

症例報告

## 化学療法で完全寛解しえた膵 mucosa-associated lymphoid tissue リンパ腫の1例

東海大学医学部外科学系消化器外科

岡田 健一 今泉 俊秀 松山 正浩  
堂脇 昌一 飛田 浩輔 幕内 博康

症例は55歳の男性で、胆嚢ポリープ経過観察目的に前医受診した。腹部超音波で膵頭部に低エコー性腫瘤を指摘され、腹部CTを施行。膵頭部進行膵癌と診断され当院紹介受診した。腫瘤は5cm大、境界は比較的明瞭、形状は不整で周囲門脈を圧排し、CT、MRI検査で造影効果を認めた。開腹下に膵頭部腫瘤を小片切除して生検施行。膵腫瘤生検の術中迅速病理組織学的診断で異型リンパ球の浸潤を認め、悪性リンパ腫が疑われた。免疫染色検査を含む永久標本の病理組織学的診断は低悪性度のB細胞リンパ腫で、膵 mucosa-associated lymphoid tissue (以下、MALT) リンパ腫と診断された。化学療法はR-CHOP療法が施行され、8コース後膵頭部から鉤部は著明に縮小し、ほぼ完全寛解をえた。膵原発MALTリンパ腫は非常にまれであり若干の文献的考察を加えて報告する。

### はじめに

消化管原発の悪性リンパ腫の大半は胃・小腸由来であり、膵原発は極めてまれである<sup>1)2)</sup>。最終診断が切除標本病理組織学的診断でえられた報告も多く<sup>3)</sup>、外科的治療が選択されれば膵頭十二指腸切除や膵全摘術など大手術を要する。今回、我々は開腹生検にて確定診断し、その後の化学療法にて完全寛解がえられた膵 mucosa-associated lymphoid tissue (以下、MALT) 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報告する。

### 症 例

症例：55歳、男性

主訴：なし

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：36歳、非定型抗酸菌症。40歳、高血圧症。45歳、慢性中耳炎。

飲酒歴：機会飲酒。

喫煙歴：なし。

現病歴：2005年検診で胆嚢ポリープ指摘され、

経過観察目的に前医受診。2006年7月2回目腹部超音波検査施行時、膵頭部に低エコー性腫瘤指摘され、8月腹部CT施行。膵頭部進行膵癌と診断され同月当院紹介受診。

入院時現症：身長177cm、体重76.7kg、血圧138/96mmHg。眼瞼結膜、眼球結膜に貧血、黄疸は認めなかった。胸部には異常は認めず、腹部は平坦・軟で腫瘤や腹水はなく、肝臓、脾臓、表在リンパ節を触知しなかった。

入院時血液検査成績：血算・生化学・腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) 所見に異常を認めなかったが、IL-2Rが604U/mlと軽度上昇を認めた。

腹部超音波検査：膵頭部から体部に46×38×28mm大の低エコー腫瘤を認め、境界は比較的明瞭で形状不整であるが、内部エコーは比較的均一であった。主膵管は3mmと軽度拡張し、総肝動脈および腹腔動脈、上腸間膜動脈、脾動脈との境界は不鮮明でencasementが疑われた (Fig. 1)。

腹部CT：Dynamic CTで膵実質の染まりは良好で膵頭部腫瘤も同等の造影効果を早期より示していた。門脈相で膵頭部の比較的均等なdensityを示す5cm大の腫瘤性病変は周囲脂肪濃度上昇

<2009年2月18日受理>別刷請求先：岡田 健一  
〒259-1193 伊勢原市下糟屋143 東海大学医学部外  
科学系消化器外科

Fig. 1 Abdominal ultrasonography demonstrated low echoic mass with clear borderline.



Fig. 2 Enhanced abdominal CT scan revealed a pancreatic mass enhanced in earlier phase in the same CT value with other part of pancreas.

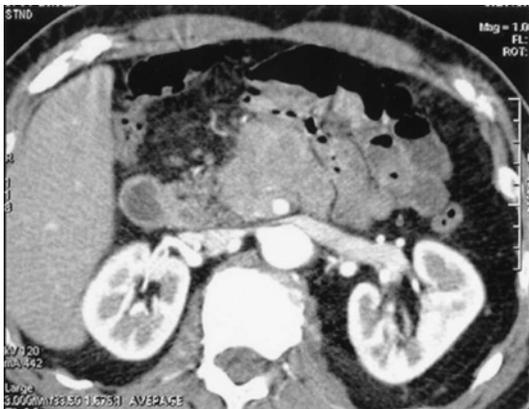
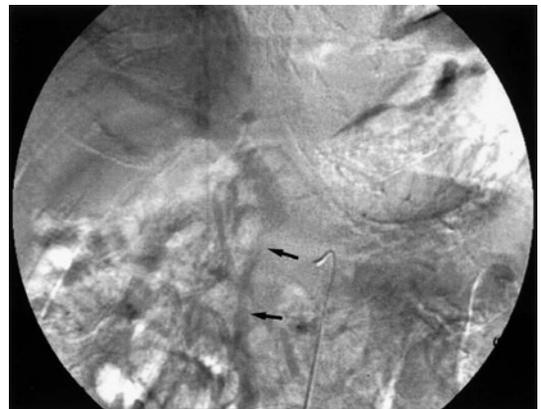


Fig. 3 Diffusion MRI demonstrated the tumor in high signal.



Fig. 4 Portography showed a smooth narrowness probably due to compression of pancreatic mass (arrow).



を多少伴ない随伴性膵炎が疑われた。頸胸部のCTではリンパ節腫大などの異常所見を認めなかった (Fig. 2)。

腹部MRI：造影MRIにて膵実質も膵頭部腫瘍もほぼ均一に同等の造影効果を示し、遅延相においても腫瘍およびそのほかの膵実質は同等の造影効果を示した。拡散強調画像 (Fig. 3) において、同腫瘍は高信号を示し、細胞密度または線維間質に富んだ組織像が想定された。

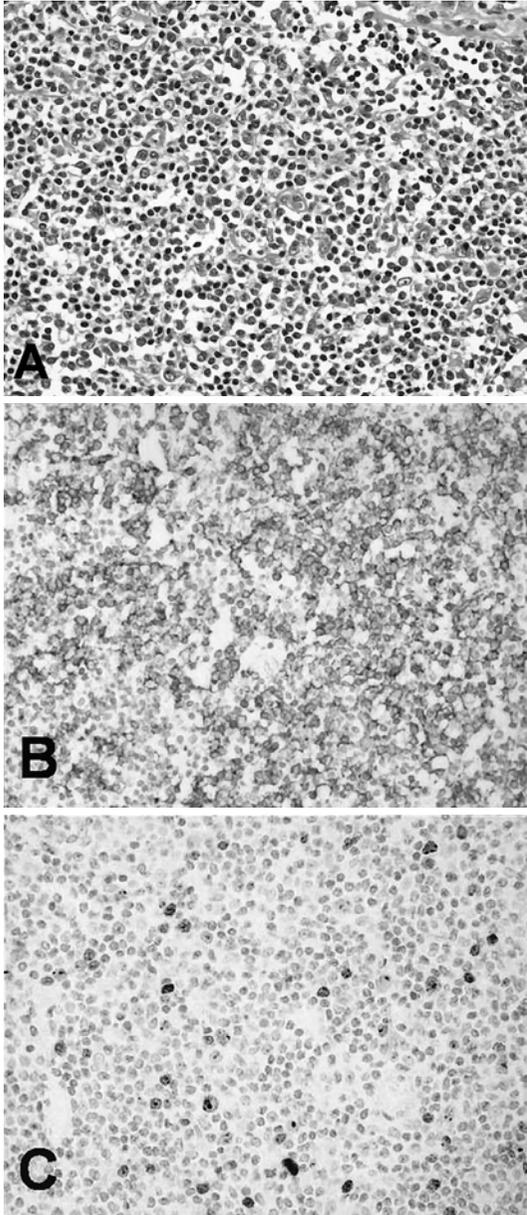
逆行性膵管胆管造影検査：十二指腸乳頭部は正常で、明らかな主膵管・総胆管の狭窄や上部胆管・末梢膵管の拡張は認めなかった。膵管擦過細

胞診 (Class I)、膵液細胞診 (Class III) を施行した。

腹部血管造影検査：膵頭部腫瘍は周囲門脈 (上腸間膜静脈、脾静脈) をスムーズに圧排・狭小化していた (Fig. 4)。胃十二指腸動脈の血管径は保たれており、腫瘍の大きさの割には動脈への encasement の所見はなかった。膵癌というよりも炎症性の腫瘍形成性膵炎が疑われた。

Positron emission tomography/CT：膵頭部に径約 53mm の腫瘍を認め、同部に一致して集積亢進を認めた。SUV は injection 後 60 分から 120 分で max 値が 9.5 から 11.5 に上昇を認め悪性が

**Fig. 5** A : Microscopic findings showed a mixture infiltration of small lymphatic cells and a few large lymphatic cells. (high magnification) B:CD20 was diffusely positive for lymphatic cells. C : Ki-67 was only positive for a few large lymphatic cells and negative for many small lymphatic cells.



疑われた。

鑑別診断：通常の膵腺癌としては、dynamic CT

で早期より実質が染まっていたため合致しないが、腫瘤形成性膵炎は否定できなかった。その他、まれな腫瘍として、膵頭部の非機能性膵島腫瘍、膵頭部に限局した悪性リンパ腫、solid and pseudopapillary tumor(以下、SPT)などが考えられた。SPTは年齢・性別が合わないこと、非機能性膵島腫瘍は腫瘍濃染が多いこと、IL-2R高値を認めたことなどから悪性リンパ腫を疑った。

手術は開腹生検を目的に膵頭部腫瘤を小片切除して施行。術中迅速病理組織学的診断で膵頭部領域所属リンパ節に悪性像を認めなかった。膵腫瘍生検の術中迅速病理組織学的診断では異型リンパ球の浸潤を認め、悪性リンパ腫が疑われた。

病理組織学的診断：HE染色弱拡像では線維化とびまん性のリンパ球増生からなり、HE染色強拡像ではリンパ球は小型もしくはやや大きい細胞や少数の大型細胞を含んでいた(Fig. 5A)。免疫染色検査ではCD20がびまん性に陽性になり、B細胞リンパ腫とみなされた(Fig. 5B)。Ki-67は少数の大型細胞にのみ陽性、小型のリンパ腫細胞には陰性であり、リンパ腫細胞の増殖力は低いとみなされ、低悪性度リンパ腫と考えられた(Fig. 5C)。さらに、CD5とCD10は陰性であり膵MALTリンパ腫と診断された。

低悪性度B細胞リンパ腫であったこと、本人の希望から診断後1年間は、腹部超音波検査観察下に外来にて経過観察し、同腫瘍は最大径で8cm大まで増大を認め、手術1年後より化学療法を施行した。化学療法は抗CD20モノクローナル抗体であるリツキサンを併用したR-CHOP療法を施行した。半年間で8コース施行後、膵頭部から鉤部は著明に縮小し、ほぼ完全寛解と診断した(Fig. 6)。この間も頸部から胸部のCTでリンパ節腫大などの異常所見は認めなかった。

#### 考 察

悪性リンパ腫のうちHodgkin's lymphomaが節外性に発生することはまれである。一方、我が国に多いとされるnon-Hodgkin's lymphomaでは肝、消化管などの節外性原発病変が比較的高率に認められるものの、膵原発の悪性リンパ腫は極めて少ない。発生頻度は膵悪性腫瘍の0.16~4.9%、

Fig. 6 Abdominal enhanced CT of postchemotherapy showed a reduced pancreatic mass to normal size.



節外性 non-Hodgkin's lymphoma の 0.6~2.2% と報告されている<sup>1)2)</sup>。

消化管原発の節外性悪性リンパ腫の定義として Dawson ら<sup>4)</sup>は、1) 表在性リンパ腫を触知しない、2) 胸部 X 線検査で縦隔リンパ腫の腫大がない、3) 白血球とその分画が正常範囲内である、4) 消化管の病変が主で所属リンパ節のみに転移がみられる、5) 肝、脾臓に腫瘍が認められない、ことを挙げている。膵悪性リンパ腫は病期が進行してから症状を呈することが多いため、発現時に原発部位の同定が困難である。したがって、臨床的に膵周囲組織への浸潤や腹腔内リンパ節腫大などであっても、腫瘍組織の主座が膵臓に位置しており、膵臓を中心に広がりが見られる場合は膵ないし膵周囲リンパ節原発と考え、これらを一括として膵悪性リンパ腫として扱うのが妥当とされている。本症例も腫瘍の局在が膵頭部から体部を中心とするため、広義の意味で膵悪性リンパ腫とした。

膵悪性リンパ腫の最初の報告は 1904 年の L'Huillier<sup>5)</sup>の症例である。文献的に検討可能な 49 例と自験例を報告した豊田ら<sup>3)</sup>の本邦報告例によると膵悪性リンパ腫はそのほとんどが non-Hodgkin's lymphoma であり、年齢は 2~84 歳(平均  $55.4 \pm 4.9$  歳)、男性 41 例女性 9 例と男性が多かった。また、小坂ら<sup>6)</sup>の検討 (94 例うち邦文 25 例)では占居部位は膵頭部 44 例、膵体尾部 13 例、膵全体 8 例と頭部が 67.7% を占め、腫瘍径は

Table 1 The pathological features of MALT lymphoma

1	lymphoepithelial lesion
2	reactive lymphoid follicle
3	proliferation of centrocyte-like cells
4	invasion of plasma cells
5	negative for CD5, 10, 23, cyclin D1
6	positive for CD19, 20, 21, 35

0.8~15cm (平均  $8.1 \pm 3.9$ cm) であり、29 例中 18 例 (62.1%) が 6cm 以上の大きな腫瘍を形成していた。膵悪性リンパ腫の主な初発症状は腹痛 46 例、黄疸 31 例、体重減少 22 例などであるが、いずれも特異的ではなく、検査成績も血清アミラーゼの上昇は 27 例中 20 例 (74.1%) で軽度上昇が見られるものの、特異的な腫瘍マーカーはなく、CA19-9 の軽度上昇が 16 例中 7 例 (43.8%) にみられた<sup>7)</sup>。最近では悪性リンパ腫では IL2 レセプターが高値であることが多いことが報告され、本例も軽度高値を認めた。画像検査では、US では膵腫瘍、膵腫大として捉えられることが多く、一般的に腫瘍は内部均一な低エコー性腫瘍で、CT では内部均一な低吸収域腫瘍を認め、半数は造影効果もみられる<sup>6)~8)</sup>。膵臓癌よりも大きくなるのが特徴的とされる。MRI では T1 強調像で低信号、T2 強調画像で高信号が多く、その他本例では diffusion MRI で細胞密度に富んだ組織像が推定された。血管造影検査では腫瘍濃染像を認めたり、門脈や動脈系の圧排や偏位を示す症例が多く、この点は膵癌との鑑別に重要である。ERCP でも大きな膵腫瘍の割に膵管の圧排のみで膵管の変化が乏しいことが多いが、膵管狭窄例や膵管閉塞例も報告されている。本例でも以上の所見にほぼ矛盾しない画像検査所見は得られていたが、術前画像診断は困難であり報告例では画像診断のみで術前確定診断に至った例はなく、経皮的・経内視鏡的生検で術前診断に至った例が多い。また、針生検でも診断不可能であった報告もあり、Behrens ら<sup>9)</sup>は、積極的に開腹し確実な組織診断を下す必要があると報告している。

本症例は開腹生検で低悪性度 B リンパ腫と診断されたが、低悪性度リンパ腫とされる濾胞性リ

Table 2 Reported cases of pancreatic MALT lymphoma in Japan

No.	Author	Year	Age/Gender	(Preoperative) Diagnosis	Treatment	Site of lesion	Outcome
1	Gibo <sup>10)</sup>	2007	55/M	M.L.	Surgery, CTx	Phbt	Alive
2	Miwa <sup>11)</sup>	2008	77/F	M.L., MALT type	RTx	Phb	Alive
3	Our case		55/M	Tumor-forming pancreatitis, M.L., SPT	CTx	Ph	Alive

M.L. : Malignant Lymphoma SPT : Solid and pseudopapillary tumor CTx : Chemo Therapy RTx : Radiation Therapy

ンパ腫, マントル細胞リンパ腫, MALT リンパ腫の中で CD5 と CD10 陰性であったことから前 2 者の証拠はなく MALT リンパ腫と診断した (Table 1)。

医学中央雑誌で膵 MALT リンパ腫について 1998 年から 2008 年を対象期間に、「膵臓」「MALT リンパ腫」をキーワードとして検索したところ、2007 年の会議録で 1 例の報告<sup>10)</sup>と 2008 年の症例報告<sup>11)</sup>が 1 例あるのみで、PubMed による「Pancreas」と「Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma」をキーワードとして検索したところ、後者の症例報告例のみが検索される。本邦論文報告は本例が第 2 例である (Table 2)。前者では膵体部の分節切除が施行され、切除標本の免疫染色検査で CD20 陽性, CD3 陰性および bcl-2 陽性であったことより、後者は超音波内視鏡下吸引組織診で得られた標本の免疫染色検査において CD20 陽性, CD45<sub>r</sub> 陰性で入鎖を発現し、リンパ上皮性病変 lymphoepithelial lesion を認めたほか、染色体検査では t (11; 18)(q21; 21) 転座を示したことより、膵原発 MALT リンパ腫と診断している。

膵悪性リンパ腫の治療法は外科的治療と内科的治療に大別される。欧米では切除は不要で化学療法を行うべきとの意見が多い<sup>9)~13)</sup>。内科的治療は化学療法と放射線療法に分けられ、前者は外科的治療と化学療法を併用したものと化学療法単独のものに分けられる。膵 MALT リンパ腫となるとさらに治療方法は確立していないが、同じ消化管である胃 MALT リンパ腫の治療指針も考慮すると、膵悪性リンパ腫 (MALT リンパ腫) は全身性疾患であり第 1 選択は化学療法と考えられる<sup>2)9)</sup>。膵頭十二指腸切除が安全に行われるようになったといえども、急速に悪化する膵悪性リンパ腫の報

告もあるなか、侵襲の大きな手術を施行したり、切除不要の疾患に対しリスクを負わせるのは治療指針が未確立の間は問題があると考えられる。また、術中迅速で低悪性度までの診断がつかなくても開腹生検の永久標本の結果、悪性度が高ければ 2 期的に切除するほうが妥当と考える。膵悪性リンパ腫は化学療法が有効なことが多く、膵 MALT リンパ腫でも CHOP, MACOP-B 療法や最近ではリツキサンを併用した R-CHOP 療法や放射線治療の併用<sup>11)</sup>などが中心となる。治療はまだ確立はされておらず、今後症例の蓄積と検討が重要と考えられる。

## 文 献

- 1) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ : Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* **29** : 252—260, 1972
- 2) Webb TH, Lillemo KD, Pitt HA et al : Pancreatic lymphoma. Is surgery mandatory for diagnosis or treatment? *Ann Surg* **209** : 25—30, 1989
- 3) 豊田康義, 鈴木一郎, 青木靖雄ほか : 膵悪性リンパ腫の 1 例. *日臨外会誌* **66** : 187—192, 2005
- 4) Dawson IM, Cornes JS, Morson BC : Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* **49** : 80—89, 1961
- 5) L'Huillier A : Uber einen fall von kongenitalem lymphosarkoma des pankreas. *Virchows Arch Pathol Anat* **178** : 507—509, 1904
- 6) 小坂 篤, 田中 穰 : 膵悪性リンパ腫, 膵臓症候群—その他の膵臓系疾患を含めて, 領域別症候群 10. 別冊. 日本臨床社, 大阪, 1996, p222—224
- 7) 山口幸二, 田中雅夫 : 膵癌類似病変—その臨床と病理. 第 1 回 悪性リンパ腫. *消画像* **8** : 109—114, 2006
- 8) Prayer L, Schurawitzki H, Mallek R et al : CT in pancreatic involvement of non-Hodgkin lymphoma. *Acta Radiol* **33** : 123—127, 1992
- 9) Behrns KE, Sarr MG, Strickler JG : Pancreatic lymphoma : is it a surgical disease? *Pancreas* **9** :

- 662—667, 1994
- 10) 宜保淳也, 井筒拳策, 佐藤典宏ほか: 脾原発 MALT リンパ腫の一例. 脾臓 **22**: 431, 2007
- 11) 三輪一太, 丸山保彦, 景岡正信ほか: 脾 MALT リンパ腫の1例. 日消誌 **105**: 1794—1801, 2008
- 12) Tucheck JM, De Jong SA, Pickleman J: Diagnosis, surgical intervention, and prognosis of primary pancreatic lymphoma. *Am Surg* **59**: 513—518, 1993
- 13) Hart MJ, White TT, Brown PC et al: Potentially curable masses in the pancreas. *Am J Surg* **154**: 134—136, 1987

### Effectiveness of Chemotherapy Against Pancreatic MALT Lymphoma : Report of a Case

Ken-ichi Okada, Toshihide Imaizumi, Masahiro Matsuyama,  
Shoichi Dowaki, Kosuke Tobita and Hiroyasu Makuuchi  
Department of Surgery, Tokai University School of Medicine

An asymptomatic 55-year-old man seen for further evaluation of a pancreas head mass was found in ultrasonography (US) to have a low echoic 46 × 38 × 28mm mass. Dynamic computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) showed an enhanced mass. Diffusion MRI demonstrated a high signal tumor presumably rich in cells. Angiography showed no evidence of vascular invasion except for compression to portal veins. Differential diagnosis included tumor-forming pancreatitis, nonfunctioning islet cell tumor, pancreatic lymphoma, invasive ductal carcinoma, and solid and pseudopapillary tumor. Laparotomy for tissue biopsy showed atypical lymphoid cell infiltration suggesting possible malignant lymphoma. The definitive diagnosis, based on histopathological examination of permanent sections, including immunohistochemical staining, was pancreatic mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Eight sessions of chemotherapy reduced the mass totally, suggesting a complete response. Primary pancreatic lymphoma is a rare, basically systemic disease, making chemotherapy the first choice. Pancreatic MALT lymphoma is a low-grade B cell lymphoma, for which excessive surgery should be avoided if possible, by careful evaluation of biopsy. Biopsy should be conducted in all procedures in case preoperative graphical findings are not consistent with typical findings for invasive ductal pancreatic carcinoma.

**Key words** : pancreatic mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, biopsy, chemotherapy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **42** : 1506—1511, 2009]

**Reprint requests** : Ken-ichi Okada Department of Surgery, Tokai University, School of Medicine  
143 Shimokasuya, Isehara, 259-1193 JAPAN

**Accepted** : February 18, 2009