

MALT リンパ腫に合併したクリオグロブリン血管炎・膜性増殖性糸球体腎炎に対しリツキシマブ投与を行い寛解しえた 1 例

秋山 健一*¹ 板橋美津世*¹ 潮平俊治*¹ 鶴田悠木*¹
 清水 阿里*¹ 神山理明*¹ 石原美和*² 大坪 茂*²
 武井 卓*¹ 種田積子*³ 本田一穂*³ 新田孝作*¹

Successful rituximab therapy for MALT lymphoma complicating cryoglobulinemic glomerulonephritis

Kenichi AKIYAMA *¹, Mitsuyo ITABASHI *¹, Shunji SHIOHIRA *¹, Yuki TSURUTA *¹,
 Ari SHIMIZU *¹, Michiaki KAMIYAMA *¹, Miwa ISHIHARA *², Shigeru OTSUBO *², Takashi TAKEI *¹,
 Sekiko TANEDA *³, Kazuho HONDA *³, and Kosaku NITTA *¹

*¹Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University,

*²Department of Medicine, Sangenjaya Hospital,

*³Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

要 旨

膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis : MPGN)は、無治療であれば10年で約半数が末期腎不全に至る予後不良な疾患である。原発性は比較的稀であり、成人ではC型肝炎に続発するものが多いが、クリオグロブリン血症や悪性リンパ腫などの悪性腫瘍に続発するものもある。治療は副腎皮質ステロイド薬が中心であるが、続発性の場合、原疾患の治療が重要となる。今回われわれは、MALTリンパ腫(粘膜関連リンパ組織リンパ腫:mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)の再燃とともに、クリオグロブリン血症を呈し、ネフローゼ症候群を伴うMPGNを発症した症例を経験した。症例は66歳、女性。22年前よりMALTリンパ腫を認め、化学療法の既往がある。今回、頸部へのMALTリンパ腫の再燃後にネフローゼ症候群を発症し、腎生検所見では、クリオグロブリン血管炎、MPGN、MALTリンパ腫の間質への浸潤も認められた。再燃したMALTリンパ腫であり、寛解導入は困難であると考え、リツキシマブ、少量副腎皮質ステロイド薬、血漿交換療法を施行したところ、ネフローゼ症候群は完全寛解した。MALTリンパ腫にMPGNが発症した報告は過去に散見されるが、本症例のようにクリオグロブリン血症かつMALTリンパ腫の浸潤がみられた報告は少なく、治療においてもリツキシマブ、少量プレドニゾロン、血漿交換にてネフローゼ症候群が寛解しており、文献的考察を加え報告する。

We report a case of nephrotic syndrome associated with MALT lymphoma. The patient was a 66-year-old woman who had a 21-year history of MALT lymphoma. She was admitted to our hospital for the evaluation of systemic edema and purpura during two months. Urinary protein excretion was quantified at 3.3 g/24h. Serum creatinine was elevated to 1.63 mg/dL. An immunoserological investigation showed the presence of IgM-kappa type monoclonal cryoglobulin accompanied by a decreased serum complement level. HCV infection was negative. A renal biopsy specimen revealed membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) with cryoglobulin deposition and focal atypical lymphoid cells infiltration in the renal interstitium. Immunoperoxidase staining

of the atypical lymphoid cell population was positive for CD20 and CD79. Combined therapy with prednisolone, plasma exchange and rituximab was commenced. Her proteinuria disappeared and renal function improved after rituximab therapy. In our case, nephrotic syndrome due to cryoglobulinemic glomerulonephritis was successfully treated mainly by rituximab.

Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 713-718.

Key words : MALT lymphoma, membranoproliferative glomerulonephritis, cryoglobulin, rituximab

緒 言

クリオグロブリン血症性血管炎はクリオグロブリン血症の 50~60%にみられ, Chapel Hill 分類では, 小動脈血管, 特に糸球体毛細血管, 細動脈, 小静脈が侵される。腎外症状として, 下腿に好発する紫斑, 潰瘍, 関節痛, 多発性神経炎などがある。腎臓には免疫複合体沈着型腎炎と細動脈炎を起こし, その 80%が膜性増殖性腎炎の形態をとる。クリオグロブリン血症性糸球体腎炎の特徴は, 1) 主として単球, 多核球の浸潤による管内増殖性変化, 2) 管腔内血栓と呼ばれる非結晶性, 好エオジン性, PAS 陽性, Congo red 陰性の塊状沈着物, 3) 糸球体基底膜の double contour, とされる。治療としては, クリオグロブリンの構成成分である免疫グロブリンの産生を抑制する副腎皮質ステロイド薬やシクロスポリンなどによる免疫抑制療法が用いられる。本症例は 22 年にわたる MALT リンパ腫に合併し, 腎生検にて MPGN を呈した。原疾患のコントロールとクリオグロブリン血管炎の抑制のため, リツキシマブを使用したところ奏効した。MALT リンパ腫に合併したネフローゼ症候群に関する文献は少なく, 特に再燃例に合併した腎症の治療選択には難渋する。本症例は, 腎間質への MALT リンパ腫の浸潤を伴い, リツキシマブおよび少量の副腎皮質ステロイド薬, 血漿交換にてネフローゼ症候群が寛解しえた貴重な 1 例であり, 文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 66 歳, 女性

主 訴 : 浮腫

既往歴 : 30 歳 ; 子宮筋腫

家族歴 : 父 ; 脳梗塞, 母 ; 糖尿病

現病歴 : 22 年前に両側鼠径リンパ節の腫大を認め, リンパ節生検にて MALT リンパ腫と診断され, COP (cyclophosphamide, oncovin, prednisone) 療法および放射線療法が施行され寛解が維持されていた。6 年前右腋窩リンパ節に再発したが, CHOP (cyclophosphamide, hydroxydaunomycin,

oncovin, prednisone) 療法および放射線療法を施行し寛解が得られた。2 年前の 8 月, PET-CT にて右頸部リンパ節および両側口蓋扁桃に集積を認め, 同部位の生検にて MALT リンパ腫の再発と診断された。本人の希望にて化学療法は施行せず局所への放射線療法 (4 Gy) のみ施行し, 治療後の PET-CT にて同部位の集積は消失したが, 可溶性 IL-2 レセプターは放射線治療後も 1,020 U/mL (145~519) と正常化はしなかった。2009 年 5 月, 検診にて初めて蛋白尿を指摘され, 7 月頃より蛋白尿 2~3 g/日と増加し全身浮腫が出現した。また, 腎機能に関しても血清クレアチニン (Cre) が 7 月 0.8 mg/dL → 8 月 1.4 mg/dL と悪化を認めたため, 精査加療目的にて同年 8 月当科入院となった。

入院時現症 : 身長 147.5 cm, 体重 56.4 kg, 意識清明, 血圧 120/68 mmHg, 脈拍 109/分整, 体温 36.7°C, 呼吸 16/分整。眼瞼浮腫あり, 眼瞼結膜に貧血あり, 口腔内舌咽頭や扁桃に異常なし, 表在リンパ節触知せず, 心雑音聴取せず, 肺野清, 腹部は膨隆し波動あり, 両側下腿に著明な浮腫あり, 下腿に紫斑散在, 神経学的所見に異常なし

入院時検査所見 (Table) : 蛋白尿は 3.5 g/日, 総蛋白 4.2 g/dL, アルブミン 2.3 g/dL と低蛋白血症を認めネフローゼ症候群を呈していた。尿沈渣では赤血球 30~49/HPF と顕微鏡的血尿を認め, 腎機能は尿素窒素 34.5 mg/dL, Cre 1.63 mg/dL であり, CCr 32.8 mL/min と低下していた。血液生化学で白血球数 10,060/ μ L (Neut 91.9%), CRP 11.13 mg/dL と炎症反応上昇を認めた。血中クリオグロブリンが弱陽性であり, CH50 \leq 14.0 U/mL, C3 86.3 mg/dL, C4 1.5 mg/dL と低補体血症を認めた。IgG 198 mg/dL, IgM 126 mg/dL, IgA 298 mg/dL と低 γ グロブリン血症を認めた。免疫電気泳動検査では, 血中 IgM- κ が陽性であったが, 尿中 M 蛋白は陰性であった。急速な腎機能障害を認めたが, MPO-ANCA, PR3-ANCA はともに陰性, 抗糸球体基底膜抗体, ほか各種膠原病関連検査は陰性であった。可溶性 IL-2 レセプターは 1,660 U/mL と高値であった。

胸部 X 線所見 : 心胸郭比 62%, 両側胸水中等量貯留, 肺野に明らかな異常なし

ガリウムシンチグラフィ所見 : 異常高集積なし

Table. Laboratory findings on admission

Urine		Chemistry		Ca	8.4 mg/dL
Protein	(2+)	TP	4.2 g/dL	P	5.7 mg/dL
Occult blood	(+)	Alb	2.3 g/dL	T-cho	219 mg/dL
RBC	30~49/HPF	T-bil	0.3 mg/dL	TG	152 mg/dL
WBC	10~19/HPF	AST	15 U/L	CRP	11.13 mg/dL
Protein	3.5 g/day	ALT	12 U/L	Serology	
NAG	21.1 U/L	LDH	196 U/L	IgG	198 mg/dL
β_2 MG	100 μ g/L	ALP	246 U/L	IgM	126 mg/dL
CCr	32.8 mL/min	γ -GTP	17 U/L	IgA	298 mg/dL
S. I	0.02	Amy	49 U/L	CH50	\leq 14.0 U/mL
Blood		CK	59 U/L	C3	86.3 mg/dL
WBC	10,060/ μ L	BUN	34.5 mg/dL	C4	1.5 mg/dL
Neut	91.9 %	Cre	1.63 mg/dL	C1q	\leq 1.5 μ g/mL
RBC	2.69×10^6 / μ L	UA	10.0 mg/dL	RF	687 U/mL
Hb	8.0 g/dL	Na	127 mEq/L	Others	
Ht	23.0 %	K	4.5 mEq/L	sIL-2R	1,660 U/mL
Pit	23.4×10^4 / μ L	Cl	98 mEq/L		

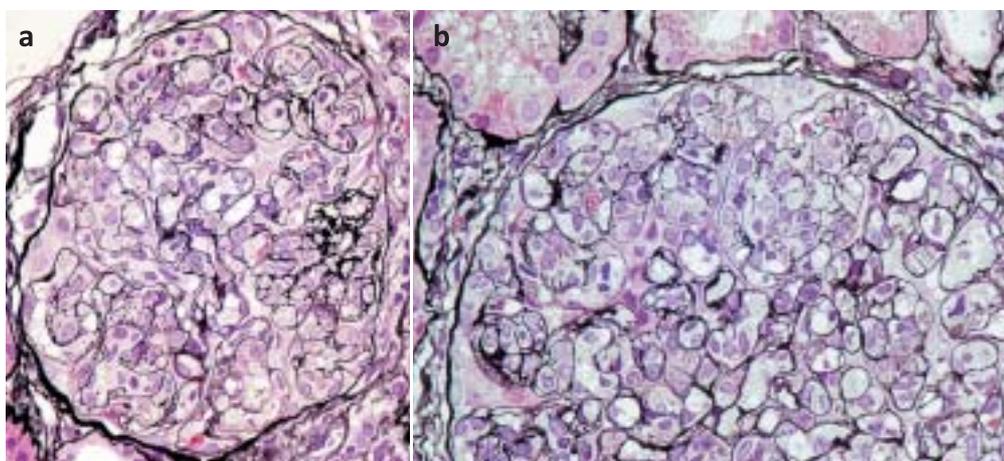


Fig. 1. Light microscopic findings of renal biopsy

a : Periodic acid silver methenamine ($\times 200$), b : Periodic acid silver methenamine ($\times 240$)

腎生検所見：採取糸球体 9 個，完全硬化，半月体，ボウマン嚢との癒着糸球体なし。糸球体は腫大し分葉状を呈し，係蹄内腔には内皮細胞が腫大・増生し，マクrofアージやリンパ球が浸潤・うっ滞していた。基底膜は mesangial interposition や二重化が目立ち，メサンギウム細胞の増生を軽度に認め，MPGN の所見であった (Fig. 1)。また，間質には小葉間動脈周囲間質に巣状に B 細胞主体の小型リンパ球浸潤を認め，CD20，CD79a 陽性であった (Fig. 2)。腎間質への浸潤リンパ球は口蓋扁桃への浸潤リンパ球と同様の染色パターン (CD20 陽性， κ 陽性， λ 陰性) を呈していることから，再発した MALT リンパ腫の浸潤と考えられた。尿細管の萎縮や間質の線維化は皮質領域の 10 % 以下であった。小葉間動脈硬化は高度，細動脈硬化は軽度であり，

1 カ所で細動脈壁にフィブリノイド壊死と炎症細胞浸潤，核破砕物を認め，クリオグロブリン血管炎の所見であった (Fig. 3)。蛍光抗体法では IgM，C3 がメサンギウム，係蹄壁に陽性であった。電子顕微鏡所見にて内皮下に多量の沈着物を認め，さらに微細な管状構造が見られ，MPGN type 1 およびクリオグロブリンと診断した (Fig. 4)。

入院後経過 (Fig. 5)：入院時，顕微鏡的血尿を伴うネフローゼ症候群を呈し，クリオグロブリン弱陽性，低補体血症より，ネフローゼ症候群の原因として MALT リンパ腫に合併した MPGN が疑われた。入院後，フロセミド投与にて浮腫は軽減し，炎症反応上昇に関しては，抗生物質投与と γ グロブリン製剤の投与にて改善した後，経皮的腎生検を施行した。腎生検の結果，クリオグロブリンによる糸球体

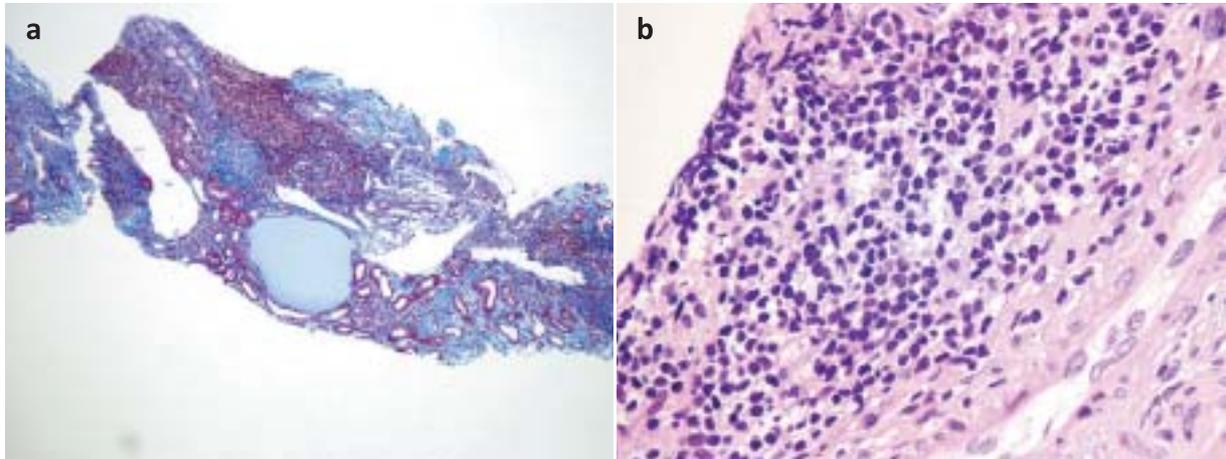


Fig. 2. Light microscopic findings of renal biopsy

Monomorphic infiltrate of small lymphoid cells was present in the interstitium.

a : Masson-Trichrome (×10), b : Hematoxylin-Eosin (×200)

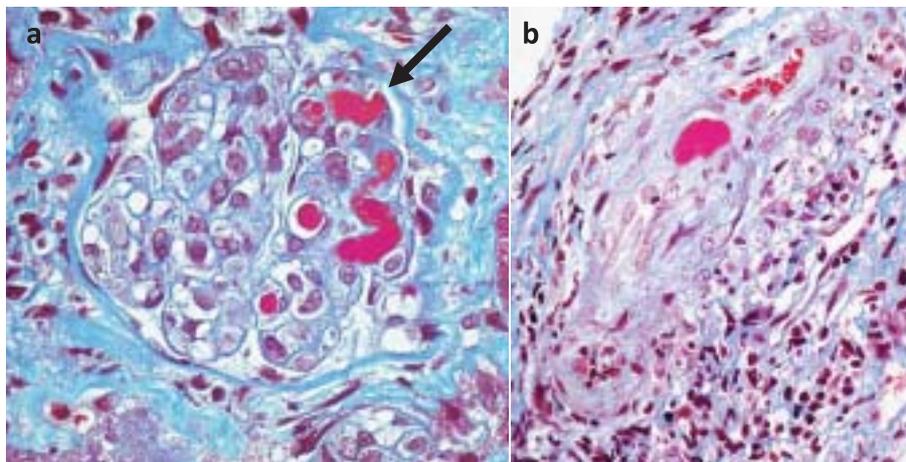


Fig. 3. Light microscopic findings of renal biopsy

a : Glomerular capillaries filled with thrombi containing cryoglobulins (Masson-Trichrome, ×10)

b : Leukocytoclastic vasculitis (Masson-Trichrome, ×10)

炎、血管炎および MALT リンパ腫の腎間質への直接浸潤の所見であった。ネフローゼ症候群の原因は主に MPGN 型のクリオグロブリン糸球体炎と考えられた。低 γ グロブリン血症を認め、MALT リンパ腫に対する強力な化学療法の施行は困難と考え、続発した MPGN およびクリオグロブリン血症に対し第 60 病日より血漿交換 (FFP40 単位置換) を連日計 3 回施行し、プレドニゾロン 20 mg/日を開始した。その後もネフローゼ症候群が持続したため、第 72 病日リツキシマブ 500 mg を投与した。その後徐々に蛋白尿が減少し、間欠的にみられていた紫斑が消失した。第 118 病日さらに 2 回目のリツキシマブ 500 mg 投与を行い、第 150 病日 (2010 年 1 月) に蛋白尿陰性化しネフローゼ症候群は寛解した。2010 年 3 月頃より腎機能は徐々に改善し Cre

0.8~0.9 mg/dL となり、蛋白尿はその後も寛解を維持している。治療後、可溶性 IL-2 レセプターは 326 U/mL と正常化したが、クリオグロブリンは弱陽性が持続した。

考 察

MALT リンパ腫は消化管・呼吸器などの粘膜関連リンパ組織 (mucosa-associated lymphoid tissue : MALT) より発生する B 細胞性リンパ腫である。非ホジキンリンパ腫の 8% を占め、発症年齢の中央値は 61 歳で、男女比 1 : 1.2 である。低悪性度リンパ腫に分類され緩徐進行性であるが、化学療法への反応性は悪いといわれている。総じて予後は良好であり、5 年生存率は約 75% とされる。再燃した MALT

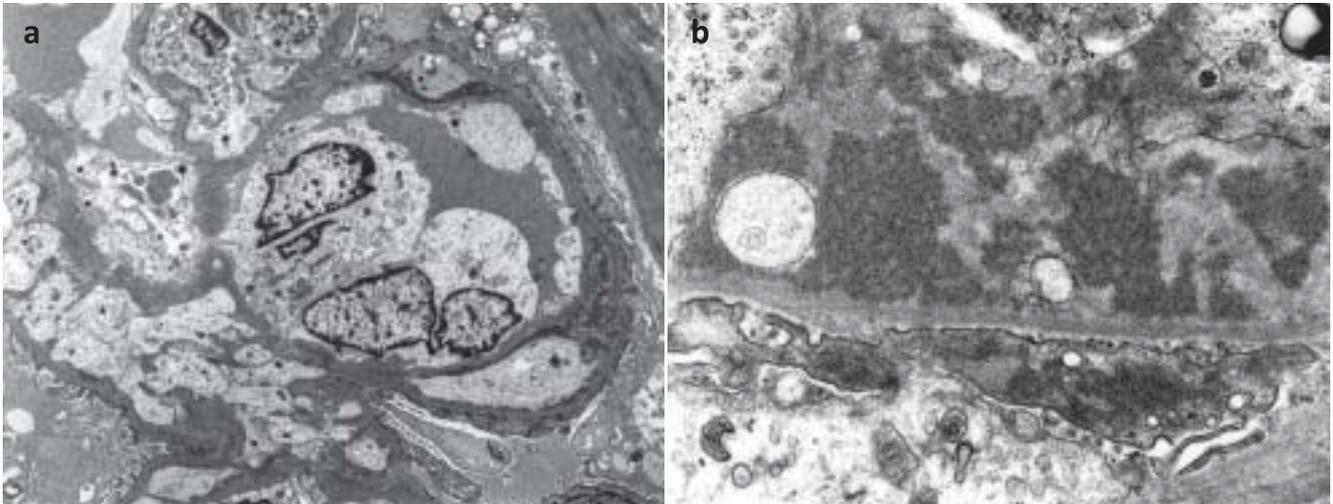


Fig. 4. Electron microscopy

a : MPGN type 1, subendothelial deposits (×12,500)

b : Classic curved microtubular aggregates typical of cryoglobulin deposits are seen in the subendothelial zone (×25,000)

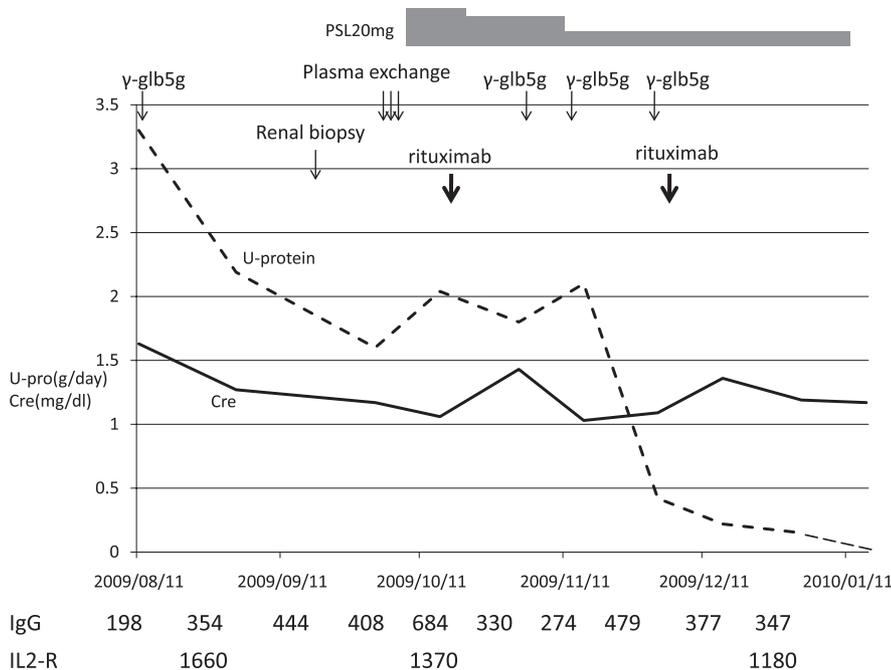


Fig. 5. Clinical course

リンパ腫の治療としては、高齢者の場合、リンパ腫自体が致死的となる可能性は低いことから、化学療法は治療毒性との兼ね合いを考慮する必要がある。近年、リツキシマブ単独治療などの報告例もあるがまとまった報告はない¹⁾。本例では 22 年にわたる MALT リンパ腫の経過があり、リンパ節に再発するたびに化学療法を行い寛解に至っていたが、2 年前、扁桃への再発時には本人の希望もあり化学療法は施行せず、局所の放射線療法のみで経過観察されていた。この頃より蛋白尿が出現しており、リンパ腫と腎病変

の関与が考えられていた。リンパ腫に合併する腎病変の機序としては、①リンパ腫の直接浸潤(腎への浸潤, 尿路閉塞), ②間接的な影響(糸球体腎炎, パラプロテイン血症, クリオグロブリン血症), ③治療による腫瘍崩壊症候群, 薬剤, 感染による影響があげられる²⁾。本例では腹部 CT などにて器質的異常はなく, PET-CT やガリウムシンチにて腎臓への集積は認めなかったが, 腎生検にて間質へのリンパ腫の浸潤が証明された。MALT リンパ腫は他のリンパ腫に比べ, PET やガリウムシンチにて集積しにくいとされており, 本例もその所見であった。また, 血清クリオグロブリンが弱陽性であり, 腎生検では毛細血管内のエオジン好性 PAS 陽性の血栓, 小さい中等大の血管に血管炎の所見を認め, 電顕では糸球体基底膜内皮下や毛細血管内に沈着物を認め, これは高倍率にて長さ 100~180 nm, 幅 40 nm 前後の細線維状構造物を認め, クリオグロブリンと考えられた^{3,4)}。

血液疾患に合併した腎病変の解析として, Da'as N らによる 700 例の非ホジキンリンパ腫(NHL)およびリンパ球性白血病に合併した腎病変の後ろ向き解析がある。その報告によると, 腎への直接浸潤を認めたのは 5 例と稀であったが, NHL のうち糸球体腎炎を呈したのは 37 例であった。MPGN, 微小変化型ネフローゼ症候群, 膜性腎症など種々

の腎炎が数例ずつ認められているが、特定の腎炎が好発しているという傾向はなかったと報告している²⁾。MALT リンパ腫による腎合併症としては数例の症例報告がある。Stokes らは MALT リンパ腫に MPGN を呈した 2 例を報告しており、2 例ともクリオグロブリンは陰性であった。治療に関しては副腎皮質ステロイド薬を使用したとしているが、治療効果は追跡できなかったとしている⁵⁾。Bartel らは、低悪性度 B 細胞リンパ腫の経過中にネフローゼ症候群と腎機能の増悪を認め、腎生検にて MPGN と間質へのリンパ腫の浸潤を認めた 1 例を報告している⁶⁾。リンパ腫は低悪性度で化学療法の適応がなかったが、MPGN の治療のために COP(cyclophosphamide, vincristine, prednisone)を施行したが無効であり、リツキシマブと bendamustine を投与したところ速やかに MPGN が改善したと報告している。この症例においてもクリオグロブリンは陰性であった。一方 Almekhi らは、*Helicobacter pylori* 感染に合併した胃 MALT リンパ腫にクリオグロブリン血症を合併し、腎生検にて MPGN を呈した症例を報告している。リツキシマブおよび *Helicobacter pylori* 菌の除菌療法を施行したが透析へ移行したとされる⁷⁾。これらの文献において、リンパ腫と MPGN の発症時期はほぼ同時であり、本例のように長期経過を経て初めて腎症を発症している症例はない。本例では、2 年前に再燃した際にリンパ腫が形質転換し、クリオグロブリンを産生し初めて腎症をきたしたものと推察される。MALT リンパ腫に合併した MPGN に対する至適治療は確立されておらず、今後の症例の蓄積と詳細な検討を要する。

B 細胞性リンパ腫に続発するクリオグロブリン血症は、しばしば IgMκ 陽性となり II 型クリオグロブリン血症を呈する。クリオグロブリン血管炎の治療としては、副腎皮質ステロイド薬、シクロホスファミド、アザチオプリン、血漿交換、クリオフィルトレーションの報告がある。HCV 感染に合併した場合でも、クリオグロブリン沈着が高度であった場合には抗ウイルス療法に加え、D'Amico らはメチルプレドニソール療法を含む副腎皮質ステロイド薬投与、血漿交換、シクロホスファミドの併用を推奨している⁸⁾。また近年、リツキシマブによる寛解例の報告が散見される⁹⁾。本症例では、血漿交換療法および副腎皮質ステロイド薬開始後もクリオグロブリンは弱陽性であり、蛋白尿、腎機能ともに改善は認めなかった。リツキシマブ投与 1 カ月後より著明な蛋白減少効果を認めており、リツキシマブ投与が奏効したと考えられた。腎機能に関しては、2 回目のリツキシマブ投与 2 カ月後より徐々に改善し血清 Cre 0.8~0.9 mg/dL 前後で経過している。腎機能障害の主

因は不明であるが、緩やかな改善を認めたことから、リンパ腫の浸潤が改善したことにより、腎機能が回復した可能性が考えられた。

MALT リンパ腫の悪性度は低いが、再燃例に関する確立した治療法はなく、年齢や腫瘍細胞の染色性と併せて治療選択を行う必要がある。本例では、22 年の MALT リンパ腫の経過があるため、二次的なクリオグロブリン血症、MPGN に治療の主眼を置き、リツキシマブ、低用量プレドニゾロン、血漿交換を行ったところ、MPGN は寛解し、紫斑などの血管炎所見も消失し良好な経過が得られた。希少な症例であり今後も慎重に経過を観察する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Nückel H, Meller D, Steuhl KP, Dührsen U. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in relapsed MALT lymphoma of the conjunctiva. *Eur J Haematol* 2004 ; 73 : 258-262.
2. Da'as N, Polliack A, Cohen Y, Amir G, Darmon D, Kleinman Y, Goldfarb AW, Ben-Yehuda D. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia : a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol* 2001 ; 67 : 158-164.
3. 飯田博行, 岩田恭宜, 山田裕治. クリオグロブリン血症. *内科* 2004 ; 94 : 115-118.
4. Herrera GA, Picken MM. Cryoglobulinemic nephropathy. In : Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Fred G, Silva FG (eds). *Heptinstall's Pathology of the kidney*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkin, s, 2006 : 896-900.
5. Stokes MB, Wood B, Alpers CE. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with low-grade B cell lymphoma presenting in the kidney. *Clin Nephrol* 2002 ; 57 : 303-309.
6. Bartel C, Obermuller N, Rummel MJ, Geiger H, Hauser IA. Remission of a B cell CLL-associated membranoproliferative glomerulonephritis Type I with rituximab and bendamustine. *Clin Nephrol* 2008 ; 69 : 285-259.
7. Almekhi A, Fields TA. Cryoglobulinemic glomerulopathy complicating *Helicobacter pylori*-associated gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 770-774.
8. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection : cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 650-671.
9. Matignon M, Cacoub P, Colombat M, Saadoun D, Brocheriou I, Mougenot B, Roudot-Thoraval F, Vanhille P, Moranne O, Hachulla E, Hatron PY, Fermand JP, Fakhouri F, Ronco P, Plaisier E, Grimbert P. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection. *Medicine* 2009 ; 88 : 341-348.