

自然経過で消失した喉頭MALTリンパ腫例

著者	内山 広大, 石川 竜司, 曾根 大貴, 下平 有希, 松田 慈, 山口 裕貴, 今井 篤志, 望月 大極, 瀧澤 義徳, 三澤 清, 細川 誠二, 峯田 周幸
雑誌名	耳鼻咽喉科臨床 補冊 = Practica oto-rhino-laryngologica. Suppl.
巻	156
ページ	122-127
発行年	2021-02-01
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004134

doi: 10.5631/jibirinsuppl.156.122

自然経過で消失した喉頭 MALT リンパ腫例

内山 広大・石川 竜司・曾根 大貴・下平 有希
 松田 慈・山口 裕貴・今井 篤志・望月 大極
 瀧澤 義徳・三澤 清・細川 誠二・峯田 周幸

A Case of Laryngeal MALT Lymphoma that Disappeared Spontaneously

Kohdai Uchiyama, Ryuji Ishikawa, Masataka Sone, Yuki Shimodaira,
 Shigeru Matsuda, Yuki Yamaguchi, Atsushi Imai, Daiki Mochizuki,
 Yoshinori Takizawa, Kiyoshi Misawa, Seiji Hosokawa and Hiroyuki Mineta

(Hamamatsu University School of Medicine)

MALT lymphoma is a low-grade B-cell lymphoma. Although it can develop in any organ, laryngeal MALT lymphoma is extremely rare, and is reported to account for less than 1% of all laryngeal malignancies. An 80-year-old woman was admitted to our hospital after she was diagnosed as having a subglottic mass by a neighborhood doctor whom she consulted because of a few months' history of hoarseness of voice. She underwent laryngeal microsurgery, and was referred to the hematology department because histopathology led to the laryngeal MALT lymphoma. Treatment was considered, but then, in consideration of her age, etc., it was decided to follow her up at the outpatient department. One and a half years after the operation, the subglottic mass had disappeared spontaneously, and it was considered as a case of spontaneous disappearance of a laryngeal MALT lymphoma.

Keywords : laryngeal, MALT lymphoma, disappeared

はじめに

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫は、粘膜関連リンパ組織から発生する低悪性度のリンパ腫である¹⁾。約半数が胃から発生し、喉頭に発生する MALT リンパ腫は非常に稀である²⁾。今回われわれは、生検で喉頭 MALT リンパ腫の診断に至ったが、自然経過のなかで消失したまれな 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。

症例提示

症例：80 歳，女性。

主訴：嗄声。

既往歴：66 歳時に尿路結石，78・79 歳時に肺炎。

手術歴：なし。

嗜好歴：飲酒なし，喫煙なし。

現病歴：当科初診約 5 ヶ月前に嗄声が出現したため近医を受診したが異常所見は指摘されず，乾燥や加齢によるものとの診断であった。その後も嗄声が続いたため他院を受診したところ声門下の腫瘤を指摘されたため，精査加療目的に当科紹介となった。

初診時所見：嗄声を認めた。両側の頸部リンパ節は触知されなかった。

喉頭内視鏡検査所見：声門下に，腹側から背側に対して水平方向で広範囲に及ぶ表面整な隆起性病変を認めた。気管奥への進展は軽度で，輪状軟骨より頭側までと思われた。声帯運動は正常であった（図 1）。

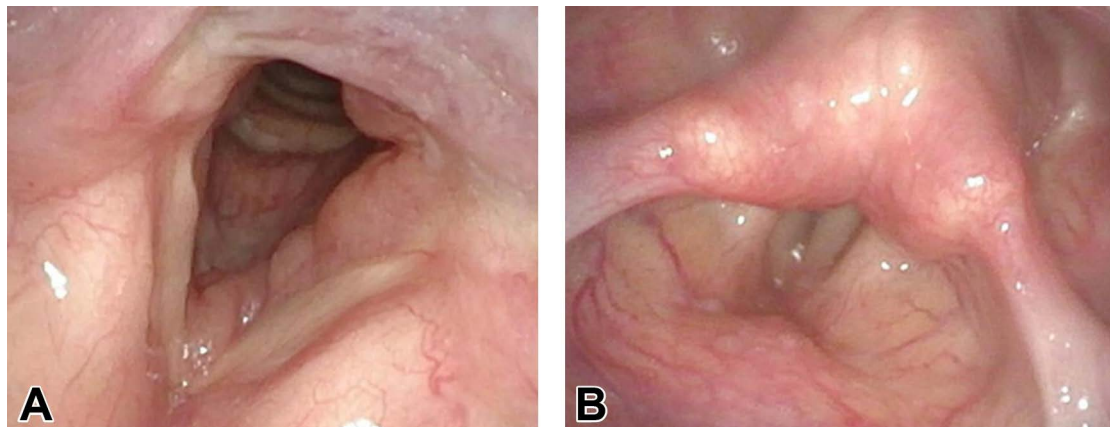


図1 初診時の喉頭内視鏡所見
 A：吸気時、声門下に表面整の隆起性病変を認めた。
 B：発声時、明らかな声帯麻痺は認めなかった。

表1 血液検査所見

血算		生化学		免疫血清	
WBC	5200 / μ L	総蛋白	8.2 g/dL	CRP	0.11 mg/dL
RBC	452×10^4 / μ L	Alb	4.5 g/dL	sIL-2 R	319 U/mL
Hb	13.4 g/dL	T-Bil	0.8 g/dL	抗核抗体	≥ 1200 倍
Ht	42.7 %	AST	34 U/L	抗 DNA 抗体	< 2.0 IU/mL
Plt	23.5×10^4 / μ L	ALT	18 U/L	抗セントロメア抗体	161
		LD	218 U/L	抗ミトコンドリア抗体	1.5
		ALP	204 U/L	抗 SS-A 抗体	陰性
		γ -GTP	11 U/L	抗 SS-B 抗体	陰性
		CK	55 U/L		
		BUN	13 mg/dL	感染症	
		Cre	0.45 mg/dL	TP 抗体	陰性
		Na	146 mEq/L	HIV 抗原・抗体	陰性
		K	4.4 mEq/L	HBs 抗原	陰性
		Cl	105 mEq/L	HCV 抗体	陰性
		Ca	9.9 mg/dL		
		HbA1c (NGSP)	5.6 %		

CT所見：隆起性病変ははっきりとは確認できなかった。

血液検査所見：CRP および WBC は正常値であり、炎症反応の上昇は認めなかった。肝臓や腎臓の機能も正常で、電解質異常も認めなかった。HbA1c (NGSP) は 5.6% で正常値、LDH は 218 U/L と微増、可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2R) は 319 U/mL と正常範囲内であった。梅毒、HIV、B 型肝炎、C 型肝炎などの感染症は否定的であった。抗核抗体は 1200 倍以上で強陽性、抗セントロメア抗体は 161 で陽性であった。その他の自己抗体は検査した範

囲では陰性であった (表1)。

初診後経過：病理学的診断が必要と考え、全身麻酔下に組織生検を施行することとした。

手術所見：全身麻酔下に喉頭微細手術を施行した。直達喉頭鏡による観察で声門下に腫瘍を確認した。視診上は腫瘍の表面は整であり、潰瘍や白板形成は認めなかった。カップ鉗子で腫瘍の一部を採取した (図2)。生検部位を圧迫して止血を確認し、手術を終了した。手術時間は 32 分、出血量は少量であった。

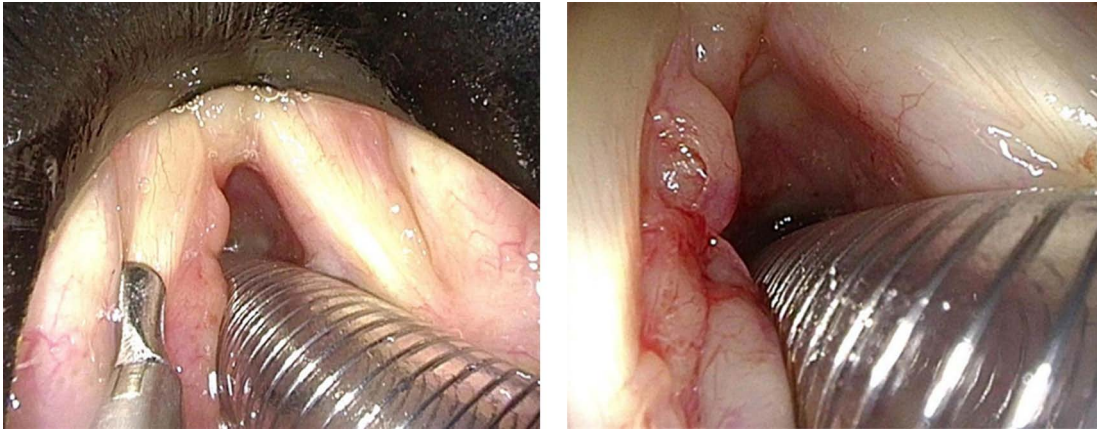


図2 手術所見

全身麻酔下に喉頭微細手術を施行した。声帯を外側に圧排して声門下腫瘍から検体を採取した。

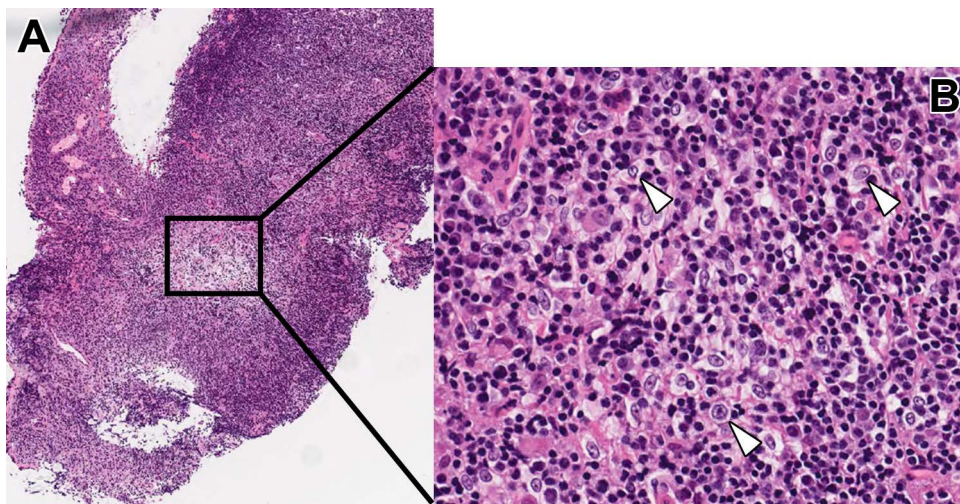


図3 病理所見 (HE 染色 A: 弱拡大, B: 強拡大)

粘膜上皮下にリンパ球および形質細胞の高度な浸潤を認めた。浸潤リンパ球は小～中型のBリンパ球が優位で、形質細胞には Dutcher body (矢頭) が散見された。

病理所見：粘膜上皮下に、リンパ球および形質細胞の高度な浸潤を認めた。浸潤リンパ球は小～中型のBリンパ球が優位で、CD20 > CD3, EBER-ISH (-), cyclin D1 (-), BCL6 (-), CD5 (-), CD10 (-)であった。形質細胞には Dutcher body が散見され、 κ/λ 比は10以上で有意差を認めた(図3)。以上より MALT リンパ腫の診断に至った。

術後経過：FDG-PET/CT 検査で声帯付近に SUVmax 2.1 の弱い集積を認めたが、それ以外に明らかな異常集積を認めなかった(図4)。発熱や体重減少などのエピソード

もとくになかったため、Ann Arbor 分類で IEA 期の喉頭 MALT リンパ腫と考えて血液内科にコンサルトした。検査上は抗核抗体が強陽性であったが、臨床症状に乏しく、自己免疫系疾患を積極的に疑う状態ではないとのことであった。

本来であれば遺伝学的診断を行い、その後の治療を検討するが、本症例は80歳と高齢であり、MALT リンパ腫は一般的に予後良好であることや、患者に積極的な治療の希望がなかったことなどから、近医で慎重に経過観察を行う方針とした。



図4 FDG-PET/CT 所見
声帯付近に SUVmax 2.1 の弱い集積を認めた。それ以外に明らかな異常集積を認めなかった。

近医での経過観察のための内視鏡検査では、術後1年までは声門下腫瘍の大きさに変化を認めなかったが(図5A~C)、術後1年を経過した頃から縮小傾向を認め(図5D, E)、術後1年6ヵ月時には肉眼的に消失した(図5F)。術後1年10ヵ月経過時点で明らかな再発を認めず、嗄声も改善している。今後も慎重な経過観察を継続する予定である。

考 察

MALT リンパ腫は、1983年に Isaacson ら³⁾によって提唱された低悪性度 B 細胞リンパ腫である。好発部位は胃(50%)で、唾液腺(18~26%)、眼窩(7~12%)、肺(8~14%)、皮膚(9~12%)などにも発生する⁴⁾が、喉頭 MALT リンパ腫は非常にまれであり、全喉頭悪性腫瘍の1%未満との報告もある⁵⁾。また、喉頭 MALT リンパ腫は中年女性に多いといわれており、その原因は不

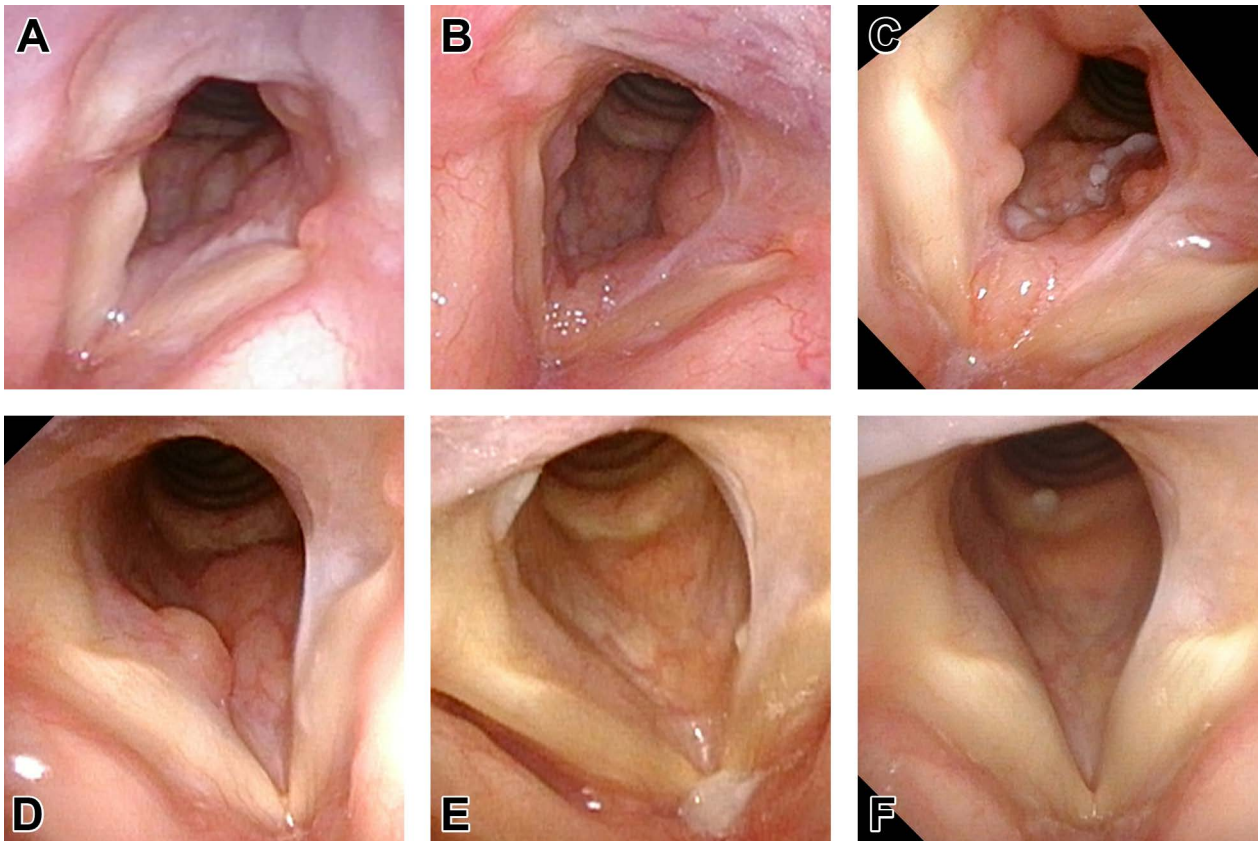


図5 近医での経過観察中の内視鏡所見
A: 術後2週間, B: 術後3ヵ月, C: 術後6ヵ月, D: 術後1年, E: 術後1年4ヵ月, F: 術後1年6ヵ月
当初は著変なく経過したが、術後1年を経過した頃から縮小傾向を認め、術後1年6ヵ月経過時には完全に消失した。

明であるが、女性の自己免疫疾患の罹患率の高さに起因するとの報告がある⁵⁾。初発症状としては嗄声や呼吸困難が多く、表面平滑な隆起性・腫脹性病変を呈するが、CTやMRIに特徴的な所見がないことから良性疾患や炎症性疾患との鑑別が必要となる⁶⁾。

本疾患は、慢性感染または炎症によって引き起こされる持続的な免疫刺激が関与していると考えられており、胃MALTリンパ腫は*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染症⁷⁾、甲状腺MALTリンパ腫は橋本病⁸⁾、唾液腺MALTリンパ腫はシェーグレン症候群⁹⁾との関連が指摘されている。Zhangら⁵⁾は頭頸部領域のMALTリンパ腫105例を後方視的に検討し、24%が何かしらの自己免疫疾患に罹患していたと報告している。しかし、喉頭MALTリンパ腫に関しては、炎症の関与が示唆されているもののはっきりとした原因は報告されていない⁹⁾。本症例では抗核抗体や抗セントロメア抗体が陽性であり、なにかしらの自己免疫疾患が隠れていて、それによる持続的な免疫反応が原因となって生じた可能性はあるが、精査を行っていないためどのような自己免疫疾患が隠れているかは不明である。自己免疫疾患を併発している場合は、その治療も必要となることがある。ただし、併発している自己免疫疾患を治療しても胃MALTリンパ腫以外は発生のリスクは変わらないという報告もある⁵⁾。

喉頭での発生部位は、声門上が半数以上と頻度が高い¹¹⁾。その理由としては、声門上部の粘膜固有層のリンパ組織が豊富であることが挙げられる¹²⁾。本症例は声門下に発生したまれなケースといえる。

診断には生検による病理学的診断が不可欠である。本症例ではHE染色で粘膜上皮下に小～中型のリンパ球および形質細胞のびまん性増殖を認めた。また、形質細胞にはDutcher bodyが散見されたこと(図3b)、表面マーカー検索でCD5とcyclin D1が陰性であったことからMALTリンパ腫の診断に至った。

臨床病期について、非ホジキンリンパ腫ではホジキンリンパ腫の分類であるAnn Arbor分類が用いられることが多い。本症例はFDG-PET/CT検査で声帯周囲の弱い集積以外に明らかな異常集積を認めず、またリンパ節病変を欠く単独リンパ外臓器または喉頭の限局性病変であることから、IEA期であった。

MALTリンパ腫の予後予測にはMALT-international prognostic index (IPI) が用いられることが多く、年齢(70歳以上)、Ann Arbor病期分類(III, IV)、LDH(上昇)

をそれぞれ1点として、合計点数によってlow(0点)、intermediate(1点)、high(2, 3点)に分類する。本症例が満たした項目は年齢のみであったためintermediateであった。MALT-IPI ≥ 1 とそれ以外では全生存期間に有意差があったとの報告がある⁵⁾。

本症例のように無治療で自然消失する症例は、胃MALTリンパ腫では報告されている¹³⁾¹⁴⁾が、喉頭MALTリンパ腫では渉猟し得た範囲では確認できなかった。

MALTリンパ腫の治療は、胃MALTリンパ腫と胃MALTリンパ腫以外で若干異なる。まず、胃および胃以外のいずれのMALTリンパ腫においても放射線療法が高く評価されている。限局期MALTリンパ腫103例(うち胃MALTリンパ腫は17例)を対象とした後方視的研究では、放射線単独療法を施行した85例における完全奏効率が99%であったとの報告がある⁴⁾。

胃MALTリンパ腫の一部の症例では*H. pylori*感染が主な原因とされ、抗菌薬を用いた*H. pylori*除菌療法によって胃に限局するMALTリンパ腫の70～95%でリンパ腫の退縮を認めたとの報告がある。ただし、胃MALTリンパ腫の約5～10%では*H. pylori*感染が明確とならず、t(11;18)の転座を高頻度に認めるとの報告があるため、PCRまたはFISH法による分子遺伝学的分析も推奨されている。なお、除菌療法でリンパ腫が退縮しない症例や*H. pylori*陰性例では放射線療法が、また放射線療法が禁忌の症例ではリツキシマブを含む単剤もしくは多剤併用化学療法が選択肢の一つとなる⁴⁾。

一方、胃以外のMALTリンパ腫の標準治療は確立しておらず、手術や放射線療法、化学療法、およびそれらの組み合わせでは生存率に有意差をもたらさないとの報告もあるため、全身療法によって重大な合併症をきたす可能性がある場合は慎重な経過観察が検討される⁴⁾⁵⁾。National Comprehensive Cancer Network (NCCN)では、限局期(I～II期)の場合は病巣部放射線療法(involved-site radiation therapy: ISRT)24～30 Gyが望ましいとしており、通常は眼窩病変に対してのみ低線量照射が行われる。また、限局期の患者では診断を目的とする外科的切除が検討される。術後に残存病変を認めない症例では経過観察が可能であり、術後に切除断端が陽性であった症例では局所放射線療法を検討すべきである。

診断時に進行期(III～IV期)であった場合は、進行期の濾胞性リンパ腫に対する治療に準じる。一次治療としては、リツキシマブ+ベンダムスチンと、シクロホス

ファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン (CHOP) またはシクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾロン (CVP) による全身化学療法が推奨されている。また、高齢であったり全身状態不良な症例に対してはリツキシマブ単剤の投与が望ましい⁴⁾。一次治療に反応しなかった症例に対しては、二次治療としてベンダムスチン+ボルテゾミブ+リツキシマブ (BVP) やリツキシマブ+フルダラビンなどが選択肢に挙がる。本症例は限局期 (IEA 期) の胃以外の MALT リンパ腫であり、ISRT が選択肢となる症例であった。

予後に関しては、MALT リンパ腫はどの病期であっても比較的良好であり、Thieblemont ら¹⁵⁾ は MALT リンパ腫 158 例 (うち 54 例が進行期) の限局期と進行期を合わせた患者全体の 5 年全生存率は 86%、10 年全生存率は 80% でほとんど差がなかったと報告している。しかし、MALT リンパ腫全体の約 10% に生じるとされる高悪性度型への形質転換 (多くはびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫) には十分注意する必要がある、NCCN でも胃以外の MALT リンパ腫に対して 5 年間は 3~6 ヶ月ごと、その後は 1 年に 1 回程度の経過観察が必要としている⁴⁾⁶⁾¹⁶⁾。本症例の術後経過観察期間は 1 年 10 ヶ月と短く、今後も再発や形質転換がないか注意深い経過観察が必要と考えている。

先述したように、限局期の胃以外の MALT リンパ腫では放射線療法や外科的切除、慎重な経過観察が推奨されるが、日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン¹⁷⁾によると、これらの治療法の優劣を比較した試験はないため、治療選択の判断基準は一定しない。本症例のように限局期と考えられる MALT リンパ腫は、高齢であったり自覚症状が強くない場合は慎重な経過観察も選択肢とし得ると考えられた。

まとめ

- 1) 経過中に自然消失した喉頭 MALT リンパ腫の 1 例を経験した。
- 2) MALT リンパ腫は緩徐に進行することが多く、予後良好であるため経過観察も選択肢とし得ると考えられた。

参考文献

- 1) 山谷清香, 倉石 博, 土屋 裕, 他: 胃と肺に同時発生した MALT リンパ腫の 1 例. 日呼吸会誌 47: 531-536, 2009.
- 2) 中村謙一, 田中秀隆, 篠崎 剛, 他: 診断に苦しめた喉頭原発 MALT リンパ腫の 1 例. 頭頸部外 18: 51-55, 2008.

- 3) Isaacson P and Wright DH : Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52: 1410-1416, 1983.
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2015: MS-2. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/hematologic/japanese/csll.pdf>
- 5) Zhang T, Wu Y, Ju H, et al. : Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in the oromaxillofacial head and neck region: A retrospective analysis of 105 patients. *Cancer Med* 9: 194-203, 2020.
- 6) 岩橋利彦, 望月隆一, 牟田 弘: 仮声帯に発生した喉頭 MALT リンパ腫例. 喉頭 26: 42-46, 2014.
- 7) 赤松泰次, 宮林秀晴, 藤森一也, 他: 胃 MALT リンパ腫と反応性リンパ腫の鑑別診断に関する検討 内視鏡的粘膜切除法と遺伝子診断の有用性. 胃と腸 31: 75-81, 1996.
- 8) Hyjek E and Isaacson PG : Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 19: 1315-1326, 1988.
- 9) Hyjek E, Smith WJ and Isaacson PG : Primary B-cell lymphoma of salivary glands and its relationship to myoepithelial sialadenitis. *Hum Pathol* 19: 766-776, 1988.
- 10) 安達一雄, 梅崎俊郎, 宮内裕爾, 他: 喉頭に発生した MALT リンパ腫の 1 例. 耳鼻と臨 49: 172-177, 2003.
- 11) 平尾元康, 原淵保明, 朝倉光司, 他: 喉頭原発悪性リンパ腫の 1 症例. 耳鼻臨床 補 84: 178-183, 1995.
- 12) Hessa H, Houck J and Harvey H : Airway obstruction due to lymphoma of the larynx and trachea. *Laryngoscope* 98: 176-180, 1988.
- 13) 渡辺昌則, 前島颯太郎, 小峯 修, 他: 自然消失した胃 MALT リンパ腫の 1 例. *Prog Dig Endosc* 消内視鏡の進歩 66: 52-53, 2005.
- 14) 高木 績, 大場亮一郎, 安田慎一郎, 他: 自然消失した胃低悪性度 MALT リンパ腫の 2 例. *ENDOSC FORUM digest dis* 21: 201, 2005.
- 15) Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. : Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 95: 802-806, 2000.
- 16) 佐原康太, 田畑拓久, 荒川丈夫, 他: 大腸・胃・小腸に病変を認めた MALT リンパ腫の 1 例. 日消誌 112: 270-277, 2015.
- 17) 日本血液学会: 第 II 章 リンパ腫 CQ6 胃以外の MALT リンパ腫の治療は何か勧められるか. 造血器腫瘍診療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2018.

別刷請求先: 内山広大
〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1
浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

利益相反に該当する事項: なし