A Case of Primary Bilateral Adrenal Marginal Zone Lymphoma with Cavernous Sinus and Lung Involvements

Yuki ENOMOTO1, Shoko KODAMA2, Chihiro ASANO3 and Michihiko MASUDA4

1Department of Hematology, Tokyo Women’s Medical University School of Medicine
2Department of Hematology, Tokyo Women’s Medical University Yachiyo Medical Center

The patient was a 67-year-old man, who presented with general malaise and anorexia. He demonstrated inguinal lymphadenopathy and bilateral adrenal masses. Inguinal lymph node biopsy was performed. The biopsy sample was showed only a reactive change. He subsequently experienced double vision and ocular pain.

Therefore, MRI of the head and CT scans of the chest and abdomen were performed. These images demonstrated masses in the cavernous sinus, lung, and bilateral adrenal glands, and a histological diagnosis of marginal zone lymphoma was made on biopsy of the lung mass.

Complete remission was achieved after 6 courses of R-CHO with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine plus 8 courses of intrathecal therapy with methotrexate and cytarabine.

We report this rare primary adrenal marginal zone lymphoma, which showed multiple lesions.

Key Words: marginal zone lymphoma, adrenal, cavernous sinus

緒 言
副腎原発の非ホジキンリンパ腫の組織型は、びまん性大細胞型 B 細胞型リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL）が多く、MALT（mucosa-associated lymphoid tissue）リンパ腫は極めて稀である。また MALT リンパ腫は多形な節外病変を認めることが多いが、今回我々は両側副腎・肺・海綿静脈洞など全身にわたる多発病変を認めた両側副腎原発と考えられる MALT リンパ腫の 1 例を経験したため報告する。

症 例
患者: 67 歳、男性。
主訴: 全身倦怠感、食欲低下。
既往歴: 1985 年再生検で IgA 腎症の診断。1997年関節リウマチ、2003 年糖尿病、2004 年両側関節症に対し人工関節置換術施行。
現病歴: 2010 年 2 月、関節リウマチにてかかりつけの他院外来定期受診時に鼠径リンパ節腫大を数回認めた。4 月に同院精査入院したところ両側副腎腫瘍を認めた。しかし、ACTH、sIL-2R 軽度上昇以外、下垂体 MRI、胸部 CT、骨髄検査、上部内視鏡、腫瘍マーカーなどに異常所見は認めず、右側リンパ節生検施行するも反応性変化として確定診断には至らなかった。4 月 30 日に PET-CT 検査を施行し、右鼠径、右大動脈リンパ節、両側副腎腫瘍に集積を認め、悪性リンパ腫像是で 5 月 17 日、東京女子医科大学病院に紹介入院。その後、7 月 1 日から右顔面のしびれ感、右眼窩後部痛を認めた。複視も出現したため、頭部 MRI を施行し、右海綿静脈洞周辺に腫瘍を認めた。7 月 13 日に副腎腫瘍に対し CT 下生検施行目的に血液内科第 1 回入院し、CT 下生検を試みたが穿刺困難であった。また右下肺結節に CT 下肺生検を行い、組織型は MALT リンパ腫となり、精査・加療目的に同年 7 月 30 日当科第 2 回入院した。
Table  Laboratory data

<table>
<thead>
<tr>
<th>Peripheral blood</th>
<th>Biochemistry</th>
<th>Autoantibody</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>WBC 11,700 /μl</td>
<td>TF 71 g/dl</td>
<td>RF 31 IU/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>Neut 82.5%</td>
<td>Alb 40 g/dl</td>
<td>ANA &lt;40</td>
</tr>
<tr>
<td>Lymp 10.1%</td>
<td>AST 17 IU/L</td>
<td>Anti-DNA antibody 3 IU/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>Mono 5.9%</td>
<td>ALT 8 IU/L</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Eos 0.4%</td>
<td>LDH 229 IU/L</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hb 13.3 g/dl</td>
<td>ALP 132 IU/L</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Fitt 370,000 /μl</td>
<td>G-GTP 22 IU/L</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Coagulation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FT-sec 14.1 sec</td>
</tr>
<tr>
<td>FT-INR 1.11</td>
</tr>
<tr>
<td>APTT 30.5 sec</td>
</tr>
<tr>
<td>Fib 874 mg/dl</td>
</tr>
<tr>
<td>FDP 5 μg/ml</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Hormone</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>LH 19.8 mIU/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>FSH 50.9 mIU/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>TSH 0.475 μIU/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>FT3 2.32 pg/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>FT4 1.24 ng/dl</td>
</tr>
<tr>
<td>PRL 8.62 ng/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>GH 0.35 ng/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>ACTH 780 pg/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>AVP 1.11 pg/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>Catecholamine</td>
</tr>
<tr>
<td>PRA 4.2 ng/ml/h</td>
</tr>
<tr>
<td>Renin 21.2 pg/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>Cortisol 99 μg/mgCr</td>
</tr>
<tr>
<td>Aldosterone 33 pg/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>Free cortisol 46.2 μg/day</td>
</tr>
<tr>
<td>Urinary aldosterone 21 μg/day</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Cerebrospinal fluid</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Clear and colorless</td>
</tr>
<tr>
<td>Initial pressure 9 cmH2O</td>
</tr>
<tr>
<td>Final pressure 8 cmH2O</td>
</tr>
<tr>
<td>Specific gravity 1.006</td>
</tr>
<tr>
<td>Protein 52 mg/dl</td>
</tr>
<tr>
<td>Glucose 64 mg/dl</td>
</tr>
<tr>
<td>Cells 8 /μl (mono 8, poly 0)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Bone marrow</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nucleated cells 73,000 /μl</td>
</tr>
<tr>
<td>MgK 31.2 /μl</td>
</tr>
<tr>
<td>Blast 1.0%</td>
</tr>
<tr>
<td>Promy 3.6%</td>
</tr>
<tr>
<td>Mye 16.8%</td>
</tr>
<tr>
<td>Met 8.0%</td>
</tr>
<tr>
<td>St 27.6%</td>
</tr>
<tr>
<td>Seg 18.6%</td>
</tr>
<tr>
<td>Es 2.0%</td>
</tr>
<tr>
<td>Ery 10.4%</td>
</tr>
<tr>
<td>Mono 2.2%</td>
</tr>
<tr>
<td>Lymph 7.0%</td>
</tr>
<tr>
<td>Plc 0.4%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

The underlined values are abnormaly high.

身体所見：身長167.5cm、体重49.0kg、体温38.8℃、血圧107/76mmHg、脈拍125/分・整。表在リンパ節は触知しない。眼瞼結膜に貧血はなく、眼球結膜に黄染を認めなかった。心音音はなく、肺雑音もみられなかった。肝臓・脾臓は触知せず、腹部圧痛、反張痛は認めなかった。神経学的所見としては、右目における睡眠・疲労・外転神経障害を認めるが、それ以外に神経学的異常所見は認めなかった。

検査所見（Table）：WBC 11,700 /μl、Hb 13.3g/dl、Plt 37.9万 /μlとWBCの上昇を認め、LDH 239IU/L、AMY 392IU/L、sIL-2レセプター1,470U/mlの上昇を認めた。副腎腫瘍を認めめたため各ホルモン値など特殊検査を行ったが、異常値は認めず、細菌検査でも蛋白・細胞の上昇認めがため培養結果は陰性であった。

また、肺生検（Fig.1）では、CD20 (+)、CD5 (-)、CD10 (-)、bcl2 (-)、MUM1 (一部で+)の小型～中型のリンパ球のびまん性の浸潤を認め、MALTリンパ腫であると診断した。骨髄浸潤は認めず、染色体は正常核型であった。

胸部〜骨盤CTでは肺に多発する腫瘍影・肝癌頭部腫瘍・両側副腎に腫瘍を認め、頭部MRIでは右海綿静脈洞に腫瘍を認めた。

臨床経過（Fig.2）：生検結果よりMALTリンパ腫、PS1、筋外病変多数、stage IV、60歳以上。LDHは正常範囲であったためInternational Prognostic Indexはhigh intermediate risk群と考えた。

入院時にアミラー・リバーゼの上昇を認め、腹部CT上脾頭部腫瘍と脾管拡張を認めたことから脾頭部腫瘍による閉塞性肝炎をきたしていると診断し、

—E613—
Fig. 1 Pathologic data
Lower right needle biopsy specimen of lung node:
① Histopathologic section showing low-level infiltration by tumor cells. Hematoxylin-eosin stain, original magnification, 100.
② Immunohistochemical analysis showing tumor cells positive for CD20 (B-cell marker). Original magnification, 100.

Fig. 2 Clinical course
sIL-2R, soluble interleukin-2 receptor; IT, intrathecal injection; R-CHO with rituximab, cyclophosphamide, daunorubicin, and vincristine; PSL prednisolone
Fig. 3  We compared pre- with posttreatment.  
A: orbital (MRI)  B: lung (CT scan)  C: adrenal (CT scan) 
Masses reduced after 1 course of R-CHO with rituximab, cyclophosphamide, daunorubicin, 
and vincristine plus 1 course of intrathecal injection with MTX, Ara-C.
服を開始し、その後漸減した。Day 16 に 2 回目の髄腔内投与を 1 回目と同量で再度施行した。Day 22 の頭部 + 体部 + 骨盤部 CT では海綿静脉瘤病変（Fig. 3A）・多発肺結節像（Fig. 3B）・両側髄腔瘤・両側副腎腫瘍（Fig. 3C）全てが縮小しており、症状では眼瞼下垂・複視は改善した。全身状態良好であったため同日退院し、その後、外来にて R-CHOP 6 コース・髄腔内投与 8 回目まで行っているが、覚解を達成し、維持している。

考察

悪性リンパ腫はしばしば副腎への浸潤をきたすが、副腎に原発する非ホジキンリンパ腫は非常に稀で、非ホジキンリンパ腫の 1% 以下の頻度と言われている。文献的には本邦で約 50 例、世界的にも 100 例程が報告されている。主に高齢男性に多く、組織型の約 90% が B 細胞性でうち 70% が DLBCL であった。対して副腎原発の低悪性度リンパ腫の報告は 5 例程度であったが、MALT リンパ腫の報告はほとんどみられない。

本症例で原発巣を副腎と考えたのは、他院（症状出現後 2 ヶ月）で施行した PET-CT で、肺に取り込みが認められなかったことから肺原発は否定されたとみた。また低悪性度リンパ腫である MALT リンパ腫の増大は緩徐であり、最大病変の副腎を原発とした。副腎腫瘍に対し生検は施行できなかったが、肺結節での生検像は MALT リンパ腫であり、治療に対する反応性が少なかったことから副腎の腫瘍は MALT リンパ腫であると考えた。他の副腎原発のリンパ腫の報告でも同時に中枢神経系への浸潤がみられたとの報告が多く、本例も同様である。逆に中枢神経系原発リンパ腫の両側副腎への浸潤という報告は、ほとんどみられない。しかし本症例は副腎原発の可能性が高いが、他の部位原発であることを完全に否定することはできない。

治療として、副腎原発のリンパ腫の場合は外科的切除、放射線療法、化学療法と様々であるが、症例数が少ないこともあり確立した治療法はまだない。しかし、圧倒的に CD20 陽性の DLBCL が多いことから化学療法では rituximab を含む R-CHOP 療法を用いられることが多い。

また、治療過程において、副腎不全を合併することが多いため PSL を用いた補充療法が必須である。

一方、中枢神経原発症の MALT リンパ腫もやはり稀で、治療法としては多くは放射線照射と化学療法、時に髄腔内投与も行われているが化学療法に関しては副腎と同様に確立した治療法はない。しかし、化学療法では血液脳関門を越すために大量ブレドキシセトピド療法が用いられることが多い。

本症例では多発する病変であったため放射線照射は行われず、化学療法（R-CHOP 療法）と、中枢神経に病変を認めることから髄腔内投与を施行した。

結論

副腎原発の MALT リンパ腫は世界でもほとんど報告がない。また MALT リンパ腫は多彩な節外病変を認めるが、今回、両側髄腔・肺・海綿静脉瘤など全身にわたる多発病変を認めた両側腹膜原発 MALT リンパ腫の症例を経験したため報告する。

日本内科学会第 578 回関東地方会で発表した。

文献


