

報 告

多発病変を認めた両側副腎原発非ホジキンリンパ腫（MALT型）の1例

¹東京女子医科大学医学部血液内科学²東京女子医科大学八千代医療センター血液・腫瘍内科エノモト ユキ・コダマ ショウコ・アサノ チヒロ・マスダ ミチヒコ
榎本 有希¹・児玉 聖子¹・浅野 千尋²・増田 道彦²

(受理 平成25年3月15日)

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

Yuki ENOMOTO¹, Shoko KODAMA¹, Chihiro ASANO² and Michihiko MASUDA²¹Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department 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細胞性リンパ腫（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リンパ腫は多彩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年腎生検でIgA腎症の診断、1997年関節リウマチ、2003年糖尿病、2004年両膝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複数認めた。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、右鼠径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、傍大動脈リンパ節、両側副腎腫瘍に集積を認め、悪性リンパ腫疑いにて5月17日、東京女子医科大学病院を紹介初診した。その後、7月1日から右頬部のしびれ感、右眼窩後部痛を認め、複視も出現したため、頭部MRIを施行し、右海綿静脈洞付近に腫瘤を認めた。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。また右下肺結節に対して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

【Peripheral blood】		【Biochemistry】		【Autoantibody】	
WBC	<u>11,700</u> / μ l	TP	7.1 g/dl	RF	31 IU/ml
Neut	82.5 %	Alb	4.0 g/dl	ANA	<40
Lymp	10.1 %	AST	17 IU/L	Anti-DNA antibody	3 IU/ml
Mono	5.9 %	ALT	8 IU/L		
Eos	0.4 %	LDH	<u>239</u> IU/L	【Hormone】	
Hb	13.3 g/dl	ALP	132 IU/L	LH	19.8 mIU/ml
Plt	379,000 / μ l	G-GTP	22 IU/L	FSH	50.9 mIU/ml
		T-Bil	0.6 mg/dl	TSH	0.475 μ IU/ml
		AMY	<u>392</u> IU/L	ft3	2.32 pg/ml
【Coagulation】		BUN	14.3 mg/dl	ft4	1.24 ng/dl
PT-sec	14.1 sec	Cre	1.03 mg/dl	PRL	8.62 ng/ml
PT-INR	1.11	UA	5.7 mg/dl	GH	0.35 ng/ml
APTT	30.5 sec	Na	131 mEq/L	ACTH	78.0 pg/ml
Fib	874 mg/dl	K	4.3 mEq/L	AVP	1.11 pg/ml
FDP	5 μ g/ml	Ca	10.2 mg/dl	Catecholamine normal	
		CRP	<u>5.67</u> mg/dl	PRA	4.2 ng/ml/hr
		Ferritin	170.3 ng/ml	Renin	21.2 pg/ml
		sIL-2R	<u>1,470</u> U/ml	Cortisol	9.9 μ g/mgCr
				Aldosterone	33 pg/ml
				Free cortisol	46.2 μ g/day
				Urinary aldosterone	21 μ g/day
【Cerebrospinal fluid】		【Bone marrow】			
Clear and colorless		Nucleated cells	73,000 / μ l		
Initial pressure	9 cmH ₂ O	MgK	31.2 / μ l		
Final pressure	8 cmH ₂ O	Blast	1.0 %		
Specific gravity	1.006	Promy	3.6 %		
Protein	<u>52</u> mg/dl	Mye	16.8 %		
Glucose	64 mg/dl	Met	8.0 %		
Cells	<u>8</u> /F	St	27.6 %		
(mono 8, poly 0)		Seg	18.6 %		
		Eos	2.0 %		
		Ery	10.4 %		
		Mono	2.2 %		
		Lymph	7.0 %		
		Plc	0.4 %		
		Normal bone marrow			

The underlined values are abnormally 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。心雑音はなく，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，右目の眼瞼下垂・複視・外転神経麻痺を認めるが，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/ μ l，Hb 13.3g/dl，Plt 37.9万/ μ l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，髄液検査でも蛋白・細胞の上昇認めたが培養結果は陰性であった。

また，肺生検 (Fig.1) では，CD20 (+)，CD5 (-)，CD10 (-)，bll2 (-)，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瘤影・腓頭部腫瘤・両側副腎に腫瘍を認め，頭部MRIでは右海綿静脈洞に腫瘤を認めた。

臨床経過 (Fig.2)：生検結果よりMALTリンパ腫，PS1，節外病変多数，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。

入院時アミラーゼ・リパーゼの上昇を認め，腹部CT上腓頭部腫瘤と腓管拡張を認めたことから腓頭部腫瘤による閉塞性腓炎をきたしていると診断し

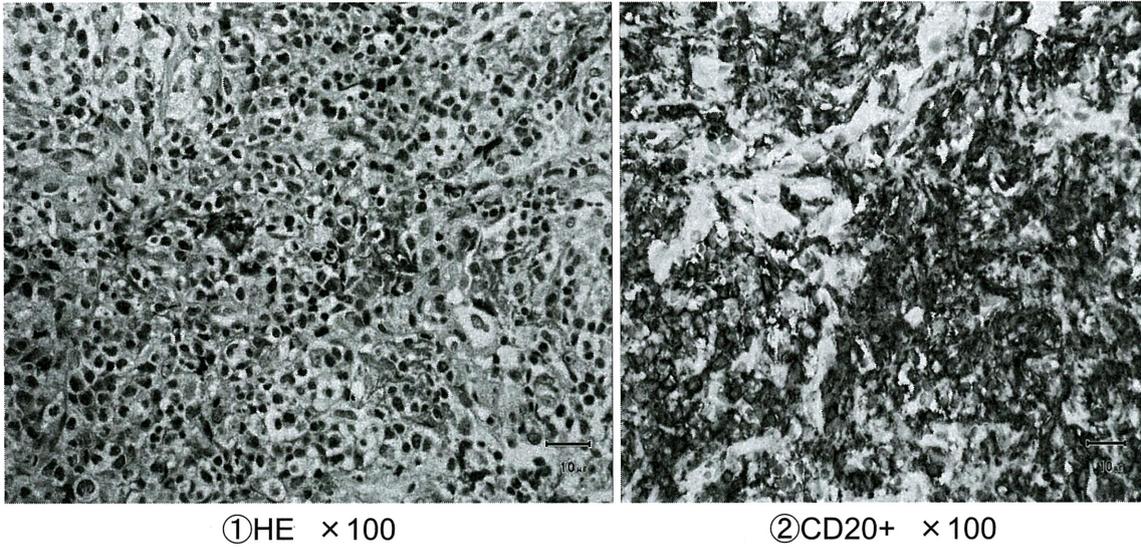


Fig. 1 Pathologic data
 Lower right needle biopsy specimen of lung node:
 ① Histopathologic section showing low-level infiltration by tumor cells. Hematoxylin-eosin stain, original magnification, 100.
 ② Immunohistochemical analysis showing tumor cells positive for CD20 (B-cell marker). Original magnification,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

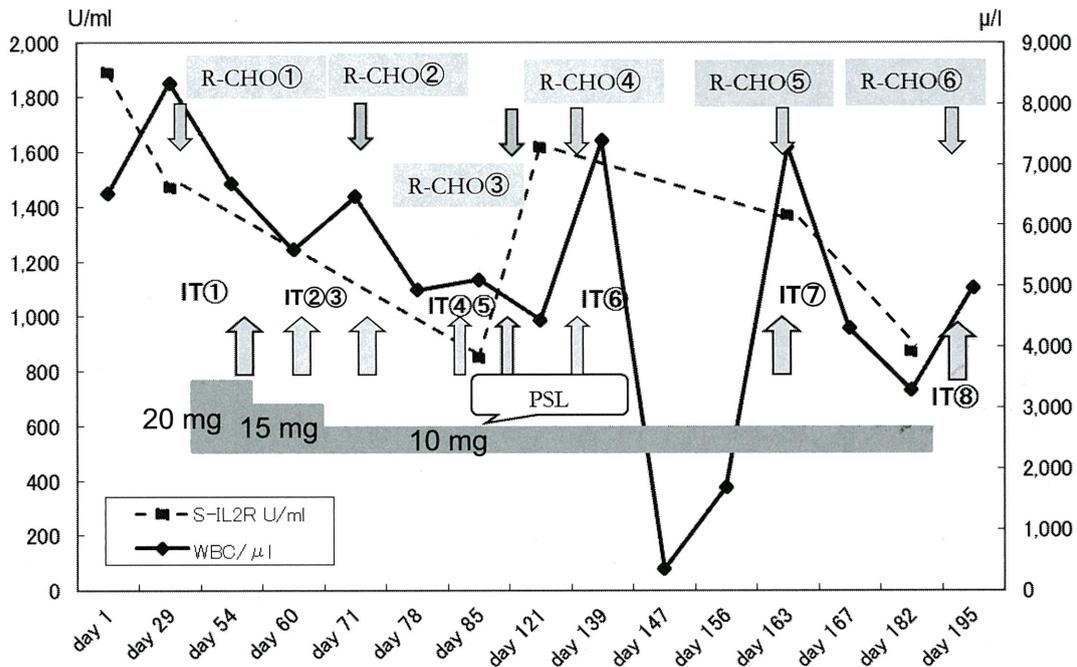


Fig. 2 Clinical course
 sIL-2R, soluble interleukin-2 receptor; IT, intrathecal injection; R-CHO with rituximab, cyclophosphamide, daunorubicin, and vincristine; PSL prednisolone

た。酵素上昇があるため、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) を除いた R-CHO 療法 (day1 [RIT : 590mg, CPA : 1,100mg, VCR : 2mg, ADR : 75mg]) を施行した。また、海綿静脈洞の腫瘍病変に対し、

中枢神経浸潤を考慮、髄腔内投与 (Ara-c : 40mg, MTX : 12.5mg, PSL : 10mg) を R-CHO 開始後 day 5 に施行した。Day 11 の血液検査で好酸球の低下を認め副腎不全の可能性を考慮 PSL 20mg/day の内

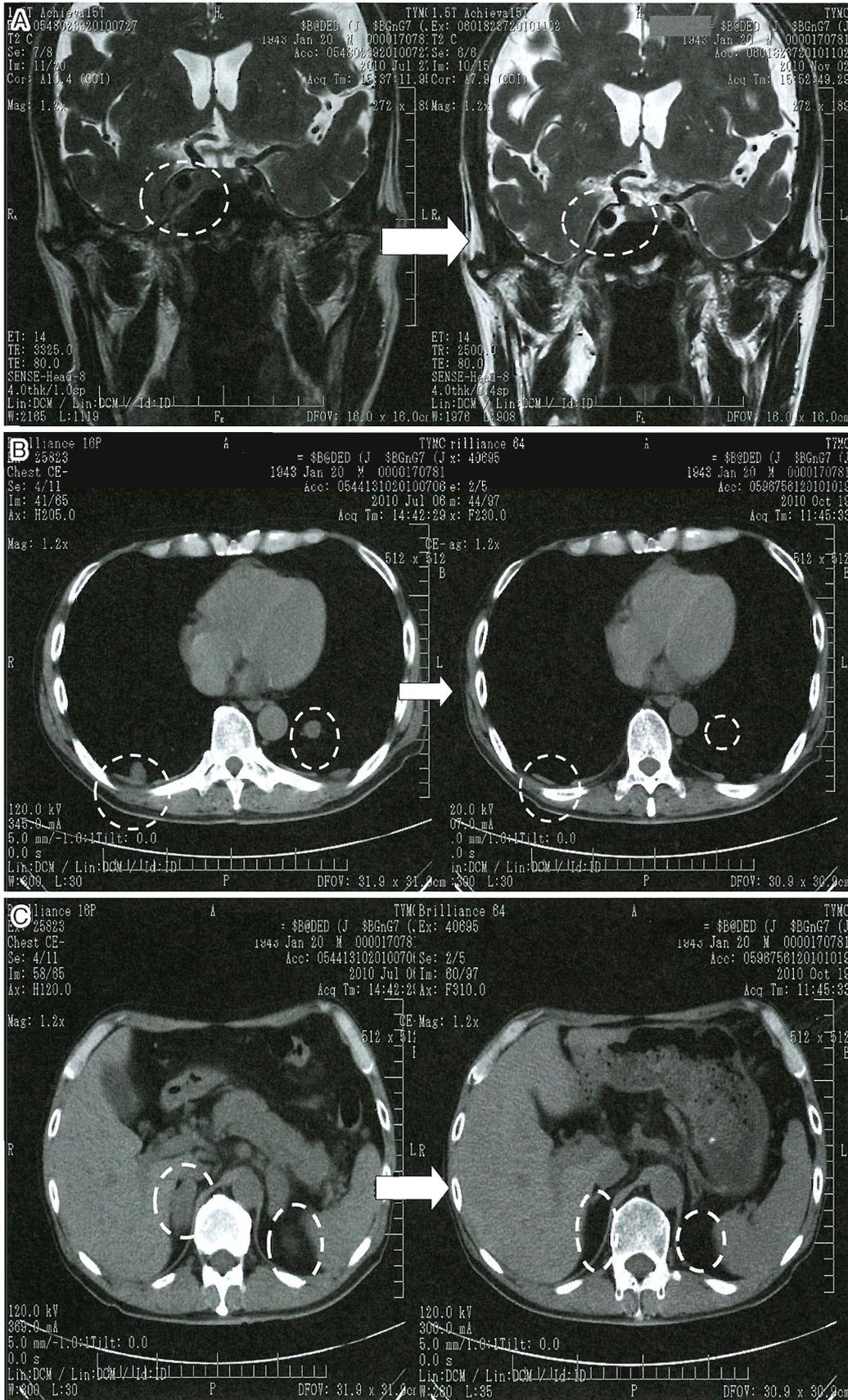


Fig. 3 We compared pre- with posttreatment.
 A: orbital (MRI) B: lung (CT scan) C: adrenal (CT scan)
 Masses reduced after 1 course of R-CHO with rituximab, cyclophosphamide, daunorubicin, and vincristine plus 1 course of intrathecal injection with MTX, Ara-C.

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MRI・胸部～骨盤部CTでは海綿静脈洞病変 (Fig. 3A)・多発肺結節影 (Fig. 3B)・睪頭部腫瘤・両側副腎腫瘍 (Fig. 3C) 全てが縮小しており眼症状では眼瞼下垂・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-CHOP6コース・髄腔内投与8回目まで行っているが、寛解を達成、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例程であったが、MALTリンパ腫の報告はほとんどみられない^{1)~3)}。

本症例で原発巣を副腎と考えたのは、他院 (症状出現後2ヵ月) 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で肺原発は否定されたと考えた。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、最も大きな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、肺結節での生検結果はMALTリンパ腫であり、治療に対する反応性が一様だ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^{1)~3)}。

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²⁾。

一方、中枢神経発症の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メトトレキセート療法が用いられることが多い^{4)~8)}。

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ず、化学療法 (R-CHO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。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Mantzios G, Tsirigotis P, Veliou F et al: Primary adrenal lymphoma presenting as Addison's disease: case report and review of the literature. *Ann Hematol* **83**: 460-463, 2004
- 2) Lim KH, Chiou TY, Lin CJ et al: Rituximab in the treatment of primary bilateral adrenal lymphoma with adrenal crisis. *Med Oncol* **25**: 107-109, 2008
- 3) Kim KM, Yoon DH, Lee SG et al: A case of primary adrenal diffuse large B-cell lymphoma achieving complete remission with rituximab-CHOP chemotherapy. *J Korean Med Sci* **24**: 525-528, 2009
- 4) Prodduturi P, Bierman PJ: Current and emerging pharmacotherapies for primary CNS lymphoma. *Clin Med Insights Oncol* **6**: 219-231, 2012
- 5) Bayraktar S, Stefanovic A, Movitague N et al: Central nervous system manifestations of marginal zone B-cell lymphoma. *Ann Hematol* **89**: 1003-1009, 2010
- 6) Papageorgious SG, Diamantopoulos P, Levidou G et al: Isolated central nervous system relapses in primary mediastinal large B-cell lymphoma after CHOP-like chemotherapy with or without Rituximab. *Hematol Oncol* **31**: 10-17, 2013
- 7) Lim T, Kim SJ, Kim K et al: Primary CNS lymphoma other than DLBCL: a descriptive analysis of clinical features and treatment outcomes. *Ann Hematol* **90**: 1391-1398, 2011
- 8) Birnbaum T, Stadler EA, von Baumgarten L et al: Rituximab significantly improves complete response rate in patients with primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* **109**: 285-291, 2012