

## ●症 例

## 少量ステロイドにて退縮したSLE胸膜炎に発生した胸壁悪性リンパ腫の1例

斎藤美和子 鈴木 朋子 新妻 一直

要旨：胸壁悪性リンパ腫は、わが国では膿胸関連リンパ腫がほとんどで、予後は不良である。症例は81歳の男性。4年前に胸水貯留で発症し、膠原病疑いでステロイドの内服を開始され、経過中にSLEの診断基準を満たした。ステロイドの内服終了半年後に、発熱と右胸壁に10cm大の腫瘤が出現した。生検で、胸壁悪性リンパ腫と診断された。プレドニゾロン5mg/日を再開して経過を見たところ、1ヶ月後には腫瘤が消失していた。4年前からのSLE胸膜炎から発症した胸壁悪性リンパ腫が少量ステロイドにて退縮した非常に稀な1例であるため報告した。

キーワード：胸壁悪性リンパ腫、胸膜炎、SLE、自然退縮、ステロイド

Malignant chest wall lymphoma, Pleurisy, Systemic lupus erythematosus (SLE), Spontaneous regression, Steroid

## 緒 言

胸壁悪性リンパ腫は稀な疾患であり、わが国では、結核性慢性炎症後に発症する膿胸関連リンパ腫がほとんどで、予後は不良とされている<sup>1)2)</sup>。高齢発症の全身性エリテマトーデス（全身性紅斑性狼瘡systemic lupus erythematosus：SLE）胸膜炎と診断された症例に胸壁悪性リンパ腫が発生した。SLEにおいて、悪性リンパ腫の発生率が高いことは周知されている<sup>3)</sup>が、胸壁悪性リンパ腫発生の報告はない。さらに本症例は、胸壁悪性リンパ腫と診断後、少量のステロイド投与にて、約1ヶ月で胸壁悪性リンパ腫が退縮した。悪性リンパ腫では自然退縮があることが知られている<sup>4)5)</sup>が、今回の症例も、自然退縮に近い状態であったと考えられる。4年間のSLE胸膜炎から発生した胸壁悪性リンパ腫が少量のステロイドにて退縮した非常に稀な1例であり報告する。

## 症 例

患者：81歳、男性。

主訴：発熱。

既往歴：50歳から糖尿病。58歳時に胃癌の手術。78歳時、脳梗塞で右半身麻痺。79歳時、胆のう炎。

現病歴：20XX年2月右胸水を指摘された。福島県立医科大学呼吸器内科を受診。抗核抗体1,280倍以上で、胸腔鏡を含めた精査が施行され、悪性疾患と感染症が否定された。SLEが疑われたが、診断基準を満たさず、胸膜炎に対してプレドニゾロン（prednisolone：PSL）30mg/日の内服から漸減とされていた。20XX+1年5月から当院通院開始となり、同年8月からPSLは5mg/日としていた。経過中、持続性蛋白尿を伴う腎機能障害が出現し、抗リン脂質抗体が陽性化した。漿膜炎、腎機能障害、免疫学的異常、抗核抗体陽性でSLEの診断基準の4項目を満たしSLEと診断した。20XX+3年8月から胸水の増加傾向もなかったため、PSL 5mg/日の内服を中止した。20XX+4年1月中旬に右上腹痛と微熱で当院の消化器内科に入院したが、解熱せず、発熱の原因について、精査目的に1月下旬に、当科に転科となった。

転科時現症：意識失見当識あり、Glasgow coma scale (GCS) E4V5M6。身長158.6cm、体重56kg、血圧127/55mmHg、脈拍54回/min、体温36.2℃、呼吸数18回/min、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）95%。顔面に紅斑、発疹なし。口腔内アフタなし。扁桃腫大なし。右側胸部に10cm大の隆起性病変あり。圧痛と熱感なし。心音正常。呼吸音右下肺野で減弱。腹部は平坦で圧痛なし。下肢に浮腫なし。

入院時検査結果（表1）：白血球数の増加と、軽度の貧血、および、抗核抗体の上昇、IL-2Rの上昇と低酸素血症を認めた。Epstein-Barrウイルス（EBV）については、抗原量の定量は行わなかったが、抗体価はEBV EA-DR <10、EBV VCA IgG 8.3（+）、EBV VCA IgM 0.0、EBV EBNA 4.1（+）であり、既感染パターンであった。

連絡先：斎藤 美和子

〒969-3492 福島県会津若松市河東町谷沢字前田21-2  
福島県立医科大学会津医療センター感染症・呼吸器内科  
(E-mail: aizuanes@fmu.ac.jp)

(Received 27 Dec 2017/Accepted 18 Apr 2018)

表1 入院時検査結果

Hematology		Serology	
WBC	14,730/ $\mu$ L	CRP	16.84 mg/dL
Neu	83.2 %	IL-2R	2,541 U/mL
Baso	0.3 %	BNP	167.3 pg/mL
Eos	2.4 %	ANA	$\times 640$ (Discrete-Sp)
Mono	6.6 %	Anti-ds DNA antibody	(-)
Lym	7.5 %	EBV EA-DR	<10
RBC	$381 \times 10^4$ / $\mu$ L	EBV VCA IgG	8.3
Hb	10.6 g/dL	EBV VCA IgM	0.0
Ht	33.1 %	EBV EBNA	4.1
Plt	$31 \times 10^4$ / $\mu$ L		
Biochemistry		Blood gas analysis	
Alb	2.2 g/dL	pH	7.451
AST	35 U/L	PaCO <sub>2</sub>	44.5 Torr
ALT	14 U/L	PaO <sub>2</sub>	66.2 Torr
LDH	189 U/L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	30.3 mmol/L
BUN	54.2 mg/dL		
Cre	2.58 mg/dL		
Na	141 mmol/L		
K	3.8 mmol/L		
Cl	102 mmol/L		



図1 入院時胸部X線写真. 両側肋骨横隔膜角の鈍化あり. 右側は, 下肺野をほぼ占める濃度低下が認められた. 右肺門部中心に非区域性的の浸潤陰影を認めた.

入院時画像所見: 胸部X線写真(図1)では両側肋骨横隔膜角の鈍化を認めた. 右は中等量の胸水貯留が疑われた. 右肺門部中心の非区域性的の浸潤陰影を認めた. 浸潤陰影は, 肺水腫が疑われる所見であり, 1ヶ月後には改善傾向を示していた. 胸部単純CT(図2a)では両側胸水, 肺門中心の浸潤陰影, 右胸壁に第9, 10, 11肋骨を中心とした低吸収性の腫瘤を認めたが, 骨破壊はみられなかった. MRIでは, 拡散強調画像では, 右肺底部に被包化された液体があり, それに隣接する右胸壁の軟部組織が腫脹しており, 拡散能の強い低下がみられた.

入院後の経過: 胸水は血性であったが, 悪性細胞はなく, 好中球が70%を占めていた. LDH 3,050 U/Lと高値であり浸出液であったが, 一般菌や抗酸菌は検出されなかった. 胸水については, 1年後に再検したが, 悪性細胞なく, 血液中の抗核抗体 $\times 80$ , 胸水中の抗核抗体 $\times 80$ であり, SLEによる胸膜炎と判断した.

ガリウムシンチグラフィでは, 右胸腔を取り囲む異常集積がみられたが, 胸水中には, 異常集積は認められなかった.

エコー下生検組織(図3)では, 大型の異型リンパ球がびまん性に増殖し, 反応性とみられる小中リンパ球が混在していた. 大型リンパ球は, centroblast様で, 免疫染色では, CD20, CD79a, CD30, bcl-2が陽性であり, EBV-encoded small RNA (EBER) 1 *in situ* hybridization (ISH)では, 増殖細胞に一致してびまん性の陽性シグナルがあった. 遺伝子学的にモノクロナリティーの検査は行わなかったが, びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)と診断された. 以上より胸壁悪性リンパ腫と診断した. 家族と本人は, 年齢的なこと, 体力的なことを考慮され, 根治的な治療は希望されなかった. そこで半年前に内服していたPSL 5mg/日を再開して経過をみたところ, 徐々に解熱し, 退院可能となった. 退院後4週間で右側胸部の腫瘤も消失し, 1年経過後でもCT画像上(図2b), 再発は認められなかった.

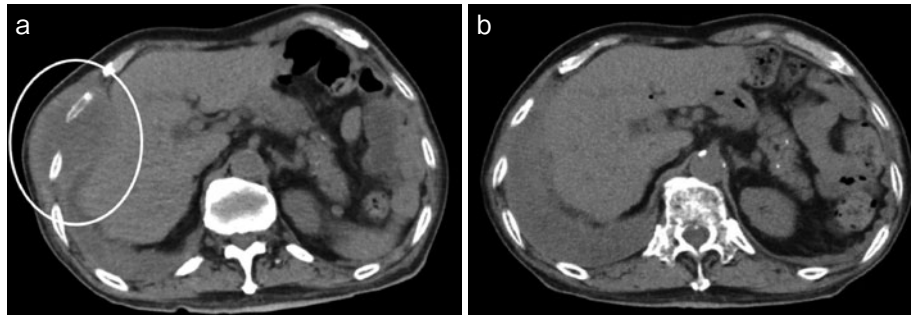


図2 胸部単純CT縦隔条件. (a) 入院時. 右胸壁に肋骨を中心とした低吸収性の腫瘤を認める (白丸内). 骨破壊は伴っていない. (b) 1年後. 腫瘤は指摘できない.

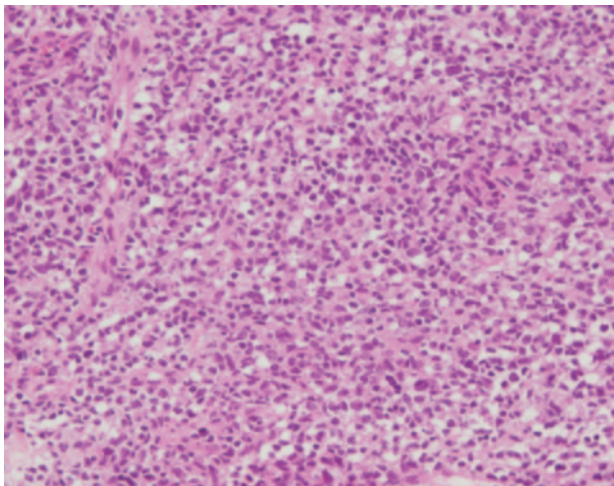


図3 エコー下生検組織. Hematoxylin-eosin (HE) 染色. 大型の異型リンパ球がびまん性に増殖し, 反応性とみられる小中リンパ球が混在していた. 大型リンパ球は, centroblast様であった.

## 考 察

胸壁悪性リンパ腫は稀であり, 原発性胸壁腫瘍の2.4%を占める<sup>6)</sup>. わが国では圧倒的に膿胸関連リンパ腫の報告が多い<sup>1)2)</sup>. わが国の膿胸関連リンパ腫は, ほとんどが結核性慢性膿胸, または人工気胸術後の慢性膿胸を発生母地とするもので, 膿胸発症の数十年後に発症する. この場合は, EBVが高率に証明され, 悪性リンパ腫の発症原因とされている<sup>7)</sup>.

本症例は, 4年前から胸膜炎を指摘され, 経過中SLE胸膜炎と診断された. 結核の既往はなく, 胸腔鏡にても結核を示唆する所見は認められず, 胸水貯留から4年という短期間で胸壁悪性リンパ腫が形成された. 本症例も増殖細胞にはISHでEBER1が, 増殖細胞に一致してびまん性の陽性シグナルを示していた. 加齢とともに免疫低下によるEBVの再活性化が引き起こされ腫瘍化に関与していた可能性がある. SLEでは, 非ホジキンリンパ腫に

罹患する相対危険率が3.75~7.77倍, ホジキンリンパ腫に対しては, 3.26倍であるとされている<sup>3)</sup>. 膠原病におけるEBV感染が, 活動性亢進などの影響を及ぼしているのではないかとの報告<sup>8)</sup>も散見されることより, SLEとEBV感染が胸水貯留から比較的短期間で, 悪性リンパ腫を発生したことに影響を与えている可能性があると思われる.

本症例は, 胸壁悪性リンパ腫と診断されてから悪性リンパ腫に対する根治的な治療を希望されず, 半年前までの少量ステロイド内服を再開したのみであった. しかし, 解熱し, 4週間後には胸壁腫瘍が消失していた. 悪性リンパ腫には, 自然退縮が知られており, 軽度悪性リンパ腫 (low-grade malignant lymphoma) では, 5~15%が自然退縮することが知られている<sup>4)</sup>. しかしながら, DLBCLでは, きわめて稀である. EBV関連のDLBCLでは, 加齢による免疫低下が発症に関与していると考えられており, 自然退縮は非常に稀であるが, 自然退縮例に対しては, 栄養状態の改善による免疫の回復によるものであろうとの考察がある<sup>5)</sup>. EBVに対する免疫が作動したとの考察<sup>9)</sup>や腫瘍細胞における抗体依存性細胞傷害活性によるものとの考察もある<sup>10)</sup>. 細菌感染やウイルス感染を契機に自然退縮した免疫反応によるものと推測している報告もある<sup>4)11)</sup>. 本症例は, PSL 5mgという低用量にて, 悪性リンパ腫が退縮した. ステロイドは, 悪性リンパ腫のアポトーシスを誘発するとされているが, 本症例に使用したのは通常の悪性リンパ腫治療に使用する量ではない. またSLEの胸膜炎に使用する量にも届かないが, 低用量のステロイドが契機となって, 自然退縮に近い状態が得られたものと考えられた.

以上, 低用量のステロイドが自然退縮の契機になったと考えられる胸壁悪性リンパ腫の貴重な症例であり, 報告した.

謝辞: 最後に, 福島県立医科大学呼吸器内科 峯村浩之先生, 二階堂雄文先生, 関根聡子先生 (現 済生会福島総合病院呼吸器科), 棟方 充教授 (現 名誉教授), 会津医療センター



病理診断科 北條 洋先生に深謝申し上げます。

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) Nakatsuka S, et al. Pyothorax-associated lymphoma: a review of 106 cases. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4255-60.
- 2) Aozasa K. Pyothorax-associated lymphoma. *Int J Hematol* 1996; 65: 9-16.
- 3) Cao L, et al. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0122964.
- 4) Abe R, et al. Spontaneous regression of diffuse large B-cell lymphoma harbouring Epstein-Barr virus: a case report and review of the literature. *J Clin Exp Hematop* 2007; 47: 23-6.
- 5) Mizuno T, et al. Spontaneous remission of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Case Rep Oncol* 2013; 6: 269-74.
- 6) Hirai S, et al. Primary malignant lymphoma arising in the pleura without preceding long-standing pyothorax. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10: 297-300.
- 7) Terada T. Acute onset pyothorax-associated lymphoma (PAL) with inflammatory features. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 163-6.
- 8) Lin MH, et al. EBER-1 positive diffuse large cell lymphoma presenting as lupus nephritis. *Lupus* 2003; 12: 486-9.
- 9) Igawa T, et al. Spontaneous regression of plasmablastic lymphoma in an elderly human immunodeficiency virus (HIV)-negative patient. *Diagn Pathol* 2015; 10: 183.
- 10) Nakano M, et al. Spontaneous reduction of leukemic lymphoma cells possibly by anti-tumor antibody-mediated phagocytosis; a kappa lambda-dual-positive B cell lymphoma. *Leukemia* 2000; 14: 278-84.
- 11) Engel PA, et al. Sudden appearance and spontaneous regression of diffuse large B cell lymphoma in a man with a broken arm. *BMJ Case Rep* 2009; bcr10.2008.1036.

### Abstract

#### Regression of a malignant chest wall lymphoma associated with systemic lupus erythematosus achieved by small amounts of steroid therapy: a case report

Miwako Saitou, Tomoko Suzuki and Katsunao Niitsuma

Department of Infectious Disease and Pulmonary Medicine, Aizu Medical Center, Fukushima Medical University

In Japan, most malignant lymphomas of the chest wall are associated with pyothorax, with poor prognosis being reported.

An 81-year-old man developed pleurisy 4 years ago and low-grade oral steroid therapy (30mg/day to 5mg/day) was started for suspected collagen disease. While suffering from the collagen disease, he fulfilled the criteria for systemic lupus erythematosus (SLE). His disease went into remission, so steroid therapy was stopped after administration for 3 years and 6 months. Six months after cessation of steroids, he was admitted to our hospital complaining of high fever, and a right chest wall tumor was detected. Echo-guided biopsy revealed diffuse large B-cell lymphoma of the chest wall. The patient and his family did not wish for aggressive treatment, so oral steroids at 5mg/day were restarted and the chest wall tumor disappeared within 1 month. This is a very rare case of regression of malignant SLE-associated lymphoma achieved by small amounts of steroid therapy.