

●画像診断

両肺に多発するすりガラス陰影と結節影を呈した肺原発 MALT リンパ腫の 1 例

中原 善朗¹⁾ 岡村 樹¹⁾ 大熊 裕介¹⁾ 高木 雄亮¹⁾ 宮本 信吾¹⁾
 下川 恒生¹⁾ 細見 幸生¹⁾ 井口 万里¹⁾ 比島 恒和²⁾ 澁谷 昌彦¹⁾

要旨：症例は 77 歳女性。2000 年の健診で胸部異常陰影を指摘され、当院紹介受診。胸部 CT で両側肺内に多発するすりガラス陰影と結節影を認めた。気管支鏡検査を施行したが、TBLB では診断に至らなかった。以後、外来で経過観察されていたが、2005 年 11 月の胸部 CT で陰影の増大と濃度上昇を認めたため、2006 年 1 月、確定診断のため胸腔鏡下肺生検を施行され、MALT リンパ腫と診断された。現在、無治療経過観察中である。両側に多発するすりガラス陰影と結節影を呈する肺原発 MALT リンパ腫は稀であり、若干の文献的考察を加えて報告する。

キーワード：肺 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫, 胸部 CT, 多発,
 すりガラス陰影, 結節影

Pulmonary MALT lymphoma, Chest CT, Multiple, Ground glass opacity, Nodule

緒 言

肺原発 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫は、粘膜関連リンパ組織 (mucosa-associated lymphoid tissue : MALT) に由来する低悪性度の B 細胞リンパ腫であり、比較的稀な疾患である。今回、両肺に多発するすりガラス陰影と結節影を呈した肺原発 MALT リンパ腫の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：77 歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：37 歳時 Basedow 病に対し手術。

69 歳時 右変形性膝関節症に対し人工骨頭置換術。

高血圧・不整脈。

家族歴：父に前立腺癌 娘に高血圧。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：40 歳時より日本酒 1 合/日。

職業歴：主婦。

ペット飼育歴：なし。

海外渡航歴：なし。

現病歴：2000 年の老人健診で胸部異常陰影を指摘され、同年 11 月 28 日当院紹介受診。胸部 CT で両肺に多

発するすりガラス陰影と結節影を認めたため、気管支鏡検査を施行したが、洗浄細胞診は陰性で、TBLB では気管支壁内に形質細胞を中心とする著明な炎症細胞浸潤を認めたが、悪性病変を支持する所見を認めなかった。確定診断には到らなかったが、本人の希望もあり、以後、外来で無治療経過観察されていた。2005 年 11 月 外来受診時の胸部 CT で、陰影の増大と濃度上昇を認めたため、診断確定目的に胸腔鏡下肺生検を施行する方針となり、2006 年 1 月 23 日 当院入院となった。

入院時現症：身長 150.5cm. 体重 52.4kg. 体温 36.5℃ 脈拍 95/分, 整. 血圧 112/84mmHg. SpO₂ 97% (大気吸入下). 心音, 呼吸音に異常所見なし. 表在リンパ節触知せず. 神経学的異常所見なし.

入院時検査所見 (Table 1)：血液・生化学検査では蛋白分画の β グロブリンと γ グロブリンの軽度の上昇を認めた以外は異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーは NSE のみが 10.4ng/ml と軽度上昇を認めた。2003 年には、KL-6 を測定していたが、643U/ml と上昇していた。

画像所見：胸部単純 X 線 (Fig. 1) では、右上肺野や左下肺野に数個の淡い結節影を認めた。胸部 CT (Fig. 2) では、両肺野に最大 2cm 程から小さなものは数 mm までの大きさのすりガラス陰影と結節影が多発しており、分布は血管周囲に優位であるが胸膜直下にも存在していた。すりガラス陰影の内部には腫大した血管影 (CT angiogram sign) を伴うものも認められた。結節影は境界不明瞭で、内部に拡張した細気管支を伴うものや結節周囲にすりガラス影を伴う (Halo sign) も認められた。有意なリンパ節腫大は認めなかった。

〒113-0021 東京都文京区本駒込 3 丁目 18 番 22 号

¹⁾がん・感染症センター都立駒込病院呼吸器内科

²⁾同 病理科

(受付日平成 22 年 8 月 30 日)

Table 1 Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry	
WBC (/mm ³)	4,700	TP (g/dl)	8.3
NEUT (%)	62.8	Alb (g/dl)	4.1
LYMP (%)	30.2	Glob	
MONO (%)	5.3	α ₁ (%)	2.6
EOS (%)	1.3	α ₂ (%)	6.2
BAS (%)	0.4	β (%)	11.9
RBC (×10 ⁴ /μl)	389	γ (%)	28.7
HGB (g/dl)	11.8	T.Bil (mg/dl)	0.5
HCT (%)	38.3	AST (IU/l)	23
PLT (×10 ⁴ /μl)	20.6	ALT (IU/l)	18
		LDH (IU/l)	200
		ALP (IU/l)	306
Tumor marker		γ-GTP (IU/l)	14
CEA (ng/ml)	1.1	Amy (μg/dl)	44
SCC (ng/ml)	0.5	CRP (mg/dl)	0.4
CYFRA (ng/ml)	0.6		
NSE (ng/ml)	10.4		
ProGRP (pg/ml)	8.9		



Fig. 1 Chest X-ray film shows nodular shadows in the right upper and left lower lung fields.

手術所見：肺病変の確定診断のため、2006年1月25日、胸腔鏡下肺生検術を行った。はじめに胸腔内を観察し、胸水や胸膜播種のないことを確認した。次に胸膜面を観察したところ、右下葉S¹⁰a胸膜直下に1cm程度の結節を認めたため、自動縫合器を用いて部分切除した。次に右上葉S²bに5mm大の結節を認めたため、これも同様に部分切除を施行した。

病理組織学的所見 (Fig. 3~5)：右S¹⁰の検体は肉眼的に境界不明瞭な白色の充実性腫瘍であった。ルーペ像では肺内からは胸膜直下にかけて広がるリンパ球、形質細胞からなる病変を認めた。中心部はリンパ濾胞の形成を伴う密な細胞浸潤よりなる充実性病変で、辺縁では胞隔

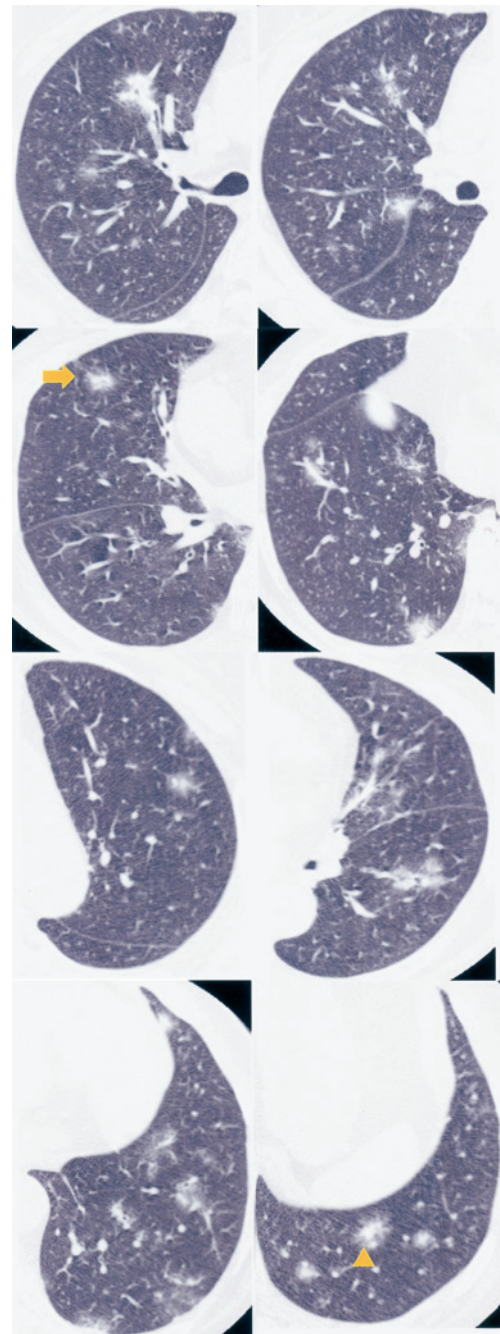


Fig. 2 Chest CT image shows multiple ground-glass opacities and nodular shadows in the right and left lung fields. These ground-glass opacities and nodular shadows ranged in size from several mm to 20 mm. These findings were seen mainly around the blood vessels, but were also visible directly under the pleura. Some ground-glass opacities showed air bronchograms (⇒). The borders of these nodular shadows were unclear; some nodular shadows revealed bronchiolectasis and showed a halo sign (△).

や広義間質に形質細胞浸潤を認めた。濾胞辺縁帯を中心に単球様B細胞に類似する中型の異型リンパ球が増殖

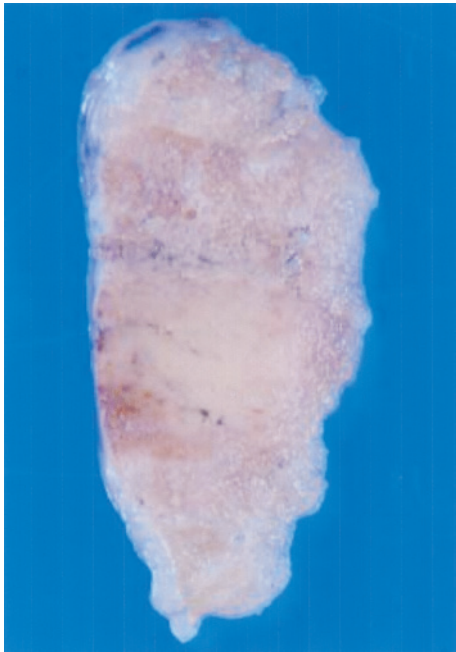


Fig. 3 Macroscopic appearance of the resected tumor shows whitish solid material.

し、follicular colonization を示す他、それらは細気管支上皮に浸潤して、lymphoepithelial lesion (LEL) を形成していた。周囲には車軸様核を有する形質細胞のびまん性高度の浸潤を認めた。免疫染色では、上記のリンパ球は CD20 陽性、形質細胞は CD138 に陽性であり、免疫グロブリン軽鎖は λ 鎖、重鎖は IgA に陽性を示した。サイトケラチンの染色を施行すると、LEL がより明瞭に確認された。S² の検体も、ほぼ同様の組織像を呈していたが、免疫グロブリンの偏りは明らかではなかった。凍結材料から DNA を抽出後、免疫グロブリン重鎖遺伝子の再構成を PCR 法で検索したところ S¹⁰ と S² で同一サイズの再構成バンドを検出した。FISH 法では、t(11; 18)(q21; q21) の染色体異常は証明されなかった。以上より、Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT (MALT lymphoma) と診断した。

術後経過：MALT lymphoma と診断したのちに測定した可溶性 IL-2receptor は 497U/ml と上昇を認めなかった。全身他部位に異常所見を認めず、肺原発 MALT リンパ腫と診断した。悪性度の低さと年齢を考慮して、無治療経過観察の方針とした。2010 年 7 月時点で術後 4 年 6 カ月を経過したが、明らかな増悪傾向を認めていない。

考 察

MALT リンパ腫は 1983 年に Isaacson と Wright により、MALT に由来する低悪性度 B 細胞リンパ腫として

提唱された¹⁾。新 WHO 分類では節外性粘膜関連リンパ組織型辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (extranodal marginal Zone B-cell lymphoma) に分類される²⁾。MALT リンパ腫の発生頻度が最も多い臓器は消化管であり、胃がそのうちの 85% を占める。その他の臓器では、肺 (14%)、頭頸部 (14%)、眼付属器 (12%)、皮膚 (11%)、甲状腺 (4%)、乳腺 (4%) などに発症する³⁾。なんらかの先行性炎症を基盤として発症することが多く、胃では *Helicobacter pylori*、眼では *Chlamydia psittaci*、腸では *Campylobacter jejuni*、唾液腺や胸腺病変では Sjögren 症候群、甲状腺では橋本病などが病因となることが知られている³⁾。肺では気管支粘膜に由来するため、BALT (bronchus associated lymphoid tissue) リンパ腫と呼ばれている。BALT は正常のヒトでは存在せず、慢性気道炎症による抗原刺激や IL-4 などのサイトカインにより、気管支粘膜下に後天的に誘導されるといわれている⁴⁾。

肺原発 MALT リンパ腫は、悪性リンパ腫の 0.3%、肺原発悪性腫瘍の 0.3~0.45% と比較的稀な疾患であるが、近年報告例が増加している⁵⁾。性差はなく、好発年齢は中高年で、平均年齢は 63 歳である⁵⁾。ほとんどが無症状であり、検診を契機に発見されるものが 82.7% と大半であるが⁵⁾、発熱、咳嗽、血痰、胸痛、膠原病様症状などを呈することもある⁴⁾⁶⁾⁷⁾。胸部画像所見は多彩な像を呈する。陰影の分布は肺門側と胸膜側のいずれにも発生し、その発生頻度に肺葉による偏りは見られず、片側肺のみに発生する場合と両側肺に発生する場合があるとされ⁸⁾、本邦報告 62 例のうち両側に発生したものが 8 例であったと赤石らは報告している⁶⁾。だが、本症例のように両側肺の中枢側と末梢側に多発した症例報告は少なく、本邦報告例でも中川らの報告 1 例のみである⁷⁾。陰影の性状は腫瘤影・結節影・微細粒状影・consolidation・すりガラス陰影・小葉間隔壁や気管支血管束など広義間質の肥厚・CT angiogram sign などが報告されており、これらの所見が混在する場合も多いとされている⁸⁾。このなかでは air bronchogram や CT angiogram sign を伴う consolidation を呈する頻度が高いといわれている⁷⁾⁸⁾。Ahmed らは、22 例の MALT リンパ腫の CT 画像所見について検討し、孤立結節影 23%、多発結節影 32%、腫瘤もしくは consolidation を呈するものが 45%、air bronchogram を伴う consolidation を呈したものが 18%、斑状の気腔もしくは間質への浸潤影を呈したものが 23% であったと報告した⁹⁾。また、King らは 24 例の MALT リンパ腫の CT 画像所見について同様に検討し、1 カ所以上、3cm 以上の腫瘤もしくは、それらしくみえる consolidation が存在する確率は 87% であり、3cm 以下の結節影が存在する確率は 75%、多発腫瘤影や結節影、consolidation は 79% で存在し、孤立病変は

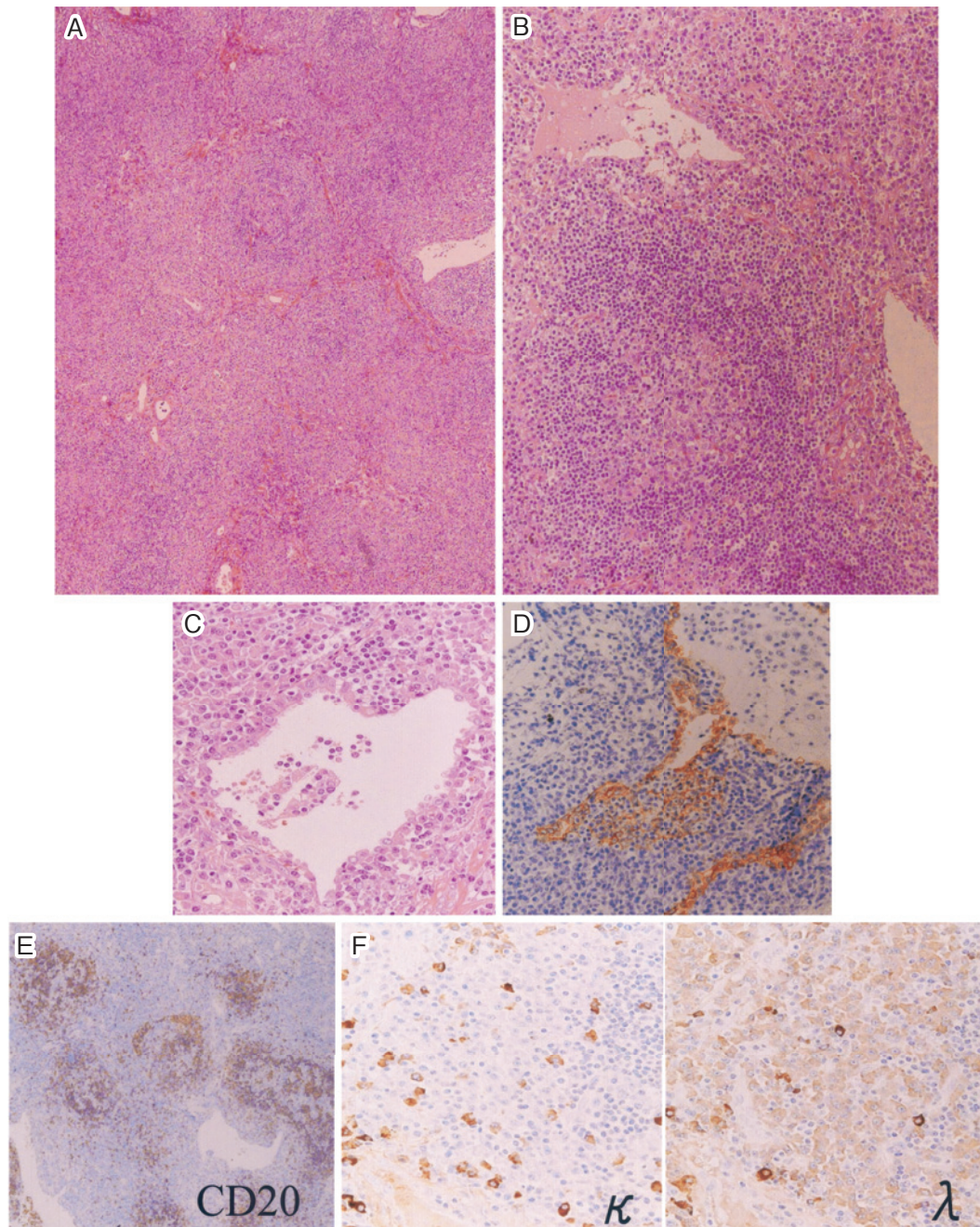


Fig. 4 Histopathological findings. A: The central area of the lesion was solid and consisted of dense cellular infiltration with lymphoid follicles. B: In the area of the lymphoid follicles, monocytoid B cells were mainly growing in the marginal zone. C: The bronchiolar epithelium was destroyed by the monocytoid B cells (hematoxylin-eosin (HE) stain). D: These neoplastic lymphoid cells formed a lymphoepithelial lesion (cytokeratin stain). E: The lymphoid cells were immunoreactive for CD20. F: The plasma cells were positive for the λ chain but negative for the κ chain.

17%にとどまったと報告している¹⁰⁾。また、88%の患者においては、結節や腫瘤の中に air bronchogram がみられ、58%の患者で気管支拡張像がみられたと報告している¹⁰⁾。胸水は10~33%⁹⁾¹¹⁾¹²⁾、リンパ節腫大は30%のみられたと報告されている⁹⁾¹⁰⁾。このことから、胸膜直下を含め、両側肺の中枢側と末梢側に無数のすりガ

ラス~境界不明瞭な結節影を呈した本症例は、病変の分布・陰影の性状ともに肺原発 MALT リンパ腫の画像所見としては非典型的なものであると考えられる。画像上の鑑別疾患としては、本症の典型例では air bronchogram や CT angiogram sign を伴う consolidation といった所見から細菌性肺炎、閉塞性肺炎、肺胞上皮癌、

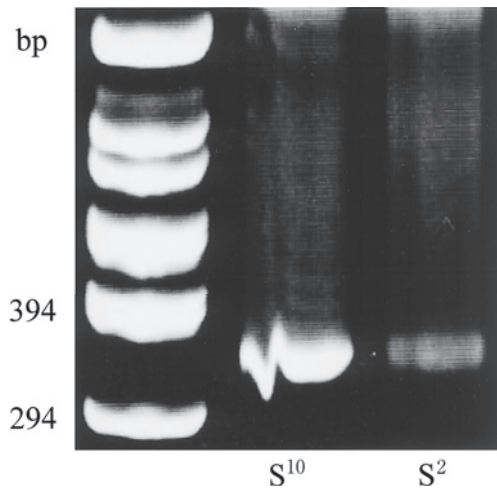


Fig. 5 PCR analysis of the immunoglobulin heavy chain gene rearrangement derived from frozen tissue DNA. Gel electrophoresis shows an identical band, indicating that the S2 and S10 tumors had a monoclonal origin.

悪性リンパ腫、肺水腫、無気肺などが挙がるが、本症例の画像所見からは、異型腺腫様過形成、肺胞上皮癌のほか、アミロイドーシス、サルコイドーシスなども挙がってくる。また、さらなる症例の集積が必要ではあるが、FDG-PETで集積を認めた本症の報告例も出てきており、今後、術前診断や治療効果判定に有用な検査となる可能性がある⁴⁾。

病理学的に MALT リンパ腫は異型性の弱い比較的小型の細胞で構成されているため、本症例のように TBLB や針生検では診断が困難な症例が多く、確定診断のためにしばしば胸腔鏡下肺生検を要する。また、近年では補助診断として flow cytometry による表面マーカー検査における単クローン性の証明や IgH 鎖の遺伝子再構成が有用である⁸⁾¹³⁾。本症例では、右 S¹⁰ と右 S² の検体から抽出した DNA で、免疫グロブリン重鎖遺伝子の同一の再構成バンドを認めた。MALT リンパ腫の特異的な染色体異常として t(11;18)(q21;q21) が 25~50% に、t(1;14)(p22;q32) が約 3% に認められ、t(11;18)(q21;q21) では API2/MALT1 融合遺伝子産物が発現する^{14)~16)}。本症例では転座を認めなかった。

治療は、限局性病変であれば外科的治療が第一選択とされているが、確定診断が得られず診断目的で手術が施行される場合が多く、82% に手術が施行されている⁷⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。術式に関して、肺部分切除と葉切除のどちらが適切かは一定の見解は得られていない¹⁹⁾。また、術後の補助化学療法は予後に影響しないとされており¹⁷⁾、完全切除がなされた場合は経過観察が行われている場合が多い⁷⁾¹⁷⁾。切除不能の場合は、化学療法が選択されること

が多く、ピンクリスチン、シクロホスファミド、アドリアマイシン、プレドニゾロンによる CHOP 療法や抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab などが用いられている⁷⁾⁹⁾¹⁷⁾。予後については、5 年生存率は 84~90%、10 年生存率は 70~80% であり、一般的に良好とされている¹⁸⁾。なお、無治療、外科的切除、化学療法、放射線療法のいずれでも予後に差を認めず、5 年生存率は 90% 程度であったとの報告もあり²⁰⁾、年齢や症状などの背景因子を考慮し、症例ごとに治療方針を十分に検討する必要があると考えられる。本症例では、陰影は両側に多発していたため外科的完全切除は不可能であった。今後、増悪傾向を認めれば、化学療法を検討する方針である。

謝辞：本症例の治療に際して、御教示頂いたがん・感染症センター都立駒込病院呼吸器外科、堀尾裕俊先生、二宮卓之先生、同化学療法科、前田義治先生に深謝致します。

文 献

- 1) Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410—1416.
- 2) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835—3849.
- 3) 尾立西市, 中西良一, 岡 壮一, 他. 多発肺浸潤影を呈した肺原発 MALT リンパ腫の 1 治験例. *肺癌* 2009;49:1032—1037.
- 4) 河岡 徹, 深光 岳, 森田克彦. FDG-PET で集積を認めた肺 MALT リンパ腫の 1 例: 国内外 28 報告例を加えて. *日呼外会誌* 2008;22:1022—1026.
- 5) 藤原俊哉, 片岡和彦, 松浦求樹, 他. アミロイド沈着を認めた肺原発 MALT リンパ腫の 1 例. *気管支学* 2008;30:90—95.
- 6) 赤石純子, 小泉 潔, 平井恭二, 他. 肺原発 MALT Lymphoma の 1 例. *肺癌* 2003;43:41—45.
- 7) 中川 誠, 大崎敏弘, 出水みいる, 他. 肺・気管支に多発した MALT リンパ腫の 1 例. *肺癌* 2007; 47:119—123.
- 8) 佐藤未来, 若林 修, 地主英世, 他. 6 年間の自然経過を辿る事が可能であった肺原発 MALT リンパ腫の 1 例. *日呼吸会誌* 2008;46:1013—1018.
- 9) Ahmed S, Kussick SJ, Siddiqui AK, et al. Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinical study of a rare disease. *Eur J cancer* 2004;40: 1320—1326.

- 10) King LJ, Padley SP, Wotherspoon AC, et al. Pulmonary MALT lymphoma: imaging findings in 24 cases. *Eur Radiol* 2000; 10: 1932—1938.
- 11) Colby TV, Swensen SJ. Anatomic distribution and histopathologic patterns in diffuse lung disease: correlation with HRCT. *J Thorac Imaging* 1996; 11: 1—26.
- 12) Koss MN, Hochholzer L, Nichols PW, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of lung: a study of 161 patients. *Hum Pathol* 1983; 14: 1024—1038.
- 13) 加留部謙之輔, 大島孝一, 竹下盛重, 他. 染色体検査と免疫遺伝学的手法. *癌の臨床* 2005; 51: 573—579.
- 14) Akagi T, Motegi M, Tamura A, et al. A novel gene, MALT1 at 18q21, is involved in t (11; 18) (q21; q21) found in low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Oncogene* 1999; 18: 5785—5794.
- 15) 太田 聡, 深山正久. 肺リンパ腫—肺リンパ増殖性疾患の病理—. *日胸* 2007; 66: 181—189.
- 16) 木下朝博. 非ホジキンリンパ腫 (NHL). 日本臨床腫瘍学会編. *新臨床腫瘍学*. 南江堂, 東京, 2009; 719—730.
- 17) 永島 明, 下川秀彦, 竹之山光広. 肺原発 MALT リンパ腫切除例の検討. *日臨外会誌* 2004; 65: 3157—3160.
- 18) 小野田雅彦, 竹中博昭, 田中俊樹, 他. 原発性肺癌との鑑別が困難であった BALT lymphoma の 1 例. *日呼外会誌* 2005; 19: 145—148.
- 19) 藤崎成至, 新原 亮, 向井勝紀, 他. 原発性肺癌と鑑別が困難であった肺原発 MALT リンパ腫の 1 例. *日臨外会誌* 2006; 67: 2346—2350.
- 20) Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993; 103: 201—208.

Abstract

A case of pulmonary MALT lymphoma with multiple nodules and ground-glass opacities

Yoshiro Nakahara¹⁾, Tatsuru Okamura¹⁾, Yusuke Okuma¹⁾, Yusuke Takagi¹⁾,
Shingo Miyamoto¹⁾, Tsuneo Shimokawa¹⁾, Yukio Hosomi¹⁾, Mari Iguchi¹⁾,
Tsunekazu Hishima²⁾ and Masahiko Shibuya¹⁾

¹⁾Division of Respiratory Disease, Department of Internal Medicine,

Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital

²⁾Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital

An asymptomatic 77-year-old woman was referred in 2000 because multiple nodular shadows were found on chest X-ray films on a medical checkup. Chest computed tomography (CT) showed bilateral multiple ground-glass opacities and ill-defined nodules. A transbronchial lung biopsy was performed via bronchoscopy, but the specimens did not yield any specific findings. She was then monitored without therapy as an outpatient. In November 2005, chest CT imaging showed that the size and density of the ground-glass opacities and nodules had increased. In January, 2006 video-assisted thoracic surgery (VATS) was performed to obtain a definitive diagnosis. Based on histological and immunohistochemical examinations, primary pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma was diagnosed. She has been followed up without any additional treatment since. Conclusion: Multiple ground glass opacities and nodules are rare chest CT findings in pulmonary MALT lymphoma.