

## 胸水貯留を伴った肺原発 MALT リンパ腫の 1 例

徳安宏和<sup>1</sup>・渡部悦子<sup>1</sup>・唐下泰一<sup>1</sup>・  
河崎雄司<sup>1</sup>・前田 亮<sup>2</sup>・磯和理貴<sup>2</sup>

**要旨**—— **背景**. 肺 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫に胸水を伴うことは稀である. **症例**. 症例は HTLV-1 (human T-cell lymphotropic virus type-1) キャリアーの 78 歳男性で, 1998 年の検診で右下肺野に腫瘤影を指摘され気管支鏡検査を施行されたが確定診断が得られず. その後腫瘤影が増大し, 右側胸水が出現したため 2001 年 11 月当科に入院した. 胸水は血性でリンパ球優位な滲出液であった. 診断的治療目的で右中下葉切除術を施行し, 組織の免疫組織学および遺伝子解析による検討で MALT リンパ腫と診断した. 術後化学療法は施行せず経過観察しているが術後 65 ヶ月の現在も再発は認められない. **結論**. MALT リンパ腫の胸水貯留例であっても腫瘍の完全切除例では予後が良好であると考えられた. (肺癌, 2007;47:891-896)

**索引用語**—— MALT リンパ腫, 胸水, HTLV-1 キャリアー

## A Case of MALT Lymphoma with Pleural Effusion

Hirokazu Tokuyasu<sup>1</sup>; Etsuko Watanabe<sup>1</sup>; Hirokazu Touge<sup>1</sup>;  
Yuji Kawasaki<sup>1</sup>; Ryo Maeda<sup>2</sup>; Noritaka Isowa<sup>2</sup>

**ABSTRACT**—— **Background**. We report a rare case of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma accompanied by pleural effusion. **Case**. A 78-year-old man, on human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) carrier, was found to have a nodular lesion in the right lower lung field on a screening chest radiography in 1998. Transbronchial biopsy did not yield a diagnosis. The lesion increased during follow-up, and he was readmitted due to dyspnea on exertion in November 2001. Chest radiography and CT scan showed an ill-defined mass in the right lower lobe with pleural effusion. Pleural puncture revealed bloody, exudative, lymphocytic pleural effusion. The diagnosis obtained after middle and lower bilobectomy was MALT lymphoma by immunohistochemical and gene analysis of tissue specimens. He received no adjuvant chemotherapy and is still alive without recurrence 65 months after the operation. **Conclusion**. Complete resection may improve the outcome of pulmonary MALT lymphoma even if it is accompanied by pleural effusion. (*JJLC*. 2007;47:891-896)

**KEY WORDS**—— MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma, Pleural effusion, HTLV-1 (human T-cell lymphotropic virus type-1) carrier

### はじめに

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫は, 1983 年に Isaacson と Wright により提唱された

low-grade B-cell リンパ腫である.<sup>1</sup> 肺原発性の MALT リンパ腫は比較的稀な疾患であり, 胸水を伴う報告は極めて稀である.

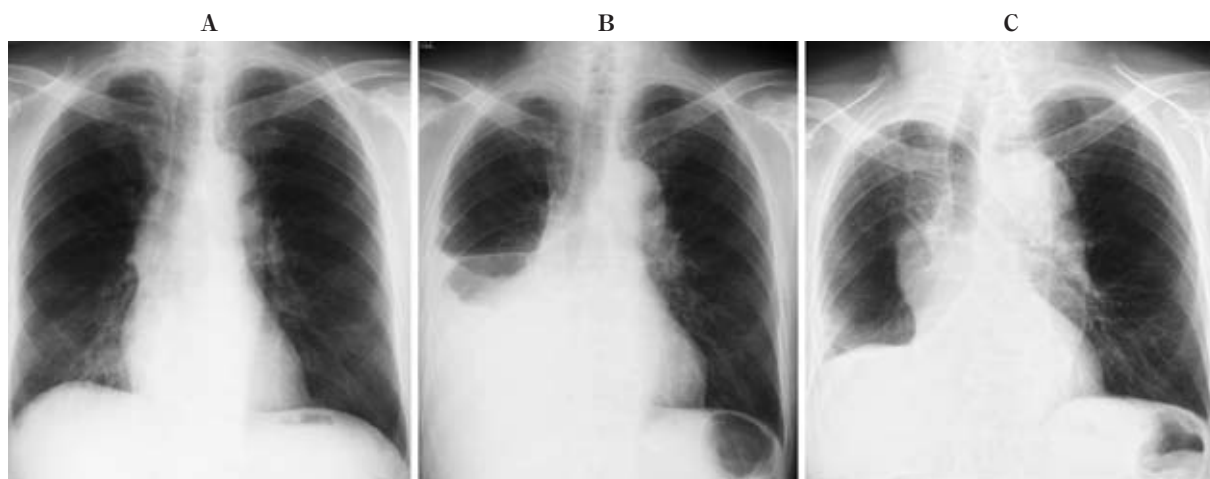
HTLV-1 (human T-cell lymphotropic virus type-1) ウ

松江赤十字病院 <sup>1</sup>呼吸器内科, <sup>2</sup>呼吸器外科.  
別刷請求先: 徳安宏和, 松江赤十字病院呼吸器内科, 〒690-8506  
鳥根県松江市母衣町 200 (e-mail: tokuun3200@yahoo.co.jp).  
Divisions of <sup>1</sup>Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Thoracic Surgery, Matsue  
Red Cross Hospital, Japan.

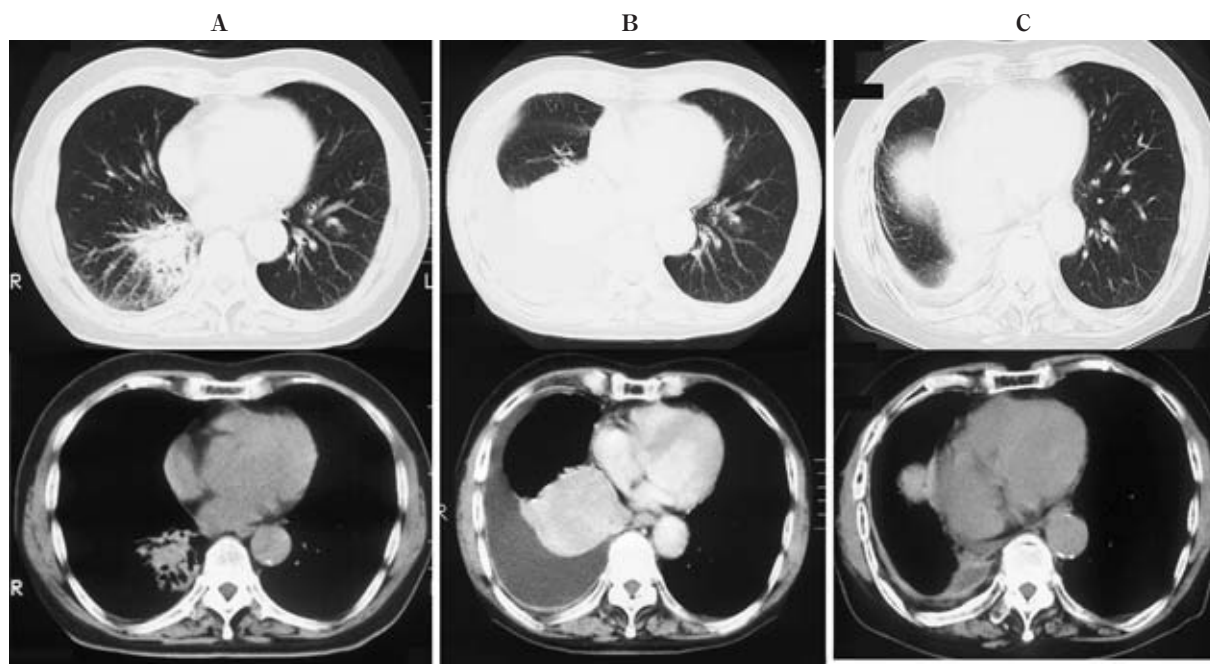
Reprints: Hirokazu Tokuyasu, Division of Respiratory Medicine,  
Matsue Red Cross Hospital, 200 Horomachi, Matsue, Shimane 690-  
8506, Japan (e-mail: tokuun3200@yahoo.co.jp).

Received August 1, 2007; accepted October 11, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society



**Figure 1.** Chest radiographs. **A.** Mass shadow was seen in the right lower lung field (Feb. 1998). **B.** Accumulation of the right-sided pleural effusion (Nov. 2001). **C.** Follow-up chest radiograph 65 months after operation without recurrent pleural effusion (Apr. 2007).



**Figure 2.** Chest CT. **A.** Irregular mass shadow was seen in the right lower lobe (Feb. 1998). **B.** Enlargement of the mass and right-sided pleural effusion (Nov. 2001). **C.** Follow-up CT 65 months after operation without recurrent pleural effusion (Apr. 2007).

イルスは肺局所での慢性炎症を生じさせると推定され、これを母地として肺リンパ腫が発生すると報告されている。<sup>2</sup>

今回、我々はHTLV-1キャリアーで胸水を伴うMALTリンパ腫の切除例を経験した。術後65ヶ月の現在も再発の徴候は認めていない。胸水を伴うMALTリンパ腫であっても腫瘍が完全切除されていれば予後は良好である可能性があり、若干の文献的考察を加えて報告

する。

## 症 例

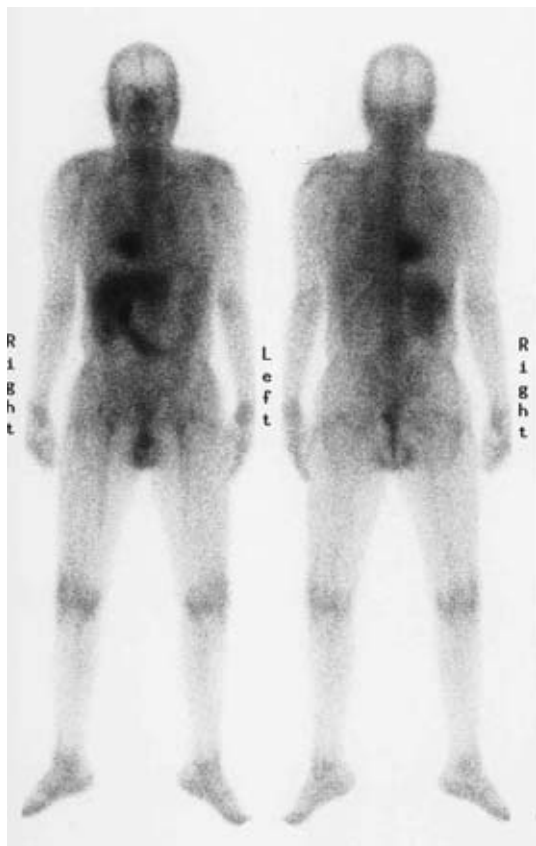
症例：78歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難。

現病歴：1998年1月の検診で右下肺野に異常影を指摘され当科外来を受診し、胸部X線、CT検査で右下葉に境界不明瞭な腫瘍影を認めた (Figure 1A, 2A)。精査目

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

Hematology		Cl	106 mEq/l
WBC	7,600/ $\mu$ l	BS	96 mg/dl
Neut	80%	Serology	
Eos	6%	CRP	0.3 mg/dl
Mono	7%	CEA	2.7 ng/ml
Lymph	5%	CYFRA	3.3 ng/ml
RBC	$348 \times 10^4$ / $\mu$ l	Pro-GRP	17.7 pg/ml
Hb	11.1 g/dl	sIL-2R	754 U/ml
Ht	33.5%	Pleural effusion	
Plt	$27.8 \times 10^4$ / $\mu$ l	Cell populations	
Biochemistry		Lymphocytes	98%
TP	7.0 g/dl	Macrophages	2%
Alb	3.6 g/dl	Neutrophils	0%
AST	28 IU/l	Protein	4.7 g/dl
ALT	21 IU/l	LDH	223 IU/l
LDH	221 IU/l	ADA	30.3 U/l
$\gamma$ -GTP	23 IU/l	Cytology	negative
ALP	343 IU/l	Acid-fast bacilli	(-)
BUN	21.7 mg/dl	Sputum culture	normal flora
Cr	1.2 mg/dl		fungus (-)
Na	140 mEq/l		TB bacilli (-)
K	4.4 mEq/l	Sputum cytology	negative



**Figure 3.**  $^{67}\text{Ga}$ -citrate scintigraphy showed a strong increased uptake in the right lower lung field.

的で1998年2月、1999年12月、2000年6月と経気管支肺生検を施行し、気管支粘膜へのリンパ球浸潤所見を認めたが確定診断を得られなかった。右下葉の腫瘤影は経時的に増大し、1999年12月の胸部CTでは右胸水を少量認めた。2000年11月頃よりHugh-Jones II度の労作時呼吸困難が出現し、胸部X線検査で右胸水の増加を認めるため精査目的で2001年11月入院となった。

既往歴：前立腺癌に対して2001年6月よりbicalutamideを内服中。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：15本/日 $\times$ 43年間。

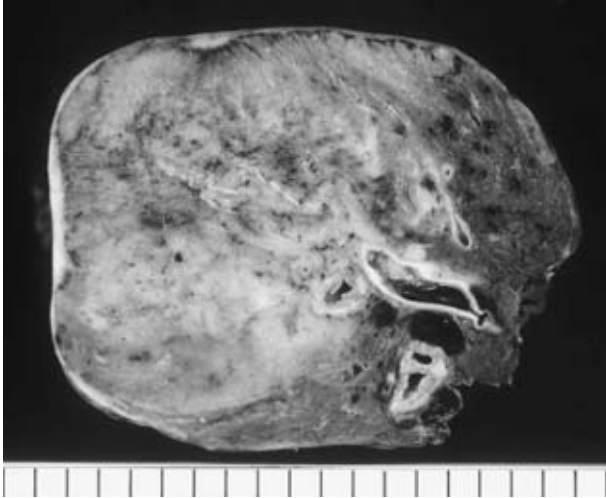
入院時現症：身長165 cm、体重62 kg、体温36.6 $^{\circ}$ C、血圧136/76 mmHg、脈拍74回/分、整。呼吸数19回/分。チアノーゼなし。貧血、黄疸なし。胸部聴診で右肺野で呼吸音の減弱を認めた。心雑音なし。腹部異常なし。表在リンパ節触知せず。神経学的に異常を認めなかった。

入院時検査成績 (Table 1)：軽度の貧血と、Cr上昇が認められた。CEA、CYFRA、Pro-GRPは正常値であったが、sIL-2Rは754 U/mlと高値であった。HTLV-1抗体が陽性であった。

胸部X線写真 (Figure 1B)：右胸水を認めた。

胸部CT (Figure 2B)：右胸水と、右下葉に腫瘤影を認めた。

ガリウムシンチ (Figure 3)：右下肺野に強い集積を認めた。



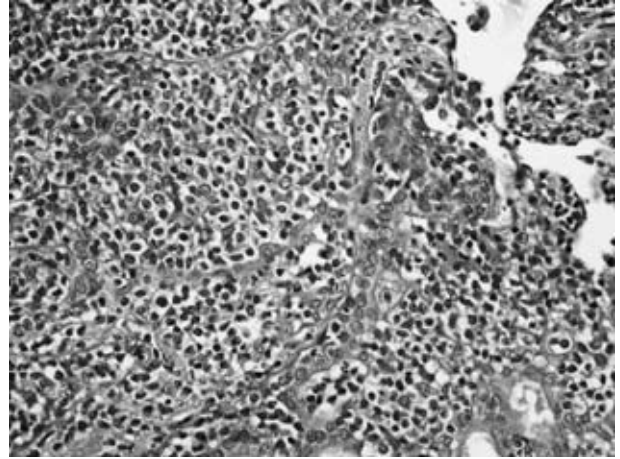
**Figure 4.** Cross-section appearance of the resected lung reveals a grayish-white solid mass.

経過：11月初旬右胸腔穿刺を行い赤褐色調の胸水200 mlを採取した。胸水の細胞分画ではリンパ球優位な滲出液であった。ADAは30.3 U/lと高値であった。細胞診は異型細胞を認めず、細菌学的な検査では有意な菌を認めなかった。経気管支肺生検組織検査で、小型の円形核を有し核形不整に乏しいリンパ球の気管支粘膜への浸潤像が認められたが、確定診断は得られなかった。診断的治療目的で11月下旬右中下葉切除術が施行された。摘出標本 (Figure 4) は8×8×5 cm大で、断面は既存の肺構造を保持した灰白色の肺実質であった。切除肺の病理像 (Figure 5) は小型リンパ球が既存の肺構造を保持しつつびまん性に増殖し、細気管支上皮に浸潤したいわゆるlymphoepithelial lesionを呈する部分も認めた。胸膜浸潤の程度はp2であった。免疫組織化学的染色ではB細胞系のマーカーのCD79a, L-26陽性細胞が、T細胞系マーカーのCD3, UCHL-1陽性細胞より優位に認められた。肺組織を用いたサザンブロット法により免疫グロブリンH鎖JH領域に再構成bandが確認された (Figure 6)。胃内視鏡検査、骨髄穿刺では異常を認めなかった。以上より肺原発のMALTリンパ腫と診断した。術後の化学療法は行わず経過観察としたが術後65ヶ月の現在も再発は認められない (Figure 1C, 2C)。

## 考察

1983年 Issacsonらによって、MALTに由来する低悪性度B細胞性リンパ腫が提唱された。<sup>1</sup> 新WHO分類ではextranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT typeとされ、低悪性度群に限ってMALTリンパ腫としている。<sup>3</sup>

MALTは、肺においては気管支関連リンパ装置 (bron-

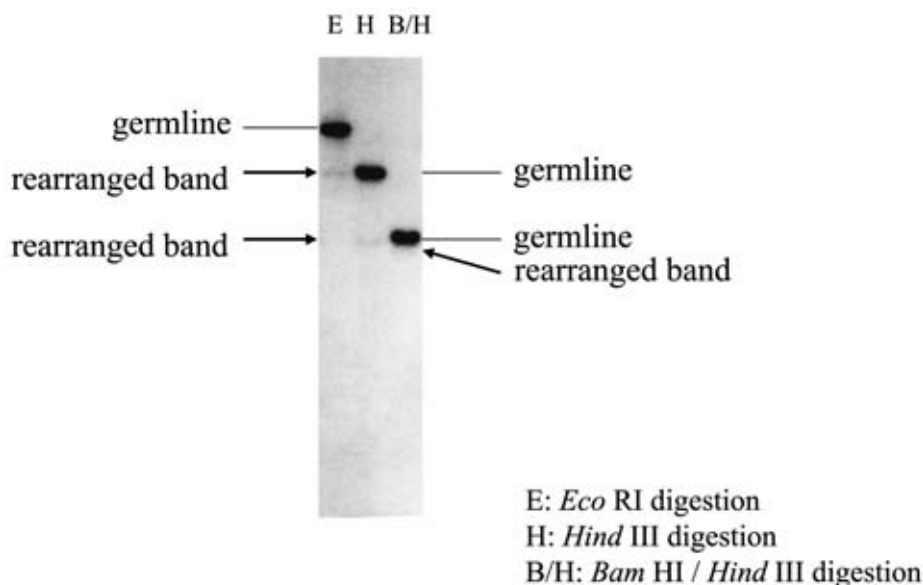


**Figure 5.** Histological findings of the lung at high magnification. Diffuse infiltration of small lymphocytes, so called, “centrocyte-like cell” and “lymphoepithelial lesion” formation of the tumor cells invading to bronchial mucosa (HE×200).

chus associated lymphoid tissue : BALT) と呼ばれ、正常のヒトでは認められず炎症などの病的状態で出現してくるため、acquired MALTともいわれる。<sup>4</sup> 本症例ではHTLV-1抗体が陽性であった。HTLV-1感染では、そのウイルスに直接感染した肺構成細胞での抗原提示と、HTLV-1に対する特異的T細胞の過剰免疫反応が肺局所でおけるとされ、<sup>5,6</sup> 肺で慢性炎症が生じていると推定されている。ShibataらはHTLV-1陽性患者のMALTリンパ腫の性質に類似したマントル細胞リンパ腫を報告し、HTLV-1感染がB細胞性リンパ腫の発生に関与していると推測している。<sup>2</sup> 本症例においてもその機序は不明であるがHTLV-1感染が肺原発のMALTリンパ腫発生に関与した可能性がある。

MALTリンパ腫の胸部CT画像で最もよく報告されるのがair bronchogramやangiogram signを伴う腫瘤か、あるいは斑状のconsolidationであり、<sup>7</sup> MALTリンパ腫において胸水を伴うことは稀とされている。本邦においては上吉原らが1982年から1996年における肺原発MALTリンパ腫の54例の報告をまとめ、胸水を認めたものは3例 (6%)であった。それらの治療内容をみると化学療法が2例、不明が1例であり手術例は認めなかった。<sup>8</sup> MitchellらがMALTリンパ腫の胸膜病変合併例をまとめて報告し、自験例の肺原発のMALTリンパ腫の胸水合併例を1例と、胸膜原発のMALTリンパ腫の胸水合併例3例と、胸水は認めず胸膜播種を認めた肺原発MALTリンパ腫の1例を報告した。<sup>9</sup> 本症例では胸膜播種は認めず、また胸膜浸潤の程度はp2であった。胸水細胞分画でリンパ球が98%を占め、このリンパ球は肺組織





**Figure 6.** Southern blot hybridization analysis of the rearrangement of the immunoglobulin (Ig) heavy chain. Southern blot hybridization analysis of DNA sample from fresh frozen operation specimens using restriction enzymes of *Eco* RI, *Hind* III and *Bam* HI/*Hind* III, demonstrated monoclonal bands (arrows) of the Ig heavy chain joining region. These findings confirmed the monoclonality of the tumor.

でみられた小型リンパ球に類似しており、しかも MALT リンパ腫のあった側のみに胸水が存在したことより MALT リンパ腫に起因した胸水と考えられ、いわゆる pleuritis carcinomatosa の状態であったと考えられた。

肺原発 MALT リンパ腫に対する治療は確立していないが、病変が一側肺に局限する場合外科的切除が第一選択であり、完全切除例の 5 年生存率は 80% 以上と報告されている。<sup>10</sup> また化学療法単独や放射線療法単独での治療奏効例も報告されている。Zinzani らは I 期の肺原発 MALT リンパ腫 12 例における治療成績を報告した。8 例が化学療法のみ、2 例が手術のみ、2 例が手術と補助化学療法の組み合わせで、全例で完全寛解となり、手術療法の 2 例と手術と補助化学療法の 1 例で局所再発を認め、化学療法の有効性を示した。<sup>11</sup> また Tsang らは、I～II 期の MALT リンパ腫 62 例に対する放射線治療成績を報告し、97% で局所コントロールできたとした。この中で、肺原発の MALT リンパ腫に対しては 3 例で化学療法と併用して放射線照射を行い、著効が 1 例、有効が 2 例であった。<sup>12</sup> 切除不能例や不完全切除例では化学療法が選択されるが、切除不能例には CVP 療法 (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) が適切であるとされている。<sup>13</sup> 山下らは MALT リンパ腫に対して CHOP 療法 (cyclophosphamide, adriamycin, oncovin, prednisolone) と CD20 モノクローナル抗体 (rituximab) を加えた併用療法 R-CHOP により著効を得

たと報告している。<sup>14</sup> 胸水貯留例に手術を施行した報告はないが、本症例は肺腫瘍の完全切除後、化学療法は行わず長期生存が得られている。現在再発進行の徴候は認められていないが、引き続き経過観察をしていく予定である。

#### おわりに

HTLV-1 キャリアーで胸水貯留を伴った MALT リンパ腫に対して腫瘍の完全切除術を行い、術後化学療法なしで長期生存を得ている 1 例を経験した。

謝辞：稿を終えるに当たりご助言賜りました当院病理部三浦弘資先生に深甚な謝意を表します。

#### REFERENCES

1. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*. 1983;52:1410-1416.
2. Shibata K, Shimamoto Y, Nakano S, Miyahara M, Nakano H, Yamaguchi M. Mantle cell lymphoma with the features of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in an HTLV-I-seropositive patient. *Ann Hematol*. 1995;70:47-51.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Ad-

- visory Committee meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 1999;17:3835-3849.
4. Liu YX, Ohara N, Yoshino T, Jin GS, Akagi T. Expression of MAdCAM-1 and PNAd in inflammatory and MALT lymphoma tissues of ocular adnexa, thyroid, salivary gland and lung. *J Clin Exp Hematop*. 2004;44:33-37.
  5. 丸山征郎, 森進一郎, 川畑政治, 納 光弘. HTLV-1 Associated Myelopathy (HAM) と non-HAM HTLV-1 Carrier における気管支肺胞症. *日胸疾会誌*. 1992;30:775-779.
  6. 山田佳之, 荻原純一. HTLV-1 感染とアレルギー. 工藤翔二, 土屋了介, 金沢 実, 大田 健, 編集. *Annual Review 呼吸器* 2004. 東京:中外医学社;2004:106-110.
  7. Kinsely BL, Mastey LA, Mergo PJ, Voytovich MC, Zander D, Almasri NM, et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172:1321-1326.
  8. 上吉原光宏, 平井利和, 川島 修, 森下靖雄. 肺原発 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫の 1 手術例—本邦報告例を加えての検討—. *日胸外会誌*. 1997;45:1620-1626.
  9. Mitchell A, Meunier C, Ouellette D, Colby T. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with initial presentation in the pleura. *Chest*. 2006;129:791-794.
  10. Koss MN, Hochholzer L, Nichols PW, Wehunt WD, Lazarus AA. Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of lung: a study of 161 patients. *Hum Pathol*. 1983;14:1024-1038.
  11. Zinzani PL, Tani M, Gabriele A, Poletti V, Stefoni V, Ali-nari L, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type of the lung: single-center experience with 12 patients. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:821-824.
  12. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:1258-1264.
  13. Ahmed S, Siddiqui AK, Rai KR. Low-grade B-cell bronchial associated lymphoid tissue (BALT) lymphoma. *Cancer Invest*. 2002;20:1059-1068.
  14. 山下浩司, 松田万幸, 篠原健次. 同時期に多巣性に粘膜関連 リンパ組織 mucosa associated lymphoid tissue (MALT) に発症したリンパ腫 MALT リンパ腫. *臨牀と研究*. 2006;83:735-738.