

## リツキシマブを含む化学療法で治療した 肺原発 MALT リンパ腫の 1 例

市立室蘭総合病院 呼吸器内科  
多屋 哲也 角 俊行  
澤田 格  
市立室蘭総合病院 消化器内科  
一色 裕之  
市立室蘭総合病院 臨床検査科  
小西 康宏 今 信一郎

### 要 旨

症例は 39 歳男性。2010 年 7 月に胸部異常影のため当科紹介初診。胸部 CT では両肺に不整形の陰影を認め、肺癌などの悪性疾患の可能性も否定できないと判断し、気管支肺胞洗浄及び経気管支肺生検を施行したところ、肺リンパ増殖性疾患が疑われた。確定診断目的に右中葉切除術を施行した。手術検体を用いたサザンブロット法で免疫グロブリン重鎖の遺伝子再構成を認め、肺原発 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫と確定診断した。本症例は腫瘍細胞の免疫染色により CD 20 陽性であり、リツキシマブ (抗 CD 20 モノクローナル抗体) を含めた化学療法を選択し施行した。肺 MALT リンパ腫に対するリツキシマブを用いた化学療法を施行した報告は極めて少ないため、その経過について報告する。

### キーワード

肺 MALT リンパ腫、免疫グロブリン重鎖、遺伝子再構成、リツキシマブ

### 緒 言

肺 MALT リンパ腫は、粘膜関連リンパ組織 (mucosa-associated lymphoid tissue: MALT) を起源とする低悪性度の B 細胞リンパ腫で、肺原発悪性腫瘍の 0.3~0.5% 程度を占める稀な疾患である。近年、報告例は散見されてきているが、現在も確立した治療法はない。今回発症年齢が若く、抗 CD 20 モノクローナル抗体であるリツキシマブを含む化学療法を施行した肺原発 MALT リンパ腫の 1 症例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：39 歳、男性。

主訴：胸部異常影。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴なし。機会飲酒。常用薬なし。

現病歴：2008 年 11 月に咳を主訴に前医を受診した。

胸部レントゲンを撮影されたところ、異常影を認め、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) 及び経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) を

施行されたが、確定診断はつかずに画像フォローとなっていた。転居に伴い、2010 年 7 月当科紹介初診となった。経過の胸部画像所見に変化はなかったが、胸部 CT で両肺に ground-glass attenuation (GGA) を認めており、肺癌などの悪性疾患の可能性も否定できないため、再度精査目的に同年 11 月当科入院となった。

入院時現症：身長 168 cm、体重 72.7 kg。体温 36.3℃。脈拍 68 回/分、整。

血圧 120/72 mmHg。SpO<sub>2</sub> 97% (室内気下)。胸部聴診では呼吸音や心音に異常を認めず、腹部は平坦・軟、圧痛は認めない。表在リンパ節は触知しない。眼瞼結膜に貧血所見は認めず、眼球結膜に黄染を認めない。神経学的異常所見も認めない。

画像所見：胸部レントゲンでは右中肺野に 15×19 mm 大の結節性陰影を認め (図 1a)、胸部 CT では右 S<sup>2</sup>a に 10×10 mm、右 S<sup>4</sup>b に 26×18 mm、左 S<sup>1</sup>c に 10×10 mm の、それぞれ一部に air-bronchogram を伴う不整な GGA を認めた (図 1b、1c、1d)。肺門・縦隔リンパ節の腫大は認めなかった。

入院時検査所見：血液生化学検査では特に異常を認め

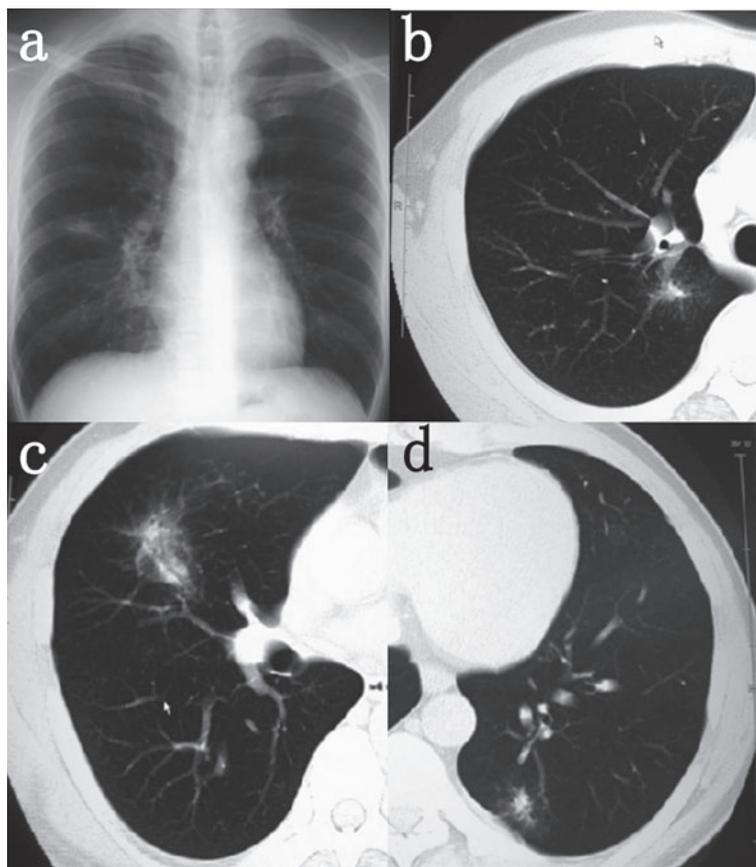


図1 胸部画像所見

- a：胸部レントゲンで右中肺野に 15×19 mm の結節影を認める。  
 b、c、d：胸部 CT で右 S<sup>4</sup>a に 10×10 mm (b)、右 S<sup>4</sup>b に 26×18 mm (c)、左 S<sup>10</sup> に 10×10 mm の air-bronchogram を伴う不整な GGA を認める (d)。

表1 入院時採血と気管支肺胞洗浄液の所見

Hematology		Biochemistry		Tumor marker	
WBC	4,680 / $\mu$ L	TP	7.0 g/dL	CEA	2.2 ng/mL
Neut.	56.9 %	Alb	4.3 g/dL	SCC	1.1 ng/mL
Lym.	47.7 %	AST	30 IU/L	sIL-2R	262 U/mL
Mono.	8.5 %	ALT	27 IU/L	BALF	
Eos.	3.6 %	LDH	202 IU/L	Cell recovery	6.1×10 <sup>5</sup> /mL
Ba.	1.6 %	BUN	18.4 mg/dL	Mac.	51.9 %
RBC	469×10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	Cr	0.95 mg/dL	Neut.	0.4 %
Hb	13.9 g/dL	HBs 抗原	(-)	Lym.	47.7 %
Plt	26.5×10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	HBs 抗体	(-)	Eos.	0 %
		HCV 抗体	(-)	CD4/8	1.99
Serology				T cell	52 %
CRP	0.9 mg/dL			B cell	18 %
ACE	7.9 IU/L				

sIL2-R：可溶性インターロイキン-2 受容体

BALF：気管支肺胞洗浄液

ず、各種腫瘍マーカーも基準値内であった (表1)。

術前経過：右 S<sup>4</sup> より BAL (表1) 及び TBLB を施行し、気管支肺胞洗浄液 (BALF: bronchoalveolar lavage fluid) の細胞診ではリンパ球の増加を認め、病理組織診

でB細胞性リンパ増殖性疾患が疑われたが、確定診断には至らなかった。2011年1月、確定診断目的に当院心臓血管外科で胸腔鏡下右中葉切除術を施行した。

胸腔鏡下肺生検病理所見：小型で異型の目立たないり

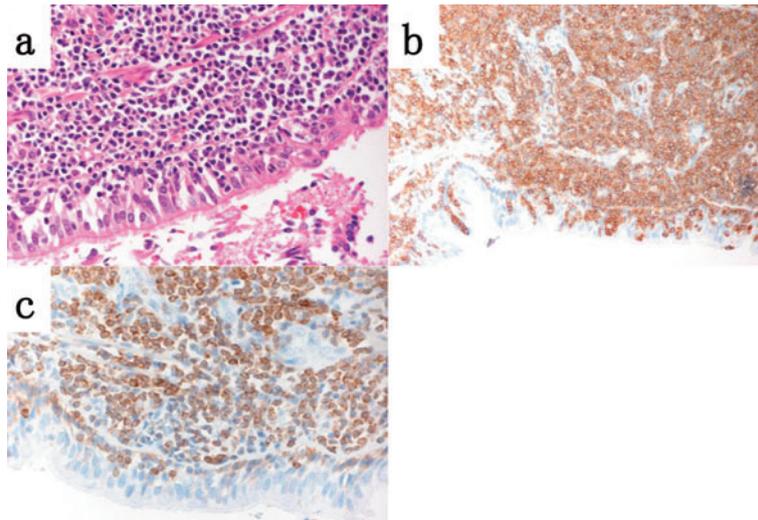


図2 胸腔鏡下肺生検病理所見

- a: LELを伴うびまん性のリンパ球浸潤を認める (H. E. 染色、 $\times 40$ 倍)。  
 b, c: 浸潤しているリンパ球は免疫染色でCD20陽性(b:  $\times 40$ 倍)、かつ bcl-2陽性であった (c:  $\times 40$ 倍)。

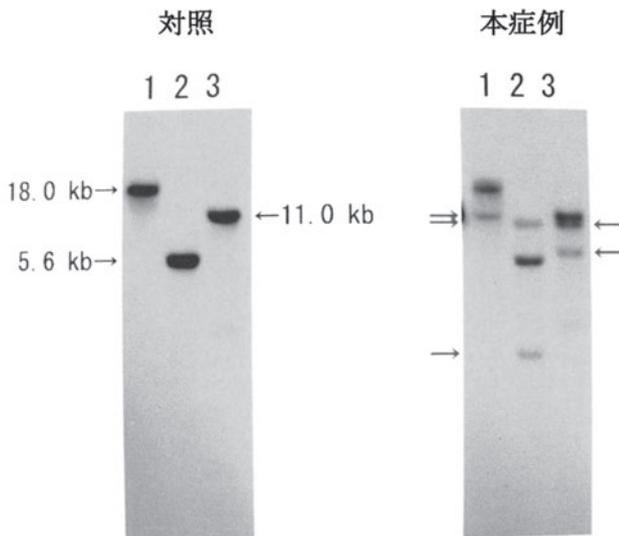


図3 サザンブロット法による遺伝子再構成バンドの検出

手術検体を用いてIgH/JH再構成について検索したところ、本症例では矢印に示す通り遺伝子の再構成バンドを認めた。レーン1、2、3は制限酵素で、それぞれEcoR I、BamH I、Hind IIIである。

IgH: 免疫グロブリン重鎖

リンパ球の増生による比較的限局性の病変を認めた。中心部では気管支壁にリンパ濾胞の形成を伴う著明なリンパ球浸潤を認め、それは辺縁部に向かって濾胞構造の不明な結節様病変となり、密度が減少していた。気管支上皮内にリンパ球が侵入するlymphoepithelial lesion (LEL)も一部に認めた(図2a)。免疫染色において、増生する細胞はCD20、bcl-2陽性のB細胞性リンパ球が大部分であった(図2b、2c)。以上の所見から肺原発MALTリン

パ腫の可能性が考えられた。

免疫グロブリン重鎖遺伝子検査: 手術検体を用いて免疫グロブリン重鎖遺伝子(IgH) JH再構成についてサザンブロット法で検索したところ、遺伝子再構成バンドを認めた(図3)。

経過: 全身検索として、骨髄生検、上部消化管内視鏡検査、PET-CTなどを施行したが、他臓器病変は認めなかったことから、肺原発MALTリンパ腫と確定診断した。治療は当院消化器内科で2011年7月よりR-CHOP療法: リツキシマブ(375 mg/m<sup>2</sup>, day1)、シクロホスファミド(750 mg/m<sup>2</sup>, day2)、アドリアマイシン(50 mg/m<sup>2</sup>, day2)、ビンクリスチン(1.4 mg/m<sup>2</sup>, day2)、プレドニゾロン(60 mg/m<sup>2</sup>, day 2~6)を6コース施行した。陰影は縮小し、評価はPRであった(図4)。R-CHOP療法後は現在に至るまで病状の進行がなく、外来で経過観察中である。

## 考 察

MALTリンパ腫は、1983年にIsaacsonとWrightにより提唱されたもので、MALTを由来とし、慢性炎症によるリンパ組織から発生した低悪性度B細胞リンパ腫である<sup>1)</sup>。肺では気管支粘膜に由来するため、BALT(bronchus associated lymphoid tissue)リンパ腫と呼ばれているが、BALTは正常の人では存在せず、慢性気道炎症による抗原刺激やIL-4などのサイトカインにより、気管支粘膜下に後天的に誘導されるといわれている<sup>2)</sup>。また、Saltzsteinの基準が肺原発の悪性リンパ腫の診断に一般

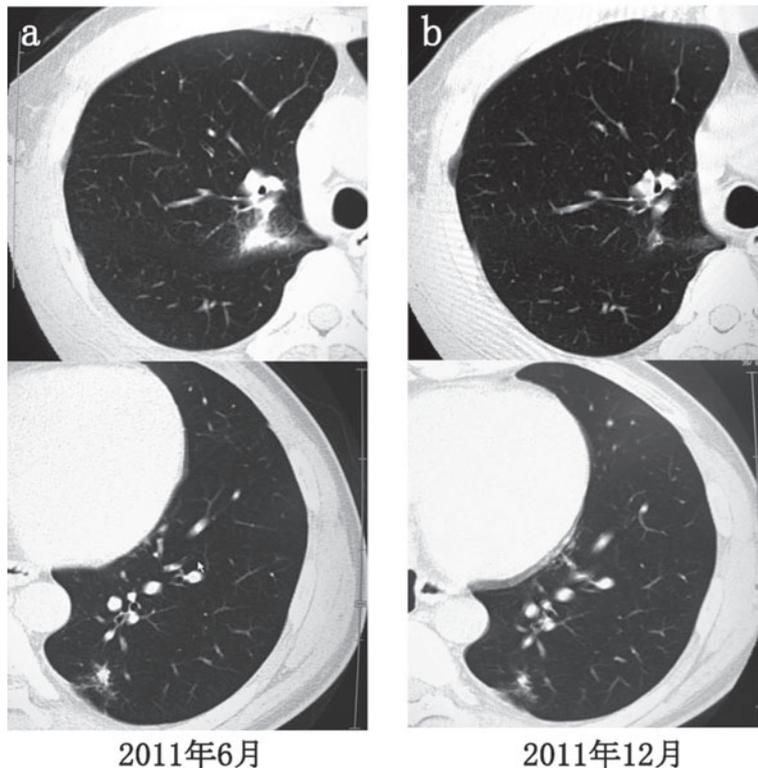


図4 化学療法前後の胸部 CT

a：2011年6月胸部 CT

b：2011年12月胸部 CT

病変部の陰影は縮小し、一部瘢痕化していることから、化学療法が奏功していることがわかる (PR)。

的に用いられ、①肺のみ、もしくは肺とその所属リンパ節のみに病変が存在すること、②診断確定後、少なくとも3ヶ月以上は肺外病変を認めないことを条件としている<sup>3)</sup>。肺 MALT リンパ腫は近年報告例が増えてきているが、全ての悪性リンパ腫の0.3%、肺原発悪性腫瘍の0.3%、肺原発悪性リンパ腫の67%と稀な疾患である。性差はなく、好発年齢は中高年で、平均年齢は63歳である<sup>4)</sup>。胸部画像所見は多彩な像を呈し、胸部 CT では単発または多発腫瘍、結節・小結節、consolidation、GGA、小葉間隔壁や気管支血管束などといった広義の間質の肥厚などを示すが、これらが混在する場合も多い。また、片側肺のみに発生する場合と両側肺に発生する場合とがある。最も多く報告されているのは、air-bronchogram や CT angiogram sign を伴う腫瘍もしくは斑状の consolidation であり<sup>5),6),7)</sup>、本症も同様の所見を呈していた。鑑別すべき疾患としては、本症例の様に air-bronchogram を伴う GGA や CT angiogram sign を伴う斑状の consolidation を示す典型例の場合は、肺胞上皮癌、異型腺腫様過形成、アミロイドーシスなどが挙げられるが、画像所見からは鑑別は困難である<sup>8)</sup>。

組織学的には MALT リンパ腫では小型から中型の異型性の弱いリンパ球が密に増生している所見が認められ

る。気管支、細気管支上皮あるいは腺管内へ同腫瘍細胞が浸潤する、いわゆる LEL は MALT リンパ腫に特徴的な所見であり<sup>9)</sup>、本症例でも認められた。また、TBLB や 針生検では診断が困難な場合も多く、TBLB でのみで診断に至ったものは17.9%であったとの報告がある<sup>10)</sup>。本症例の様に TBLB で確定診断に至らずに外科的肺生検が必要になることも多くある。組織学的所見でのみ診断された報告も多くみられるが、近年では免疫組織染色、flow cytometry による表面マーカー検査での単クローン性の証明、あるいは免疫グロブリン重鎖の遺伝子再構成が確定診断に有用といわれている<sup>11),12)</sup>。

肺 MALT リンパ腫の治療法は、経過観察し増悪時に治療を行なう watch-and-wait Policy、手術、放射線療法、化学療法のいずれでも5年生存率は90%と差はないため、現在でも標準治療法は確立されていない<sup>8),10),13)</sup>。近年、抗 CD 20 モノクローナル抗体であるリツキシマブ併用化学療法 (R-CHOP 療法等) が有効との報告がされてきている。PubMed や医学中央雑誌で「肺」、「MALT」、「リンパ腫」などのキーワードで文献検索を施行したところ、本邦では本症例を含め、症例報告としては4例の報告しかされていない。いずれの症例も両肺に病変が存在するため、根治的的外科手術が不能で、TBLB では確定診

表2 本邦で肺原発 MALT リンパ腫に対してリツキシマブ併用化学療法が施行された4例

著者	年齢	性別	治療	コース	治療効果	参照
浅野ら (2006)	52	女性	COP Rituximab	4 8	PR	14)
佐藤ら (2008)	58	男性	R-CHOP	8	CR	8)
尾立ら (2009)	60	男性	R-COP	6	CR	15)
本症例 (2011)	39	男性	R-CHOP	6	PR	本症例

COP：シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン

R-CHOP：リツキシマブ、シクロホスファミド、アドリアマイシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン

R-COP：リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン

断が得られず、外科的肺生検で確定診断されていた。リツキシマブ併用化学療法による治療効果はいずれも PR 以上の効果が得られている<sup>8),14),15)</sup>(表2)。また、2013年に Ogusa らが16例の肺原発 MALT リンパ腫の後ろ向き研究を報告しているが、うち13例がリツキシマブ単独またはリツキシマブ併用化学療法を施行された。その結果、7例が CR、4例が PR、2例が SD であり、リツキシマブを用いた化学療法の有効性が示唆されている<sup>16)</sup>。海外でも症例報告が散見される<sup>17),18)</sup>が、長期経過については未だ報告がなく、今後の症例の集積に期待したい。

本症例では両肺に病変があるため根治的手術が難しいと判断した。MALT リンパ腫は低悪性度リンパ腫であるが、肺リンパ腫の15%でびまん性大細胞型リンパ腫への形質転換が見られるとされている。また、MALT リンパ腫の特徴的な遺伝子異常に t(11;18)(q21;q21) 転座があり、癒合遺伝子 API2-MALT1 の形成が知られており、同遺伝子を認める場合は形質転換が少ないとされている<sup>19),20)</sup>。本症例では同遺伝子の検索は未施行であったが、年齢が若く罹病機関が長期に渡ることが予想されたため、R-CHOP による化学療法を選択し PR の効果を得た。今後も長期に渡り慎重に経過観察していく必要がある。

## 文 献

- Isaacson P, Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52: 1410-1416, 1983.
- 河岡 徹, 深光 岳, 森田克彦: FDG-PET で集積を認めた肺 MALT リンパ腫の1例: 国内外28報告例を加えて. *日呼外会誌* 22: 1022-1026, 2008.
- Saltzstein SL: Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: Classification, therapy, and prognosis. *Cancer* 16: 928-955, 1963.
- 藤原俊哉, 片岡和彦, 松浦求樹, 妹尾紀具: アミロイド沈着を認めた肺原発 MALT リンパ腫の1例. *気管支学* 30: 90-95, 2008.
- King LJ, Padley SP, Wotherspoon AC, Nicholson AG: Pulmonary MALT lymphoma: imaging findings in 24 cases. *Eur Radiol* 10: 1932-1938, 2000.
- Kinsely BL, Mastey LA, Mergo PJ, Voytovich MC, Zander D, Almasri NM, Collins J, Kuhlman JE: Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 172: 1321-1326, 1999.
- 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* 21: 399-405, 2001.
- 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ことが可能であった肺原発 MALT リンパ腫の1例. *日呼吸会誌* 46: 1013-1018, 2008.
- 熊谷 洋, 森 裕二, 中田尚志, 大内博文, 二川原英治, 阿部庄作: 術後検体のパラフィン切片より免疫グロブリン重鎖の遺伝子再構成を確認した肺原発 MALT リンパ腫の1例. *肺癌* 43: 17-21, 2003.
- Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, Deschamps C, Allen MS, Pairolero PC: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 69: 993-997, 2000.
- Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, Reynaud-Gaubert M, Dietemann-Molard A, Dalphin JC, Blanc-Jouvan F, Loire R: Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 103: 201-208, 1993.
- 加留部謙之輔, 大島孝一, 竹下盛重, 岩崎 宏, 原田実根: 染色体検査と免疫遺伝子学的手法. *癌の臨* 51: 573-579, 2005.

- 
- 13) Graham BB, Mathisen DJ, Mark EJ, Takvorian RW: Primary pulmonary lymphoma. *Ann Thorac Surg* 80: 1248-1253, 2005.
  - 14) 浅野俊明, 北市正則, 長谷哲成, 中島治典, 安部崇, 安藤守秀, 進藤 丈, 堀場通明: 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. *日呼吸会誌* 44: 173-177, 2006.
  - 15) 尾立西市, 中西良一, 岡 壮一, 前田 基, 久保井礼, 松原不二男: 多発肺浸潤影を呈した肺原発 MALT リンパ腫の 1 治験例. *肺癌* 49: 1032-1037, 2009.
  - 16) Ogusa E, Tomita N, Ishii Y, Takasaki H, Hattori Y, Matsumoto C, Ishigatsubo Y: Clinical manifestations of primary pulmonary extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in Japanese population. *Hematol oncol* 31: 18-21, 2013.
  - 17) Chong EA, Svoboda J, Cherian S, Andreadis C, Downs LH, Zhuang H, Alavi A, Tsai DE, Schuster SJ: Regression of pulmonary MALT lymphoma after treatment with rituximab. *Leuk Lymphoma* 46: 1383-1386, 2005.
  - 18) 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* 48: 547-550, 2007.
  - 19) Wannesson L, Cavalli F, Zucca E: Primary pulmonary lymphoma: current status. *Clin Lymphoma Myeloma* 6: 220-227, 2005.
  - 20) Kobayashi Y, Nakata M, Maekawa M, Takahashi M, Fujii H, Matsuno Y, Fujishiro M, Ono H, Saito D, Takenaka T, Hirase N, Nishimura J, Akioka T, Enomoto K, Mikuni C, Hishima T, Fukayama M, Sugano K, Hosoda F, Ohki M, Tobinai K: 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* 10: 207-213, 2001.