

●症 例

サルコイドーシスの経過中に非ホジキンリンパ腫および
肺小細胞癌を発症した1例

黒崎 史朗^a 坂東 政司^a 中山 雅之^a
山沢 英明^a 福嶋 敬宜^b 杉山幸比古^a

要旨：症例は55歳，女性。33歳時に肺門リンパ節腫大と間質性肺炎を指摘され，経気管支肺生検にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め，眼病変とあわせてサルコイドーシス（サ症）と診断された。新規の他臓器病変の出現はなく，眼病変は経過観察され，肺病変も進行は認められなかった。48歳時に非ホジキンリンパ腫を発症，約2年の化学療法により完全寛解となった。55歳時に左肺下葉に径20mmほどの結節が出現し，CTガイド下生検にて肺小細胞癌と診断，化学療法で部分寛解が得られたが，肺小細胞癌の診断から約2年で死亡した。サ症の悪性腫瘍合併の報告として悪性リンパ腫または肺癌の報告は散見されるが，両者を合併した報告はまれであり，貴重な症例と考え報告する。

キーワード：サルコイドーシス，非ホジキンリンパ腫，肺小細胞癌

Sarcoidosis, Non-Hodgkin's lymphoma, Small cell lung cancer

緒 言

サルコイドーシス（サ症）は全身性に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を形成する原因不明の疾患である。サ症は細胞性免疫異常を認めることから，悪性腫瘍の合併頻度が高いとの報告^{1)~3)}があるが，否定的論文^{4)~6)}もあり，いまだに結論は得られていない。今回我々はサ症の経過中に悪性リンパ腫を発症し，寛解後数年して肺癌を合併した1例を経験した。サ症と悪性腫瘍合併の報告においては悪性リンパ腫や肺癌の症例が多いが，両者を合併した報告⁷⁾は検索したかぎりでは本症例を含め2例ときわめてまれであり，文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：55歳，女性。

主訴：なし（胸部異常陰影）。

既往歴：24歳時 左虹彩炎。

家族歴：父 高血圧，肝臓癌，母 胃癌，兄 C型肝炎，腎不全。

生活歴：喫煙 20本/日×30年，飲酒 機会飲酒，職業 歯科技工士，住居 木造築25年，ペットなし，鳥類との濃厚接触歴なし，アレルギーなし。

現病歴：1988年1月（33歳時）に肺門リンパ節腫大と間質性肺炎を指摘され，経気管支肺生検にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め，眼病変とあわせてサ症と診断された。新規の他臓器病変の出現はなく，眼病変は経過観察され，肺病変の進行も認めなかった。2002年9月（48歳時）に右頸部と右鼠径のリンパ節腫大を自覚，リンパ節生検で非ホジキンリンパ腫（びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫，病期IIIb期）と診断され，血液内科で約2年にわたり化学療法を施行（CHOP療法を8コース，リツキシマブ（rituximab）+メトトレキサート（methotrexate）大量療法を8コース，メトトレキサート単剤の大量療法を4コース），2004年3月以後は再発なく経過観察されていた。2009年8月（55歳時）に，胸部CTで左肺下葉にこれまで認められなかった径20mmほどの結節を認め，自治医科大学内科学講座呼吸器内科に紹介となった。肺癌の可能性を疑い気管支鏡検査を施行したが，確定診断がつかず，2009年10月にCTガイド下生検および治療目的に当科入院となった。

入院時現症：身長155.5cm，体重54.4kg，体温37.0℃，血圧120/70mmHg，脈拍90/min，SpO₂98%，意識清明，パチ指あり，表在リンパ節腫脹を認めず，心音純，呼吸音は両側背下部でfine cracklesを聴取，腹部および神経学的所見に異常なし，皮膚所見なし。四肢

連絡先：黒崎 史朗

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

^a自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

^b同 病理診断部

(E-mail: cosmo_fumio@ybb.ne.jp)

(Received 2 Dec 2011/ Accepted 5 Mar 2012)

Table 1 Laboratory data on admission in October 2009

Hematology		AST	19 IU/L	CEA	5.8 ng/ml (<4.5)
WBC	8,900/ μ l	ALT	8 IU/L	CYFRA	3.0 ng/ml
Neut	58.50%	ALP	256 IU/L	SLX	37.6 U/ml
Mono	6.80%	LDH	310 IU/L (109-216)	NSE	25.3 ng/ml
Eos	0.60%	T-Bil	0.49 IU/L	Pro-GRP	43.6 pg/ml
Baso	0.60%	Na	140 mEq/L	ANA	< \times 40
Lym	33.50%	K	3.7 mEq/L	RAPA	< \times 40
RBC	422×10^4 / μ l	Cl	102 mEq/L	P-ANCA	<1.3 U/ml
Hb	13.2 g/dl	Ca	9.5 mg/dl	C-ANCA	<3.5 U/ml
Ht	39.30%	Serology		Anti-SS-A Ab	(-)
PLT	32.0×10^4 / μ l	CRP	0.18 mg/dl	Anti-SS-B Ab	(-)
Biochemistry		KL-6	1,340 U/ml	Anti-Jo-1 Ab	(-)
TP	7.7 g/dl	SP-D	127 ng/ml	Anti-Scl-70 Ab	(-)
Alb	4.5 g/dl	ACE	13.2 U/L		
BUN	14 mg/dl	sIL-2R	453 U/ml		
Cr	0.48 mg/dl				



Fig. 1 Chest X-ray in October 2009 showing enlargement of the hilar and mediastinal lymph nodes, reticulonodular shadows in both lower lung fields, and a nodule in the left lower lung field.

の変形，拘縮は認めなかった。

検査所見 (Table 1)：軽度の LDH 上昇のほか血算，生化学検査で異常を認めず。血清学的検査でアンジオテンシン変換酵素 (ACE)，可溶性 IL-2 レセプターは正常範囲であり，KL-6 は 1,340 U/ml，SP-D 127 ng/ml と上昇していた。腫瘍マーカーは CEA 5.8 ng/ml，NSE 25.3 ng/ml と上昇を認めた。また，抗核抗体，各種自己抗体および抗好中球細胞質抗体 (ANCA) は検索した範囲内では有意所見を認めなかった。

画像所見：胸部 X 線写真 (Fig. 1)：縦隔および両側肺門部の腫大を認め，肺野は下肺野優位に線状，網状陰影を認め，左下肺野に結節性陰影を認めた。胸部 CT (Fig. 2)：左肺 S⁸，S⁹ 境界領域に辺縁不整な 25 mm の結節を

認めた。右上部気管傍リンパ節，気管分岐下リンパ節，大動脈傍リンパ節の腫大を認め，内部の濃度は不均一であった。胸膜直下に細粒状影，すりガラス影を認め，小葉間隔壁の肥厚が目立っており，両側下葉背側胸膜直下には蜂巣肺形成も認めた。FDG-PET CT：左下葉結節は SUVmax 11.30，右上部気管傍リンパ節は SUVmax 14.32，気管分岐下リンパ節は SUVmax 12.05 であった。脳造影 MRI：脳転移所見はみられなかった。

7 年前の CT 所見 (Fig. 3, 2002 年 11 月)：右内頸静脈近傍に 20 mm 程度のリンパ節腫大を認めた。縦隔内の気管周囲にリンパ節腫大を認めたが，2009 年 10 月の CT と比較すると，大きさはいずれも 10 mm 大で内部の濃度は均一，個数も明らかに少ない。しかし，骨盤内から右鼠径リンパ節においては累々と連なったリンパ節腫大を認め，右鼠径リンパ節は 50 mm ほどの大きさであった。肺野に関しては下肺野の胸膜直下を中心にすりガラス影や線状，網状影を認めた。

入院後経過：CT ガイド下肺生検を施行し，病理組織所見から肺小細胞癌と診断した。画像では実質臓器の遠隔転移を認めていないが，左下葉の結節は胸壁へ浸潤し，リンパ節は対側を含め縦隔リンパ節の腫大の悪化を認めていることから臨床病期は cT3N3M0 stage IIIB と診断した。間質性肺炎があることから放射線照射は併用せず，2009 年 11 月より CDDP+VP-16 による化学療法を施行した。3 コース終了時の効果判定は部分寛解 (PR) であったが，骨髄抑制の遷延がみられ化学療法は 3 コースで終了とし，2010 年 3 月に退院となった。その後外来で経過観察されていたが，2010 年 9 月に多発脳転移をきたし，全脳照射および再度化学療法を施行した。2011 年 6 月以降は本人より best supportive care の希望があり経過

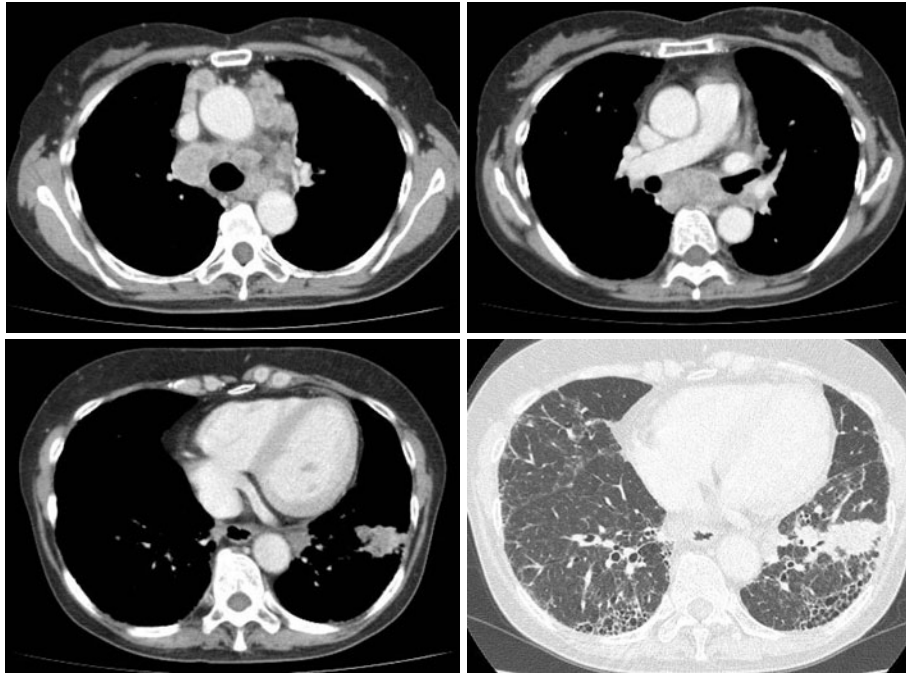


Fig. 2 Chest CT scan in October 2009 showing a nodule in the left S⁵-S⁶ area, swollen hilar and mediastinal lymph nodes, and a reticular shadow in the subpleural region.

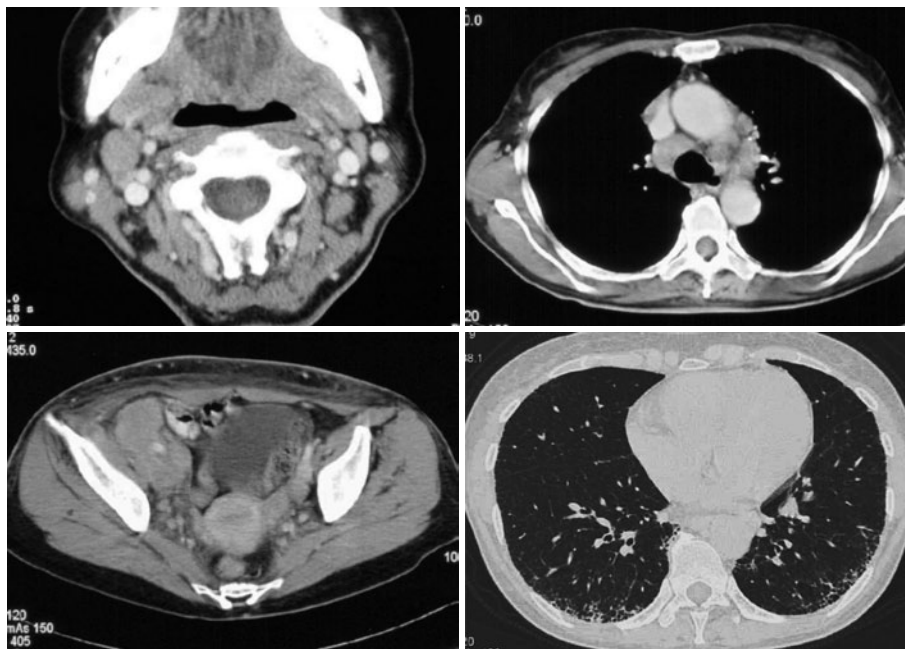


Fig. 3 Chest CT scan in November 2002, showing the right para-internal jugular vein and inguinal lymphadenopathy. Hilar and mediastinal lymph nodes are smaller than those in October 2009.

観察し、同年10月に死亡した。

病理組織所見 (Fig. 4) : 1988年時に施行されたTBLB検体では末梢肺に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め (Fig. 4a), サ症に合致する所見であった。2002年11月

の鼠径リンパ節生検では大型円形核の異型細胞がびまん性に増殖し、免疫染色ではCD20に陽性で (Fig. 4b) びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫と診断した。今回 (2009年11月) のCTガイド下生検ではN/C比の高い腫瘍細

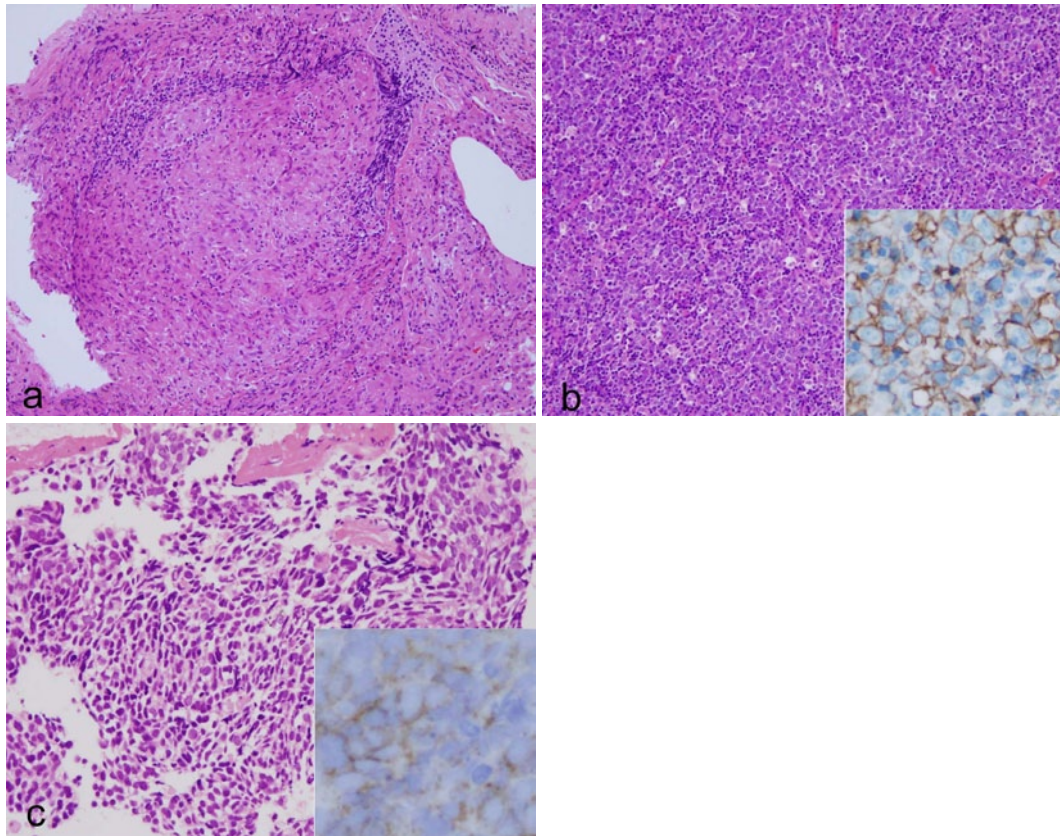


Fig. 4 Histopathological findings of the lung and lymph node biopsies. (a) Transbronchial lung biopsy of the right B³ shows a noncaseating epithelioid cell granuloma. (b) Inguinal lymph node biopsy shows large atypical lymphocytes that were positive for CD20 by immunostaining. (c) CT-guided lung biopsy shows the proliferation of small cells with a high N/C ratio that were positive for CD56 by immunostaining.

胞の密な増殖を認め、免疫染色では synaptophysin, CD56 に陽性を示し (Fig. 4c), 肺小細胞癌と診断した。

考 察

今回我々は、サ症に非ホジキンリンパ腫および肺小細胞癌を合併した1例を経験した。

サ症と悪性リンパ腫または肺癌の合併についての報告は少なくない。しかし、サ症に両者を合併した報告は、我々が検索しえたかぎりでは伊東らによる報告の1例のみであった⁷⁾。サ症に悪性腫瘍合併が高率に認められるか否かについては、これまでに肯定的論文^{1)~3)}と否定的論文^{4)~6)}が報告されており、現在のところ結論は得られていない。我が国では Yamaguchi らが、厚生省間質性肺疾患調査研究班に1984年から3年間に登録されたサ症1,411例について検討し、肺癌死亡数が有意に高かった(3.26倍)と報告している⁸⁾。また、立花らが1994年から1996年までの症例を集計した全国症例の合併症でも悪性腫瘍が多数みられ、なかでも肺癌が114例中35例(重複癌2例を含む)と最多で、悪性リンパ腫も114例中9例と他疾患に比べ多くみられたと報告している⁹⁾。

一方、市川らは人年法によりサ症355例における悪性腫瘍の予測発生数とそれぞれの悪性腫瘍の観察数より相対的危険度を求め、悪性腫瘍全体では有意差は認められなかったが、肺癌、喉頭癌、皮膚癌で有意に高い発生を認めたと報告している¹⁰⁾。

また、サ症と悪性リンパ腫の合併メカニズムについて Brincker は、サ症の免疫性炎症反応によりリンパ球の有糸分裂が増加することで、リンパ球が変異、悪性化する危険が高まると仮定し、sarcoidosis-lymphoma syndrome の概念を提唱した¹¹⁾。特徴としてサ症が悪性リンパ腫に先行し、悪性リンパ腫合併例の発症年齢は通常のサ症の発症年齢よりも高く、なかでもホジキンリンパ腫が比較的多いと述べている。欧米諸国と比較して我が国では非ホジキンリンパ腫の報告が多く¹²⁾、それは我が国においてホジキンリンパ腫の発生頻度が少ないことと関連があると考えられる。

本症例は悪性リンパ腫に対して化学療法を行い、寛解と再燃を繰り返し、最終的には完全寛解(CR)に至ったが、その5年後に肺癌を発症した。本症例における肺癌合併のメカニズムとしてはいくつかの可能性が考えら

れる。まず、第一の可能性として、サ症による肺癌誘発の可能性である。サ症と肺癌の関係はいまだ明らかにされていないが、Brinckerらは、サ症による免疫能の障害または癒痕による発癌の誘発の可能性について述べ¹³⁾、Rømerらは肺癌を合併したサ症患者の特徴として、高齢でのサ症発症、慢性的な臨床経過、肺病変の合併例が多いことを挙げている⁴⁾。二つ目は、本症例は喫煙者であり、下肺野優位に間質性肺炎を認めたことから、既存の間質性変化が肺癌発生に関与した可能性が考えられる¹⁴⁾。さらに、本症例は悪性リンパ腫に対して化学療法を行い、寛解に至るまでに多量の抗癌剤や免疫抑制剤を使用しており、これらによる二次発癌の可能性¹⁵⁾もあるものと考えられた。

サ症の経過中に非ホジキンリンパ腫を発症し、寛解後に肺癌を発生したきわめてまれな症例を経験した。サ症と悪性腫瘍の合併についてはいまだ不明であるが、サ症における免疫学的異常¹⁰⁾¹⁶⁾や慢性炎症の影響²⁾、サ症の長期観察例の増加、中高年発症症例の増加などさまざまな要因が考えられ、サ症の経過観察中の悪性腫瘍の発生には常に留意すべきと考えられた。

引用文献

- 1) Brincker H, Wilbek E. The incidence of malignant tumor in patients with respiratory sarcoidosis. *Br J Cancer* 1974; 29: 247-51.
- 2) Askling J, Grunewald J, Eklund A, et al. Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1668-72.
- 3) Ji J, Shu X, Li X, et al. Cancer risk in hospitalized sarcoidosis patients: a follow-up study in Sweden. *Ann Oncol* 2009; 20: 1121-6.
- 4) Rømer FK: Sarcoidosis and cancer—A critical view. In: Williams WJ, Davies BH, ed. Eighth International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disease. Cardiff: Alpha Omega Publishing. 1980; 567-71.
- 5) Rømer FK, Hommelgaard P, Schou G. Sarcoidosis and cancer revisited: a long-term follow-up study of 555 Danish sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 1998; 12: 906-12.
- 6) Seersholm N, Vestbo J, Viskum K. Risk of malignant neoplasms in patients with pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1997; 52: 892-4.
- 7) 伊東友好, 小林大起, 白土直子, 他. 重複癌を合併したサルコイドーシスの1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 410-4.
- 8) Yamaguchi M, Odaka M, Hosoda Y, et al. Excess death of lung cancer among sarcoidosis patients. *Sarcoidosis* 1991; 8: 51-5.
- 9) 立花暉夫, 竹中雅彦, 井上義一, 他. 大阪地区サルコイドーシス症例の合併症に関する検討. *日サ会誌* 2004; 24: 31-5.
- 10) 市川裕久, 片岡幹男, 尾形佳子, 他. サルコイドーシス患者における肺癌合併. *日サ会誌* 2005; 25: 17-20.
- 11) Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986; 54: 467-73.
- 12) 仁和正和. Sarcoidosis-lymphoma syndrome. 日本臨牀 別冊 領域別症候群 血液症候群 III 造血器悪性腫瘍と類縁疾患 非Hodgkinリンパ腫. 大阪: 日本臨牀社. 1998; 323-5.
- 13) Brincker H. Coexistence of sarcoidosis and malignant disease: Causality or coincidence? *Sarcoidosis* 1989; 6: 31-43.
- 14) Bouros D, Hatzakis K, Lbrakis H, et al. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002; 121: 1278-89.
- 15) Nakao M, Oguri T, Maeno K, et al. Small-cell lung cancer arising after chemotherapy for patient with lymphoma of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue—A case report. *癌と化学療法* 2009; 36: 1711-4.
- 16) Karakantza M, Matutes E, MacLennan K, et al. Association between sarcoidosis and lymphoma revisited. *J Clin Pathol* 1996; 49: 208-212.

Abstract**A patient with sarcoidosis who developed non-Hodgkin's lymphoma and small cell lung cancer**

Fumio Kurosaki^a, Masashi Bando^a, Masayuki Nakayama^a, Hideaki Yamasawa^a,
Noriyoshi Fukushima^b and Yukihiro Sugiyama^a

^aDivision of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

^bDepartment of Diagnostic Pathology, Jichi Medical University

We experienced a 55-year-old female patient with sarcoidosis who developed non-Hodgkin's lymphoma and small cell lung cancer. She was 33 years old when bilateral hilar lymphadenopathy and interstitial pneumonia were noted, and sarcoidosis was diagnosed by transbronchial lung biopsy with ocular involvement. She was monitored without therapy and had no signs of other organ involvement. At the age of 48, she developed non-Hodgkin's lymphoma. She received chemotherapy for about 2 years, and complete remission was achieved. At the age of 55 in October 2009, a nodule was observed on chest X-ray film and chest CT film in the left lower lung field. CT-guided lung biopsy revealed small cell lung cancer. She received chemotherapy, but died 2 years after this diagnosis. Although cases of sarcoidosis coexisting with malignant lymphoma or lung cancer have occasionally been reported, to our knowledge the coexistence of sarcoidosis with both lymphoma and lung cancer, as in this case, is very rare.