

リツキシマブ併用 CHOP 療法が奏効した 膀胱原発 MALT リンパ腫の 1 例

角田 洋一, 加藤 大悟, 齊藤 純
矢澤 浩治, 細見 昌弘, 伊藤喜一郎
大阪府立急性期・総合医療センター泌尿器科

A CASE OF PRIMARY MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE LYMPHOMA OF THE BLADDER REGRESSED AFTER RITUXIMAB IN COMBINATION WITH CHOP CHEMOTHERAPY

Yoichi KAKUTA, Taigo KATO, Jun SAITO,
Kohji YAZAWA, Masahiro HOSOMI and Kiichiro ITOH
The Department of Urology, Osaka General Medical Center

Primary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the bladder is a rare disease, and the most effective therapeutic procedure remains unknown. We report a case of primary MALT lymphoma of the bladder regressed after rituximab in combination with CHOP chemotherapy (R-CHOP). The patient, a 84-year-old woman, presented with general fatigue and loss of weight. Computed tomography (CT) showed a solitary mass at the bladder. Histological diagnosis of the tissue obtained by transurethral biopsy was extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT. The patient was in complete remission after only one cycle of R-CHOP. This is the fourteenth case of MALT lymphoma of the bladder in Japan.

(Hinyokika Kyo 52 : 951-954, 2006)

Key words : MALT lymphoma, Rituximab

緒 言

Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (以下 MALT リンパ腫)とは消化管粘膜・唾液腺などのリンパ装置から発生するリンパ腫である。腫瘍細胞はリンパ濾胞周囲の辺縁層にある成熟 B 細胞に由来し, extranodal marginal-zone B cell lymphoma of MALT として新 WHO 分類で分類されている¹⁾。発生部位は胃が59%, 眼窩が20%, 甲状腺・唾液腺・肺が5%程度で, 膀胱原発 MALT リンパ腫は約0.2%を占めるのみである³⁾。今回われわれは膀胱原発 MALT リンパ腫の1例を経験し, リツキシマブ併用 CHOP 療法にて画像上 CR を得られたので報告する。

症 例

症例 : 84歳, 女性

主訴 : 全身倦怠感, 体重減少

既往歴 : 高血圧

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2005年2月4日, 上記主訴にて近医受診。腹部 CT 撮影にて膀胱腫瘍および左水腎症を指摘され同年5月17日に当科紹介となった。膀胱鏡では三角部から後壁にかけて非乳頭状広基性の膀胱腫瘍を認め

た。

血液検査 : 血液学的検査・生化学的検査ともに異常は認められなかった。

尿検査 : 潜血1+, 白血球反応3+, 赤血球数1~5/HPF, 白血球数100以上/HPF であった。尿細胞診は陰性であった。

CT 所見 : 腹部 CT では膀胱壁肥厚を伴う均一な広基性の隆起性病変を認めた (Fig. 1)。リンパ節の腫大や遠隔転移は認められなかった。

MRI 所見 : 病変の内部信号はほぼ均一で, T1 強調像にて筋層と等信号, T2 強調像にて筋層よりやや高信号を呈していた (Fig. 2(a))。画像上筋層は保たれておらず, 膀胱癌 T3b の疑いと診断された。

病理組織診断をつける目的にて2005年6月7日に TU-Biopsy を施行した。腫瘍の一部を十分に深く切除し組織を採取した。

病理組織診断 : 腫瘍細胞はリンパ腫細胞であり, 辺縁帯を主体に増殖していた。中型で胚中心細胞様細胞 (centrocyte like cell) が認められ, また類円形と明るい胞体を有する monocytoid B cell に類似の形態を示す細胞も見られた (Fig. 3)。FCM (Flow Cytometry) では CD19・CD20・cyK に陽性で, CD3・CD5・CD10・CD23 は陰性であった。また, CD20 染色で

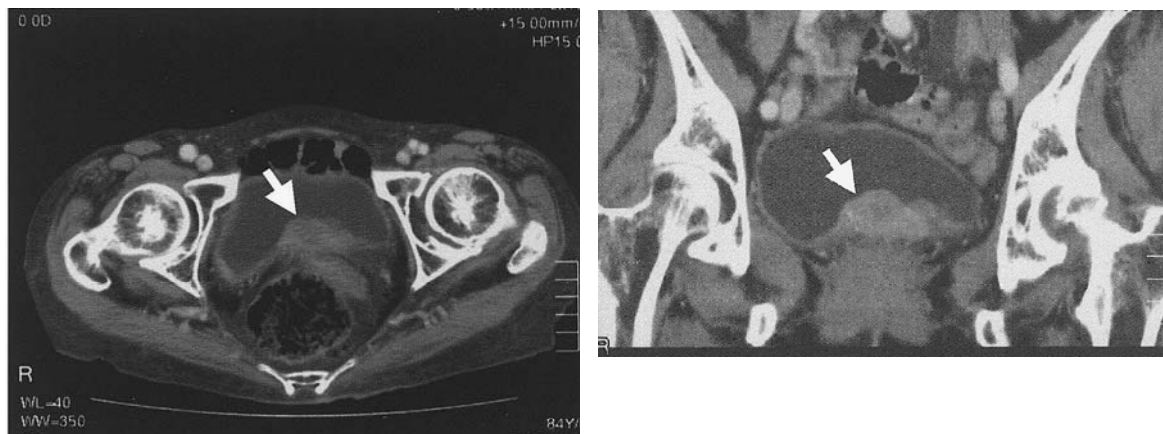


Fig. 1. Computed tomography showed a broad-based solid mass in the retrotrigone of the urinary bladder.

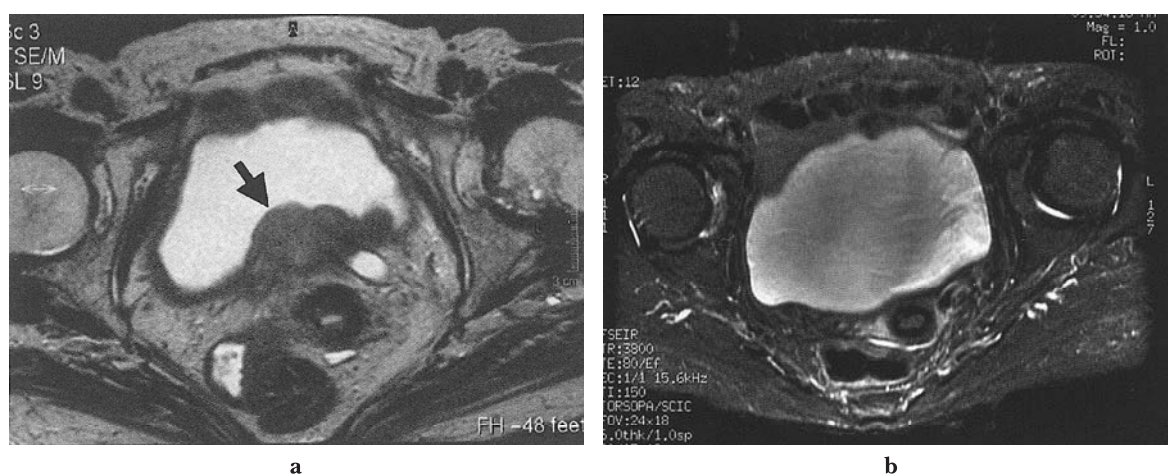


Fig. 2. (a) MRI findings before R-CHOP. (b) MRI findings after R-CHOP 1 cycle.

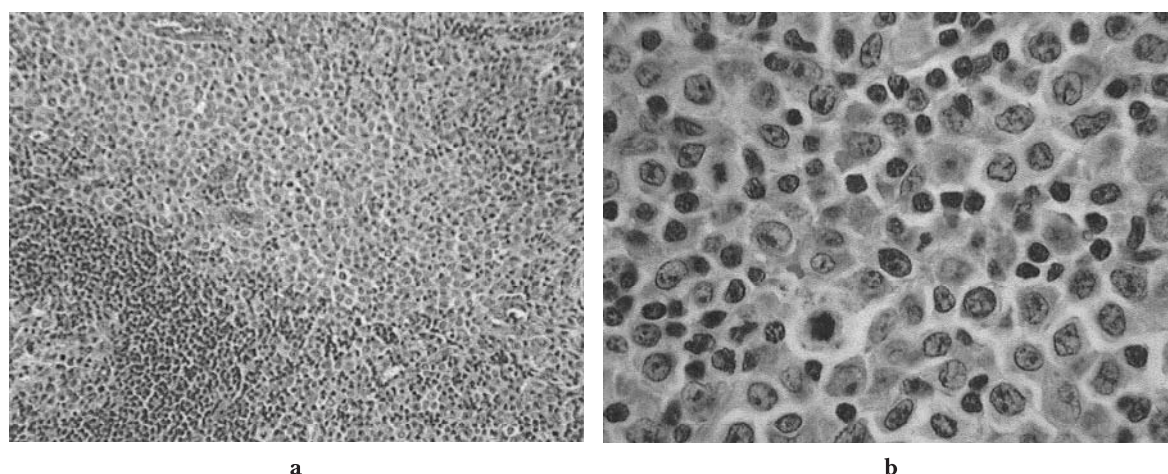


Fig. 3. (a) Haematoxylin and eosin stain (magnification $\times 40$). Midium lymphoid cells infiltrated marginal zone around germinal center. (b) Haematoxylin and eosin stain (magnification $\times 400$). Lymphoid cells are mainly B cells consisting of centrocyte-like cells.

は細胞膜が染色された。以上より MALT リンパ腫と診断された。

追加検査：術後に測定した sIL-2R は 1,410 U/ml (220~530) と高値を示した。PCR では増殖不良のため評価できなかったが、FISH (fluorescence in situ

hybridization) では MALT1 は 2 % と陰性であった。ガリウムシンチでは集積を認めず、胸腹部 CT でも他のリンパ節腫大は認めなかった。骨髓穿刺・生検にても腫瘍細胞の浸潤はみられず、膀胱に局限した MALT リンパ腫との診断に至った。

Table 1. The regimen of R-CHOP

薬品名 (一般名)	投与量	投与日
リツキシマブ	375 mg/m ²	Day 1
シクロホスファミド (CPM)	750 mg/m ²	Day 1
塩酸ドキシソルビシン (DXR)	50 mg/m ²	Day 1
硫酸ビンクリスチン (VCR)	1.4 mg/m ² (最大 2 mg/body)	Day 1
プレドニゾロン (PSL)	100 mg/body (経口投与)	Day 1-5

* 3 週 1 コースとして 6 コース繰り返す.

• リツキシマブの輸注速度は 25 ml/h×1 hr, 100 ml/h×1 hr, 200 ml/h と段階的に増量する. 輸注関連毒性 (悪寒, 発熱, 掻痒感, 咽頭違和感など) を軽減する目的に投与 30 分前に NSAID と抗ヒスタミン薬を経口投与する.

治療経過: 従来の CHOP 療法に抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブを加えた R-CHOP 療法を施行した (Table 1). 1 コース施行後の MRI では膀胱内の病変は消失し, 画像上は CR と診断された (Fig. 2(b)). 当初は R-CHOP 療法 6 コースを予定していたが, 嘔気・食欲不振などの副作用のため患者が治療を拒否したため, 1 コースで終了となった. その後, 外来にて経過観察中であるが 6 カ月経過した現在再発を認めていない.

考 察

MALT リンパ腫はリンパ濾胞周囲の辺縁層に存在する成熟 B 細胞由来の marginal-zone リンパ腫のなかで, 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. 新 WHO 分類では extranodal marginal-zone lymphoma of MALT として分類されている¹⁾. わが国における MALT リンパ腫の頻度は全リンパ腫の 8.45%²⁾ を占める. 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 リンパ腫は約 0.2% を占めるのみであった³⁾.

膀胱原発の MALT リンパ腫はわれわれが調べた限りでは, 本症例が本邦 14 例目の報告である⁹⁻²¹⁾. 発症年齢は 27~85 歳 (中央値は 69 歳) であり, 男女比は 1:6 と女性に多い. MALT リンパ腫は慢性炎症が原因の 1 つと考えられており, 膀胱 MALT リンパ腫の約 22% の症例において慢性膀胱炎の既往があるとの報告もある⁵⁾. 本邦報告例では膀胱炎の既往について記載されていない症例が多く関連については不明であるが, 女性に多い原因の 1 つとして十分に考えられる. 本症例では尿検査にて白血球反応 3+, 白血球数 100 以上/HPF であったが, 症状はなく尿培養は施行していない. また膀胱炎の既往はなく, 膀胱鏡では粘膜の炎症を示唆する所見はみられなかった.

初発症状は血尿が最も多く 7 例に認められ, その他に排尿時痛・頻尿などが挙げられる. また全身倦怠感

や食欲不振が主訴の症例も自験例を含めて 3 例認められた. 14 例中 13 例は膀胱に局限した MALT リンパ腫であり, これは MALT リンパ腫の進行が遅いためと考えられるが, 膀胱に局限している早期に血尿などの症状が出現することも理由の 1 つとして考えられる.

治療は膀胱に局限した症例には放射線単独が選択される場合が多く 6 例報告されていた. その他, 化学療法単独が 2 例, 放射線併用化学療法が 2 例, 化学療法施行後に膀胱部分切除を行った症例が 1 例, TUR が 1 例, 抗生剤治療が 2 例であった. いずれも良好な治療成績であったが, 興味深いのは抗生剤治療で寛解した症例が 2 例報告されていたことである. 1 例²¹⁾ は尿培養・膀胱粘膜培養からは大腸菌が検出され, 十二指腸潰瘍を認めヘリコバクターピロリ抗体陽性であったため除菌療法を施行したところリンパ腫の縮小も認められた. その後 ST 合剤を投与しさらにリンパ腫は縮小したと報告している. 胃 MALT リンパ腫ではヘリコバクターピロリ (以下 HP) 感染が発症に関与すること分かっている^{3,4)} が, 膀胱 MALT リンパ腫との関連については不明である. もう 1 例²⁰⁾ は尿培養で大腸菌が検出され, 抗菌剤投与にて CR になったと報告されている.

抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは 2003 年 9 月より日本において適応拡大となり, CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫すべてに使用可能となった. Diffuse large-B-cell lymphoma では大規模臨床試験にて, 若年者 low risk 群に対して R-CHOP 療法が CHOP 療法よりも有効であったと報告されている²²⁾. MALT リンパ腫においても以前は化学療法として CHOP 療法を使用した症例が多かったが, リツキシマブが単独^{6,7)} もしくは CHOP など他の抗がん剤と併用して⁸⁾ 使用されるようになってきている. 本邦では過去に膀胱 MALT リンパ腫に対し R-CHOP 療法を施行した症例は 1 例¹⁹⁾ のみであった. 79 歳の女性で頸部の follicular mixed lymphoma の治療中に膀胱 MALT リンパ腫が発見され, R-CHOP 療法を 6 コース施行後に CR を得られたと報告されている. 本症例は膀胱に局限していたが, 患者が放射線に対する抵抗感が強く化学療法を希望された. 当初は R-CHOP 療法を 6 コース施行予定としていたが, 嘔気・食欲不振などの副作用が強く治療継続の承諾が得られなかったため 1 コースのみで終了となった. CR は得られたものの, 高齢であることを考慮するとリツキシマブ単独投与など他の治療法も考慮するべきであったと思われる.

膀胱 MALT リンパ腫は症例が少なく治療法は確立されていない. 今後, 染色体異常との関連を含めた原因の解明と治療法の確立が期待される.

本論文の要旨は第193回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al.: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC press, Lyon, 2001
- 2) Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, et al.: The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* **342**: 571-571, 1993
- 3) 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
- 4) Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al.: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* **342**: 575-577, 1993
- 5) Isaacson P, Wright DH and Jones DB: Malignant lymphoma of true histiocytic (monocyte/macrophage) origin. *Cancer* **51**: 80-91, 1983
- 6) Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, et al.: Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* **102**: 2741-2745, 2003
- 7) Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al.: Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* **23**: 1979-1983, 2005
- 8) Economopoulos T, Fountzilas G, Pavlidis N, et al.: Rituximab in combination with CNOP chemotherapy in patients with previously untreated indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol J* **4**: 110-115, 2003
- 9) Kawakami K, Oka K, Kato M, et al.: Whole-bladder irradiation and doxorubicin-containing chemotherapy as successful treatment for a primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the bladder. *Int J Hematol* **72**: 346-348, 2000
- 10) Ando K, Matsuno Y, Kanai Y, et al.: Primary low-grade lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the urinary bladder: a case report with special reference to the use of ancillary diagnostic studies. *Jpn J Clin Oncol* **29**: 636-639, 1999
- 11) Takahara Y, Kawashima H, Han YS, et al.: Primary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the urinary bladder. *Hinyokika Kiyo* **51**: 45-48, 2005
- 12) 小泉文人, 畑田倫宏, 雑賀隆史, ほか: 尿路原発悪性リンパ腫の臨床的検討—最近経験した膀胱悪性リンパ腫を中心に—. *西日泌尿* **65**: 190, 2003
- 13) 熊谷仁平, 小林博仁, 大野俊一, ほか: 膀胱原発悪性リンパ腫の1例. *泌尿器外科* **16**: 544, 2003
- 14) 河合有里子, 永倉久泰, 大内 敦, ほか: 膀胱原発 MALToma の1例. *日本医放会誌* **61**: 320-321, 2001
- 15) 福多史昌, 前田俊浩, 西山直隆, ほか: 膀胱原発 MALT Lymphoma の1例. *泌尿器外科* **14**: 505, 2001
- 16) 高田徳容, 東山 寛, 松田博幸, ほか: 膀胱原発悪性リンパ腫の1例. *泌尿器外科* **15**: 266, 2002
- 17) 山田大介, 井上高明, 陶山文三: 膀胱悪性リンパ腫の1例. *西日泌尿* **66**: 459-460, 2004
- 18) 高尾 彰, 三枝道尚, 真鍋大輔, ほか: 膀胱原発悪性リンパ腫の1例. *日泌尿会誌* **93**: 375, 2002
- 19) 小倉友二, 坂田祐子, 脇田利明, ほか: 膀胱 MALT リンパ腫の1例. *泌尿紀要* **49**: 60, 2003
- 20) 上野 悟, 中島慎一, 三崎俊光, ほか: 無化学療法にて縮小を認めた膀胱原発悪性リンパ腫の1例. *泌尿紀要* **46**: 600, 2000
- 21) 澤崎愛子, 経田克則, 大竹茂樹: 抗生剤が奏効した膀胱原発 MALT リンパ腫. *臨血* **44**: 846, 2003
- 22) Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al.: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* **7**: 379-391, 2006

(Received on January 23, 2006)

(Accepted on July 20, 2006)