

●症 例

肺浸潤をきたし確定診断に難渋した悪性リンパ腫の2例

肥田 典子^a 堀内 一哉^a 石井 源^a
笠原 慶太^a 鈴木 隆^a 御子神哲也^b

要旨：初診時より肺病変を伴う悪性リンパ腫の報告は少なく、画像所見も多彩であるため確定診断までに難渋する例も多い。経気管支肺生検の結果からは器質化肺炎およびびまん性肺胞障害の診断であったが、ステロイド治療にも反応が乏しく、他部位の生検にて悪性リンパ腫の確定診断を得た2例を経験した。発熱、LDH上昇、可溶性インターロイキン2受容体上昇、胸部CTにてびまん性すりガラス様陰影を認める場合には本疾患も念頭に置き、積極的な組織診断が重要と考える。

キーワード：器質化肺炎、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、成人T細胞性白血病/リンパ腫、可溶性インターロイキン2受容体

Organizing pneumonia, Diffuse large B-cell lymphoma, Adult T-cell leukemia/lymphoma, Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R)

緒 言

肺の悪性リンパ腫の画像所見は多彩で、びまん性肺疾患との鑑別が困難なこともある。当初、経気管支的肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) にて器質化肺炎およびびまん性肺胞障害の診断を得たが、治療反応性が乏しく、他部位の組織生検から悪性リンパ腫の確定診断を得た2症例を経験した。

症 例

【症例1】

患者：62歳、男性。

主訴：発熱、咳嗽。

既往歴：直腸癌術後。

現病歴：某年1月初旬より発熱、咳嗽のため近医受診した。肺炎の診断で抗菌薬加療を行われたが解熱得られず、1月中旬に当院へ紹介となった。胸部単純CTにて右下葉の濃厚浸潤影と胸水貯留が認められた。抗菌薬変更後も改善乏しく、TBLBを施行し、器質化肺炎の診断を得た。ステロイドパルス療法を開始、以後投与量を漸

減した。経過中に赤芽球瘡を合併したため、サイクロスポリンA (cyclosporin A) を投与し、赤血球濃厚液を輸血した。自他覚所見ともに軽快みられるも、6月下旬より再度発熱、頸部リンパ節腫脹が顕著となり、精査目的に7月5日入院となった。

入院時現症：身長160cm、体重43kg、体温37.9℃、血圧63/37mmHg、脈拍100/min・整。眼瞼結膜は蒼白、黄疸なし。心音整。呼吸音清。肝・脾触知せず。小豆大の複数個の頸部リンパ節を触知した。

入院時血液検査結果を表1に示す。

胸部X線検査：当院初診時(1月)には右下肺野の浸潤影と左胸水貯留を認めたが、入院時には明らかな異常所見はみられなかった。

CT所見：右下葉無気肺を認めた(図1A)。腹部大動脈、総腸骨動脈周囲リンパ節の腫大を認めた。

経過：7月11日に頸部リンパ節生検を施行し、老年性EBウイルス陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (Epstein-Barr virus positive diffuse large B cell lymphoma of the elderly: EBV positive DLBCL of the elderly) の結果を得たが、全身状態が悪化し7月23日死亡した。同日家族の承諾を得て病理解剖を行った。

リンパ節生検結果：表面平滑、軟で2cm大であった。顕微鏡学的には、既存の濾胞構造は不明瞭で、核小体明瞭な大型の異型リンパ球が増殖していた。異型リンパ球は、CD13⁻、CD20⁺、CD79a⁺、CD10⁻、bcl-2⁻、CD5⁻、cyclin D1⁻、CD56⁺、CD30⁺、EBER⁺、CD15⁻(図1B)であり、EBV positive DLBCL of the elderlyと診断

連絡先：肥田 典子

〒224-8503 神奈川県横浜市都筑区茅ヶ崎中央35-1

^a昭和大学横浜市北部病院呼吸器センター

^b同 臨床病理診断科

(E-mail: n.hida@med.showa-u.ac.jp)

(Received 2 Dec 2014/Accepted 23 Apr 2015)

表 1 症例 1: 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry	
WBC	9,640/ μ l	Alb	2.6 g/dl
Neutro	89.5%	BUN	18.6 mg/dl
Lympho	2.5%	Cr	0.68 mg/dl
Mono	6.5%	AST	34 U/L
RBC	260×10^3 / μ l	ALT	95 U/L
Hb	8.3 g/dl	LDH	368 U/L
Hct	25.7%	Na	136 mEq/L
MCV	99 fl	K	104 mEq/L
MCH	31.9 pg	Cl	4.2 mEq/L
MCHC	32.3 g/dl	Ca	8 mg/dl
Pt	17.9×10^3 / μ l		
Serology		Tumor marker	
CRP	8.32 mg/dl	sIL-2R	7,348 U/ml
β -D glucan	10.5 pg/dl	HTLV-1	(-)
KL-6	196 IU/ml	EBV IgG	15 G.I.
SP-D	<17.3 IU/ml	EBV IgM	0.4 M.I.
		EBV-DNA	9×10^2 copy

正球性正色素性貧血を認めた。LDH, C反応性蛋白 (CRP), 可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R) はいずれも高値であった。

された。

剖検所見：傍気管，傍大動脈，腸間膜リンパ節の腫大を認めた。右肺上葉は線維性癒着を認めた。心臓表面は全周性に白色の組織で覆われており，腫瘍浸潤が疑われた。

病理組織学的所見：傍大動脈リンパ節は濾胞構造が消失し，中～大型のリンパ球様異型細胞のびまん性増殖がみられた。右肺上葉の一部に器質化肺炎を認めたが，リンパ腫細胞の浸潤が多くみられた。腫瘍細胞は心筋にも浸潤していた。

【症例 2】

患者：77 歳，男性。

主訴：食欲低下。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：某年 1 月より咳嗽出現するも受診せず，5 月に咳嗽が増悪したため近医を受診した。胸部単純 CT で両側びまん性のすりガラス様陰影が認められ，間質性肺炎急性増悪と診断された。前医にてステロイドパルス療法を受けるも呼吸状態が悪化したため，6 月上旬当院紹介された。確定診断目的に TBLB 施行し，びまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage: DAD) の診断を得た。ステロイド加療とエンドキサン (Endoxan[®]) パルス療法を並行して行い，呼吸状態は改善した。ステロイド漸減中に意識状態の悪化あり，8 月 29 日救急搬送，緊急入院となった。

入院時現症：身長 157.1 cm, 体重 48.2 kg, 体温 36.8°C,

血圧 82/50 mmHg, 脈拍 96/min・整。眼瞼結膜に貧血・黄疸なし。心音整。呼吸音清。肝・脾触知せず。頸部リンパ節腫脹なし。

血液検査結果を表 2 に示す。

胸部 X 線検査所見：当院初診時 (5 月) には両肺野にびまん性網状陰影を認めたが，入院時には左下肺野に網状陰影が残存するのみであった。

CT 所見：肺野にすりガラス様陰影と牽引性気管支拡張を認めた (図 2A)。縦隔リンパ節腫大と脾腫がみられた。

経過：初診時の可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) が 26,411 U/ml と高値であったため，リンパ腫の精査も並行して行ったところ HTLV-1 陽性であった。骨髓生検を施行し，成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL) の診断を得た。意識障害は ATLL による腫瘍崩壊症候群と判断し，支持療法開始したが，9 月 5 日死亡した。同日家族の承諾を得て病理解剖を行った。

骨髓生検結果：くびれを有する腫大した核をもつ異型細胞がびまん性に増殖していた。それらの細胞は，LCA+, CD3+, CD5+, CD25+, CD4+, CD8+, TdT-, MPO-, CD7-, CD20-, CD79a-, CD10-, cyclinD1-, CD56-, CD34-であったことから，ATLL と判断された。

剖検所見：全身のリンパ節腫脹と肝脾腫を認めた。

病理組織学的所見：肺全体に著明な腫瘍細胞の臓器浸潤を認めた。気管周囲～肺門，食道周囲，大動脈，腸間

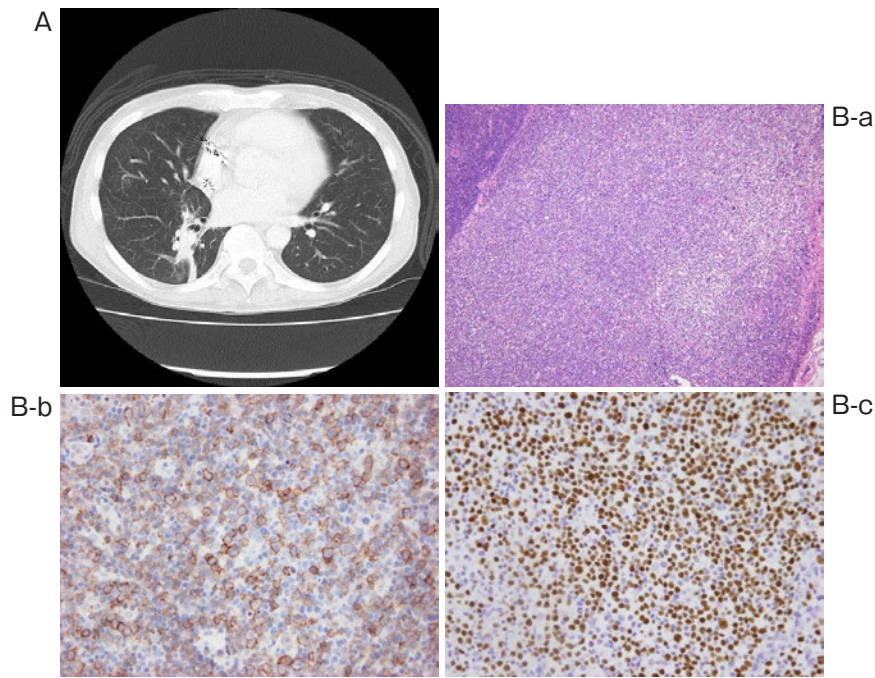


図1 症例1. (A) 7月入院時胸部単純CT (肺野条件), 右下葉無気肺を認める以外に肺野に異常所見はみられなかった. 縦隔リンパ節の腫大を認めた. (B) リンパ節生検病理組織像. a: Hematoxylin-eosin 染色 (弱拡大), 既存のリンパ節構造は不明瞭となっており, 中型~大型で核小体明瞭な異型リンパ球が増殖している. b: CD20 染色 (強拡大), 大型のリンパ球は CD20 陽性であった. c: EBER 染色 (強拡大). EBER 陽性細胞を多数認めた.

表2 症例2 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Arterial blood gas (room air)	
WBC	12,080/ μ l	Alb	2.5 g/dl	pH	7.238
Neutro	91%	UA	16.7 mg/dl	PaO ₂	22.7 Torr
Lympho	2%	BUN	91.1 mg/dl	PaCO ₂	65.4 Torr
Mono	3.5%	Cr	3.24 mg/dl	HCO ₃ ⁻	9.5 mmol/L
RBC	295 \times 10 ⁴ / μ l	AST	236 U/L	BE	-15.8 mmol/L
Hb	9.8 g/dl	ALT	142 U/L		
Hct	29.7%	LDH	4,728 U/L		
MCV	101 fl	Na	137 mEq/L		
MCH	33.2 pg	K	6.6 mEq/L		
MCHC	33 g/dl	Cl	101 mEq/L		
Plt	5.4 \times 10 ⁴ / μ l	Ca	11.5 mg/dl		
		IP	5.3 mg/dl		
Serology		Tumor marker			
CRP	4.85 mg/dl	sIL-2R	353,441 U/ml		
β -D glucan	11.7 pg/dl	HTLV-1	4,096倍		
KL-6	1,228 IU/ml				
SP-D	196.9 IU/ml				

好中球優位の白血球増加と正球性正色素性貧血のほか, BUN, Cr, LDH, K, Caの上昇と可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R) の著明な上昇を認めた.

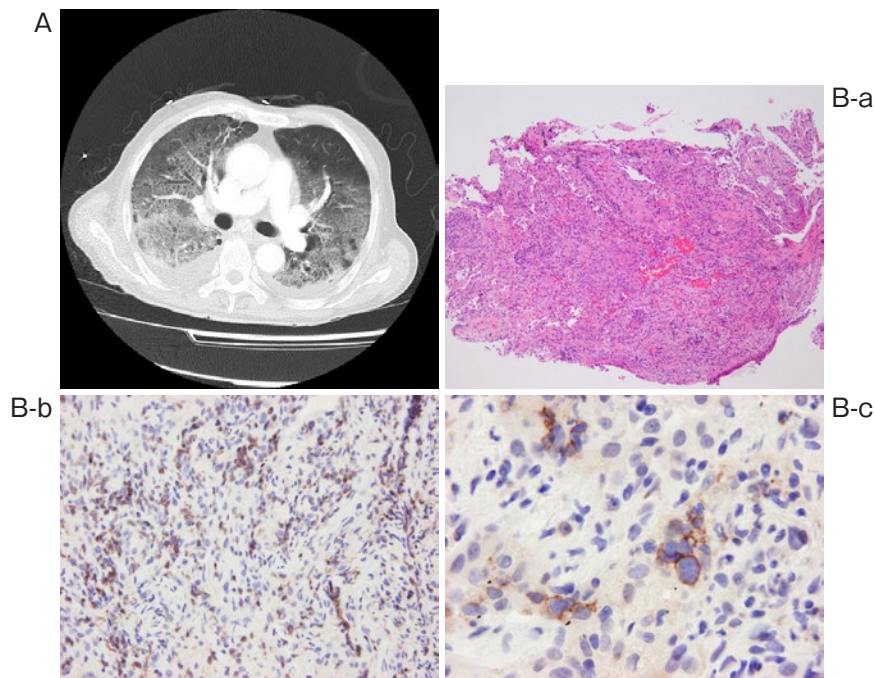


図2 症例2. (A) 入院時胸部単純CT (肺野条件), 両側肺野にすりガラス様陰影と下葉優位な牽引性気管支拡張や索状影のほか, 少量の両側胸水を認めた. さらに縦隔リンパ節の軽度腫大を認めた. (B) TBLB 病理組織像. a: Hematoxylin-eosin 染色 (弱拡大). 肺胞腔内に好中球や組織球の集簇に加えてリンパ球が混在し, フィブリンの析出を認める. b: CD3 染色 (強拡大). 肺に浸潤しているリンパ球はCD3 陽性であった. c: CD25 染色 (強拡大). CD25 陽性細胞を少数認めた.

膜, 膈周囲のリンパ節腫脹を認め, 浸潤細胞はCD25+, CD3+, CD20-であった. 肝, 脾, 膈, 腎に腫瘍細胞が浸潤していた.

考 察

肺原発の悪性リンパ腫はさまざまな陰影を呈し, 肺癌やびまん性肺疾患, 炎症性疾患との鑑別が困難なことが多い¹⁾. 日常診療でよく実施されるTBLBでは, 得られる標本は小さいため, 悪性リンパ腫の診断はきわめて難しく, 確定診断に難渋し, 開胸肺生検や胸腔鏡下肺生検が行われることもある. 肺原発悪性リンパ腫の発生頻度は全悪性リンパ腫の1%以下である²⁾.

EBV positive DLBCL of the elderly は, 免疫機能不全のない50歳以上に発生するEpstein-Barr (EB) ウイルス関連B細胞リンパ増殖疾患で, びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma: DLBCL) の1亜型とされている³⁾. 特徴としては性差がなく, 年齢分布中央値は71歳と高齢で, 半数の症例でB症状がみられる⁴⁾⁵⁾. これらは症例1とも合致した. DLBCLの肺病変はまれだが, 本疾患では約9%の症例でみられ, aggressive lymphomaである⁶⁾ことから, 迅速で的確な診断のために確実な生検検体を得ることが必要である.

ATLLでは, ATLL細胞の肺浸潤や肺出血, 日和見感染症の合併の報告がある⁷⁾⁸⁾. 93.1%に肺合併症を認め, そのうち44.8%が肺浸潤であった⁹⁾. CTでは69%に異常所見があり, 代表的な所見はすりガラス様陰影のほか小葉間隔壁肥厚等で, 胸水, 縦隔リンパ節腫大を伴うこともある¹⁰⁾. これらは症例2とも合致する. 治療開始前の末血分画は不明であるが, くすぶり型から肺浸潤をきたした可能性も否定できない. HTLV-1陽性患者で抗菌薬無効な陰影では, ATLLの肺浸潤も念頭に置くべきである.

今回の症例では呼吸器症状が前景に立ち, 器質化肺炎およびびまん性肺胞障害の治療が先行されたため, 組織診断結果も前治療の修飾を受けた可能性が高い. 確定診断の後にTBLB検体の再評価を行うと, 症例1では, 浸潤細胞はEBER-であり, CD3+Tリンパ球とCD20+, CD79a+Bリンパ球が混在しており, モノクローナルな腫瘍性増殖は指摘できなかった. TBLBで十分量の検体が得られなかったことが確定診断に結びつかなかった要因と思われる. 一方, 症例2では, 肺に浸潤しているリンパ球の大部分がCD3+, CD5+のリンパ球であり, 加えて, CD25+リンパ球も少数みられ (図2B), ATLLの肺浸潤の可能性が示唆された.

剖検の結果からは2症例ともに悪性リンパ腫の肺浸潤であった。二次性のリンパ腫では結節影や1 cm以上の浸潤影がみられることが多いとの報告¹¹⁾¹²⁾がある。症例1では無気肺が、症例2ではびまん性の網状陰影がみられ、これまでの報告とは合致しなかった。リンパ腫の肺浸潤は無症候性のことが多く、臨床診断が困難である原因として、感染、肉芽腫、腫瘍、薬剤による影響でもリンパ腫の肺浸潤と類似した所見を呈することがあるため、注意が必要である。微生物学的、組織学的検索が重要であり、我々の経験した2症例では初診時よりsIL-2Rが高値を呈していたことから、早期よりリンパ腫の診断を考慮すべきであった。

節外リンパ腫やATLLでは、原疾患が明らかになる前に肺合併症をきたすことがある。原因不明で進行する間質性陰影では悪性リンパ腫も鑑別診断にあげ、積極的な組織診断を実施することが必要である。

謝辞：本症例の診断にご協力いただいた埼玉医科大学総合医療センター病理部 田丸淳一先生に深謝いたします。

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) 福島 文, 他. 肺の悪性リンパ腫. 画像診断 2001; 21: 389-97.
- 2) Freeman C, et al. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972; 29: 252-60.
- 3) Swerdlow SH, et al. World Health Organization

Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press. 2008 243-4.

- 4) Oyama T, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. Clin Cancer Res 2007; 13: 5124-32.
- 5) 浅野直子, 他. 加齢性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症 高齢者EBV陽性ホジキンリンパ腫との比較. 血腫瘍 2009; 59: 445-9.
- 6) Shimoyama Y, et al. Age-related EBV associated B-cell lymphoproliferative disorders: diagnostic approach to newly recognized clinicopathological entity. Pathol Int 2009; 59: 835-43.
- 7) 山元滋樹. HTLV-1 ウイルスに関連した肺病変. 呼吸 2010; 29: 1199-204.
- 8) 高月 清. ATL 研究の現況と動向. 化の領域 1989; 5: 2267-71.
- 9) Yoshioka R, et al. Pulmonary complication in patients with adult T cell leukemia. Cancer 1985; 55: 2491-4.
- 10) Okada F, et al. Thoracic CT findings of adult T-cell leukemia or lymphoma. AJR Am J Roentgenol 2004; 182: 761-6.
- 11) Lewis ER, et al. Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients. AJR Am J Roentgenol 1991; 156: 711-4.
- 12) Lee KS, et al. Imaging of pulmonary lymphomas. AJR Am J Roentgenol 1997; 168: 339-45.

Abstract

Case report: Two cases of difficult-to-diagnose lymphoproliferative disease

Noriko Hida^a, Kazuya Horiuchi^a, Gen Ishii^a, Keita Kasahara^a,
Takashi Suzuki^a and Tetsuya Mikogami^b

^aRespiratory Disease Center, Showa University Northern Yokohama Hospital

^bDepartment of Pathology, Showa University Northern Yokohama Hospital

Only a few cases have been reported with malignant lymphoma accompanied by a lung lesion at the initial presentation, and such definitive diagnosis is often difficult because of various imaging findings. Here we report two patients who were diagnosed to be organizing pneumonia based on the results of transbronchial lung biopsy. But they poorly responded to steroid treatment and were given a definitive diagnosis of disease by the biopsy of other sites. When fever, elevated LDH, increased soluble interleukin-2 receptor levels, and diffuse ground-glass opacities on chest CT are present, histological diagnosis from various lesions should be actively performed to differentiate the lymphoproliferative disease.