

臨床懇話会

## 第 381 回東京医科大学臨床懇話会

### 胸腺原発の MALT リンパ腫

#### Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the thymus

日 時: 平成 20 年 5 月 29 日 (木) 18:00~19:10

場 所: 東京医科大学病院 本館 6 階 臨床講堂

当番診療科: 東京医科大学病院呼吸器内科

関連診療科: 東京医科大学病院呼吸器・甲状腺外科

: 東京医科大学病院血液内科

: 東京医科大学病理診断学講座

司 会: 瀬戸口靖弘 (呼吸器内科教授)

発 言 者: 河野 雄太 (呼吸器内科)

岸本 佳子 (卒後臨床研修センター)

小松 広彦 (医学部 5 年)

大久保仁嗣 (呼吸器内科)

臼田 実男 (呼吸器・甲状腺外科講師)

稲垣 佳典 (医学部 5 年)

松林 純 (病理診断学講座)

木村 之彦 (血液内科准教授)

**瀬戸口 (司会):** 今日、呼吸器内科と呼吸器・甲状腺外科、血液内科、病理の先生で会を進めていきたいと思っています。

最初の症例呈示のところを呼吸器内科の河野先生からお願いします。

**河野 (呼吸器内科):** 症例は 54 歳の男性。主訴は胸部 X 線写真での異常陰影です。既往症は特になく、また喫煙歴はありません。

現病歴ですが、平成 19 年 6 月に健診で高  $\gamma$  グロブリン血症を指摘され、7 月 ■■■ に当院血液内科を受診しています。そこで IgA- $\lambda$  型 M 蛋白血症がみつき、ガリウムシンチグラフィーを施行しています。ガリウムシンチグラフィーで左肺門部に集積が認められ、その後に胸部 CT 検査を行っています。そこで前縦隔腫瘍が疑われ、10 月 ■■■ に呼吸器内科に紹介となり、精査加療目的で 11 月 ■■■ に入院となっています。

入院時の現症ですが、発熱等はなく、表在リンパ節

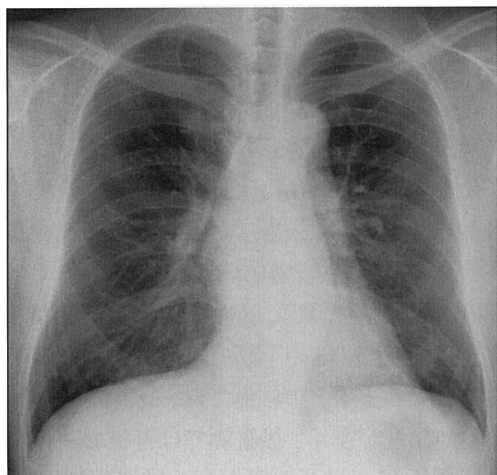
の腫脹はありません。胸部の聴診で異常はなく、腹部も異常所見はありませんでした。肝脾腫も認めませんでした。

入院時の胸部 X 線写真および胸部造影 CT 写真を示します (図 1)。この X 線写真で異常を指摘するのは、やや難しいかもしれませんが、今、呼吸器内科をローテートしている研修医の岸本先生、読影をお願いします。

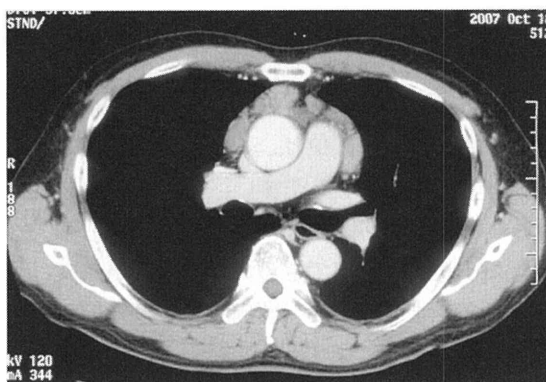
**岸本 (臨床研修医):** 左の第 2 弓が、やや突出していると思います。

**河野:** 大動脈弓と左肺動脈弓の間は、縦隔が少し陥凹していて、A-P window と呼ばれます。ここには、動脈靱帯や脂肪組織、ボタロリンパ節などがあることが知られますが、この部位が外方に膨隆する場合には、リンパ節腫大や縦隔腫瘍の存在などを考えなければなりません。

次に、胸部 CT の所見ですが、どなたか読んでもら



胸部 X 線写真



胸部造影 CT 写真

図 1 入院時画像所見

えますか。

小松 (医学部 5 年): 胸腺が腫大していると思います。

河野: 前縦隔に異常陰影がありますが、形態から腫大した胸腺と考えることができます。軽度の造影効果があり、性状としては多結節性です。

河野: 次に、入院時の検査所見です。末梢血所見は、白血球は 4,300、ヘモグロビン 13.2、血小板 29 万とすべて正常です。凝固検査では、APTT が 39.7s と軽度延長していました。生化学所見では蛋白が 9.6 と上昇し、アルブミンが 3.8 と低下し、A/G 比は 0.85 と低下していました。IgG は 3,550、IgA が 1,343 と上昇しています。ALT は 52 と軽度ですが上昇しており、リウマトイド因子は 1,138、抗核抗体は 1,280 倍以上、抗 SS-A/Ro 抗体は 500 以上とすべて上昇していました。腫瘍マーカーはすべて基準値範囲内でした。

抗 SS-A/Ro 抗体が陽性であることからシェーグレン症候群を疑い、Gum test、Shirmer test 等を行いました。どちらも陰性でした。シェーグレン症候群は、プレクリニカルと考えられました。

その後に当院の呼吸器外科で拡大胸腺摘出術を施行しています。そして MALT リンパ腫の確定診断が得られています。

以上が経過です。

瀬戸口: シェーグレン症候群については Gum test、Shirmer test を行って、陰性であったということですのでいいですね。それから、SS-A と SS-B の 2 つの抗体がありますが、シェーグレン症候群に対して特異的なものはどちらでしょうか。

河野: SS-B のほうが特異的です。

瀬戸口: そうですね。SS-B というのはシェーグレン症候群に非常に特異的です。ただ、SS-B が陰性で SS-A が非常に高値をとることもあります。SS-A については、妊産婦の場合には胎児性ループスを起こすこともあるので、妊産婦では注意をしないといけません。

それでは、今、河野先生が縦隔腫瘍を現病歴とレントゲン、CT で説明してくれましたので、次に、大久保先生に、縦隔腫瘍についてどういうふう考えるのかというところを示してもらいたいと思います。この部分も学生さん、研修医の先生には非常に重要なところですので、鑑別診断に当たるところですので、よく見ておいてください。

大久保 (呼吸器内科): では、縦隔の区分方法と縦隔腫瘍の鑑別疾患について一般的な話をしたいと思います。縦隔の区分方法には、従来、よく用いられている解剖学的な区分方法がありますが、日常臨床では、胸部 X 線写真や胸部 CT 写真から、放射線学的に区分する方法が用いられます。

解剖学では、第四胸椎の下縁と胸骨柄の下縁を結んだ線より上を縦隔上部と呼んでいます。その線より下は縦隔下部とされますが、ここはさらに 3 つに分けられます。心臓、正確には心膜より前を前縦隔、心膜に囲まれた部分を中縦隔、その後ろを後縦隔と呼びます。

次に、この解剖学的な区分法よりも臨床に即して、より実用的な区分方法である胸部 CT 写真を用いた区分法について、少しお話ししたいと思います。CT 写真を用いた縦隔の区分法は、1978 年に曾根らが報告し

た方法が最も有名で、これによれば、心臓および血管の前を前心脈管部、気管や食道の周囲を傍気管気管支食道部、また、脊椎の左右を傍脊椎部としており、これらは、前縦隔、中縦隔、後縦隔に相当します。縦隔を考える場合、腫瘍の発生部位は、これらの位置であることから、シンプルで分かりやすい区分方法といえます。すなわち、解剖学的区分でいう中縦隔には心臓全体が含まれますが、腫瘍ができるのは気管、気管支や食道の周囲であります。また、解剖学でいう後縦隔は心膜の後ろの部分ですが、後縦隔の腫瘍は椎骨の隣にできることが多いため、CT 区分でいう傍脊椎部という区分法は実用的です。

話は変わって、次に部位別にみた縦隔腫瘍の発生母地について説明したいと思います。縦隔に発生する腫瘍は多彩ですが、その発生母地である縦隔の組織も非常に多彩であることが原因といえます。まず頸部では甲状腺が縦隔腫瘍の発生母地となります。甲状腺腫瘍は上縦隔あるいは前縦隔にまで進展してくることがあります。上縦隔における発生母地としては、気管や大血管、神経組織が重要です。前縦隔では、胸腺や胎生期に迷入した胚細胞などが発生母地として大切です。そして中縦隔には気管や気管支、リンパ節、食道、迷走神経、反回神経など、様々な組織がある部位で、こ

れらのいずれからでも腫瘍は発生します。後縦隔は、脊髄、交感神経節、肋間神経などが縦隔腫瘍の母地になります。

発生母地として何があるかということを踏まえたうえで、部位別にみた縦隔腫瘍の鑑別疾患を説明したいと思います。上縦隔では、縦隔内甲状腺腫や神経原性腫瘍などの腫瘍が好発します。前縦隔では胸腺関連腫瘍や胚細胞性腫瘍、また悪性リンパ腫などが好発します。また前縦隔の下部には心膜のう胞が多いことが知られています。中縦隔では、悪性リンパ腫や気管支原性の頻度が多く、後縦隔では脊椎の隣の交感神経管や肋間神経などから発生する神経原性腫瘍がほとんどであります。

今回の症例が前縦隔腫瘍であるということで、前縦隔腫瘍をみた場合に身体所見と血液検査からどう考えるかをフローチャートで示してみました(図2)。前縦隔腫瘍があつて重症筋無力症がある、あるいは貧血、赤芽球癆、低 $\gamma$ グロブリン血症などがある場合には胸腺腫の可能性を考えます。重症筋無力症は2~3割でみられると言われています。血液検査でAFPやHCG $\beta$ サブユニットが上昇している場合は、非セミノーマ性胚細胞性腫瘍を考えます。また、可溶性IL-2レセプターが非常に高い時は、悪性リンパ腫を疑いま

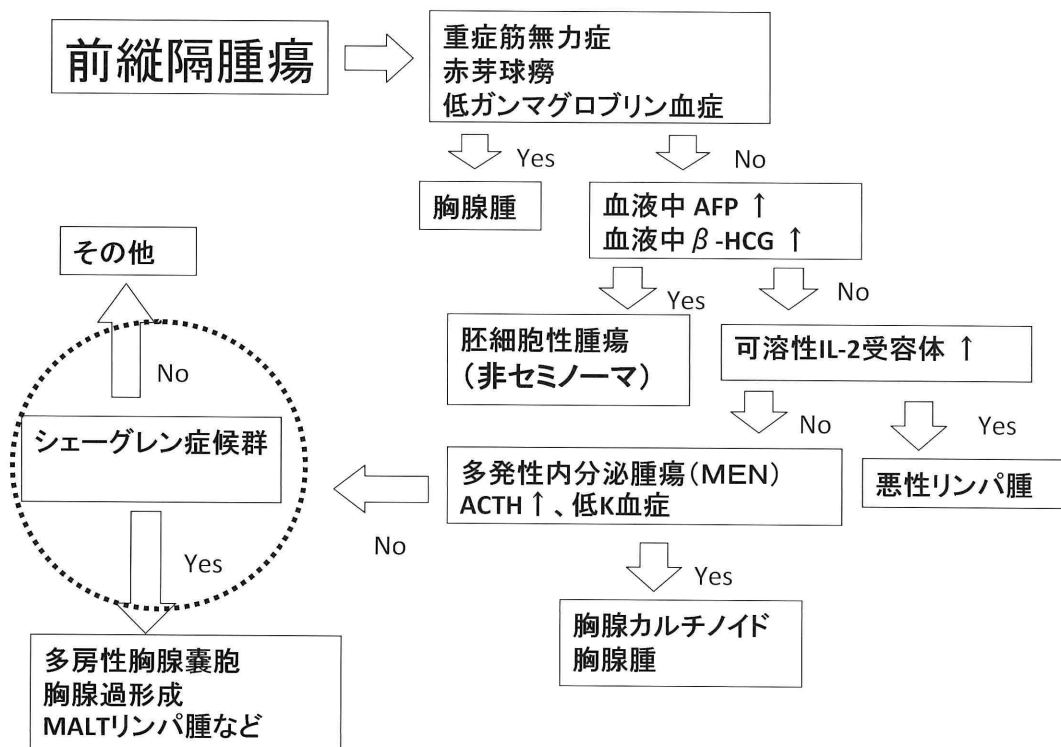


図2 前縦隔腫瘍鑑別のためのフローチャート

す。そして多発性内分泌腫瘍、ACTH 上昇などはカルチノイドなどを疑う所見です。今回の症例では臨床症状が診断基準を満たしていなかったようですが、SS-A 抗体が陽性でした。シェーグレン症候群がある場合、多房性胸腺のう胞や、胸腺の過形成、MALT リンパ腫などの合併が文献的に知られています。しかし、これらは頻度の高いものではありません。

画像的に前縦隔腫瘍をどう鑑別していくかということも重要です。胸腺腫は非浸潤性と浸潤性に分けられますが、非浸潤性胸腺腫の特徴として、大きさがあまり大きくないものが多いこと、周りが被膜に覆われていること、内部が均一であることが多いことなどが挙げられます。浸潤性胸腺腫では、上大静脈など周囲の組織に浸潤があり、内部は不均一であることが多いといえます。しかし浸潤性胸腺腫は胸腺癌と画像で区別するのは困難であり、これらの所見は決して特異的なものではありません。胚細胞性腫瘍の一つである良性の成熟奇形腫は、三胚葉からなりますが、脂肪や骨、歯牙や毛髪、血管など、いろいろなものが中に含まれており、比較的鑑別は容易です。心膜のう胞は前縦隔下部に多く、中が液体であるため、内部は均一な低濃度になります。多房性のう胞は、MALT リンパ腫や多房性胸腺のう胞などの疾患を疑う所見ですが、画像からの診断は容易でないことが多いと考えられます。

最後に各縦隔腫瘍の頻度について、お話ししたいと思います。外科学会の手術例内訳の報告によれば、縦隔腫瘍の頻度は以下のようなようです。一番多いのは胸腺腫 (38%) で、あと先天性のう胞 (15%)、神経原性のう胞 (13%)、胚細胞性腫瘍 (8%)、胸腺癌 (6%)、悪性リンパ腫 (5%)、甲状腺腫 (4%) という順番です。悪性リンパ腫では、ホジキンリンパ腫や大細胞型 B 細胞性リンパ腫、前駆 T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫などが多く、今回の MALT リンパ腫は稀な疾患です。

瀬戸口：こここのところで質問はありますか。

先ほど大久保先生が示してくれたところで、合併症として重症筋無力症、赤芽球癆、低  $\gamma$  グロブリン血症があるということですが、あれは全部が合併するのですか。

大久保：先程、胸腺腫で重症筋無力症を合併するのは 2~3 割程度と説明しましたが、胸腺腫の中で、いずれの合併症も頻度が高いわけではありません。すべて合併する例はかなり稀ではないかと思います。

瀬戸口：赤芽球癆は 5% ぐらいですね。とすると、もし合併すれば胸腺腫がかなり濃厚になってくるかも

しれないというような意味です。

今、ここに出してくれた縦隔腫瘍の手術例の内訳は、鑑別する時に非常に重要です。順番を知っているということは、最も多いものから考えていけばいいということですから、よく覚えておいてください。

では、次に話を進めます。次は呼吸器・甲状腺外科の臼田先生に、手術の話をお願いします。

臼田 (呼吸器・甲状腺外科)：大久保先生が縦隔腫瘍の鑑別や画像所見についてお話をされたので、私は外科的なアプローチ法や手術上の注意点についてお話しさせていただきます。

手術をする際には、腫瘍が悪性なのか良性なのかということは非常に大きな問題となります。ですので、画像からある程度、推測しておく必要があります。今回の症例では、腫瘍は周囲の上大静脈や大動脈といった血管に浸潤しておらず、また、肺との癒着や浸潤といった所見は画像的にありませんでした。

手術でのアプローチを決める上で、その腫瘍がどこに存在するかというのが大切です。例えば神経鞘腫のように後縦隔にあるような場合は胸腔鏡を用いて完全内鏡視下で行います。このように、胸腔鏡下に行うか、あるいは胸骨正中切開、つまり大きくあけて腫瘍を摘出するか、術前に決めておく必要があるのです。

今回の場合には、画像的に胸腺腫をまず疑いました。しかし画像的に多結節性であり、このあたりは胸腺腫としては非典型的でした。ですから、胸腺腫の可能性と、そうではない可能性を考えながら手術を進める必要がありました。また、早い段階で術中迅速診断を行う予定でいました。

胸腺腫の臨床病期分類である正岡分類について、お話ししたいと思います。I 期というのは肉眼的に完全に被包化されて、組織学的にも被膜浸潤が見えない。つまり、完全に被膜に包まれているものをいいます。そして II 期とは、肉眼的に周囲脂肪織または縦隔胸膜に浸潤があるか、あるいは組織学的に被膜浸潤があるものをいいます。この I 期と II 期の鑑別は、実際に胸腺腫は摘出してみなければ分かりません。つまり、術中の判断で、これは被膜に包まれているので I 期と思われるけど、どこかで胸膜が破れていて病理学的には浸潤がある場合があります。III 期になると、心膜、大血管、肺などの隣接臓器に浸潤がありますが、ここまですが外科的切除の適応となります。胸膜・心膜に播種があるものは IVa 期、リンパ行性あるいは血行性転移がある場合は、IVb 期といいます。



次に胸腺の解剖を示します (図 3)。今回のように胸腺の腫瘍を手術する時には、解剖が非常に大事です。H 字状になっているのが胸腺ですが、切除時には甲状腺、腕頭静脈、上大静脈などに注意する必要があります。血管に浸潤がある場合には、上大静脈を一部切除したり、左の腕頭静脈を切除したりする術式を行います。そして、胸腺腫瘍を切除する上で非常に注意を要するものに胸腺静脈があります。これは胸腺の裏側にある血管で、これが2本とか3本ある場合があります。術中にしっかりと見極めて処理をする必要があります。

腫瘍が被膜に完全に包まれる場合には腫瘍摘出術を行います。しかし、多くの胸腺腫瘍の場合には拡大胸腺摘出術を行う必要があります。拡大胸腺摘出術とは、胸腺腫瘍だけではなく頸部から横隔膜まで、それから左右の肺門にかけて縦隔脂肪組織を切除する術式です。これを行わないと、取り残しや、後に再発を起こすことがあることが知られており、今回の症例も、この拡大胸腺摘出術を行いました。拡大胸腺摘出術を行う上で重要なことは、横隔神経を左右両側見極めたうえで、この横隔神経のところまでの脂肪組織を切除することです。この横隔神経を損傷すると横隔膜が動かなくなり、呼吸不全を起こしますので注意を要します。

皮膚切開に関しては、美容的な問題を考えて行います。例えば胸骨正中切開を行う場合には、胸骨部の上のところまで切開するのですが、患者さんがTシャツを着ても気にならないように、首のラインのところは

できるだけ下のレベルのところから切開しています。

今回の症例のビデオを供覧しますので、供覧ください。

#### 〔ビデオ供覧〕

胸骨正中切開で皮膚を切開した後、骨を切断して、脂肪組織が見えています。腫瘍はここです。今回の場合には多結節性という非典型的な腫瘍であり、まず腫瘍右側のエッジを電気メスで剥離しています。右の胸膜があり、この下に大動脈が走っています。そして、腫瘍の裏側を剥離しています。腫瘍は、右側の肺に乗っかっており、右肺との癒着はありません。このように鈍的な剥離で、腫瘍が剥離されてきます。腫瘍は結節がいくつも連なっており、典型的な胸腺腫の所見ではなく、まず取りやすいところから切除して、迅速診断に出そうと考えました。

ここに右の腕頭静脈があり、電メスで剥離をしています。そして甲状腺の下極、つまり胸腺の上極側を切除しています。こちら側は左の胸膜ですが、横隔神経が肺門から上のほうに上がってきます。上部側を処理する場合には横隔神経の位置をしっかりと確認することが大事になってきます。これは、ここに多結節の端というか、境があるので、ここで結紮をして、今、迅速に出すところです。

腫瘍と周囲の血管や肺に癒着・浸潤はありませんでした。ここに上大静脈が走っています。右の上極の脂肪組織をずっと剥いでいるところです。ここから、今度は左側の方へと剥離しているところです。これは最後

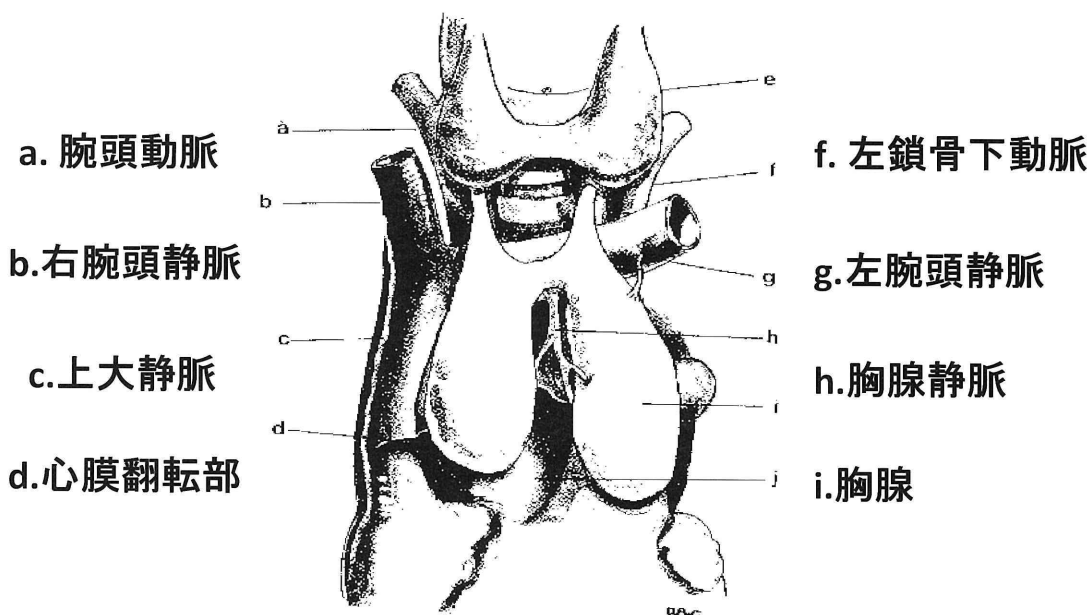


図 3 胸腺の解剖

のほうですが、肺を一時的に膨らませて、腫瘍を全部摘出するという段階です。一部迅速病理診断に提出しているのですが、腕頭静脈に行くような血管、胸腺静脈を結紮しています。これが肺です。横隔神経が走っていますので、そこをよけて切除しています。取ったものをまた病理に出しています。

これで手術のビデオは終了です。

多結節性病変のうちの一部を迅速に出しましたが、病理の先生からは、「腫瘍性というよりは胸腺過形成である」、「迅速診断の検体で診断をつけるのは難しい」というコメントをいただきました。最終的には病理の先生からリンパ腫という診断をもらっています。

瀬戸口：ありがとうございます。今のところで何か質問はありますか。手術の方法を見ましたが、胸腺というのは解剖学的に H 字状になっているところが特徴ですし、横隔神経を切らないように注意をしなくてはいけないということを何度も言われました。皆さん、横隔神経の走行を覚えるというのは、このような臨床的な意味があるということです。

今、呼吸器内科を回っている稲垣君はいますか。臼田先生に提示していただいた部分に関して、もしも横隔神経に浸潤していて、手術時に切ってしまった場合、それも最悪両側切ってしまったような場合は、呼吸不全を来すということを説明されましたが、どういう呼吸不全を来すのでしょうか。

稲垣 (医学部 5 年)：横隔膜の運動不全による呼吸不全だと思います。

瀬戸口：I 型の呼吸不全か II 型の呼吸不全か、答えるのはちょっと難しいですか。横隔膜は換気に一番重要な役目をしているわけです。ということは、換気ができなくて低換気になって、II 型の呼吸不全を起こすということです。よろしいですか。横隔膜が動かないということは、II 型の呼吸不全を起こす。すなわち低酸素血症と高炭酸ガス血症を来します。

それでは、迅速診断をつけるのは難しいということでしたが、松林先生に病理のご説明いただければと思います。

松林 (病理診断学)：迅速診断で診断を確定することは困難であるとコメントをしました。診断部の中でも意見が分かれていましたが、鑑別として挙げられたのは過形成と MALT リンパ腫であり、作製した標本から判断すると前者をより考えると報告しました。

一般に迅速診断に関しては、臨床の先生方が提出された検体のすべてを病理診断部の方で扱い、病理学的

なコメントをしています。しかし、その中には迅速診断の絶対的な禁忌、あるいは相対的な禁忌に含まれるものがあります。例えば、感染症の方、特に肺結核症を疑う検体では、凍らせた後に薄く切っていきます。その時に生検検体を切り出した医師や標本作製を担当する技師は、感染する危険性があります。その危険性からこれは、絶対的禁忌に入っています。

今回のような MALT リンパ腫を含む悪性リンパ腫を疑う検体に関しては、一つ一つのリンパ球の大きさや異型性あるいは組織構築を把握することが難しく、迅速診断では確定診断を行うことは困難です。これは、迅速診断の相対的な禁忌です。悪性リンパ腫様の癌や、癌のようにみえる悪性リンパ腫など難解な症例も少なくありません。このため、悪性リンパ腫を疑う場合には、「多少玉虫色の答えしか出せませんがよろしいでしょうか。」と断りをいれてコメントする場合があります。

最初に臼田先生から提出していただきました検体の中で、多発結節性の部位に関しては、一部 MALT リンパ腫を疑う像がありましたが、過形成の部分が主体でした。最終診断は MALT リンパ腫であったわけですが、その背景には lymphoid hyperplasia が目立ち、cortical hyperplasia を示唆する所見もありました。迅速診断に関する補足は以上です。

次に永久標本として提出された検体を見合わせていきたいと思います。肉眼所見では充実性部分と多結節性部分が混在していました。これらの境界は不明瞭です。ところどころに小さなう胞がありますが、充実性成分が主体です。

充実性成分の部分では、多数のリンパ濾胞とリンパ濾胞間の明るいエリアが確認されます (図 4)。リンパ腫細胞が増殖しているところのみならず周囲のリンパ濾胞を含んだ全体を腫瘍と考えてください。このような所見は、ホジキンリンパ腫などでもみられます。ホジキンリンパ腫ではリードステルンベルグ細胞、あるいはホジキン細胞という大型細胞が腫瘍細胞の本体であり、その細胞以外に非常に多くの炎症性細胞が存在し、さらに膠原線維が増生したり、血管増生があったりして腫瘍として形づくられます。

また、先ほどの充実性の部分を少し拡大してみると、リンパ濾胞の間に天の川のように非常に明るいエリアがあり、そこにリンパ腫の本体があります。やや淡明な胞体を持っていて、切れ込みがところどころあり、核は小型で異型性は乏しい。リンパ腫細胞がリン

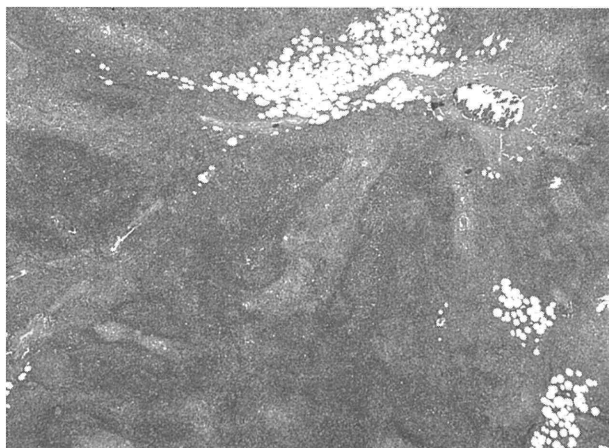


図4 摘出標本 (弱拡大)

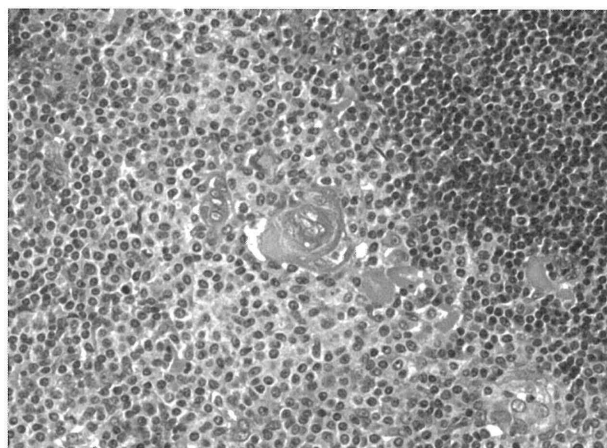
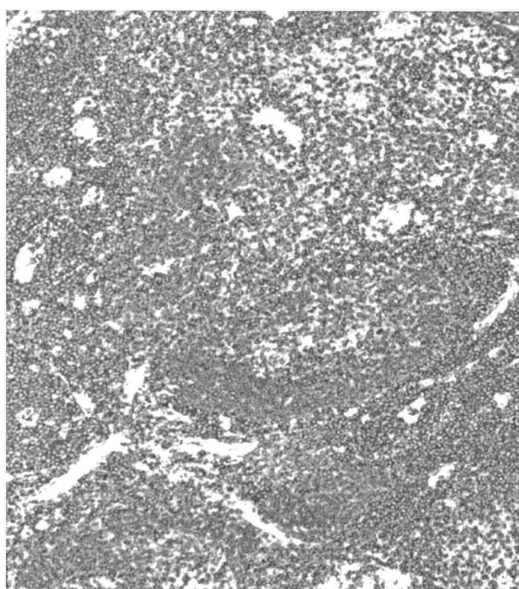
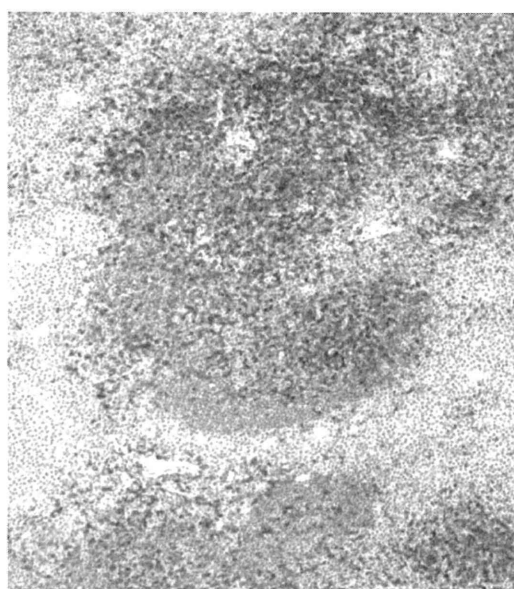


図5 摘出標本 (強拡大)



CD20



CD3

図6 免疫組織化学染色；リンパ球表面マーカー

パ濾胞の周囲に増殖しています。さらに拡大すると、ハッサル小体も散見されます (図5)。このハッサル小体を取り囲むような形で、既存のリンパ球があり、反応性に過形成を示しているリンパ組織が右上に見えます。やや大型で、ところどころ核にくびれがあったり、いびつな核の形態であったり、あるいは核小体が目立つ細胞が確認できますが、これがリンパ腫細胞です。リンパ腫細胞は、マージナルゾーン (辺縁帯) を中心に増殖しています。核が偏在していて、核周明庭が見られる形質細胞も場所によっては認められました。これは、一部で形質細胞への分化を示しているといえます。

免疫組織化学的な手法を用いた検討も行いました。

上皮のマーカーであるサイトケラチン (AE1/AE3) では既存の胸腺上皮細胞が染色されますが、周りに異形リンパ球が瀰漫性に浸潤している所見が確認されました。上皮の中にリンパ球が浸潤するに伴って上皮細胞が虫食い状あるいは網の目状になる所見もあり、lymphoid epithelial lesion と呼ばれます。これは、リンパ球と上皮が融合する所見ともいえます。

リンパ球の表面マーカーに関してですが、CD20 はB細胞性マーカー、CD3 はT細胞性マーカーです。今回の異形リンパ球に関しては、CD3 には陰性で、CD20 に陽性を示しており、B細胞性のキャラクターを持っていました (図6)。一部でCD3 に反応していますが、CD20 に比べてCD3 の方ははるかに少ないといえま

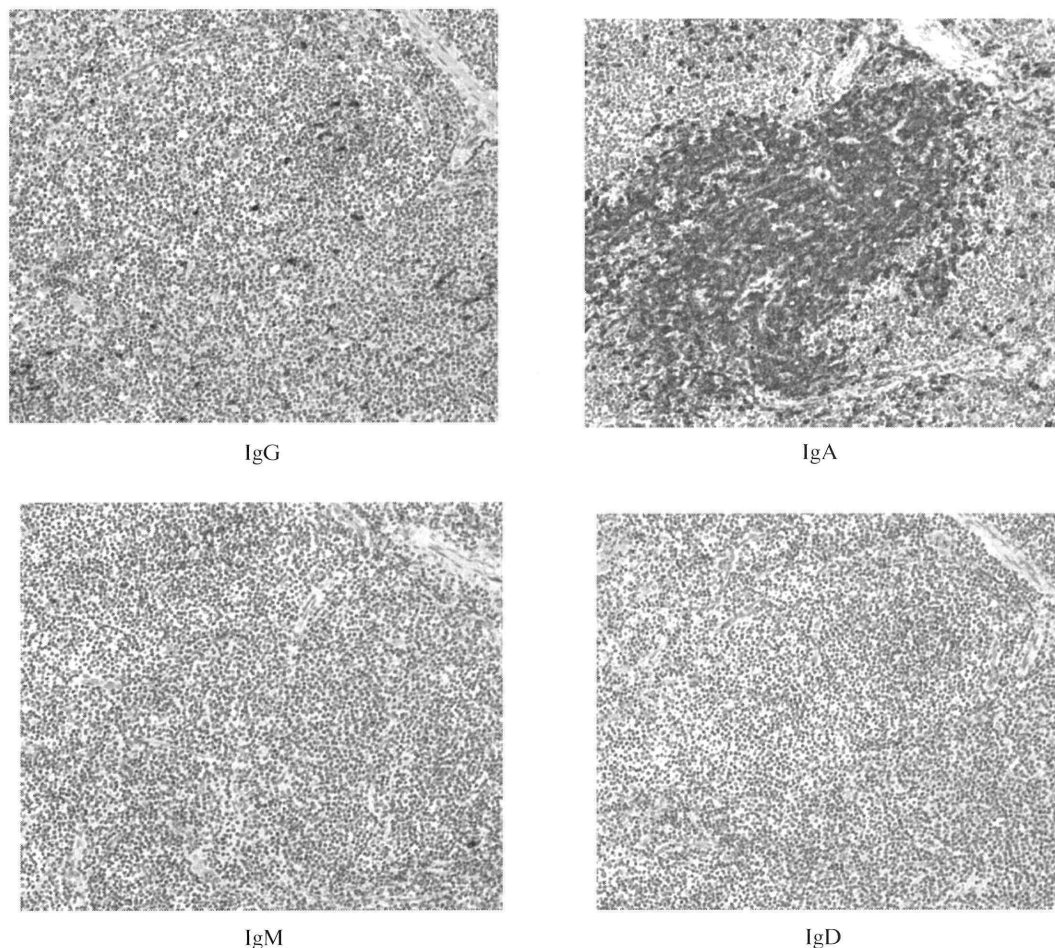


図7 免疫組織化学染色；免疫グロブリン

す。

先ほど形質細胞への分化を示すところがあることを述べましたが、形質細胞に関してモノクロナリティーの有無を検討するために、免疫グロブリンの軽鎖、重鎖を確認しました。軽鎖に関しては、 $\kappa$  もある程度染まってきますが、 $\lambda$  に非常に多くの細胞が陽性を示しています。切片の同一部位で評価を行っていますが、明らかに  $\lambda$  優位でありました。

血清学的には IgA が非常に高く、IgG も高いということでした。免疫組織化学的には IgA で非常に多くの細胞が陽性になっています (図 7)。IgG、IgM、IgD はほとんどの細胞で陰性でした。軽鎖と重鎖に関して、モノクロナリティーがあると考えられました。

病理診断は、thymic extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT、すなわち胸腺 MALT リンパ腫としました。背景には lymphoid hyperplasia や thymic hyperplasia と判断可能な部位もありました。ただ、先ほど示しましたようにリンパ濾胞が目立っていて、そ

れが腫瘍であるのかリンパ濾胞の過形成なのかの判断は難しいといえます。これは、MALT リンパ腫という概念の背景として、胃の reactive lymphoid hyperplasia と MALT リンパ腫との鑑別が非常に難しかった時代があることに類似します。胸腺においても反応性病変と MALT リンパ腫を線引きすることは難しいということをご理解いただきたいと思います。

この症例では、残念なことによくない所見がありました。拡大胸腺摘出術で提出された検体を詳細に見ますと、リンパ節が数個入っていました。リンパ節の辺縁洞に明るい細胞が集簇しているところがありました。形態学的には MALT リンパ腫の浸潤を強く疑う所見ですので、リンパ節への浸潤と考えました。縦隔のリンパ節の中に腫瘍細胞の浸潤があることは、ステージを高めることになります。

最後に、胸腺 MALT リンパ腫についての文献を御紹介したいと思います。胸腺 MALT リンパ腫は、これまで 20 数例の報告があるにすぎません。その 8 割



は東アジアからの報告です。症例数の多いものでは名古屋市立大学の稲垣先生が、日本と中国、特に香港を中心とした症例を15例まとめて、*American Journal of Pathology* に報告しています。それによると15例中、日本人が11例、中国人は4例、年齢は平均55歳（範囲は36～75歳）。男女比は1:4で女性に多い傾向があります。無症候症例が3分の2と多く、有症状例では背部痛、胸部痛、息切れ、血痰などがあります。血液検査上は、高 $\gamma$ グロブリン血症が6割の症例であります。その9例中5症例はモノクローナルであり、それ以外はポリクローナルに高値を示しています。IgAは9例全例で高値、IgGは4例で、IgMは2例で高値を示しています。

非常に興味深いのは、背景に自己免疫疾患を伴う、あるいはそれを疑う症例が11例、7割以上あったということです。その中でもシェーグレン症候群が8例と圧倒的に多く、関節リウマチが1例。今回の症例のように、血清学的に自己免疫疾患を疑う症例は2例ありました。また、自己免疫疾患診断の診断からMALTリンパ腫の診断までの期間は、平均8.9年でした。

Ann Arborのstageについては、I期は7例、II期は6例、III、IVはそれぞれ1例でした。治療に関しては、外科的切除が11例、化学療法のみ、もしくは化学療法と放射線療法を併用した症例は4例ありました。その結果、CRの症例は13例、PRは2例でした。予後に関しては、8～252ヶ月までと幅がありますが、平均62ヶ月で記載のある13例中、再発がないものは10例、再発して生存が1例、原病死1例、他病死1例でした。

肉眼所見に関しては、平均が9.2 cm、3～17 cmまで幅があります。断面の性状は、半数以上がsolid and cystic pattern をとり、solid のみが5例で、cystic pattern が1例でした。組織学的な特徴としては、先ほど説明する時に用語として使用しませんでした、monocytoid B cell という細胞があります。この細胞は、少し核がくびれていて細胞質が豊かな小型のリンパ球です。こういった小型の異型リンパ球がmarginal zoneを中心に瀰漫性に浸潤するのです。形質細胞への分化を示している症例に関して、もちろんこれはMALTリンパ腫で一般的に認められる所見ではありますが、他臓器では4割ぐらいと言われている中で、稲垣先生の胸腺MALTリンパ腫の報告では15例全例で確認されています。また、lympho epithelial lesionの形成が明瞭であったという記載があります。それか

ら、肉眼的にのう胞が明らかでなかった症例においても、組織学的にのう胞が確認できたという記載もあります。

免疫組織化学的な特徴に関しては、CD20、CD79aといったB細胞マーカーが小型異型リンパ球に陽性を示します。lymphoid epithelial lesionをさらにサイトケラチンで免疫組織化学的に見ることによって、より多数確認することができる。それから、形質細胞に関しては免疫グロブリンのモノクロナリティーを有する症例が多いということが分かりました。重鎖に関しては、IgAが13例陽性、IgGは2例でした。軽鎖に関しては大体同じで、 $\kappa$ と $\lambda$ がそれぞれ9例、6例でした。

胸腺MALTリンパ腫の特徴をまとめます。本症は東アジアに多く、女性に多い。またさらに、自己免疫疾患の合併例が多い、肉眼的かつ組織学的にのう胞を形成する症例が非常に多い、形質細胞への分化、lympho epithelial lesionがキーワードとなる、免疫グロブリンのモノクロナリティーを証明できる症例が多い、重鎖はIgAパターンが多いといえます。以上です。

瀬戸口：どうもありがとうございました。

それでは、話が重複するかもしれませんが、血液内科の木村先生からMALTリンパ腫について説明していただきます。

木村（血液内科）：私は、臨床の立場からMALTリンパ腫について話をさせていただきます。

粘膜とリンパ球の複合組織のところをMALTといい、そこに発生するリンパ性腫瘍をMALTリンパ腫といいます。これは、B細胞性リンパ性腫瘍であり、節外リンパ腫の中で最も多いものです。血液内科で悪性リンパ腫というと、通常、リンパ節が腫れてきて、そのリンパ節生検から診断がつく場合が多いのですが、MALTリンパ腫の場合は、それぞれの臓器から組織を採取して診断されることが多い。そのため、我々血液内科の側からすると、他科から依頼を受けることが多いリンパ腫といえます。

MALTリンパ腫は、悪性リンパ腫全体の中では7～8%で、非ホジキンリンパ腫の中では3番目に多いと知られています。全身の各臓器で発症して、低悪性度リンパ腫群に分類されて、臨床経過はゆっくり進むということが、一般的な特徴です。ただ、びまん性大細胞型リンパ腫として急速に大きくなる場合もあるので、注意が必要です。

WHO分類のどこにあるかというと、Indolent

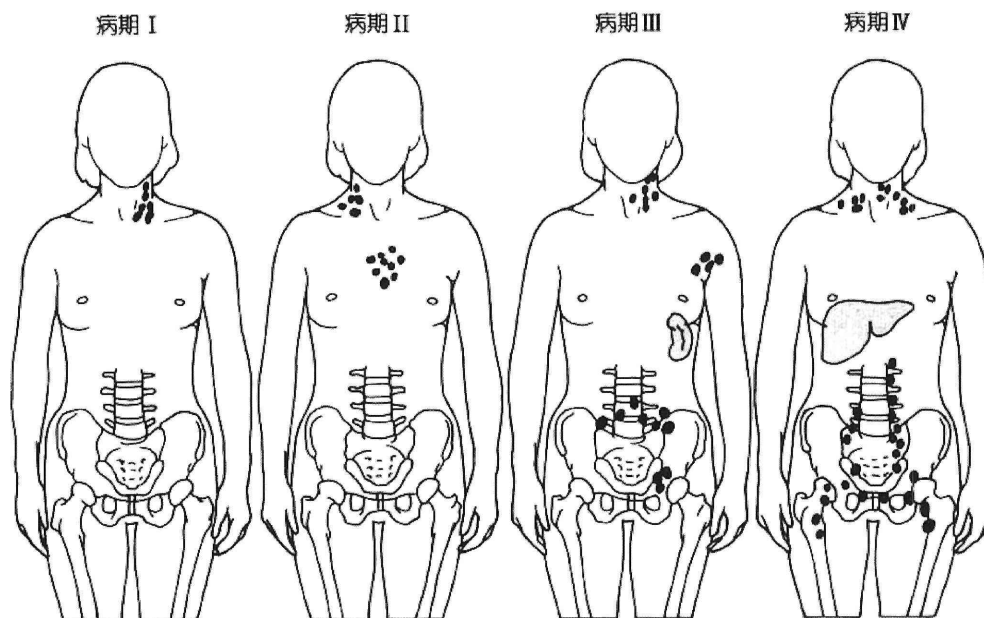


図8 Cotswold 分類

Lymphomas、いわゆる低悪性度群の B cell の中にあります。症状としては、低悪性度群というのはゆっくり進む、年単位で進むということを知っておいてもらえればよいと思います。

全身の様々な臓器にできるといいましたが、一番多いのは消化管です。消化管が半分を占めて、胃の MALT リンパ腫がそのうちの 85% を占めます。それ以外に肺とか唾液腺とか、あと、眼科からも紹介を受けることが多いです。しかし、今回のようなシェーグレン症候群を合併した胸腺 MALT リンパ腫はこれまでに、30 例程度しか報告がなく稀です。

MALT リンパ腫の発症には、自己免疫性疾患が関連していることが知られています。正確な機序は分かっていませんが、慢性炎症を繰り返すことによって、どこかで癌化、リンパ腫化してくるのではないかと考えられています。自己免疫性疾患に合併する MALT リンパ腫の中で有名なものが 2 つあります。1 つはシェーグレン症候群における唾液腺の MALT リンパ腫です。シェーグレン症候群の症例では、悪性リンパ腫の発症率が 44 倍増加し、そして 4~7% で MALT リンパ腫が発症すると言われています。もう一つは甲状腺の MALT リンパ腫です。橋本病の症例では、悪性リンパ腫の発症率は 3 倍ですが、殊に甲状腺の悪性リンパ腫の発症率は 70 倍と著しく増加します。橋本病がある疾患でみると、甲状腺 MALT リンパ腫は 0.5 から 1.5% の発症ですが、甲状腺の MALT リンパ腫でみると、橋本病の合併率が 94% あ

り、自己免疫性疾患は MALT リンパ腫の発症に大きく関連しているのではないかと考えられます。

病期分類は、Ann Arbor の分類を少し修正した Cotswold という病期分類を用います (図 8)。病期 I はリンパ節病変の部位が 1ヶ所である場合をいい、さらに臓器 1ヶ所では IE といいます。病期 II は横隔膜の片側の 2ヶ所ある場合で、横隔膜をまたぐ場合は病期 III、1ヶ所の臓器でもびまん性に浸潤した場合は病期 IV になります。

MALT リンパ腫の半分近くが胃原発であるわけですが、胃原発か、胃以外での発症かで治療法は異なります。胃原発症例では、ヘリコバクター・ピロリ菌が MALT リンパ腫に影響を与えているということが、以前から知られていました。ピロリ菌陽性の患者に、ピロリ菌を除菌することによって、除菌効果が 90%、奏効率が 80~90% という、大変良い成績が得られることが知られています。ただし、ピロリ菌陰性症例や除菌で抵抗性がある症例に対しては、放射線療法や外科的手術が選択されます。日本では、外科的な胃切除は患者にとって負担が大きいという考え方があり、どちらも選択できる場合は放射線療法を施行することが多いようです。今回のような胃以外の場合は、摘出後に診断されることが多いですが、分かっている摘出されることもあります。しかし摘出不可能な場合には、放射線照射が検討されます。

進行した病期 (病期 III, IV) では、全身化学療法が行われていますが、標準的な治療は未だ確立されてい



ません。その中でよく施行されているものとして、リツキシマブ（抗 CD20 抗体）による抗体療法があります。CD20 に関しては免疫染色で先ほど松林先生に示して頂いておりますが、リツキシマブはこの CD20 を発現する B 細胞を選択的に攻撃することにより良好な治療効果をあげています。胃 MALT リンパ腫の再発あるいは治療抵抗性例 26 例に対するリツキシマブ単剤投与では 77% に奏功して、46% に寛解という報告があります。また抗癌剤による胃以外の MALT リンパ腫に対する報告では、奏成功率 92%、寛解率 72% や、別の報告では、奏成功率 65% などがあります。これらの治療には非ホジキンリンパ腫に対する標準的治療法である CHOP 療法やアントラサイクリン系抗癌剤を使わない治療法がありますが、標準的な治療法は確立されていません。

この症例についてはどうかといいますと、先ほどから申していますように、シェーグレン症候群を合併した MALT リンパ腫は稀であり、これに対する治療法はまだわかっていません。手術前後でシェーグレン症候群や高  $\gamma$  グロブリン血症が、ほとんどの症例で改善されていないという報告が多いようです。そうすると、手術だけでリンパ腫が良くなったかどうかをみていく必要があります。シェーグレン症候群自体は治療しにくいのが事実ですので、今後、持続する慢性炎症によって再燃がおきる可能性もあるかもしれないとも考えなければなりません。

この症例の病期は問題です。はじめは IE 期としたのですが、先ほど松林先生が言われたように胸腺のそばのリンパ節も腫れているということで、そうすると病期は II 期になります。さらにガリウムシンチで、耳下腺の部位が少し陽性だったことや、実は、先日撮影

した CT だと、横隔膜下である脾臓のそばのリンパ節が腫れていることが分かっています。そうすると、レベル的には進行期の III 期に入るかもしれないということになります。

先ほどからの話をまとめますと、今後の治療方針に関してですが、IE 期であるならば、この病気はゆっくり進行するので、注意をしながら経過観察をする。病期が進行するか、あるいはびまん性大型細胞に変換するならば、全身化学療法を考える。また横隔膜のリンパ節がリンパ腫であって、拡大傾向を示すならば、進行期と考えなければなりません。NCCN (National Comprehensive Cancer Network) が推奨するガイドラインでは、濾胞性リンパ腫に準じる化学療法を行うことになります。いずれにせよ、リツキシマブや抗癌剤を使用する場合、主治医は患者本人とよく相談した上で、最終的に決定する必要があると思います。

以上です。

瀬戸口：どうもありがとうございました。

MALT リンパ腫が発生しやすい臓器の順番が出ましたので、よく勉強しておいていただきたいと思います。

質問はありますか。それでは、時間も遅くなっているようですので、以上にさせていただきます。今回は珍しい症例でしたが、学生さんにとってはリンパ腫というところでもう一回復習することと、胸腺腫のところでも復習をしていただきたいと思います。縦隔腫瘍で、発生部位からどのような腫瘍が多いのかというあたりもよく勉強しておいていただきたいと思います。

それでは、今日は遅くまでご苦勞さまでした。

(坪井良治 編集委員査読)