

Large cell transformation を伴った前立腺 原発 MALT リンパ腫の 1 例

金城 孝則¹, 山中 庸平¹, 片山 欽三¹

湊 のり子¹, 森 直樹¹, 吉岡 俊昭¹

大西 麻由², 菅原 浩之², 藤田 茂樹³

¹住友病院泌尿器科, ²住友病院血液内科, ³住友病院病理診断科

PRIMARY MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE (MALT) LYMPHOMA WITH LARGE CELL TRANSFORMATION OF THE PROSTATE: A CASE REPORT

Takanori KINJO¹, Yohei YAMANAKA¹, Kinzo KATAYAMA¹,

Noriko MINATO¹, Naoki MORI¹, Toshiaki YOSHIOKA¹,

Mayu ONISHI², Hiroyuki SUGAHARA² and Shigeki FUJITA³

¹The Department of Urology, Sumitomo Hospital

²The Department of Hematology, Sumitomo Hospital

³The Department of Pathology, Sumitomo Hospital

Primary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the prostate is rare. MALT lymphoma with large cell transformation like a diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the prostate is extremely rare. To the best of our knowledge, only one case has been previously reported. A 65-year-old man with difficulty on urination was referred to our department, in April 2014, because of abnormal findings of magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography-computed tomography imaging. Routine laboratory tests including prostate specific antigen and soluble interleukin-2 receptor were within normal limits, and the physical examination was unremarkable. In July 2007 and August 2009, he was submitted for a transrectal prostate biopsy, and then a histological examination for chronic prostatitis. In addition to the biopsy, transurethral resection of the prostate was performed. Histological examination revealed primary MALT lymphoma with large cell transformation of the prostate. Complete clinical investigation, including bone marrow biopsy, did not show any involvement of other sites by lymphoma, he received 3 cycles of chemotherapy consisting of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) followed by radiation therapy with a total dose of 46 Gy. The patient has been in complete remission for 6 months after the chemoradiation therapy.

(Hinyokika Kyo 61 : 293-298, 2015)

Key words : Prostate, MALT lymphoma

緒 言

前立腺原発の悪性腫瘍はそのほとんどが腺癌である。今回われわれは過去前立腺生検を行ったにも関わらず確定診断に苦慮した large cell transformation を伴った前立腺原発 MALT 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て報告する。

症 例

患 者 : 65歳, 男性

主 訴 : 排尿困難

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : 16歳胃潰瘍, 17歳虫垂炎にて虫垂切除, 26歳十二指腸潰瘍

嗜好歴 : 喫煙なし

現病歴 : PSA は正常値だったが定期健診の MRI, PET/CT にて異常を指摘され当院に紹介となり, 2007, 2009年に前立腺生検を施行された。びまん性に小型のリンパ球浸潤を認めるが明らかな腫瘍性病変といえる像ではなく, 慢性前立腺炎と診断され経過観察となった。2014年の MRI, PET/CT で前立腺内腺の異常集積が増強していたため, 再度生検目的に入院となった。

入院時現症 : 身長 166.1 cm, 体重 63.8 kg, BT 36.0°C, BP 138/73 mmHg, PR 64/min, 身体所見に特記すべき異常を認めなかった。

入院時検査所見 : 末梢血液, 生化学, 尿検査に異常を認めなかった。腫瘍マーカーは PSA 0.93 ng/ml

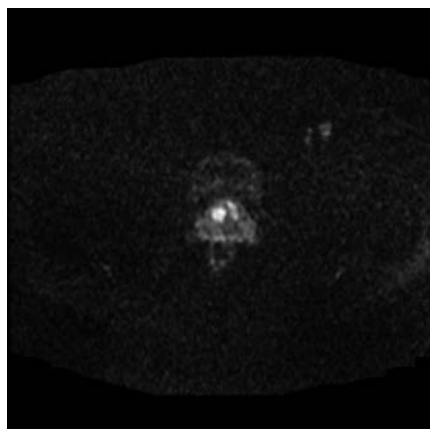
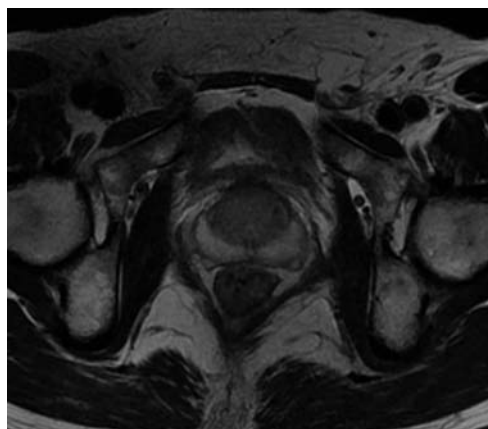
(基準値 <4.0 ng/ml), sIL-2R 246 U/ml (基準値 <519 U/ml) と正常であった。

画像診断：2007, 2009年の MRI 所見と比較すると内腺腫瘍による正中偏位の増悪と拡散強調画像での信号増強がみられる (Fig. 1)。

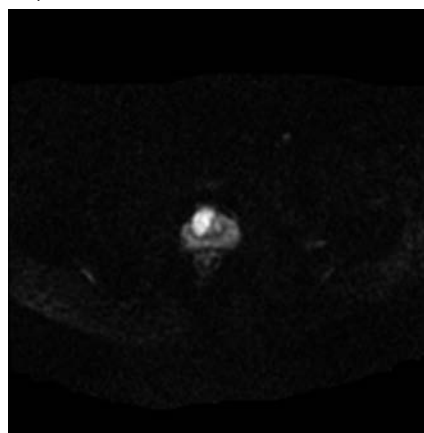
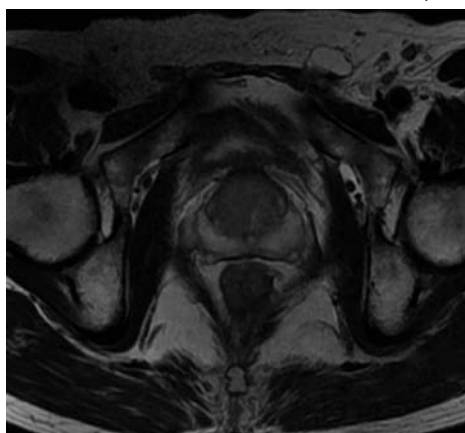
入院後経過：まずは経直腸前立腺生検を施行した。病理組織学的所見は小型リンパ球のびまん性浸潤を認め、B細胞型リンパ腫を疑うが、in situ hybridization 法にて κ , λ 鎖の染色を行ったものの偏りがなかったため

確定診断は難しくより多くの検体量が必要となった。

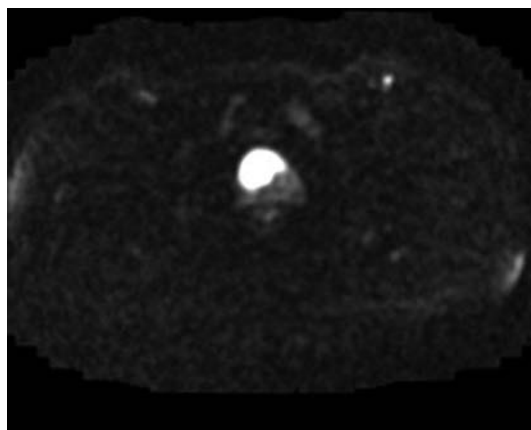
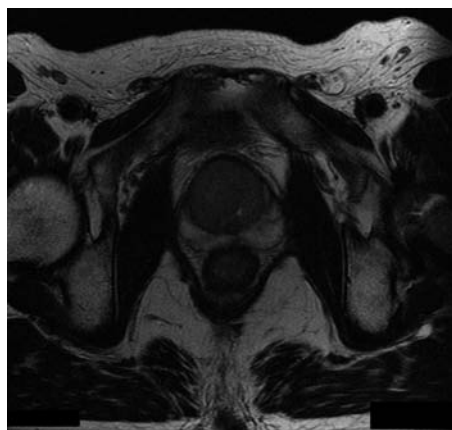
そのため次に経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) を施行した。術中所見は正中にせり出すように突出した右内腺が確認でき、その部位を TUR し、組織を回収した。切除断面は白色調で通常の前立腺肥大症と変わらなかった。病理所見は小型の核をもつリンパ球がびまん性に増殖しており、一部には核クロマチンの凝集を伴う大型細胞を認めた。免疫染色では CD20, 79a が陽性で CD5, 10 が陰性、Ki-67 陽性細胞は60%程



A (in 2007)



B (in 2009)



C (in 2014)

Fig. 1. T2 weighted MRI shows the prostatic inner gland deviated away from median line. Diffusion weighted MRI shows the signal increases in intensity every year (A : in 2007, B : in 2009, C : in 2014).

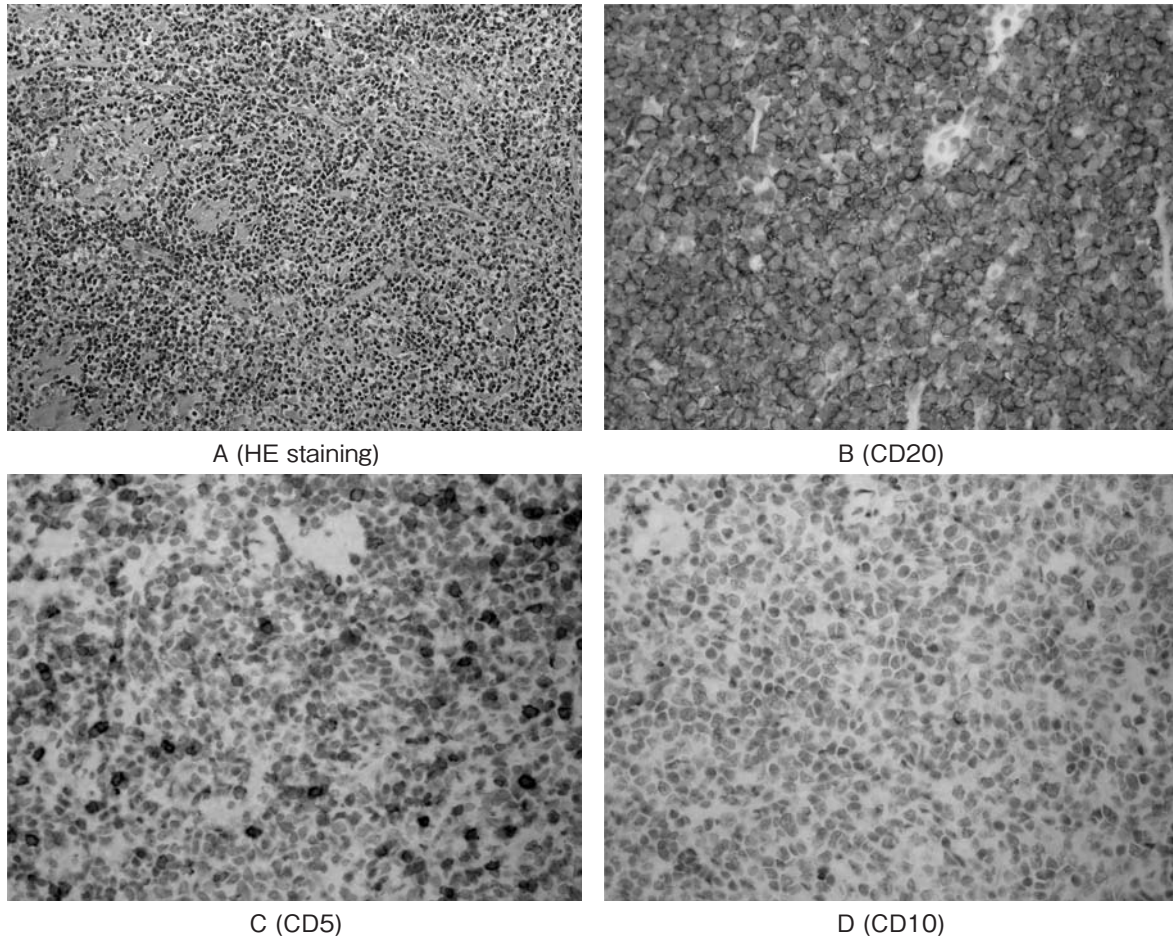


Fig. 2. Histopathological examination revealed primary MALT lymphoma of the prostate (A: Hematoxylin-Eosin staining, B: CD20 immunostaining is positive, C: CD5 immunostaining is negative, D: CD10 immunostaining is negative.).

度認めた。新鮮組織によるフローサイトメトリーでは CD19, 20 が陽性で κ 鎖 $>$ λ 鎖のモノクローナルな増殖を認めた。以上より MALT lymphoma with large cell transformation と診断した (Fig. 2)。

治療経過：PET-CT, 骨髄穿刺を施行し、全身にリンパ腫の浸潤がないことを確認した。以上より確定診断は前立腺原発 MALT lymphoma with large cell transformation, Ann Arbor 分類病期 IA, 国際予後指数 revised-IPI は 1 点で low risk と判断した。

Large cell transformation を来していることから治療はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に準じるため、RCHOP 療法 (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) 3 コース施行後に 46 Gy の局所放射線療法を行った。治療後には MRI 拡散強調画像で明らかな信号強度の低下を認め、治療後現在まで 6 カ月間完全寛解を維持している。

考 察

前立腺原発の悪性リンパ腫は非常に稀であり、その頻度は非ホジキンリンパ腫の 0.1%, 前立腺腫瘍の

0.09%とされている¹⁾。Peiguo ら²⁾は採取した前立腺組織を後方視的に調査し、4,831 例中 2 例が前立腺原発 MALT リンパ腫であったとした (0.04%)。

前立腺原発の悪性リンパ腫の診断には Bostwick と Mann の診断基準²⁾が用いられている。

①前立腺の腫大による徴候を認めること

②他の部位に病変があっても前立腺が主病変であること

③前立腺病変の診断後 1 カ月以内に他臓器 (肝, 脾, リンパ節, 末梢血液中) にリンパ腫病変が存在しないこと

上記 3 つの定義を満たす前立腺原発 MALT リンパ腫について自験例を含めた 11 例をまとめた³⁻¹²⁾ (Table 1)。

MALT リンパ腫の発生機序に関しては慢性炎症が関与していると言われている。頻度でいえば胃 MALT リンパ腫が最も多いがこれは *Helicobacter pylori* による慢性胃炎からの発生とされている。また皮膚 MALT リンパ腫にはライム病と関連する *Borrelia burgdorferi*, 小腸 MALT リンパ腫には *Campylobacter jejuni*, 眼付属器 MALT リンパ腫には *Chlamydia*

Table 1. Summary of primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT) of the prostate

No	報告者 (年)	年齢	症状	PSA (ng/ml)	診断方法	病期	治療法	効果	転帰	癌の合併	DLBCL 成分の併存	文献
1	Franco ら (1992)	75	血膿尿	WNL	TUR	IIA	TUR + CT	記載なし	12カ月生存	(-)	(-)	3)
2	Tomikawa ら (1998)	57	尿路閉塞	WNL	TUR	IA	TUR + CT	CR	18カ月生存	(-)	(-)	4)
3	Tomaru ら (1999)	84	尿路閉塞	903	TUR	IA	TUR	CR	24カ月後他因死	(-)	(-)	5)
4	Jhavar ら (2001)	67	前立腺症	WNL	TUR	IA	TUR + RT	CR	36カ月生存	(-)	(-)	6)
5	Li ら (2008)	79	排尿障害	WNL	TUR	IA	TUR	CR	108カ月生存	(-)	(-)	7)
6	Kawamoto ら (2008)	70	排尿障害	10.4	生検 + TUR	IA	TUR + RT	CR	5 カ月生存	(-)	(-)	8)
7	Koga ら (2009)	67	尿路閉塞	7.53	生検	IA	RT	CR	15カ月生存	(-)	(-)	9)
8	Alongi ら (2010)	53	なし	6.1	RP	IIA	RP	CR	14カ月後再発し, CRT	(+)	(-)	10)
9	Kang ら (2010)	67	頻尿	7	RP	IA	RP + RT	CR	12カ月生存	(+)	(-)	11)
10	Petrakis ら (2012)	70	尿路閉塞	0.01	RP	≥IA	RP + CT	CR	24カ月生存	(-)	(+)	12)
11	自験例	65	排尿障害	0.93	生検 + TUR	IA	TUR + CRT	CR	87カ月生存	(-)	(+)	

WNL: with in normal limit, TUR: transurethral resection, RP: radical prostatectomy, CT: chemotherapy, RT: radiotherapy, CRT: chemoradiotherapy, CR: complete remission.

psittaci が病因となっている。細菌による慢性炎症以外に橋本病や Sjögren 症候群などの自己免疫疾患も病因となりうる^{13,14)}。

Table 1 にあげた症例で尿路感染の既往や慢性的な細菌尿を認めるような記載があったものはなかった。自験例も同様であり、これを踏まえて Kang ら¹¹⁾は何らかの理由による慢性炎症により長期の排尿困難が生じ、それが MALT の病因になっている可能性に触れている。

症状は腫瘍の腫大に起因する排尿障害が最も多い。PSA 値は低値のものから異常高値のものまで様々である。異常高値である Tomaru ら⁵⁾の例は TUR-P 後に PSA は 8.6 ng/ml と低下しているため急性炎症を併発していたものと考えられる。当然前立腺癌を合併している例^{10,11)}では高値であるが、PSA 値自体が MALT リンパ腫の診断材料にはならない。

診断には組織採取が必須であるが、報告例をみると前立腺生検のみで診断されたのは 1 例である⁹⁾。これは通常の染色方法では MALT リンパ腫と慢性前立腺炎との鑑別が困難であることを示唆している⁸⁾。実際他にも診断に 7 年を要した例⁷⁾があり、自験例でも 3 回の生検では確定診断に至らなかった。リンパ球のびまん性浸潤を認めた場合リンパ腫も疑い、検体量にもよるが追加で CD20, 10, 5, cyclin D1 のような免疫染色を行うことも必要である。

自験例の病理組織を後方視的に確認すると 2007 年時の前立腺生検標本（左右 6 本ずつ生検）では前立腺正常腺管が残存しているのに対し、2009 年（左右 6 本ずつ生検）では病巣融合、濾胞の破壊によるびまん性浸潤を来している。2014 年にはより悪性度の高い large cell が出現しており、慢性前立腺炎とは違う進行性の病変を示している (Fig. 3)。

治療に関しては Table 1 に示した通り、TUR や前立腺全摘などの外科的切除、また放射線療法、化学療法など様々あり、それらの併用も行われている。実際はどの治療が行われてもおおむね完全寛解が得られている。

NCCN ガイドライン¹⁵⁾でも胃以外の限局性 MALT リンパ腫の治療法に決まったものではなく、上記すべての治療が適応に当たる。経過観察も可能だが、生検が切除生検であることや重篤な合併症を抱えている場合にとされている。

胃 MALT リンパ腫では *Helicobacter pylori* の除菌療法は重要な治療法の 1 つである。皮膚 MALT リンパ腫の *Borrelia burgdorferi*、眼付属器 MALT リンパ腫の *Chlamydia psittaci* も除菌によって MALT リンパ腫が退縮した例も報告されている¹⁶⁾。細菌尿、前立腺炎を認める場合はその除菌も考慮に上がるかもしれない。

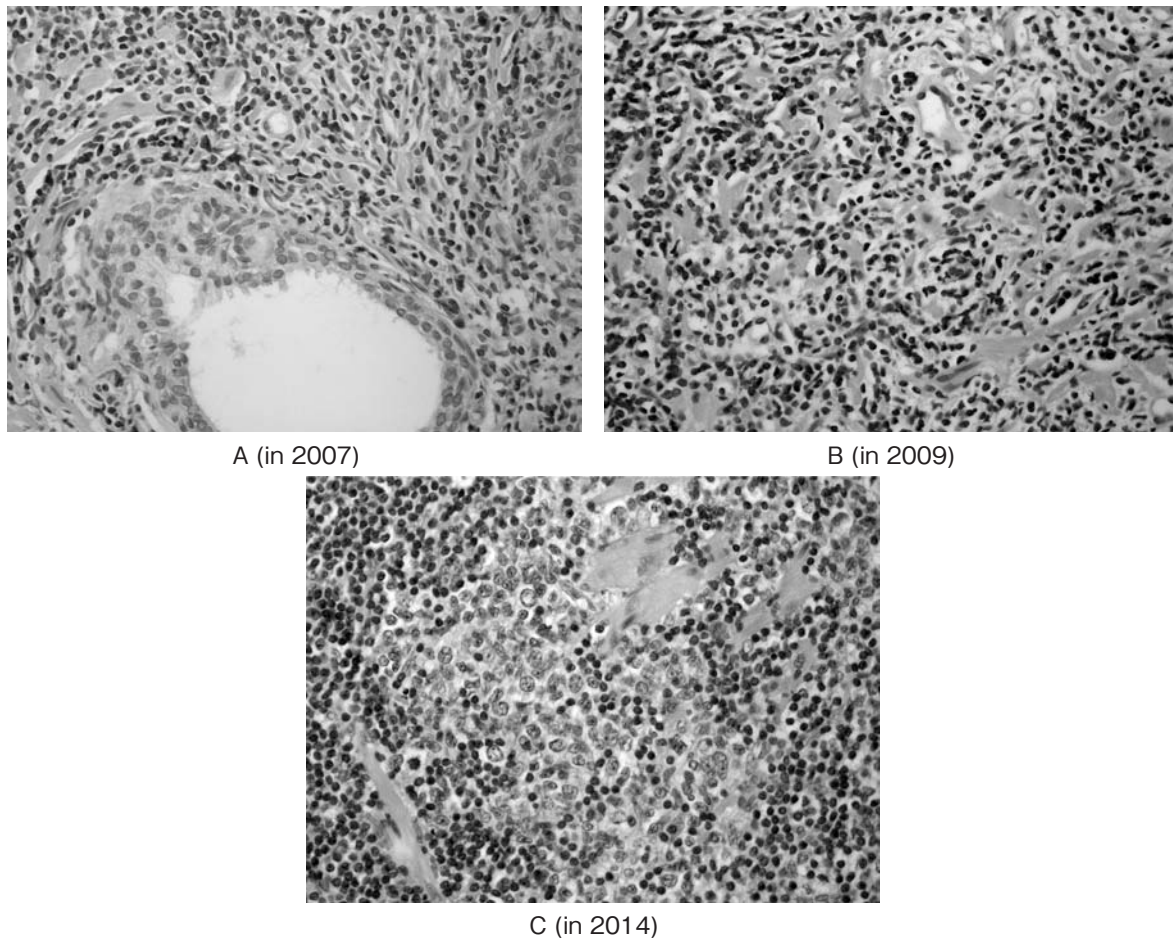


Fig. 3. A (in 2007) shows diffuse lymphocytic infiltration but remaining normal prostatic ducts. B (in 2009) shows follicular destruction caused by diffuse lymphocytic infiltration. C (in 2014) shows the appearance of large cell transformation.

胃 MALT リンパ腫では、術後の QOL 低下と非外科的療法（放射線療法±化学療法）が外科的療法に全生存率で劣らなかったことから手術は限られた症例でしか行われないが^{17,18)}、前立腺という臓器において、特に癌を合併しているものに関しては手術も考慮されうると考える。自験例において主病変は MALT リンパ腫であるが large cell transformation を来したことから DLBCL の治療に準じ化学放射線療法を治療に選んだ。

MALT リンパ腫の large cell transformation は他の部位でも同様に生じ、その頻度は10%前後であり^{13,19)}、以下の3つのタイプに分けられる²⁰⁾。

a) まったく違った領域に低悪性度リンパ腫と DLBCL がおのおの存在する状態

b) 同一標本内に低悪性度リンパ腫と DLBCL が共局在化している状態

c) 大型細胞と有糸分裂の増加や Ki-67 などの増殖指数の増加、またシート状の大型 B 細胞を内包する低悪性度リンパ腫の状態

自験例は c) に当たり、Petrakis ら¹²⁾の例とは異なり、MALT リンパ腫から DLBCL への転化がより明

瞭な例である。

予後に関しては MALT リンパ腫とその large cell transformation では異なる。

MALT リンパ腫の10年全生存率は87%であり、疾患特異的生存率は98%である²¹⁾。DLBCL は国際予後指数 revised-IPI により、リスク別に全生存率は変化するが、rituximab の導入で大幅に生存率が改善されたといっても全患者の4年生存率は70%程度である²²⁾。Large cell transformation に関してはそれ自体が予後不良因子であるとする報告^{19,23)}と DLBCL と予後に差はないとする報告^{24,25)}があり、一定の見解を得ていない。どちらにせよ MALT リンパ腫と比較すると予後不良である。

自験例では revised-IPI 1点と予後良好群とはいえ、早期診断、早期治療介入により large cell transformation を防ぎえた可能性はある。

Li らの例⁷⁾や自験例のように MALT リンパ腫は緩徐な進行であり、どのような初期治療にもよく反応する。しかしながらある一定の割合で予後不良な large cell transformation が生じる。PSA 低値であっても画像上腫瘍が疑われ、病理標本上リンパ球浸潤を密に認め

る場合、免疫染色や新鮮組織によるフローサイトメトリーを検討することが重要である。

結 語

確定診断が困難であり、経過中に large cell transformation を伴った前立腺原発 MALT 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て報告した。

本症例は第64回日本泌尿器科学会中部総会にて報告した。

文 献

- 1) Sarris A, Dimopoulos M, Pugh W, et al. : Primary lymphoma of the prostate: good outcome with doxorubicin-based combination chemotherapy. *J Urol* **153**: 1852-1854, 1995
- 2) Bostwick DG, Iczkowski KA, Amin MB, et al. : Malignant lymphoma involving the prostate: report of 62 cases. *Cancer* **83**: 732-738, 1998
- 3) Franco V, Florena AM, Quintini G, et al. : Monocytoid B-cell lymphoma of the prostate. *Pathologica* **84**: 411-417, 1992
- 4) Tomikawa S, Okumura H, Yoshida T, et al. : Primary prostatic lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Intern Med* **37**: 628-630, 1998
- 5) Tomaru U, Ishikura H, Kon S, et al. : Primary lymphoma of the prostate with features of low grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue: a rare cause of urinary obstruction. *J Urol* **162**: 496-497, 1999
- 6) Jhavar S, Agarwal JP, Naresh KN, et al. : Primary extranodal mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the prostate. *Leuk Lymphoma* **41**: 445-449, 2001
- 7) Li C, Hibino M, Komatsu H, et al. : Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the prostate: tumor relapse 7 years after local therapy. *Pathol Int* **58**: 191-195, 2008
- 8) 川本研一郎, 竹下盛重, 岩崎 宏, ほか: 前立腺に発生した MALT リンパ腫の 1 例. *診断病理* **25**: 43-46, 2008
- 9) Koga N, Noguchi M, Moriya F, et al. : A case of primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the prostate. *Rare Tumors* **1**: 169-170, 2009
- 10) Alongi F, Aniko MD, Ferreri AJM, et al. : Consolidation radiotherapy for a rare case of extranodal mucosa-associated lymphoid tissue non-Hodgkin's lymphoma synchronous with prostate adenocarcinoma. *Tumori* **96**: 498-502, 2010
- 11) Kang JJ, Eaton MS, Ma Y, et al. : Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and concurrent adenocarcinoma of the prostate. *Rare Tumors* **2**: 154-157, 2010
- 12) Petrakis G, Kolesta T, Karavasilis V, et al. : Primary prostatic lymphoma with components of both diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and MALT lymphoma. *Hippokratia* **16**: 86-89, 2012
- 13) Thieblemont C and Coiffier B: Management of marginal zone lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* **7**: 213-222, 2006
- 14) Suarez F, Lortholary O, Hermine O, et al. : Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood* **107**: 3034-3044, 2006
- 15) National Comprehensive Cancer Network guidelines v 4 2014: non-Hodgkin lymphoma. Available from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 16) Zucca E, Stathis A and Bertoni F: The management nongastric MALT lymphoma. *Oncology* **28**: 86-93, 2014
- 17) Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. : Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II: combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma—results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* **19**: 3874-3883, 2001
- 18) Vrieling C, de Jong D, Boot H, et al. : Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol* **87**: 405-411, 2008
- 19) Meyer AH, Stroux A, Lerch K, et al. : Transformation and additional malignancies are leading risk factors for an adverse course of disease in marginal zone lymphoma. *Ann Oncol* **25**: 210-215, 2014
- 20) Ghesquières H, Berger F, Felman P, et al. : Clinicopathologic characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphomas presenting with an associated low-grade component at diagnosis. *J Clin Oncol* **24**: 5234-5241, 2006
- 21) Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. : Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* **116**: 3815-3824, 2010
- 22) Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. : The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* **109**: 1857-1861, 2007
- 23) Montoto S and Fitzgibbon J: Transformation of indolent B-cell lymphomas. *J Clin Oncol* **29**: 1827-1834, 2011
- 24) Hiyama T, Haruma K, Kitadai Y, et al. : Clinicopathological features of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a comparison with diffuse large B-cell lymphoma without a mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma component. *J Gastroenterol Hepatol* **16**: 734-739, 2001
- 25) Li X1, Xia B, Guo S, et al. : A retrospective analysis of primary gastric diffuse large B-cell lymphoma with or without concomitant mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma components. *Ann Hematol* **92**: 807-815, 2013

(Received on February 4, 2015)
(Accepted on March 30, 2015)