

リツキシマブ単剤による化学療法が奏功した 膀胱原発 MALT リンパ腫の 1 例

谷 優¹, 葛原 宏一¹, 井之口舜亮¹, 岡 利樹¹
朝倉 寿久¹, 川村 憲彦¹, 石河 純², 中川 勝弘¹
中川 雅史², 高尾 徹也¹, 山口 誓司¹

¹大阪急性期・総合医療センター泌尿器科, ²大阪急性期・総合医療センター血液・腫瘍内科

RITUXIMAB CHEMOTHERAPY FOR PRIMARY MUCOSA- ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE (MALT) LYMPHOMA OF THE URINARY BLADDER: A CASE REPORT

Masaru TANI¹, Koichi TSUTAHARA¹, Shunsuke INOBUCHI¹, Toshiki OKA¹,
Toshihisa ASAKURA¹, Norihiko KAWAMURA¹, Jun ISHIKO², Masahiro NAKAGAWA¹,
Masashi NAKAGAWA², Tetsuya TAKAO¹ and Seiji YAMAGUCHI¹

¹The Department of Urology, Osaka General Medical Center

²The Department of Hematology/Oncology, Osaka General Medical Center

An 84-year-old man consulted a local physician for asymptomatic macrohematuria. Abdominal ultrasonography revealed thickening of the bladder wall from the triangular part of the bladder to the posterior wall, and he was referred to our department. Cystoscopy showed extensive bladder wall thickening with edema of the mucosa. Abdominal contrast-enhanced computed tomography (CT) showed extensive bladder wall thickening and right external iliac lymphadenopathy accompanied by a contrast effect suspected of being extravesical invasion. We performed transurethral resection of the bladder tumor and made the diagnosis of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Our diagnosis made from positron emission tomography-CT performed after surgery was primary MALT lymphoma of the bladder and metastasis to the right external iliac lymph node. We administered rituximab 375 mg/m² once a week for four times in total. CT after rituximab administration showed that the tumor and right external iliac lymph nodes had shrunk significantly, and no recurrence was present at 18 months after treatment.

(Hinyokika Kyo 66 : 397-401, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_11_397)

Key words : MALT lymphoma, Rituximab

緒 言

Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (以下 MALT リンパ腫) は WHO 分類 (2017) によると, 胚中心細胞類似細胞 (centrocyte-like cell), 単球様 B 細胞 (monocytoid B cell), 小型リンパ球および大型芽球様細胞など形態的に多彩な細胞が混在し, 主に濾胞辺縁帯 (marginal zone) から濾胞間に浸潤・増殖するリンパ腫と定義される^{1,2)}。膀胱原発悪性リンパ腫は節外性リンパ腫の0.2%を占めるのみであり, その主要な組織型は MALT リンパ腫である³⁾。今回われわれは膀胱原発 MALT リンパ腫に対して, リツキシマブ単剤による化学療法で完全寛解を得られた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 : 84歳, 男性
主 訴 : 無症候性肉眼的血尿

既往歴 : 脂質異常症・甲状腺機能低下症
家族歴 : 特記事項なし

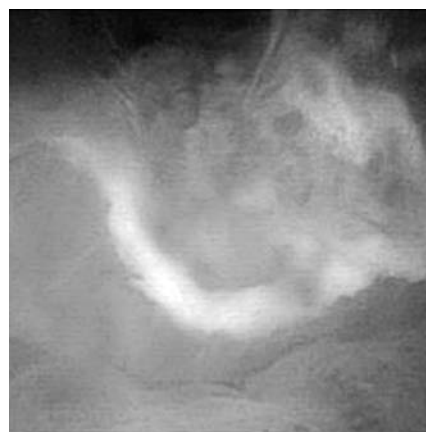


Fig. 1. Cystoscopic findings. Mucosal edema and extensive wall thickening of the bladder wall from the triangular part of the bladder to the posterior wall.

現病歴：2018年5月、無症候性肉眼的血尿を主訴に近医受診。腹部超音波検査で膀胱三角部および後壁の壁肥厚を指摘され当科に紹介となった。膀胱鏡では三角部から後壁にかけて一部に潰瘍性変化を伴った粘膜の浮腫状変化および広範な壁肥厚を認めた (Fig. 1)。

入院時現症：身長 160 cm, 体重 60 kg, 血圧 123/80 mmHg, 心拍数 83 bpm, 体温 36.9°C

身体所見：表在リンパ節触知せず、胸腹部理学的所見に異常を認めなかった。

血液検査：Hb 12.6 g/dl, Plt $12.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ と軽度貧血および血小板減少, CRP 2.81 mg/dl と軽度高値であった。

尿検査：赤血球数 10~19/HPF, 白血球数 5~9/HPF であった。尿細胞診は陰性であった。

画像検査所見：腹部造影 CT では膀胱後壁に一部膀胱外浸潤を疑う造影効果を伴う壁肥厚を認め、右外腸

骨リンパ節の $12 \times 11 \text{ mm}$ 大の腫大も認めた。上部尿路に異常所見は認めなかった (Fig. 2)。

入院後経過：臨床経過および画像検査所見から膀胱後壁膀胱癌と診断し、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行した。術中所見では、膀胱三角部から後壁にかけて非乳頭型広基性腫瘍を認めたため可及的に切除した。術後経過良好で術後1日目に尿道留置カテーテルを抜去し術後2日目に退院した。

病理組織学的所見：尿路上皮成分には明らかな異型所見は認めないが、膀胱粘膜下に淡明な細胞質を有した軽度核異型を伴う細胞質小型リンパ球様の細胞を密に認めた。免疫染色では増殖細胞は CD20 (+), CD3 (-), CD5 (-), cyclin D1 (-), CD10 (-), Bcl-2 (+/-), Ki-67 (-), CK AE1 + 3 (-), uroplakin 2 (-) であった (Fig. 3)。 $\kappa\lambda$ 鎖の偏りは認めなかった。以上より MALT リンパ腫と診断された。

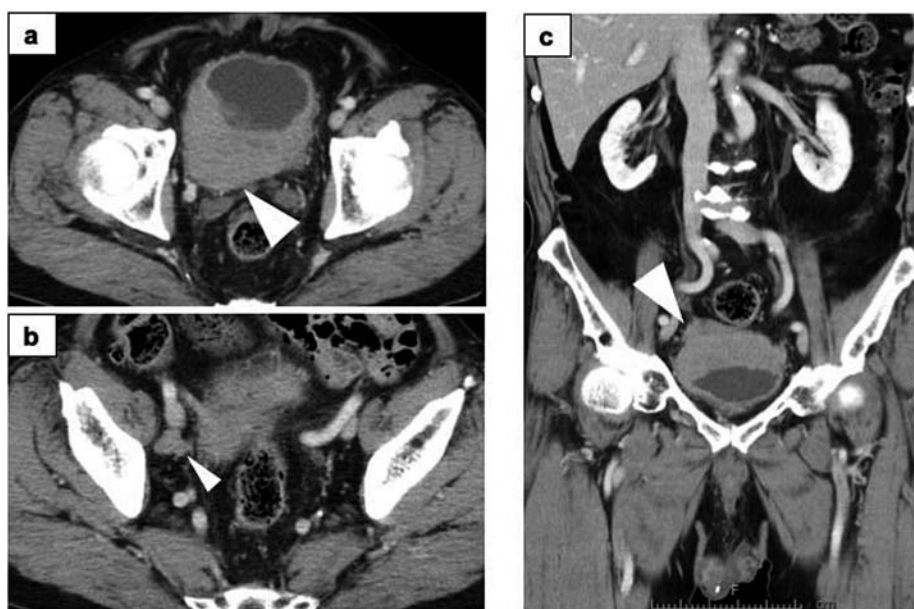


Fig. 2. Abdominal CT image. (a) Abdominal contrast-enhanced computed tomography (CT) showed extensive bladder wall thickening accompanied by a contrast effect suspected of being extravesical invasion. (b) right external iliac lymphadenopathy. (c) Coronal section.

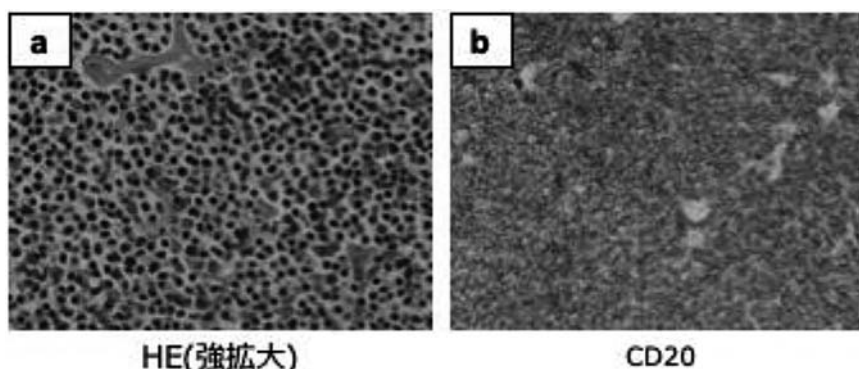


Fig. 3. Histopathological findings of the tumor. (a) Microscopic appearance of the bladder tumor. Small atypical lymphoid cells are showed under the bladder mucosa. (b) CD20 positive by immunopathological examination.

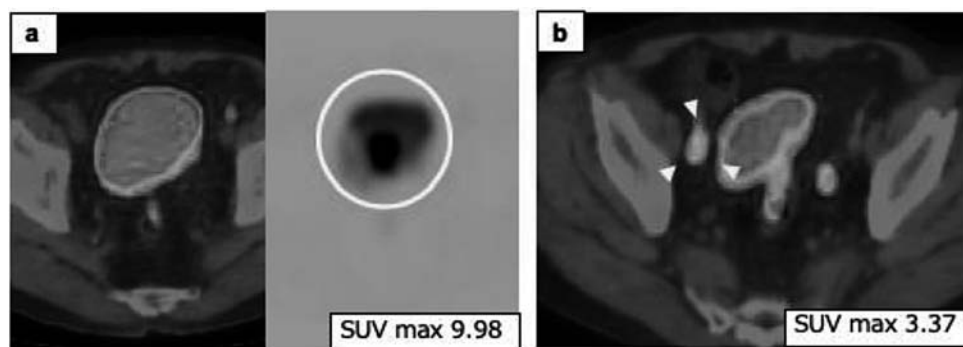


Fig. 4. ^{18}F -FDG PET/CT image. (a) ^{18}F -FDG PET/CT shows the residual tumor of the bladder with abnormal FDG uptake. (b) ^{18}F -FDG PET/CT shows a right external iliac lymph node with abnormal FDG uptake.

Table 1. The regimen of rituximab

薬品名	投与量	投与日
リツキシマブ	375 mg/m ²	Day 1, 8, 15, 22

術後経過：術後に測定した sIL-2R は 300 U/ml (220~530) と正常範囲内であった。術後 1 カ月で撮影した ^{18}F -FDG PET/CT では膀胱後壁の残存腫瘍に一致して FDG 集積 (SUVmax=9.98), 右外腸骨リンパ節に一致して FDG 集積 (SUVmax=3.37) を認めた (Fig. 4)。その他に明らかな転移を疑う異常集積を認めなかった。骨髓穿刺・生検を施行し腫瘍細胞の浸潤は認めず、病理学的結果および画像検査結果より膀胱原発悪性リンパ腫, 右外腸骨リンパ節転移 (Ann Arbor 分類 IIE) との診断に至った。

治療経過：本症例は84歳と高齢であったため、リツキシマブ単独療法を施行した (Table 1)。手術から18カ月経過した現在, CT 画像では残存腫瘍および右外腸骨リンパ節は縮小しており, 再発を認めていない。

考 察

MALT リンパ腫は粘膜関連リンパ組織を起源とし, リンパ濾胞周囲の辺縁層に存在する成熟 B 細胞が腫瘍化したもので, リンパ節や脾臓以外の消化管粘膜・唾液腺などのリンパ装置から発症したリンパ腫である。さらに臨床的に胃原発の胃 MALT リンパ腫と胃以外の節外原発の胃以外 MALT リンパ腫とに分類する。わが国における MALT リンパ腫の臓器別頻度では胃が59%, 眼窩が20%, 甲状腺・唾液腺・肺が5%程度であり, 膀胱原発 MALT リンパ腫は0.2%とされている⁴⁾。胃では *Helicobacter pylori* 感染, 小腸では *campylobacter jejuni* 感染, 皮膚では *Borrelia burgdorferi* 感染が関連していることが報告されている⁵⁾。その他, 唾液腺では Sjogren 症候群, 甲状腺では橋本病など自己免疫疾患を基盤として発症することが指摘されている⁵⁾。膀胱原発 MALT リンパ腫においても 1/3

の症例で膀胱炎の既往があると報告されており, 罹患率は男女比 1 : 6.5 と女性の方が高い⁶⁾。また, 膀胱に対する自己抗体との関連が示唆されている間質性膀胱炎も MALT リンパ腫との関連性も報告されている⁷⁾。臨床症状は血尿の頻度が約70%と最も高く, 頻尿や排尿時痛の随伴症状が 3/4 の症例で認められる⁸⁾。膀胱鏡では浮腫性粘膜を伴った粘膜下腫瘍の形態を呈するとされているが, 本症例のように腫瘤を形成せず発赤や浮腫状の粘膜異常のみの場合もある⁹⁾。MRI などの画像所見でも特徴的な所見はなく, 尿路上皮癌との鑑別は困難とされている¹⁰⁾。確定診断は病理組織学的に行われるが, 腫瘍が粘膜下に存在することが多いため, TUR による十分な標本の切除が必要とされている¹¹⁾。

胃原発以外の節外臓器に発生した MALT リンパ腫の治療は, 疾患の頻度が低く大規模な臨床試験実施が困難であるため, 至適治療方針は確立されていない。各患者の病変部位, 病期, 臨床症状を考慮して治療方針を決定しているのが現状である⁵⁾。病変が節外臓器 1 カ所に限局している限局期の場合には, 外科切除や放射線治療による局所治療が主体となる。診断を兼ねて切除された場合には, 残存がなければ経過観察も選択肢の 1 つである。MALT リンパ腫は放射線感受性が高く, 30 Gy の放射線療法で良好なコントロールが可能である¹²⁾。一方, 胃以外原発の MALT リンパ腫の約半数は病変が節外臓器以外にも認める進行期として診断され¹³⁾, 治療は進行期濾胞性リンパ腫に準じた方針や放射線治療が推奨されている^{5, 14)}。症状がなく腫瘍量が少ない場合には, 症例に応じて注意深い経過観察やリツキシマブ単剤を含む治療や放射線治療を考慮する。症状がある場合, 腫瘍による圧迫や浸潤による臓器障害を認める場合, もしくは腫瘍量が多い場合にはリツキシマブ併用化学療法を考慮する。以前は積極的に多剤併用化学療法が施行されてきたが, 近年ではどの治療方法を選択しても, 5 年生存率は90%, 10年生存率は80%と良好な報告もあり^{15, 16)}, 膀胱限

局例に対して TURBT や放射線照射など局所治療が選択される傾向にある¹⁷⁾。進行期 MALT リンパ腫に対するリツキシマブ単剤治療の完全奏功割合は約75%、再発率は約20%と報告されている¹⁵⁾。

本症例では放射線治療は合併症である放射線性膀胱炎による頻尿や膀胱出血などの副作用によって ADL を低下させる可能性があり患者が希望しなかった。また、肉眼的血尿を認めていたが、高齢である本症例に対してリツキシマブ併用化学療法施行による副作用や長期入院による廃用症候群や認知機能低下などの合併症リスクが高いと判断し、通院可能なリツキシマブ単剤による治療を選択した。リツキシマブ単剤による化学療法は初回のみ入院で施行しその後は外来で施行されており、今回の治療による筋力低下や認知機能低下は認めなかった。また、本症例ではリツキシマブ投与による副作用の出現もなく再発や転移なく18カ月経過しており、高齢者に対する治療法としてリツキシマブ単剤による化学療法は有用な治療選択であったと考える。本邦において膀胱原発 MALT リンパ腫に対する治療は17例報告されているが、リツキシマブ単剤による化学療法を施行した報告は1例のみで⁷⁾、80歳以上の5例では放射線治療4例、多剤併用化学療法1例が施行されている¹⁷⁾。

膀胱原発 MALT リンパ腫は症例数が少なく、治療方法は確立されていないが、高齢者が増加傾向にある現在、今後は高齢者に対して放射線性膀胱炎など副作用のリスクのある放射線治療や身体への負担の大きい多剤併用化学療法と比較し、より副作用の少ないリツキシマブ単剤による化学療法は有効な治療選択肢の1つと考えられる。それぞれの治療方法の利点と欠点を理解し症例によって適切な治療選択をしていくことが重要である。

結 語

膀胱原発 MALT リンパ腫は非常に稀で症例数が少なく、確立された治療方法がない。今回われわれは進行期膀胱原発 MALT リンパ腫に対してリツキシマブ単剤による化学療法によって副作用なく完全寛解を得た1例を経験した。リツキシマブ単剤による化学療法は多剤併用化学療法より副作用が少なく、高齢者の膀胱原発 MALT リンパ腫に対する有用な治療選択肢の1つと考えられた。

本論文の要旨は第241回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

1) Cook J, Chott A, Nakamura S, et al.: Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, Lyon, 2017

- 2) Nakamura S, Sugiyama T, Iijima K, et al.: Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut* **61**: 507-513, 2012
- 3) Hughes M, Morrison A and Jackson R: Primary bladder lymphoma: management and outcome of 12 patient with a review of the literature. *Leuk Lymphoma* **46**: 873-877, 2005
- 4) 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
- 5) 日本血液学会: 造血器腫瘍診療ガイドライン2018 年度版, 金原出版, 東京, 2018
- 6) Downs T, Kibel A and Wolf W: Primary lymphoma of the bladder: a unique cystoscopic appearance. *Urology* **49**: 276-278, 1997
- 7) Morita K, Nakamura F, Kurokawa M, et al.: Primary MALT lymphoma of the urinary bladder in the background of interstitial cystitis. *Ann Hematol* **91**: 1505-1506, 2012
- 8) Wazait H, Chahal R, Sundurum S, et al.: MALT-type primary lymphoma of the urinary bladder: clinicopathological study of 2 cases and review of the literature. *Urol Int* **66**: 220-224, 2001
- 9) Gutheman D, Malek R, Chapman W, et al.: Primary malignant lymphoma of the bladder. *J Urol* **144**: 1367-1369, 1990
- 10) Maninderpal K, Amir F, Azad H, et al.: Imaging findings of a primary bladder maltoma. *Br J Radiol* **84**: 186-190, 2011
- 11) 小池 秀, 森田 崇, 田村 芳: 膀胱原発悪性リンパ腫の1例. 日泌尿会誌 **95**: 675-678, 2004
- 12) Isobe K, Kagami Y, Higuchi K, et al.: A multicenter phase II study of local radiation therapy for stage IEA mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: a preliminary report from the Japan Radiation Oncology Group (JAROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **69**: 1181-1186, 2007
- 13) 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
- 14) Flaig T, Spiess P, Agarwal N, et al.: Bladder cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Canc Netw* **18**: 329-354, 2020
- 15) Thieblemont C: Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2005**: 307-313, 2005 doi: 10.1182/asheducation-2005.1.307
- 16) Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al.: Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* **101**: 2489-2495, 2003

- 17) 小澤迪喜, 末永信太, 大竹浩也, ほか : TURBT
で診断された膀胱原発悪性リンパ腫の 1 例. 日泌
尿会誌 **109** : 45-49, 2018

(Received on June 11, 2020)
(Accepted on July 8, 2020)