

原発性マクログロブリン血症を背景に びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を発症した一例

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 血液内科)

鹿野 恵 奥田 健大 井上 雄太 中山 理菜 田村 直紀
大庭 章史 堀澤 欣史 松井 道志 宮原 裕子 伊藤 満

要 旨

症例は85歳男性。X-15年10月に原発性マクログロブリン血症（Waldenström macroglobulinemia: WM）と診断された。自覚症状はなく外来での経過観察を継続していたが、X年7月より顔面浮腫、下腿浮腫が出現した。CTでは胸腹水、脾腫、全身リンパ節腫大（肝門部～臍周囲、腸管膜、傍大動脈、縦隔）を認めた。PET-CTでは同部位への高度集積を認め、右鎖骨上窩リンパ節生検にて既知のWMを背景としたびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL）と診断した。R-CHOP療法を計6コース施行し、体液貯留や脾腫、全身リンパ節腫大は改善した。WM患者の形質転換例においてもR-CHOP療法が標準治療とされるが、de novoのDLBCLと比べ予後が悪いとされている。MYD88^{L265P}変異陽性例についてはブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton's tyrosine kinase: BTK）阻害剤の有効性が報告されており、形質転換を疑った場合、積極的に遺伝子解析を含めた病理学的検査を実施すべきと考える。（京市病紀 2022；42：4-9）

Key words：原発性マクログロブリン血症（WM）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、R-CHOP療法

緒 言

原発性マクログロブリン血症（Waldenström's macroglobulinemia: WM）はモノクローナルなIgMを産生するBリンパ球の腫瘍性増殖と、その骨髄浸潤を特徴とする疾患である。低悪性度リンパ腫に属し、生存期間の中央値は10年を超えるが、低確率で形質転換を起こすことが知られている。WMからびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL）へ形質転換を起こした場合、de novoのDLBCLに比べ予後が悪いとされる¹⁾。今回、未治療のWMを背景に発症したDLBCLに対して、化学療法が奏功した1例を経験したので、文献的考察を踏まえて報告する。

症 例

患者：85歳男性
主訴：体液貯留、皮膚腫瘍
既往歴：原発性マクログロブリン血症、帯状疱疹、急性穿孔性虫垂炎、高血圧、降圧剤による無顆粒球症
内服薬：なし
家族歴：特記事項なし
生活歴：喫煙なし、飲酒なし。
現病歴：X-15年10月にWMと診断された。その後外来での経過観察を継続していたが、X年7月より顔面浮腫、下腿浮腫が出現した。躯幹部単純CTにて胸腹水貯留、脾腫、肝門部～臍周囲リンパ節、腸管膜リンパ節、傍大動脈リンパ節、縦隔リンパ節の腫大を認めた。PET-CTでは同部位への高度集積を認め、WMからの組織学的形質転換が疑われた。右鎖骨上窩リンパ節生検にてDLBCLと診断がつき、加療目的に入院となった。

入院時現症：身長157.8 cm、体重70.8 kg、体表面積1.723 m²、体温36.4℃、血圧137/69 mmHg、脈拍66回/分、SpO₂ 96%（室内気）。意識は清明。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄染なし。口腔内に粘膜障害や白苔を認めない、扁桃腫大なし。表在リンパ節触知せず（右鎖骨上窩リンパ節・左前胸部皮下腫瘍生検後）。心音 整で雑音聴取せず、呼吸音 清で左右差なし。腹部は膨満・軟で圧痛なし、肝触知せず、左季肋下に脾を6～7 cm 触知する。両側下肢に圧痕性浮腫あり。紫斑皮疹認めず。

画像所見：CTでは左胸水および多量の腹水を認めた。高度の脾腫を認め、肝門部から臍周囲にかけてのリンパ節、腹腔動脈3分枝周囲、傍大動脈域、腸管膜のリンパ節の腫大を認めた。PET-CTでは腸管膜、傍大動脈、臍頭後部～肝十二指腸間膜のリンパ節腫大に軽度から高度のFDG集積を認め、SUVmaxは最大30.0であった。右鎖骨上窩にも高集積を伴うリンパ節を認める。両側肺門、縦隔リンパ節にも集積を伴うリンパ節を認めるが、炎症性変化との区別は困難であった。脾腫を認め、肝臓より集積は高度であり脾浸潤を疑う所見であった。肝S8にも高集積を認めた。左前胸部皮下にも集積亢進を伴う結節を認め、リンパ腫病変の浸潤の可能性が示唆された。骨髄への集積は軽度であった（図1）。

検査所見：白血球数は2400/μL、ヘモグロビン値は10.4 g/dL、血小板数は8.3×10⁴/μLと汎血球減少を認めた。生化学検査では、LDHは正常範囲内であり、既知のTP/Alb乖離を認めた。血清IgM値は8347 mg/dL、可溶性IL-2レセプターは4180 U/mL、血清β2MGは6.5 mg/Lと上昇していた（表1）。右鎖骨上窩リンパ節生検（図2）では、既存のリンパ節構造は消失しており、核形不整や核小体の目立つ中～大型のリンパ球がびまん性に増殖していた。このリンパ球は、免疫染色ではCD20、

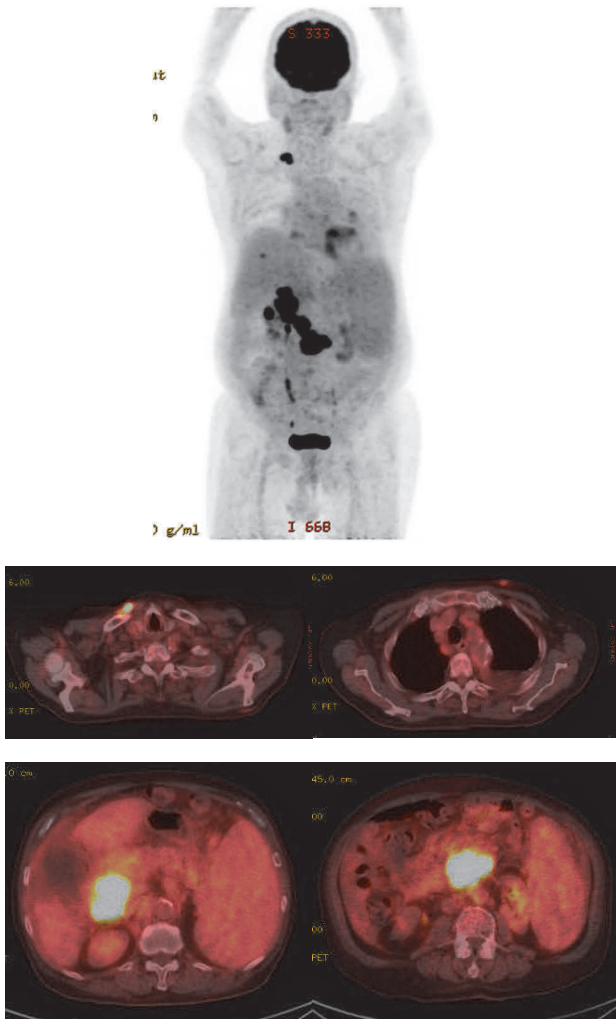


図1：FDG-PET画像

- ・左前胸部皮下にFDG集積亢進を伴う結節を認める。
- ・右鎖骨上窩、腸管膜、傍大動脈、臍頭後部～肝十二指腸間膜のリンパ節腫大に軽度から高度の集積（SUVmax = 30.0）を認める。

表1：入院時血液検査所見

CBC		生化学			
WBC	2400 / μ L	AST	22 U/L	UA	5.8 mg/dL
Neutro	53.5 %	ALT	8 U/L	BUN	16.9 mg/dL
Eosin	1.5 %	ALP	119 U/L	Cre	0.83 mg/dL
Baso	0.0 %	γ GTP	9 U/L	eGFR	66.46 mL/min/1.73m ²
Mono	6.5 %	LDH(IFCC)	128 U/L	Na	138 mEq/L
Lymph	38.5 %	T-Bil	0.3 mg/dL	K	4.4 mEq/L
RBC	387 $\times 10^4$ / μ L	D-Bil	0.0 mg/dL	Cl	105 mEq/L
Hb	10.4 g/dL	TP	11.6 g/dL	Ca	9.3 mg/dL
Ht	31.9 %	Alb	3.5 g/dL	IgG	166 mg/dL
PLT	8.3 $\times 10^4$ / μ L	CRP	0.28 mg/dL	IgM	8347 mg/dL
連鎖形成あり				IgA	23 mg/dL
腫瘍マーカー					
sIL-2R	4180 U/mL				
血清 β 2MG	6.5 mg/L				

CD79a, BCL-6, c-MYC, MUM-1 陽性, CD5, CD10 弱陽性, CD3, BCL-2 陰性であり, MIB-1 標識率は約 80 % であった。中～大型のリンパ球のびまん性増殖を認める病巣の周囲の形質細胞（CD38, CD138 陽性, CD56 陰性）では, SmIg- κ \gg SmIg- λ で軽鎖制限を示すが, 大型細胞の領域では SmIg- λ \gg SmIg- κ の軽鎖制限を示した。

フローサイトメトリーでは CD5, CD19, CD20, SmIg- κ 陽性, CD10 陰性の細胞集団を 50 % 程度認めた。FISH 法では 3q27 (BCL-6) 領域を介した転座陽性細胞を認めたが, t(8;14) 転座, t(14;18) 転座, 18q21 (BCL-2) 領域を介した転座陽性細胞は認めなかった。G バンド分染法による染色体検査では図 3 の通りの複雑な核型異常を認めた。また, このリンパ節検体では MYD88^{L265P} 変異が陽性であった。

左前胸部皮下腫瘤生検（図 4）では, 真皮から皮下脂肪織にかけて小～中型のリンパ球の浸潤を認めた。右鎖骨上窩リンパ節生検で認めた所見とは異なり, low grade lymphoma の原疾患に近い性質のリンパ腫の浸潤が主体と思われた。免疫染色では, CD20, CD79a, BCL-2 陽性であり, CD5 は一部で陽性, CD3, CD10, BCL-6, MUM-1, cyclin D1, SOX11 陰性であった。この検体では SmIg- κ \gg SmIg- λ の軽鎖制限を示した。

さらに腹水穿刺液細胞診では Class II であり, 小型のリンパ球を多く認め, 大型のリンパ球の増生は認めなかった。フローサイトメトリーでは CD5, CD19, CD20, CD25, SmIg- κ 陽性, CD10 陰性の細胞集団を 60 % 程度認めた。FISH 法においては t(8;14) 転座, t(14;18) 転座, 18q21 (BCL-2) 領域を介した転座陽性細胞, 3q27 (BCL-6) 領域を介した転座陽性細胞はいずれも陰性であった。G バンド分染法では正常核型であった。

骨髄検査では, 有核細胞数 5.9×10^4 / μ L と低～正形成骨髄であり, やや細胞質豊富で核偏在を認めるリンパ球を 1.2 % 認めた。フローサイトメトリーでは CD5, CD19, CD20, CD25, SmIg- κ 陽性, CD10 陰性の細胞集団を 25 % 認めた。G バンド分染法では正常核型であった。骨髄の病理検体では小型のリンパ球が集簇巣を形成していた。

以上から, WM を背景に発症した DLBCL と診断した。臨床経過（図 5）：DLBCL に対して, 化学療法を 6 コース, 中枢神経再発予防目的の髄腔内抗癌剤投与を 4 コース行う方針とした。年齢や全身状態から初回は 50 % 投与量の CHOP 療法（cyclophosphamide 650 mg, doxorubicin 43 mg, vincristine 1.2 mg, prednisolone 50 mg \times 5 日）を入院第 2 病日から開始した。入院第 4 病日に髄腔内抗癌剤投与（methotrexate 15 mg, cytarabine 40 mg, prednisolone 20 mg）を行った。髄液内へのリンパ腫細胞の浸潤を示唆する所見は認めず, 予定通り予防的投与を継続する方針とした。1 コース終了時点の CT では腹水の減少, 全身リンパ節の縮小, 脾腫の改善を認め, 2 コース目から rituximab (630 mg) を加えた R-CHOP 療法を継続する方針とした。化学療法（CHOP 療法 1 コース, R-CHOP 療法 5 コース, および rituximab 単剤 1 回）終了時点の PET-CT では, 全身リンパ節の腫脹や集積, 脾腫は改善していたが, IgM はいまだに高値遷延していた。今回の R-CHOP 療法により DLBCL への効果は認めただけで, WM は残存していると判断した。現時点では明らかな症状を認めず, また化学療法に伴う Activities of Daily Living (ADL) 低下のため, 治療介入は行わず注意深く外来での経過観察を継続している。

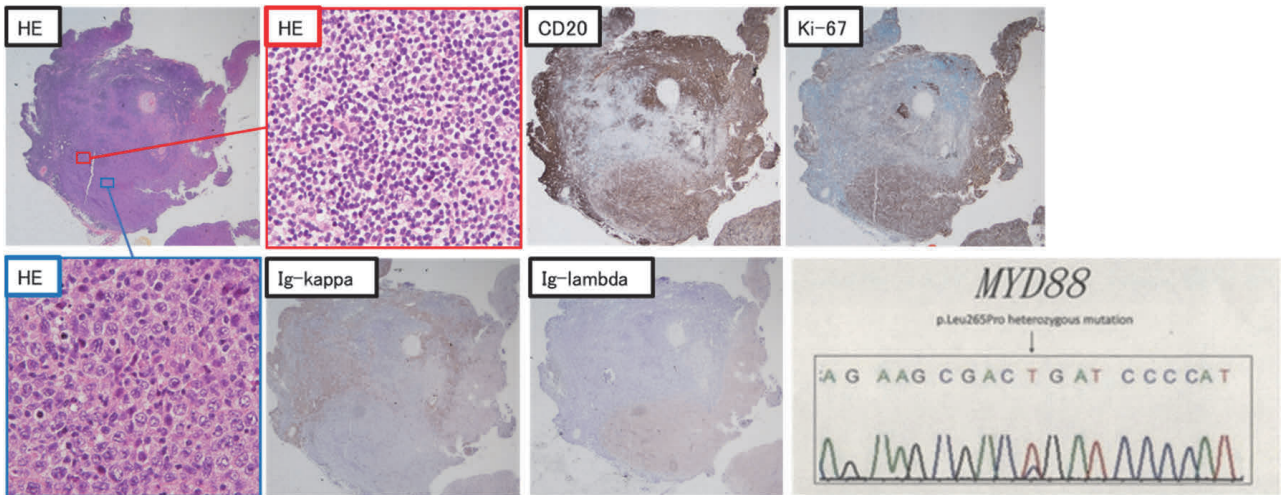


図2：右鎖骨上窩リンパ節病理

既存のリンパ節構造は消失しており、核形不整や核小体の目立つ中～大型リンパ球がびまん性に増殖する部位と、小型のリンパ球がびまん性に増殖する部位を認める。

■検査所見

・染色体数

染色体数			44	45	46	47	48	92	
観察細胞数				1				1	
写真分析数				1				1	
核型分析数				1				1	

・分析バンドレベル (300~400)

・染色体構成 (核型)

92<3n>, XX, +X, -Y, +add(1)(p36.1), del(1)(p?) × 2, -2, ?add(2)(q11.2) × 2, add(3)(p21), +der(3)add(3)(p21)add(3)(q27), ?t(3:14)(q27;q32), del(4)(q?), -7, add(17)(p11.2), +18, +18, +18, -22, +21mar, inc[1] /45, XY, -22[1]

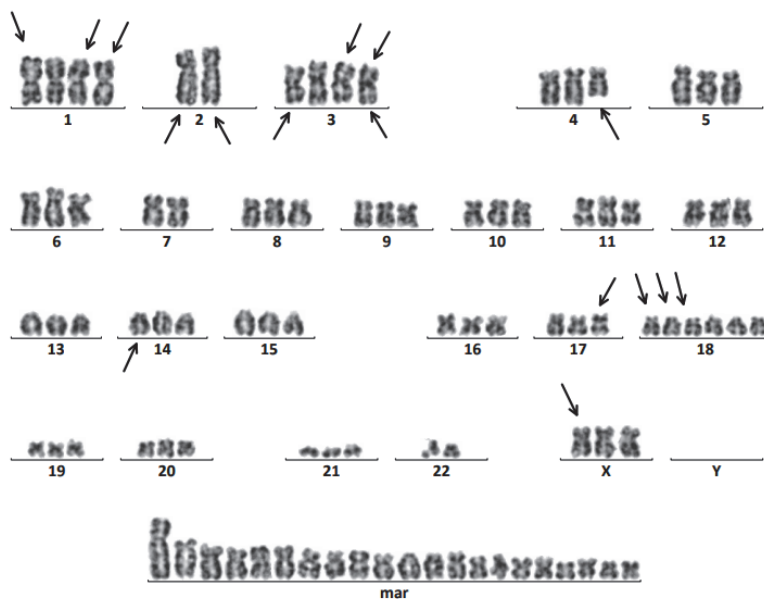


図3：リンパ節における染色体検査結果

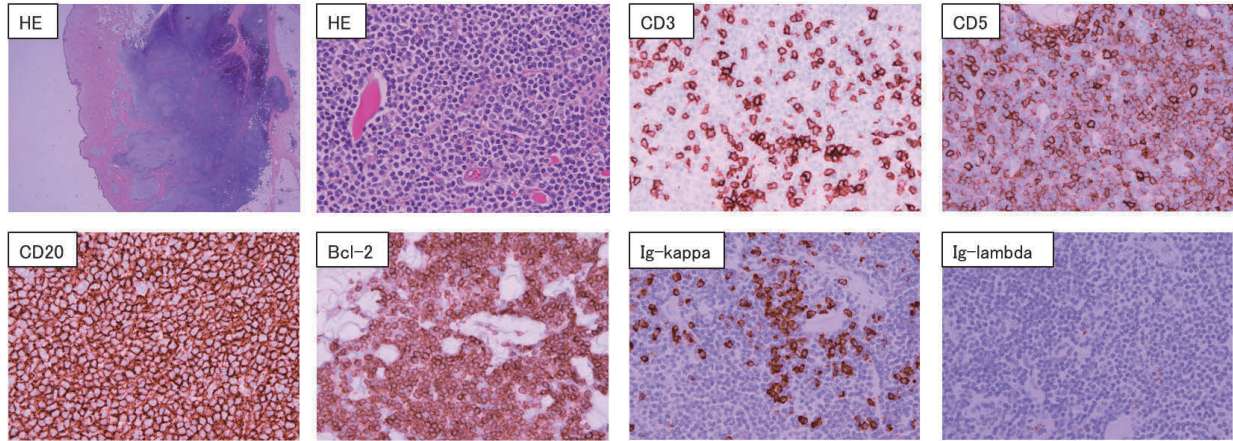


図4：左皮下腫瘍病理
真皮から皮下脂肪織にかけて小～中型のリンパ球の浸潤を認める。

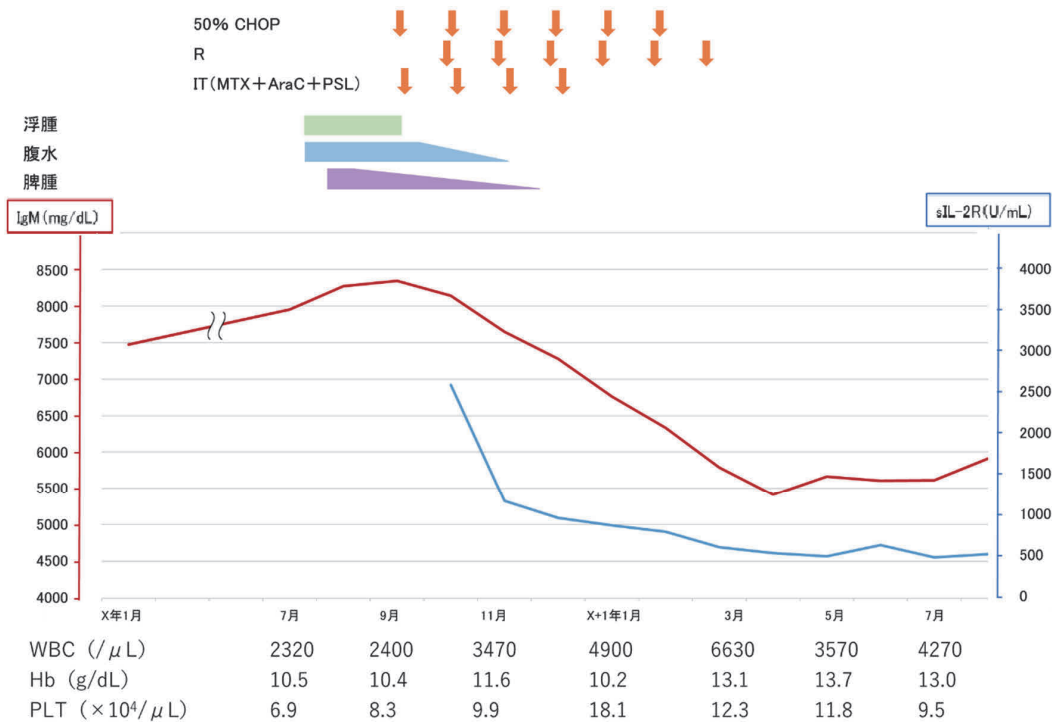


図5：臨床経過

Abbreviation R : rituximab, IT : intrathecal injection, MTX : methotrexate, AraC : cytarabine, PSL : prednisolone

考 察

WM 症例は一般の症例に比べ、悪性黒色腫、甲状腺癌、肺癌、尿路上皮癌、急性白血病、DLBCL 等の悪性腫瘍を合併する率が高いとされ²⁾、急性白血病や DLBCL に関しては、WM と関係のない一次性発症と、WM からの形質転換による二次性発症のいずれも起こりうる。

WM の 5～10% が DLBCL へ形質転換するという報告があるが³⁾、Castillo らは、形質転換を起こした患者の 50% では、IgM の値は 25% 以上増加しており、形質転換患者の 84% は節外性病変（多くは骨髄、骨、泌尿生殖器、胸腹水、眼窩、腸管、中枢神経）を持っており、節性病変は 25% にのみ認めると報告した¹⁾。Lin らや Zan-

war らは、形質転換を起こした症例のうち、検査が可能であった全ての症例において、免疫グロブリン軽鎖は WM 細胞と DLBCL 細胞で一致していると報告した^{4),5)}。本症例は診断当時から IgM 値 5000～7000 mg/dL を推移しており、今回の DLBCL 発症の際に明らかな IgM 値の変動は認めなかった。また、本症例は右鎖骨上窩リンパ節、左前胸部皮下腫瘍、腹水、骨髄の評価を行ったが、実際に DLBCL の証明ができた病変は右鎖骨上窩リンパ節のみであり、同検体における WM 細胞と DLBCL 細胞では、発現する免疫グロブリン軽鎖が異なっていた。本症例の DLBCL の発症については、de novo での発現の可能性やクラスチェンジによる発症の可能性は否定できていない

が、同一検体の中で WM と DLBCL の混在を認めていたことは特筆すべき点と考える。

Castillo らは WM から形質転換を起こした DLBCL は WM の先行がない DLBCL と比べ有意に予後が悪いことを報告している⁶⁾。さらに Durot らは形質転換を起こした患者において、WM 発症から5年以上の経過や LDH の上昇は独立した予後因子であると報告した⁷⁾。

現在、形質転換を起こした症例に対しての造血幹細胞移植の有用性は示唆されているが、化学療法においては現状では de novo の DLBCL と同様に R-CHOP 療法や R-EPOCH 療法が選択されている。本症例も、DLBCL に対して R-CHOP 療法を選択し、劇的な臨床症状の改善を認めた。一方で、本症例は治療終了後も IgM の値は高値遷延しており、WM については R-CHOP 療法は効果不十分であったと考えている。

近年欧米ではブルトン型チロシンキナーゼ (Bruton's tyrosine kinase : BTK) 阻害剤である ibrutinib が未治療 WM 患者に対して承認されており、最近の報告では rituximab と ibrutinib の併用により MYD88^{L265P} 変異を有しかつ CXCR4^{WHIM} 変異を有する患者においても高い奏効率が示されている⁸⁾。本邦では第2世代 BTK 阻害剤である tirabrutinib に加え、2022年12月には ibrutinib も認可された。本症例は現時点では無症状であるが、症状増悪時に可能な治療方針検討も含め、今後の注意深い観察が必要と考える。

結 語

WM を背景に DLBCL を発症した症例を経験した。WM は稀ではあるが DLBCL を発症することは知られており、経過から原病の増悪を積極的に疑わない場合は、積極的に遺伝子解析を含めた病理学的検査を実施すべきと考える。

引 用 文 献

- 1) Castillo JJ, Gustine J, Meid K, et al : Histological transformation to diffuse large B-cell lymphoma in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2016 ; 91(10) : 1032-1035.
- 2) Castillo JJ, Olszewski AJ, Hunter ZR, et al : Incidence of secondary malignancies among patients with Waldenström macroglobulinemia : an analysis of the SEER database. *Cancer* 2015 ; 121 : 2230-2236.
- 3) Owen RG, Bynoe AG, Varghese A, et al : Heterogeneity of histological transformation events in waldenström's macroglobulinemia (WM) and related disorders. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011 ; 11 : 176-179.
- 4) Lin P, Mansoor A, Bueso-Ramos C, et al : Diffuse large B-cell lymphoma occurring in patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. *Clinicopathologic features of 12 cases. Am J Clin Pathol* 2003 ; 120 : 246-253.
- 5) Zanwar S, Abeykoon JP, Durot E, et al : Impact of MYD88L265P mutation status on histological transformation of Waldenström Macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2020 ; 95(3) : 274-281.
- 6) Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, et al : Survival outcomes of secondary cancers in patients with Waldenström macroglobulinemia : An analysis of the SEER database. *Am J Hematol* 2015 ; 90(8) : 696-701.
- 7) Durot E, Tomowiak C, Michallet AS, et al : Transformed Waldenström macroglobulinaemia : clinical presentation and outcome. A multi-institutional retrospective study of 77 cases from the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Br J Haematol* 2017 ; 179(3) : 439-448.
- 8) Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al : Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia : Final Analysis From the Randomized Phase III iNNOVATE Study. *J Clin Oncol* 2022 ; 40(1) : 52-62.

Abstract

A Case of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Transformed from Waldenström Macroglobulinemia

Megumi Shikano, Takehiro Okuda, Yuta Inoue, Rina Nakayama, Naoki Tamura, Akifumi Oba,
Yoshihito Horisawa, Masashi Matsui, Yasuko Miyahara and Mitsuru Itoh

Department of Hematology, Kyoto City Hospital

An 85-year-old man, who had been diagnosed with Waldenström macroglobulinemia (WM) 15 years ago and followed closely without treatment, complained of anasarca. CT scan showed systemic lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, left anterior thoracic cutaneous tumor, pleural effusion, and ascites. PET/CT imaging revealed FDG accumulation at the same regions. We diagnosed transformation from WM to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by his right supraclavicular lymph node biopsy. After R-CHOP therapy, lymphadenopathy and other symptoms have improved. R-CHOP therapy is also the standard treatment for transformed WM patients, but the prognosis is worse than de novo DLBCL. Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors have been reported to be effective for *MYD88*^{L265P} mutation-positive cases. When transformation is suspected, pathological examinations including genetic analysis should be performed aggressively.

(J Kyoto City Hosp 2022; 42:4-9)

Key words: Waldenström's macroglobulinemia (WM), Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), R-CHOP therapy