

HoLEP にて診断された前立腺原発悪性リンパ腫の 1 例

岸本 望¹, 高尾 徹也¹, 山本 圭介¹, 辻畑 正雄¹野々村祝夫¹, 山本 正樹², 水木満佐央², 原 恒男³¹大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科学)²同血液腫瘍内科学, ³市立池田病院泌尿器科

A CASE OF PRIMARY MALIGNANT LYMPHOMA OF THE PROSTATE

Nozomu KISHIMOTO¹, Tetsuya TAKAO¹, Keisuke YAMAMOTO¹, Masao TSUJIHATA¹,
Norio NONOMURA¹, Masaki YAMAMOTO², Misao MIZUKI² and Tsuneo HARA³¹The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine²The Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine³The Department of Urology, Ikeda Municipal Hospital

A 79-year-old man presented with a chief complaint of difficulty in urination. Digital rectal examination and transrectal ultrasonography showed an enlarged prostate. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) was performed. Histological findings revealed diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemical studies. Pelvic Lymph nodes were swollen on fluoro deoxyglucose-positron emission tomography examination. Therefore, the disease was classified into clinical stage II according to Ann Arbor's criteria. The patient achieved complete response after 6 cycles of combination chemotherapy with rituximab, pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (R-THP-COP). Now, 1 year 8 months after the chemotherapy, he remains free of the disease.

(Hinyokika Kiyo 57 : 445-449, 2011)

Key words : Malignant lymphoma, Prostate, HoLEP

緒 言

前立腺に悪性リンパ腫が発生することは稀である。今回われわれは前立腺肥大症の診断で HoLEP を行った結果、前立腺原発と考えられる悪性リンパ腫の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 79 歳, 男性

主訴 : 排尿困難

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : 2001 年高血圧, 2002 年心筋梗塞

現病歴 : 2007 年 1 月頃より排尿困難を自覚し, 近医受診。腹部超音波検査で前立腺の著明な腫大を認めた。α 遮断薬の内服を開始するも, 2008 年 6 月に 2 度尿閉となり, 同年 10 月, HoLEP 目的に当院紹介となった。

入院時現症 : 身長 155.6 cm, 体重 57.4 kg, 血圧 118/68 mmHg, 脈拍 56 bpm, 体温 36.6°C。

表在リンパ節は触知せず。直腸診では弾性軟で著明な腫大を認めた。

検査所見 : 血算では軽度の貧血のほかに異常を認めず, 血液生化学検査では CRP 0.27 mg/dl と軽度上

昇。腫瘍マーカーでは PSA は 2.38 ng/ml と上昇を認めず。その他, 尿検査所見には異常を認めなかった。

尿流量測定では最大尿流量 11.9 ml/s, 平均尿流量 8.0 ml/s, 排尿量 111 ml, 残尿量 30 ml であった。

画像所見 : 経直腸超音波検査では前立腺辺縁は平滑で明らかな異常所見を認めず。前立腺体積は 113.5 ml であった。

入院後経過 : 2008 年 10 月入院となり, 全身麻酔下に同月 HoLEP を施行した。前立腺部尿道の粘膜は正常であった。腺腫は易出血性であり, 被膜からの出血も認め途中で TUR-P を併用した。手術時間は 210 分で, 前立腺切除重量は 71 g であった。術後排尿状態は改善し同年 10 月 28 日退院となった。

病理組織所見 : HE 染色で中型から大型の異型リンパ球がびまん性に浸潤増殖をしていた (Fig. 1)。NHL (non-Hodgkin lymphoma), LSG (lymphoma study group) 分類および WF (working formulation) 分類ではともに malignant lymphoma, diffuse large cell lymphoma であった。

免疫組織染色では白血球特異抗原である LCA 染色陽性, B 細胞マーカーの CD20 陽性, T 細胞マーカーの CD3 陰性, 上皮細胞抗原マーカーの CKAE1/AE3, EMA5.2 陰性であった。以上より diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) と診断した。

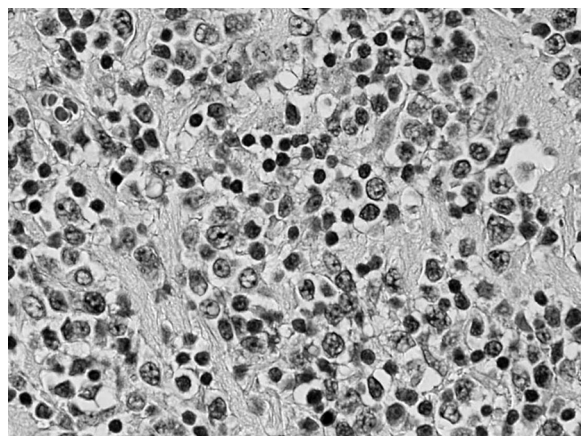


Fig. 1. Microscopic appearances showed malignant lymphoma, diffuse large B-cell type (HE stain $\times 400$).

治療経過：術後施行した FDG-PET では膀胱尾側から背側にかけて軟部陰影に一致して強い FDG 集積を認めた (Fig. 2A)。また、右総腸骨リンパ節、左右閉鎖リンパ節に点状の集積を認めた。

以上より前立腺原発悪性リンパ腫 (Ann Arbor の臨床病期分類では stage II) と診断した。患者は79歳と高齢であることから、標準治療である R-CHOP 療法は副作用を考慮し施行せず、2009年1月より、多剤併用化学療法 R-THP-COP を開始した。リツキサン 375 mg/m² (day 1)、ピラルピシン 30 mg/m² (day 2)、シクロホスファミド 500 mg/m² (day 2)、ビンクリスチン 1 mg/m² (day 2)、プレドニゾロン 40 mg/body (day 2~6) を1サイクルとして3週間ごとに計6コース施行した。

可溶性 IL-2 レセプターは治療開始前の 1,308 IU/ml から2コース終了後 416 IU/ml (正常値) へと低下し、その後も上昇を認めず経過した。治療開始前に膀胱背側に認めた PET 陽性の残存腫瘍組織は化学療法6コース終了後には消失した (Fig. 2B)。

また右総腸骨リンパ節、左右閉鎖リンパ節の点状の集積も消失し、画像上 CR と考えられた。化学療法終了後1年8カ月経過した現在、再発なく外来経過観

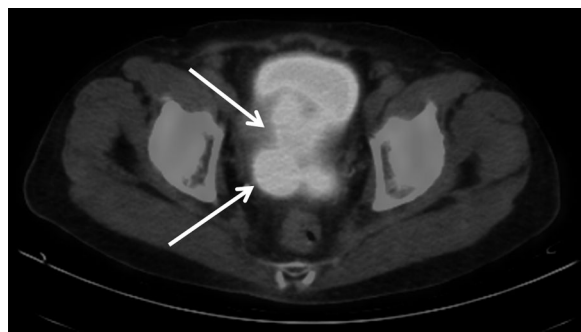


Fig. 2A. FDG-PET shows a high uptake at the prostate (arrow).

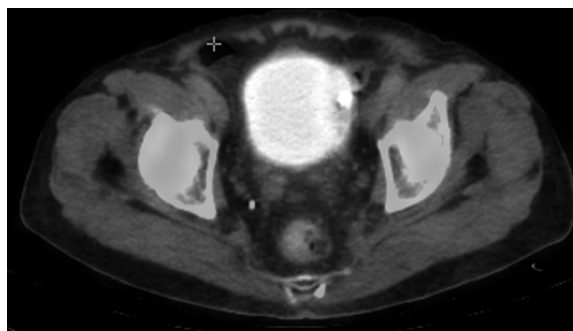


Fig. 2B. FDG-PET shows no evidence of uptake at the prostate after chemotherapy.

察中である。

考 察

悪性リンパ腫は、初発部位によってリンパ節性と節外性に分類される。節外性リンパ腫は全悪性リンパ腫のおよそ40%を占め、頻度の差はあるものの、およそ全身の臓器からの発症が報告されている¹⁾。尿路系での発症は2~4%とされているが特に前立腺に原発した症例の報告は少なく、またそのほとんどが NHL である²⁾。Sarris ら³⁾は、前立腺原発悪性リンパ腫を、NHL 2,928例中3例 (0.1%) に認め、これは前立腺悪性腫瘍3,464例の0.09%に相当したと報告している。

本来、悪性リンパ腫は全身疾患あるいは多臓器疾患であり、原発臓器の同定は必ずしも容易ではない。Bostwick と Mann⁴⁾ は前立腺原発悪性リンパ腫の診断基準として、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、の三条件を満たすものと定義している。本症例は前立腺悪性リンパ腫と診断後1カ月で骨盤内リンパ節転移が判明しており、3) の条件を満たすとは断定出来ないが、その他の条件は満たしており最大病変の局在から、前立腺原発と判断した。

前立腺原発の悪性リンパ腫について、本邦では諸角ら⁵⁾の報告に続き、中州ら⁶⁾、福谷ら⁷⁾、西村ら⁸⁾がまとめている。病理組織学的分類が現在用いられている LSG 分類によってなされている症例は、1985年以降でわれわれの調べた限り自験例を加え本邦で41例報告されていた (Table 1)。

年齢は9~87歳 (中央値は66歳) と幅広い年齢での発症を認めたが、そのうち70歳以上が40%以上を占めていた。主訴は排尿困難・頻尿などが27例、血尿5例、会陰部痛・肛門痛4例、その他 (下腹部痛、腰痛) 5例、記載なし5例となっている。

直腸診では前立腺の腫大はほとんどの症例で認められたが、硬度は軟~石様硬と様々であった。

Table 1. Summary of primary malignant lymphoma of the prostate in 41 cases

No	報告者	報告年	年齢	主訴	直腸診 所見	硬度	PSA (ng/ml)	発見の契機	組織型	表面マ ーカー	病期	治療	予後
1	山崎	1985	54	記載なし	腫大	軟	記載なし	記載なし	びまん性小細胞型	記載なし	I	C, RT	PR
2	島田	1987	55	排尿困難, 頻尿	超胡桃大	弾性硬	記載なし	TUR-P	びまん性小細胞型	B	記載なし	C	CR
3	飯島	1989	63	頻尿	記載なし	記載なし	記載なし	直腸診異常で生検	びまん性中細胞型	B	記載なし	C	CR
4	橋本	1989	36	頻尿	巨大	石様硬	記載なし	直腸診異常で生検	びまん性リンパ球型	記載なし	I	RT	CR
5	Suzuki	1991	63	排尿困難	中等度肥大	硬	記載なし	直腸診異常で生検	びまん性小細胞型	記載なし	I	C, PX	CR
6	関	1991	59	排尿困難	手拳大	弾性硬	記載なし	直腸診異常で生検	びまん性大細胞型	B	II	C, RT	CR
7	村頭	1991	73	排尿困難, 陰部痛	超鶏卵大	硬	記載なし	直腸診異常で生検	びまん性混合型	B	I	C	CR
8	諸角	1993	24	血尿, 排尿時痛	軽度肥大	硬	記載なし	TU biopsy	びまん性大細胞型	B	I	C	CR
9	諏訪	1993	77	血尿, 頻尿	中等度肥大	硬	記載なし	直腸診異常で生検	びまん性大細胞型	B	III	C	死亡
10	黒川	1994	46	射精困難	腫大	硬	記載なし	直腸診異常で生検	びまん性大細胞型	記載なし	記載なし	C	CR
11	斉藤	1995	58	血尿	軽度肥大	記載なし	記載なし	TU biopsy	びまん性小細胞型	B	I	C, PX	CR
12	大城	1996	74	頻尿, 排尿困難	鳩卵大以上	弾性硬	記載なし	TUR-P	MALT 型	B	記載なし	記載なし	記載なし
13	中州	1996	74	排尿困難, 肛門痛	超鶏卵大	硬	1.0以下	直腸診異常で生検	びまん性中細胞型	T	I	C	死亡
14	武田	1997	55	記載なし	胡桃大	弾性軟	記載なし	記載なし	びまん性小細胞型	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
15	平塚	1998	58	右背部痛	超鶏卵大	硬	正常範囲	直腸診異常で生検	びまん性混合型	B	I	C	CR
16	Tomikawa	1998	57	排尿困難	中等度肥大	硬	記載なし	TUR-P	MALT 型	B	I	C	CR
17	向山	1998	66	排尿困難, 頻尿	肥大	弾性軟	記載なし	TUR-P	びまん性小細胞型	B	I	記載なし	記載なし
18	西川	1999	35	排尿困難	超鶏卵大	石様硬	記載なし	直腸診異常で生検	びまん性大細胞型	B	I	C	CR
19	宮崎	1999	81	体重減少	超鶏卵大	記載なし	0.8	直腸診異常で生検	びまん性大細胞型	B	I	C, RT	CR
20	二宮	2000	66	下腹部痛	腫大	硬	正常範囲	直腸診異常で生検	びまん性大細胞型	B	IV	C	PR
21	鈴木	2001	49	頻尿, 血尿	記載なし	記載なし	13.8	PSA 上昇で生検	記載なし	B	I	C, PX	CR
22	今莊	2001	68	排尿困難	鳶卵大	記載なし	2.5	前立腺摘除	びまん性小細胞型	B	I	記載なし	記載なし
23	田口	2001	82	肛門痛	記載なし	石様硬	0.6	直腸診異常で生検	びまん性混合型	B	I	C, RT	死亡
24	上田	2002	57	排尿困難	超胡桃大	弾性硬	12.2	PSA 上昇で生検	MALT 型	B	I	C, PX	CR
25	福谷	2003	70	排尿困難, 陰部痛	鶏卵大	石様硬	1.2	直腸診異常で生検	びまん性大細胞型	B	II	C	CR
26	小嶺	2003	69	頻尿, 排尿困難	記載なし	記載なし	記載なし	TUR-P	MALT 型	B	I	C	CR
27	平井	2003	55	排尿困難, 頻尿	軽度腫大	弾性軟	高値	PSA 上昇で生検	MALT 型	B	I	RT	CR
28	邊見	2004	9	尿閉	記載なし	記載なし	記載なし	直腸診異常で生検	びまん性大細胞	B	III	C	CR
29	狩野	2004	71	排尿困難	超鶏卵大	弾性硬	9.1	TUR-P	follicular lymphoma	記載なし	III	C	PR

30	青木	2005	78	頻尿、 排尿困 難	肥大	記載な し	正常	TUR-P	不明	記載な し	I	C	CR
31	宮原	2005	76	尿閉	鶏卵大	弾性軟	記載な し	TUR-P	びまん性大細 胞型	B	I	C, RT	記載な し
32	西村	2005	63	排尿困 難	超鶏卵 大	石様硬	0.8	直腸診異常 で生検	びまん性大細 胞型	B	I	C	CR
33	張	2006	75	記載な し	記載な し	記載な し	7.4	前立腺摘除	MALT 型、 びまん性小細 胞型	B	I	記載な し	記載な し
34	星	2006	55	記載な し	著明に 腫大	石様硬	3.75	直腸診異常 で生検	びまん性大細 胞型	B	II	C, RT	記載な し
35	角田	2007	70	記載な し	記載な し	記載な し	記載な し	記載なし	MALT 型	B	I	RT	CR
36	日比野	2007	87	血尿	腫大	記載な し	記載な し	TUR-P	MALT 型	B	記載な し	無治療	記載な し
37	川本	2008	70	尿閉	記載な し	記載な し	10.4	PSA上昇で 生検	MALT 型	B	I	RT	CR
38	高尾	2008	78	下腹部 痛	腫大	弾性軟	3.46	直腸診異常 で生検	びまん性大細 胞型	B	I	C	PR
39	篠原	2009	68	頻尿	異常な し	軟	6.503	PSA上昇で 生検	marginal zone lymphoma	B	I	C	記載な し
40	木内	2010	84	尿閉	腫大	弾性硬	6.364	PSA上昇で 生検	びまん性大細 胞型	B	IV	C	死亡
41	自経例	2010	79	排尿困 難、尿 閉	腫大	弾性軟	2.38	HoLEP	びまん性大細 胞型	B	I	C	CR

Px：前立腺全摘，RT：放射線照射，C：化学療法

PSA は記載のあった19例のうち11例で正常範囲内であった。また、PSA の上昇を認めた8例でも最高値は13.3 ng/ml であり、PSA の著明な上昇を認めた症例はわれわれの調べた限り存在しなかった。比較的体積の大きい前立腺肥大症では前立腺癌がなくてもPSA が高値であることが多い。前立腺体積が大きくPSA が低値を示している場合には悪性リンパ腫も鑑別疾患として考慮すべきかもしれない。

発見契機としては直腸診異常で前立腺生検をされたものが18例、TUR-P 後の病理組織によるものが9例、PSA 上昇で前立腺生検をされたものが6例、前立腺全摘後の病理組織によるものが2例、膀胱鏡で異常所見を指摘され TU-biopsy を施行されたものが2例、HoLEP 後の病理組織が1例、記載なし3例となっていた。直腸診の明らかな異常を除いて、前立腺肥大症との鑑別が困難な症例が多かった。

病理組織では DLBCL type が最多でその他、MALT リンパ腫、小細胞型や中細胞型、混合型、といった type も認めた。

病期では stage I, II といった限局性のものが記載のあった35例中30例を占める一方、stage III, IV の進行例は5例のみであった。

これは福谷ら⁷⁾が指摘しているように本疾患が排尿困難などの特有の症状を示し、TUR-P や前立腺生検などで比較的早期に発見されるためではないかと考えられる。また限局性病変のみが存在する Stage I, II 症例を原発性と診断することは容易であるが、それ以上に病期の伸展した症例を前立腺原発と判定するには

困難な場合があり、症例報告では限局期症例がより多くなってしまうとも考えられる。

治療は全身状態が許せば化学療法が第一選択である。R-CHOP 療法が一般的であるが、本症例では79歳と高齢であったため、投与量が減量された R-THP-COP 療法を選択した。放射線や手術療法が化学療法に併用されて施行される症例も認められたが、前立腺悪性リンパ腫は稀な疾患であるため併用療法における一定の見解は得られていない。また、前立腺に限局していて完全摘除できた場合、特に高齢で全身状態悪化のために補助化学療法を施行しなかった場合の予後についても報告例が少なく、今後の症例の蓄積が待たれる。

一般的に治療に対する反応は良好で集計した41例中 CR 24例 (75%)、PR 4例 (12.5%)、死亡4例 (12.5%)、記載なし9例であった。このうち単独・併用療法を問わず化学療法を施行された症例は記載のあった28例中、CR 20例 (71.4%)、PR 4例 (14.3%)、死亡4例 (14.3%) であった。これらの治療成績はびまん性混合型 NHL で CR 69%、大細胞型 NHL で CR 59%であったという報告⁹⁾と比較しても良好なものであった。これまで前立腺原発悪性リンパ腫は高齢者に好発し、予後不良と報告されてきたが^{6,10)}、特に限局期症例では化学療法によく反応するので、より長期の寛解が期待される。

結 語

HoLEP 後に診断された前立腺悪性リンパ腫の1例

を経験したので報告する.

本論文の要旨は第212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) 上田孝典, 津谷 守: 節外悪性リンパ腫. 日臨 **53**: 673-676, 2000
- 2) Bostwick DG, Iczkowski KA, Amin MB, et al.: Malignant lymphoma involving the prostate: report of 62 cases. *Cancer* **83**: 732-738, 1998
- 3) Sarris A, Dimopoulos M, Pugh W, et al.: Primary lymphoma of the prostate: good outcome with doxorubicine-based combination chemotherapy. *J Urol* **153**: 1852-1854, 1995
- 4) Bostwick DG and Mann RB: Malignant lymphomas involving the prostate: a study of 13 cases. *Cancer* **56**: 2932-2938, 1985
- 5) 諸角誠人, 高須秀彦, 渡辺哲男, ほか: 前立腺原発悪性リンパ腫の1例. 日泌尿会誌 **84**: 2023-2026, 1993
- 6) 中州 肇, 金城 満: 前立腺原発悪性リンパ腫の1例. 西日泌尿 **58**: 568-571, 1996
- 7) 福谷恵子, 小山康弘, 藤森雅弘, ほか: 化学療法により完全寛解を得た前立腺原発リンパ腫の1例と本邦22例報告例の分析. 日泌尿会誌 **94**: 621-625, 2003
- 8) 西村博昭, 山根隆史, 河野幸弘, ほか: 前立腺悪性リンパ腫の1例. 西日泌尿 **67**: 440-443, 2005
- 9) National Cancer Institute sponsored study of Classifications of Non-Hodgkin's lymphomas; summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* **49**: 2112-2135, 1982
- 10) 田口 功, 源吉顕治, 伊藤 登, ほか: 前立腺原発悪性リンパ腫の1例. 西日泌尿 **47**: 337-340, 1999

(Received on January 12, 2011)
(Accepted on April 15, 2011)