

膀胱原発悪性リンパ腫の1例

後藤 大輔, 雄谷 剛士, 富岡 厚志, 丸山 良夫
松阪中央総合病院泌尿器科

A CASE OF PRIMARY MALIGNANT LYMPHOMA OF THE BLADDER

Daisuke GOTO, Takeshi OTANI, Atsushi TOMIOKA and Yoshio MARUYAMA
The Department of Urology, Matsusaka Central General Hospital

We report a case of primary malignant lymphoma of the bladder. An 87-year-old female visited our hospital for incidental bladder tumor. Cystoscopic examination demonstrated a non-papillary tumor over 10 mm in diameter. We performed transurethral resection of the bladder tumor. Histological examination showed malignant lymphoma, diffuse large B cell type. After further examination, it was diagnosed as primary malignant lymphoma of the bladder, stage IA E(Ann Arbor classification). We performed six courses of R-CHOP regimen (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, predonisolone). We did not find any local or distant recurrences after eight months' follow up.

(Hinyokika Kiyo 59 : 583-586, 2013)

Key words : Bladder tumor, Malignant lymphoma

諸 言

悪性リンパ腫はリンパ組織に発生する悪性腫瘍であり、身体のかな部位より生じえるが、膀胱に発症することは非常に稀である。今回われわれは膀胱原発の悪性リンパ腫を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 87歳, 女性

主 訴 : 膀胱内腫瘍の精査

既往歴 : 86歳時より発作性心房細動。

現病歴 : 2012年3月に貧血の精査の結果、上行結腸癌と診断され、2012年4月に外科で右半結腸切除術を施行された。術前CTで膀胱内に径12mm大の隆起性病変を認めたため、当科紹介受診となった。

現 症 : 身長148cm, 体重46kg。胸腹部理学所見で明らかな異常はなく、表在リンパ節の腫脹を触知しなかった。ECOG performance statusは2であった。

血液・尿検査所見 : 白血球数は9,900/ μ lと軽度高値で、好中球は72.1%と上昇していた。生化学検査に異常所見を認めなかった。尿中白血球数は100以上/HPFと膿尿を認めたが、尿細胞診は自然尿、膀胱洗浄尿ともに陰性であった。

腹部造影CT : 膀胱三角部に一部造影される径12mm大の隆起性病変が存在し(Fig. 1)、膀胱壁の軽度肥厚も伴った。上部尿路には異常所見を認めなかった。

骨盤部MRI : 膀胱三角部に内腔に突出する腫瘍を認め(Fig. 2A)、その粘膜下はT2で低信号域を示し



Fig. 1. Contrast-enhanced computed tomography (axial section) shows a slightly enhanced tumor in the bladder trigone part.

た(Fig. 2B)。

膀胱鏡所見 : 膀胱三角部に非乳頭状、ドーム状で表面平滑な腫瘍を認め(Fig. 3)、また後三角部、後壁、左壁には発赤部が見られた。

経 過 : 膀胱粘膜下腫瘍と診断し、2012年6月に経尿道的膀胱腫瘍切除術を行い、腫瘍病変の切除と発赤部の生検(後三角部、後壁、左壁)を施行した。腫瘍の切除組織にはいずれも大細胞型のリンパ系腫瘍細胞がびまん性に密に増殖しており(Fig. 4A)、免疫染色ではCD20が陽性(Fig. 4B)、CD3は陰性であった。生検部には炎症細胞の浸潤があったが、悪性所見は認めなかった。びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(以下diffuse large B cell lymphoma: DLBCL)と診断した。頸部から骨盤部までのリンパ節に異常を示さず、骨髓穿刺でも腫瘍性病変を認めなかった。リンパ腫の腫瘍

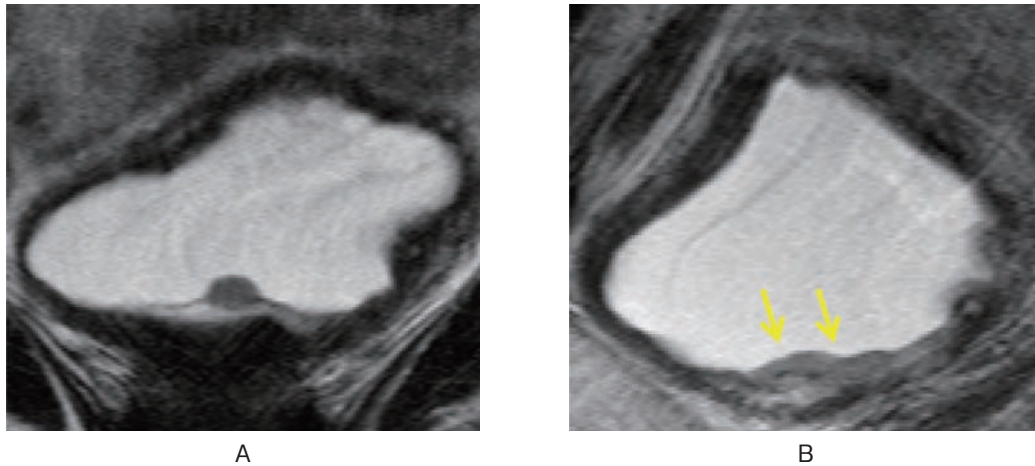


Fig. 2. T2-weighted magnetic resonance imaging (A: coronal section, B: sagittal section) shows the low intensity tumor and the area with low intensity under the mucous membrane (arrow).



Fig. 3. Cystoscopic examination reveals the non-papillary dome-like tumor.

マーカーである可溶性 IL-2 レセプターは 450 U/ml と基準範囲内であった。また PET-CT で膀胱腫瘍切除部に FDG の集積 (SUV 41.83) を認める以外に異常な集積は見られなかった。以上より膀胱原発悪性リン

パ腫, Ann Arbor 分類 stage IA E, IPI: low-intermediate risk と診断した。術後約 1 カ月目より rituximab (500 mg/body), cyclophosphamide (750 mg/body), vincristine (1.0 mg/body), doxorubicin (50 mg/body), prednisolone (60 mg/body) の多剤併用化学療法 R-CHOP 療法を 6 コース施行することとなった。Adverse event として投与14日後より高度の便秘を発症, 上行結腸癌術後であることを考慮し 2 コース目からは vincristine を中止した。6 コース終了後, PET-CT で今回の腫瘍とは異なる場所である膀胱の後壁に若干の集積を認めるも, 尿路でもあり equivocal な所見であった。その後, R-CHOP 療法開始後 8 カ月経過した現在, CT, および膀胱鏡検査で明らかな腫瘍再発を認めていない。

考 察

悪性リンパ腫とはリンパ組織を構成する細胞に由来する悪性腫瘍の総称であり, ホジキンリンパ腫と非ホ

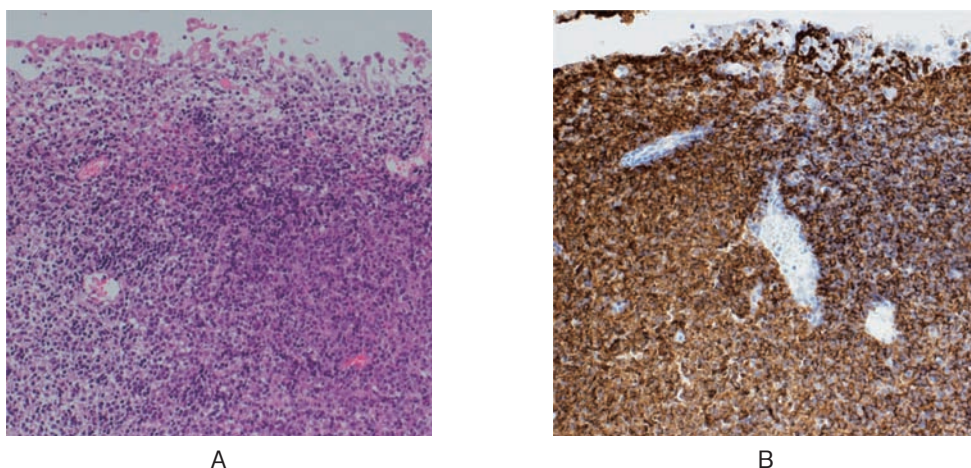


Fig. 4. Histological findings (A: HE stain, B: CD 20 stain) show diffuse invasion of the bladder wall by uniform large lymphocytes with CD 20 positive.

ジキンリンパ腫に大別される。非ホジキンリンパ腫はリンパ節のほか、あらゆる臓器に原発することが知られており、それらは節外性悪性リンパ腫と称されている。節外性悪性リンパ腫の頻度は非ホジキンリンパ腫の30~50%を占め、その60~70%がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫である¹⁾。胃、皮膚、口腔咽頭、小腸、中枢神経系が主な発現部位であり、膀胱原発の悪性リンパ腫は0.16~0.20%ときわめて稀である²⁾。

郷司ら³⁾は膀胱原発悪性リンパ腫を、膀胱に病理学的に悪性リンパ腫を認め、初診時血液像が正常で表在リンパ節を触知せず、CT上リンパ節腫大を伴わない病態と定義している。本邦ではわれわれが調べた限り、自験例で97例目であった。男女比では1:2.7と女性に多く、臨床症状としては肉眼的血尿が61%、排尿障害が33%に認められ、慢性膀胱炎の既往があるものが23%を占めるとされる⁴⁾が、自験例は臨床症状を伴わなかった。

有用とされる検査は膀胱鏡であり、腫瘍は表面平滑のドーム状、半球状として観察されることが多い。膀胱内の発生部位は本邦報告例でも一定の傾向は認めず、どの部位にでも発生しえと考えられる⁵⁾。自験例では尿細胞診は陰性であったが、矢野ら⁶⁾は細胞質の乏しい円形で濃染した核を有する異型細胞が孤立散在性に存在し、免疫染色で白血球共通抗原陽性で上皮細胞膜抗原が陰性であったものを細胞診陽性とし、15例中4例が尿細胞診陽性であったと報告している。

悪性リンパ腫はFDGが強くかつ高率に集積する疾患の1つであり、PET-CTは検出感度の高さ・代謝情報といった点で他の画像検査とは異なる情報を提供する。しかしFDGは尿中に排泄されるため、腎臓や膀胱など尿路系の腫瘍においては偽陽性が多く、評価が難しいといった欠点もある。

病期分類ではAnn Arbor分類が用いられる。自験例は1カ所の限局した節外性部位に病変を認め、発熱、寝汗、体重減少がないことより、I A E期と分類される。また国際予後指数は、年齢、performance statusの2項目が該当し、low-intermediate riskであった。

治療に関しては、本邦報告の97例中15例(17.2%)が80歳以上であり、その中で化学療法:5例、放射線療法:3例、化学療法+放射線療法:2例、手術:1例であった。以前は膀胱全摘除術や部分切除術などの手術療法が中心であったが、手術療法に関しては非観血的治療と再発率で差がみられず⁷⁾、1990年以降は化学療法や放射線療法といった膀胱温存を図る治療法が中心となっている。また中嶋ら⁵⁾の報告では放射線単独療法が行われたのは6例のみにすぎなかった。

自験例ではDLBCL Ann Arbor IA Eの診断のもと、病理組織よりCD20陽性であり、CD20に対する特異的なモノクローナル抗体であるrituximabを使用した

R-CHOP療法6コースを施行した。自験例のような限局期DLBCLに対して一般的に行われている治療は、NCCN guidelineによると3コースのR-CHOP療法に放射線療法の併用あるいは6コースのR-CHOP療法である。Rituximabの導入により、完全寛解率は63%から76%と改善しており⁸⁾、放射線療法の必要性については、放射線療法追加に伴う無病生存期間延長の明確なevidenceに欠ける⁹⁾ことより、その判断は難しくなっている。このため一般的にはR-CHOP療法を2~4コース行い、寛解であれば放射線療法を行うか、さらに2コースのR-CHOPを行うかを、病変部位および患者や家族の希望で決定しているのが現状である¹⁰⁾。

今回自験例においては、vincristine中止後大きなadverse eventはなく、放射線治療の副作用を考慮し、R-CHOP療法6コースを選択した。

高齢者のR-CHOP療法の適応は、リンパ腫の悪性度などを考慮して決定する必要がある。今回の症例のDLBCLはaggressive lymphomaに分類され、治療を行わないと比較的短期間で致死的なことから治療適応になると考えた。R-CHOP療法の具体的な減量プロトコルはなく、実治療においては個々の症例の臓器症状の有無に注意し減量などの調節を行うことが、高齢者に対するR-CHOP療法を安全かつ効果的に遂行しえる方法となる。

結 語

稀な疾患である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した。

本論文の要旨は第258回日本泌尿器科学会東海地方会にて報告した。

文 献

- 1) 太田 宏: リンパ節外性リンパ腫について. 日臨内科医会誌 **27**: 151, 2012
- 2) Guthman DA, Malek RS, Chapman WR, et al.: Primary malignant lymphoma of the bladder. J Urol **144**: 1367-1369, 1990
- 3) 郷司和男, 杉本正行, 浜見 学, ほか: 膀胱原発悪性リンパ腫の1例. 泌尿紀要 **31**: 693-699, 1985
- 4) Hughes M, Morrison A and Jackson R: Primary bladder lymphoma: management and outcome of 12 patients with a review of the literature. Leukemia Lymphoma **46**: 873-877, 2005
- 5) 中嶋 孝, 藤井智浩, 木内弘道, ほか: 膀胱原発悪性リンパ腫の1例. 泌尿器外科 **13**: 1059-1063, 2000
- 6) 矢野 明, 亭島 淳, 角博二郎, ほか: 尿細胞診が有用であった膀胱原発悪性リンパ腫の1例. 西日泌尿 **61**: 169-172, 1999

- 7) Salem Y and Miller H: Lymphoma of genitourinary tract. *J Urol* **151**: 1162-1170, 1994
- 8) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al.: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* **346**: 235-242, 2002
- 9) 泉 浩二, 高瀬育和, 小林忠博, ほか: 膀胱原発悪性リンパ腫の1例. *泌尿器外科* **18**: 1143-1145, 2005
- 10) 末永孝生: 悪性リンパ腫, *がん治療エッセンシャルガイド*, 佐藤隆美, 藤原康弘, 古瀬純司, ほか編, 第2版, 南山堂, 東京, pp 723-726, 2012

(Received on January 7, 2013)

(Accepted on May 8, 2013)