

CASE REPORT

経気管支肺生検で診断し、マクログロブリン血症を呈した肺 MALT リンパ腫の 1 例

三枝美香<sup>1</sup>・吉岡弘鎮<sup>1</sup>・伊賀知也<sup>1</sup>・岩破将博<sup>1</sup>・伊藤明広<sup>1</sup>・石田 直<sup>1</sup>

A Case of Pulmonary MALT Lymphoma with Macroglobulinemia Diagnosed by Transbronchial Lung Biopsy

Mika Saigusai<sup>1</sup>; Hiroshige Yoshioka<sup>1</sup>; Chiya Iga<sup>1</sup>; Masahiro Iwasaku<sup>1</sup>; Akihiro Ito<sup>1</sup>; Tadashi Ishida<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** We report a case of MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma that presented with macroglobulinemia, and which was diagnosed by bronchoscopy. **Case.** A 68-year-old man went to his primary care physician, and a chest X-ray film showed an abnormal shadow, at a medical checkup 7 years before his first visit to our hospital. His physician advised him to return for follow-up, but he did not, because he had no symptoms at that time. Three months before his first visit to our hospital, he felt exertional dyspnea, and, 1 month before, he developed a productive cough. He was admitted because of hypoxemia, and his chest X-ray film demonstrated right pleural effusion and bilateral consolidated areas. Many atypical lymphocytes, differentiating into plasma-like cells, were identified on blood and pleural effusion examinations. He was given a diagnosis of having MALT lymphoma on the basis of lung biopsy tissue specimen results t(11;18)(q21;q21) obtained by bronchoscopy. He responded very well to plasmapheresis and chemotherapy. **Conclusion.** Most MALT lymphomas develop in the gastrointestinal tract, but in some cases it develops in the lung and progresses slowly. Furthermore, pulmonary MALT lymphoma presenting with macroglobulinemia is rare.

(JLCC. 2011;51:16-22)

**KEY WORDS** — Pulmonary MALT lymphoma, Macroglobulinemia

Reprints: Hiroshige Yoshioka, Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital, 1-1-1 Miwa, Kurashiki-shi, Okayama 710-8602, Japan (e-mail: hirotin@kchnet.or.jp).

Received March 11, 2010; accepted December 2, 2010.

**要旨** — **背景.** 経気管支肺生検で診断し、マクログロブリン血症を呈した MALT リンパ腫の 1 例を報告する。**症例.** 症例は 68 歳男性. 入院 7 年前に会社の健診で胸部異常影を指摘され、近医へ通院していたが、著変ないため 1 年で自己中断した. 入院 3 か月前より労作時呼吸困難, 入院 1 か月前より咳・痰を自覚し, 当科外来を受診. 低酸素血症および胸部 X 線写真上, 右胸水貯留, 両側浸潤影を認め, 同日入院となった. 末梢血および胸水中に形質細胞様に分化した異型なリンパ球を多数認めた. 気

管支鏡検査を施行し, 肺の生検組織で t(11;18)(q21;q21) の染色体異常を認め, MALT リンパ腫と診断した. 血漿交換および化学療法を施行し, 治療効果を認めた.**結論.** MALT リンパ腫は消化管に発症することが多いが, 時に, 緩徐進行性に肺に発症し, さらに, マクログロブリン血症を呈することは稀である.

**索引用語** — 肺 MALT リンパ腫, マクログロブリン血症

<sup>1</sup>倉敷中央病院呼吸器内科.  
別刷請求先: 吉岡弘鎮, 倉敷中央病院呼吸器内科, 〒710-8602

岡山県倉敷市美和 1-1-1 (e-mail: hirotin@kchnet.or.jp).  
受付日: 2010 年 3 月 11 日, 採択日: 2010 年 12 月 2 日.

## はじめに

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫とは、粘膜とリンパ球の複合組織である MALT から発生する B 細胞性リンパ性腫瘍で、一般的に緩徐進行性で予後良好である。肺 MALT リンパ腫では、症状を呈することが少なく、肺癌と間違われる症例も少なくないため、確定診断は経気管支肺生検や骨髄生検による免疫組織診断に加え、染色体検査で行う。

マクログロブリン血症は、リンパ増殖性疾患や形質細胞疾患における IgM の過剰産生によって生じる病態である。単クローン性ガンマグロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance ; MGUS), 慢性リンパ球性白血病, 原発性アミロイドーシス, 原発性マクログロブリン血症などで生じるが, MALT リンパ腫でマクログロブリン血症を呈することは稀である。

今回我々は、経気管支肺生検が診断に有用であった、マクログロブリン血症を呈した MALT リンパ腫の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症例

症例：68 歳男性。

主訴：労作時呼吸困難、咳嗽、喀痰。

現病歴：入院 7 年前に会社の健診で胸部異常影を指摘され、近医で胸部 CT を施行し 1 年間経過観察されたが、変化がなかったため自己判断で通院を中止した。入院 3

か月前より労作時呼吸困難を自覚し、入院 1 か月前より咳嗽、喀痰が出現したため当科外来を受診した。胸部 X 線写真で右胸水貯留および両側浸潤影を認め、精査治療目的に入院となった。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴 1 日 30 本 10 年間 (18~28 歳)、アレルギーなし。

入院時現症：身長 175.0 cm, 体重 65 kg, 血圧 121/87 mmHg, 脈拍 87/分, 整, 体温 36.1°C。意識清明。眼瞼結膜に貧血なし, 充血なし。眼球結膜に黄疸なし。表在リンパ節を触知せず。甲状腺腫大なし。心音純。両側下肺野に coarse crackles を聴取。右下肺野では呼吸音が減弱。腹部は平坦, 軟, 圧痛なし。

入院時検査成績 (Table 1a, 1b) : 白血球分画で plasma-like cells の出現を認め、赤血球の連鎖形成も認められた。生化学検査では、血清総蛋白とアルブミンの分離、ZTT 低値, Ca 値の上昇を認めた。また、免疫学的検査では IgM 著明高値および IgG 低値を示した。尿検査では、尿蛋白および M 蛋白の出現を認めた。

入院時画像所見 (Figure 1a, 1b, 1c) : 胸部 X 線写真では、両側浸潤影および右胸水貯留を認めた。胸部単純 CT 写真では、右上葉, 中葉, 左上葉に air-bronchogram を伴う浸潤影およびその周囲のスリガラス影を認め、縦隔の左側偏位を認めた。縦隔リンパ節の腫大を認めた。入院 7 年前の前医の CT 写真では右上葉および中葉のみ

Table 1a. Laboratory Data on Admission

<Biochemistry>		<Hematology>		<Tumor markers>	
CRP	2.48 mg/dl	RBC	3.89 × 10 <sup>6</sup> /μl	CEA	2.1 ng/ml
TP	9.8 g/dl	Ht	38.1%	CA19-9	124.4 U/ml
Alb	2.4 g/dl	Hb	12.7 g/dl	SCC	0.8 ng/ml
ZTT	0.5 KU	WBC	8000/μl	NSE	12.0 ng/ml
ChE	130 IU/l	Seg	46.0%	CYFRA	4.2 ng/ml
T-Bil	0.3 mg/dl	Band	3.0%	SLX	68 U/ml
AST	21 IU/l	Lymph	34.0%	ProGRP	29.0 pg/ml
ALT	6 IU/l	Mono	14.0%		
LDH	268 IU/l	Blast	0.0%	sIL-2R	2863 U/ml
γ-GTP	11 IU/l	Plasma-like cells	3.0%		
UA	8.3 mg/dl	Rouleaux formation	(+)	PTHrP	<1.0 pmol/l
Cr	1.03 mg/dl	PLT	21.6 × 10 <sup>4</sup> /μl		
BUN	16 mg/dl			<Immunology>	
		<Coagulation>		IgG	533 mg/dl
Na	134 mEq/l	APTT	40.4 sec	IgA	113.4 mg/dl
K	4.5 mEq/l	PT	14.8 sec	IgM	5759.8 mg/dl
Cl	101 mEq/l	PT-INR	1.17		
Ca	11.2 mg/dl (corrected for albumin level)	Fibrinogen	397.0 mg/dl		
		FDPE	34.0 ng/ml		
		D-dimer	0.3 μg/ml		

**Table 1b.** Laboratory Data on Admission

[Urine]		[Fractionation of serum protein]		[Fractionation of urinary protein]	
pH	5.5	TP	9.1 g/dl	TP	0.62 g/l
Protein	(2+)	EP		EP	
Sugar	(-)	Alb	35.0%	Alb	11.7%
WBC	(-)	$\alpha$ 1-G	2.3%	$\alpha$ 1-G	2.4%
Occult blood	(-)	$\alpha$ 2-G	6.3%	$\alpha$ 2-G	4.4%
		$\beta$ -G	4.8%	$\beta$ -G	1.4%
		$\gamma$ -G	0.7%	$\gamma$ -G	1.7%
		M protein	46.8%	M protein (BJP- $\kappa$ )	58.4%
		$\gamma$ -GM band	4.1%	M protein (IgM- $\kappa$ )	18.5%
				Cathode side $\gamma$ -G	1.5%

**Table 1c.** Laboratory Data on Admission

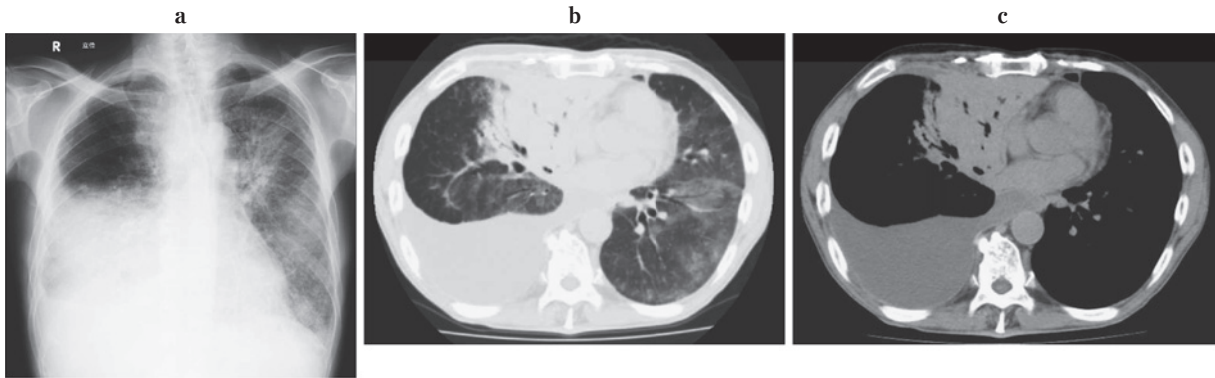
[Pleural effusion]		[Bone marrow aspiration]	
Orange-red, cloudy, exudative		CD2	36%
WBC	9100/ $\mu$ l	CD3	32%
Seg	2.0%	CD4	17%
Band	0.0%	CD8	16%
Lymph	38.0%	CD56	(-)
Plasma-like cells	52.0%	CD10 (J5)	(-)
Cytology: class IV		CD19	58%
		CD20	53%
		HLA-DR	72%
		CD138	19%
		CD38	WEAK+
		<Karyotype>	
			46, XY, t(11;18)(q21;q21)

に浸潤影を認めていた (Figure 2).

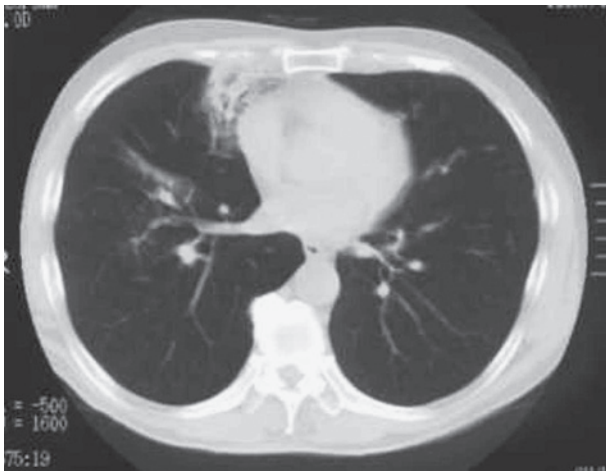
入院後経過：右胸水検査を施行し，plasma-like cells を認め，細胞診は class IV であった (Figure 3)。血液および胸水で plasma-like cells を認めることから，lymphoplasmacytic lymphoma を疑い，骨髓穿刺を施行した。骨髓穿刺では CD19 と CD20 が陽性の B 細胞の増殖を認めた。染色体検査 (PCR 法) では，t(11;18)(q21;q21) の染色体異常を認めた (Table 1c)。肺病変の診断目的に気管支鏡検査を施行。肉眼的には，右上葉気管支の粘膜浮腫および小隆起を認めた。右 B<sup>5</sup> で気管支肺胞洗浄を施

行したが，回収不良で十分な検査が行えなかった。左 B<sup>1</sup> で施行した経気管支肺生検では，気管支粘膜に中心細胞様細胞 (centrocyte-like cell) や形質細胞，形質細胞様のリンパ球の浸潤があり，気管支上皮に lymphoepithelial lesion の形成を認めた (Figure 4)。特殊染色では CD20，CD79a，CD38，IgM が陽性であり，IgM 陽性の B 細胞性腫瘍と考えられた。CD3，CD10，CD5，cyclin D1，CD23，IgG は陰性， $\kappa$ ， $\lambda$  は判別不能であった。肺生検組織の染色体検査でも 46，XY，t(11;18)(q21;q21) の染色体異常を認め，MALT リンパ腫と確定診断に至った。PET-CT では両肺の多発病変を認め，縦隔内に FDG 高集積を伴う複数のリンパ節を認めた。脾臓への FDG 集積がびまん性に亢進し，脾臓への浸潤と考えられた。骨病変は認められなかった。以上より臨床病期 IVA，IPI (International Prognostic Index) 4 点と判断した。また，血液検査での IgM 著明高値および IgG 低値，赤血球の連鎖形成からマクログロブリン血症および過粘稠症候群を合併していると診断した。

血液内科へ転科し，治療開始となった。過粘稠症候群改善目的に血漿交換を施行し，その翌日から CHOP 療法 [vincristine (1.4 mg/m<sup>2</sup>, day 1), cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup>, day 1), doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>, day 1), prednisolone (100 mg/body, day 1~5)] で開始とした。血漿交換により IgM 値は 5868.5 mg/dl から 2083.4 mg/dl へ低下を認めたものの，その後は上昇傾向であり，CHOP 療法開始 22 日目には 4640.7 mg/dl と再上昇していた。また，血液中の plasma-like cells の増加および胸部 X 線



**Figure 1.** A chest X-ray film (a) and CT scans (b, c) on admission. The chest X-ray film shows bilateral infiltration and right pleural effusion. The CT scans show bilateral ground-glass opacities, consolidation in the right middle lobe, and right pleural effusion.

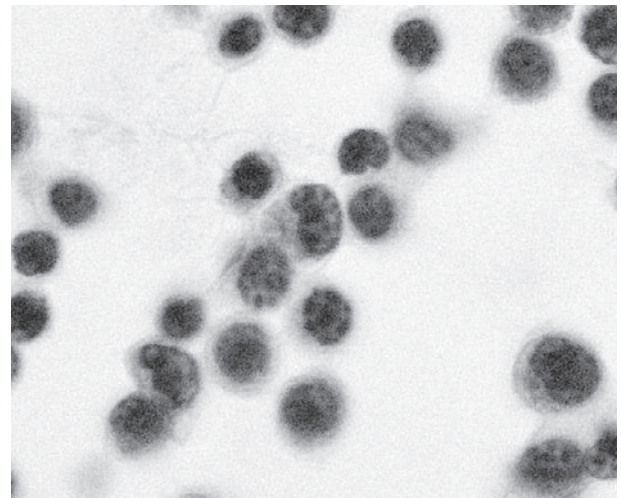


**Figure 2.** A CT scan in January 2001 shows consolidation in the right middle lobe.

写真上右胸水の増加を認めたため、CHOP 療法は効果不十分と判定した。

二次治療として、EPOCH 療法〔etoposide (50 mg/m<sup>2</sup>, day 1~4), vincristine (0.4 mg/m<sup>2</sup>, day 1~4), doxorubicin (10 mg/m<sup>2</sup>, day 1~4), cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup>, day 6), prednisolone (60 mg/body, day 1~5) を開始した。効果判定の胸部 CT では、両肺の多発性病変は縮小し、肺野全体のスリガラス陰影も改善を認めた。縦隔リンパ節はやや縮小し、脾臓もやや縮小していた。EPOCH 療法は有効と判定し、CD20 陽性であることから 2 コース目より rituximab 療法 (375 mg/m<sup>2</sup>) を追加し、EPOCH 療法 2 コース、rituximab 療法 4 コース施行し、経過良好で退院となった。

退院前の血液検査でも IgM 3217.9 mg/dl, sIL-2R 1419 U/ml と低下を認めたことから EPOCH 療法および rituximab 療法で原疾患は抑えられていると考えられた



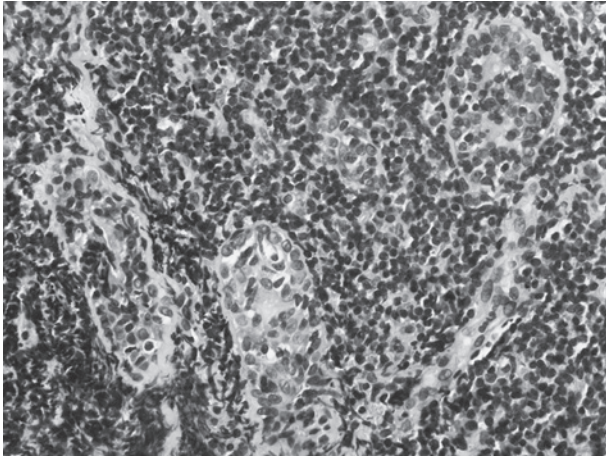
**Figure 3.** Pleural effusion fluid cytology shows many small lymphocytes and plasma cells, in addition to mesothelial cells (hematoxylin-eosin stain, ×400).

(Figure 5).

## 考 察

本症例は、マクログロブリン血症を認め、経気管支肺生検で診断に至った MALT リンパ腫の 1 例である。リンパ腫の確定診断を行う際、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いとされるが、肺生検組織の一部を凍結保存することで免疫組織染色および遺伝子検査を行い、確定診断に至った。また、マクログロブリン血症を呈する MALT リンパ腫は稀であるが、長年の経過を経て進展し骨髄浸潤を来したためと推察された。

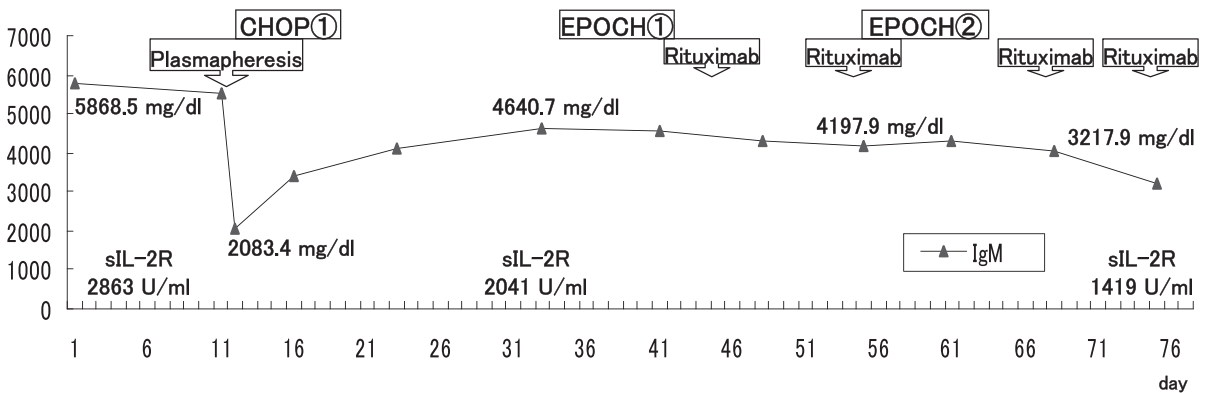
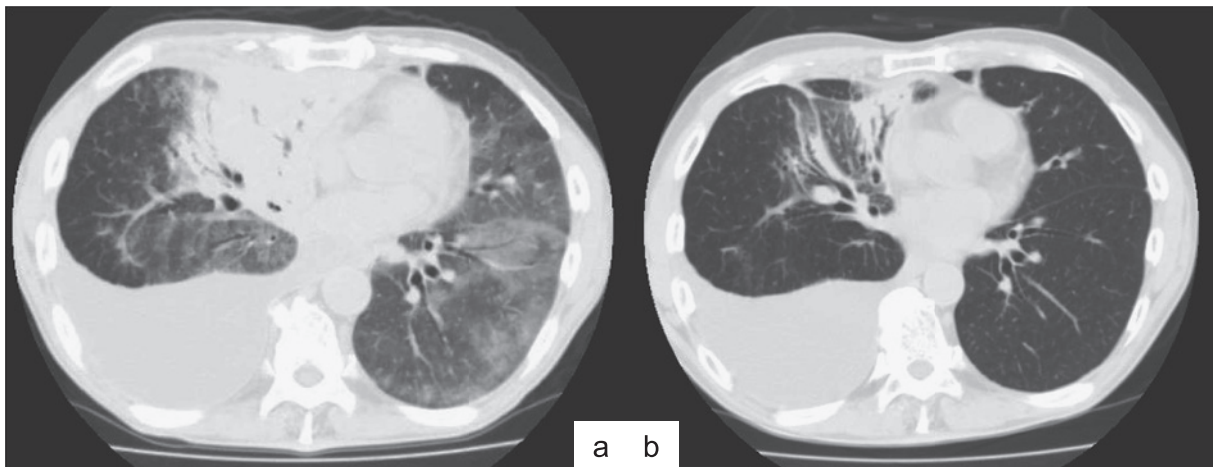
MALT リンパ腫とは、1983 年に Isaacson らによって提唱された、節外発生する臓器特異的リンパ球クローン



**Figure 4.** Lung biopsy tissue showing the infiltration of centrocyte-like cells, plasma cells, and plasma-like cells into the bronchial mucosa, and the formation of lymphoepithelial lesions (HE stain, ×400).

に由来する低悪性度の節外性B細胞リンパ腫で、粘膜とリンパ球の複合組織であるMALTから発生し、<sup>1</sup> B細胞性リンパ腫の7~8%を占める。原発部位は、消化管、特に胃に多く、次いで肺に多いと言われている。<sup>2</sup>

肺MALTリンパ腫では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 cell)が増殖しており、腫瘍細胞は成熟したリンパ球に類似している。腫瘍細胞は異型性が弱く、HE染色では他のリンパ増殖性疾患、lymphoid interstitial pneumonia (LIP) や nodular lymphoid hyperplasia (NLH) との鑑別が困難なことも多く、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が行われ、近年はSouthern blot法やPCR法による免疫グロブリン重鎖の遺伝子解析が有効とされる。<sup>3</sup> また気管支鏡検査で得られる検体量は少ないが、これらの遺伝子解析により微小検体でも診断可能であると報告されている。<sup>4</sup> ただし、PCR法ではパラフィンブロック



**Figure 5.** Clinical course. CT scans on admission (a) and at the time of discharge (b), when the bilateral ground-glass opacities had disappeared and the consolidation of the right middle lobe had diminished.

**Table 2.** Eleven Cases of MALT Lymphoma with Macroglobulinemia

Case	Age/Sex	Primary site	Bone marrow invasion	Paraprotein	Reference
1	40/M	Lung, Ocular adnexa	No	IgM-κ	7
2	61/F	Lung, Pleura, Pericardium, Skin	No	IgM-κ	7
3	57/F	Lung	Yes	IgM-κ, IgG-λ	8
4	77/M	Lung, Spleen	Yes	IgM-κ	8
5	61/M	Lung, Gastrointestinal tract	Yes	IgM-κ	9
6	75/F	Lung, Submandibular salivary gland	Yes	IgM-λ	10
7	80/M	Lung, Stomach	Yes	IgM-κ	11
8	82/F	Lung	Not examined	IgM	12
9	84/M	Lung	Yes	IgM	13
10	84/M	Lung	Not examined	IgM-κ	14
11	68/M	Lung	Yes	IgM-κ, IgM-λ	This case

から抽出したDNAでも解析できるのに対し、新鮮な検体を必要とするSouthern blot法では分量の未固定検体もしくは新鮮凍結検体を必要とし、さらに、MALTリンパ腫の遺伝子解析において、PCR法はSouthern blot法に比べて偽陰性が多いとされ、<sup>5,6</sup> 検査の際には検体すべてをホルマリン固定しないように注意しなくてはならない。本症例においても、血液検査、尿検査および胸水検査からリンパ増殖性疾患を疑い、経気管支肺生検組織の一部を凍結保存し、免疫組織染色および遺伝子検査で確定診断に至った。

マクログロブリン血症を呈するMALTリンパ腫は稀であり、中でも肺病変を伴う症例は検索した範囲で本報告も含め11例のみである (Table 2)。<sup>7-14</sup> MALTリンパ腫のB細胞は、IgM, light chain restrictionを示す表面免疫グロブリン陽性とされ、微量のIgM Mタンパクが検出されている報告もあり、<sup>11</sup> 分泌型IgMを産生し得るまで成熟した腫瘍細胞と考えられている。マクログロブリン血症を呈するMALTリンパ腫は、Table 2に示したように骨髓浸潤を伴うような進行した症例に多いことから、腫瘍の浸潤に伴って腫瘍細胞数が増加することで、一部の症例では血清モノクローナルIgMが上昇し、マクログロブリン血症を呈するのではないかと推察されている。MALTリンパ腫は緩徐進行性であり、診断時点で播種を伴う進行例は全体の約30%とされ、中でも骨髓浸潤を伴う例は全体の約20%と言われている。<sup>15</sup> 本症例においては、10年前より胸部異常陰影の指摘があり、現在の病変部位と一致していることから、10年前からMALTリンパ腫を発症していたことが推測される。その長年の経過を経て徐々にMALTリンパ腫が進展し、骨髓浸潤および続発性マクログロブリン血症を呈したと考えられた。MALTリンパ腫の長期経過中にはマクログロブリン血症を続発する可能性があり、そのことを念頭において経過観察する必要があると考えられた。

## 結 語

胸部異常影で発症し、マクログロブリン血症を認めたMALTリンパ腫の1例を経験した。長年の経過を経て進展したMALTリンパ腫が骨髓浸潤を来し、マクログロブリン血症を呈したと推察される。

謝辞：本症例の化学療法を施行していただいた当院血液内科の藤原弥生先生ならびに上田恭典先生に深謝いたします。

本論文の要旨を第97回日本内科学会中国地方会（2007年11月17日岡山市）で発表した。

## 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. Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Hematol*. 1999;36:139-147.
3. 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.
4. Kurosu K, Yumoto N, Mikata A, Taniguchi M, Kuriyama T. Monoclonality of B-cell lineage in primary pulmonary lymphoma demonstrated by immunoglobulin heavy chain gene sequence analysis of histologically non-definitive transbronchial biopsy specimens. *J Pathol*. 1996;178:316-322.
5. Medeiros LJ, Carr J. Overview of the role of molecular methods in the diagnosis of malignant lymphomas. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123:1189-1207.
6. Segal GH, Scott M, Braylan RC. Semi-automated ELISA-based detection system for verifying the authenticity of amplified t(14;18)-containing products. *Diagn Mol Pathol*. 1996;5:114-120.
7. Valdez R, Finn WG, Ross CW, Singleton TP, Tworek JA, Schnitzer B. Waldenström macroglobulinemia caused by extranodal marginal zone B-cell lymphoma: a report of six cases. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:683-690.

8. Hirase N, Yufu Y, Abe Y, Muta K, Shiokawa S, Nawata H, et al. Primary macroglobulinemia with t(11;18)(q21;q21). *Cancer Genet Cytogenet.* 2000;117:113-117.
9. 永川博康, 三上 真, 高橋義彦, 弥富真理, 武内利直. マクログロブリン血症を呈した全身転移にて死亡した肺原発 MALT リンパ腫の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌.* 2002;40:299-303.
10. Mikolaenko I, Listinsky CM. Systemic CD5+ MALT lymphoma: presentation with Waldenström syndrome. *Ann Diagn Pathol.* 2009;13:272-277.
11. 岩瀬さつき, 高原 忍, 関川哲明, 伊藤 潔, 中田秀二, 山崎泰範, 他. マクログロブリン血症を呈した全身播種の MALT リンパ腫. *臨床血液.* 2000;41:1183-1188.
12. Sakamaki Y, Yoon HE, Oda N, Uejima H, Imakita M. Pulmonary lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type followed as a long-standing indeterminate lesion in immunoglobulin M-type paraproteinemia. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;54:293-296.
13. 高崎啓孝, 高林真紀, 山路 聡, 小原澤英之, 藤巻克通, 金森平和, 他. マクログロブリン血症を呈した肺 MALT リンパ腫. *臨床血液.* 2005;46:144-146.
14. 池原瑞樹, 山口裕礼, 山本崇人, 駒瀬裕子, 佐野文明, 品川俊人. 10 年後の画像が追跡できた肺 MALT リンパ腫の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌.* 2008;46:146-151.
15. Berger F, Traverse-Glehen A, Felman P, Callet-Bauchu E, Baseggio L, Gazzo S, et al. Clinicopathologic features of Waldenström's macroglobulinemia and marginal zone lymphoma: are they distinct or the same entity? *Clin Lymphoma.* 2005;5:220-224.