〈症例報告〉

寒冷凝集素症を合併し、リツキシマブが奏効した脾臓辺縁帯リンパ腫

安山 雅子¹⁾³⁾ 川内喜代隆¹⁾⁴⁾ 大塚 邦明¹⁾ 田村 博之³⁾ 藤林真理子²⁾

要 約 81歳男性。息切れを主訴に来院。末梢血でHb 7.0 g/dL、網状赤血球 6.4%、リンパ球 20,003/μL、LBil 3.6 mg/dL、直接クームス陽性、寒冷凝集素 8,192 倍、著明な脾腫を認め、PET-CT で脾臓、骨髄に異常集積を認めた。骨髄穿刺及び生検で異型性のあるリンパ球の集簇を認め、表面マーカー解析ではCD5⁺、CD10⁺、CD20⁺、κ⁺で免疫染色上 cyclin D1⁺であった。また、サザンブロット解析で免疫グロブリン重鎖の再構成を認めた。以上より寒冷凝集素症を合併した脾臓辺縁帯リンパ腫と診断した。リツキシマブを週1回、計4クール投与したところ、貧血は改善し、異常リンパ球は消失、脾腫も著明な縮小が見られた。一年後再発し、リツキシマブによる治療を再度施行し寛解した。脾臓辺縁帯リンパ腫に寒冷凝集素症を合併した報告は非常に稀である。脾臓辺縁帯リンパ腫に対する治療として、リツキシマブ療法は本例のような高齢者には第一選択として試みられるべき治療と考えられた。

Key words : 脾臓辺縁帯リンパ腫、自己免疫性溶血性貧血、リツキシマブ

(日老医誌 2014; 51: 569-575)

緒 言

脾臓辺縁帯リンパ腫 (splenic marginal zone lymphoma, SMZL) は症例数が少なく未だ確立された治療法はないが、近年リツキシマブ (Rituximab) 単独での高い有効性も報告されている。一般に SMZL は慢性に経過し、貧血、脾腫をきっかけに診断されることが多いが、自己免疫性溶血性貧血を合併する例もある¹⁾²⁾。今回、我々は貧血を主訴に来院し寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease, CAD) を合併した SMZL の症例に対して、Rituximab が初発時のみならず、再発時にも有効であった症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 81 歳、男性。

主訴: 労作時息切れ。

既往歴: 13 歳: 肺結核、41 歳: 胃潰瘍に対し胃部分切除術 (2/3)。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2008 年 2 月頃より息切れを自覚。3 月に感冒様症状が出現し、近医を受診。貧血及び高ビリルビン血症、クームス試験陽性を指摘され精査目的で 4 月に当科受診。外来通院中の 5 月よりリンパ球増加を認め、7 月には WBC 24,000/μL、Lym 17,760/μL と著増したため入院となった。体重減少(一)、夜間盗汗(一)、発熱(一)。

身体所見: 身長 164.8 cm、体重 56.8 kg。血圧 154/68 mmHg、脈拍 78/min。体温 36.3℃。眼瞼結膜は貧血様、眼球結膜に黄染あり。胸部に異常所見なし。腹部は左肋骨弓下に脾を 4 横指触知し、肝は触知せず。表在リンパ節は触知せず。神経学的に異常なし。皮疹なし。

検査所見 (表 1): 末梢血では Hb の低下と網赤血球の増加、間接ビリルビンの増加、ハプトグロビンの低下、寒冷凝集素価の上昇がみられ、補体型直接クームス試験は陽性であった。免疫電気泳動上 M 蛋白は認めなかった。白血球 24,100/μL と増加し、villous lymphocytes を 53.5% に、絨毛様の突起は有さないが、核細胞質比が大きく核型に不整が見られる異型リンパ球を 12% 認めた (図 1)。表面マーカー解析では κ 鎖陽性の B リンパ球の増加を認め、サザンブロット解析で免疫グロブリン重鎖の再構成を認めた。また可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2R) の上昇を認めた。骨髄検査では villous lymphocytes を 12.3% 認めた。病理組織では中型リンパ腫細胞の結節状の増殖を認め、免疫染色では CD20、bcl-2 が陽性 (図 2) で、CD10、cyclin D1 は陰性であり、染色体検査は正常

1) M. Yasuyama, K. Kawauchi, K. Otsuka: 東京女子医科大学東医療センター内科

2) M. Fujibayashi: 同 病理科

3) M. Yasuyama, H. Tamura: 豊島中央病院内科

4) K. Kawauchi: 西尾久クリニック

受付日: 2014. 3. 19, 採用日: 2014. 8. 19

図1 入院時の末梢血 (PB) 及び骨髄 (BM) 所見
 中型の villous lymphocyte の増殖を認めた.
 酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRAP) 陰性
 Wright-Giemsa 染色 (W-G)
 酸フォスファターゼ染色 (AP)

図2 入院時の骨髄生検所見
 中型のリンパ腫細胞の結節状浸潤が見られ、また CD20 陽性であった.

核型であった.

全身の CT scan にて著明な脾腫を認めたが (図3), リンパ節腫脹は認めなかった. PET-CT にて脾臓に瀰漫性の集積 (SUV max 3.87~4.13) を認め, 骨髄, 肝門部 (SUV max 4.43) にも集積がみられた.

入院後経過 (図4): 骨髄病理所見, 骨髄表面マーカー検査 (表2) の結果 (CD5⁻, CD19⁺, CD20⁺, CD23⁺, FMC7⁺, CD11c⁺, CD103⁻), TRAP 陰性の villous lymphocytes の出現, クームス陽性の溶血所見, 寒冷凝集素価の上昇より寒冷凝集素症を合併した脾臓辺縁帯リン

表1 入院時検査成績

Peripheral Blood (PB)		Flow cytometry (PB)		Blood Chemistry			
RBC	187×10 ⁴ /μL	CD3	8.9 %	TP	6.1 g/dL	LDH	232 IU/L
Hb	7.0 g/dL	CD4	9.0 %	Alb	4.1 g/dL	γ-GTP	74 IU/L
Ht	20.2 %	CD5	6.5 %	GOT	20 IU/L	ALP	247 IU/L
Ret	6.44 %	CD8	4.4 %	GPT	19 IU/L	BUN	22 mg/dL
Plat	20.3×10 ⁴ /μL	CD10	2.3 %	T-Bil	5.1 mg/dL	Cr	0.8 mg/dL
WBC	24,100 /μL	CD11c	18.0 %	ID-Bil	3.6 mg/dL	Ca	9.0 mg/dL
Stab	2.5 %	CD19	87.5 %	Haptoglobin	32 mg/dL (2-1 型)		
Seg	10.0 %	CD20	86.0 %	Cryoglobulin	(-)		
Eosino	1.0 %	CD23	66.3 %	Seroimmunological test			
Baso	1.0 %	CD24	24.2 %	IgG	868.0 mg/dL	β2-MG	3.6 mg/L
Mono	2.5 %	CD25	8.1 %	IgA	101.4 mg/dL	HBs Ag	(-)
Ly	17.5 %	CD56	2.6 %	IgM	113.6 mg/dL	HCV Ab	(-)
Aty Ly	12.0 %	CD103	0.9 %	CRP	0.11 mg/dL	Mycoplasma 「CF」	4 倍未満
Villous Ly	53.5 %	κ-ch.	88.1 %	Cold agglutination	>2,048 倍	M protein	(-)
		λ-ch.	6.5 %	sIL-2R	4,930 U/mL		
Coagulation test				Coombs test direct (2+) complement (+) IgG (-)			
PT	10.8 sec			indirect (2+)			
APTT	28.0 sec						
Fib	345 mg/dL						
FDP	3.1 μg/mL						

上腹部CT

治療前 (6, 2008)

治療後 (9, 2008)

図3 治療前後の腹部CT scan
脾腫の著明な縮小を認めた。

パ腫 (Performance Status は 0 で Stage IV) と診断した (摘脾の同意が得られず, 脾臓の組織は得られていない)。

8月11日より Rituximab (375 mg/m²) を週1回連続4回投与したところ, 異常リンパ球の消失を含め末梢血所見の正常化, 溶血所見の消失, sIL-2R の著明な低下, CTにて脾臓の著明な縮小が得られ, ほぼ完全寛解 (CRu) と判断した。また治療直後の骨髓穿刺は施行していないものの, 末梢血にて免疫グロブリン遺伝子再構成の消失, フローサイトメトリー検査にてκ鎖陽性Bリンパ球の著減とκ/λ比の正常化を認めた。なお Rituximab 投与による infusion reaction や, tumor lysis syndrome 等の副作用はみられなかった。

その後外来で経過観察していた所, 2009年9月頃より溶血性貧血の再発, sIL-2Rの上昇がみられ, 精査目的で11月再入院となった。検査所見, 画像所見より寒冷凝集素症を合併した脾臓辺縁帯リンパ腫の再燃と診断した。今回は脾摘の同意が得られず, 前回と同様 Rituximab を週1回連続4回投与し, 前回同様改善が得られた。Rituximab 投与に伴う重篤な副作用は認めなかった。さらに2011年再々燃したが, 同様な治療で寛解が得られた。以後維持療法 (Rituximab 375 mg/m² 1回投与) を年1回施行しているが, 2014年1月の時点で寛解を維持している。

図4 臨床経過

考 察

SMZLは脾臓の辺縁帯B細胞に由来する低悪性度リンパ腫で、わが国での発生頻度は全リンパ腫症例の0.1%と稀な疾患である³⁾。

臨床所見として高齢者に多く発症し、脾腫を認めるが、リンパ節腫脹は稀である。また高頻度に骨髓浸潤を認める⁴⁾。本例は、摘脾は行っていないが、末梢血 villous lymphocyte の出現、脾腫、骨髓検査（表面マーカー等）の結果より SMZL と診断した。

SMZLは慢性に経過し、症状の軽い例では経過観察されるものもあるが、治療を要する例では摘脾が選択されていた⁵⁾。近年、Rituximabの有効性が報告されている。Bennettら⁶⁾は前治療歴のある11例にRituximabを投与し、Tsimberidouら⁷⁾とKalpadakisら⁸⁾は未治療例に投与し、それぞれ91%、88%、100%と高い治療効果を報告している（表2）。Bennettらの報告では再発例にも効果を認め、Tsimberidouらは摘脾のみ行った10例中

9例でリンパ腫細胞が残存していたのに対し、Rituximab投与例では18例のうち10例にリンパ腫細胞が消失していると報告している。さらにKalpadakisらはRituximabの維持療法（2カ月ごとに1年）を受けた12例中11例に中央値28.5カ月で腫瘍の進展がないことを報告し維持療法の有効性を指摘している。またIannittoら⁹⁾はSMZLの治療に関し私案を発表している。①HCV陽性であればPeg-IFN+Ribavirinによる治療を行う。これによりSMZLを含めた低悪性度リンパ腫の75%が臨床的寛解を得ている。②Hbの低下（<10g/dL）、LDHの上昇、Platの低下（<8×10⁹/L）、リンパ球数の急激な増加、脾腫などによる腹部症状、腹部リンパ節あるいは節外臓器への浸潤がある場合は摘脾可能かどうか検討する。摘脾可能でない条件として患者が希望しない、摘脾術が困難である、リンパ球数の急激な上昇、腹部リンパ節あるいは節外臓器への浸潤がある、自己免疫性溶血性貧血あるいは他の自己免疫疾患を併発しているなどを挙げている。③摘脾可能でない場合はRituximab単独

表2 入院時骨髓検査

骨髓検査

NCC	22.3×10 ⁴ /μL		
M/E比	0.31	表面マーカー	
Mgk	94 /μL	CD3	9.8 %
Mbl	0.3 %	CD4	11.2 %
Pro	1.3 %	CD5	11.5 %
Myelo	5.7 %	CD8	8.7 %
Met	2.3 %	CD10	4.1 %
Stab	2.0 %	CD19	92.0 %
Seg	2.7 %	CD20	93.0 %
Eo	0.3 %	CD23	71.1 %
Ba	0.0 %	κ-ch.	92.7 %
Erythro	48.7 %	λ-ch.	2.2 %
Mo	1.0 %	CD11c	37.5 %
Lym	18.3 %	CD25	24.9 %
Atypical lymphocytes	5.0 %	CD56	5.4 %
Villous lymphocytes	12.3 %	FMC-7	57.4 %
		CD38	17.3 %

染色体分析：46XY 20/20

表3 報告例

Rituximab が有効であった症例報告 ※AIHA 合併例

報告者	年齢/性	末梢血 VL	表面マーカー	合併症	治療	効果
藤田ら (2003)	50/男	40.5%	CD20+, CD23-, CD5-	なし	CT → Rit → Splenectomy → Rit	CR ?
Fabbri et al* (2006)	61/男	NA	CD20+, CD79a+ CD23-, CD5-	AIHA	PSL → Splenectomy → CT → Rit	CR
水谷ら* (2007)	51/女	NA	NA	AIHA (warm type)	PSL → Splenectomy → Rit	CR
自験例* (2009)	81/男	53.5%	CD20+, CD23+, CD103-, CD5-	AIHA (cold type)	Rit	CRu

Rituximab 治療の retrospective study

報告者	前治療	症例数	合併症 (例数)	奏効率 (%)	CR + CRu (%)
Bennette et al (2005)	CT, PSL, Splenectomy	11	NA	91	73
Tsimberidou et al (2006)	80% になし	25	NA	88	42
Kalpadakis et al (2007)	なし	16	AIHA (1) 血管炎 (1) 橋本病 (1)	100	88

CT : chemotherapy Rit : Rituximab NA : not available
 CR : complete remission VL : villous lymphocytes
 CRu : unconfirmed CR (by Kalpadakis et al)
 AIHA : autoimmune hemolytic anemia

あるいは Rituximab + 化学療法を推奨している。これによると、本症例は Hb の低下、リンパ球数の急激な増加などが見られ、また摘脾可能でない(患者が希望しない、自己免疫性溶血性貧血の併発、胃摘出術後の癒着のため

腹腔鏡下での摘出は困難)と判断され、Rituximab を含む治療の適応となる。実際高齢であることも考慮し Rituximab 単独治療とした。

一方 CAD はマイコプラズマ肺炎、ウイルス感染、リ

ンパ増殖性疾患等に合併することが多いとされている。Thieblemont ら¹⁰⁾は SMZL の 20% に自己免疫疾患の合併を報告し、Huyen ら¹¹⁾は 31 例の SMZL のうち 26% に自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) が合併したと報告している。本例でも CAD の合併を認めた。SMZL に合併した CAD の報告は我々が検索し得た限りではみられなかった。Berentsen ら¹²⁾は原発性寒冷凝集素症 37 例に Rituximab を投与し、54% に効果を認めている。本例では Rituximab が SMZL のみならず、CAD にも著効が得られた。

本症での予後に関して Fodor ら¹³⁾は SMZL 13 例中 2 例 (23%) に溶血性貧血の合併を認め、合併していない例に比べ有意に予後が不良であったと報告している (合併例生存期間 7~28 カ月: 非合併例 36~100 カ月)。最近 Iannitto ら⁹⁾は予後因子の解析に関し、Intergruppo Italiano Linfomi prognostic score system を提唱しており、risk factor として Hb<12 g/dL, LDH の上昇, Albumin level<3.5 g/dL を挙げ、5 年全生存は Low risk (no risk factors)83%, Intermediate risk (1 risk factor)72%, High risk (2 or more risk factors)56% と報告している。これによると本例は Intermediate risk に分類されるが、診断後 5 年 6 カ月の時点で寛解を維持していた。

Rituximab 療法は、再燃を繰り返す SMZL にも有効であり、本例の様な高齢者には第一選択として試みられる治療法と考えられた。また本例は維持療法後寛解を維持していることより、Kalpadakis らの報告の様に維持療法が有効である可能性が示唆された。しかしながら、維持療法に関して確立した報告はなく、今後の症例の蓄積が望まれる。

利益相反 (COI): 本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) 水谷 実, 野田知宏, 海野 啓, 谷口正益, 玉木茂久, 谷川元昭ほか: 脾摘及び Rituximab 投与を行った autoimmune hemolytic anemia 合併 splenic marginal zone lymphoma. 臨血 2007; 48: 1489-1491.
- 2) Fabbri F, Gozzetti A, Lazzi S, Lenoci M, D'Amuri A, Leoncini L, et al.: Activity of Rituximab monotherapy in refractory splenic marginal zone lymphoma complicated with autoimmune hemolytic anemia. Clinical lymphoma & myeloma 2006; 6: 496-499.
- 3) Lymphoma study group of Japanese pathologist: The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: Incidence of recently recognized entities. Pathol Int 2000; 50: 696-702.
- 4) Franco V, Florena AM, Iannitto E: Splenic marginal zone lymphoma. Blood 2003; 101: 2464-2472.
- 5) Parry-Jones N, Matutes E, Gruszka-Westwood AM, Swansbury GJ, Wotherspoon AC, Catovsky D: Prognostic features of splenic lymphoma with villous lymphocytes: a report on 129 patients. Br J Haematology 2003; 120: 759-764.
- 6) Bennett M, Sharma K, Yegena S, Gavish I, Dave HP, Schechter GP: Rituximab monotherapy for splenic marginal zone lymphoma. Haematologica 2005; 90: 856-858.
- 7) Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, O'Brien S, Wierda WG, Kantarjian H, et al.: Outcomes in patient with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. Cancer 2006; 107: 125-135.
- 8) Kalpadakis C, Pangalis GA, Dimopoulou MN, Vassilakopoulos TP, Kyrtsonis M-C, Korkolopoulou P, et al.: Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. Hematol Oncol 2007; 25: 127-131.
- 9) Iannitto E, Tripodo C: How I diagnose and treat splenic lymphomas. Blood 2011; 117: 2585-2595.
- 10) Thieblemont C, Felman P, Berger F, Dumontet C, Arnaud P, Hequet O, et al.: Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: An analysis of 81 patients. Clinical Lymphoma 2002; 3: 41-47.
- 11) Duong Van Huyen J-P, Molina T, Delmer A, Audouin J, Tourneau AL, Zittoun R, et al.: Splenic marginal zone lymphoma with or without plasmacytic differentiation. Am J Surg Pathol 2000; 24: 1581-1592.
- 12) Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, et al.: Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood 2004; 103: 2925-2928.
- 13) Fodor A, Molnar MZ, Krenacs L, Bagdi E, Csomor J, Matolcsy A, et al.: Autoimmune hemolytic anemia as a risk factor of poor outcome in patients with splenic marginal zone lymphoma. Pathol Oncol Res 2009; 15: 597-603.

Successful treatment with rituximab in a patient with splenic marginal zone B-cell lymphoma accompanied by cold agglutinin disease

Masako Yasuyama¹⁾³⁾, Kiyotaka Kawauchi¹⁾⁴⁾, Kuniaki Otsuka¹⁾, Hiroyuki Tamura³⁾ and Mariko Fujibayashi²⁾

Abstract

An 81-year-old man was admitted to our hospital due to dyspnea in July 2008. A physical examination revealed marked splenomegaly, and the results of laboratory tests were as follows: hemoglobin (Hb) = 7.0 g/dL, Ret = 6.4%, WBC = 24,100/ μ L (Ly: 20,003/ μ L), indirect bilirubin = 3.6 mg/dL, LDH = 232 IU/L. The cold agglutinin titer was 1 : 8,192, and a direct antiglobulin test was positive. A PET scan showed abnormal accumulation in the spleen and bone marrow. A bone marrow aspirate examination and biopsy demonstrated diffuse involvement of abnormal lymphocytes that were found to be positive for CD20 and negative for CD5, CD10, and cyclin D1. The immunoglobulin genes were clonally rearranged. Based on these findings, splenic marginal zone B-cell lymphoma (SMZL) associated with cold agglutinin disease (CAD) was diagnosed. Because the patient refused splenectomy, he was treated with four cycles of rituximab therapy (375 mg/kg, once a week). The Hb level and lymphocyte count subsequently normalized and the splenomegaly resolved. One year later, he relapsed and was again treated with rituximab therapy with complete remission. CAD accompanied by SMZL is very rare. Rituximab may be chosen as an alternative and effective therapeutic option in patients with SMZL-particularly those with autoimmune hemolytic anemia.

Key words: *Splenic marginal zone B-cell lymphoma, Autoimmune hemolytic anemia, Rituximab*
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2014; 51: 569–575)

1) Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Medical Center East

2) Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University, Medical Center East

3) Department of Medicine, Toshima Central Hospital

4) Nishiogu Clinic