

CASE REPORT

胸腺癌に気管原発 MALT リンパ腫を合併し化学療法により両者の改善を認めた 1 例

古澤春彦^{1,2}・大河内稔¹・高山 聡¹・
内堀 健¹・富永慎一郎¹・夏目一郎¹

Thymic Carcinoma Complicated with Tracheal MALT Lymphoma
Responding to Chemotherapy

Haruhiko Furusawa^{1,2}; Minoru Ohkouchi¹; Satoshi Takayama¹;
Ken Uchibori¹; Shinichiro Tominaga¹; Ichiro Natsume¹

¹Department of Respiratory Medicine, Yokosuka Kyosai Hospital, Japan; ²Department of Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Primary pulmonary and tracheal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma is a rare tumor, and such a tumor complicated with thymic carcinoma has not been reported. At diagnosis, thymic carcinoma has frequently already invaded or metastasized to other organs, and the prognosis is poor. There is no established strategy for the management for patients with thymic carcinoma. **Case.** A 68-year-old man was admitted with acute respiratory and circulatory failure. A computed tomography scan showed a tumor in the anterior mediastinum and a large amount of pericardial effusion. His general condition was rapidly improved after pericardial drainage. A mediastinoscopic biopsy of the anterior mediastinum tumor was performed, and the histology of the tumor was consistent with thymic carcinoma of Masaoka stage IVa. A bronchoscopic examination revealed polypoid masses with smooth surfaces in the lower trachea. An immunohistochemical examination and gene analysis revealed B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). The patient underwent chemotherapy using carboplatin and paclitaxel. After 4 courses of chemotherapy, the thymic carcinoma was markedly reduced in size and the primary pulmonary MALT lymphoma had disappeared. **Conclusion.** Primary trachea MALT lymphoma complicated with thymic carcinoma responded to chemotherapy using carboplatin and paclitaxel. MALT lymphomas are thought to arise in MALT secondary to long term inflammatory processes, and may arise secondary to other malignancies.

(JLCC. 2012;52:919-924)

KEY WORDS — Tracheal MALT lymphoma, Thymic carcinoma, Carboplatin, Paclitaxel

Reprints: Haruhiko Furusawa, Department of Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan (e-mail: hfurusawa.pulm@tmd.ac.jp).

Received November 8, 2011; accepted September 10, 2012.

要旨 — **背景.** 気管・気管支 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫はまれであり、胸腺癌との合併例の報告はない。胸腺癌は、診断時すでに転移や局所進行を認めることが多く予後不良であり、確立された治療法はない。**症例.** 68歳男性。急激な呼吸循環不全により当院受診。画像上、前縦隔腫瘍と多量の心嚢水貯留を認めた。心嚢ドレナージにて全身状態が改善した後、縦隔鏡を施行し病理所見にて胸腺癌、正岡分類 IVa と診

断した。一方気管支鏡では気管粘膜下に隆起性病変を認め、生検標本では粘膜下に小型リンパ球様の細胞を認めた。免疫染色では B 細胞マーカーが陽性を示し、遺伝子再構成陽性であり MALT リンパ腫と診断した。カルボプラチン、パクリタキセル併用療法を施行し、著明な腫瘍縮小効果が認められた。4 コース化学療法施行後に気管支鏡を再検したところ MALT リンパ腫はほぼ消失していた。**結論.** 胸腺癌と MALT リンパ腫の合併した症

¹横須賀共済病院呼吸器内科；²東京医科歯科大学医学部附属病院呼吸器内科。

別刷請求先：古澤春彦，東京医科歯科大学医学部附属病院呼吸

器内科，〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 (e-mail: hfurusawa.pulm@tmd.ac.jp)。

受付日：2011 年 11 月 8 日，採択日：2012 年 9 月 10 日。

例にカルボプラチンとパクリタキセル併用化学療法で治療し、双方に対し有効であった。MALT リンパ腫は長期間の炎症に続発するといわれており、他悪性疾患との合

併も検討する必要がある。

索引用語—— 気管・気管支原発 MALT リンパ腫, 胸腺癌, カルボプラチン, パクリタキセル

はじめに

肺・気管支原発 MALT リンパ腫 (marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue) は肺原発腫瘍全体の 0.5% と頻度は低く、気管支に限局した病変はさらに稀である。¹ 予後は比較的良好であり高齢の場合無治療で経過観察することも多い。² 長期の炎症刺激に続発して発症することが知られており、悪性腫瘍との合併も報告されているが、胸腺癌との合併報告はない。今回我々は胸腺癌に気管原発 MALT リンパ腫を

合併し、化学療法が奏功し双方の改善が得られた 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：68 歳男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：58 歳時洞不全症候群にてペースメーカー埋め込み術施行。

生活歴：職業歴；ボイラー整備，喫煙歴；15 本/日 (20~45 歳)，飲酒歴；機会飲酒。

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	9300/ μ l	TP	4.9 g/dl	CRP	17.0 mg/dl
RBC	293×10^4 / μ l	Alb	2.2 mg/dl	Tumor markers	
Hb	8.3 g/dl	BUN	12 mg/dl	CEA (<5.0)	0.6 ng/ml
Ht	25.0%	Cr	0.61 mg/dl	SCC (<1.5)	3.3 ng/ml
Plt	30.6×10^4 / μ l	Na	137 mEq/l	CYFRA (<2.0)	8.5 ng/ml
Arterial blood gas analysis (FiO ₂ 1.0)		K	4 mEq/l	sIL-2R (145-519)	1680 U/ml
pH	7.449	Cl	99 mEq/l	SLX (<38)	40 U/ml
PaCO ₂	36.3 torr	Ca	7.2 mg/dl	LDH 393 IU/l	
PaO ₂	79.8 torr	LDH	393 IU/l	ALT 239 IU/l	
HCO ₃ ⁻	24.8 mmol/l	ALT	239 IU/l	CK 52 mg/dl	
SaO ₂	96.2%	CK	52 mg/dl		



Figure 1. Chest X-ray film on admission showed bilateral pleural effusion and cardiomegaly.

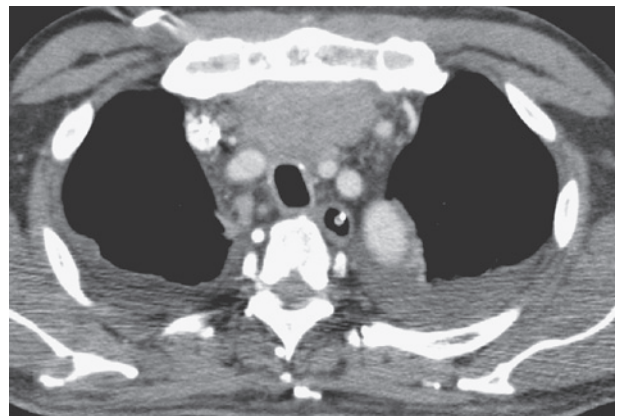


Figure 2. Chest CT image showed an anterior mediastinal tumor with bilateral pleural effusion.

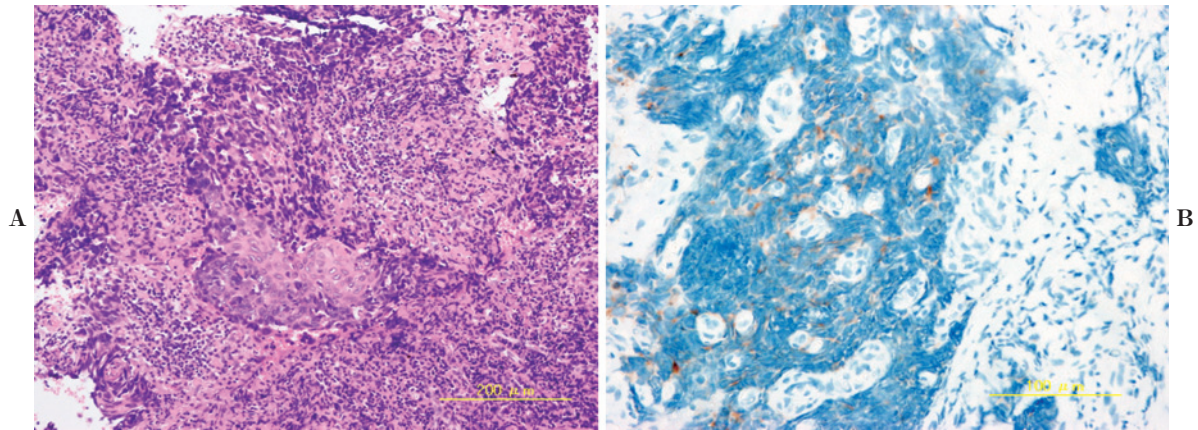


Figure 3. **A:** The histological findings of the anterior mediastinal tumor showed thymic squamous cell carcinoma (H-E staining). **B:** Positive staining with anti-CD5 antibody.

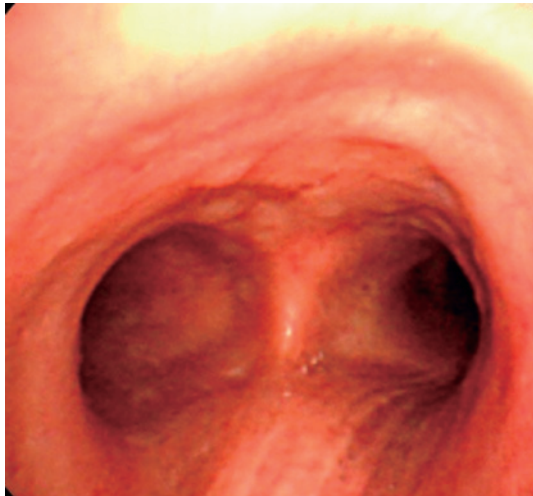


Figure 4. Bronchoscopy showed glossy polypoid masses with smooth surfaces in the lower trachea.

現病歴：2008年6月頃より呼吸困難が出現し、徐々に増悪傾向であったが放置していた。12月中旬より全身性浮腫、四肢の冷感が出現し呼吸困難著明となったため当院救急外来を受診した。CTスキャンにて巨大な前縦隔腫瘍および著明な心嚢水を認め、心タンポナーデによる急性循環不全の診断で人工呼吸管理とし、同日緊急入院となった。

救急外来受診時現症：血圧 測定不可、脈拍 94/分・整、体温 36.5℃、SpO₂ 86% (7lマスク)、胸部 心雑音なし、両肺野 wheeze を聴取。四肢 全身に重度の浮腫・チアノーゼを認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：動脈血液ガスにて著明な低酸素を認めた。低蛋白・低アルブミン血症および、肝酵素と CRP が上昇していた。腫瘍マーカーは SCC、

CYFRA、可溶性 IL-2 受容体の軽度上昇を認めた。

入院時胸部単純 X 線 (Figure 1)：両側大量胸水および著明な心拡大を認めた。

入院時胸部 CT (Figure 2)：前縦隔に約 6×7 cm 大の腫瘍陰影を認めた。心嚢液と両側胸水の貯留を認めた。肺野に明らかな病変は認められなかった。

入院後経過：来院時より人工呼吸管理とし、持続的心嚢ドレナージを開始した。治療開始後、速やかに循環・呼吸状態は改善し胸水も速やかに減少した。穿刺した心嚢水は血性混濁、滲出性であったが異型細胞は検出されなかった。前縦隔腫瘍の診断目的に縦隔鏡を施行した。病理組織にて細胞間橋状構造を伴う大型異型細胞の浸潤を認め、扁平上皮癌と診断された。免疫組織染色で CD5 は弱陽性であったが LCA 陰性、CK5/6 陽性であり、画像所見などと合わせ総合的に胸腺癌と診断した。遠隔転移は認められなかった。画像上心膜に浸潤を疑わせることから病期は正岡分類 IVa 期と診断した (Figure 3)。

一方気管支鏡では、気管分岐部の粘膜下に表面平滑でぶどうの房状の多発隆起性病変を認めた (Figure 4)。他には明らかな病変を認めず同部位から生検を施行した。

病理組織検査：気管支上皮下に、やや明るい胞体と小～中型の軽度不整型核を伴うリンパ球が高度に浸潤している所見を認めた。lymphoepithelial lesion の形成ははっきりしなかったが免疫組織染色で CD20・CD79a・bcl-2 陽性、CD3・CD5・CD10 陰性、κ 鎖強陽性であり、かつ軽鎖制限を認めたことからリンパ腫が疑われた (Figure 5)。免疫グロブリン H 鎖の遺伝子再構成陽性であり、B cell 由来 low grade lymphoma のうち MALT リンパ腫と診断した (Figure 5)。病変は気管支粘膜内に局限していると考えられ、予後に関わるとは考えにくい。ため胸腺癌の化学療法を優先して施行することとした。全身状態の低下から胸腺癌の標準的治療である ADOC

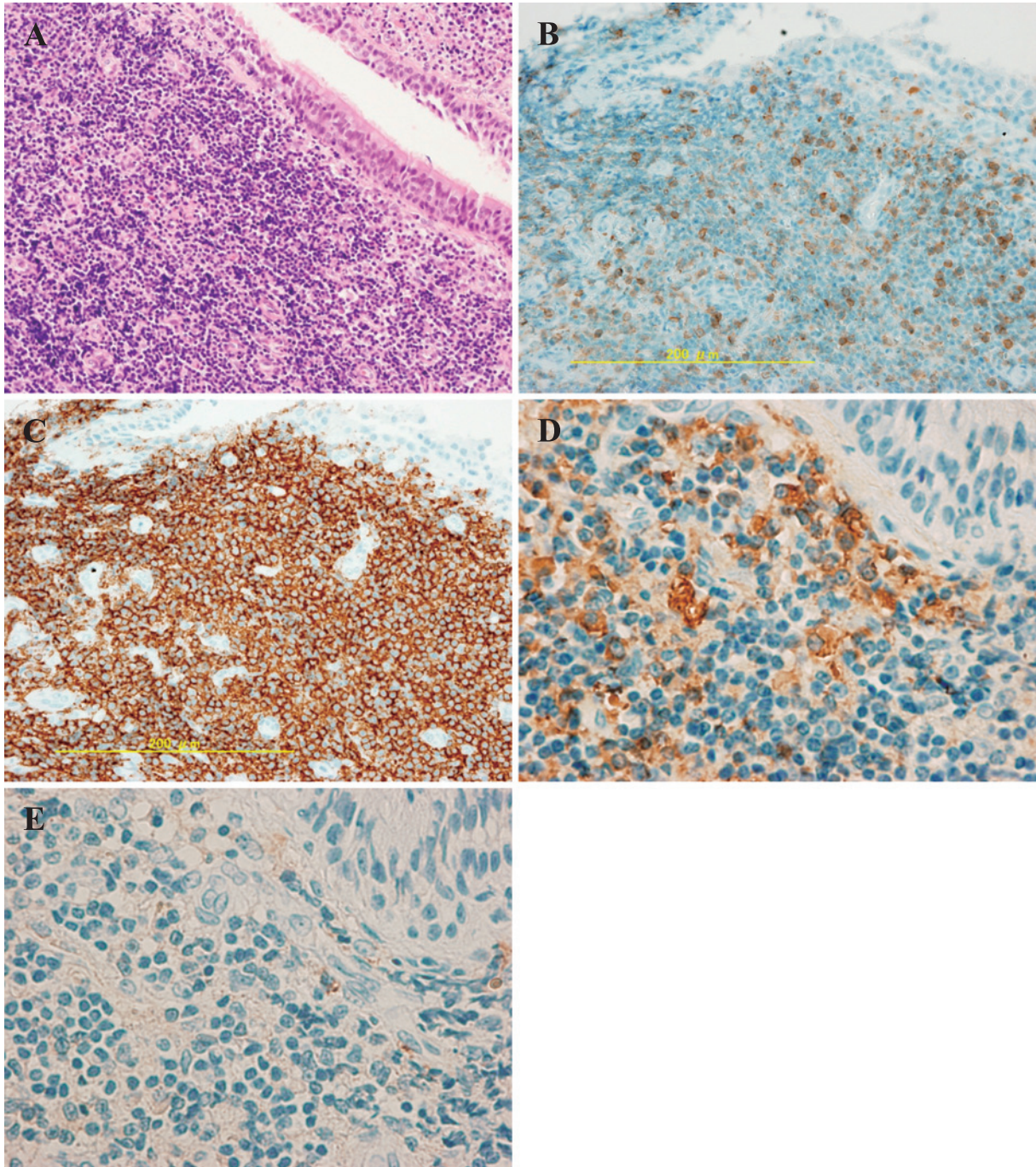


Figure 5. **A:** The histological findings of the tracheal polypoid masses showed lymphoid cells in the submucosal lesion (H-E staining). **B:** Negative staining with anti-CD3 antibody. **C:** Positive staining with anti-CD20 antibody. Immunohistochemical staining identifying κ (**D**) and λ (**E**) light chain expression demonstrates preferential positive staining in the κ light chain.

(シスプラチン, ドキソルビシン, ビンクリスチン, シクロフォスファミド)療法やVIP(エトポシド, イホスファミド, シスプラチン)療法は施行不可能と判断し, 非小細胞肺癌に準じてカルボプラチン(AUC 5, day 1), パクリタキセル(70 mg/m², day 1, 8, 15)併用療法を開始

した. 化学療法に対する反応は1コース目より顕著であり, 4コース終了時のCTにて前縦隔腫瘍の明らかな縮小を認め, 心拡大や胸水も改善した(Figure 6). 腫瘍マーカーも軽度改善を認め, 気管支鏡検査においても気管支粘膜下に認められた隆起性病変は消失した(Figure 7).

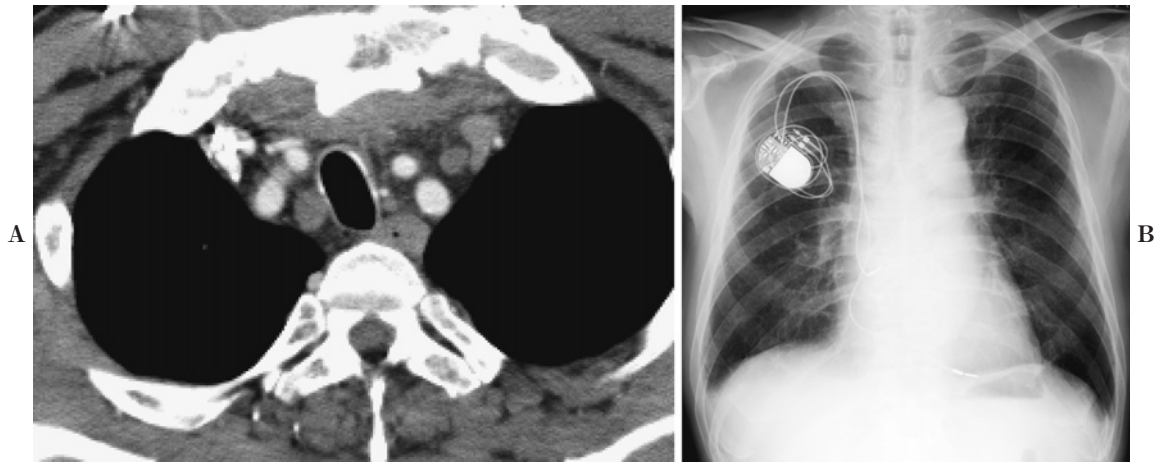
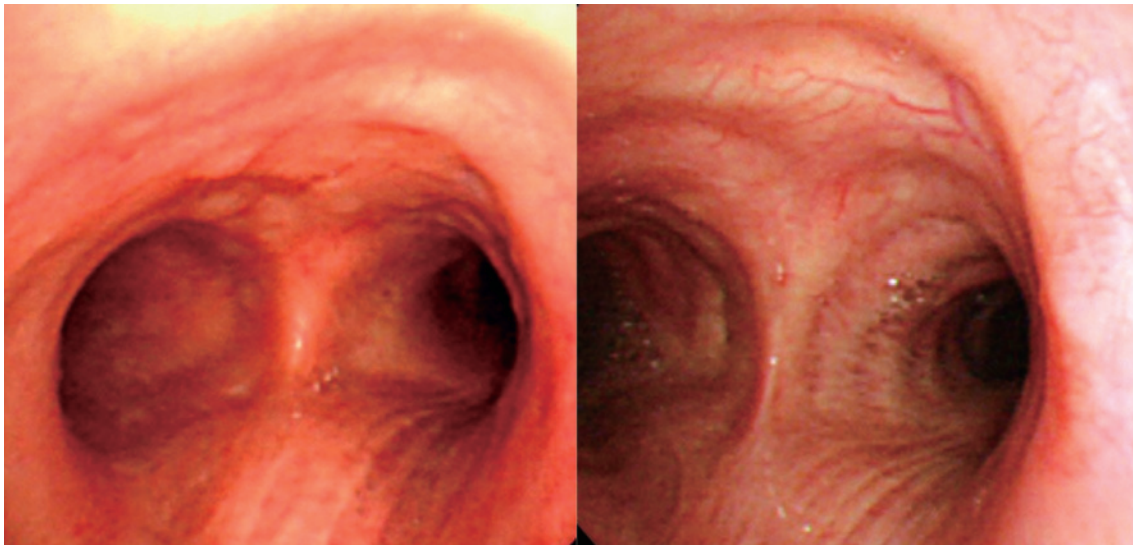


Figure 6. A: CT image of chest showed thymic carcinoma was markedly regressed after 4 courses of chemotherapy. B: Chest X-ray film showed improvement of both bilateral pleural effusion and cardiomegaly.



	At diagnosis	After 4 courses of chemotherapy
CYFRA (ng/ml)	3.9	4
sIL-2R (U/ml)	1680	1127
SLX (U/ml)	40	26

Figure 7. Bronchoscopy showed marked regression of the polypoid masses after 4 courses of chemotherapy. The serum level of SLX and soluble IL-2 receptor decreased.

考 察

MALT リンパ腫は二次リンパ濾胞から発生した節外性・低悪性度の B 細胞リンパ腫であり、1983 年 Isaacson らによって提唱された概念である。³ 気管支に病変が限

局した MALT リンパ腫の報告は非常に少なく、⁴⁷ 曾和らによると 20 例が報告されているに過ぎない。⁸ MALT リンパ腫は持続的な炎症が発症の一因と考えられており、肺原発 MALT リンパ腫と再発性多発性骨軟骨炎や中葉舌区症候群との合併^{1,9}が報告されている。先述の曾

和らの報告⁸では20例中5例で肺癌の合併を認めており、悪性疾患と気管支原発 MALT リンパ腫の発生に何らかの関係が示唆される。一方、AuらはMALTリンパ腫患者における二次性の悪性腫瘍合併について検討しており、健常者対照と発生頻度に明らかな差がなかったと報告している。¹⁰現時点で両者の関連については不明であり、本症例における両者合併の意味についても今後検討が必要である。

MALT リンパ腫の治療は病期・進展に応じて化学療法や外科的治療・放射線療法などが選択される。一方慢性炎症の原因除去によりMALTリンパ腫が縮小することが知られており、胃MALTリンパ腫で *Helicobacter pylori* 陽性の症例では除菌療法により約75%の症例で改善が認められている。¹¹肺原発MALTリンパ腫においても、慢性気管支炎に随伴して発症した症例でクラリスロマイシンにより腫瘍が消失した報告がなされている。¹²本症例は胸腺癌の縮小とともにMALTリンパ腫が縮小している。副腎皮質ステロイドなどの影響を否定できないものの通常カルボプラチン・パクリタキセル併用療法はリンパ腫に対し無効であり、胸腺癌に伴う慢性炎症刺激が腫瘍の縮小により改善したことでリンパ腫の退縮をもたらした可能性が考えられた。

本邦における胸腺癌は診断時正岡分類でIII期以上が90%以上を占める。心膜への直接浸潤から癌性心膜炎を併発することもしばしば報告されている。¹³進行癌に対する化学療法はほとんどの症例でADOC療法やVIP療法などプラチナ製剤をベースにした多剤併用療法が用いられているが、腎機能やPSの低下により治療が遂行できない症例も存在する。比較的侵襲性の低いカルボプラチンとパクリタキセルないしドセタキセルの併用療法を施行した報告も散見され、Furugenらの報告では約37.5%で腫瘍縮小効果が得られており、¹⁴他にもcomplete responseの症例が報告されるなど比較的効果は良好である。¹⁵本症例においても著明な腫瘍縮小効果を認めており、今後心機能低下やPSが低下した症例などで治療選択肢の一つとなりうると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：病理診断にて指導いただきました当院病理部津浦幸夫先生に深謝致します。

本論文の要旨は第156回日本肺癌学会関東支部会で報告した。

REFERENCES

1. 千田金吾. 稀な呼吸器疾患 気管支随伴リンパ組織由来のリンパ腫 (BAL-Toma) について. *呼吸*. 2008;27:391-400.
2. Imai H, Sunaga N, Kaira K, Kawashima O, Yanagitani N, Sato K, et al. Clinicopathological features of patients with bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. *Intern Med*. 2009;48:301-306.
3. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*. 1983;52:1410-1416.
4. 齋藤美和子, 新妻一直. マイコプラズマ肺炎を契機に発見された気管気管支限局 MALT リンパ腫の1例. *気管支学*. 2004;26:536-540.
5. Fiche M, Caprons F, Berger F, Galateau F, Cordier JF, Loire R, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathology*. 1995;26:529-537.
6. 上田裕介, 松尾 潔, 津島瑞穂, 藤原慶一, 米井敏郎, 佐藤利雄. 自家蛍光電子内視鏡にて治療経過を観察しえた気管原発 MALT リンパ腫の1例. *気管支学*. 2010;32:162-168.
7. 嶋根正樹, 神谷紀輝, 須藤哲雄, 荒井 進, 三藤 久, 片桐真人, 他. 胸部CTにて偶然発見され放射線治療が奏効した気管支原発 MALT リンパ腫の1例. *気管支学*. 2009;31:19-24.
8. 曾和晃正, 北 英夫, 安場広高, 工藤 恵, 小林良樹, 山田 徹, 他. ¹⁸FDG-PET 検査陽性が発見契機となった気管限局 MALT リンパ腫の1例. *気管支学*. 2007;29:347-352.
9. Lichauro JJ, Lauer S, Shigemitsu HH, Bello JA, Bhattacharyya PK, Barland P, et al. Orbital mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma in a patient with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1713-1715.
10. Au WY, Gascoyne RD, Le N, Viswanatha DS, Klasa RJ, Gallagher R, et al. Incidence of second neoplasms in patients with MALT lymphoma: no increase in risk above the background population. *Ann Oncol*. 1999;10:317-321.
11. Parsonnet J, Isaacson PG. Bacterial infection and MALT lymphoma. *N Engl J Med*. 2004;350:213-215.
12. Ishimatsu Y, Mukae H, Matsumoto K, Harada T, Hara A, Hara S, et al. Two cases with pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma successfully treated with clarithromycin. *Chest*. 2010;138:730-733.
13. 岡田光代, 小泉知展, 安尾将法, 津島健司, 漆畑一寿, 山口伸二, 他. 心タンポナーゼを発症し, carboplatin 心腔内投与および全身化学療法が有用であった胸腺癌の1例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2006;44:968-972.
14. Furugen M, Sekine I, Tsuta K, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, et al. Combination chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for advanced thymic cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41:1013-1016.
15. 菊地信也, 西 裕一, 福士雅彦, 清水禎彦, 坂本芳雄. カルボプラチン・ドセタキセルによる化学療法で Complete Response を得た胸腺癌と考えられた1症例. *肺癌*. 2002;42:215-219.