

膀胱原発悪性リンパ腫の1例

共立湖西総合病院泌尿器科 (医長: 中西利方)

新保 齊, 中西 利方

浜松医科大学泌尿器科学教室 (主任: 藤田公生教授)

鈴木 和雄, 藤田 公生

A CASE OF PRIMARY MALIGNANT LYMPHOMA OF THE BLADDER

Hitoshi SHINBO and Toshimasa NAKANISHI

From the Department of Urology, Kosai General Hospital

Kazuo SUZUKI and Kimio FUJITA

From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

A case of primary malignant lymphoma of the bladder is reported. A 61-year-old female visited our outpatient clinic with the chief complaints of asymptomatic grosshematuria and was recognized as having a bladder tumor by abdominal ultrasonography. On cystoscopic examination, the tumor was non-papillary and dome-like in shape. Computed tomography revealed that the bladder tumor was invading into the bladder wall. The histopathological study of endoscopic biopsy specimen revealed malignant lymphoma. After further examinations, it was diagnosed as primary malignant lymphoma of bladder, stage IE (Ann Arbor classification). Four courses of CHOP regimen (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, predonisolone) was performed and no lymphoma cell was found by re-biopsy at the primary site. No local or distant recurrence was found during the 15 months' follow up. (Acta Urol. Jpn. 45: 717-720, 1999)

Key words: Bladder, Malignant lymphoma

緒 言

悪性リンパ腫が膀胱に発生することは比較的稀である。今回、膀胱原発悪性リンパ腫の1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 61歳, 女性

主訴: 無症候性肉眼の血尿

既往歴: 1974年より糖尿病. 1990年より心房細動.

いずれも内服治療中

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1997年3月頃より, 無症候性肉眼の血尿が出現, 消退を繰り返していたが, 放置. 5月6日血尿増強したため当科受診. 超音波断層検査, 膀胱鏡にて後壁から左側壁にわたる径約5cmの膀胱内隆起性病変を認めた. 翌5月7日当科入院となった.

入院時検査所見: 尿検査; pH 5.5, 潜血(卅), 糖(+), RBC 多数/hpf, WBC 10~20/hpf, 尿細胞診; class II, 尿培養; *E. coli* 10⁶/ml, 血液検査; BS 331 mg/dl, HbA1c 10.7%と糖尿病以外に血算, 生化学検査に異常なし. CEA 1.5 ng/ml, SCC 0.9 ng/ml, CA19-9 12.5 U/ml と腫瘍マーカーも異常なし.

入院後経過: 画像診断では, DIP で膀胱左上後壁に充满欠損を認めた. 7.5 cm にわたり壁が不整であった. 上部尿路には異常所見は認められなかった. CT でも膀胱後壁から左側壁に壁肥厚を伴う腫瘤を認めたが, 膀胱外には進展していないと考えられた (Fig. 1-a). 5月12日膀胱腫瘤の経尿道的生検を行い, 腫瘤部以外の膀胱粘膜5カ所 (後壁, 右側壁, 頂部, 三角部, 頸部) から cold-cup 生検を行った. 病理組織学的検査により腫瘤は malignant lymphoma, diffuse, medium size cell type, B cell type と診断された (Fig. 2). また肉眼的に正常と思われた5カ所の膀胱粘膜のうち頂部を除く4カ所にも組織学的に同様の所見が得られた. また頭頸胸部CT, 消化管内視鏡にて異常はなく, 子宮, 膣の生検組織診にても異常は認めなかった. 以上より膀胱原発悪性リンパ腫, Ann-Arbor 分類 IE 期と診断した. 6月4日より抗癌化学療法 (CHOP 療法; cyclophosphamide 750 mg/m² Day 1, vincristine 1.4 mg/m² Day 1, doxorubicin 50 mg/m² Day 1, predonisolone 100 mg/body Day 1-5; every 3 weeks) を開始し, 2コース終了後のCTで腫瘤はほぼ完全に縮小していたため, 化学療法のみで治癒可能と判断し, さらに2コース施行した. 4コース終了後, CT (Fig. 1-b), MRI の

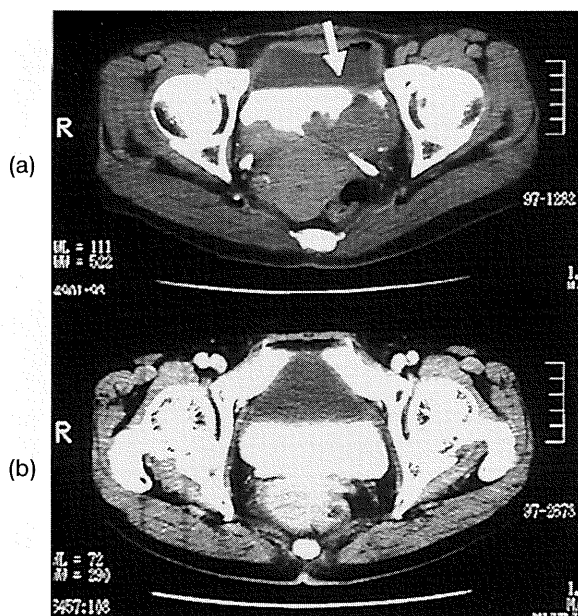


Fig. 1. Pelvic CT before and after chemotherapy. (a): Before chemotherapy. (b): After 4 courses of chemotherapy.

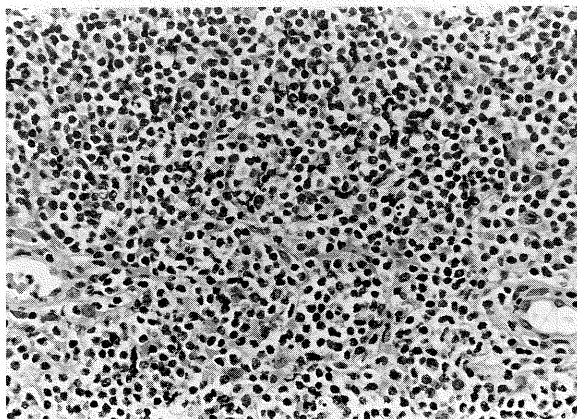


Fig. 2. Microscopic finding (H & E, ×100). Malignant lymphoma, diffuse, medium size cell type, B cell type.

画像検査では膀胱腫瘍は認めず、膀胱全層生検でも組織学的に lymphoma cell は認められず、化学療法により CR を得られたと考えられた。化学療法による白血球減少に対して G-CSF 投与で、糖尿病にはインシュリン投与にて充分対応可能であった。また2コース目 Day 16 に带状疱疹を発症し、その加療を一時的に行ったため3コース目は約3週間遅れて開始となったが、その後带状疱疹の再発は認めず化学療法を継続した。退院後も3カ月、9カ月目に施行した膀胱生検にて組織学的に腫瘍細胞は認められておらず、画像診断でも再発はなく、治療終了から15カ月目の現在も NED を保っている。

考 察

膀胱原発悪性リンパ腫は稀な疾患であり、節外性の

悪性リンパ腫の0.2%に見られるに過ぎない。われわれが調べたかぎり本症例は40例目にあたると思われる。本疾患40例の発症年齢は30～88歳、平均68.0歳で中高年齢層に好発している。性差は海外の報告では男：女＝1：2.7～6.5と女性に多く見られ^{1,2)}、本邦報告例でもまた40例中28例と女性に多い。

膀胱原発悪性リンパ腫の発生機序として、慢性膀胱炎の刺激による炎症反応、免疫反応の結果とする考え方³⁻⁵⁾がある。しかし半数以上に膀胱炎の既往がないこと⁵⁻⁷⁾、慢性膀胱炎はおもに粘膜筋板内側に、本症は比較的深層（粘膜筋板、筋層）に病変を有すること⁸⁾などの点から慢性膀胱炎を起因とする考え方に否定的な意見も多く、現在のところ一定した見解は得られていない。

臨床症状についてみると血尿32例、膀胱刺激症状11例（頻尿、排尿時痛あるいは不快）他に尿閉、食思不振などがみられている。Simpson ら⁹⁾は肉眼的血尿79%、排尿困難22%、頻尿5%と報告しており、膀胱癌とはほぼ同様である。また本邦報告例では膀胱悪性リンパ腫と診断される以前5年間に膀胱炎として加療を受けたもの、原因不明の難治性慢性膀胱炎とされていたものが少なからずみられる。泌尿器科医としての注意の必要な点である。一方で二次性（転移性）の膀胱悪性リンパ腫は他臓器症状がおもで尿路の自覚症状を認めない場合が多いとされている¹⁰⁾。

膀胱鏡で観察される腫瘍は半円球状あるいはドーム状、表面平滑で、粘膜は正常な外観のものから発赤、潰瘍形成をみるものまでである^{4,8)}。膀胱内の発生部位は側壁、三角部に多いとする報告^{1,11)}もあるが、本邦報告例でも一定の傾向は認めず、どの部位でも発生しうると考えて良いと思われる。また CT では膀胱壁の肥厚を伴う膀胱腫瘍として認められることが多いとされるが、必ずしも特徴的なものとはいえない。MRI では T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号、T2 強調像で膀胱癌より高信号¹²⁾の傾向があると報告されている。近年、上皮由来である膀胱癌での壁浸潤度診断のために dynamic MRI が有用との報告¹³⁾もあり、粘膜下由来の膀胱悪性リンパ腫の診断にも利用する価値があるかもしれない。

膀胱悪性リンパ腫の診断は膀胱鏡下に得られる生検標本の組織学的検索にて行われる。非ホジキンリンパ腫はこれまでに様々な病理組織学的分類がなされているが、本邦では L.S.G. 分類が多いが、海外ではおもに臨床的悪性度を加味した Working Formulation (WF) 分類が現在広く用いられている¹⁴⁾。WF 分類発表以後も REAL 分類など種々の分類が試みられているものの、治療選択の指標にはなりにくい点で必ずしも有用とは言えず、現段階では WF 分類が最も臨床的有用度が高いと考えられている。本邦例を

WF 分類で分類してみると, 軽度悪性群 8 例, 中等度悪性群 19 例であったが高度悪性群は 1 例もなかった. Seigelbaum ら¹⁵⁾も膀胱原発悪性リンパ腫について, WF 分類からみた予後を調べた結果, 腫瘍死は軽度悪性群 16 例中 0 例 (0%), 中等度悪性群 9 例中 1 例 (11%), 高度悪性群 2 例中 1 例 (50%) にみられたとし, WF 分類は予後予測に有用としている. 病期分類は Ann-Arbor 分類が頻用されているが, 判明しているものではⅠ期 30 例, Ⅱ期 5 例, Ⅲ期 0 例, Ⅳ期 4 例と早期発見例が多い. 以上より組織型, 病期の点から膀胱原発悪性リンパ腫は比較的予後良好と思われる.

非ホジキンリンパ腫の治療は WF 分類, Ann-Arbor 分類を参考に放射線療法, 化学療法あるいはその併用が行われている. 膀胱原発悪性リンパ腫の治療について本邦報告例をみると, 以前は手術療法単独であったが, 悪性リンパ腫に対する標準的な治療法が確立した1970年代以来, 膀胱においても化学療法, 放射線療法が中心となってきており, CR, 1~2年前後の生存の報告が相次いでいる. さらに1994年以降の報告は手術療法を用いずに効果を挙げており, 膀胱においても化学療法, 放射線療法の有効性が認められる. 文献的にも手術療法に異議を唱えるものが多い. Simpson⁹⁾は再発率が膀胱全摘25%, 部分切除15%, 観血治療なしで23%と差がなく手術療法に疑問を提起している. Okada ら¹⁶⁾は手術療法はコントロール不能な膀胱刺激症状のある場合に行い, それ以外は化学療法, 放射線療法が適していると述べている. Salem ら¹⁷⁾は手術は診断目的の組織採取を越えるものではないと断言している. 本症例でも, 一見正常と思われた広範囲な部位から腫瘍細胞が検出されている事実を考えると, 本疾患においては膀胱部分切除単独治療は無意味で, 全身的な化学療法を主体とし, 補助療法として手術療法を位置づけるものと考えられる.

現在のところ本邦例での長期予後についての報告はほとんどないが, 海外では1962年に Parton ら¹⁸⁾が膀胱原発悪性リンパ腫患者の予後を集計し, 1年生存率68%, 5年生存率27%と報告している. 一方悪性リンパ腫に対する標準的な化学療法, 放射線療法がすでに確立している1990年の Guthman ら⁴⁾の報告では1年生存率が73%であったが, 5年生存率は64%と Parton らの報告より良好な結果を示している. この点からも, 悪性リンパ腫に対する化学療法, 放射線療法の登場が長期予後を向上させたことが伺える. 節外性リンパ腫の多くが, リンパ節にはない臓器特異的リンパ球クローンに由来することが明らかとなってきた¹⁹⁾, 皮膚, 胃, 腸, 中枢神経などの節外性リンパ腫は症例の蓄積により治療方針, 予後がそれぞれ確立しつつある. 膀胱においても今後, 長期予後を含め

た報告がさらに集積されるようになれば, 治療法, 予後などについてその特異性が明らかとなってくるかもしれない.

結 語

61歳, 女性の膀胱原発悪性リンパ腫の1例を報告した. 今回 cold cup 生検によって広範な病変の存在が示されたことから, 膀胱部分切除ではなく全身的な化学療法を主体とすべきである. 一般に組織型, 病期, 治療反応性から比較的予後良好な疾患と考えられた.

文 献

- 1) Santino AM, Shumaker EJ and Garces J: Primary malignant lymphoma of the bladder. *J Urol* **103**: 310-313, 1970
- 2) Osawa M, Aozasa K, Horiuchi K, et al.: Malignant lymphoma of bladder. *Cancer* **72**: 1969-1974, 1993
- 3) Makinen J, Alfthan O and Vuori J: Malignant lymphoma of the urinary bladder: a report of 2 cases. *Eur Urol* **5**: 45-47, 1979
- 4) Guthman DA, Malek RS, Chapman WR, et al.: Primary malignant lymphoma of the bladder. *J Urol* **144**: 1367-1369, 1990
- 5) Aigen AB and Phillips M: Primary malignant lymphoma of urinary bladder. *Urology* **28**: 235-237, 1990
- 6) 古川敦子, 横関秀明, 前林浩次: 膀胱原発悪性リンパ腫の1例. *西日泌尿* **54**: 1889-1891, 1992
- 7) Aquilina JN and Bugeja TJ: Primary malignant lymphoma of the bladder: case report and review of the literature. *J Urol* **112**: 64-65, 1974
- 8) Bhansali SK and Cameron KM: Primary lymphoma of the bladder. *Br J Urol* **32**: 440-454, 1960
- 9) Simpson RHW, Bridger JE, Anthony PP, et al.: Malignant lymphoma of the lower urinary tract. a clinicopathological study with review of the literature. *Br J Urol* **65**: 254-260, 1990
- 10) Brunenton JN, Drouillard J, Norinand F, et al.: Non-renal urological lymphomas. *Fortschr Rontgenstr* **146**: 42-46, 1987
- 11) 三田耕司, 小深田義勝, 小林勲男, ほか: 膀胱原発悪性リンパ腫の1例. *西日泌尿* **54**: 1937-1940, 1992
- 12) Jhonson AJ, Dixon CM and Negendank W: Bladder lymphoma: diagnosis and documentation of response by magnetic response imaging. *J Urol* **142**: 1318-1320, 1989
- 13) Narumi Y, Kadota T, Inoue E, et al.: Bladder tumors: staging with Gadolinium-enhanced oblique MR imaging. *Radiology* **187**: 145-150, 1993
- 14) The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute

- sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphoma: summary and classification of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* **46**: 2112-2135, 1982
- 15) Siegelbaum MH, Edmonds P and Seidmon EJ: Use of immunohistochemistry for identification of primary lymphoma of the bladder. *J Urol* **136**: 1074-1076, 1986
- 16) Okada H, Matsumoto H, Goto A, et al.: Primary malignant lymphoma of the bladder. *Br J Urol* **68**: 323, 1991
- 17) Salem YH and Miller HC: Lymphoma of genitourinary tract. *J Urol* **151**: 1162-1170, 1994
- 18) Parton I: Primary lymphosarcoma of the bladder. *Br J Urol* **34**: 221-223, 1962
- 19) 難波紘二: 悪性リンパ腫の病理組織分類: 病理医からみた REAL 分類とその評価. *内科* **80**: 437-440, 1997
- (Received on January 27, 1999)
(Accepted on July 5, 1999)