

症例報告

単クローン性IgMの増加を伴ったMALTリンパ腫の一症例

中林容子, 杉山暁子, 近藤 学, 富永貴元, 篠原健次, 亀井敏昭¹⁾

山口県立総合医療センター血液内科 防府市大崎77 (〒747-8511)

山口県立総合医療センター病理¹⁾ 防府市大崎77 (〒747-8511)

Key words : MALTリンパ腫, IgM

和文抄録

56歳, 女性が3年前に胃mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫と診断された。*Helicobacter pylori* (HP) 陽性であり除菌を施行されたが不成功でありその後は経過観察されていた。2年後に右眼瞼腫瘍を指摘され生検にてMALTリンパ腫と診断され, 胃ではMALTリンパ腫の増大, 肺の浸潤影を認めた。胃MALTリンパ腫の生検では瀰漫性のリンパ球の浸潤および一部には形質細胞への分化を認めた。血清中の単クローン性IgM, λ の増加, 骨髄では形質細胞の浸潤を認めた。HPに対して2次除菌を行い成功した。次いでrituximabとcladribine (2-chlorodeoxyadenosine, 2CdA) の併用, R-2CdA療法を4コース施行しMALTリンパ腫は縮小しIgMは減少したが正常値にはならなかったのでCHOP療法2コースを追加しIgMはさらに減少した。

MALTリンパ腫における長期間にわたる多様な臨床経過に対し注意深い観察および必要な時に適切な治療を行うことが必要である。

はじめに

1983年IssacsonとWrightにより粘膜関連リンパ組織 (mucosa-associated lymphoid tissue; MALT)

を母体に発症するリンパ腫をMALTリンパ腫と提唱された¹⁾。WHO分類では節外 marginal zone B-cell lymphoma (MZBCL) of MALT typeとして取り扱われている¹⁾。MALTリンパ腫は非ホジキンリンパ腫の7-8%, MZBCLの50-70%を占める。MALTリンパ腫は眼付属器, 唾液腺, 甲状腺, 肺, 乳房や胃, 腸の消化器などのMALT領域に発症し, 多くは低悪性度, indolentであり限局的に長期間留まると考えられているが, 初診時に進展している症例も少なからずある¹⁾。

MALTリンパ腫の発症にはB細胞に対する持続的な抗原刺激の関与が考えられ, 胃のMALTリンパ腫の発症には*Helicobacter pylori* (HP) 感染症の関与が, また眼付属器MALTリンパ腫の発症には*Chlamydia psittaci*の関与が考えられている²⁾。

B細胞リンパ腫においては単クローン性免疫グロブリン (M蛋白) の増加を伴うことがあり^{3, 4)}, MALTリンパ腫においても報告されている⁵⁻¹²⁾。

このような状況下でMALTリンパ腫は多くの科の臨床医が診察する機会があるし, 治療法も経過観察, HP除菌, 化学療法, 放射線療法, 外科的療法など様々である。

我々は眼瞼, 胃のMALTリンパ腫においてIgM M-蛋白を伴った症例を経験したのでその臨床経過に文献的考案を加えて報告する。

症例: 56歳, 女性

現病歴: 約3年前に職員検診の上部消化管透視で異

常を指摘され、近医にて上部消化管内視鏡を行われ生検にてMALTリンパ腫と診断された。HP陽性であり、除菌療法を施行されたが除去できず、以後半年に一回程度内視鏡検査を施行されながら経過観察をされていた。平成19年5月から右眼瞼腫瘍を自覚し、また胃内視鏡検査では隆起性の腫瘍の増大が認められ10月に精査加療目的にて当科に紹介され入院となった。

入院時の検査所見では血清中のIgM, λ のM-蛋白の増加を認め、定量では3250mg/dlであった。骨髓穿刺塗抹標本では正形成であり、8.4%の形質細胞の出現を認めた。骨髓細胞を用いてのG-bandingでの染色体検査では正常核型であった。可溶性インターロイキン2レセプター, soluble-IL-2receptor (sIL-2R) は1040IU/Lと増加していた。尿素呼気試験は40.0%で陽性であった。Computed tomography (CT) では腹部では胃壁の肥厚 (図1) を、頭部では右眼瞼腫瘍 (図2)、胸部では右肺に結節の集簇した浸潤影 (図3) を認め、positron emission tomography (PET) では胃部への著明な集積を認めた (図4)。胃生検標本では瀰漫性に明るい細胞質を持つリンパ球の浸潤を認め、それらはcentrocyte様であり (図5, a, b)、一部には形質細胞への分化が認められた (図5, c)。それらの細

胞は免疫染色ではCD20, bcl2陽性, CD5陰性であった。胃生検標本においてリンパ腫細胞の免疫学的染色にてIgMの染色を試みたが背景も染まり細胞の特異的な染色は証明できなかった。Monoclonalityの証明は試みなかった。胃生検材料を用いてのG-bandingでの染色体検査を行ったが十分なmetaphase細胞が得られなかった。

臨床経過

HP感染に対して、2次除菌療法 (lansoprazole, amoxicillin, metronidazol) を施行し、1ヵ月後に



図1 腹部CT
胃壁の肥厚を示す。



図2 頭部CT
右眼瞼腫瘍を示す。

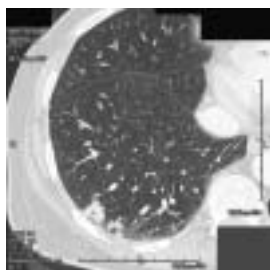


図3 胸部CT
肺浸潤影を示す。



図4 PET
胃部への蓄積を示す。

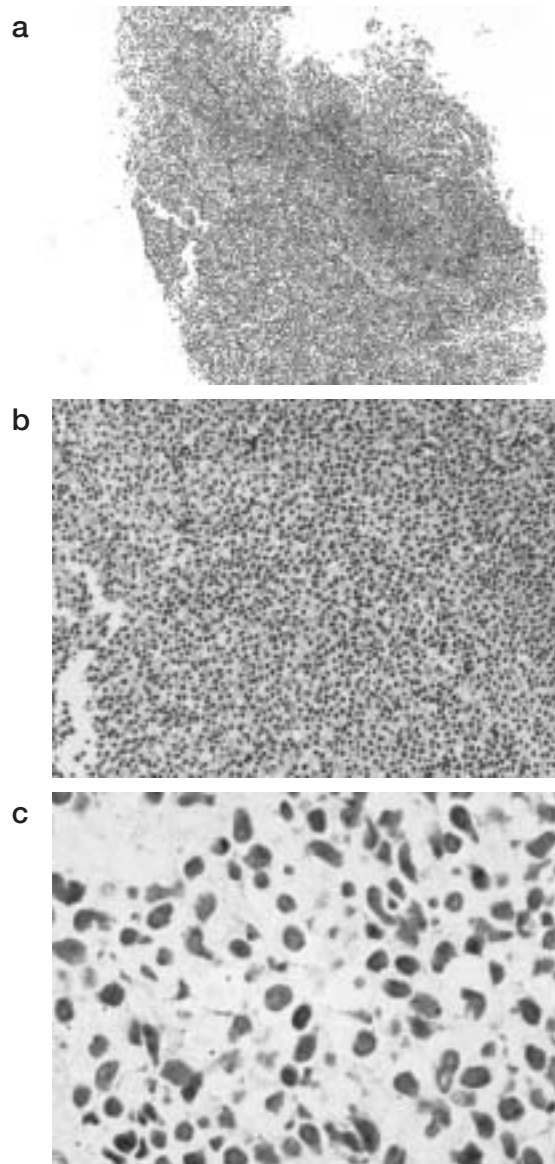


図5 (a-c) 胃生検の顕微鏡所見 説明は本文中。
拡大：a：対物×4, b：×10, c：×40。

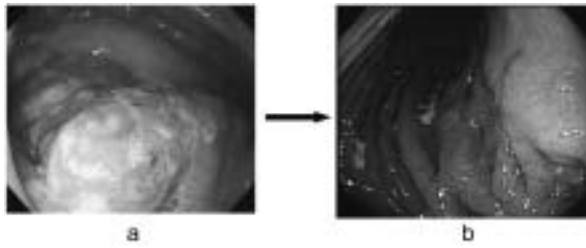


図6 胃内視鏡所見
治療前 (a) およびR-2CdA療法後 (b)。隆起の縮小を示す。

は尿素呼気試験は陰性となった。次いでrituximabとcladribine (2-chlorodeoxyadenosine, 2CdA)の併用R-2CdA療法を4コース行い、上部消化管内視鏡では胃粘膜隆起病変の縮小(図6)を認めた。CTでは右眼瞼腫脹は消失し、肺浸潤影の消失を認め、胃壁肥厚は縮小したが未だ残っており、一方PETでは胃部への蓄積は認めなくなった。sIL-2Rは362mg/dlに減少しIgMは2040mg/dl-1870mg/dlにまで低下したが正常値にはならずそのために次いで、cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP)療法2コースを追加しIgMは525mg/dlにまで減少した。平成20年5月に退院し以後は外来通院にて経過を観察している。

考 案

MALTリンパ腫は節外性病変で発症し比較的緩徐な経過を示すが、一部の症例では全身性の進展をきたす。Thieblemontらの報告によれば158例中54例(34%)が初診時には進展しており、その内17例(30%)は多粘膜に進展しており、23例(44%)は骨髄に浸潤していた。本症例においては胃、眼瞼、肺など多臓器にMALTリンパ腫を認め、また骨髄に形質細胞の浸潤を認めた。

血清中のM-蛋白は種々のB細胞性非ホジキンリンパ腫non-Hodgkin lymphoma (NHL)において認められる^{3, 4)}。最近の報告では20.2%のindolent type NHLに認められるがMALTリンパ腫においても認められ、52例のMALTリンパ腫の症例において19例がM-蛋白が陽性でありそれらの内訳は、IgM κ 8例、IgG κ 6例、IgM, λ 4例、IgA κ 1例であった⁷⁾。胃MALTリンパ腫においては全例がIgMであった⁵⁾。胃MALTリンパ腫の細胞において免疫染色にてIgMの産生が証明された報告があるが¹⁰⁾、我々の症

例においても免疫染色を行ったが背景も染まり胃MALTリンパ腫によるIgMの特異的な産生は証明されなかった。Monoclonality証明を目的とする検査は施行しなかった。

IgM M-蛋白を伴うリンパ増殖性疾患としてはWaldenström macroglobulinemia (WM)がある。

WHO分類によるとWMはlymphoplasmocytic lymphoma (LPL)あるいは他のsmall B-cell増殖疾患によると定義されているが、稀には他のB細胞リンパ腫、特に節外 marginal zone B-cell lymphoma, MALTリンパ腫によっても発症する³⁾。MALTリンパ腫においては多くはその診断より数年後に進展に伴いマクログロブリン血症を合併した³⁾。Lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)はmarginal zone B-cell lymphoma (MZBCL)に形態学および免疫学的に重なるところがある³⁾。MALTリンパ腫細胞の形質細胞への分化plasmacytic differentiationはM-蛋白の存在と相関し、M-蛋白を有する19例中10例(53%)がplasmacytic differentiationを示したが、一方M-蛋白を有しない33例中3例(9%)のみがplasmacytic differentiationを示した⁷⁾。本症例においては胃生検組織においても一部は形質細胞への分化が認められ、また骨髄にも形質細胞の浸潤が認められ、MALTリンパ腫細胞の形質細胞への分化および疾患の進展がIgM M-蛋白を伴った成因と考えられた。これらの事実は単一疾患の一連の進展の結果と考えられた。

通常のWMでは血清の過粘張症候群hyperviscosity syndromeなどの特徴的な臨床症状が認められるが我々の症例においてはこれらの臨床症状は認められなかった。

近年MALTリンパ腫においてはt(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21)などの特異的な染色体相互転座が見出された²⁾。t(11;18)(q21;q21)においては11番染色体上のアポトーシス抑制遺伝子API2(apoptosis inhibitor-2)遺伝子と18番染色体上のMALT1(MALT lymphoma-associated translocation 1)遺伝子との融合が起こる²⁾。t(1;14)(p22;q32)においては1番染色体上のBCL10遺伝子が免疫グロブリン重鎖IgHのenhancer regionの位置に再置換され支配を受け、活性化され

アポトシスが抑制される²⁾. t (14; 18) (q32; q21) においては *MALTI* 遺伝子が *IgH* の enhancer region の支配を受け *MALTI* 遺伝子の発現の制御を乱し nuclear factor kappa B (NF- κ B) を恒常的に活性化する²⁾. これらの分子生物学的異常が MALT リンパ腫の発症に関与すると考えられている²⁾. 胃 MALT リンパ腫においては t (11; 18) (q21; q21) は 22% に認められ, t (1; 14) (p22; q32) は 3% に認められた²⁾. 我々の症例においては胃生検材料による染色体の解析には十分な metaphase は得られなかった. これらの分子生物学的異常がみられる場合は HP の除菌に対して無効であった⁷⁾. また paraprotein の産生は臨床病期, HP 感染の有無, t (11; 18) の有無には相関しなかった⁷⁾.

MALT リンパ腫は発症の特徴により臨床的症候も多様性に富み, 局所に長期間留まることもあれば, 多臓器に発症し, あるいは進展しており, また当初は MALT リンパ腫であっても究極的には瀰漫性大細胞型 B 細胞リンパ腫 diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) に転換することもある²⁾. これらの理由により MALT リンパ腫は実際には血液内科のみならず, 消化器, 外科, 眼科などの医師により診察されることも多く, 受けている治療法も多様である. MALT リンパ腫の治療法に関する prospective controlled study は少なく, 経過観察から, HP 除菌, 化学療法, 放射線療法, 外科療法など多様である. 化学療法ではリンパ腫には CHOP 療法が標準的であるが, 最近では MALT リンパ腫における低悪性度のリンパ腫の臨床経過を考えると副作用が少ない cladribine, fludarabine などの purine analogue を用いたほうが良いとの意見がある. また MALT リンパ腫においては殆ど全例において CD20 陽性であるために rituximab の併用の有用性も報告されている¹²⁾.

臨床的な反応と M-蛋白の濃度の減少は良く相関したと報告されている⁷⁾. 我々の症例においても当初の R-2CdA による化学療法により MALT リンパ腫の画像的所見は著明に改善し sIL-2R も著明に減少したが IgM の減少は未だ十分ではなかったために CHOP 療法を追加し IgM はさらに減少したが未だ正常域には達していない.

MALT リンパ腫は低悪性度であり長期間の経過をとり, 多臓器に発症しやすく, またより悪性への

転換も起こることもあるなど臨床像は多様であり, 症例の診断, 治療に当たっては注意深い経過観察および適当な治療法の選択が必要である.

文 献

- 1) Thieblemont C, Berger F, Dumontel C, Moullet I, Bouafra F, Felman P, Salles G, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000; **95**: 802-806.
- 2) Farinha P, Gascoyne R D. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; **523**: 6370-6378.
- 3) Valdez R, Finn W G, Ross C W, Singleton T P, Tworek J A, Schnitzer B. Waldenstrom macroglobulinemia caused by extranodal marginal zone B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2001; **116**: 683-690.
- 4) Lin P, Bueso-Ramos C, Wilson C S, Mansoor A, Medeiros L J. Waldenstrom macroglobulinemia involving extramedullary sites. Morphological and immunophenotypic findings in 44 patients. *Am J Surg Pathol* 2003; **27**: 1104-1113.
- 5) Kinoshita Y, Fujimori T, Chiba T. Gastric Maltoma with M proteins in serum and gastric juice. *Gastroenterology* 1998; **114**: 1353-1354.
- 6) Tursi A, Modeo M E. Monoclonal gammopathy of undetermined significance predisposing to Helicobacter pylori-related gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Gastroenterol* 2002; **34**: 147-149.
- 7) Wöhrer S, Streubel B, Bartsch R, Chott A, Raderer M. Monoclonal immunoglobulin production is a frequent event in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clinical Cancer Research* 2004; **10**: 7179-7181.

- 8) Sakamaki Y, Yoon H-E, 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. *Jap J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 ; **54** : 293-296.
- 9) 坂井 晃, 片山雄太, 水野晶子, 蔵本 憲, 瀧本泰生, 藤元貴啓, 佐々木なおみ, 木村昭郎. IgG- κ 型M蛋白血症を認めたMALTリンパ腫. *臨床血液* 2000 ; **41** : 658-663.
- 10) 岩瀬さつき, 高原 忍, 関川哲明, 伊藤 潔, 中田秀二, 山崎泰範, 山田順子, 小林正之, 山田 尚. 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.
- 11) 氷川博康, 三上 真, 高橋義彦, 弥富真里, 武内利直. マクログロブリン血症を呈し全身転移にて死亡した肺原発性MALTリンパ腫の1例. *日呼吸会誌* 2002 ; **40** : 299-303.
- 12) 高崎啓孝, 高林真紀, 山路 聡, 小原澤英之, 藤巻克通, 金森平和, 石ヶ坪良明. マクログロブリン血症を呈した肺MALTリンパ腫. *臨床血液* 2004 ; **46** : 144-146.
- 13) Conconi A, Martinelli G, Thiéblemont C, Ferreri A J M, Devizzi L, Peccatori F, Ponzoni M, Pedrinis E, Dell'O'ro S, Pruneri G, Filipazzi V, Dietrich P-Y, Gianni A M, Coiffier B, Cavalli F, Zucca E. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003 ; **102** : 2741-2745.

A Case of MALT Lymphoma with Monoclonal IgM

Hiroko NAKABAYASHI, Akiko SUGIYAMA, Manabu KONDO,
Takayuki TOMINAGA, Kenji SHINOHARA and Toshiaki KAMEI¹⁾

Division of Hematology, Department of Medicine, Yamaguchi Prefectural Medical Center, 77 Osaki, Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan

1) Department of Pathology, Yamaguchi Prefectural Medical Center, 77 Osaki, Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan

SUMMARY

A 56-year-old female was diagnosed as gastric mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma (Maltoma) 3 years ago. She was treated with oral antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori* (HP) infection, however it was unsuccessful, and the patient was followed. Two years later, right palpebral tumor, which was diagnosed also as MALT lymphoma by biopsy, growth of gastric Maltoma and pulmonary infiltrate were observed. Biopsy of gastric Maltoma revealed diffuse infiltration of lymphocytes, which were centrocyte-like, and differentiation to plasma cells in a part was also observed. Laboratory examination revealed monoclonal increase of IgM, λ in the serum, and increase of plasma cell in the bone marrow. The second eradication of HP was successful. The patient was treated with 4 courses of combination therapy with rituximab and 2-chlorodeoxysenosine (R-2CdA), and palpebral and gastric Maltomas regressed, pulmonary infiltration disappeared, and IgM decreased, however, the latter was not enough. The patient was treated with additional 2 courses of CHOP, and IgM further decreased. Considering the complexity of pathophysiology of MALT lymphoma, careful observation of the patient and the selection of the appropriate therapy are necessary.