

●症 例

多発空洞性肺病変を呈した Hodgkin リンパ腫の 1 例

水守 康之^a 望月 吉郎^a 中原 保治^a
河村 哲治^a 佐々木 信^a 小橋陽一郎^b

要旨：症例は 19 歳男性。主訴は咳嗽，胸痛，血痰。胸部単純 X 線，胸部 CT にて肺野に多発空洞性病変を認めた。頸部リンパ節生検より Hodgkin リンパ腫と診断されたが，肺病変については抗酸菌感染症や真菌感染症を否定できず，診断確定のため胸腔鏡下肺生検を施行した。切除した肺腫瘍の組織からは抗酸菌や真菌等の病原体は認められず，CD30 陽性の大型異型細胞を認め，Hodgkin リンパ腫の肺浸潤と考えられた。肺腫瘍の中心には腫瘍細胞の浸潤により閉塞した血管を認め，空洞形成の原因と考えられた。化学療法により肺病変は消失した。初発時に多発空洞性肺病変を呈した Hodgkin リンパ腫はまれであり，貴重な症例と考え報告する。

キーワード：Hodgkin リンパ腫，空洞，肺病変，胸腔鏡下肺生検

Hodgkin's lymphoma, Cavity, Pulmonary lesions, Thoracoscopic lung biopsy

緒 言

悪性リンパ腫の肺野病変は，再発例などでしばしば認められるが初発時には少なく，また結節影や浸潤影を呈するものが多く，空洞性病変はまれである。初発時に多発空洞性肺病変を認め，胸腔鏡下肺生検にて病理学的に検討しえた Hodgkin リンパ腫 (Hodgkin's lymphoma: HL) の 1 例を経験したので，報告する。

患者：19 歳，男性。

主訴：咳嗽，血痰，胸痛。

既往歴：1 歳時に川崎病（冠動脈病変なし）。喫煙歴なし，飲酒歴なし。

家族歴：祖父 糖尿病，父 痛風。

現病歴：2004 年 11 月より乾性咳嗽が出現，12 月中旬には血痰，右胸痛が出現。近医にて胸部 X 線上，両肺に空洞病変を指摘され姫路医療センター呼吸器内科紹介入院となる。受診前の 8 ヶ月間に約 12 kg の体重減少あり。

現症：身長 175 cm，体重 64.2 kg，血圧 118/68 mmHg，脈拍 78/min・整，SpO₂ 97%，両側頸部に鶏卵大，両側鎖骨上窩に拇指頭大の表在リンパ節腫脹を触知，腋窩・鼠径リンパ節は触知せず。呼吸音・心音は正常。

入院時胸部単純 X 線写真および胸部 CT (Fig. 1)：胸部単純 X 線写真では，右上肺野および右下肺野に空洞影を認めた。胸部 CT では，右上葉 S1 および S2 に薄壁空洞影 (φ 17 mm および 25 mm)，右下葉 S10 および左下葉 S10 に空洞を伴う結節影 (φ 20 mm および 15 mm)，右下葉 S8 から S9 にまたがる空洞を伴う腫瘍影 (φ 60 mm) を認めた。また両肺下葉に小結節影 (φ 2~5 mm) を数ヶ所認めた。また上縦隔および前縦隔に，連続した癒合傾向の強いリンパ節腫大を認めた。悪性リンパ腫，肺癌，抗酸菌症，Wegener 肉芽腫症，サルコイドーシスなどが鑑別に挙げられた。

腹部 CT：肝脾腫を認めた。腹腔リンパ節腫大は認めなかった。ガリウムシンチグラフィー (Fig. 2)：両側鎖骨上窩から縦隔にかけて集積亢進あり，肺野も空洞壁肥厚部に一致した集積亢進を認めた。また肝脾に集積亢進を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球 16,700/μl，CRP 12.5 mg/dl，可溶性 IL-2R 2,510 U/ml と上昇を認めた。LDH は 167 IU/L と正常範囲であった。

入院後経過：多発肺病変については細菌性肺炎の可能性も考慮されたため，入院後に抗菌薬としてシプロフロキサシン (ciprofloxacin: CPF) およびクラリスロマイシン (clarithromycin: CAM) が投与されたが無効であった。右下葉空洞病変に対し経皮穿刺吸引細胞診を施行したが異型細胞を認めず，また有意な菌も検出されなかった。右頸部リンパ節生検を施行したところ，中心部に壊死を伴った肉芽腫様の病変が多数認められ，抗酸菌あるいは真菌などの感染症を疑わせた。しかし壊死の周

連絡先：水守 康之

〒670-8520 兵庫県姫路市本町 68

^a 独立行政法人国立病院機構姫路医療センター呼吸器内科

^b 天理よろづ相談所病院病理

(E-mail: yamizumori@gmail.com)

(Received 4 Jul 2011/Accepted 21 Dec 2011)

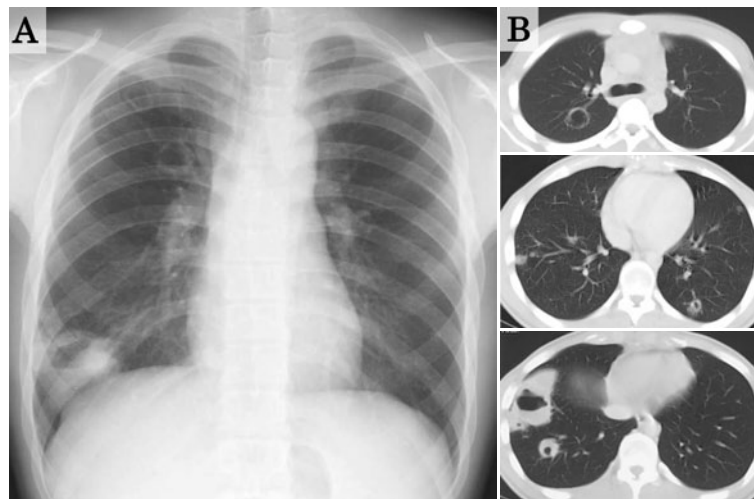


Fig. 1 (A) A chest X-ray on admission showing cavitory lesions of the right upper lung field and right lower lung field. (B) A chest CT on admission showing multiple cavitory lesions and mediastinal lymphadenopathy.

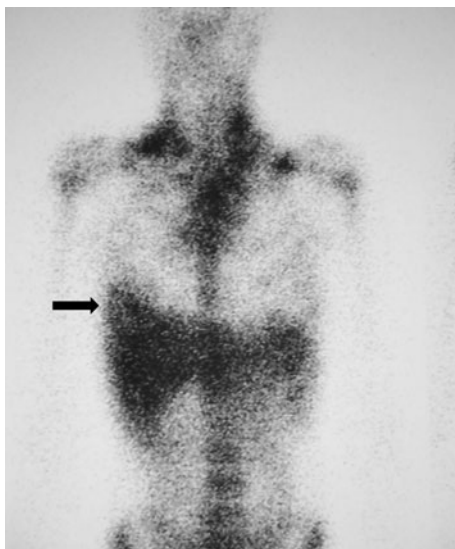


Fig. 2 The uptake of ^{67}Ga was observed in bilateral supraclavicular fossa, mediastinum, thickened wall of cavitory lesion of right lower lobe (arrow), the liver, and the spleen.

囲に好中球あるいは好酸球の浸潤が目立ち、これらに混じってやや大型の異型細胞が散見された (Fig. 3)。これらの異型細胞は CD20, CD3 など B-cell, T-cell のマーカーは陰性で CD30 に陽性所見を呈しており、Reed-Sternberg 細胞に相当する形態の細胞も認められ、HL と診断された。しかし HL の初発時の多発空洞性肺病変はきわめてまれであり、肺病変については結核や真菌症合併の可能性を否定できず、右下葉空洞病変に対して胸腔鏡下肺生検を施行した。

肺生検病理所見：広範で不規則な壊死が広がり、気道内にも壊死物質が見られるなど、肉芽腫性の感染を疑わせる所見であったが、抗酸菌、真菌は検出できなかった。一方、頸部リンパ節生検と同様に腫瘍の壊死部周辺にはリンパ球、好中球、好酸球など多彩な細胞に混じって、多核の大型の異型細胞が散見された。CD30 陽性の腫瘍細胞が比較的多く、anaplastic large cell lymphoma も鑑別に挙げられたが、Reed-Sternberg 細胞に相当する形態の細胞を認めたことから HL と診断された (Fig. 4)。免疫染色で ALK-1 は陰性であった。PCR 法による検討でも T-cell, B-cell のクロナリティーは同定されなかった。頸部リンパ節生検と肺生検の所見はきわめて類似しており、いずれも真菌や抗酸菌の存在は証明されず、HL により広範な壊死や肉芽腫性変化を生じたものと考えられた。HL の亜分類では、リンパ節に線維性の皮膜肥厚、隔壁形成が目立つことより nodular sclerosis の範疇に属すると考えられた。

生検後経過：病期は Ann Arbor 分類で IVB であり、ABVd 療法が標準治療と考えられた。2005 年 1 月より開始された ABVd 療法 [ドキシソルビシン (doxorubicin) : 25 mg/m², day 1, 15, ブレオマイシン (bleomycin) : 9 mg/m², day 1, 15, ビンブラスチン (vinblastine) : 6 mg/m², day 1, 15, ダカルバジン (dacarbazine) : 250 mg/m², day 1, 15, 28 日サイクルで実施] 3 コースにて肺の空洞病変は消失した。表在リンパ節・縦隔リンパ節は縮小し肝脾腫も改善を認めた。ABVd 療法 3 コース後に他院へ転院、ABVd 2 コース追加後にエトポシド (etoposide) にて末梢血幹細胞採取、ランムスチン (ranimustine), カルボプラチン (carboplatin), シタラビン

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	16,700/ μ l	TP	9 g/dl	CRP	12.5 mg/dl
Neu	88.4%	Alb	3.7 g/dl	sIL-2R	2,510 U/ml
Eos	5%	T-bil	0.2 g/dl	CEA	1.1 ng/ml
Bas	0.4%	AST	13 IU/L	CYFRA	0.6 ng/ml
Ly	3.5%	ALT	12 IU/L	β -D glucan	1.2 pg/ml
Mo	2.7%	LDH	167 IU/L	RF	<10 U/ml
RBC	466×10^4 / μ l	CPK	29 IU/L	PR3-ANCA	<10 EU
Hb	12.8 g/dl	BUN	12 mg/dl		
Ht	37.7%	Cre	0.7 mg/dl	SpO ₂	98%
Plt	48.5×10^4 / μ l	Na	144 mEq/L		(room air)
		K	5.3 mEq/L		
		Cl	103 mEq/L		
		Ca	9.5 mg/dl		

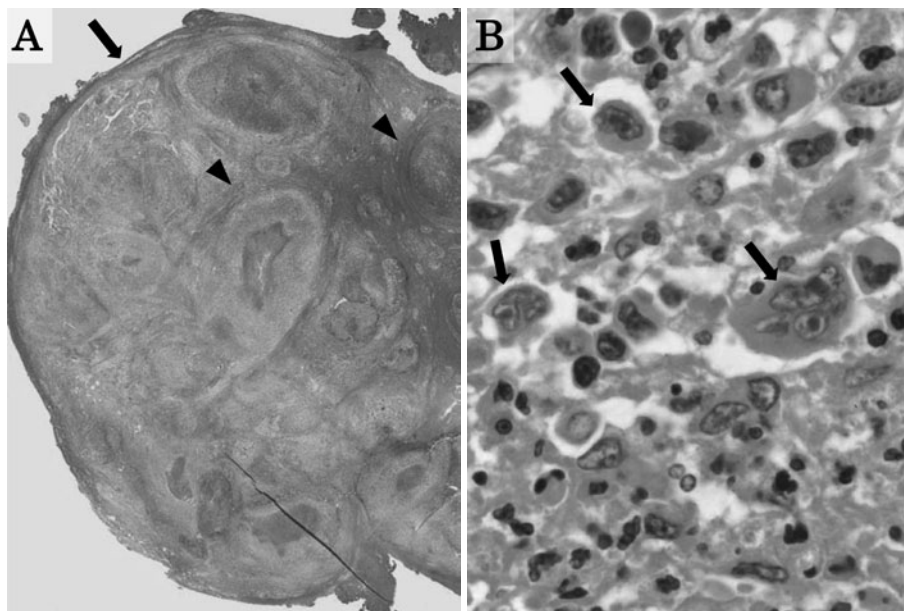


Fig. 3 (A) Pathological specimens from the cervical lymph node. Nodular hyperplasia (arrow heads) and a thickened fibrous capsule (arrow) can be observed (HE stain, $\times 1$). (B) Enlarged image of necrotizing lesion. Scattered large multinuclear atypical cells can be seen (arrows), admixed with a marked infiltrate of eosinophils and lymphocytes. Acid-fast bacterium and fungus are not observed in the necrotic area (HE stain, $\times 60$).

(cytarabine)による大量化学療法後に、自家末梢血幹細胞移植が行われた。同年12月に治療終了にて退院後、6年以上経過した現在も寛解を維持している。

考 察

海外の報告では、悪性リンパ腫で初発時に肺病変を認める頻度はHLで9~12%、非Hodgkinリンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma: NHL)で4%程度といわれている¹⁾²⁾が、再発では頻度が高くなり経過中にHLの38%、NHLの24%に肺病変を認めるとされている³⁾

HLの肺病変の画像所見としては結節影、腫瘤影、小葉間隔壁の肥厚、浸潤影などが多い⁴⁾。空洞影については肺病変の治療後の壊死等によりしばしば認められるが、初発時はまれであり、HLの1%未満とされている⁵⁾。また空洞影は単発が多い。Richardsonらは1991年の1例報告のなかで、1932年以降に40例の単発空洞性肺病変を伴ったHLの報告があるが多発空洞性肺病変についてはきわめてまれで5例のみである、と記載している⁶⁾。また、これ以降の初発時に多発空洞性肺病変を呈したHLの海外での報告は、検索しえた範囲では3例にとど

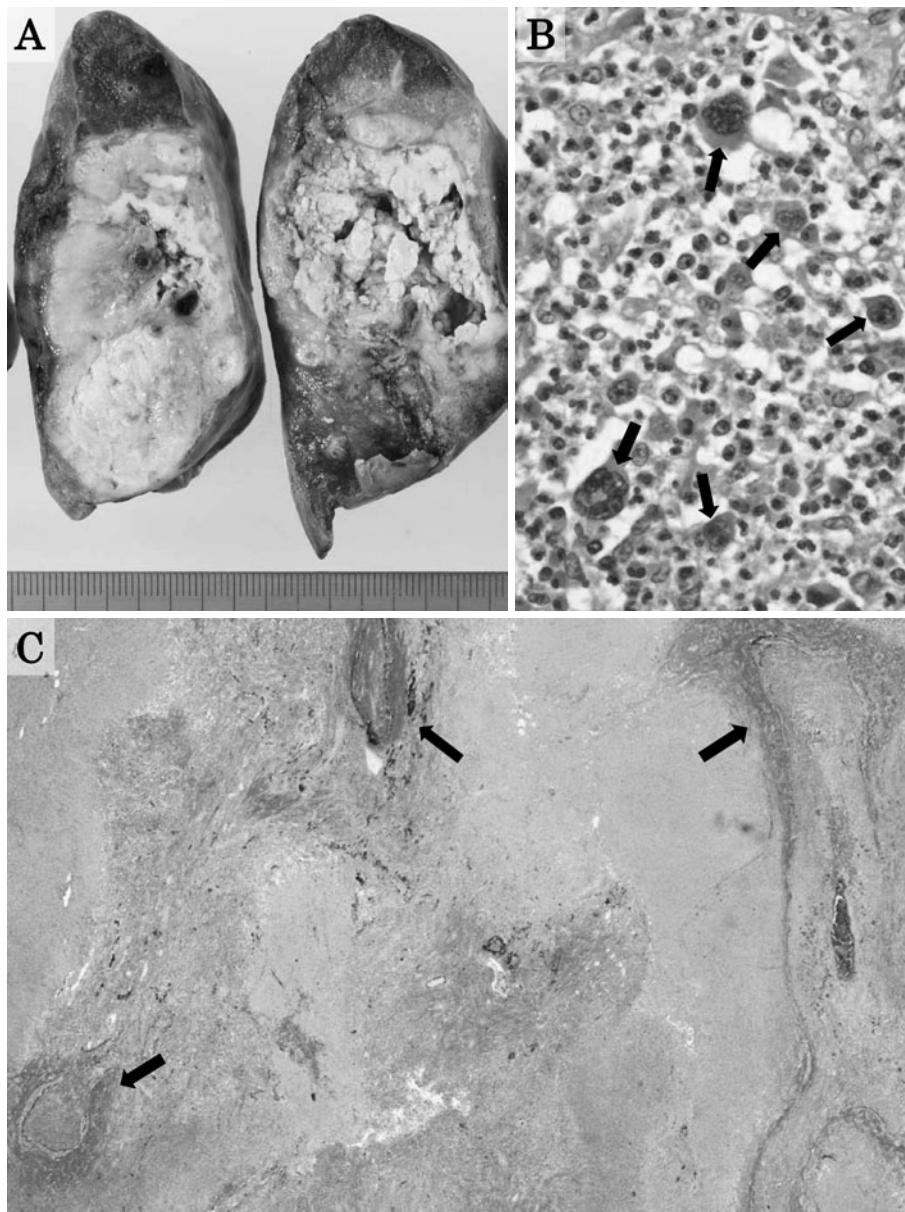


Fig. 4 (A) Macroscopic finding of the right lower lobe obtained by thoracoscopy lung biopsy: The 6-cm tumor and necrotic area are distinct. (B) Enlarged image of the area surrounding the necrotic area. Large multinuclear atypical cells can be seen, mixed with various cells such as lymphocytes, neutrophils, and eosinophils (HE stain, $\times 40$). (C) There are blood vessels in the center of the necrotic area of the lung tumor, and a blockage (arrows) can be seen, which may be a result of infiltration by the tumor (EvG stain, $\times 10$).

まる⁵⁾⁷⁾⁸⁾。我が国での初発時に空洞性肺病変を呈したHLは2例あり、いずれも胸部単純X線写真では空洞性病変を認めず、胸部CTにて単発の腫瘍影内に空洞が認められた⁹⁾¹⁰⁾。また2例中1例では、多発結節影の一部にも空洞を認めたと報告されている¹⁰⁾。本例は初発時から胸部単純X線写真で多発空洞影を認めている点で、きわめてまれな症例と考えられた。

HLにおける肺空洞病変形成の詳細な機序は不明であるが、感染による中心壊死や膿瘍形成、サイトカイン

(tumor necrosis factor : TNF) などの複数の因子の関与が推測されている⁵⁾⁸⁾。本例では胸腔鏡下肺生検により得られた切除標本を検討したところ、壊死中央部には腫瘍の浸潤により閉塞した血管が目立った。本例における空洞形成の機序として、血管への腫瘍浸潤による広範な壊死が考えられた。しかし一部には薄壁空洞も見られることから、チェックバルブ機構など他の要因の介在も考えられる¹¹⁾。

悪性リンパ腫の肺病変では呼吸器症状を欠くことが多

いが、本例のように咳嗽、発熱、胸痛などを認め、空洞性病変を呈する場合には、抗酸菌や真菌感染症の鑑別が重要となる¹²⁾。HLの初発時の多発空洞性肺病変はきわめてまれであり、頸部リンパ節生検によりHLと診断された場合においても、ただちに肺病変のすべてをHLと考えることは困難と考えられる。感染症を含めた他疾患の鑑別が必要であるが、一方でHLの空洞性肺病変の病理像は炎症と壊死、肉芽腫を伴う所見を示し、感染症に非常に類似する。しかもReed-Sternberg cellは少数で目立たないため、経気管支的生検などによる少量の検体では診断が困難とされている⁹⁾。確定診断のためには本例のように外科的生検も考慮する必要があると思われた。

初発時に多発空洞性肺病変を認めた、まれなHLの1例を経験したので報告した。

謝辞：本症例の診断および治療にあたりご尽力いただきました国立病院機構姫路医療センター呼吸器外科宮本好博先生、内科嶋崎明美先生、永瀬佑紀先生、貴重なご助言をいただきました内科日下輝俊先生、病理三村六郎先生、放射線科東野貴徳先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Castellino RA, Blank N, Cassady JR, et al. Roentgenologic aspects of Hodgkin's disease. *Cancer* 1973; 31: 316-23.
- 2) Filly R, Blank N, Castellino RA. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Radiology* 1976; 120: 277-81.
- 3) Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, et al. Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. *Medicine* 1961; 40: 31-84.
- 4) 中村尚生, 栗原泰之, 中島康雄, 他. 肺のリンパ増殖性疾患. *臨床画像* 2000; 16: 798-804.
- 5) Bieliauskas S, Reyes-Trocchia A, Krasan GP, et al. Lymphoma presenting as multiple cavitary pulmonary nodules with associated mediastinal adenopathy and neck mass. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 730-3.
- 6) Richardson GE, Longo DL. Multiple cavitating pulmonary nodules in Hodgkin's disease. *Cancer* 1991; 68: 930-3.
- 7) Dugan G, Shaw C, Matthay R. Cough, fever, and cavitating pulmonary lesions in a 21-year-old construction worker. *Chest* 1994; 105: 591-3.
- 8) Horak E, Olinsky A, Chow CW, et al. Multiple cavitating pulmonary nodules and clubbing in a 12-year-old girl. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 147-9.
- 9) 細井慶太, 築家直樹, 関 庚輝, 他. 肺原発ホジキン病の1例. *日内会誌* 2005; 94: 1399-401.
- 10) 西村倫太郎, 小笠原隆, 笠井 大, 他. 肺内病変, 気管支内病変を認めたホジキンリンパ腫の1例. *気管支学* 2010; 32: 523-7.
- 11) Chaudhuri MR. Cavitary pulmonary metastases. *Thorax* 1970; 25: 375-81.
- 12) 岡元るみ子, 佐々木常雄. 肺原発の悪性リンパ腫. *呼吸器科* 2005; 8: 209-15.

Abstract**A case of Hodgkin's lymphoma with multiple cavitory pulmonary lesions**

Yasuyuki Mizumori ^a, Yoshiro Mochiduki ^a, Nakahara Yasuharu ^a, Tetsuji Kawamura ^a,
Shin Sasaki ^a and Yoichiro Kobashi ^b

^a Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Himeji Medical Center

^b Department of Pathology, Tenri Hospital

A 19-year-old man was admitted to our hospital with a cough, chest pain, and hemoptum. A chest X-ray and computed tomography scan showed multiple lesions in both lung fields. From a cervical lymph node biopsy, Hodgkin's lymphoma was diagnosed, but because it was necessary to rule out acid-fast bacterium disease or mycosis of lung lesions, we performed a thoracoscopic lung biopsy for diagnostic purposes. The resected lung tissue specimen showed CD30 positive, large atypical cells; no acid-fast bacterium or fungi were found. Therefore we diagnosed pulmonary infiltration by a Hodgkin's lymphoma. There was a blood vessel in the center of the lung tumor, which was obstructed by an invasion of neoplastic cells. This suggests that the hollow pulmonary lesions were formed by extensive necrosis. The pulmonary shadow disappeared with an administration of chemotherapy. We wish to report this rare case of Hodgkin's lymphoma with multiple cavitory pulmonary lesions at the time of the initial presentation.