

症 例

Evans 症候群に合併した肺原発悪性リンパ腫の 1 例

窪田 哲也 大畑 雅典 小林 誠 田口 博國

要旨：症例は 77 歳女性．Evans 症候群の治療経過中に両側性に拡大する胸部異常陰影のため当科に入院となった．64 歳時に Evans 症候群と診断されて以来，少量プレドニゾン治療を間欠的に受けていた．CT 検査では肺腫瘍および肺門リンパ節腫脹を認めたがその他に腫瘍は認めなかった．Ga シンチでは肺病変に一致して集積を認めた．肺浸潤影の経気管支肺生検の結果，B 細胞性悪性リンパ腫が認められ，肺原発悪性リンパ腫と診断した．CHOP 療法を行い部分寛解が得られたが，合併していた C 型肝炎変の悪化に伴う食道静脈瘤からの出血で 8 カ月後に死亡した．免疫異常により自己免疫性溶血性貧血や特発性血小板減少性紫斑病の経過中に悪性リンパ腫を合併することは報告されているが Evans 症候群に肺原発悪性リンパ腫が合併することは稀であると考えられる．

キーワード：肺悪性リンパ腫，Evans 症候群，C 型肝炎ウイルス

Malignant lymphoma of the lung，Evans 's syndrome，Hepatitis C virus

緒 言

自己免疫疾患の経過中に時に悪性リンパ腫を含む造血器悪性腫瘍が合併することがある¹⁾．自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) および特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) はそのような自己免疫性疾患の代表であり，両者の合併は Evans 症候群と呼ばれている²⁾．近年，Evans 症候群に合併するリンパ系悪性疾患としてリンパ系過形成³⁾，慢性リンパ性白血病⁴⁾，EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患^{5,6)}，MALT リンパ腫⁷⁾，ホジキンリンパ腫⁸⁾，非ホジキンリンパ腫⁹⁾が報告されているが，日本において Evans 症候群に悪性リンパ腫が合併するのは稀であると報告されている⁹⁾．

今回，われわれは Evans 症候群の経過中に肺原発と考えられる悪性リンパ腫を合併した C 型肝炎ウイルス陽性の 77 歳女性症例を経験したので報告する．

症 例

患者：77 歳，女性．

主訴：乾性咳嗽，微熱．

既往歴：64 歳 (1986 年) 卵巣皮様嚢胞腫摘出術．

家族歴：特記事項なし．

喫煙歴：なし．

現病歴：1986 年 (64 歳時) 貧血と血小板減少のため当科入院し，精査の結果 Evans 症候群と診断された．

初診時 Hb は 4.5 g/dl で血小板数は 4.2 万/ μ l であった．Coombs テストは直接間接とも陽性で，血小板関連 IgG (PAIgG) は 792.7 ng/ 10^7 細胞 (正常 9.0~25.0) と上昇していた．骨髓検査では赤芽球および巨核球の増加を認めた．生化学検査では LDH，間接ビリルビンの増加，ハプトグロビンの低下を認めた．軽度の脾腫も認め Evans 症候群と診断され，プレドニゾン治療が開始された．その結果寛解が得られ 1997 年以降はプレドニゾン投与は中止されていた．輸血歴があり C 型慢性肝炎を合併していたがトランスアミナーゼは正常上限程度であった．

2000 年 1 月 (77 歳時)，乾性咳嗽と微熱を主訴に近医受診し，肺炎として抗生剤投与されたが改善なく，当科紹介入院となった．

入院時現症：身長 138 cm，体重 38 kg，血圧 130/80 mmHg，脈拍 90/分整，表在リンパ節を触知せず，右中下肺野で呼吸音減弱していた．

入院時検査成績 (Table)：汎血球減少を認め，LDH，sIL2R の上昇を認めた．PAIgG や Coombs 試験は今回入院時も陽性であった．胸骨で行った骨髓検査では異常細胞の浸潤は認めなかった．腹部エコーでは肝硬変を認めた．

画像所見：入院時の胸部 X 線 (Fig. 1A) では右側優位に浸潤影を認め，胸部 CT (Fig. 1B, C) では腫瘍陰影に加え肺門リンパ節腫脹を認めた．気管支鏡検査では右気管支粘膜は浮腫状で右 B6 入口部は狭窄していた．経気管支的生検 (Fig. 2) を行い，免疫染色で L26 (CD20) 陽性，UCHL-1 (CD45RO) 陰性であり，瀰漫性大

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Blood Chemistry	
RBC	285 × 10 ⁴ / μl	TP	5.5 g/dl
Hct	29.6 %	Alb	3.6 g/dl
Hgb	9.6 g/dl	T-cho	179 mg/dl
Platelets	8.3 × 10 ⁴ / μl	γ-GTP	80 IU/l
WBC	1,600 / μl	T-Bil	1 mg/dl
Band 3 , Seg 53 , Lym 19 , Mo 20 , Eo 4 , Ba 1		AST	40 IU/l
Serology		ALT	15 IU/l
CRP	1.4 mg/dl	LDH	719 IU/l
HTLV-I Ab	(-)	BUN	17 mg/dl
HCV Ab	(+)	Cr	0.5 mg/dl
HBsAg	(-)	Na	132 mEq/l
Others:		K	3.5 mEq/l
SIL-2R	5,400 U/ml	Cl	95 mEq/l
PAIgG	57.9 ng/10 ⁷ cells	Tumor Markers	
D-Coombs	(+)	CEA	1.0 (< 5)
I-Coombs	(+)	CYFRA	1.4 (< 3.5)
ICG 15	25 %	αFP	18.0 (< 20)
ABG (room air)		ProGRP	45.4 (< 46)
PO2	54.4 mmHg	CA 19-9	27.0 (< 35)
SaO2	90.0 %		

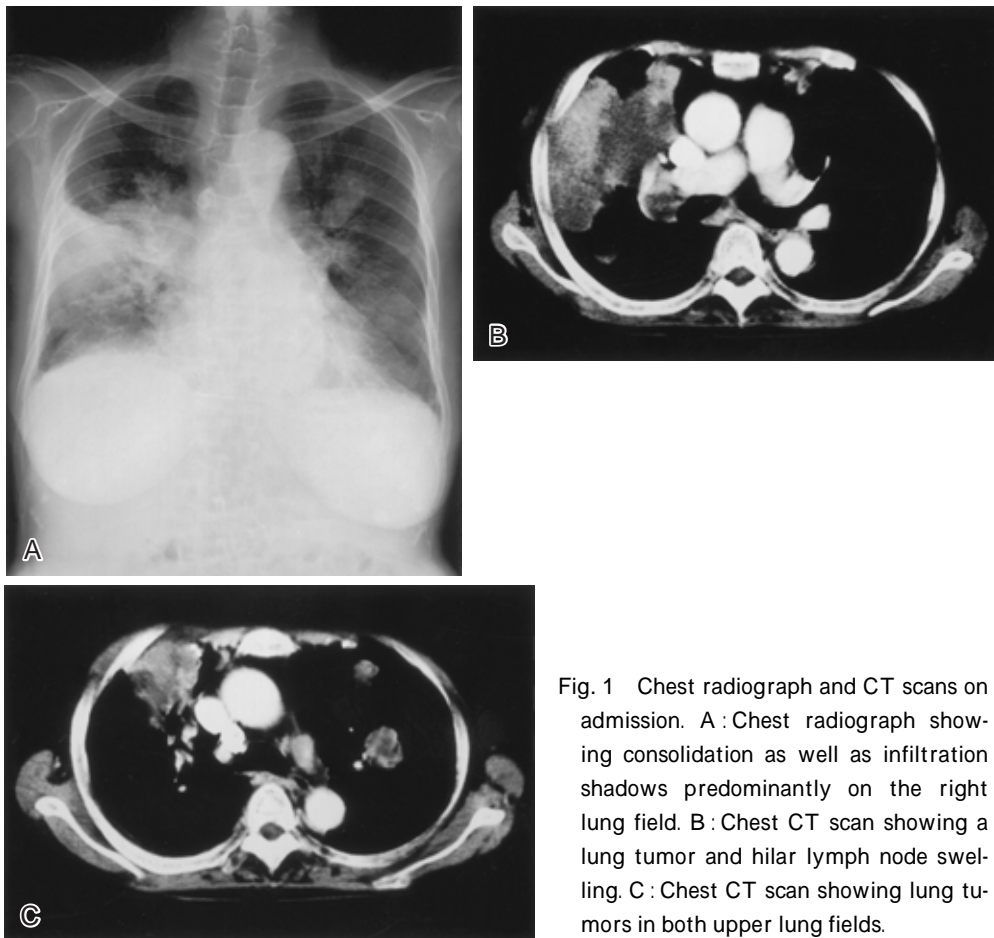


Fig. 1 Chest radiograph and CT scans on admission. A : Chest radiograph showing consolidation as well as infiltration shadows predominantly on the right lung field. B : Chest CT scan showing a lung tumor and hilar lymph node swelling. C : Chest CT scan showing lung tumors in both upper lung fields.

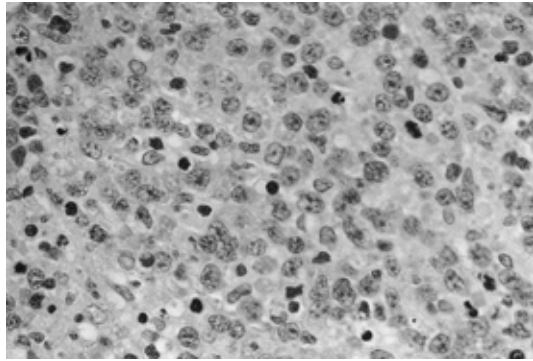


Fig. 2 Histological findings of transbronchial tumor biopsy, indicating malignant lymphoma of diffuse large cell type (H & E)



Fig. 3 Ga scintigram showing positive accumulation in the right lung field (arrowhead)

細胞型 B 細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma) と診断された。Ga シンチ検査 (Fig. 3) を行った結果、肺に異常集積を認めたが他の部位には集積を認めず、肺原発の悪性リンパ腫と診断した。

入院後経過：Evans 症候群自体は安定しており悪性リンパ腫に対し標準的 CHOP 療法 (シクロフォスファミド、アドリマイシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) を開始した。3 コース終了時には腫瘍も CT 上約半分に縮小し部分寛解を得た。しかし 4 コース目を行った後より、食道静脈瘤から出血し内視鏡的止血を行った。その後もたびたび出血をくり返し 8 カ月後に出血のため死亡した。病理解剖の承諾は得られなかった。

考 察

自己免疫性疾患に造血器悪性疾患はしばしば合併することが知られており、Duhren らは 637 例のリンパ増殖性疾患を解析して報告している¹⁾。彼らによると自己免疫性疾患にリンパ増殖性疾患を合併した割合は 3.5% であり、そのうち 43% はリウマチ性疾患であった。また、Varoczy らは 421 例の非ホジキンリンパ腫を解析した結果、5.2% は自己免疫性疾患が先行し最も頻度が高かったものはシェ - グレン症候群であると報告している¹⁰⁾。

AIHA と ITP もリンパ増殖性疾患の合併が報告されており¹¹⁾¹²⁾、その頻度は Pirofsky ら¹²⁾によると 234 例の AIHA 症例のうち 1 例に悪性リンパ腫が認められた (0.4%) と報告されている。Evans 症候群に合併した悪性リンパ腫となるとさらに少なく症例報告はあるものの⁵⁾⁻⁹⁾ 正確な頻度は不明である。新津ら¹³⁾は本邦における Evans 症候群に合併した悪性リンパ腫症例を検討し解析した。多くは 40 歳以上で発症し女性に罹患頻度が高く、組織型は瀰漫性中細胞型であった。2 次性悪性リンパ腫発症までの平均期間は 6.2 年 (最長は 15 年、最短は 1

年以内) と報告している。我々の症例も Evans 症候群発症から 14 年後の合併であり、長期間にわたる免疫系の異常、破綻が発症に関与していると推測される。

2 次性悪性リンパ腫の発症については諸説あるが、免疫不全状態下における EB ウイルスの活性化⁵⁾⁶⁾はよく知られている。EB ウイルスによりトランスフォームされ腫瘍化に至ると考えられている。我々の症例では、EB ウイルスの EBER を用いた in situ hybridization は陰性であった。また近年、C 型肝炎ウイルス (HCV) の関与¹⁴⁾も示唆されている。その機序は不明であるが、HCV 感染によりリンパ球の bcl-2 の発現が亢進されること¹⁵⁾、HCV の E2 蛋白が B リンパ球受容体に結合し B リンパ球を活性化させること¹⁶⁾などが腫瘍化と関連していると報告されている。本症例が C 型肝炎、肝硬変を合併していた事実は興味深く、リンパ腫の発生に何らかの関与していた可能性があると思われ今後の検討課題である。

また、ウイルスの関与がない場合であっても、先天性あるいは後天性の免疫不全状態では節外性悪性リンパ腫の発症はしばしば認められる¹⁷⁾¹⁸⁾。自己免疫性疾患と免疫不全では状態が異なるが、治療としてのコルチコステロイド投与の影響も含めて免疫学的異常が関与していると考えられている。

一方、肺原発悪性リンパ腫は悪性リンパ腫の中でも稀であり、その発生頻度は節外性リンパ腫の 3~4%、全リンパ腫の 1% 以下とされている¹⁹⁾。Evans 症候群に肺原発非ホジキン悪性リンパ腫が合併した症例の報告は筆者らの検索では他に見当たらなかった。一般に肺原発悪性リンパ腫であるという診断根拠として、Saltzstein の診断基準²⁰⁾が用いられている。これは、①所属リンパ節を除いて、肺以外の病変が診断後少なくとも 3 カ月は認

められない, ②骨髄, 末梢血にリンパ腫細胞が認められないというものである. 本例もこの基準に合致しており肺原発と診断した.

肺悪性リンパ腫の胸部 X 線像は, 多くは結節状陰影や腫瘤陰影, 空気気管支像を伴うが瀰漫性粒状影を呈することもある¹⁹⁾. 病理組織学的には, MALT リンパ腫 (mucosa-associated lymphoid tissue 由来で, 肺においては bronchus-associated lymphoid tissue [BALT] とも言われる) が最も多く, 従来から報告されていた “pseudolymphoma” や “low-grade B-cell lymphoma” はほとんどが MALT リンパ腫に分類される. 一般的には緩徐に経過し予後は比較的良好であるとされている¹⁹⁾. 次に多いのは本例と同じ瀰漫性大細胞型 B 細胞性リンパ腫であり予後は不良である. その他の組織型は少ない¹⁹⁾. 本例は高齢であり, C 型肝硬変合併していたため合併症で死亡したが CHOP 療法自体に対しては反応性良好であった.

2 次性悪性リンパ腫の発症には不明な点が多く, 免疫学的異常の関与は明らかであるものの, ウイルス学的検討も含め, 今後の検討が必要である. さらなる症例情報の蓄積とともにその病態の解析が期待される.

文 献

- 1) Duhrsen U, Augener W, Zwingers T, et al: Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 1987; 67: 235-239.
- 2) Evans RS, Takahashi K, Duane RT, et al: Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. *Arch Intern Med* 1951; 87: 48.
- 3) Roca B, Ferran G, Simon E, et al: Lymphoid hyperplasia of the lung and Evans' syndrome in IgA deficiency. *Am J Med* 1999; 106: 121-122.
- 4) 富岡匡子, 清水弘行, 松崎 勉, 他: Evans 症候群の診断のもとに副腎皮質ステロイド治療中, 一過性のリンパ球増加を認め慢性リンパ性白血病と確診しえた 1 症例. *臨床血液* 1992; 33: 834-837.
- 5) Jasty R, Strouse PJ, Castle VP: Fatal lymphoproliferative disease as a complication of Evans syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 460-463.
- 6) Hirose Y, Takeshita S, Shimizu S, et al: Dissemination of Epstein-Barr virus associated B-cell lymphoma of the brain after development of immunological incompetence with Evans syndrome. *Int J Hematol* 1998; 67: 81-86.
- 7) Rivera Civico F, Omar M, Almagro M, et al: Mucosa-associated lymphoid tissue gastric lymphoma associated with Evans syndrome. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 119.
- 8) Ertem M, Uysal Z, Yavuz G, et al: Immune thrombocytopenia and hemolytic anemia as a presenting manifestation of Hodgkin disease. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 181-185.
- 9) 老田 誠, 岡部實裕, 田中淳司, 他: Evans 症候群の経過中に悪性リンパ腫を合併した 1 症例. *臨床血液* 1988; 29: 584-588.
- 10) Varoczy L, Gergely L, Zeher M, et al: Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int* 2002; 22: 233-237.
- 11) Kirshner JJ, Zamkoff KW, Gottlieb AJ: Idiopathic thrombocytopenic purpura and Hodgkin's disease: report of two cases and a review of the literature. *Am J Med Sci* 1980; 280: 21-28.
- 12) Pirofsky B: Autoimmune hemolytic anemia and neoplasia of the reticuloendothelium. With a hypothesis concerning etiologic relationships. *Ann Intern Med* 1968; 68: 109-121.
- 13) 新津 望, 大矢美貴, 梅田正法: 自己免疫性溶血性貧血の経過中, 特発性血小板減少性紫斑病と非ホジキンリンパ腫を合併した 1 例. *癌の臨床* 1995; 41: 1107-1112.
- 14) Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, et al: Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994; 88: 392-394.
- 15) Zignego AL, Giannelli F, Marrocchi ME, et al: T(14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2000; 31: 474-479.
- 16) Quinn ER, Chan CH, Hadlock KG, et al: The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV) associated non-Hodgkin lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis. *Blood* 2001; 98: 3745-3749.
- 17) 高橋隆一: 免疫不全と悪性リンパ腫の発症. *臨床血液* 1984; 25: 1371-1379.
- 18) Schulz TF, Boshoff CH, Weiss RA: HIV infection and neoplasia. *Lancet* 1996; 348: 587-591.
- 19) Cadranet J, Wislez M, Antoine M: Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J* 2002; 20: 750-762.
- 20) Saltzstein SL: Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas; classification, therapy, and prognosis. *Cancer* 1963; 16: 928-955.

Abstract

Malignant Lymphoma of the Lung Associated with Evans ' Syndrome : Report of a Case

Tetsuya Kubota, Masanori Daibata, Makoto Kobayashi and Hirokuni Taguchi

Third Department of Medicine, Kochi Medical School, Kochi 783 8505, Japan

A 77 year-old woman who had been treated for Evans ' syndrome was admitted to our hospital because of the development of bilaterally-enlarging abnormal lung shadows. She had been diagnosed as having Evans ' syndrome since she was 64 years old, and had been treated with corticosteroids. She had also been found positive for hepatitis C virus, and was suffering from chronic hepatitis. The pathological examination of a transbronchial biopsy specimen revealed B-cell malignant lymphoma of the diffuse large-cell type. A computed tomography (CT) scan showed lung tumors, hilar lymph node swelling, but no other definite tumors. Gallium scintigraphy showed positive accumulation only in the lungs, and so a diagnosis of primary pulmonary lymphoma was made. She received several courses of standard CHOP therapy and achieved a partial remission. She died 8 months later, however, of bleeding from esophageal varices associated with liver cirrhosis. To our knowledge, primary pulmonary lymphoma associated with Evans ' syndrome is extremely rare. Although the underlying mechanism remains to be clarified, it is likely that immunological disorders complicating Evans ' syndrome lead to the development of malignant lymphoma in some cases.