

## 症 例

## 肺原発悪性リンパ腫の 3 症例

櫻庭 幹 大貫 恭正 前 昌宏 吉田 珠子 新田 澄郎

**要旨：**肺原発悪性リンパ腫は、比較的まれな疾患であり、BALT 由来のリンパ腫である。3 症例を経験したので報告する。症例 1：51 歳男性。甲状腺癌術後の右 S9 に腫瘤影を指摘された。右下葉切除術を施行し、Marginal zone B-cell lymphoma と診断された。免疫染色にて IgM が陽性を示した。症例 2：55 歳男性。肺炎治療後、両側肺に多発結節影が認められ、胸腔鏡肺生検術を施行した。Marginal zone B-cell lymphoma と診断され、免疫グロブリン遺伝子再構成が認められた。術後化学療法を施行。症例 3：60 歳男性。検診時の胸部 X 線写真腫瘤影を指摘された。右上中葉切除術を施行し、ホジキン病と診断された。術後化学療法を施行し、再発なく経過している。肺悪性リンパ腫は、術前診断困難なため腫瘍切除により確定診断を得る必要がある。単発例は切除により予後が期待できるため肺葉切除が一般的であり、散在性の症例は全身的化学療法が必要と思われる。

**キーワード：**悪性リンパ腫，肺

Malignant lymphoma, Lung

## はじめに

今回われわれは、胸部異常影で発見された肺原発悪性リンパ腫の 3 症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例 1：51 歳，男性。1997 年 2 月に甲状腺髄様癌に



Fig. 1 Chest X-ray showing an unclear mass in the right lower field.

〒162 8666 東京都新宿区河田町 8 1  
東京女子医科大学第 1 外科

(受付日平成 12 年 2 月 29 日)

て甲状腺左葉切除術が施行されている。外来通院中に胸部 X 線写真にて異常影を指摘され 1998 年 7 月 1 日当科入院となった。身体所見においては、表在リンパ節は触知されず、胸部理学所見上特記すべき異常は認められなかった。血液検査においても異常を認めず、腫瘍マーカーも正常範囲内であった。胸部 X 線写真では、右下肺野縦隔よりに血管影と重なる境界不明瞭な淡い腫瘤影を認めた (Fig. 1)。胸部 CT では、右 S9 10 に bronchovascular bundle に沿って約 4cm 大の腫瘤影が認められた。(Fig. 2)。気管支鏡検査では細胞診 class II。術前は甲状腺癌の転移を疑い、1998 年 7 月 10 日手術を施行した。後側方切開にて開胸すると胸水を少量認めたが、腫瘍の



Fig. 2 Chest CT shows the mass located in right S9 10

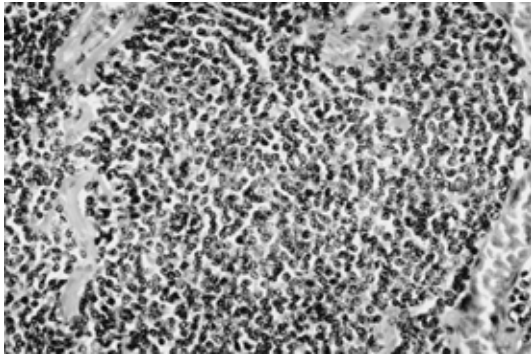


Fig. 3 Microscopic appearance of the resected tumor showing infiltration of small lymphoid cells. (H.E. x 100)



Fig. 4 Chest X-ray demonstrating infiltration shadows in both lower fields.

胸膜表面への浸潤も認められず縦隔リンパ節の腫大も認められなかった。右下葉切除術と分岐下リンパ節サンプリングを施行した。病理学的には、腫瘍は胸膜直下 S9 10 に存在し 4.2×4.0×4.0cm 大で弾性硬であった。組織学的には、小型のリンパ球が気管支及び血管周囲を中心に瀰漫性に増殖しており (Fig. 3), 免疫染色では L 26 陽性, LN 1 陰性, LN 2 陽性, Immunoglobulin light chain は κ 鎖が弱陽性を示し, heavy chain では, IgM が陽性を示したことから, Marginal zone B-cell lymphoma と診断した。葉間, 分岐下リンパ節には転移を認めなかった。術後 13 カ月の現在再発なく経過中である。

症例 2: 55 歳, 男性。1998 年 5 月中旬頃から咳嗽, 左胸痛出現し前医受診。肺炎と診断され入院, 抗生剤治療を行うも胸部 X 線写真にて陰影が残存するため精査加療目的にて 1998 年 7 月 25 日に当科入院となる。身体所見においては, 表在リンパ節は触知されず, 胸部理学所見上軽度の湿性ラ音を両側にて聴取した。血液検査で

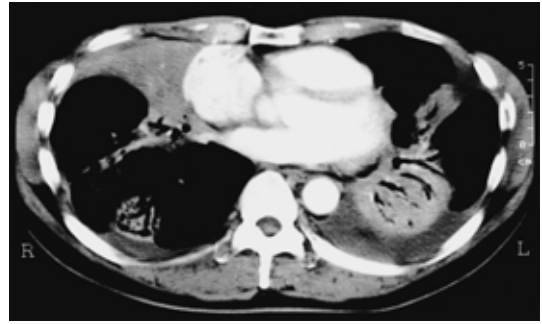


Fig. 5 Chest CT showing bilateral pleural effusion, one mass located in the left S10 with airbronchogram signs and another in right S9. The tumor is occupied the right middle lobe.

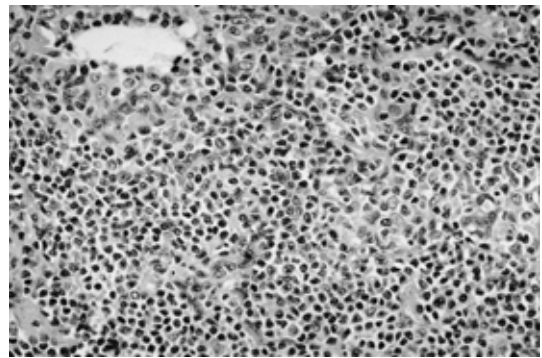


Fig. 6 Microscopic findings of resected tumor, showing infiltration of small lymphocytes and a few histiocytes. (H.E. x 100)

は, 炎症反応は認められなかった。胸部 X 線写真にて両側中下肺野に陰影を認めた (Fig. 4)。胸部 CT では両側胸水を認め, 両側下葉に airbronchogram を伴う腫瘍を認めた。また, 右中葉も腫瘍に占められていた (Fig. 5)。気管支鏡検査では BAL にて N/C 比の高い異型細胞を多数認めた。術前悪性リンパ腫を疑ったが, 確定診断に至らないため, 1998 年 8 月 3 日に胸腔鏡下に左肺部分切除術を施行した。病理組織学的検査では, 基本の肺構造を残しながら気腔を埋めるように小型のリンパ球が瀰漫性に増殖しており, その中には組織球の混在も認められた (Fig. 6)。免疫染色では, L 26 陽性, LN1 陰性, LN2 陽性, CD5 陰性を示したことから Marginal zone B-cell lymphoma と診断した。腫瘍内リンパ球の遺伝子再構成を見てみると, TCR $\beta$ 1 では認められず IG (H)JH で認められた (Fig. 7)。また, リンパ球表面マーカーでは CD19, CD20, CD22, κ 鎖が上昇していた (Table 1)。術後化学療法 (CVP) 6 クール施行し, 術後 12 カ月の現在外来通院中である。

症例 3: 60 歳, 男性。1998 年 9 月の検診にて胸部 X

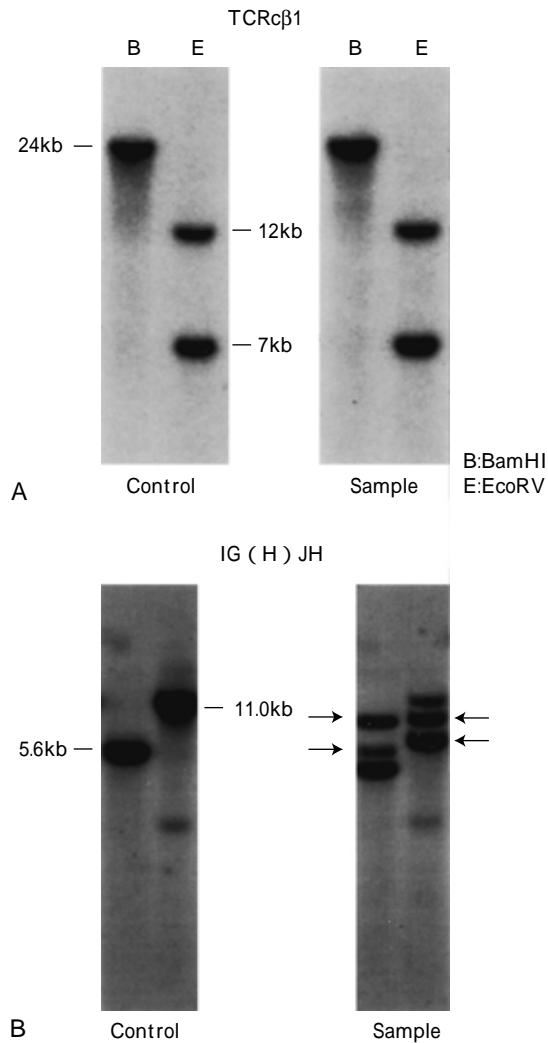


Fig. 7 Gene analysis. A) T-cell receptor  $\beta$  chain gene is not rearranged. B) B-cell immunoglobulin heavy chain gene is rearranged.

線写真で異常影を指摘され1998年10月24日に当科入院となった。身体所見においては、表在リンパ節は触知されず、胸部理学所見上特記すべき異常は認められなかった。血液検査においても異常を認めず、腫瘍マーカーも正常範囲内であった。胸部X線写真では、右肺門部に境界明瞭な腫瘤影を認めた (Fig. 8)。胸部CTでは、上行大動脈に近接しており、右S3中心でS5に一部浸潤が認められる境界明瞭で内部に囊胞様の造影されない低吸収域が認められた (Fig. 9)。気管支鏡検査では、BALで大型の核を持つ異型細胞が認められた。1998年10月27日に手術を施行した。腫瘍は上葉を中心とし、一部中葉、心嚢に浸潤していた。縦隔胸膜と接していたが明らかな縦隔への浸潤像は認められなかったため、右上中葉切除心嚢合併切除、縦隔リンパ節郭清を施行した。病理学的検査では、腫瘍は一部壊死に陥り膿瘍形成を示し

Table 1 Analysis of lymphocyte surface marker in the tumor

	%
CD2	12.5
CD3	11.5
CD4	7.6
CD5	12.0
CD8	7.8
CD10	0.2
CD19	88.7
CD20	87.1
CD22	83.3
CD23	0.5
K-chain	88.2
L-chain	3.6
CD25	17.7
CD30	17.7
CD56	0.3



Fig. 8 Chest X-ray shows a mass shadow in the right hilum.

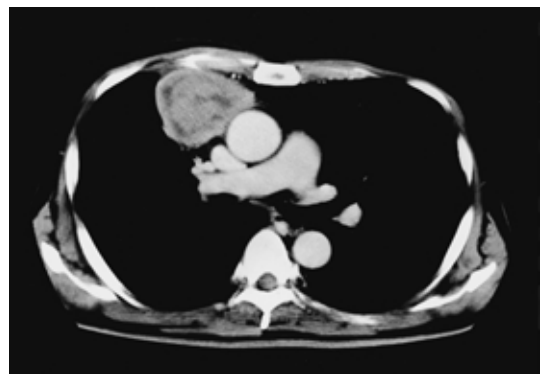


Fig. 9 Chest CT shows an inhomogenous mass located in right S3



Fig. 10 a) shows the resected lung. In b) the mass occupies the right upper lobe.

ていた (Fig. 10). 組織学的には, lacunar cell を認め (Fig. 11), #1, #4 リンパ節に転移を認めた. 免疫染色において CD30 陽性, L 26 陰性, UCHL 1 陰性を示したことから Hodgkin's disease, nodular sclerosis type と診断した. 術後化学療法 (ABVD) を施行し, 術後 10 カ月の現在再発なく経過中である.

3 症例とも肺にのみ病変が存在し, 診断確定後 3 カ月以上肺以外の病変の出現が認められなかったことから, Saltzstein の診断基準<sup>1)</sup>により肺原発悪性リンパ腫と診断した.

## 考 察

肺悪性リンパ腫の発生頻度は少なく, 非ホジキン悪性リンパ腫のうち肺原発は 0.34%<sup>2)</sup>, 節外悪性リンパ腫のそれでは 3.6%<sup>3)</sup>と報告されている. 本邦では最近, 伊豫田ら<sup>4)</sup>がまとめた 53 例が報告されている.

肺悪性リンパ腫の診断的根拠となる条件は種々の研究者により報告されている. Saltzstein<sup>1)</sup>は, 1) 腫瘍細胞が肺または所属リンパ節に初発し, 2) 診断後少なくとも 3 カ月間は他の部位に属していないことを挙げている.

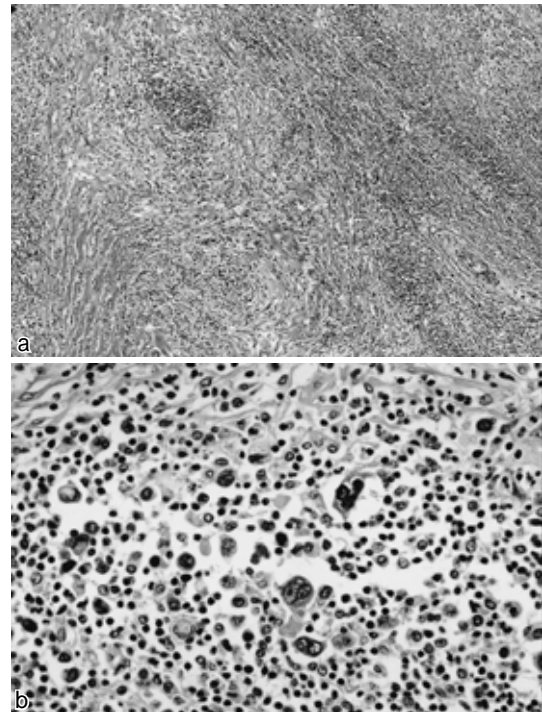


Fig. 11 a) Microscopic findings of resected tumor showing nodular pattern. (H.E. x 40) b) Microscopic findings of resected tumor showing lacunar cells. (H.E. x 100)

Koss ら<sup>5)</sup>は, 1) 病変が胸膜を含む肺か, 肺と所属リンパ節に限局し, 2) 縦隔から肺へと浸潤したと思える所見がなく, 3) 悪性リンパ腫の病歴がないこと, 4) 開胸肺生検か肺葉切除例のみの症例に限るとしている. 今回報告した 3 例は上記条件に合致している.

臨床症状は進行すれば咳嗽, 呼吸困難などの症状が出現するがほとんどの場合無症状であり, 検診などの胸部 X 線写真の異常影として発見されることが多い. 胸部 X 線像としては, 結節状の陰影か, 境界不明瞭なしばしば空気気管支像を伴う陰影を呈す. 診断においてはしばしば pseudolymphoma との鑑別が問題となり, mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), 特に肺においては bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) 由来のリンパ腫という概念が生まれるに至り, pseudolymphoma も MALT type の悪性リンパ腫の 1 つとされる傾向にある<sup>6,7)</sup>. 病理学的特徴は, 1) 腫瘍細胞が核にくびれや切れ込みのある胚中心細胞に類似した比較的小型 (中間型 中型) の細胞, すなわち胚中心細胞様細胞の形態を取り, 2) 同腫瘍細胞様が既存の上皮或いは腺管内にときに小集塊を成して浸潤する“リンパ上皮性病変”の形成が見られ, 3) 時に形質細胞への分化を示し, 4) 多くの場合反応性リンパ濾胞が存在し, その外側に腫瘍細胞が瀰漫性に浸潤増殖し, 5) 腫瘍細胞は B 細胞性

(CD5, CD10)とまとめられる<sup>7)</sup>.

最近, 遺伝子解析による鑑別が行われてきている. B細胞ではH鎖遺伝子の再構成を, T細胞ではT細胞抗原受容体遺伝子の再構成を検出することにより, 対象の組織中に単一の遺伝子再構成をもつクローンが存在することが証明でき炎症性か腫瘍性かの鑑別に有用な手段とされてきている<sup>8,9)</sup>. 今回の症例では症例2のみ遺伝子再構成の解析を行っておりH鎖のみの遺伝子再構成が認められた.

予後因子は, 性, 発症年齢, 組織型, 病期, 治療方法とされている<sup>3)</sup>. 女性で, 50歳以上で発生し, 細胞の分化度が高く, 病期I, II期, 肺葉切除例に5年生存率が高い. 特に組織型と予後はよく相関しており, diffuse typeのうち小リンパ球型では5年生存率80~90%. 中~大型細胞からなる低分化型のそれは40%弱とされている<sup>10)</sup>.

治療としては, 術前確定診断が困難なことから確定診断を得るためにも手術療法が選択されるべきであろう. また, 腫瘍が肺葉内に限局しているものでは手術により長期生存が期待できるため<sup>10)</sup>腫瘍を含む肺葉切除が原則となる. 術後の補助療法に関しては, 有用性は一定の見解を得ていないのが現状である. 今回の症例2の様に瀰漫性の場合には悪性リンパ腫に準じた化学療法が行われるべきであろう.

肺原発のHodgkin病はまれで, Radinら<sup>11)</sup>の報告では1,470例の治療したHodgkin病のうち肺原発は1例であり, 世界的にも61例しか報告されていない. 肺原発としての診断基準はYousemら<sup>12)</sup>によると1)組織学的にHodgkin病である. 2)肺門リンパ節に小さな病変が存在或いは全く存在せず肺にのみ限局している. 3)臨床的, 病理学的に遠隔部位での病変を除外できる. 本症例3もこの基準を満たし, 肺原発と診断した. 疫学的には, 1.4:1と女性に多く21~30歳及び60~80歳に発症のピークが認められる<sup>11)</sup>. 発症の原因として, 1)胸膜下リンパ節或いは葉間リンパ節にHodgkin病が発症した, 2)BALTが初期発症の場であり, 気管周囲に発症したと考えられる<sup>12)</sup>. 本症例3も一部葉間を越え中葉に浸潤していることから1)の発症が考えられる. 予後はB symptoms(体重減少, 熱発, 寝汗), 胸膜浸潤, cavitation, 多発, 両側肺発症症例は放射線, 化学療法の効きが悪く

再発するため予後不良と報告されている<sup>11)</sup>. 本症例3も葉間胸膜を越えている可能性があるため今後厳重な経過観察が必要と思われる.

## 文 献

- 1) Saltzstein SL: Pulmonary malignant lymphomas and pseudo-lymphoma: Classification, therapy and prognosis. *Cancer* 1963; 16: 928-955.
- 2) L'Hoste RJ, Filippa DA, Lieberman PH, et al: Primary pulmonary lymphomas: A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Cancer* 1984; 54: 1397-1406.
- 3) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ, et al: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252-260.
- 4) 伊豫田 明, 由佐俊和: 肺悪性リンパ腫の1切除例と本邦報告例の文献的考察. *日呼吸会誌* 1998; 12: 706-711.
- 5) Koss MN, Hochholzer L, Nichols BW, et al: Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of lung. *Hum. Pathol* 1983; 14: 1024-1038.
- 6) 北條 洋, 若狭治毅: 肺リンパ腫の病理. *呼吸* 1993; 12: 1086-1095.
- 7) 中村栄男, 越川 卓, 本告 匡, 他: 愛知県がんセンター病院における肺悪性リンパ腫の臨床病理学的検討 特にMALT/BALT型リンパ腫を中心として. *肺癌* 1994; 34: 59-68.
- 8) 林 晴男, 植竹健司, 小野澤康輔, 他: Sjogren症候群に合併し, DNA再構成を確認した肺原発悪性リンパ腫の1例. *日胸疾会誌* 1993; 31: 69-75.
- 9) 塩田哲広, 澤井 聡, 石田久雄, 他: 遺伝子解析による肺原発のリンパ増殖性疾患の診断. *日胸疾会誌* 1991; 29: 1119-1125.
- 10) Kennedy JL, Nathwani BN, Bunk JS, et al: Pulmonary lymphoma and other pulmonary lymphoid lesions. A clinicopathologic and immunologic study of 64 patients. *Cancer* 1985; 56: 539-552.
- 11) Radin AI: Primary pulmonary Hodgkin's disease. *Cancer* 1990; 65: 550-563.
- 12) Yousem SA, Weiss LM, Colby TV: Primary pulmonary Hodgkin's disease. A clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer* 1986; 57: 1217-1224.

## Abstract

## Three Cases of Primary Pulmonary Malignant Lymphoma

Motoki Sakuraba, Takamasa Onuki, Masahiro Mae,  
Tamami Yoshida and Sumio Nitta.

Department of Surgery I, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan.

Primary pulmonary malignant lymphoma is a rare disease that is thought to belong to a category of malignant lymphomas arising from mucosa- or bronchus-associated lymphoid tissue ( MALT or BALT ) We encountered 3 cases of primary pulmonary malignant lymphoma. Case 1 : In a 51-year-old male, an abnormal shadow was detected in chest radiography in the right S9 after an operation for thyroid carcinoma. A right lower lobectomy was performed. The diagnosis was malignant lymphoma ( marginal zone B-cell lymphoma ) Immunohistochemical staining for IgM gave a positive result. Case 2 : Multiple nodular shadows were noted in both lungs of a 55-year-old man after a bout of pneumonia. Video-assisted thoracoscopic surgery was performed, and the diagnosis was malignant lymphoma ( marginal zone B-cell lymphoma ) Gene analysis revealed rearrangement of a heavy chain gene. Case 3 : An abnormal shadow was seen in the chest radiograph of a 60-year-old man. He was treated by right upper and middle lobectomy. The diagnosis was Hodgkin's disease, nodular sclerosing type. Chemotherapy was given after surgery and the patient is now alive without recurrence. As the pulmonary malignant lymphoma was difficult to diagnose preoperatively, it was necessary to resect the mass for diagnostic purposes. The prognosis of a resected solitary lesion in the lobe was good. Therefore lobectomy was performed as the treatment of choice. Systemic chemotherapy is performed for the diffuse type of pulmonary lymphoma.