

CASE REPORT

多発肺浸潤影を呈した肺原発 MALT リンパ腫の 1 治験例

尾立西市<sup>1</sup>・中西良一<sup>1</sup>・岡 壮一<sup>1</sup>・  
前田 基<sup>1</sup>・久保井礼<sup>1</sup>・松原不二男<sup>2</sup>

A Case of Primary MALT Lymphoma of the Lung Presenting with Multiple Pulmonary Consolidated Shadows

Seiichi Odate<sup>1</sup>; Ryoichi Nakanishi<sup>1</sup>; Soichi Oka<sup>1</sup>;  
Motoi Maeda<sup>1</sup>; Satoshi Kuboi<sup>1</sup>; Fujio Matsubara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Hematology, Shin-Kokura Hospital, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Primary pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type lymphoma is relatively rare. The treatment of primary MALT lymphoma remains controversial. **Case.** A 60-year old man presented with right back pain. A chest radiograph and chest CT showed multiple consolidated shadows in right S<sup>3</sup> and S<sup>8</sup> as well as left S<sup>10</sup>. Transbronchial lung biopsy did not yield a diagnosis. Therefore we performed a video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy of the right lower lobe. As a result of the immunohistochemical examination and gene analysis, MALT lymphoma was diagnosed. Six courses of combination chemotherapy of R-COP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine and prednisolone) resulted in complete response (CR), and the patient has no sign of recurrence at present. **Conclusion.** We report a case of primary multiple MALT lymphoma of the lung which achieved CR by systemic chemotherapy including rituximab.

(JLCC. 2009;49:1032-1037)

**KEY WORDS** — Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, Video-assisted thoracic surgery (VATS), Chemotherapy, Complete response (CR)

Reprints: Ryoichi Nakanishi, Department of Respiratory Medicine, Shin-Kokura Hospital, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations, 1-3-1 Kanada, Kokurakita-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka 803-8505, Japan (e-mail: ryoichi@med.uoeh-u.ac.jp).

Received February 6, 2009; accepted May 12, 2009.

**要旨** — **背景.** 肺原発 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫は比較的稀な疾患であり、未だに確立された治療法はない。今回我々は肺に多発した肺原発 MALT リンパ腫の 1 例を経験したので報告する。**症例.** 60 歳、男性。右背部痛を主訴に来院。胸部 CT 上、右 S<sup>3</sup>, S<sup>8</sup>, 左 S<sup>10</sup> に多発する浸潤影を認めた。気管支鏡検査では確定診断が得られず、胸腔鏡下右肺下葉切除術による切除標本の免疫組織学的検索および遺伝子解析の結

果より、肺 MALT リンパ腫と診断した。R-COP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) 療法を 6 コース施行した結果、画像上 CR を認めた。6 ヶ月経過した現在も再燃の徴候はない。**結論.** 肺に多発した肺原発 MALT リンパ腫に対し、rituximab を含む全身化学療法にて CR を認めた 1 例を報告した。

**索引用語** — 肺原発 MALT リンパ腫, 胸腔鏡下手術, 化学療法, 完全寛解

国家公務員共済組合連合会新小倉病院<sup>1</sup>呼吸器センター, <sup>2</sup>血液内科。

別刷請求先: 中西良一, 国家公務員共済組合連合会新小倉病院

呼吸器センター, 〒803-8505 福岡県北九州市小倉北区金田 1-3-1 (e-mail: ryoichi@med.uoeh-u.ac.jp)。

受付日: 2009 年 2 月 6 日, 採択日: 2009 年 5 月 12 日。

## はじめに

肺原発の悪性リンパ腫の頻度は、肺の全悪性腫瘍の0.5~1%、悪性リンパ腫全体の1%以下と比較的稀である。その中でも肺原発 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫は低悪性度で比較的予後は良好であるが、未だに確立された治療法はない。今回我々は、肺に多発した肺原発 MALT リンパ腫に対して rituximab 併用化学療法で完全寛解 (complete response (CR)) を認めた症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：60 歳，男性。

主訴：右背部痛。

既往歴：58 歳時胃潰瘍。59 歳時前立腺肥大症。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：30 本/日×22 年間。42 歳時より禁煙。

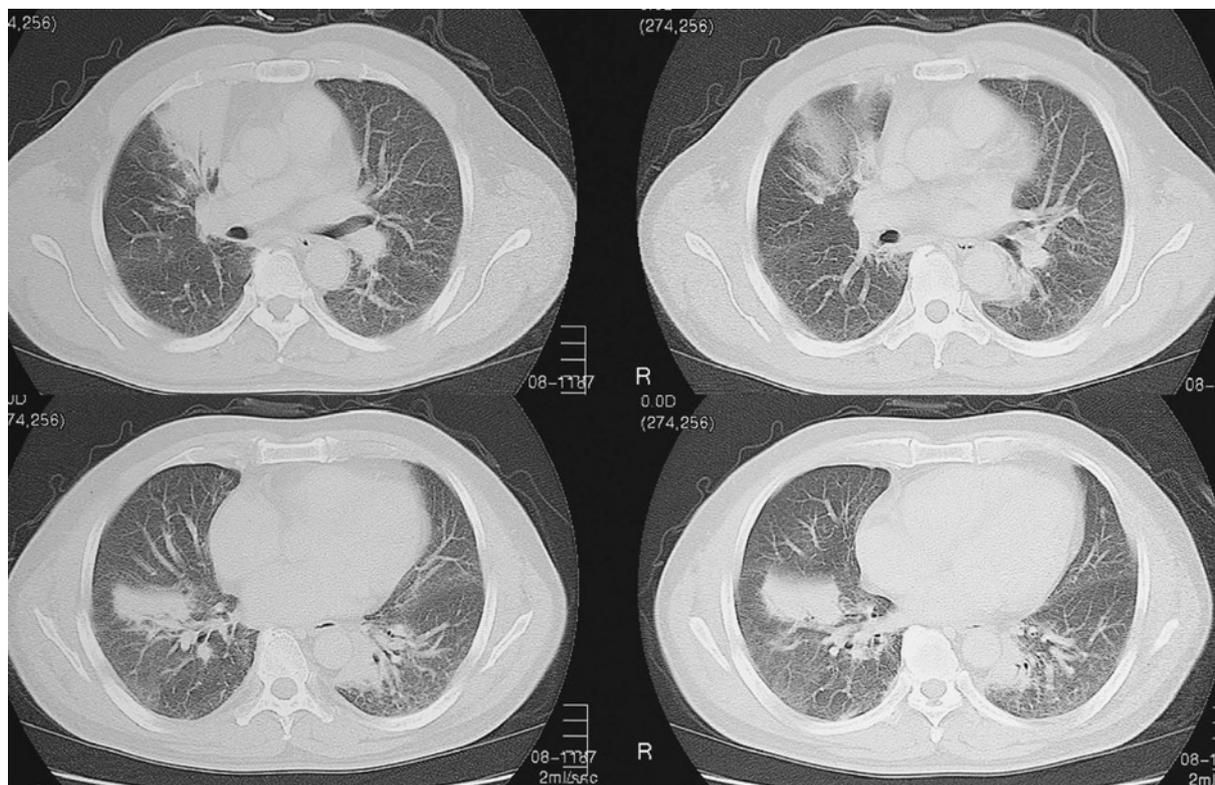
現病歴：2007 年 12 月初めより右背部痛を自覚し近医受診した。胸部 X 線検査で両肺に多発浸潤影を認めたことから肺炎を疑われ、種々の抗生剤 (ceftriaxone, moxifloxacin, clarithromycin) を使用されたが、背部痛は軽快するものの、胸部 X 線や CT 検査において変化を認めず、両肺の多発浸潤影の精査目的で 2008 年 2 月当科紹介

となった。

来院時現症：身長 170 cm，体重 80.5 kg，血圧 104/71 mmHg，脈拍 84 回/分，貧血 (-)，黄疸 (-)，心音，



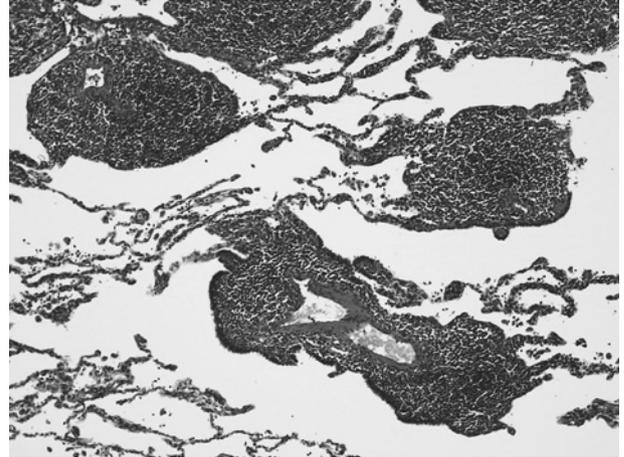
**Figure 1.** A chest radiograph on admission showed consolidated shadows in the right middle, right lower, and left lower lung fields.



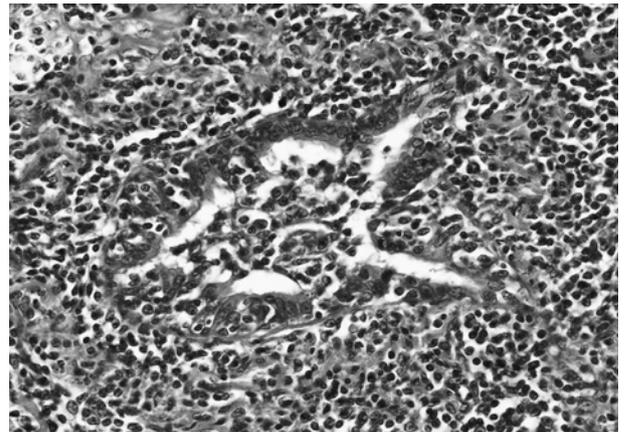
**Figure 2.** Chest CT showed multiple consolidated shadows with air bronchogram in right S<sup>3</sup>, right S<sup>8</sup>, and left S<sup>10</sup>.



**Figure 3.** Macroscopically, the resected tumor was 80×55×20 mm in size. The edge was irregular and the cut surface was whitish.



**Figure 4.** The tumor was composed of a proliferation of medium-sized centrocyte-like cells with mild nuclear atypia. Alveolar architecture and vessels are occasionally preserved in the tumor.



**Figure 5.** Lymphoid cells proliferate and infiltrate in the bronchial mucosa (lymphoepithelial lesion).

呼吸音に異常を認めず、腹部は平坦で、表在リンパ節、甲状腺腫瘍を触知しなかった。肝脾腫を認めなかった。

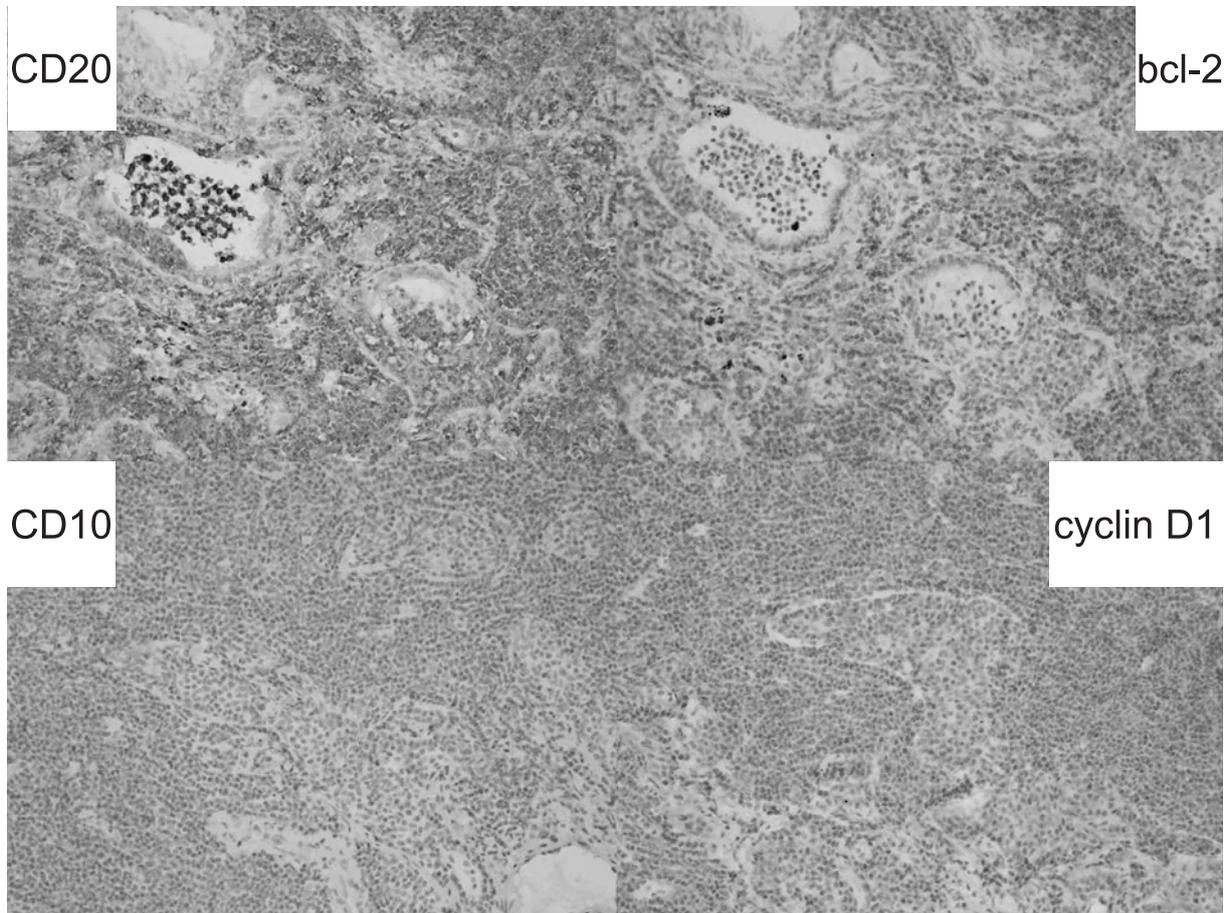
検査所見：血液、生化学、血液ガス分析に異常を認めず、CEA、SCC、CYFRA、Pro-GRP、SLXは正常範囲であったが、sIL-2Rは743 U/mlと高値を示した。

画像所見：胸部単純X線写真上、右中下肺野と左下肺野に浸潤影を認めた (Figure 1)。胸部CTでは、右S<sup>3</sup>、右S<sup>8</sup>、左S<sup>10</sup>にair bronchogramを伴うconsolidationを認めた。胸水は認められず、肺門・縦隔リンパ節の腫大を認めなかった (Figure 2)。腹部CT、頭部MRI、腹部エコー、上部および下部消化管内視鏡検査では異常を認めず、気管支鏡検査においても可視範囲に異常を認めなかったが、右B<sup>8</sup>からの生検ではHE染色において小型の細胞集団の集簇を認め、小細胞癌を否定できない所見であった。これまでの長い臨床経過と合わないため、悪性リンパ腫も疑い免疫染色を行ったところ、CD79aとCD20が陽性であった。

以上の各種検査より悪性リンパ腫を第一に考え、小細胞癌も完全に否定できないため、確定診断をつける目的

で右肺下葉に対する胸腔鏡下手術を施行した。

手術所見：第7肋間前腋窩線に12 mmのポートを挿入し、胸腔鏡を挿入した。癒着はなく、淡血性の胸水を少量認めたが、細胞診は陰性であった。第4肋間中腋窩線に7 cmのミニ開胸を行い、Applied Alexis® Wound Retractor (Applied Medical Resources Corporation, Rancho Santa Margarita, US)を装着して肋間開大は行わなかった。第6肋間聴診三角に5 mmポート、第8肋間前腋窩線に12 mmポートを挿入した。右S<sup>8</sup>を中心に径8 cm程度の弾性硬の腫瘤を認め、肺門まで連続していたため、部分切除は不可能と判断し、胸腔鏡下右肺下葉切除術を施行した。肺門、縦隔リンパ節の腫大は認められなかった。手術時間は3時間43分、出血量は117 mlであった。



**Figure 6.** The lymphoid cells were positive for CD20 and bcl-2, but negative for CD10 and cyclin D1 (immunohistochemical stain).

病理組織学的所見：肉眼所見では右S<sup>8</sup>を中心に80×55×20 mmの境界不明瞭な白色の腫瘤を認めた (Figure 3). 弱拡大像では肺胞や血管構造は保たれており、中型の核異型の乏しいcentrocyte-like cellsが血管周囲の間質に沿って浸潤している像を認めた (Figure 4). 強拡大像では細気管支上皮内にリンパ腫細胞が浸潤しているlymphoepithelial lesionを認めた (Figure 5). 免疫組織学的検査においてCD20(+), bcl-2(+), cyclin D1(-), CD10(-), CD45RO(-)であり (Figure 6), flow cytometry 検査において免疫グロブリン軽鎖はκ型の単クローン性であった. 染色体遺伝子検査を施行したところ, t(11;18)(q21;q21)転座を認め, 融合遺伝子API2-MALT1の発現を認めた. リンパ節には病変を認めなかった.

以上の所見よりMALTリンパ腫と診断した.

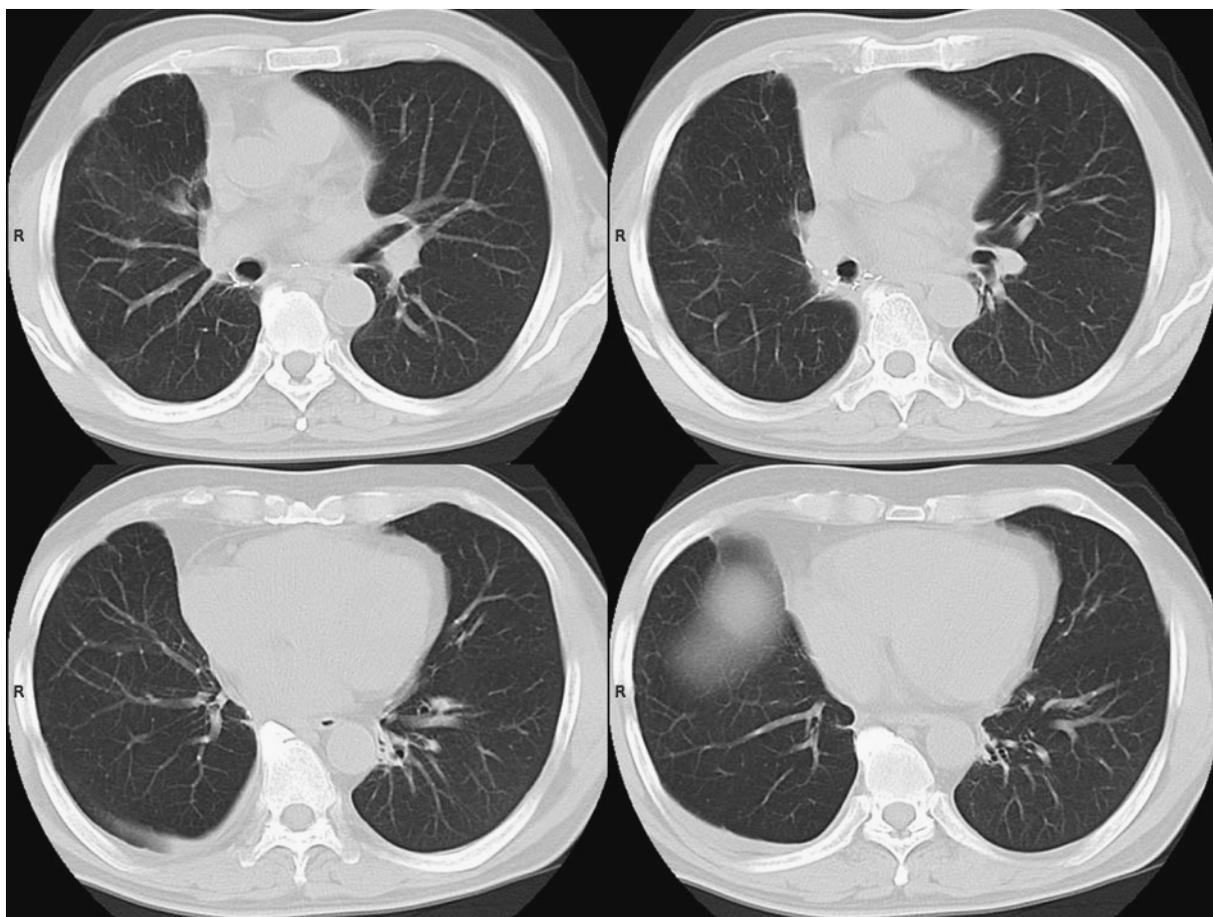
術後経過：術後経過は良好で, 術後1日目に胸腔ドレーンを抜去し, 術後4日目に退院となった.

術後に全身検索を追加した. Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET検査の結果, 右S<sup>3</sup>の病変はstandardized uptake value (SUV) 最大値4.35, 左S<sup>10</sup>の病変はSUV

最大値3.29と異常集積を認め, 他の部位には異常集積を認めなかった. 全身検索の結果, 肺以外に病変が認められなかったことから肺原発MALTリンパ腫, stage IEと診断した. 血液内科においてR-COP (rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, day 1), cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup>, day 2), vincristine (1.4 mg/m<sup>2</sup>, day 2), prednisolone (100 mg/body, day 2~6)) 療法を6クール施行し, 胸部CT上CRを認めた (Figure 7).

## 考 察

MALTリンパ腫は, Isaacsonらによって提唱された悪性リンパ腫であり, MALTに由来する低悪性度の節外性B細胞リンパ腫である. MALTリンパ腫で最も頻度の多い臓器は消化管で50%を占め, そのうちの85%を胃が占める. ついで, 肺(14%), 頭頸部(14%), 眼付属器(12%), 皮膚(11%), 甲状腺(4%), 乳腺(4%)である. なんらかの先行性炎症を基盤として発症することが多く, 胃では*Helicobacter pylori*, 眼では*Chlamydia psittaci*, 腸では*Campylobacter jejuni*, 唾液腺や胸腺病変では



**Figure 7.** Chest CT after right lower lobectomy and 6 cycles of chemotherapy. Multiple consolidated shadows in right S<sup>3</sup> and left S<sup>10</sup> improved.

Sjögren 症候群、甲状腺では橋本病などが病因となることが知られているが、肺 MALT リンパ腫では、はっきりとした因果関係を示す病因は判明していない。<sup>1,2</sup>

肺 MALT リンパ腫は、画像上多彩な所見を示すが、最も多く報告されているのが、胸部 X 線上 air bronchogram を伴う孤立性の結節影や浸潤影である。CT では air bronchogram や angiogram sign を伴う腫瘤かあるいは斑状の consolidation を認めることが多い。<sup>34</sup> 今回の症例でも、両肺に多発する、air bronchogram を伴う浸潤影を認めた。

肺 MALT リンパ腫の病理組織学的特徴は、1) リンパ腫細胞がリンパ濾胞の胚中心に浸潤していること (follicular colonization)、2) リンパ腫細胞が気管支上皮に浸潤し、lymphoepithelial lesion (LEL) を形成していること、3) 小型から中型の不整でやや粗いクロマチンを有する、centrocyte に類似する細胞 (centrocyte-like cells) が増殖していることである。腫瘍細胞は成熟したリンパ球に類似しており、異型性が弱く HE 染色では診断が困難なこともあり、通常の HE 染色だけでなく、免疫組織化学染

色、flow cytometry による表面マーカー検査、補助診断として遺伝子解析が重要である。<sup>5</sup> また、気管支鏡検査からの検体量では、診断に不十分なことが多く、診断には十分な検体量が必要とされる。今回の症例においても、手術によって確定診断がつけられた。腫瘍が肺門側に近く、部分切除が不可能であったため、右肺下葉切除術を施行した。

MALT リンパ腫の特徴的な遺伝子異常として t(11;18)(q21;q21) 転座があり、融合遺伝子 API2-MALT1 を形成し、今回の症例においても認めた。この融合遺伝子は肺 MALT リンパ腫で頻度が高く、約 40% 検出される。MALT リンパ腫は低悪性度リンパ腫であり、緩慢な経過を辿るタイプの腫瘍であるが、MALT リンパ腫から高悪性度のびまん性大細胞型リンパ腫への transformation が時折みられることが知られており、肺リンパ腫の 15% でみられるが、API2-MALT1 を認める場合はその transformation が少ない。<sup>6,7</sup>

肺 MALT リンパ腫の治療に関しては未だ一定の見解が得られていない。病変が一側肺に限局している場合は

外科的治療が第一選択とされていたが、Zinzani らによる 12 例の肺 MALT リンパ腫における治療成績の報告では、4 例外外科的切除を行い、そのうち 3 例で局所再発を認めたと報告したが、予後は良好で 6 年生存率は 100% であった。<sup>8</sup> Ferraro らは 28 例の肺 MALT リンパ腫を含む 48 例の肺リンパ腫の手術成績を報告しており、完全切除とそうでないものを比較しても予後に差はなく、術後補助療法の有無でも予後に差を認めなかった。<sup>9</sup> Cordier らは 51 例の MALT リンパ腫を含む低悪性度リンパ腫 61 例で無治療、外科的切除、化学療法、放射線療法のいずれも予後に差は認められず、5 年生存率は約 90% と良好であったと報告している。<sup>10</sup>

低悪性度のリンパ腫であり、化学療法を行う際には毒性の低いレジメンが勧められる。近年、CD20 に対するモノクローナル抗体である rituximab が有効であることが報告されており、<sup>11</sup> 毒性も低いことから rituximab 併用化学療法が勧められる。肺 MALT リンパ腫に対し、rituximab 併用化学療法が有効性を示す報告は自験例を含め、本邦では 3 例<sup>12,13</sup> であった。海外でも rituximab 併用化学療法の有効性を示す症例報告<sup>14,15</sup> が散見されるものの、肺 MALT リンパ腫の頻度が少ないこともあり、長期的な経過について報告がなく、rituximab の治療効果や長期的な予後について今後の症例の蓄積が必要であると考えられる。今回の症例においては、全身状態良好で、年齢も 60 歳と比較的若いことから、確定診断後に rituximab を含む、R-COP 療法を 6 コース施行し、画像上 CR を認めた。今後、長期的に経過観察を行う予定である。

## 結 語

今回、我々は多発肺浸潤影をきたした肺原発 MALT リンパ腫の 1 例を経験し、rituximab を含む全身化学療法で完全寛解を得た。

## 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. 赤石純子, 小泉 潔, 平井恭二, 原口秀司, 田中茂夫, 川本雅司. 肺原発 MALT lymphoma の 1 例. *肺癌*. 2003;43:41-45.
3. 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.
4. 坂井修二, 添田博康, 志多由孝, 藪内英剛. 肺 MALT リンパ腫の CT 所見. *画像診断*. 2001;21:399-405.
5. 横井豊治, 中村栄男. 肺の MALT リンパ腫 (BALT リンパ腫). *病理と臨床*. 1999;17:154-160.
6. Kobayashi Y, Nakata M, Maekawa M, Takahashi M, Fujii H, Matsuno Y, et al. Detection of t(11; 18) in MALT-type lymphoma with dual-color fluorescence in situ hybridization and reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Diagn Mol Pathol*. 2001;10:207-213.
7. Wannesson L, Cavalli F, Zucca E. Primary pulmonary lymphoma: current status. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2005;6:220-227.
8. Zinzani PL, Tani M, Gabriele A, Poletti V, Stefoni V, Alinari 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.
9. Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, Deschamps C, Allen MS, Piroler PC. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:993-997.
10. Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, Reynaud-Gaubert M, Dietemann-Molard A, Dalphin JC, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest*. 1993;103:201-208.
11. Conconi A, Martinelli G, Thiéblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*. 2003;102:2741-2745.
12. 佐藤未来, 若林 修, 地主英世, 吉田史彰, 岩代 望, 荒谷義和. 6 年間の自然経過を辿る事が可能であった肺原発 MALT リンパ腫の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2008;46:1013-1018.
13. 浅野俊明, 北市正則, 長谷哲成, 中島治典, 安部 崇, 安藤守秀, 他. びまん性小粒状影と貧血を呈した肺原発 MALT リンパ腫の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2006;44:173-177.
14. Chong EA, Svoboda J, Cherian S, Andreadis C, Downs LH, Zhuang H, et al. Regression of pulmonary MALT lymphoma after treatment with rituximab. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:1383-1386.
15. Arkenau HT, Gordon C, Cunningham D, Norman A, Wotherspoon A, Chau I. Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the lung: the Royal Marsden Hospital experience. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:547-550.