症 例

*H. pylori*陰性胃 MALT リンパ腫に合併した胆嚢 MALT リンパ腫の 1 例

JCHO りつりん病院外科¹⁾, 同 検査部病理²⁾

竹 谷 洋¹⁾ 出 石 邦 彦¹⁾ 竹 内 聖¹⁾ 因 藤 春 秋¹⁾
前 場 隆 志¹⁾ 三 木 洋²⁾ 村 木 志 信²⁾

症例は69歳の男性，1年前に食欲不振で当院を受診し，上部内視鏡検査で胃病変とCT画像所見で胆嚢腫瘍性病変が疑われたが，精査を希望せず経過観察となった．1年後に右上腹部痛と食欲不振で再び当院内科へ受診，CT画像所見で胆嚢炎を伴う胆嚢腫瘍が疑われ，精査加療目的で外科紹介となった．CTでは胆嚢体部に37×25mmの造影効果を伴う腫瘍を認めた．腫瘍は1年前の画像所見の比較からslow growthであり，明らかな肝浸潤やリンパ節転移を疑う所見も認められなかった．FDG-PET検査では同部位にSUVmax11の異常集積を認め，胆嚢癌と診断．手術は術中組織診断を参考として，胆管切除を伴わない胆嚢・胆嚢床切除，リンパ節郭清術を施行した．病理所見では粘膜面から漿膜下に深達する胆嚢 MALT リンパ腫と診断された．また，術後の胃内視鏡検査で*H. pylori*陰性の胃 MALT リンパ腫の合併も認められたが，それぞれ独立した原発病変と診断された．胆嚢原発の MALT リンパ腫は極めて稀で術前診断は困難であった．

索引用語：胆嚢 MALT リンパ腫，胃 MALT リンパ腫，術前診断

緒 言

胆嚢原発のリンパ腫は頻度が低く，胆嚢癌との術前鑑別診断は困難である．今回，胆嚢癌の術前診断で手術を施行した胆嚢 MALT リンパ腫（mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma：以下 MALT リンパ腫）の 1 手術例を経験したので報告する．

症 例

症例：69歳，男性．

主訴：吐気，上腹部痛．

既往歴：1年前に消化器症状で受診し，上部内視鏡検査で胃 MALT リンパ腫の疑う所見を認めた．また，CTで胆嚢に腫瘍性病変も認め，腫瘍が疑われたが精査を希望せず無治療のまま経過観察となった．

現病歴：当院内科に食欲不振，腹痛等の腹部症状で受診し，胆嚢炎を伴う胆嚢腫瘍性病変で当科へ紹介となった．

初診時現症：身長161cm，体重55.2kg，上腹部に軽度圧痛を認めた．

血液生化学検査所見（外科初診時）：WBC 10,560/ μ l，CRP 1.79mg/dl，CEA 1.6ng/ml，CA19-9 16.9 U/ml，ICG15分値 11%．

Dynamic CT所見：胆嚢体部に造影される30mmの腫瘍性病変と壁肥厚を認める．明らかな肝浸潤は認めなかった（Fig. 1）．

MRI所見：胆嚢内に腫瘍性病変を認める．壁外への浸潤は明らかではなかった（Fig. 2）．

FDG-PET検査：胆嚢内の腫瘍性病変にSUVmax 11.0の異常集積を認め，悪性腫瘍を強く疑う所見であった．また，胃を含むその他の部位には明らかな異常集積は認めなかった（Fig. 3）．

手術所見：開腹後胆嚢の壁は硬く肥厚していたが，胆嚢の漿膜面はきれいであり周囲は明らかな腫瘍による壁外浸潤は認め無かった．まず，全層胆摘を施行し術中迅速組織診を行ったところ悪性所見を認めたので，追加で肝床切除，肝十二指腸間膜のリンパ節郭清を行った．術後経過は良好で術後14病日目に退院となった．

術後：病理検査の所見で胆嚢 MALT リンパ腫と診断された（Fig. 4）．尿素呼吸検査，便中ピロリ菌抗原検査を行ったが陰性で，*Helicobacter pylori*（以下

2020年7月28日受付 2020年9月28日採用

〈所属施設住所〉

〒760-0073 高松市栗林町3-5-9

Fig. 1 (a) 1年前の単純CT：胆嚢内に腫瘍性病変を認める。(b) 今回の造影CT：以前より少し増大した造影される腫瘍性病変を認める。

H. pylori) の感染は否定された。術後半年で上部内視鏡検査を施行したところ胃体部に既存の粘膜病変を認め、MALTリンパ腫と病理診断された。胃病変は*H. pylori*陰性の新規MALTリンパ腫と診断した (Fig. 5)。胆嚢の病理像では一部大型の異形リンパ球を認め、diffuse large B-cell lymphomaへ進展しつつある所見を認めたことに対し、胃病変の病理像は、典型的な低悪性度のMALTリンパ腫の所見であったことから、それぞれが独立した原発病変と診断した。胃生検より*Helicobacter*属の検出目的に*H. pylori*抗体染色、Giemsa染色も行ったがどちらも陰性であった (Fig. 6)。胃病変に対してボノプラザンフマル酸塩、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン（一般名：ボノサップ800：武田薬品工業）を投与し経過観察とした。術後13カ月の現在までは再発所見は認めていない。

考 察

悪性リンパ腫のうち、リンパ節以外の臓器を原発とするものを節外性リンパ腫と分類され、悪性リンパ腫の30～40%といわれている¹⁾。消化器では胆嚢を原発とするリンパ腫は稀であり主に胃、小腸、大腸が多い。胆嚢原発の悪性腫瘍は98%が上皮性腫瘍であり、残り2%の非上皮性腫瘍の中の10%が胆嚢悪性リンパ腫といわれており、胆嚢悪性腫瘍の0.2%が胆嚢リンパ腫と考えられる²⁾。医学中央雑誌およびPubMedにおいて「MALT lymphoma of the gallbladder」、および「lymphoma of the gallbladder」をキーワードとして1991年から2017年の期間で検索したところ報告例は18例であった。報告例を検索すると胆嚢MALTリンパ腫は18例あり、本症例を含め19例の報告があった (Table 1)^{3)~19)}。主訴は季肋部痛や心窩部痛が多く、胆嚢炎に伴う症状であった。治療は切除のみで治癒しているこ

とがほとんどであり、1例のみ胃に再発を認め追加で化学療法を施行している。胆嚢MALTリンパ腫の予後は良好であり19例中、原病で死亡した報告例は無い。本症例は1年前から画像経過を追っており、病理結果でも肝浸潤やリンパ節転移を認めなかったことから、胆嚢MALTリンパ腫は胆嚢癌に比べると進行度は緩慢であるものと推察された。術前から胆嚢リンパ腫が診断されることは少なく、画像による確定診断は困難と予想される。以上から、胆嚢癌に準じた手術術式の術前評価ならびに術中迅速組織診は必須と思われた。

MALTリンパ腫は、胃に発症する例では多くは比較的低悪性度のB cell typeのリンパ腫であり、*H. pylori*による慢性炎症を基盤として発生する²⁰⁾とされている。*H. pylori*陽性例であれば除菌治療が第一選択となり、二次治療として放射線治療や化学療法が適応となる²¹⁾。MALTリンパ腫の病理所見は粘膜面から筋層にかけてリンパ球の浸潤や腺管構造の破壊、lymphoepithelial lesion (LEL) の形成が特徴とされる²²⁾。*H. pylori*の感染との関与については、胃MALTリンパ腫患者の*H. pylori*の感染頻度はおよそ88.8%と報告され²⁰⁾、*H. pylori*の感染が大きく関与している。一方で、*H. pylori*陰性の胃MALTリンパ腫の頻度は少ないが存在し、*Helicobacter heilmannii*や*Helicobacter suis*などの別の*Helicobacter*属の感染による発生が示唆されている²³⁾²⁴⁾。*H. pylori*陰性の胃MALTリンパ腫に対しては一般的に放射線療法や化学療法を適応²¹⁾としているが、限局している*H. pylori*陰性の胃MALTリンパ腫に対しても第一に低侵襲である除菌治療を推奨している報告もある²⁵⁾。別の*Helicobacter*属の感染を証明するには上部内視鏡検査で胃生検を行いGiemsa染色にて*H. pylori*と異なる菌体を確認する

Fig. 2 MRI：造影CTと同様に腫瘍性病変を認める。壁外への浸潤は明らかではなかった。

Fig. 3 FDG-PET：腫瘍性病変に一致してSUVmax 11の異常集積を認める。その他の部位には異常集積は認めなかった。

Fig. 4

(a) 摘出標本：腫瘍は30×20mmの隆起性病変であり、肝浸潤は認めなかった。

(b, c, d) 病理所見：胆嚢粘膜面から漿膜下にかけて境界明瞭な巣状の強いlymphoid cell infiltrationが散在し、粘膜面ではlymphoepithelial lesion、深部では異形の目立つlymphoid cell infiltrationを認めた (H.E. 100×, 400×)。免疫染色ではCD20陽性 (100×)、CD79a陽性 (100×)でありMALT lymphomaと診断した。深達度はT2であり、郭清リンパ節にはリンパ節転移は認めなかった。

a	b
c	d

Fig. 5

(a) 術後半年後の上部内視鏡検査所見：胃体部にMALTリンパ腫を疑う粘膜変化を認め、術前に施行した上部内視鏡検査に比べ粘膜の発赤が著明になっていた。

(b) 病理所見：胃粘膜から筋層にかけてリンパ球の浸潤と腺管構造の変形と破壊，lymphoepithelial lesionの形成を認め、胃MALTリンパ腫の所見であった（H.E. 200×）。

Fig. 6 (a) *H. pylori*抗体染色（×200）：*H. pylori*菌を認めなかった。（b）Giemsa染色（×200）：*Helicobacter*属の菌を認めなかった。

ことである²⁰⁾。本症例の胃病変は尿素呼気検査：1.5 Δ13C：%，便中ピロリ菌抗原検査，血中IGG抗体価：6.1U/ml（1年前に測定）の全て陰性で*H. pylori*の感染は否定的であった。また，除菌前の胃生検から*H. pylori*の抗体染色，Giemsa染色を行い*Helicobacter*属の検出を試みたが，*H. pylori*やその他の*Helicobacter*属の菌は検出されなかった。以上から，今回の胆嚢MALTリンパ腫の発生には少なくとも*H. pylori*の関与は低いと考えている。過去の文献から，*H. pylori*以外の*Helicobacter*属の感染に伴う胆嚢MALTリンパ腫について報告は無い。本症例が*H. pylori*以外の*Helicobacter*属の感染によるものか不明である。

*H. pylori*陽性の胃MALTリンパ腫に対しては*H. pylori*の除菌治療が第一選択であるが，胆嚢MALTリンパ腫に関しては確立されていない¹⁹⁾。胆嚢MALTリンパ腫は報告例からも切除のみで治癒できている症

例がほとんどであり，また胃以外の限局性腸管MALTリンパ腫に対しては外科切除のみで十分であるとの報告²⁶⁾が多いため，今回の胆嚢病変に関しては切除のみで追加治療は行わなかった。本症例は術前の上部内視鏡検査では胃MALTリンパ腫を疑う粘膜病変を認め，術後半年の上部内視鏡検査では胃MALTリンパ腫と病理診断された。胃病変は典型的な低悪性度MALTリンパ腫であるに対し，胆嚢の病理所見は一部大型の異形リンパ球を認め，diffuse large B-cell lymphomaへの進展化しつつある所見を認めたこと，FDG-PETで胃病変や腹腔内リンパ節への集積を認めなかったこと，以上から胆嚢と胃はそれぞれ独立した原発病変であると診断され同時多発病変と考えられた。

胆嚢原発のMALTリンパ腫は比較的予後は良好であるが，術前診断は胆嚢癌との鑑別が困難であった。

Table 1 胆嚢 MALT リンパ腫の報告例

No.	報告年	著者	年齢	治療	転帰
1	1991	Pelstring ³⁾	80		他病死
2	1992	Mosnier ⁴⁾	60	胆嚢摘出術	6ヵ月再発無し
3	1996	McCluggage ⁵⁾	75	胆嚢摘出術	12ヵ月再発無し
4	1999	Abe ⁶⁾	82	胆嚢摘出術	他病死
5	1999	Bickel ⁷⁾	74		
6	2001	Tsuchiya ⁸⁾	58	胆嚢摘出術	24ヵ月再発無し
7	2002	Chim ⁹⁾	65	胆嚢摘出術 + 化学療法	96ヵ月で胃再発
8	2003	Rajesh ¹⁰⁾	31		
9	2007	Ng ¹¹⁾	60	胆嚢摘出術	3ヵ月再発無し
10	2008	Koshy ¹²⁾	51	胆嚢摘出術	2ヵ月再発無し
11	2009	Bisig ¹³⁾	75	胆嚢摘出術	16ヵ月再発無し
12	2009	Gardini ¹⁴⁾	78	胆嚢摘出術	3ヵ月再発無し
13	2010	Mani ¹⁵⁾	74	胆嚢摘出術	
14	2010	Mani ¹⁵⁾	84		
15	2011	Bagwan ¹⁶⁾	65		3ヵ月再発無し
16	2014	Mitra ¹⁷⁾	73	胆嚢摘出術	12ヵ月再発無し
17	2014	Mizumoto ¹⁸⁾	67	胆嚢摘出術	5ヵ月再発無し
18	2017	Honda ¹⁹⁾	80	胆嚢摘出術	39ヵ月再発無し
19	2020	本症例	69	胆嚢摘出術	13ヵ月再発無し

悪性度の高い腫瘍である可能性を考慮した術前手術術式の立案と術中迅速組織診断を確実に行うべきである。

結 語

今回われわれは、胆嚢 MALT リンパ腫の切除例を経験したので報告する。

なお、本論文の要旨は第81回日本臨床外科学会総会(2019年11月、高知)にて報告した。

利益相反：なし

文 献

- 1) 須藤友奈, 高川 亮, 古波蔵かおり他: 急性胆嚢炎後に診断された胆嚢悪性リンパ腫の 1 例. 癌と化療 2018; 45: 85-87
- 2) 佐藤徹也, 林 剛一, 増尾光樹他: 胆嚢悪性リンパ腫の 1 例. 日消外会誌 2001; 34: 1308-1311
- 3) Pelstring RJ, Essell JH, Kurtin PJ, et al: Diversity of organ site involvement among malignant lymphomas of mucosa-associated tissues. Am J Clin Pathol 1991; 96: 738-745
- 4) Mosnier JF, Brousse N, Sevestre C, et al: Primary low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue arising in the gallbladder. Histopathology 1992; 20: 273-275
- 5) McCluggage WG, Mackel E, McCusker G: Primary low grade malignant lymphoma of muco-

sa-associated lymphoid tissue of gallbladder. Histopathology 1996; 29: 285-287

- 6) Abe Y, Takatsuki H, Okada Y, et al: Mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma of the gallbladder associated with acute myeloid leukemia. Intern Med 1999; 38: 442-444
- 7) Bickel A, Eitan A, Tsilman B, et al: Low-grade B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) arising in the gallbladder. Hepatogastroenterology 1999; 46: 1643-1646
- 8) Tsuchiya T, Shimokawa I, Higami Y, et al: Primary low-grade MALT lymphoma of the gallbladder. Pathol Int 2001; 51: 965-969
- 9) Chim CS, Liang R, Loong F, et al: Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the gallbladder. Am J Med 2002; 112: 505-507
- 10) Rajesh LS, Nada R, Yadav TD, et al: Primary low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue of the gallbladder. Histopathology 2003; 43: 300-301
- 11) Ng SK, Epair K, Parsons S, et al: HP34P Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) type of the gallbladder. ANZ J Surg 2007; 77: A47
- 12) Koshy M, Zhao F, Garofalo MC: Primary MALT lymphoma of the gallbladder. Case report. J Gastrointest Liver Dis 2008; 17: 207-210

- 13) Bisig B, Copie-Bergman C, Baia M, et al : Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the gallbladder : report of a case harboring API2/MALT1 gene fusion. *Hum Pathol* 2009 ; 40 : 1504–1509
- 14) Gardini A, Saragoni L, La Barba G, et al : Simultaneous occurrence of primary diffuse large B-cell lymphoma and extranodal marginal zone (MALT) B-cell lymphoma in the gallbladder : a case report. *Pathologica* 2009 ; 101 : 230–234
- 15) Mani H, Climent F, Colomo L, et al : Gall bladder and extrahepatic bile duct lymphomas : clinicopathological observations and biological implications. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 1277–1286
- 16) Bagwan IN, Ping B, Lavender L, et al : Incidental presentation of gall bladder MALT lymphoma. *J Gastrointest Cancer* 2011 ; 42 : 61–64
- 17) Mitra S, Mukherjee S, Chakraborty H : Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of gallbladder : a rare presentation. *Indian J Pathol Microbiol* 2014 ; 57 : 502–535
- 18) Mizumoto K, Noso Y, Sakano S, et al : A case of primary mucosa-associated lymphoid type lymphoma of the gallbladder. *Shimane J Med Sci* 2014 ; 31 : 19–23
- 19) Honda M, Furuta Y, Naoe H, et al : Primary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the gallbladder and review of the literature. *BMJ Case Rep* 2017 ; 2017 : bcr2017220161. doi : 10.1136/bcr-2017-220161
- 20) Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, et al : Primary gastrointestinal lymphoma in Japan : a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer* 2003 ; 97 : 2462–2473
- 21) 日本血液学会 : 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年, (Accessed Mar. 30, 2020 at http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_2.html#soron)
- 22) 田中健大, 市村浩一, 佐藤康晴他 : 胃 MALT リンパ腫の病理. *胃と腸* 2014 ; 49 : 597–602
- 23) 川添彬人, 山田遥子, 土井俊彦 : 胃 MALT リンパ腫の診断と治療. *胃と腸* 2014 ; 49 : 616–622
- 24) 塚平俊久, 林 誠一, 松本竹久他 : Gastric Non-Helicobacter pylori Helicobacter 感染胃疾患の頻度と臨床病理学的解析—7 年間にわたる 2,508 例の連続症例に基づいた単一施設における後方視的解析—. *日ヘリコバクター会誌* 2019 ; 21 : 48–55
- 25) Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BM, et al : EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011 ; 60 : 747–758
- 26) 中村昌太郎, 松本主之, 池上幸治他 : 小腸・大腸 MALT リンパ腫の診断と治療. *胃と腸* 2014 ; 49 : 635–647

A CASE OF PRIMARY MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE (MALT) LYMPHOMA OF THE GALLBLADDER WITH HELICOBACTER PYLORI-NEGATIVE MALT LYMPHOMA OF THE STOMACH

Hiroshi TAKETANI¹⁾, Kunihiro IZUSHI¹⁾, Hijiri TAKEUCHI¹⁾,

Syunju INDO¹⁾, Takashi MAEBA¹⁾, Hiroshi MIKI²⁾ and Shinobu MURAKI²⁾

Departments of Surgery¹⁾ and Pathology²⁾, Japan Community Health Care Organization (JCHO) Risturin Hospital

Here, we have reported a case of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the gallbladder and review previously reported cases. A 69-year-old man presented with anorexia at our hospital one year ago. Computed tomography (CT) revealed a tumor in his gallbladder, but the patient did not to revisit the doctor. One year later, he presented with right upper abdominal pain and anorexia. CT revealed a high-density tumor measuring 37 × 25 mm in the gallbladder. During the one year, the tumor appeared to have had a slow growth rate and had not invaded of the liver and lymph nodes. Positron emission tomography (PET) revealed a maximum standardized uptake value of 11 in the tumor. Hence, a clinical diagnosis of gallbladder cancer made, and cholecystectomy with hepatectomy and lymph node dissection without bile duct resection was performed. Pathological examination revealed MALT lymphoma of the mucosa-serosa of the gallbladder ; no liver invasion or lymph node metastasis was noted. The patient's follow-up did not include chemotherapy after surgery. MALT lymphoma of the gallbladder is rare and difficult to diagnose before surgery.

Key words : MALT lymphoma of the gallbladder, MALT lymphoma of the stomach, preoperative diagnosis