

## ●症 例

## 椎体破壊を伴った Sarcoidosis-Lymphoma Syndrome の 1 例

森 秀法<sup>1)</sup> 大野 康<sup>1)</sup> 吉川 武志<sup>2)</sup> 伊藤 文隆<sup>1)</sup>  
 遠渡 純輝<sup>1)</sup> 舟口 祝彦<sup>1)</sup> 湊口 信也<sup>1)</sup>

要旨：症例は 63 歳，女性．2005 年にリンパ節生検よりサルコイドーシスと確定診断されている．ACE, lysozyme 高値が持続していた．2007 年 5 月より腰痛が持続し，腰椎に骨破壊性腫瘤の出現を認めた．CT ガイド下生検組織より AE1/AE3 (－), CD68 (+) を示す類上皮細胞肉芽腫を認め上皮系腫瘍転移や悪性リンパ腫は否定的であった．経過中に発熱，胸水貯留，汎血球減少を認め全身反応の見られる活動性サルコイドーシスと診断しステロイド投与を開始した．一時的に有効であったが再度の発熱，胸水貯留と共に全身状態の悪化を認めた．胃潰瘍底生検検体のフローサイトメトリーよりモノクローナリティーを認め B 細胞性 non Hodgkin's lymphoma と診断後 R-CHOP 8 コース行い完全寛解したが，腰椎の軟部組織は一部残存した．サルコイドーシスによる骨破壊病変を合併した sarcoidosis-lymphoma syndrome の稀な 1 症例を経験した．

キーワード：サルコイドーシス，悪性リンパ腫，椎体，骨破壊

Sarcoidosis, Lymphoma, Vertebrae, Bone destruction

## 緒 言

サルコイドーシスは原因不明の非乾酪性壊死を伴う全身性の類上皮細胞肉芽腫性疾患である．稀であるがサルコイドーシスと悪性リンパ腫は合併することが知られており 1986 年に Brincker が sarcoidosis-lymphoma syndrome として提唱している<sup>1)</sup>．サルコイドーシスが悪性リンパ腫に約 2 年先行する，サルコイドーシス発症平均年齢が 40 歳と通常よりも 10 歳ほど高齢である，リンパ球数減少を認める，活動性サルコイドーシスにみられる，合併するリンパ腫は Hodgkin 病が多い等の特徴が示されている<sup>1)2)</sup>．

サルコイドーシスの肺病変，眼病変は高頻度に見られるが，骨病変は比較的まれとされ厚生省サルコイドーシス研究班報告によると 14% に合併すると報告されている<sup>3)</sup>．好発部位は手足の短骨が最も多く，長管骨がそれに次ぎ，脊椎，骨盤，頭蓋骨病変はきわめて稀である．腫脹・疼痛が主症状であり画像上，単純 Xp にて骨透明像を認めるのが一般的であるとされる．今回サルコイドーシスにより椎体の不安定化を伴う溶骨性骨破壊を合併した sarcoidosis-lymphoma syndrome の症例を報告する．

## 症 例

63 歳，女性．

主訴：腰痛，乾性咳嗽．

現病歴：生来健康．2005 年末に圧痛を伴う頸部リンパ節の腫脹および縦隔のリンパ節腫脹を認めた．左鎖骨上窩リンパ節病理組織より非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め心・眼病変合併のない肺サルコイドーシス I 期と診断した．外来経過観察中 lysozyme 10~20 $\mu$ g/ml と高値が続き，血清 Angiotensin Converting Enzyme (ACE) も 15~30U/L と正常上限から高値が持続していた．2007 年 5 月より腰痛が持続し，約 3 カ月の経過で溶骨性変化を伴う腫瘤が出現した．縦隔及び頸部，肝門部リンパ節腫大増悪を伴っており，転移性腫瘍，悪性リンパ腫の合併を疑い腰椎腫瘤に対する精査目的にて入院となった．

家族歴・既往歴：特記すべきことなし．

喫煙歴・飲酒歴：なし．

入院時現症：身長 151cm，体重 38kg，体温 37.2℃，血圧 120/80mmHg，脈拍 86/min・整，眼瞼結膜に軽度貧血を認めた．両側頸部に小指頭大のリンパ節を多数触知するが圧痛なく，可動性良好．心音・呼吸音正常，浮腫，チアノーゼ，ばち指，皮膚所見，神経学的異常所見なし．

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数は正常であったが単球分画が増加していた．ACE と lysozyme は高値を示し，可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) は 3,907U/ml と上昇していた．CRP 0.92，ツベルクリン反

〒501-1194 岐阜市柳戸 1-1

<sup>1)</sup>岐阜大学医学部附属病院第二内科

<sup>2)</sup>岐阜大学医学部附属病院血液内科

(受付日平成 21 年 4 月 24 日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	5,490/ $\mu$ L	TP	7.3 g/dL	CRP	0.92 mg/dL
Neu	70.0%	Alb	4.1 g/dL	ACE	21.6 U/L
Lym	14.5%	T-bil	0.5 mg/dL	Lysozyme	19.0 $\mu$ g/mL
Mono	15.0%	AST	29 IU/L	sIL-2R	3,907 U/mL
Eos	0%	ALT	18 IU/L	Tumor Marker	
Bas	0.5%	LDH	471 IU/L	CEA	2.1 ng/mL
RBC	468 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	ALP	295 IU/L	NSE	12.3 ng/mL
Hb	11.8 g/dL	CK	24 IU/L	Pro-GRP	13.8 pg/mL
Ht	37.7%	$\gamma$ -GTP	20 IU/L	SCC	0.5 ng/mL
Plt	29.2 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	ChE	166 IU/L	PPD reaction	
Pulmonary function test		BUN	8.3 mg/dL	0 $\times$ 0/7 $\times$ 8 mm Negative	
VC	3.03 L	Cre	0.57 mg/dL	Quanti FERON- TB2G	
FVC	3.02 L	TG	155 mg/dL	<u>undetermined</u>	
FEV <sub>1.0</sub>	2.18 L	T-chol	162 mg/dL		
%FEV <sub>1.0</sub>	96%	Na	135 mEq/L		
DLco	7.45 mL/min/mmHg	K	3.7 mEq/L		
%DLco	42.5%	Cl	103 mEq/L		
		Ca	8.9 mg/dL		
		P	3.6 mg/dL		

応は陰性、QuantiFERON-TB2G は判定保留であった。心電図は洞調律で伝導障害、不整脈、ST 変化を認めず、心エコー上壁運動は正常、駆出率 62% と保たれており<sup>20)</sup> T1 心筋シンチグラフィにて異常所見を認めなかった。呼吸機能検査では肺活量、一秒量は正常であったが拡散能は低下していた。

胸腹部 CT 像：両側鎖骨上窩、縦隔、右腋窩、腹部大動脈周囲に 10~40mm の境界鮮明な複数のリンパ節腫大および肝門部に血管を取り巻く腫瘍を認めた。第 3 腰椎に溶骨および一部骨硬化性変化を伴う 40mm 大の腫瘍を認めた。サルコイドーシス肺野病変を疑う所見は認めなかった。

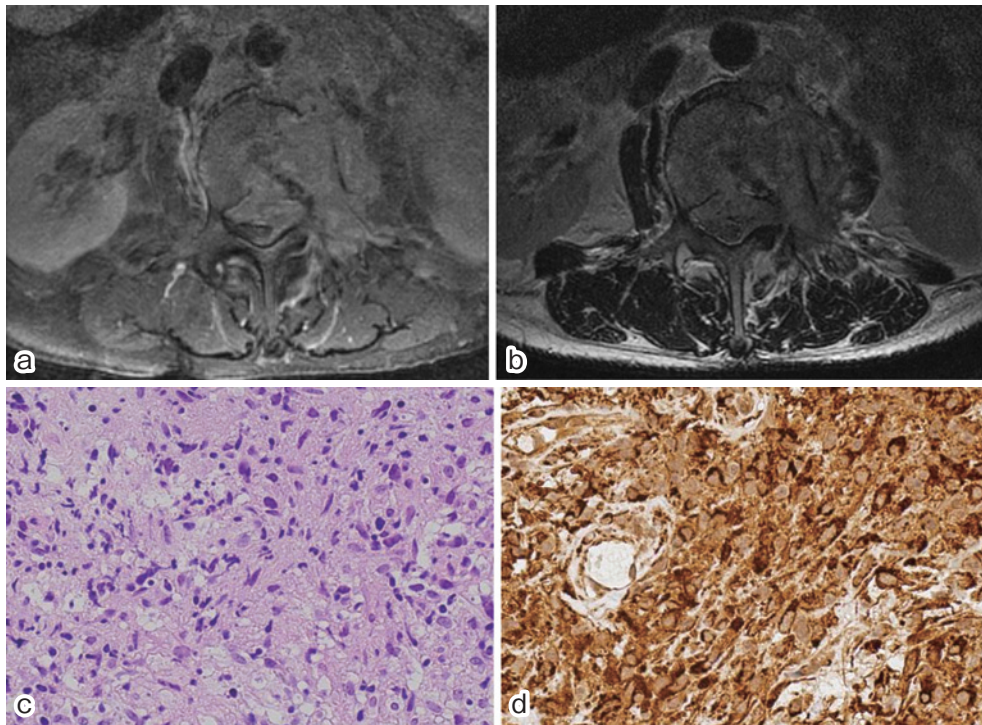
腰椎 MRI 像 (Fig. 1a, b)：第 3 腰椎左側から脊柱管、腸腰筋内、腹部大動脈近傍にかけて約 60  $\times$  40mm 大の不整形腫瘍を認めた。第 3/4 腰椎レベル椎間孔には腫瘍が充満し硬膜嚢の腹側から左側を取り囲み、脊柱管狭窄をきたしていた。T1W1 で中等度信号、T2W1 で淡い高信号を示し造影効果を認めた。Apparent diffusion coefficient 値は 1.0 と低下していなかった。

気管支鏡検査所見 (Fig. 2a, b)：左右主気管内腔に直径 7~8mm の乳白色調の平坦な敷石状病変を複数認め、生検にてリンパ球、好中球の浸潤を伴う非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた。

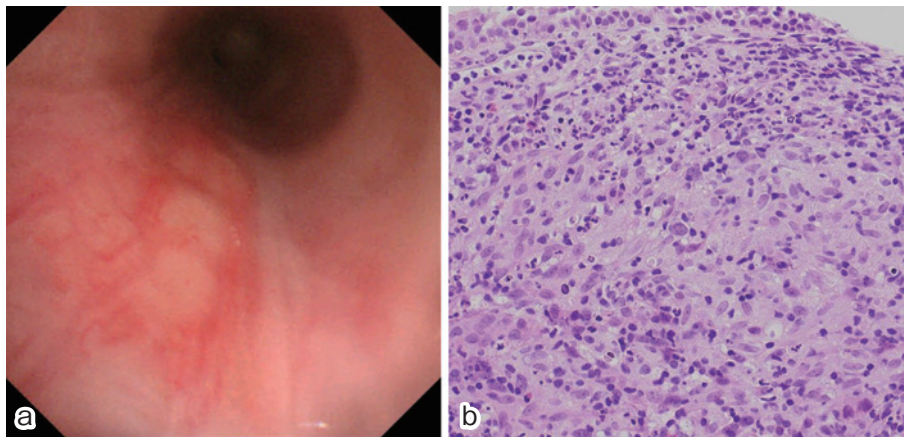
FDG-PET 像：両側頸部から鎖骨上窩及び縦隔、右腋窩、肝門部、脾臓、噴門部周囲、胃小弯部、腹部傍大動脈、腸間膜、両側腸骨領域、胸腰椎、肋骨、骨盤、脾臓内結節など多部位への集積を認め、腰椎腫瘍は SUV 15.6 の強い集積を認めた。

臨床経過 (Fig. 3)：2007 年 12 月、椎体を破壊およびその周囲に浸潤している腫瘍に対して CT ガイド下生検を施行。HE 染色にて類上皮細胞肉芽腫を認め、免疫染色にて AE1/AE3 (-), CD68 (+) を示した (Fig. 1c, d)。HE 染色、PAS 染色、チールニルセンを含めて悪性リンパ腫や上皮系腫瘍を疑う所見はなく、結核を含めた感染症は否定的であった。本人は以後の精査拒否し一度退院したが 2008 年 1 月呼吸困難を訴え来院。両側胸水貯留と汎血球減少を認めた。両側胸水の増加、縦隔・肺門リンパ節腫大、脾腫の増悪を認め、リンパ節腫大と胸水により左下葉は無気肺となっていた。滲出性胸水に悪性所見は認められなかった。骨髄はやや低形成で、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫や悪性細胞の浸潤は認めなかった。持続する発熱および胸水、汎血球減少に対して全身反応の見られる活動性サルコイドーシスと診断し、prednisolone (PSL) 30mg/day 投与を開始した<sup>4)</sup>。胸水は消失、再貯留を認めず汎血球減少は回復傾向を認めた。ACE, lysozyme は低下したが sIL-2R は 10,640U/ml と高値のままであった。2008 年 3 月上旬より再度発熱と胸水貯留を認め PSL 増量、methylprednisolone 500mg 3 日間投与、第二選択薬として azathioprine<sup>5)</sup>を一時的に併用したが無効であった。

PSL 投与開始時より舌側面の有痛性潰瘍と胃潰瘍を認め、食欲不振が持続していた。制酸剤投与を継続していたがステロイドが無効となった約 2 カ月後の内視鏡検査では胃潰瘍は拡大し筋層が露出した。胃潰瘍底組織よりのフローサイトメトリーにて CD5 (+), CD20 (+),  $\kappa$  鎖クローナリティーを認め、複数の節外病変を伴う



**Fig. 1** Gadolinium-enhanced T1-weighted image (a) showed well enhanced irregular mass lesion of 60×40 mm at the left L3 vertebrae and slightly high signal on T2-weighted image (b). This mass invaded the left iliopsoas muscle and compressed the vertebral canal from an epidural direction. Histopathologic examination of the lumbar vertebral tumor obtained by CT-guided cutting needle biopsy revealed non-caseating epithelioid granuloma (H.E.) (c). Immunohistological staining showed epithelioid granuloma cells were positive for CD68(d).



**Fig. 2** Bronchoscopic findings at the orifice of the left main bronchus revealed ivory-white lesions with a diameter of 7–8 mm (a). The specimen obtained by transbronchial biopsy showed non-caseating epithelioid granuloma (b).

stage IV, B cell 系 non Hodgkin's lymphoma (NHL) と診断した。鑑別として CD5 (+) を示すびまん性大細胞型 B リンパ腫, マントル細胞リンパ腫, 小リンパ球性リンパ腫等の可能性があったが, 組織量不十分で診断確定のための染色体解析および組織診断が施行出来な

かった。

腫瘍量が多く, 腫瘍崩壊症候群, 胃穿孔合併などの危険性があったため1コース目は半量に減量した CHOP 療法施行。2コース目より rituximab を追加し, 合計8コース施行した。肝門部腫瘍および肝内の結節影は消失,

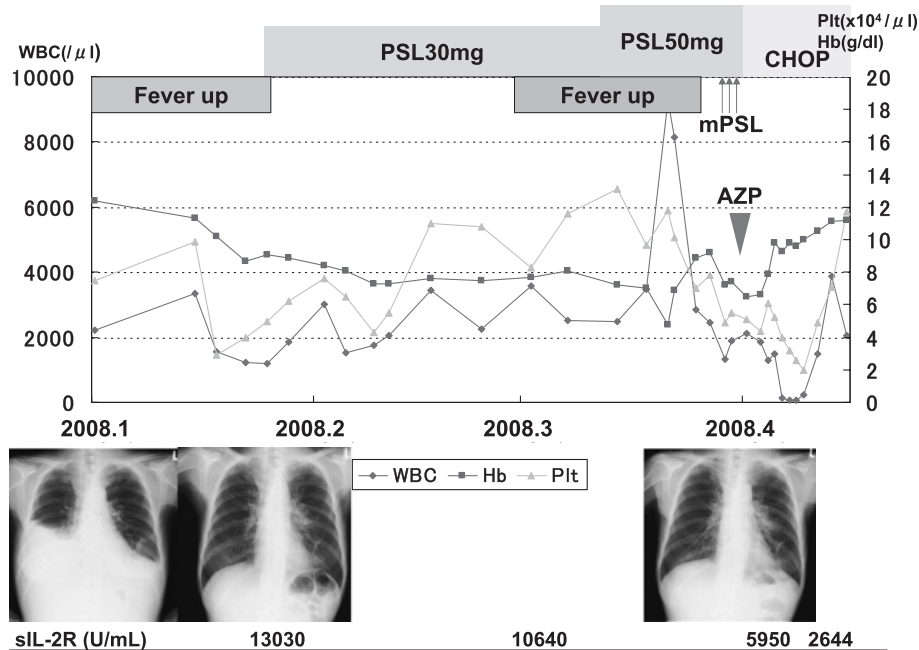


Fig. 3 Clinical Course. PSL: prednisolone, mPSL: methylprednisolone, AZP: azathioprine, CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone.

頸部, 左鎖骨上窩, 縦隔リンパ節は縮小した。MRIにて腰椎腫瘍は残存するものの縮小, 造影効果は減弱し脊柱管狭窄は解除された。全身化学療法後に血清 ACE 6.2 U/L, lysozyme 6.5μg/mL, sIL-2R 506U/mLと正常値まで低下し, FDG-PETでは縦隔内の気管前リンパ節と気管分岐部リンパ節に軽度集積残存を認めたが他部位のFDG集積は消失した。現在までACE, lysozymeは基準値内, sIL-2Rは600~800U/mlを推移し再上昇を認めていない。

## 考 察

本症例はサルコイドーシス診断の約1年半後に骨破壊性病変が出現, その後に悪性リンパ腫を合併し治療経過を追跡することのできた sarcoidosis-lymphoma syndromeの1例であった。サルコイドーシス患者に悪性リンパ腫を合併する頻度は予測値の5.5倍<sup>1)</sup>, 11倍<sup>2)</sup>, また他の悪性腫瘍の合併頻度も高く<sup>6)</sup>肺癌は3倍であったと報告されている<sup>2)</sup>。活動性サルコイドーシス患者では持続する炎症がリンパ球の分裂能を亢進させ, 遺伝子変異や悪性転化を促進して悪性リンパ腫だけでなく関連臓器を含めた悪性腫瘍発生の危険性を高めていると考えられている<sup>7)</sup>。

サルコイドーシスにおける骨病変形成について, Tashjianらは骨組織に形成されたサルコイド肉芽腫を構成する活性化マクロファージよりインターロイキン(IL)と腫瘍壊死因子が産生放出され, これらのサイト

カインが骨芽細胞に作用してPGE2の産生を亢進させ, 破骨細胞を活性化して骨吸収を促進させると推測している<sup>8)</sup>。腰椎腫瘍の鑑別としてリンパ腫に伴うSarcoid-like reactionが挙げられる。類上皮細胞肉芽腫が1臓器もしくは1局所に生じる病態であり, 全悪性腫瘍の4.4%, Hodgkin病の13.8%, NHLの7.3%に見られると報告されており<sup>9)</sup>, 典型的には悪性腫瘍発生臓器や所属リンパ節に見られる<sup>10)</sup>。悪性腫瘍の他, 感染症, 化学物質, 外因性アレルギー性胞隔炎, 癌化学療法が基礎疾患として挙げられている<sup>11)</sup>。腰椎を破壊した肉芽腫病変出現の9カ月後にB cell系NHLの診断が確定したが, 悪性リンパ腫合併以前に鎖骨上窩リンパ節と気管支内腔の2カ所よりサルコイドーシスの確定診断が得られていること, 腰椎病変が単独先行し急速な増大を示したこと, 瘢痕化組織との鑑別は困難であるが化学療法後もMRIにて造影効果のある腫瘍が残存した等の経過や画像所見を総合すると, 本症例で見られた類上皮細胞肉芽腫はサルコイドーシスの骨病変であったと考えられる。気管分岐部リンパ節の再増大は認められていないが, 全身化学療法終了約半年後のFDG-PET再検査においてFDG集積の残存および後期相でのSUV上昇を認めリンパ腫の残存が疑われる所見であった。

腰痛症状出現以前の血清sIL-2Rは1,000U/ml前後であったが, 胸水と汎血球減少が出現した時期には13,000U/mlと著明に上昇していた。サルコイドーシスの肉芽腫形成に肺胞マクロファージ, Tリンパ球, IL-2などの

各種サイトカインが関係しており、肺局所での T 細胞機能の活性化、IL-2 産生、IL-2 レセプター発現活性化 T 細胞の増加が見られる<sup>12)</sup>。また sIL-2R が正常人と比較して有意に高値であることが報告されている<sup>13)</sup>。急速な縦隔リンパ節の腫大に対して縦隔鏡による診断が必要であったサルコイドーシス症例も報告されているが<sup>14)</sup>、ステロイドは悪性リンパ腫に対して単独でも効果を発揮する。そのため病理学的にサルコイドーシスと診断されていても sIL-2R が高値を示し汎血球減少等の全身症状や急速な病状変化を認め臨床診断でステロイド投与を行う場合は、悪性リンパ腫合併も考慮に入れ侵襲的検査の必要性を念頭におきつつ治療を行う必要があると考えられる。

本症例の要旨を第 93 回日本呼吸器学会東海地方学会にて報告した。

謝辞：稿を終えるに当たりご助言賜りました当院病理部廣瀬善信先生、浅野奈美先生に謝意を表します。

#### 引用文献

- 1) Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986; 54: 467—473.
- 2) Brincker H, Wilbek E. The incidence of malignant tumors in patients with respiratory sarcoidosis. *Br J Cancer* 1974; 29: 247—251.
- 3) 平賀洋明. 昭和 48 年厚生省特定疾患サルコイドーシス調査研究班業績. 1974.
- 4) ATS and ERS and WASOG. statement of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736—755.
- 5) Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999; 14: 1117—1122.
- 6) Askling J, Grunewald J, Eklund A, et al. Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1668—1672.
- 7) Oliwiecki S, Kingston T, Kotecha B, et al. Sarcoidosis-lymphoma syndrome. *J Royal Soc Med* 1992; 85: 176—177.
- 8) Tashjian AH Jr, Voelkel EF, Lazzaro M, et al. Tumor necrosis factor-alpha (cachectin) stimulates bone resorption in mouse calvaria via a prostaglandin-mediated mechanism. *Endocrinology* 1987; 120: 2029—2036.
- 9) Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev* 1986; 13: 147—156.
- 10) Cohen PR, Kurzrock R. Sarcoidosis and malignancy. *Clin Dermatol* 2007; 25: 326—333.
- 11) James DG. Editorial: Modern concepts of sarcoidosis. *Chest* 1973; 64: 675—677.
- 12) Hunninghake GW, Garrett KC, Richerson HB, et al. Pathogenesis of the granulomatous lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 476—496.
- 13) Lawrence EC, Brousseau KP, Berger MB, et al. Elevated concentrations of soluble interleukin-2 receptors in serum samples and bronchoalveolar lavage fluids in active sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 759—764.
- 14) 長谷川喜一, 川野 祐, 住谷充弘, 他. 縦隔・腹部リンパ節の急速な増大を認めたサルコイドーシスの 1 例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 54—58.

**Abstract****Sarcoidosis-lymphoma syndrome with vertebral bone destruction**

Hidenori Mori<sup>1)</sup>, Yasushi Ohno<sup>1)</sup>, Takeshi Yoshikawa<sup>2)</sup>, Fumitaka Ito<sup>1)</sup>, Junki Endo<sup>1)</sup>,  
Norihiko Funaguchi<sup>1)</sup> and Shinya Minatoguchi<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Second Department of Internal Medicine, Gifu University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Hematology, Gifu University Graduate School of Medicine

We report a rare case of sarcoidosis-lymphoma syndrome with vertebral bone destruction. A 63-year-old woman was previously diagnosed as sarcoidosis by supraclavicular lymph node biopsy, and came to our hospital complaining of back pain. Both serum angiotensin-converting enzyme and lysozyme level had been continuously elevated. Magnetic resonance imaging revealed lumbar vertebral bone destruction. Histopathologic examination of lumbar vertebral tumor obtained by CT-guided biopsy revealed non-caseating epithelioid granuloma with CD 68 (+), AE1/AE3 (-), and no malignant cells. She was admitted to our hospital again for dyspnea and pancytopenia. We diagnosed active sarcoidosis and administered oral 30mg prednisolone daily. One month later, prednisolone became ineffective. Flow cytometry of tumor cells obtained from the gastric ulcer floor showed CD 5 (+), CD 20 (+),  $\kappa$  chain monoclonality and we diagnosed B-cell non Hodgkin's lymphoma. She was treated by eight cycles of CHOP plus rituximab chemotherapy and achieved complete response. FDG uptake of the entire body decreased, whereas MRI revealed residual mass in the vertebrae. Sarcoidosis had been diagnosed for two and half years before lymphoma developed. Bone destruction is very rare and sarcoidosis is rarely the cause. This is quite an unusual case presenting histologically proved epithelioid granuloma and vertebral destruction in sarcoidosis-lymphoma syndrome.