

CASE REPORT

胸腺に発生した MALT リンパ腫の 1 切除例

川野亮二¹・儀賀理暁²・長谷川弥子¹・
吉村雪野¹・塙平孝夫³・高尾 匡³

A Resected Case of Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma Arising in the Thymus

Ryoji Kawano¹; Masatoshi Gika²; Yako Hasegawa¹;
Yukino Yoshimura¹; Takao Hanehira³; Tadashi Takao³

¹Department of General Thoracic Surgery, Itabashi Chuo Medical Center, Japan; ²Department of General Thoracic Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, Itabashi Chuo Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Although mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma has recently been understood to occur in various organs, reports on its development in the thymus are limited. **Case.** A 59-year-old man had an abnormal shadow with a maximum dimension of 7.5 cm in the anterior mediastinum, pointed out on a computed tomography (CT) scan. It was well-defined with a homogeneous density, suggesting thymoma, and the patient underwent total thymectomy. The pathological diagnosis was MALT lymphoma of the thymus associated with thymic cyst, showing proliferation of centrocyte-like tumor cells (CCL) which were positive on immunohistochemical staining for anti-CD20 and bcl-2 antibodies and λ-type monoclonality of the immunoglobulin light chain. **Conclusion.** MALT lymphoma is a candidate in the differential diagnosis and treatment of anterior mediastinal lesions.

(JLCC. 2010;50:932-936)

KEY WORDS — Thymus, Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, Anterior mediastinal tumor, Thymectomy

Reprints: Ryoji Kawano, Department of General Thoracic Surgery, Itabashi Chuo Medical Center, 2-12-7 Azusawa, Itabashi-ku, Tokyo 174-0051, Japan.

Received August 26, 2010; accepted November 12, 2010.

要旨 — **背景.** MALT リンパ腫は近年提唱された疾患概念で種々の臓器に発生し得るが、胸腺発生した例はきわめて稀である。 **症例.** 59 歳、男性。健診時の胸部 CT 写真にて最大径 7.5 cm の境界明瞭、内部濃度均一な腫瘤を指摘され、胸腺腫の術前臨床診断のもとに胸腺全摘術を行った。肉眼的に腫瘤は周囲と明瞭に境界される弾性硬の充実性の性状を示し、組織学的には既存の胸腺組織内に小型の centrocyte-like cells (CCL) 細胞の増殖を認

めた。これらの細胞は免疫組織化学的に CD20 抗体、bcl-2 抗体および免疫グロブリン軽鎖の λ 型が陽性であったことから胸腺に発生した MALT リンパ腫（胸腺嚢胞が併存）と診断された。 **結論.** 前縦隔病変の診断および治療は、胸腺に発生する MALT リンパ腫も考慮しておく必要がある。

索引用語 — 胸腺, MALT リンパ腫, 前縦隔腫瘍, 胸腺切除

¹板橋中央総合病院呼吸器外科；²埼玉医科大学総合医療センター呼吸器外科；³板橋中央総合病院呼吸器内科。
別刷請求先：川野亮二，板橋中央総合病院呼吸器外科，〒174-

0051 東京都板橋区小豆沢 2 丁目 12-7.

受付日：2010 年 8 月 26 日，採択日：2010 年 11 月 12 日。

はじめに

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫は粘膜に関連したリンパ組織に発生する節外性のB細胞性リンパ腫で、胸腺に発生することはきわめて稀である。最近われわれは健診で偶然発見された胸腺原発MALTリンパ腫の1切除例を経験したので報告する。

症例

症例：59歳，男性。

主訴：前縦隔異常影。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：54歳の時，前立腺癌にて手術。



Figure 1. A chest CT scan shows a well-circumscribed lesion with a homogeneous density. Adjacent to the right side of the tumor, an area of low attenuation can be seen, suggesting a cystic lesion.

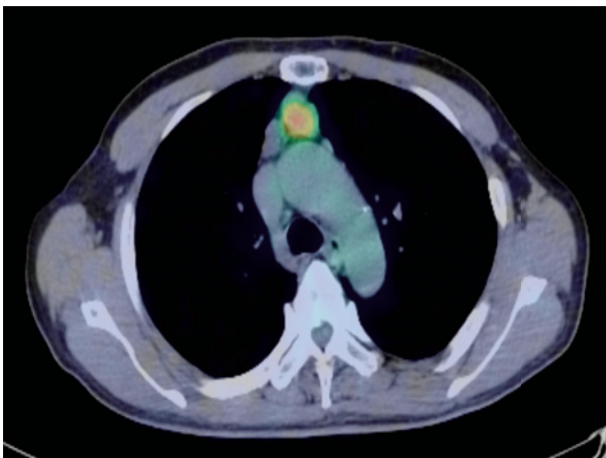


Figure 2. A FDG-PET/CT scan shows marked accumulation of isotopes in the tumor.

喫煙歴：なし。

現病歴：2009年12月人間ドックの健診の際、胸部CT検査で前縦隔の異常影を指摘され、2010年4月当院呼吸器外科に紹介受診となった。

入院時現症：身長163cm，体重59kg，体温36.5℃，血圧116/78mmHg，表在リンパ節は触知せず，呼吸音，心音正常で，その他特記すべき所見はなかった。

入院時検査所見：特記すべき所見なし。

胸部X線写真：両側肺野および縦隔陰影に異常所見なし。

胸部CT (Figure 1)：腫瘍は左腕頭静脈の前壁から心嚢前面に至る大きさ7.5×2.9cmで，軽度の造影効果を示す境界明瞭で辺縁整，一部分葉状で内部濃度均一な所見を示した。また本腫瘍に接して最大径1.5cmの均一で低い内部濃度をもつ類円形腫瘍を認めた。

PET (positron emission tomography)/CT検査 (Figure 2)：本検査では主腫瘍に18F-FDG (fluorodeoxyglucose) PETの集積を認めたが，隣接する嚢胞性腫瘍にはなかった。その他，全身諸臓器に異常集積する部位は認めなかった。病変の最大SUV (standardized uptake value) は5.4を示した。

以上から，臨床的には腫瘍の存在部位や画像所見から非浸潤性胸腺腫に矛盾しない所見と判断し手術を行った。なお術前の生検診断は，腫瘍の播種の問題や画像所見から非浸潤性胸腺腫とみなしたため施行しなかった。

手術所見：胸骨正中切開にてアプローチし縦隔腫瘍を含めた胸腺組織を全摘除した。腫瘍は左腕頭静脈および心嚢に一部接していたが浸潤なく比較的容易に剥離可能であった。

肉眼所見 (Figure 3)：摘出胸腺組織は大きさ13.5×7.5×2.0cmで，固定後剖面像では，腫瘍は大きさ7.5×



Figure 3. A horizontal section of the lesion was found to be an elastic hard, greyish-white well-demarcated mass. Arrows show the margin of the mass.

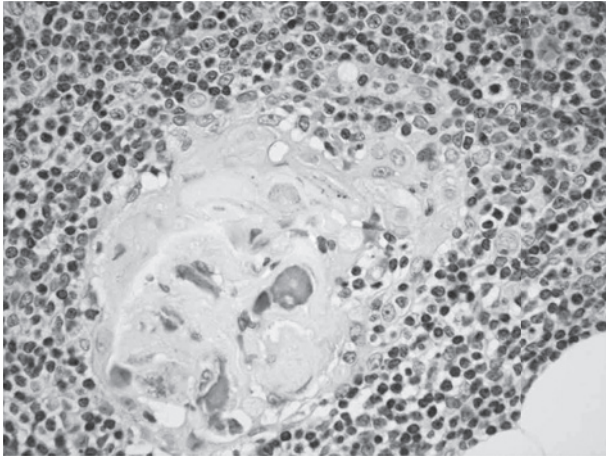


Figure 4. Microscopic findings show the proliferation of small, round cells with low-grade malignant features. This is consistent with the findings of centrocyte-like cells (CCLs) (Hematoxylin-eosin $\times 40$, original magnification). A lymphoepithelial lesion (LEL) can be seen.

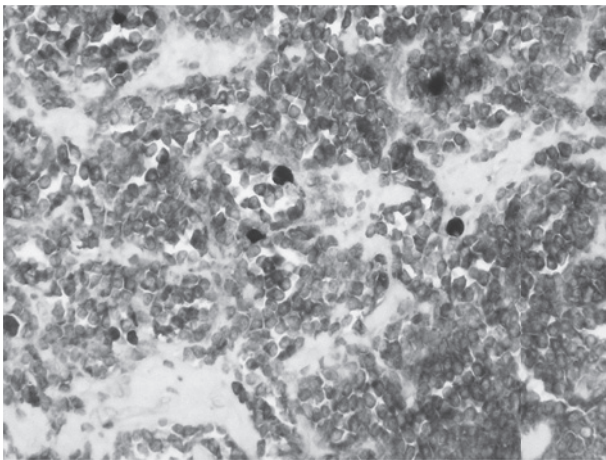


Figure 5. Positive immunoreactivity for CD20 antibody can be seen.

3.5 \times 1.8 cm で境界明瞭な弾性硬の灰白色充実性の所見を示し、これと接するように最大径 1.5 cm の透明な液体を内容物にもつ嚢胞性病変を認めた。

組織学および免疫組織化学的所見：正常の胸腺構造は失われ、小型のリンパ球様細胞が不明瞭な結節状構造を形成しつつ増殖する所見を認めた。これらのリンパ球様細胞は核にくびれをもち不整で時に明るい細胞質をもつことから centrocyte-like cells (CCL) 細胞とみなされ、残存した胸腺の上皮組織内には CCL 細胞の浸潤が確認された (Figure 4)。免疫組織化学的所見では、これらの CCL 細胞は CD20 抗体 (Figure 5)、bcl-2 抗体に陽性所見を示し、免疫グロブリン軽鎖の λ 型陽性の monoclonality

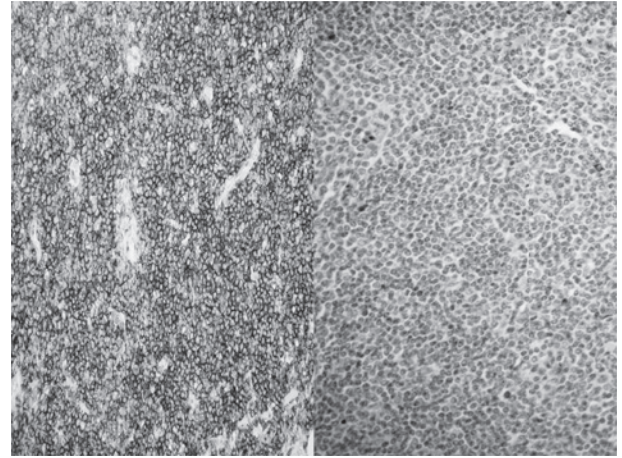


Figure 6. Immunohistochemical findings showed positive immunoreactivity for λ -type (right side), and negative for κ -type (left side) of immunoglobulin light chain antibodies.

が確認された (Figure 6)。なお、CD5, CD10, bcl-6, cyclin D1, Ki-67, κ 鎖の免疫染色結果は陰性であった (Figure 6)。一方、主腫瘍と隣接した嚢胞性病変は内腔面が一層の線毛上皮細胞に被覆される所見を示したことから胸腺嚢胞と診断された。

以上の所見から本腫瘍は胸腺原発の MALT リンパ腫と診断され、同時に胸腺嚢胞を伴った。

術後経過：術後経過は良好で術後第 7 病日に退院となった。なお、病理組織学的検討後に本腫瘍と診断されたため、腫瘍摘出後に採血を行い特異的所見を精査したが、異常は認めなかった (IgG 1239 mg/dl, IgA 164 mg/dl, IgM 65 mg/dl, リウマチ因子 7.7 IU/ml, 可溶性 IL2 レセプター抗体 380 U/ml, 抗 SS-A 抗体陰性, 抗 SS-B 抗体陰性, 抗アセチルコリンレセプター抗体 0.2 nmol/l, 抗核抗体陰性)。

考 察

MALT リンパ腫は節外性のリンパ腫に相当し、Waldenstrom 輪、胃腸管、肺、甲状腺、皮膚、唾液腺などに好発する低悪性度の B リンパ球系の腫瘍である。¹ この MALT リンパ腫が胸腺組織に発生することが初めて報告されたのは最近であり、頻度もきわめて稀である。² 稲垣ら^{1,3} による胸腺発生 MALT リンパ腫の集計結果では、好発年齢は 40~60 歳で男女比は 1:4 と女性が多く、欧米人と比較してアジア人の頻度が圧倒的に高いという特徴をもつ。MALT リンパ腫の発生機序は抗原による何らかの持続的な刺激が腫瘍発生に関与するとされており、これを支持するように自己免疫疾患ならびにヘリコバクター胃炎などの慢性炎症性疾患を合併する頻度が高い。特に胸腺発生例では自己免疫疾患との関連が注目さ

れており、その合併頻度は70%以上と高率で、中でもシェーグレン症候群をもつ率が圧倒的に高い。^{1,3,5} 一方、悪性リンパ腫の発生リスクからみるとシェーグレン症候群をもつ患者では約40倍と高くなることが報告されていることから、⁶ 両疾患の間に何らかの関連性があることが推測されている。本症例では術前の臨床所見や腫瘍切除後の血液検査でも自己免疫性疾患を示唆する臨床所見はなかった。

最近、MALTリンパ腫の約30%でAPI2/MALT1キメラ遺伝子が認められることが報告され、^{7,8} 発生する臓器によってその陽性率が異なることが報告されている。興味深いことに胸腺発生例ではその発現は確認されず、他部位に発生するMALTリンパ腫とは異なる特徴をもつ。³

本腫瘍のCT所見は、周囲との境界が明瞭で内部濃度が比較的均一であることから前縦隔に好発する胸腺腫などとの鑑別が難しい。しかしながら、本腫瘍は嚢胞形成し易い特徴をもつことが指摘されており、興味深いことにこの嚢胞は画像的あるいは肉眼的に嚢胞を確認できない場合でも組織学的に認めることが多いとされ、^{1,3,9} 腫瘍の進展過程で形成あるいは増大してくると推測されている。一方、本症例では組織学的に腫瘍の嚢胞化を確認することができずこの特徴的所見に欠けたが、MALTリンパ腫と隣接する領域には胸腺嚢胞を認めた。腫瘍と連続性をもたないことから偶然に存在する別病変と判断されるが、両病変が共存した報告例は検索した限り認めない。

本症例では病変の生物学的態度ならびに全身精査のためのPET/CT検査を行ったが、低悪性度とされるMALTリンパ腫に集積を認めた。現在までに胸腺発生したMALTリンパ腫にPET/CTが施行され18F-FDGの集積を示した報告はなく、全身疾患となり得るMALTリンパ腫の局所病変を特定する上で本検査が有用である可能性が示唆された。一般に18F-FDG PETの集積する程度は悪性リンパ腫の組織学的タイプによって異なる。MALTリンパ腫を含む低悪性度リンパ腫では18F-FDG PETは中等度の感度を示し、つよい18F-FDG集積部位が出現した場合にはより悪性度が増した結果であるとの認識が必要とされる。¹⁰

本腫瘍の治療は悪性リンパ腫の一種であることから全身化学療法や放射線療法などの保存的治療が原則と考えられる。しかしながら、腫瘍の発生する部位の特殊性(生検診断が比較的困難な前縦隔部)や、前縦隔腫瘍の中で最も一般的な胸腺腫との画像上の相違が少なく生検に至る例が少ないこと、また少量の検体情報からの組織診断が難しいことなどから外科切除後に初めて診断されることが大半である。以上のような理由から内科的治療単独

で行われることはむしろ少数である。一方、本腫瘍に対する外科治療の意義は明らかになっていないが、少なくとも現在までの外科治療を含む治療成績は良好で10年生存率も約80%とされ、^{1,3,5} また外科治療単独であっても再発を来す場合はほとんどないとされている。したがって、何らかの方法で本腫瘍の確定診断がついた場合であっても、完全切除が可能と判断される場合には外科治療も治療選択肢の一つとして考える必要がある。

結 語

胸腺に発生したきわめて稀なMALTリンパ腫の1切除例を報告した。本症例は前述した典型的な胸腺MALTリンパ腫の臨床的特徴に乏しかったが、前縦隔腫瘍を指摘された場合には胸腺に発生したMALTリンパ腫を鑑別診断の一つとして挙げる必要がある。

謝辞：本症例の病理学的検討は、板橋中央臨床検査研究所病理部の山本泰一先生、関東中央病院病理科の岡輝明先生にご指導頂き深謝致します。

REFERENCES

1. 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.
2. Isaacson PG, Chan JK, Tang C, Addis BJ. Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the thymus. A thymic lymphoma mimicking myoepithelial sialadenitis. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:342-351.
3. Inagaki H, Chan JK, Ng JW, Okabe M, Yoshino T, Okamoto M, et al. Primary thymic extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type exhibits distinctive clinicopathological and molecular features. *Am J Pathol.* 2002;160:1435-1443.
4. Shimizu K, Ishii G, Nagai K, Yokose T, Ishizawa K, Tamaru J, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) in the thymus: report of four cases. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35:412-416.
5. Sunohara M, Hara K, Osamura K, Tashiro N, Shibuya H, Nakahara K, et al. Mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the thymus with trisomy 18. *Intern Med.* 2009;48:2025-2032.
6. 菅井 進, 正木康史. 悪性リンパ腫とシェーグレン症候群. リウマチ科. 2002;28:366-373.
7. Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, Stefanova-Ouzounova M, Hernandez JM, Hossfeld DK, et al. The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood.* 1999;93:3601-3609.
8. Akagi T, Motegi M, Tamura A, Suzuki R, Hosokawa Y, Suzuki H, et al. A novel gene, MALT1 at 18q21, is involved in t(11;18)(q21;q21) found in low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Oncogene.*

- 1999;18:5785-5794.
9. Yi JG, Kim DH, Choi CS. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) arising in the thymus: radiologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:899-900.
 10. Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer.* 2006;107:175-183.