

## ●症 例

## 閉塞性肺炎を契機に診断された気管支病変主体のNK/T細胞リンパ腫の1例

松本 健<sup>a</sup> 大塚今日子<sup>a</sup> 永田 一真<sup>a</sup>  
 青木 一成<sup>b</sup> 富井 啓介<sup>a</sup> 今井 幸弘<sup>c</sup>

要旨：症例は48歳男性。主訴は発熱。左下肺炎を繰り返し、閉塞性肺炎を契機に気管支の腫瘍性病変が発見された。気管支鏡下生検を繰り返し、免疫染色の結果からnatural killer (NK)/T細胞リンパ腫と診断した。本症例は経過中に鼻腔病変も出現しており、気管支病変とともに<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) 陽性となったため、節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型 (extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: ENKL) とした。気管支病変を認めたENKLはこれまで報告がないが、上気道、下気道共通の病変を呈する疾患の鑑別の一つとして重要と考えられる。特に、新しい化学療法の登場で予後の改善が得られている疾患であり、今後ENKLを呼吸器科医も十分認識すべきであると考えられる。

キーワード：閉塞性肺炎、気管支病変、NK/T細胞リンパ腫

Obstructive pneumonia, Bronchial lesion, NK/T cell lymphoma

## 緒 言

節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型 (extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: ENKL)は、Epstein-Barr (EB) ウイルスの関与が認められる、まれなリンパ腫である<sup>1)</sup>。好発部位は上気道 (鼻腔、鼻咽頭、副鼻腔、口蓋)で、典型例は鼻腔に生じ、鼻腔以外では、皮膚、軟部組織、胃腸管や精巣、リンパ節などの報告がある<sup>2,3)</sup>。本症例のように喘鳴、閉塞性肺炎を初発とした気管支病変例の報告は認められず、臨床上も注意を要すると考え報告する。

## 症 例

患者：48歳、男性。

主訴：発熱。

既往歴：35歳：髄膜炎、41歳：声帯ポリープ。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙：30本/日×28年、飲酒：ビール1,000ml/日。

現病歴：2010年2月より喘鳴を認め、気管支喘息として加療されていた。4月に左下肺の肺炎による喘鳴の

悪化にて入院し加療された。しかし退院後も発熱を繰り返し、そのたびに抗菌薬を使用していた。7月上旬より労作時呼吸困難が強くなり、7月末からは湿性咳嗽が出現した。8月初旬より再度発熱を認め、近医を受診した。胸部X線写真にて左下肺の閉塞性肺炎を指摘され、神戸市立医療センター中央市民病院を紹介された。

入院時現症：意識清明、身長175cm、体重73kg、体温39.6℃、呼吸数16/分、脈拍104/分・整、血圧134/74mmHg、経皮的動脈血酸素飽和度95% (room air)。

身体所見：結膜の貧血や強膜の黄染なし。表在リンパ節の腫脹なし。腹部、背部、両大腿部に軽度膨隆した癒合傾向のある紅斑を認める。呼吸音は左下肺で低下している。心音に異常なし。腹部に異常所見なし。ばち指なし。両下腿に浮腫なし。

入院時検査所見：血液検査では末梢血で白血球の軽度左方移動を認めた。生化学検査にてlactic dehydrogenase 396 IU/L、C-reactive protein 3.3 mg/dlと軽度上昇を認めた。プロカルシトニンは0.05 ng/ml以下と陰性であった。腫瘍マーカーはneuron-specific enolase 21.4 ng/ml、cytokeratin fragment 2.7 ng/ml、squamous cell carcinoma-related antigen 1.4 ng/ml、soluble IL-2 receptor 743 U/mlと軽度上昇を認めた。

画像所見：胸部X線写真 (Fig. 1b) では4ヶ月前 (Fig. 1a) と同部位の左下肺野に浸潤影を認め、左横隔膜が拳上していた。胸部単純computed tomography (CT) (Fig. 1c, d) では左主気管支に約4cm大の腫瘍性病変を認め、その先で無気肺を呈していた。縦隔の有意なリンパ節腫脹は認めなかった。

連絡先：松本 健

〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-1-1

<sup>a</sup>神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

<sup>b</sup>同 免疫血液内科

<sup>c</sup>同 臨床病理科

(E-mail: t.matsumoto@kcho.jp)

(Received 11 Jul 2011/Accepted 12 Oct 2011)

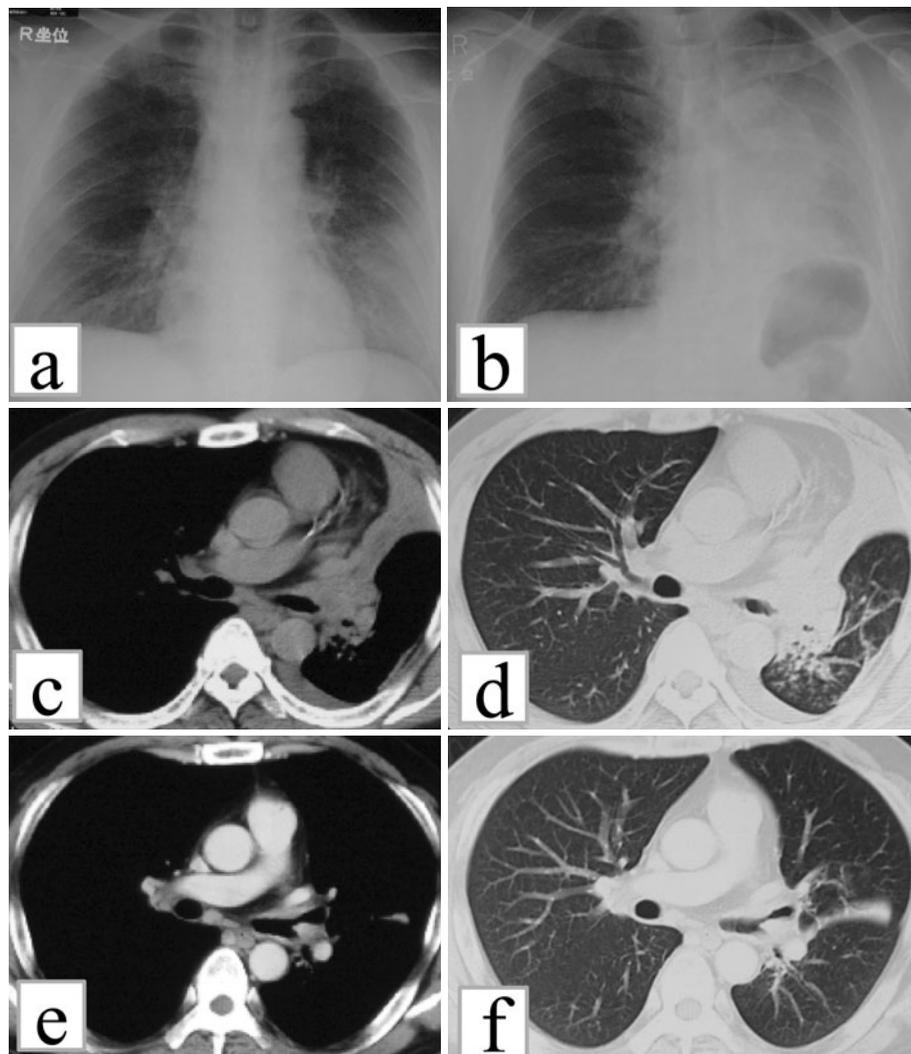


Fig. 1 (a) Chest X-ray four months before admission showing consolidation in the left lower lung field. (b) Chest X-ray on admission showing consolidation in the left middle and lower lung fields. This is the same lesion as in (a). (c, d) Chest nonenhanced CT scan of the chest on admission showing obstruction of the left upper and lower lobe bronchi and left slight pleural effusion. (e, f) Chest contrast-enhanced CT showing bronchial lesions. Lymphadenopathy is not apparent.

入院後経過：胸部単純 CT より原発性肺癌による閉塞性肺炎が疑われたため、アンピシリン・スルバクタム (ampicillin-sulbactam) を投与した。気管支鏡検査を施行したところ、左上葉支・下葉支に白色壊死物質を伴う病変を認め (Fig. 2a, b), 同部位より生検を施行した。検査後、閉塞性肺炎は改善した。生検結果からは明らかな悪性細胞は認めなかったが、リンパ球系細胞の浸潤を認めたため、再度気管支鏡検査を施行した。また、胸部造影 CT (Fig. 1e, f) では左主気管支の肥厚を認め、病変の主座は気管支と思われた。明らかなリンパ節腫大は認めなかった。繰り返し気管支鏡検査を施行し、最終的には免疫染色にて細胞質内 CD3, CD56, perforin 1,

EBV-encoded small non-polyadenylated RNA in situ hybridization (EBER-ISH) 染色で陽性所見 (Fig. 3a~d), CD20, CD5 染色で陰性所見を得、さらに polymerase chain reaction 検査にて T cell receptor 遺伝子再構成で陰性所見を得たことから、NK/T 細胞リンパ腫と診断した。なお追加の血液検査にて末梢血中の EB ウイルス DNA 定量検査は 6,200 コピー/ml と陽性であった。再度問診し直したところ、2010 年 5 月頃より右鼻腔の閉塞を認めていたことが判明した。頭部 CT にて右鼻腔に腫瘤を認めたが、生検組織からは特異的な所見は得られなかった。また入院時より皮疹を認め、皮膚科診にて多型滲出性紅斑と診断されたが軽快傾向であり、皮膚生検

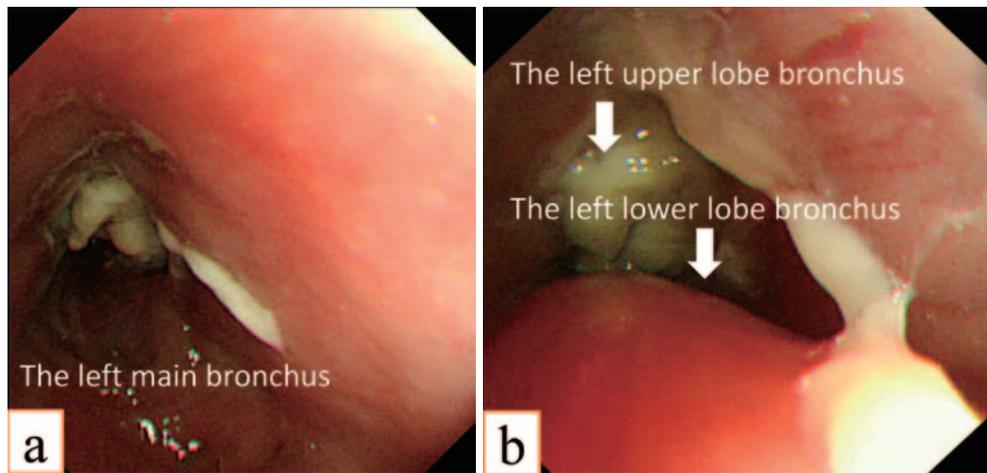


Fig. 2 (a, b) Bronchoscope image showing necrosis at the entrance of the left upper and lower lobe bronchi. Mucosal irregularity is not apparent.

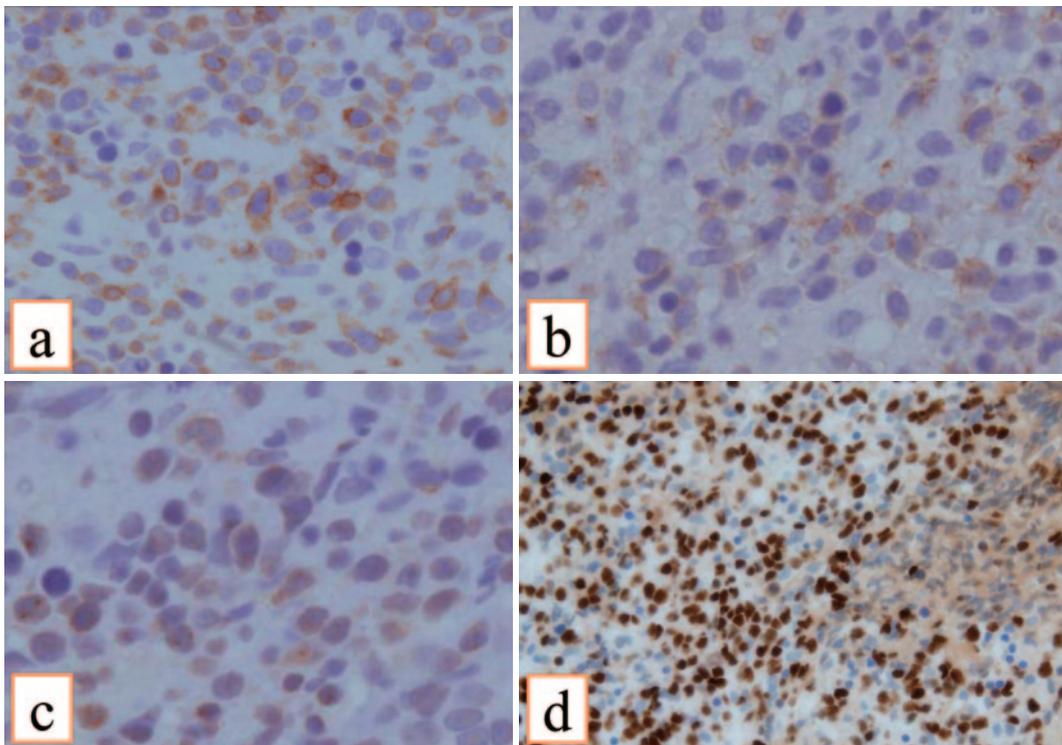


Fig. 3 Immunostaining showing positive results for (a) cytoplasmic CD3, (b) CD 56, (c) perforin 1, and (d) EBER-ISH.

も施行したが軽度のリンパ球浸潤を認めるのみで、特異的な所見は得られなかった。FDG-PETにて左肺門部腫瘍、右鼻腔腫瘍が疑われた (Fig. 4a, b) ため、両者を同一腫瘍による一元的なものにとらえた。また、骨髓検査も施行したが有意所見は認めなかった。以上より、本症例をENKL (Ann Arbor IVA) と診断した。デキサメサゾン (dexamethasone), メトトレキサート (methotrexate), イホスファミド (ifosfamide), L-アスパラギナー

ゼ (L-asparaginase), エトポシド (etoposide) (SMILE) 療法<sup>4)</sup>により、右鼻腔の閉塞はすみやかに改善し、肺門部腫瘍も縮小した。2コース終了後に再検したFDG-PETでFDGの集積は消失しており (Fig. 4c, d), 末梢血中のEBウイルスDNA定量値が感度以下となった。2011年1月に自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法施行<sup>5)</sup>, 以降現段階まで9ヶ月間無増悪を維持している。

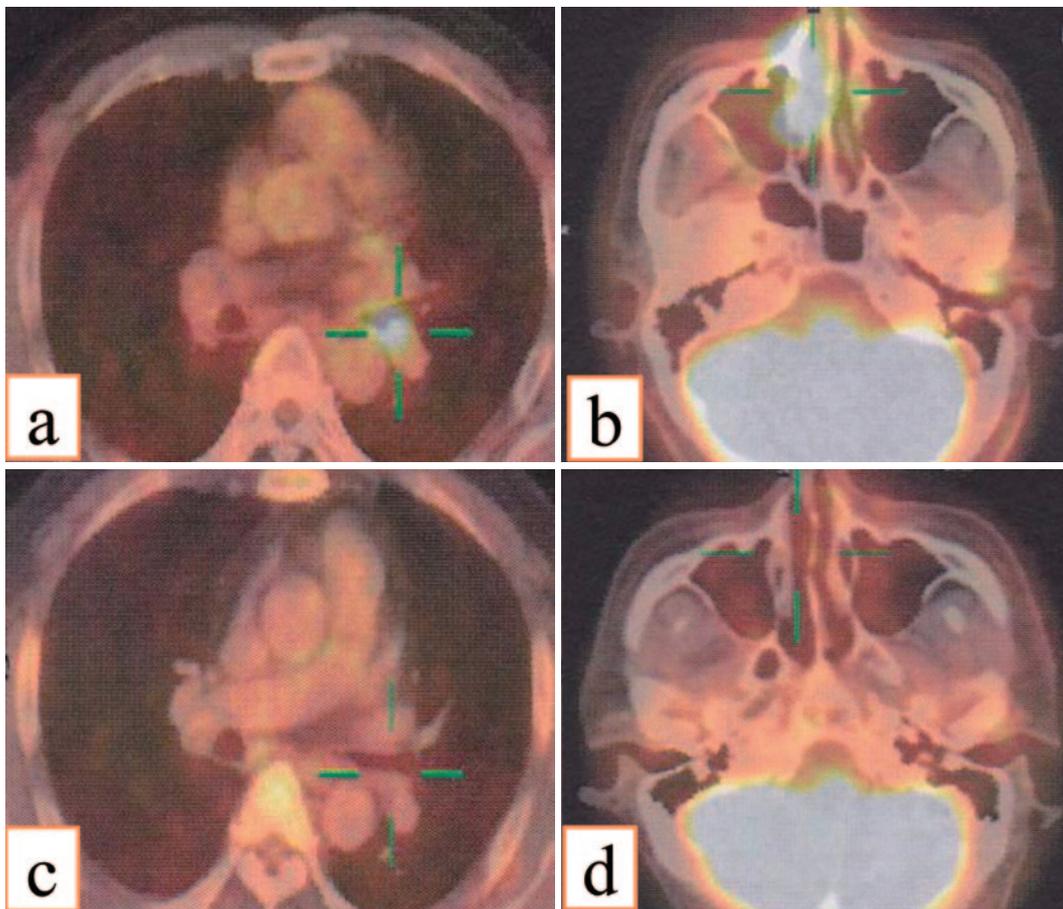


Fig. 4 (a, b) FDG-PET scan showing increased uptake by the left bronchial lesion and right nasal cavity lesion. (c, d) FDG-PET scan three months after chemotherapy showing the disappearance of both lesions.

## 考 察

本症例は閉塞性肺炎を契機に診断されたNK/T細胞リンパ腫の1例である。WHO分類第4版では、NK/T細胞リンパ腫は種々の分類がなされ、その中でもNK細胞腫瘍はアグレッシブNK細胞白血病と節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型に分けられている<sup>2)</sup>。本症例はENKLであった。ENKLはEBウイルスの関与が認められるまれなリンパ腫で、欧米に少なく、日本など東アジア諸国および中南米に多い。悪性リンパ腫に対する相対頻度は日本で2%ほどである<sup>1)</sup>。

ENKLの節外性病変としては、鼻腔原発か鼻腔外原発かで異なっており、鼻腔ENKL/鼻腔外ENKLそれぞれにおいて節外性病変を認めた割合として、肝9/27%、脾9/35%、皮膚17/69%、縦隔4/4%、鼻腔・上顎100/0%、咽頭19/0%との報告がある<sup>6)</sup>。肺病変に関して、浸潤影や結節影などを認めるENKLは報告が散見されるが<sup>7)~12)</sup>、本症例のように気管支病変を認めたENKLは、調べた限りでは報告が認められなかった。気管支腫瘍

の鑑別としては、悪性腫瘍では扁平上皮癌が最も多く、次いで腺様嚢胞癌、ほかにはカルチノイド、粘表皮癌、平滑筋肉腫、他の悪性腫瘍の気管壁への転移性腫瘍や直接浸潤などが挙げられ、良性腫瘍では乳頭腫、軟骨腫、血管腫、線維腫などが挙がる。また、上気道、下気道に共通の病変をきたす疾患の鑑別として、Wegener肉芽腫症や再発性多発性軟骨炎などが挙がる。特に鼻腔病変主体であればWegener肉芽腫症との鑑別は困難であり、画像的にも鑑別は難しい<sup>13)</sup>。Wegener肉芽腫症として治療を開始されるも、最終的には本症例のように検体採取を繰り返した結果、ENKLと診断された報告も認められる<sup>14)</sup>。そして、ENKLは時に偽上皮腫性過形成を認めることがあり、扁平上皮癌と見誤ることがあるため、診断に際しては注意を要する。両者の鑑別には後述の免疫染色が有用である。本症例では入院半年前より喘鳴を認め、気管支喘息として加療されていた。喘鳴悪化時にはステロイドの全身投与にて軽快していたようであるが、振り返ると気管支病変主体のENKLが一時的にステロイドに反応して改善していたものと思われる。

ENKLの腫瘍細胞の免疫染色としては、NK細胞マーカーであるCD2、CD56やT細胞マーカーである細胞質内CD3が陽性となり、表面CD3が陰性となる。しかしこれらは有用なマーカーであるものの特異性に乏しく、診断に際してはperforin 1やgranzyme Bなどの細胞傷害性分子や、EBER-ISHによるEBウイルスの証明が重要となる<sup>15)</sup>。前述のようにEBウイルスは腫瘍細胞に認められ、その病因の関与が示唆されている。本例では細胞質内CD3、CD56、perforin 1、EBER-ISHの免疫染色で陽性所見を示し、診断に大きく寄与した。腫瘍生検においては、腫瘍の強い増殖傾向を反映して本症例のように壊死が認められることが多く、まとまった報告はないものの、何度か繰り返して初めて最終診断が得られることが多い。そのため、生検の結果壊死組織のみで確定診断に至らなくても繰り返し検体をとる努力をし、免疫染色を併用する必要があると思われる。また病期が治療方針決定に不可欠であり、通常の耳鼻科専門医による診断やCT、骨髄検査などのほかにFDG-PETが有用であることが報告されている<sup>16)17)</sup>。報告によると、ガリウムシンチグラフィは他のリンパ腫と異なり、ENKLに対する感度は30~38%と低かった。しかしFDG-PETでは皮膚病変は50%、骨髄浸潤は20%ほどと高いとはいえないものの、その他のENKLの病変に関しては100%であった。

限局期ENKLの治療は、現時点では放射線治療後に化学療法を併用するのが標準的で、5年生存率は70%以上と良好な成績が得られているが<sup>18)</sup>、進行期ENKLは予後不良で、5年生存率は20~40%と報告されている。鼻腔ENKLの生存期間中央値0.8年という報告もある<sup>19)</sup>。このように従来ENKLは予後不良であったが、最近ではSMILE療法が登場し、奏効率の改善を認めており、本症例も自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を施行することができた。

本症例においてはENKLの気管支病変が認められた。検体採取の努力に加えて、診断には免疫染色が重要である。新しい化学療法の登場で予後の改善が得られている疾患であり、症例を蓄積して、今後の検討に生かすことが重要であると考えられた。

本稿の要旨は第76回日本呼吸器学会近畿地方会(2010年、大阪)において発表した。

## 引用文献

- 1) The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int* 2000; 50: 696-702.
- 2) Chan JKC, Quintanilla-Martinez L, Ferry JA, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press. 2008; 285-8.
- 3) Kwong YL, Chan AC, Liang RH: Natural killer cell lymphoma/leukemia: pathology and treatment. *Hematol Oncol* 1997; 15: 71-9.
- 4) Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. *Cancer Sci* 2008; 99: 1016-20.
- 5) Lee J, Au WY, Park MJ, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 1356-64.
- 6) 鈴宮淳司, 大島孝一. NK細胞リンパ腫: 病因と臨床像. *臨床血液* 2008; 49: 545-52.
- 7) Laohaburanakit P, Hardin KA. NK/T cell lymphoma of the lung: a case report and review of literature. *Thorax* 2006; 61: 267-70.
- 8) Chang SE, Yoon GS, Huh J, et al. Comparison of primary and secondary cutaneous CD56+ NK/T cell lymphomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002; 10: 163-70.
- 9) Matsumoto Y, Nomura K, Kanda-Akano Y, et al. Successful treatment with Erwinia L-asparaginase for recurrent natural killer/T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 879-82.
- 10) Macon WR, Williams ME, Greer JP, et al. Natural killer-like T-cell lymphomas: aggressive lymphomas of T-large granular lymphocytes. *Blood* 1996; 87: 1474-83.
- 11) 森本 聡, 平田俊幸, 辰巳哲也, 他. 胸部異常陰影で発症し末期に白血化およびhemophagocytic syndromeの合併を認めたNK細胞リンパ腫. *臨床血液* 1996; 37: 682-7.
- 12) 浜口玲央, 齋藤弘明, 氣賀澤郷子, 他. 皮膚潰瘍及び肺多発結節影を認めたextranodal NK/T-cell lymphoma, nasal typeの一例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 614-9.
- 13) Costes V. Lymphoid lesions of the head and neck. *Ann Pathol* 2009; 29: 323-4.
- 14) Pamukcuoglu M, Nasiroglu N, Yildirim N, et al. Sino-nasal NK/T-cell lymphoma mimicking Wegener's granulomatosis. *Tuberk Toraks* 2006; 54: 277-80.
- 15) Elenitoba-Johnson KS, Zarate-Osorno A, Meneses A, et al. Cytotoxic granular protein expression, Ep-

- stein-Barr virus strain type, and latent membrane protein-1 oncogene deletions in nasal T-lymphocyte/natural killer cell lymphomas from Mexico. *Mod Pathol* 1998; 11: 754-61.
- 16) Kako S, Izutsu K, Ota Y, et al. FDG-PET in T-cell and NK-cell neoplasms. *Ann Oncol* 2007; 18: 1685-90.
- 17) Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, et al. The usefulness of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18) F-FDG-PET) and a comparison of (18) F-FDG-pet with (67) gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. *Cancer* 2007; 110: 652-9.
- 18) 山口素子. 限局期鼻 NK/T 細胞リンパ腫の治療. *臨床血液* 2008; 49: 553-8.
- 19) Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2009; 113: 3931-7.

### Abstract

#### A case of NK/T cell lymphoma with bronchial lesions accompanying obstructive pneumonia

Takeshi Matsumoto<sup>a</sup>, Kyoko Otsuka<sup>a</sup>, Kazuma Nagata<sup>a</sup>, Kazunari Aoki<sup>b</sup>  
Keisuke Tomii<sup>a</sup> and Yukihiro Imai<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center Hospital

<sup>b</sup> Department of Hematology, Kobe City Medical Center Hospital

<sup>c</sup> Department of Pathology, Kobe City Medical Center Hospital

A 48-year-old man presented with repeated pneumonia in the left lower lung field. Chest computed tomography showed obstructive pneumonia resulting from a tumor in the left main bronchus. Immunostaining by repeated bronchoscope-guided biopsy suggested natural killer (NK)/T cell lymphoma. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography showed increased uptake into both the nasal cavity and bronchial lesions. The patient was diagnosed as having extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type (ENKL). To the best of our knowledge, there have been no previous reports of ENKL including bronchial lesions, but this case indicates that ENKL could invade upper and lower respiratory tract lesions at the same time. The development of new chemotherapeutic regimens has improved the prognosis of this disease, so it is important that pulmonologists should recognize ENKL.