の 1 例を経験し，確定診断において，リンパ球表面マーカーなどの免疫染色が有用であった。

REFERENCES

1. Isaacson PG, Chan JK, Tang C, et al. Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the thymus. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:342-351.
2. 宮原佐弥, 吉田 進, 木村正樹, 他. 粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫の 2 切除例. 竹田総合病院医学雑誌. 2002;28:39-42.
3. 岡部光邦, 稲垣 宏, 栄本忠昭. 腎盂に発生した MALT lymphoma の 1 例. 日本病理学会会誌. 2001;90:267.
4. 伊勢美樹子, 半沢多恵子, 堺田恵美子, 他. 胸腺に原発し, 骨髄浸潤や M 蛋白血症を伴った MALT リンパ腫の一例. 臨床血液. 2000;41:1058.
5. 山本 聡, 向井正也, 後藤明子, 他. MCTD に合併した胸腺原発 MALT リンパ腫により胸腺に血球貪食像を認め血球減少をきたした一例. 臨床血液. 2003;43:391.
6. 林雄一郎, 酒井 優, 松熊 晋, 他. 耳下腺及び胸腺に発生した MALT リンパ腫と考えられた 1 例. 日本病理学会会誌. 2001;90:267.
7. Takagi N, Nakamura S, Yamamoto K, et al. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the thymus of a patient with Sjögren's syndrome. *Cancer.* 1992;69:1347-1355.
8. 稲垣 宏, 栄本忠昭, 中村栄男. 胸腺 MALT リンパ腫. 病理と臨床. 2002;20:602-607.
9. Nakagawa A, Nakamura S, Koshikawa T, et al. Clinicopathologic study of primary mediastinal non-lymphoblastic non-Hodgkin's lymphomas among the Japanese. *Acta Pathol Jpn.* 1993;43:44-54.