

●症 例

肺腺癌治療中に悪性リンパ腫を併発した1例

正木 晴奈 石井 聡 放生 雅章
竹田雄一郎 小林 信之 杉山 温人

要旨：症例は74歳，女性．主訴は労作時呼吸困難．胸部X線写真にて心拡大，両側胸水を認めた．2年前から肺腺癌に対しゲフィチニブ（gefitinib）を内服していた．鑑別として肺癌，原発性滲出性リンパ腫（primary effusion lymphoma：PEL）を考慮した．胸水セルブロックの免疫染色よりびまん性大細胞性B細胞リンパ腫と診断され，臨床経過からもPELが推察された．肺腺癌治療中に悪性リンパ腫を併発した1例を経験した．PELに関しての文献的考察を含め報告する．

キーワード：原発性滲出性リンパ腫，重複癌，びまん性大細胞性B細胞リンパ腫，セルブロック

Primary effusion lymphoma, Double primary lung cancer, Diffuse large B cell lymphoma, Cell block

緒 言

原発性滲出性リンパ腫（primary effusion lymphoma：PEL）は腫瘍を形成せず，心嚢液，胸水などの体液腔中で増殖する，特異的なB細胞性非ホジキンリンパ腫である．主としてhuman immunodeficiency virus（HIV）感染の免疫不全者に発症し，human herpes virus type 8（HHV-8）が病因とされる．しかし，最近ではHHV-8陰性のPELや体腔外に腫瘍を形成するPELも報告されている．

今回我々は，肺腺癌に対しゲフィチニブ（gefitinib）による加療中に悪性リンパ腫を併発し，PELが鑑別として考慮された1例を経験したので報告する．

症 例

患者：74歳，女性．

主訴：労作時呼吸困難．

既往歴：65歳 胃癌に対して幽門輪温存胃切除術，66歳 心房細動，70歳 S状結腸腺腫に対して内視鏡的粘膜切除術，72歳 肺腺癌に対して左肺部分切除術を受けた．術後胸水細胞診陽性であり，臨床病期IV（pT4N0M1a 胸膜播種）の診断でepidermal growth fac-

tor receptor（EGFR）gene mutation陽性であったことから，術後よりgefitinibの内服治療を開始した．

家族歴：兄，肺癌．

生活歴：喫煙歴 5本/日×30年間，飲酒歴 なし．

現病歴：肺癌術後2年で，労作時呼吸困難があり国立国際医療研究センター病院を受診した．胸部X線写真にて心拡大・両側胸水を認め入院となった．

入院時現症：体温35.9℃，脈拍数66回/min，血圧125/63 mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度93%（室内気），呼吸数24回/min．

呼吸音：両側下肺野に減弱した呼吸音を聴取した．心音：心尖部にLevine IVの収縮期雑音を聴取した．腹部異常なし．両側下腿に軽度浮腫あり．

入院時検査所見：脳性ナトリウムペプチド386 pg/ml，C反応性蛋白2.0 mg/dlと高値を認めたが，他の血算，生化学検査値に異常を認めなかった．腫瘍マーカーはCEA 17.4 ng/ml，soluble IL-2 receptor（sIL-2R）3,780 U/mlと上昇を認めた．HIV抗体は陰性であった．

画像所見：[胸部X線写真]入院4ヶ月前の胸部X線写真では異常を認めなかったが，今回来院時は心拡大・両側胸水を認めた（Fig. 1A）．[胸部CT]来院時の胸部CTでは縦隔肺門リンパ節腫脹，心嚢水貯留，両側胸水を認めた（Fig. 1B）．[陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）-CT検査]（Fig. 2）6ヶ月前の同検査では集積はみられなかったが，今回来院時は，心嚢から心筋内および縦隔から心基部の大動脈周囲の広範囲にわたり，¹⁸F-fluorodeoxyglucose（FDG）集積が認められた〔standardized uptake value（SUV）=30〕．

連絡先：正木 晴奈

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

国立国際医療研究センター病院呼吸器内科

（E-mail: masakiharuna3@gmail.com）

（Received 30 May 2012/Accepted 26 Nov 2012）

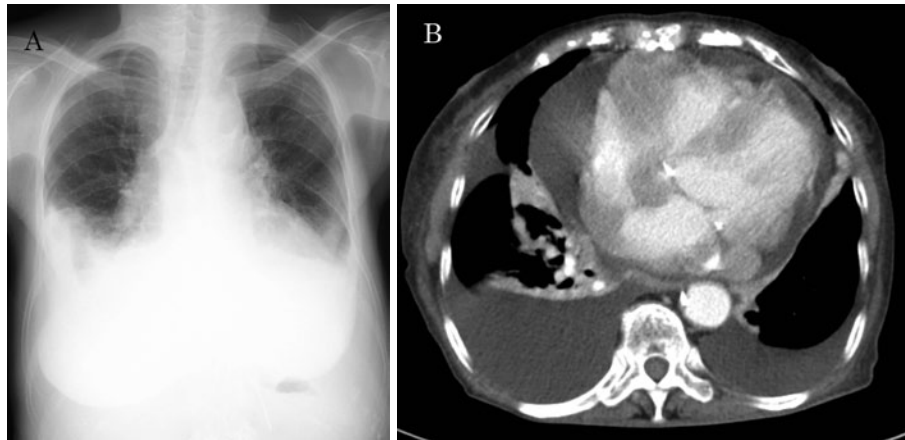


Fig. 1 (A) Chest radiograph when she complained of exertional dyspnea showed bilateral pleural effusions and cardiomegaly. (B) Chest CT taken after drainage of cardiac effusion by pericardiocentesis. Mediastinal and hilar lymphadenopathy, bilateral pleural effusions, and cardiomegaly are seen.

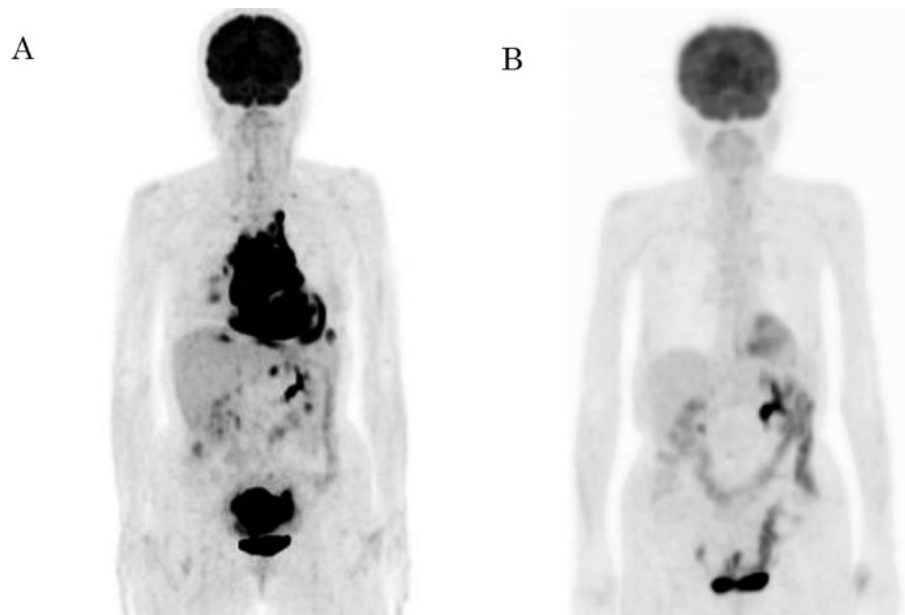


Fig. 2 (A) FDG uptake (SUV = 30) was observed extensively around the aorta from the pericardium to inside the cardiac muscles and from the mediastinum to the base of the heart. Also, the enlarged uterus uptook the FDG (SUV = 33). (B) After six cycles of R-CHOP, the pericardium, mediastinum, and uterus improved. No abnormal FDG uptake was observed.

また子宮が腫大し FDG 集積を認めた (SUV = 33) (Fig. 2A).

入院後経過：入院後の心嚢穿刺による細胞診で、肺癌または悪性リンパ腫が疑われた。胸水穿刺による胸水の性状は黄色、血球混濁あり、総蛋白 2.7 g/ml、乳酸脱水素酵素 845 IU/L の滲出性胸水であり、白血球数は 9,650/ μ l で分画はリンパ球 2+, 好中球 1+ であった。アデノシンデアミナーゼ 87 U/L と高値であった。胸水細胞診

は大型の異型細胞が多数出現し、悪性リンパ腫が疑われた。また胸水セルブロックは大型の異型リンパ球様細胞からなり、核分裂像やアポトーシスが散見された (Fig. 3)。

免疫染色にて CD20 (+), CD3 (-), Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA 1 (EBER-1) (-), human herpes virus type 8 (HHV-8) (-), びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫 Ann Arbor 分類：病期 IV 期, Interna-

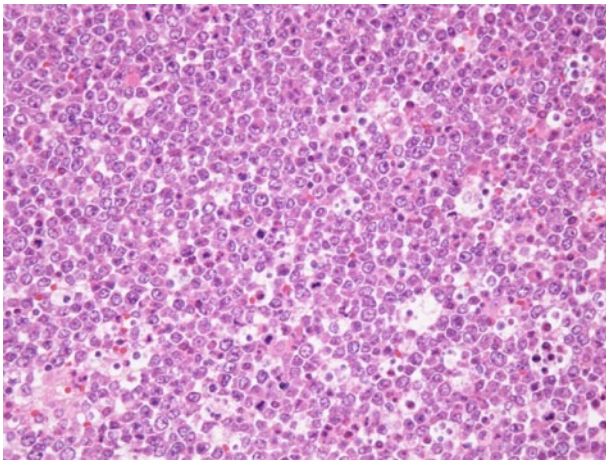


Fig. 3 Microscopic findings of the cell block of pleural effusion showing large monotonous atypical lymphocytes (hematoxylin and eosin stain, ×400).

tional Prognosis Index (IPI) score 5, revised IPI 5 (poor)と診断した。骨髄穿刺・生検では、リンパ腫の浸潤はみられなかった。血液内科へ転科し、化学療法を開始した。初回は心負荷を考慮し、アドリマイシン (adriamycin)を除いたR-COP [リツキシマブ (rituximab)・シクロホスファミド (cyclophosphamide)・ビンクリスチン (vincristine)・プレドニゾロン (prednisolone)] 療法を2コース施行。その後R-CHOP療法を4コース施行した。我々は、薬剤相互作用に関して gefitinib の半減期を考慮し、R-COP (R-CHOP) 療法施行5日前より gefitinib 内服を中止し、R-COP (R-CHOP) 療法終了後5日後より内服を再開することを繰り返した。現時点でR-COP療法・R-CHOP療法を計8コース施行しているが、重篤な副作用はなく経過している。さらに画像上肺腺癌に進行を認めておらず、リンパ腫の病巣縮小が確認された (Fig. 2B)。

考 察

PELは、リンパ腫細胞が腫瘤を形成せず体腔 (心嚢液、胸腔、腹腔など) などに浮遊しながら存在し増殖するという、まれな悪性リンパ腫である¹²⁾。

PELの診断は、明らかな腫瘤を形成せず体腔液貯留を主症状とするという臨床的事項と、その体腔液中のリンパ腫細胞を検出する細胞診断との総合判断で行われている。欧米におけるPELの報告はHIV感染が背景にあり、そこにHHV-8などの日和見感染を起こした症例が多く見受けられる。そのため、PELの発症にはHHV-8が腫瘍ウイルスとして関与していると考えられるようになった³⁾。

2008年改訂のWHO分類においても、腫瘍細胞の

HHV-8感染がPELの定義の一つとなっている。しかし近年、我が国においてHIV陰性かつHHV-8陰性のPELの報告が増加している⁴⁾⁵⁾。Kobayashiらの報告ではHIV陰性かつHHV-8陰性のPELの特徴として、高齢者が多いこと、細胞表面抗原にB細胞系のマーカー (CD19, CD20) の表出がみられること、HIV陽性症例に比べ予後が良いことが挙げられている⁶⁾。

当症例においてもセルブロックにおける免疫染色はHHV-8陰性であり、細胞表面マーカーCD20陽性、化学療法で寛解を得られており合致する。

当症例の問題点は、セルブロックにて悪性リンパ腫の診断に至ったが、サザン解析を施行しておらず、PELと確定診断できていない点である。B細胞性腫瘍の確認はサザン解析によるのが実際的である。このように原因不明の胸水であり、少しでもPELを疑う臨床所見がある場合は、通常の細胞診の検体処理に加えてセルブロック標本の作製およびflow cytometry, 染色体分析 (FISH法)、サザン解析の追加が不可欠であり、あわせてHHV-8, HIV, EBV感染の検索も必須である。

また、縦隔リンパ節と子宮腫大を認めているが、組織学的にリンパ腫を検出しえたのは胸水のみである。子宮は子宮体部・頸部の細胞診を行ったが、悪性所見は得られなかった。

最近では、精巣原発のPEL⁷⁾や、胸水を伴わない腋窩リンパ節腫大を認めるPEL⁸⁾なども報告されている。当症例は子宮原発のPELも考慮され、開腹生検も検討したが、年齢、全身状態を考慮すると困難であった。

PELの治療としては一般的に化学療法やステロイド療法が挙げられるが、欧米の報告では予後不良であり生存期間の中央値は6ヶ月未満である¹⁾。しかし、我が国ではHHV-8陰性の報告も多く、生存期間も欧米に比べて長い傾向にある⁹⁾。我が国でのPELは、欧米型とは発症機序が異なるようである。

近年、高齢化、癌罹患率上昇、診断技術の進歩により重複癌の報告が増加している¹⁰⁾¹¹⁾。伊達らの報告では全肺癌785例中、重複癌は39例5.0%に認められた。重複癌臓器では胃癌が最も多く (11例)、肺癌 (8例)、甲状腺癌 (5例) の順であり、自験例のような悪性リンパ腫は含まれなかった¹²⁾。

肺癌患者において胸水貯留を呈した場合、重複癌の可能性を念頭に置いて精査を行うべきである。診断に胸水セルブロックが有用であり、検査法の選択肢として検討すべきである。

謝辞：多大なご協力をいただきました国立国際医療研究センター病院病理部河合繁夫先生、血液内科平井理泉先生に感謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし.

引用文献

- 1) Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996; 88: 645-56.
- 2) Carbone A, Gaidano G. HHV-8-positive body-cavity based lymphoma: a novel lymphoma entity. *Br J Haematol* 1997; 97: 515-22.
- 3) Cesarman E, Chang Y, Moore PS, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332: 1186-91.
- 4) 平良民子, 長崎明利, 奥平多恵子, 他. 水症, 心タンポナーデにて発症した HIV, HHV-8 陰性 Primary Effusion Lymphoma-Like Lymphoma の 1 例. *癌と化学療法* 2009; 36: 1195-8.
- 5) 清水 崇, 岡島正明, 清水夏恵, 他. プレドニゾロンが症状の改善に有効であった原発性滲出性リンパ腫の 1 例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 981-5.
- 6) Kobayashi Y, Kamitsuji Y, Kuroda J, et al. Comparison of human herpes virus 8 related primary effusion lymphoma with human herpes virus 8 unrelated primary effusion lymphoma-like on the bases of HIV: report of 2 cases and review of 212 cases in the literature. *Acta Haematol* 2007; 117: 132-44.
- 7) Nakamura Y, Tajima F, Omura H, et al. Primary effusion lymphoma of the left scrotum. *Intern Med* 2003; 42: 351-3.
- 8) Giessen C, Di Gioia D, Huber B, et al. Primary effusion lymphoma (PEL) without effusion: a patient case report of a PEL solid variant. *J Clin Pathol* 2012; 65: 189-90.
- 9) 野呂瀬朋子, 矢持淑子, 塩川 章, 他. 緩徐な経過をたどった原発性滲出性リンパ腫の 1 剖検例. *診断病理* 2009; 26: 228-33.
- 10) 田中浩一, 岡田邦明, 川村秀樹, 他. 原発性肺癌切除例における重複癌の検討. *日呼外会誌* 2006; 20: 719-23.
- 11) 近藤竜一, 境沢隆夫, 加藤響子, 他. 原発性肺癌切除例における他臓器重複癌の検討. *肺癌* 2008; 48: 33-8.
- 12) 伊達洋至, 青江 基, 中田昌男, 他. 肺癌を含む重複癌の臨床的検討. *肺癌* 1989; 29: 111-7.

Abstract

A case of malignant lymphoma that developed during treatment for lung adenocarcinoma

Haruna Masaki, Satoru Ishii, Masayuki Hojo, Yuichiro Takeda,
Nobuyuki Kobayashi and Haruhito Sugiyama

Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine

A 74-year-old woman presented with dyspnea on exertion. Chest radiograph showed cardiac enlargement and bilateral pleural effusion. The patient had been receiving gefitinib for lung adenocarcinoma for 2 years. Progression resulting from lung cancer and primary effusion lymphoma (PEL) were suspected. Based on immunostaining of cell block sections from the pleural effusion, a diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma was made. Although Southern blotting analysis was not performed, PEL was also suggested from the clinical course. We experienced a patient who developed malignant lymphoma during treatment for lung adenocarcinoma.