

●症 例

播種型 *Mycobacterium avium* 症に非ホジキンリンパ腫を合併した1例

澤本 良子¹⁾ 日高 大¹⁾ 肥山淳一郎¹⁾ 藤井亜希子²⁾
 三角 幸広²⁾ 宮川 洋介²⁾ 富満 信二³⁾ 林 明宏³⁾
 小野 研⁴⁾ 有馬 文統⁵⁾ 入江 康司⁶⁾ 大楠 清文⁷⁾

要旨：症例は76歳男性。呼吸苦を主訴に受診し、胸部CTにて、縦隔リンパ節の腫大による気道狭窄を指摘された。PETでは、縦隔リンパ節および腰椎・左腸骨に、集積の亢進を認めた。当初、左腸骨および縦隔リンパ節の気道内進展病変の生検にて、悪性細胞は認められず、それぞれの病変から抗酸菌が証明された。遺伝子検査にて *Mycobacterium avium* と同定されたため、播種型 *Mycobacterium avium* 症と診断し、抗菌治療を開始した。しかし、効果がなく、気道狭窄が進行した。そのため、新たに出現した病変である鎖骨上窩リンパ節の生検および気道内病変・左腸骨病変の再生検を行ったところ、非ホジキンリンパ腫 (diffuse large B cell type) との診断に至り、播種型 *Mycobacterium avium* 症との併発と考えられた。本症例では、両疾患の併発だけでなく、複数の病変において両疾患の共存が示唆され、二疾患の関連性が非常に興味深いと考えられたため、考察を加え報告する。

キーワード：播種型 *Mycobacterium avium* 症、非ホジキンリンパ腫、気道狭窄、縦隔リンパ節腫大、ホーミング

Disseminated *Mycobacterium avium* infection, Non-Hodgkin's lymphoma, Bronchial stenosis, Mediastinal lymphadenopathy, Homing

緒 言

非 AIDS 患者において、播種型 *Mycobacterium avium* (以下 MAC) 症の発症はまれである。さらに、播種型 MAC 症と未治療の悪性リンパ腫を合併した症例は、検索し得た限りではこれまでに報告がない。今回われわれは、播種型 MAC 症と非ホジキンリンパ腫 (diffuse large B cell type) の合併例を経験した。本例では、複数の病変においてリンパ腫細胞および抗酸菌感染の共存が推測され、両疾患の併発のみならず播種過程においても、関連性が示唆された。非常に興味深い症例であると考えられたため、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：76歳、男性。

主訴：労作時息切れ。

既往歴：鼠径ヘルニアで手術。

生活歴：職業は、林業・農業。喫煙 15本×30年 (10年前より禁煙)。

現病歴：平成20年2月頃より咳が出現した。近医にて喘息と診断され、気管支拡張剤、吸入ステロイドなどの処方を受けた。しかし、その後も咳・労作時の息切れ・喘鳴などの症状が持続したため、5月21日胸部CTを撮影された。CTにて縦隔リンパ節腫大、右中間気管支幹の狭窄を認めたため、肺癌を疑われ、精査加療目的にて平成20年5月22日当院に紹介され、入院となった。

入院時現症：身長161.3cm、体重57kg、体温36.5℃、血圧119/69mmHg、脈拍数68回/分、SpO₂ 98% (室内気)。表にリンパ節触知せず。呼吸音・心音に異常はなく、腹部にも異常所見は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数4,100/μl、CRP 0.05mg/dl と炎症反応は陰性であり、生化学検査でも異常所見は認められなかった。腫瘍マーカーでは、可溶性IL-2受容体が813IU/ml と軽度上昇しているのみであった。免疫学的検査では、免疫グロブリンやリンパ球分画

〒830-8577 福岡県久留米市天神町120

¹⁾医療法人天神会新古賀病院呼吸器内科

²⁾医療法人天神会古賀病院21呼吸器内科

³⁾医療法人天神会新古賀病院呼吸器外科

⁴⁾医療法人天神会新古賀病院放射線科

⁵⁾医療法人天神会古賀病院21血液内科

⁶⁾医療法人天神会新古賀病院病理診断科

⁷⁾岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野

(受付日平成21年9月15日)

Table 1 Laboratory data on first admission

Hematology		Serology	
WBC	4,100/ μ l	CRP	0.05 mg/dl
RBC	436×10^4 / μ l	HBsAg	(-)
Hb	13.2 g/dl	HCVAg	(-)
Plt	22.0×10^4 / μ l	HTLV-1Ab	(-)
Biochemistry		HIVAb	(-)
TP	6.7 g/dl	QFT	(-)
Alb	4.0 g/dl	IgG	1,298 mg/dl
BUN	13.4 mg/dl	IgA	208 mg/dl
Cre	0.67 mg/dl	IgM	55 mg/dl
Glu	90 mg/dl	Lymphocyte subset	
ALP	162 IU/l	T cell	87%
LDH	224 IU/l	B cell	3%
γ GTP	13 IU/l	CD4	24%
CPK	204 IU/l	CD8	32.50%
AST	21 IU/l	Tumor marker	
ALT	14 IU/l	CEA	2.6 ng/ml
Na	140 mEq/dl	CYFRA	<1.0 ng/ml
K	3.9 mEq/dl	SCC	0.8 ng/ml
Cl	107 mEq/dl	NSE	7.6 ng/ml
		ProGRP	27.3 pg/ml
		sIL-2R	813 U/ml

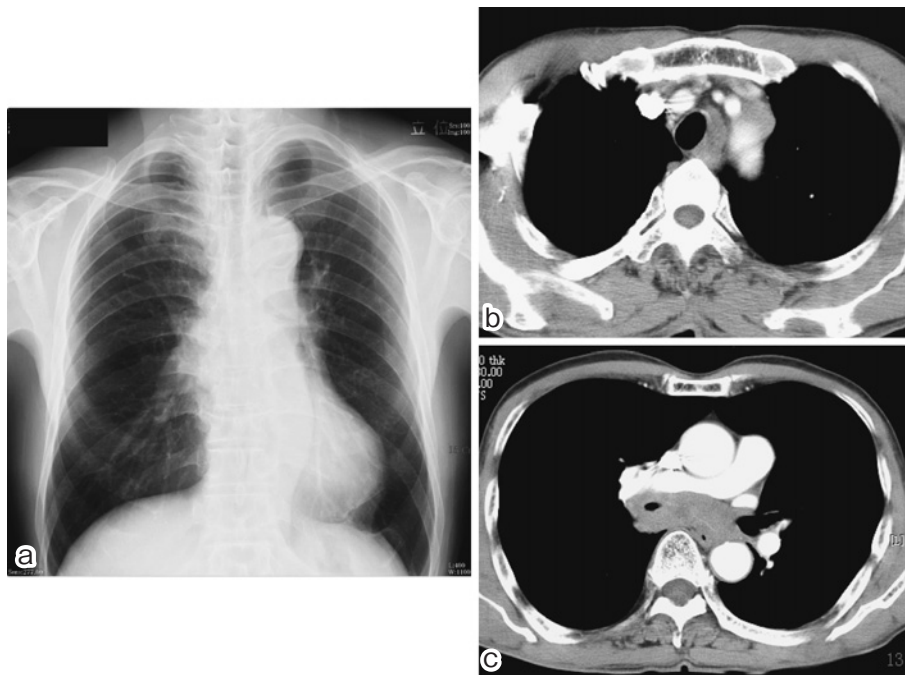


Fig. 1 a: A chest X-ray film on first admission shows a mass around the hilum of the right lung. b, c: Chest CT on first admission shows mediastinal lymphadenopathies and bronchial stenosis.

の明らかな異常を認めず，HIV 抗体は陰性であった。

画像所見：入院時胸部 X 線写真 (Fig. 1a) では，右肺門部に腫瘍影を認め，胸部 CT (Fig. 1b, c) では，左上縦隔リンパ節・傍気管リンパ節・気管分岐部リンパ

節などが著明に腫大しており，右中間気管支幹は，気管分岐部リンパ節に圧迫されて狭窄をきたしていた。肺野には異常影は認めなかった。FDG-PET (Fig. 2) では，右気管支周囲・気管分岐部・両側気管支リンパ節・

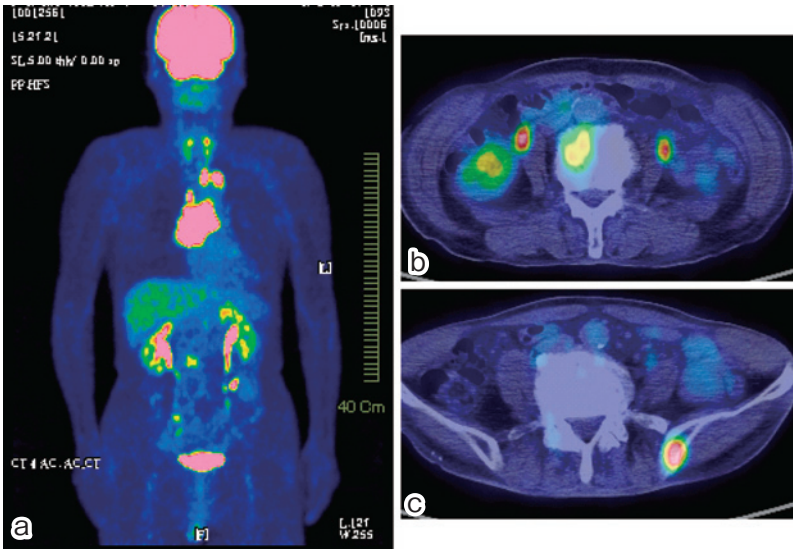


Fig. 2 An FDG-PET scan on first admission shows increased FDG uptake in the mediastinal lymph nodes (a), lumbar vertebrae (b) and left flank bone (c).

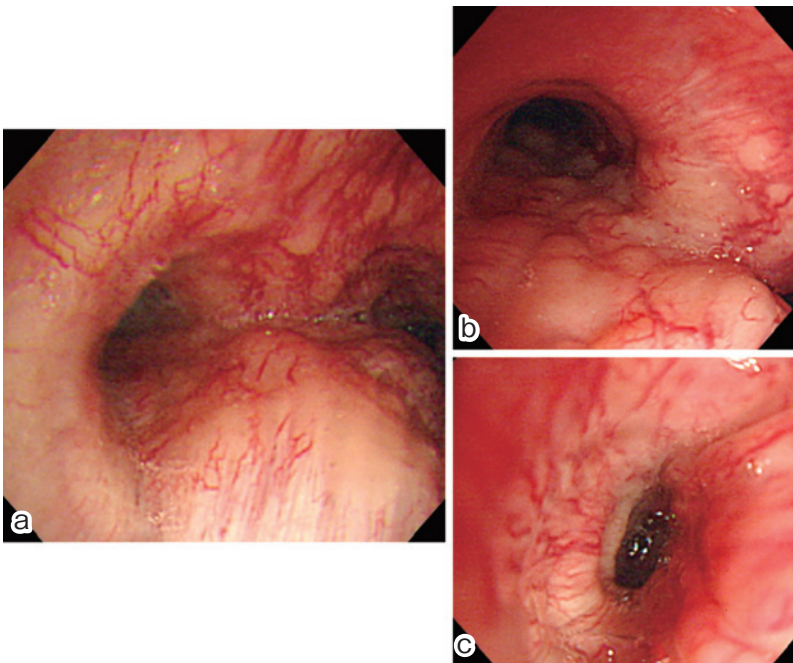


Fig. 3 Bronchoscopic findings on first admission show irregular mucosa and engorgement of blood vessels at the carina (a), both main bronchi (b: left main bronchus), and truncus intermedius (c). The right middle and lower lobe bronchi were remarkably stenotic.

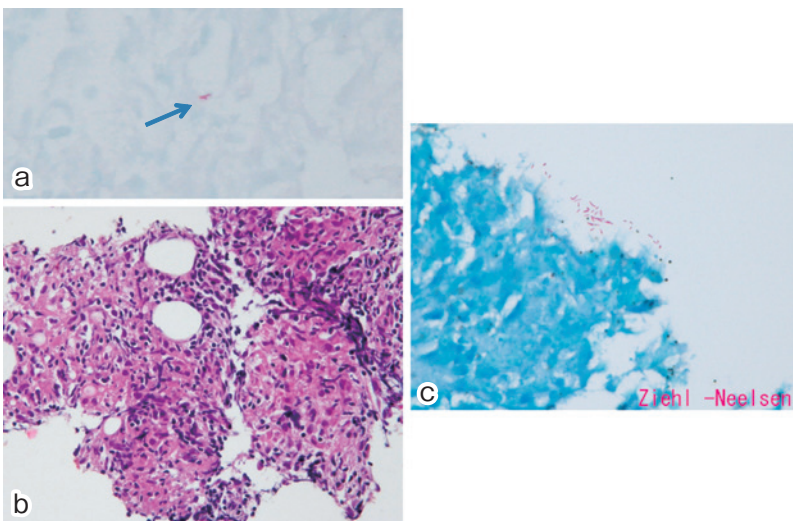


Fig. 4 A biopsy specimen of the left flank bone was positive on a Ziehl-Neelsen stain (a) and many epithelioid cell granulomas could be found in the bone marrow (b). A biopsy specimen of the endobronchial lesion was also positive on a Ziehl-Neelsen stain (c).

右傍気管リンパ節・左側上縦隔リンパ節および腰椎L3・左腸骨に高集積を認め、原発性肺癌およびリンパ節転移・骨転移として矛盾しない所見であった。

入院後経過：入院時画像所見より、原発性肺癌およびリンパ節転移・骨転移を第一に疑った。確定診断を得るため、気管支内視鏡検査 (Fig. 3) を行った。気管分岐部以下の気管支粘膜は不整であり、隆起性病変が多発していた。また、気管分岐角が開大しており、右中間気管支幹は外部からの圧迫により著明に狭窄していた。不整な気管支粘膜面の擦過・洗浄、および超音波内視鏡 (EBUS) 下に気管分岐部リンパ節の穿刺吸引を行ったが、確定診断に至らなかった。そのため、外科に依頼し、胸腔鏡下に気管分岐部リンパ節を生検したが、病理組織でも特異的所見に乏しく、質的診断は困難であった。縦隔リンパ節へのアプローチでは診断に至らなかったため、左腸骨病変をCTガイド下に生検したところ、悪性細胞は認められなかったが、Ziehl-Neelsen 染色 (Fig. 4a) にて抗酸菌が数個認められた。また、マクロファージによる抗酸菌の貪食像や乾酪壊死は明らかでなかったが、骨および骨髄組織を背景に、類上皮細胞肉芽腫を多数認めた (Fig. 4b)。抗酸菌培養やPCRなどは提出できていなかったが、正常免疫能成人であり、リンパ節結核および骨結核と考えた。

6月27日よりHRZEにて一カ月治療を行なったが、縦隔リンパ節は増大傾向を示し、呼吸苦の自覚症状も悪化した。縦隔・気道病変も腸骨病変と同一の疾患であることの確認が必要と考え、7月31日開胸にて縦隔リンパ節の生検を行う予定となった。しかし、術前の挿管時に、気道出血を来たしたため、気管支鏡下に気道内病変の生検のみを行い、開胸生検は中止となった。その際の気管支鏡検査では、初回と比して、両側主気管支の狭窄がさらに高度となり、気道内病変も増悪していた。気道内病変を鉗子で生検したところ、やはり悪性細胞は認められず、Ziehl-Neelsen 染色 (Fig. 4c) にて、多数の抗酸菌が認められ、気道内病変も一連の病変であることが確認された。骨病変・気道内病変のいずれの生検においても、抗酸菌の培養およびPCR検査が提出できておらず、当初抗酸菌の同定ができていなかったが、岐阜大学病原体制御学教室に骨生検および気管支粘膜生検のパラフィン切片からの遺伝子検査¹⁾を依頼したところ、*Mycobacterium avium* (以下MAC) の遺伝子が検出された。骨生検では、骨髄も一部採取できており、骨組織と共に骨髄組織中にも類上皮細胞肉芽腫を認め、かつ2臓器以上にMACを確認したため、播種型MAC症と診断した。気道狭窄が著明であり、呼吸不全の進行を認めたため、気道確保目的に、気管内にDumon Y-silicone stentを留置した後、播種型MAC症に対して、8月6日よりリファ

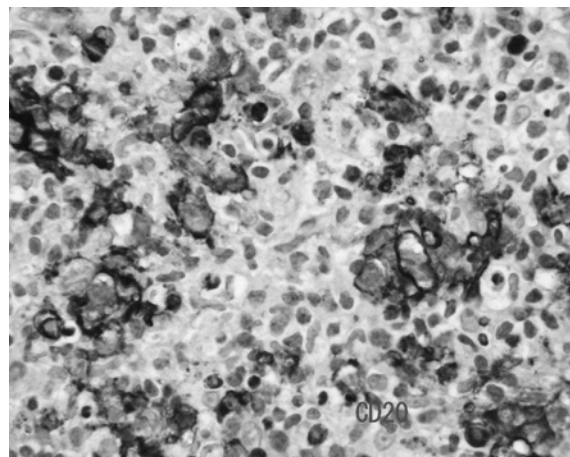


Fig. 5 A biopsy specimen of the right supraclavicular lymph node showed large atypical lymphocytes. These lymphocytes were positive for CD20 on immunohistochemistry.

ンピシリン 300mg/日、塩酸エサンブトール 1,000mg/日、クラリスロマイシン 800mg/日、硫酸ストレプトマイシン 1g/回×週2日の投与を開始した。

しかし、縦隔リンパ節は増大傾向が続き、ステント留置部より末梢の気管支の狭窄を来した。再び呼吸苦が増し、臥位も不能の状態となったため、呼吸状態の改善を目的に、9月18日よりステロイド投与を開始した。メチルプレドニゾロン 125mgを一週間点滴静注したところ、呼吸苦は徐々に改善し、9月24日の胸部CTでは、気管分岐部リンパ節の縮小および右主気管支狭窄の改善を認めた。良性疾患ではあったが、抗菌剤に反応不良であり、リンパ節の縮小を図らなければ救命不能と考えられたこと、またステロイドに反応してリンパ節がやや縮小しており、リンパ腫類似の治療経過であったことなどより、さらなる縦隔リンパ節の縮小を目的に、10月15日から放射線治療 (リニアック 2Gy×18回+1.8Gy×8回 計50.5Gy) を開始した。放射線治療開始後の11月4日の胸部CTでは、縦隔リンパ節は著明に改善しており、11月18日には、気管内ステントを抜去した。

全身の病変評価のため、11月8日に diffusion-weighted whole body MRI を撮影したところ、縦隔リンパ節はほぼ消失していたが、両側鎖骨上窩に複数の結節が出現しており、左腸骨病変の拡大、L3、Th11、左鼠径リンパ節にも病変の出現を認めた。すなわち放射線治療を行った縦隔リンパ節以外の病変は悪化・拡大していた。診断の再確認が必要と考え、MRIにて新たに認められた右鎖骨上窩リンパ節の針生検を行ったところ (Fig. 5)、大型異型リンパ球を認めた。免疫染色を追加したところ、CD20+, CD79a+, CD30-, CD15-, EBV-ISH-であり、diffuse large B cell lymphoma との診断

に至った。Ziehl-Neelsen 染色では抗酸菌は陰性であった。次いで出現した胸水の細胞診、左腸骨の再生検でも右鎖骨上窩リンパ節と同様の大型異型リンパ球を認めた。播種型 MAC 症に非ホジキンリンパ腫 (diffuse large B cell type) を合併していると考えられ、非ホジキンリンパ腫に対しては血液内科にて化学療法 (THP-COP + rituximab) を開始した。化学療法開始後、速やかに胸部 X 線上肺門リンパ節の著明な縮小および左胸水の減少を認めた。現在も播種型 MAC 症に対する抗菌治療および非ホジキンリンパ腫に対する化学療法を継続中である。

考 察

播種型 MAC 症は、近年 AIDS の増加とともに増加しているが、正常免疫能を有する成人の症例は稀である。本症例では、当初、病歴や施行した検査の範囲で免疫能の低下を疑わせるものはなく、HIV 抗体も陰性であった。また、MAC 症で著明な縦隔リンパ節腫大を来した症例^{2)~4)}や、気道内にポリポイド病変を形成した症例^{5)~9)}の報告はそれぞれ数例ずつあるものの、本症例のように縦隔リンパ節病変が気道内に進展し、呼吸不全に至った症例は報告がなかった。

本症例では、画像所見や経過からは、悪性腫瘍の可能性が強く疑われたが、腸骨病変および気道内病変の二カ所で抗酸菌が確認され、かつ悪性細胞は複数回にわたる気道病変・骨病変の生検にて証明されなかったため、まずは、播種型 MAC 症に対する治療を開始した。

しかし、MAC 症に対する標準的抗菌治療は全く効果がなく、救命のためにやむを得ず行ったステロイド投与や放射線治療が奏効した。初診時より、肺癌もしくは悪性リンパ腫を強く疑う画像所見であったこと、治療経過が悪性リンパ腫に極めて類似していたことなどより、診断の再確認が必要と考え、治療開始後新たに出現した右鎖骨上窩リンパ節生検を行ったところ、非ホジキンリンパ腫との診断に至った。引き続いて再検した左腸骨生検でも、同様のリンパ腫細胞が認められた。これらの検体では、抗酸菌は同定されなかったが、この時期には、すでに抗酸菌に対する治療が開始されていたためと推測される。縦隔リンパ節については、抗酸菌のみしか証明されていないが、治療経過からは、明らかに悪性リンパ腫の関与が推測される。すなわち、少なくとも、縦隔リンパ節・左腸骨病変については、同一病変内に抗酸菌およびリンパ腫細胞が共存していたと考えられる。

抗酸菌感染と悪性リンパ腫の関連性を示唆する報告はこれまでも複数ある。悪性リンパ腫の患者では、結核発症のリスクが増すと報告されており¹⁰⁾その場合の結核の発症形式はしばしば非典型的、かつ重症であり、リンパ腫に先行することもある¹¹⁾。Fanourgiaki らは結核菌

の再活性化には、IL-10 が関与しており、悪性リンパ腫の患者では、血中の IL-10 濃度が上昇していることなどがその一因と報告している¹⁰⁾。また、BALT リンパ腫においては、肺内でのさまざまな慢性炎症が発症要因になりうると言われている。肺結核や肺 MAC 症の病変近傍に BALT リンパ腫を発症した症例も報告されており、その関連性が示唆されている²⁾¹³⁾¹⁴⁾。しかしながら、播種型 MAC 症と未治療の非ホジキンリンパ腫の合併例は検索できた範囲では他に報告がなく、本例は、非常にまれな症例であると考えられる。

さらに、複数の病変において両疾患の共存が推測されたことから、両疾患の発症過程のみならず、それぞれの疾患の播種の過程においてもその関連性が示唆され、非常に興味深い。非結核性抗酸菌症では、同様の報告は検索し得た限りではなかったが、結核では、同一リンパ節内に結核菌とリンパ腫細胞が同時に証明された症例は数例報告があり、そのうちいくつかの報告では本症例と同様、二カ所の病変で両疾患の共存が示唆されている¹⁰⁾¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。

悪性腫瘍の転移においては、ケモカインが関与していることが報告されている。多くの悪性腫瘍で、特異的なケモカイン受容体発現が見られ、転移の多い臓器にはそれらに対応するケモカインの発現が見られており、腫瘍細胞のホーミングに深く関与していることが証明されている¹⁷⁾。一方、MAC 症の播種に関しては、HIV 感染者においては、腸管粘膜より菌が侵入し、マクロファージに貪食され、細胞内の殺菌機構に抵抗し増殖、マクロファージと共にリンパ流に乗り腹腔内リンパ節に到達し、最終的に血流にはいり全身感染が成立すると報告されており、播種病変としては、骨髄・脾臓などの網内系が多い¹⁸⁾。本症例においては、播種型 MAC 症、悪性リンパ腫のどちらが先行して存在したのかは不明であるが、MAC 貪食マクロファージと悪性リンパ腫間に、ケモカイン-ケモカイン受容体のような何らかの親和性が存在している可能性も否定できない。

以上、播種型 MAC 症に非ホジキンリンパ腫を合併し、さらに両疾患が複数の同一病変内で共存していたことが推測された極めて貴重な症例を経験した。両疾患の播種過程での関連性が示唆されたことは、非常に興味深く、今後、更なる症例の蓄積と病態の解明が望まれる。

謝辞：本症例につきご指導賜りました久留米大学医学部医学科病理学講座 大島孝一先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 大楠清文, 江崎孝行. 感染症診断における遺伝子解析技術の適応. 日本微生物学会雑誌 2008;18: 163-176.

- 2) 下川路伊亮, 小林英夫, 叶宗一郎, 他. 高齢者にみられた播種型 *Mycobacterium avium* 症の1例. 日呼吸会誌 2006; 44: 464—467.
- 3) Saito W, Kobayashi H, Motoyoshi H, et al. A case of cervical and mediastinal lymphadenopathy with endobronchial nodules in an immunocompetent adult caused by *Mycobacterium avium*. J Bronchol 2002; 9: 204—208.
- 4) Greiner U, Rusch-Gerdes S, Vollmer E, et al. Extensive mediastinal lymphadenopathy in an adult immunocompetent woman caused by *Mycobacterium avium* Complex. Chest 1999; 116: 1814—1816.
- 5) Asano T, Itoh G, Itoh M, et al. Disseminated *Mycobacterium intracellulare* Infection in an HIV-negative, nonimmunosuppressed patient with multiple endobronchial polyps. Respiration 2002; 69: 175—177.
- 6) Steven JP, Thomas C, James H, et al. *Mycobacterium avium* Complex infection presenting as endobronchial lesion in immunosuppressed patients. Ann Intern Med 1998; 109: 389—393.
- 7) 渡辺 篤, 野口雅弘, 西脇敬祐, 他. 気管支腔内にポリープ状の発育をきたした *Mycobacterium avium* 症の1例. 日胸疾会誌 1996; 34: 1140—1143.
- 8) Shin J-Y, Wang H-C, Chiang I-P, et al. Endobronchial lesions in a non-AIDS patient with disseminated *Mycobacterium avium*-intracellulare infection. Eur Respir J 1997; 10: 497—499.
- 9) 後藤武近, 藤井恒夫, 平盛法博, 他. 多発性気管支ポリープを認めた全身播種型非定型抗酸菌症の1例. 日胸疾会誌 1990; 28: 1628—1634.
- 10) Fanourgiakis P, Mylona E, Androulakis I, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and tuberculosis coexistence in the same organs : a report of two cases. Postgrad Med J 2008; 84: 276—277.
- 11) Centkowski P, Sawczuk-Chabin J, Prochorec M, et al. Hodgkin's lymphoma and tuberculosis coexistence in cervical lymph nodes. Leuk Lymphoma 2005; 46: 471—475.
- 12) Klein T, Soll B, Issel B, et al. Bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma and *Mycobacterium tuberculosis* infection : An unusual case and a review of literature. Respir Care 2007; 52: 755—758.
- 13) Gaur S, Trayner E, Aish L, et al. Bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma arising in a patient with bronchioectasis and chronic *Mycobacterium avium* infection. Am J Hematol 2004; 77: 22—25.
- 14) Inadome Y, Ikezawa T, Oyasu R, et al. Malignant lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) coexistent with pulmonary tuberculosis. Pathol Int 2001; 51: 807—811.
- 15) Mathew JT, Kini U, Sridhar CB, et al. Co-existent extrapulmonary tuberculosis and diffuse Non-Hodgkin's lymphoma within a lymph node. JAPI 2001; 49: 1044—1045.
- 16) Bellido M, Martino R, Martinez C, et al. Extrapulmonary tuberculosis and Non-Hodgkin's lymphoma : Coexistence in an abdominal lymph node. Haematologica 1995; 80: 482—483.
- 17) 山内 明. 臓器特異性一癌の転移におけるケモカインの役割—. Surgery Frontier 2007; 14: 53—59.
- 18) 日比健司, 比嘉 太, 健山正男, 他. *Mycobacterium avium* complex 感染症の病態と進展機序. 結核 2007; 82: 903—918.

Abstract

A case of co-existent disseminated *Mycobacterium avium* infection and non-Hodgkin's lymphoma

Ryoko Sawamoto¹, Dai Hidaka¹, Junichiro Hiyama¹, Akiko Fujii², Yukihiro Misumi²,
Yousuke Miyagawa², Shinji Tomimitsu³, Akihiro Hayashi³, Ken Ono⁴, Fumitou Arima⁵,
Kouji Irie⁶ and Kiyofumi Ohkusu⁷

¹Department of Pulmonary Medicine, Shin-Koga Hospital, Tenjin-kai

²Department of Pulmonary Medicine, Koga Hospital 21, Tenjin-kai

³Department of Thoracic Surgery, Shin-Koga Hospital, Tenjin-kai

⁴Department of Radiology, Shin-Koga Hospital, Tenjin-kai

⁵Department of Hematology, Koga Hospital 21, Tenjin-kai

⁶Department of Pathology, Shin-Koga Hospital, Tenjin-kai

⁷Department of Microbiology, Gifu University Graduate School of Medicine

A 76-year-old man was admitted to our hospital with dyspnea. Chest CT revealed bronchial stenosis caused by mediastinal lymphadenopathy. An FDG-PET scan showed increased FDG uptake in the mediastinal lymph nodes, lumbar vertebrae and left ilium. Neither the first biopsy specimen from the left ilium nor the endobronchial lesion showed malignant cells, but both were positive on acid-fast bacillus staining. Genetic testing found the *Mycobacterium avium* (MAC) gene. Therefore, we diagnosed disseminated MAC infection, and started antibiotic therapy. However, he did not respond to the therapy, and his bronchial stenosis worsened. We performed a biopsy of the newly-appearing supraclavicular lymph node, and of the left ilium again, and confirmed a new diagnosis; diffuse large B cell lymphoma, coexistent with disseminated MAC infection. This case suggests not only the simultaneous occurrence of disseminated MAC infection and diffuse large B cell lymphoma, but also the coexistence of both diseases within the same organs, and that there may be some relationship between the two diseases.