

抗生剤が奏功した膀胱原発 MALT リンパ腫の 1 例

藤村 正亮¹, 陳 憲生¹, 関田 信之¹, 梶本 俊一²
 上島 修一³, 鈴木 啓悦³, 市川 智彦³, 三上 和男¹
¹千葉県済生会習志野病院泌尿器科, ²津田沼病院泌尿器科
³千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学教室

REGRESSION OF MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE LYMPHOMA OF THE BLADDER AFTER ANTIBIOTIC THERAPY: A CASE REPORT

Masaaki FUJIMURA¹, Kensei CHIN¹, Nobuyuki SEKITA¹, Syunichi KAJIMOTO²,
 Syuichi KAMIJIMA³, Hiroyoshi SUZUKI³, Tomohiko ICHIKAWA³ and Kazuo MIKAMI¹

¹The Department of Urology, Chiba-ken Saiseikai Narashino Hospital

²The Tsudanuma Hospital

³The Department of Urology, Graduate School of Medicine, Chiba University

A 69-year-old woman presented with macroscopic hematuria and severe anemia. Cystoscopy revealed flat edematous mucosa with continuous bleeding. Transurethral coagulation and a biopsy of the urinary bladder were performed. Histopathological examination of the biopsy revealed non-Hodgkin's lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type. Results of a computed tomography scan and gallium scintigraphy suggested that it was a primary malignant lymphoma of the urinary bladder. A urinary tract infection was found and she was treated with antibiotics for 2 weeks. Because of the detection of a *Helicobacter pylori* (HP) infection in the gastric mucosal biopsy specimens, the patient was subsequently administered HP eradication therapy. Consequently, the lymphoma disappeared and the woman has had no tumor recurrence for the past 25 months.

(Hinyokika Kyo 54 : 783-786, 2008)

Key words: MALT lymphoma, Urinary bladder, Antibiotic therapy

緒 言

Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (以下 MALT リンパ腫) とは, 消化管粘膜・唾液腺などのリンパ装置から発生するリンパ腫である。腫瘍細胞はリンパ濾胞周囲の辺縁層にある成熟 B 細胞に由来し, extranodal marginal-zone B cell lymphoma of MALT として新 WHO 分類で分類されている¹⁾。発生部位は胃が59%, 眼窩が20%, 甲状腺・唾液腺・肺が5%程度で, 膀胱原発 MALT リンパ腫は約0.2%を占めるのみである²⁾。今回われわれは膀胱原発 MALT リンパ腫の1例を経験し, HP 除菌療法を含めた抗生剤投与後に消退したので報告する。

症 例

患者: 69歳, 女性
 主訴: 肉眼的血尿, 尿閉
 既往歴: 脳梗塞
 家族歴: 特記すべきことなし
 現病歴: 2005年11月2日, 上記主訴にて近医受診。同年11月3日精査加療目的に当科紹介受診となった。

肉眼的血尿高度で, 出血性ショックのため同日当科入院となった。

入院時現症: 身長 155 cm, 体重 44.8 kg. 胸腹部理学的所見で異常を認めず。表在リンパ節の腫大も認めなかった。

血液検査: Hb 9.3 g/dl, Ht 25.7%, PLT 10.1 × 10⁴ と中等度の貧血と血小板減少, ならびに Na 119 mEq/l と低 Na 血症を認めた。

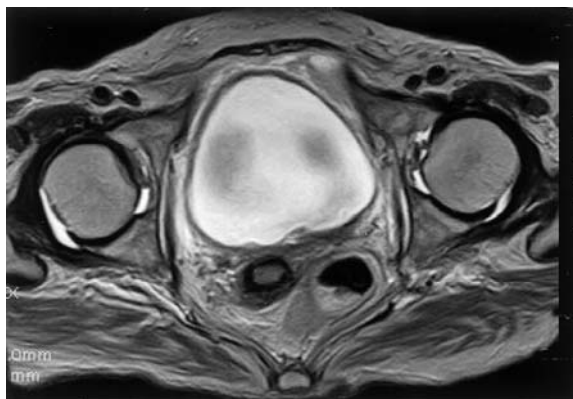


Fig. 1. MRI (T2-weighted image) revealed slight thickness on bladder wall.

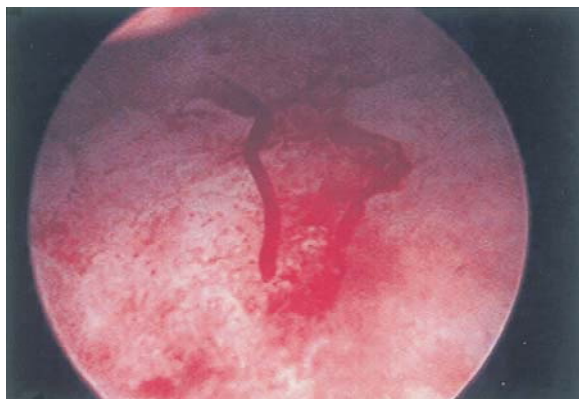


Fig. 2. Cystoscopy demonstrated reddish swollen urothelium with bleeding.

尿検査：赤血球100以上/hpf, 白血球 10~19/hpf

尿培養：*E. coli* 10⁶

尿細胞診：Class II

MRI 所見 (Fig. 1)：膀胱頸部から後壁にかけて軽度壁肥厚見られるも、明らかな筋層浸潤は認められず。

膀胱鏡所見 (Fig. 2)：膀胱三角部から後壁にかけて発赤を伴う浮腫状粘膜と周囲に出血が認められた。

入院後の経過：入院時から高度の血尿による出血性ショックであったため、昇圧剤投与、ならびに輸血療法を行った。血尿が続き、貧血の改善が見られないため、同年11月5日腰椎麻酔下に経尿道的膀胱止血術+膀胱生検を施行した。H-E 染色 (Fig. 3) では膀胱粘膜に小型で異型性の少ない腫瘍性リンパ球浸潤像が見られ、免疫染色 (Fig. 4) では CD20 陽性、CD79a 陽性、CD5 陰性、CD10 陰性であり、MALT lymphoma の病理診断となった。なお尿路感染症があったため入院日よりセフォペラゾン・スルバクタム 2 g/day と塩酸セフカペン・ピボキシル 300 mg/day を合計 2 週間尿中白血球が正常化するまで投与した。全身状態改善した後同年11月28日当院血液内科へ転科とな

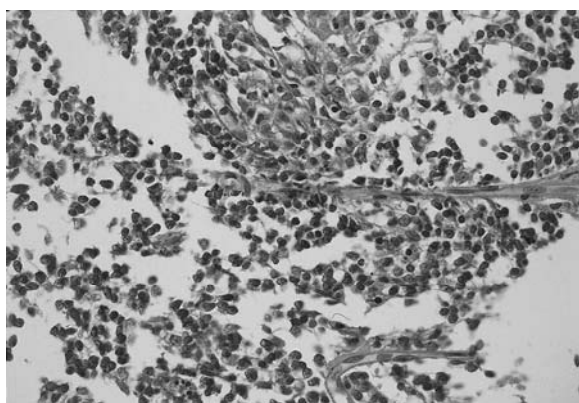


Fig. 3. Histopathological findings of the bladder: atypical lymphoid cells infiltrating bladder mucosa (H & E: original magnification, ×400).

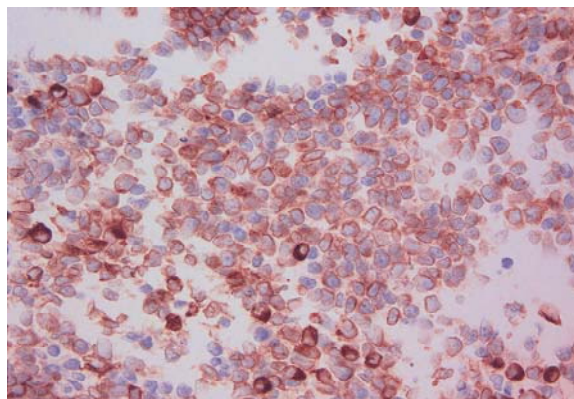


Fig. 4. Atypical lymphoid cells diffusely positive for CD79a (original magnification, ×400).

り、CT, Ga シンチにて膀胱に限局した MALT リンパ腫と診断された。上部消化管内視鏡検査にて *H. pylori* 陽性だったため、除菌目的にクラリスロマイシン 800 mg/day, アモキシシリン 1,500 mg/day, ランソプラゾール 30 mg/day を 1 週間投与。局所の再評価の目的で血液内科入院中に膀胱鏡検査施行し、左側壁に発赤を認めた。腫瘍残存の有無確認のため、2006年1月12日腰椎麻酔下経尿道的膀胱生検施行。病理所見では粘膜に濾胞形成性のリンパ球の浸潤は認めるものの、腫瘍性のリンパ球は認められず、MALT lymphoma の残存は見られなかった。以後外来定期通院し、膀胱鏡検査・CT 検査を施行しているが2007年12月現在再発を認めていない。

考 察

MALT リンパ腫はリンパ濾胞周囲の辺縁層に存在する B 細胞が腫瘍化したものであり、上皮性筋外臓器に生じるものである。本邦では非 Hodgkin リンパ腫のうちの8.0%を占めている³⁾。発生部位は半数以上が消化管であり、他に唾液腺、甲状腺、胸腺、肺などの筋外臓器などの報告がある。

発生原因として何らかの先行性炎症を基盤とすることが多く、胃では *Helicobacter pylori* 感染⁴⁾、甲状腺では橋本病といった自己免疫疾患が示されている⁵⁾。膀胱においても、膀胱炎などの慢性炎症により MALT リンパ腫が発生した可能性が報告されている⁶⁾。一方で、半数以上で膀胱炎の既往がないこと、慢性膀胱炎と MALT リンパ腫の主病巣が異なるなどの報告もあり、現段階では発生機序は不明である。

本邦における膀胱原発 MALT リンパ腫は、1990年久原らが初めて報告して以来、われわれが調べた限りでは、本症例が19例目の報告である⁷⁻¹⁶⁾。年齢は27~85歳 (中央値69歳) であり、性別は男性3例、女性16例と女性に多く見られた。

診断は画像診断では特徴的な所見はなく、粘膜下腫

瘍の形をとるため, TUR で十分な組織を採取すべきであると言われている⁷⁾. 膀胱鏡所見は, 潰瘍や浮腫状の粘膜を伴う粘膜下腫瘍であり, 膀胱内のどの部位にも発生しうるが, 特に三角部・後壁に認めることが多い. 病理学的にはほとんどの症例で B 細胞型 non-Hodgkin リンパ腫である⁶⁾.

現在のところ, MALT リンパ腫の特異的マーカーは見つかっていないが, 免疫学的に腫瘍細胞は CD20・CD79a 陽性, CD5・CD10・CD23 陰性を示す¹⁾.

膀胱原発 MALT リンパ腫の治療法は, 手術療法, 放射線療法, 化学療法 (CHOP 療法, リツキシマブなど) を単独もしくは併用して行われるなど, 統一された見解は確立していないが, 近年放射線療法, 化学療法といった膀胱温存の傾向が見られる. いずれも良好な治療成績が見られるが, 興味深いのは抗生剤投与にて寛解した症例が 3 例報告されていることである.

1 例は尿培養で大腸菌が検出され, 抗菌剤投与にて CR となったと報告しており⁹⁾, もう 1 例は尿培養・膀胱粘膜培養から大腸菌が検出され, 十二指腸潰瘍を認め *Helicobacter pylori* 抗体陽性であったため除菌療法を施行したところリンパ腫の縮小を認めた. その後 ST 合剤を投与しさらにリンパ腫は縮小したと報告している¹²⁾. さらにもう 1 例では尿培養は陰性であったが胃の HP テストにて HP 抗体陽性で胃内視鏡検査にて軽度の胃炎が認められたため除菌療法を行い 3 年再発を認めていないと報告している¹⁷⁾. 本症例では尿路感染症に対して入院後から 2 週間抗生剤治療し, その後 HP 除菌治療として抗生剤を投与しリンパ腫が消失している. そのため, 本症例も抗生剤投与により寛解した可能性がある. 胃 MALT リンパ腫で HP 感染が発症に関与することが示唆されているが^{2,4)}, 膀胱 MALT リンパ腫との関連は不明である. HP 陽性胃 MALT リンパ腫の中で低悪性度のものは HP 除菌療法が第一選択の治療法とされている¹⁸⁾. なお膀胱以外では十二指腸・直腸・結膜原発の MALT リンパ腫で抗生剤にて軽快した症例が報告されている^{19,20,21)}.

また経過観察は画像検査を用いていることが多いが, 半年ごとの膀胱鏡検査を施行している報告もあり, 様々な方法が散見される.

予後については Thieblemont らが 5 年生存率 86%, 10 年生存率 80% と報告しているが²²⁾, MALT リンパ腫が長期にわたって局所にとどまる傾向があることが関係している可能性がある.

結 語

69 歳, 女性に発生した膀胱原発 MALT リンパ腫の 1 例を報告した. 入院後の抗生剤投与とそれに続く

HP 除菌療法施行後腫瘍が消失し, 初診時より 25 カ月経過後も再発を認めていない.

文 献

- 1) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al.: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC press, Lyon, 2001
- 2) 吉野 正, 佐久川純枝, 赤木忠厚, ほか: 新 WHO 分類 低悪性度 B 細胞性リンパ腫 濾胞辺縁帯リンパ腫とリンパ形質細胞性リンパ腫. 病理と臨 **21**: 254-258, 2003
- 3) 朝倉 均, 大田保世, 柏木平八郎, ほか: 悪性リンパ腫. 内科学書. 島田 馨編. 改定第 6 版 1, pp 852-875, 中山書店. 東京, 2002
- 4) Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon M, et al.: Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet **338**: 1175-1176, 1991
- 5) Hyjek E and Isaacson P: Primary B-cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. Hum Pathol **19**: 1315-1326, 1998
- 6) Kempton CL, Kurtin PJ, Inwards DJ, et al.: Malignant lymphoma of the bladder: evidence from 36 cases that low-grade lymphoma of the MALT-type is the most common primary bladder lymphoma. Am J Surg Pathol **21**: 1324-1333, 1997
- 7) Ando K, Matsuno Y, Kanai Y, et al.: Primary low-grade lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the urinary bladder: a case report with special reference to the use of ancillary diagnostic studies. Jpn J Clin Oncol **29**: 636-639, 1999
- 8) Kuhara H, Tamura Z, Suchi T, et al.: Primary malignant lymphoma of the urinary bladder. Acta Pathol Jpn **40**: 764-769, 1990
- 9) 上野 悟, 中島慎一, 三崎俊光, ほか: 無化学療法にて縮小を認めた膀胱原発悪性リンパ腫の 1 例. 泌尿紀要 **46**: 600, 2000
- 10) Kawakami K, Oka K, Kato M, et al.: Whole bladder irradiation and doxorubicin-containing chemotherapy as successful treatment for a primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the bladder. Int J Hematol **72**: 346-348, 2000
- 11) 山田大介, 井上高明, 陶山文三: 膀胱悪性リンパ腫の 1 例. 西日泌尿 **66**: 459-460, 2004
- 12) 澤崎愛子, 経田克則, 大竹茂樹: 抗生剤が奏功した膀胱原発 MALT リンパ腫. 臨血 **44**: 846, 2003
- 13) 角田洋一, 加藤大悟, 斉藤 純, ほか: リツキシマブ併用 CHOP 療法が奏功した膀胱原発 MALT リンパ腫の 1 例. 泌尿紀要 **52**: 951-954, 2006
- 14) Ueno Y, Sakai H, Tsuruta T, et al.: Mucosa-associated lymphoma of the bladder with relapse in the stomach after successful local treatment. Acta Urol Jpn **53**: 575-579, 2007
- 15) 波多野浩士, 佐藤元孝, 辻本祐一, ほか: 左腎盂

- 癌を伴った膀胱原発 Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫の1例. 泌尿紀要 **53** : 57-60, 2007
- 16) Suzuki T, Matsumura T and Ito I: Intravesical mass consisting of mucosa-associated lymphoid tissue. *Int J Urol* **11** : 1028-1030, 2004
- 17) Van den Bosch J, Kropman RF, Blok P, et al.: Disappearance of a mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the urinary bladder after treatment for *Helicobacter pylori*. *Eur J Haematol* **68** : 187-188, 2002
- 18) *Helicobacter pylori* 感染の診断と治療のガイドライン改訂版. 日本ヘリコバクター学会誌 **4** : 2-16, 2003
- 19) 北村陽介, 松井謙明, 濱田修二, ほか: *H. pylori* 除菌により寛解に至った十二指腸原発 MALT リンパ腫の1例. 診断と治療 **147** : 1325-1327, 2005
- 20) 鏡 哲, 戸倉夏木, 後藤友彦, ほか: *Helicobacter pylori* 除菌療法にて消退した直腸 MALT リンパ腫の1例. 日臨外会誌 **64** : 2525-2528, 2003
- 21) Abramson DH, Rollins I and Coleman M: Periocular mucosa-associated lymphoid/low grade lymphomas: treatment with antibiotics. *Am J Ophthalmol* **140** : 729-730, 2005
- 22) Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al.: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* **95** : 802-806, 2000

(Received on April 3, 2008)

(Accepted on August 7, 2008)