

## ●症 例

## 巨大肺腫瘍影を呈した成人 T 細胞白血病/リンパ腫の 1 例

江崎 紀浩<sup>a</sup> 松本 充博<sup>a</sup> 須加原一昭<sup>a</sup>  
 浦本 秀志<sup>a</sup> 濱本 淳二<sup>a</sup> 興梠 博次<sup>b</sup>

要旨：症例は 81 歳，女性。健診の胸部 X 線写真にて右中下肺野に巨大な腫瘍影を認め，精査加療目的にて熊本再春荘病院呼吸器内科紹介入院となった。自覚症状はなく，胸部 CT 上，右 S<sup>4</sup> に径 35 mm，右 S<sup>8</sup> に径 51 mm の腫瘍影を認めた。血液検査にて，adult T-cell leukemia virus associated antigen-antibody (ATLA-Ab) 8,192 倍，可溶性 interleukin-2 (IL-2) 受容体 5,852 U/ml と高値を示したため成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia lymphoma : ATLL) を考え，CT 下肺生検を施行した。その結果，細胞診にて核の切れ込み多分葉化を示す細胞が認められ，病理組織所見にて中等大の異型リンパ球の増殖，cluster of differentiation 4 (CD4) 陽性，CD25 強陽性，CD30 陽性，anaplastic lymphoma kinase (ALK) 陰性所見が得られ，ATLL と診断した。巨大な腫瘍性病変を呈する ATLL の症例はまれであり，診断に重要と考え報告した。

キーワード：成人 T 細胞白血病，肺腫瘍影

Adult T-cell leukemia lymphoma, Lung mass

## 緒 言

成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia lymphoma : ATLL) は human T-cell leukemia virus-I (HTLV-I) が CD4 陽性 T-cell に感染し，単クローン性に増殖した腫瘍である。我が国全体では 120 万人の HTLV-I 感染者がいると推定されており，感染後 30~50 年間経過して，そのうち年間約 1,000 人が ATLL を発症する。発熱，体重減少，リンパ節腫大，肝脾腫，皮膚症状，日和見感染症などを主な所見とし，血液生化学検査では，白血球増多，高 LDH 血症，高 Ca 血症が認められる<sup>1)</sup>。今回，我々は巨大な肺腫瘍を呈した ATLL を経験した。ATLL 患者の肺病変所見は，すりガラス状陰影，小葉中心性結節，気管支血管周囲束の肥厚，小葉間隔壁肥厚，浸潤影，気管支拡張などを特徴とすると報告されているが，本症例のように，巨大肺腫瘍状病変を呈する例はきわめてまれであり，貴重な症例と考え報告する。

## 症 例

81 歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：生来健康であったが，20XX 年 X 月住民健診で，胸部 X 線写真にて右中下肺野に腫瘍影を指摘され精査加療のため入院となった。

入院時身体所見：身長 148.0 cm，体重 42.0 kg，体温 36.2°C，血圧 129/77 mmHg，脈拍数 70/min・整，SpO<sub>2</sub> 96%，意識清明，眼瞼結膜に貧血および黄疸なし。リンパ節は頸部，腋窩および鼠径部に触知せず，胸部聴診で呼吸音に異常なく，心雑音も認めず，腹部は肝脾および腫瘍を触知せず，血管怒張等の異常はなく，下腿浮腫も皮疹も認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数およびその分画に異常なく，異型リンパ球も認めなかった。生化学においては LDH 546 IU/L と高値を認めたものの，肝腎機能に異常はなく電解質値にも異常を認めなかった。入院後，ATLA-Ab 8,192 倍，可溶性 IL-2 受容体 5,852 U/ml の高値を確認した。

胸部 X 線写真：正面像にて右中下肺野に腫瘍影を認めた (Fig. 1)。

胸部造影 CT 像：右 S<sup>4</sup> に径 35.6×22.4 mm の腫瘍が中下葉間肋膜を背側に押しよけるように存在し，その外

連絡先：江崎 紀浩

〒861-1102 熊本県合志市須屋 2659

<sup>a</sup> 国立病院機構熊本再春荘病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 熊本大学大学院生命科学研究部呼吸器病態学分野

(E-mail: toshihiro391224@yahoo.co.jp)

(Received 24 Nov 2011/Accepted 15 Mar 2012)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	5,190/ $\mu$ l	TP	7.1 g/dl
Neut	58.10%	Alb	4.0 g/dl
Lymph	33.90%	T-Bil	0.71 mg/dl
Eos	0.80%	AST	24 IU/L
Baso	0.60%	ALT	12 IU/L
Mono	3.40%	LDH	546 IU/L
RBC	$382 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	18.4 mg/dl
Hb	11.9 g/dl	Cre	0.56 mg/dl
Ht	36.40%	Na	143 mEq/L
MCV	95.3 fl	K	4.29 mEq/L
MCH	31.2 pg	Cl	107 mEq/L
MCHC	32.70%	Ca	8.8 mg/dl
Plt	$16.6 \times 10^3$ / $\mu$ l	Serology	
		CRP	<0.34 mg/dl



Fig. 1 A chest P-A X-ray photograph on admission, indicating 2 tumorous shadows in the right middle and lower lung fields.

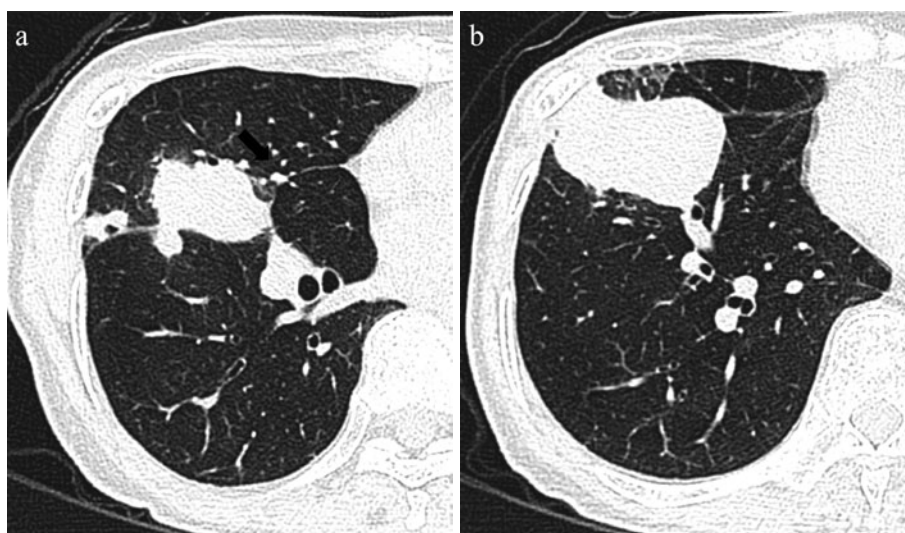


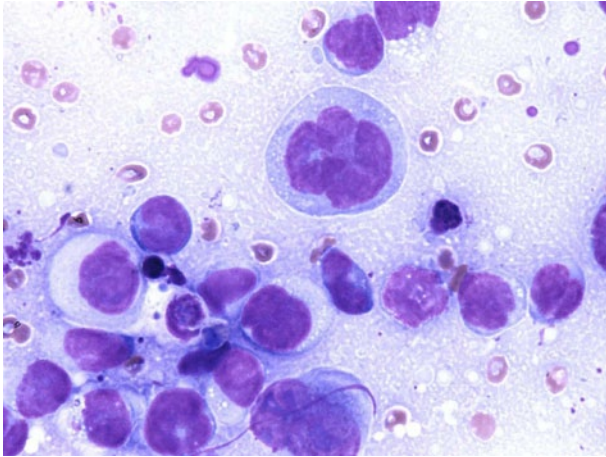
Fig. 2 Chest CT on admission. (a) A large mass (35.6 $\times$ 22.4 mm) at S<sup>4</sup> posteriorly compressing the major fissure, 2 subpleural masses (S<sup>4</sup>: 9.8 $\times$ 7.6 mm and S<sup>8</sup>: 10.2 $\times$ 6.6 mm), fissure, and interlobular septal thickening in the right lung. (b) A 50.9 $\times$ 33.2 mm mass at S<sup>8</sup> in the right lung.

側の肋膜直下に径9.8 $\times$ 7.6 mmの腫瘍を認め、また、葉間肋膜直下S<sup>8</sup>にも径10.2 $\times$ 6.6 mmの腫瘍を認めた。中下葉間肋膜の心臓側は数珠状の小結節と一部に小葉間隔壁の肥厚を認め、リンパ節に沿った病変が予測された。さらに右S<sup>8</sup>に径50.9 $\times$ 33.2 mmの巨大腫瘍を認めた(Fig. 2)。縦隔リンパ節の腫大は確認できなかった。以上の所見から、肺癌、転移性肺腫瘍、悪性リンパ腫を含めたリンパ増殖性疾患が疑われた。

入院後、診断に至るまでの経過：気管支鏡施行し右

B<sup>8</sup>bより気管支擦過細胞診および生検を行ったが診断に至らなかった。その後、ATLA抗体8,192倍、可溶性IL-2受容体5,852 U/mlと異常な高値を認めたために、鑑別診断としてATLLを考え、肺巨大腫瘍に対しCT下肺生検を施行した。細胞診では、核の切れ込み、核の多分葉化が確認され(Fig. 3)、病理組織所見にて、中等大の異型リンパ球の増殖を認め、CD4陽性、CD25強陽性、CD30陽性、ALK陰性よりATLLと診断した(Fig. 4)。<sup>18</sup>F-fluorodeoxy glucose-positron emission tomography

(FDG-PET) 検査において腫瘍影に一致して maximum standardized uptake value (SUVmax) = 12.9, 右 #11 リンパ節に SUVmax = 2.6, #7 リンパ節に SUVmax = 3.7

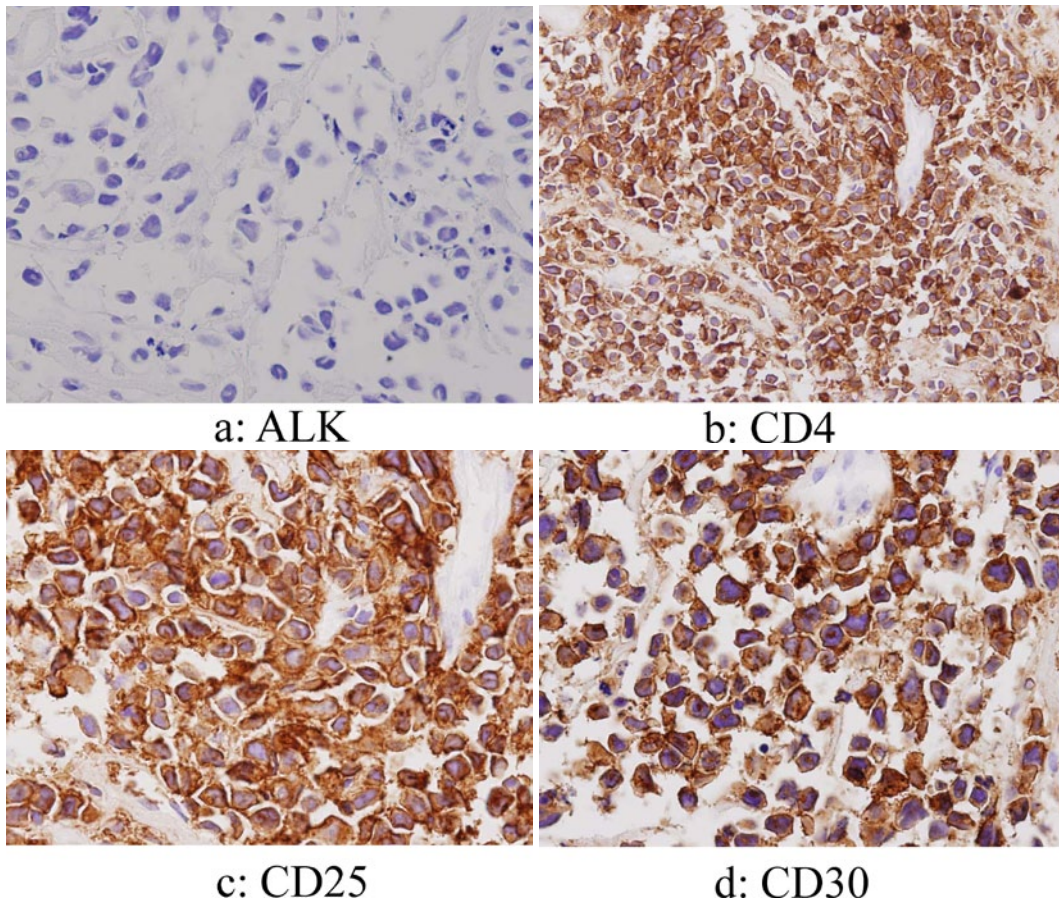


**Fig. 3** Cytology of CT-guided biopsy of S<sup>8</sup> in the right lung showing incised, segmented nuclei, strongly suggesting adult T-cell leukemia lymphoma.

の集積を認めた (Fig. 5). また, 頭部造影 MRI では明らかな脳転移がないため, 本疾患は肺原発の ATLL と考えられた. 病型は, ①臨床経過よりくすぶり型ではない, ②血清可溶性 IL-2 受容体 $\alpha$ 鎖の著明な上昇を認めることより慢性型ではない, ③胸郭外リンパ節の腫脹がなくリンパ腫型ではない. 以上からくすぶり型, 慢性型, リンパ腫型は否定的と考えた. 白血球数の上昇なく急性型の典型例ではないが, 血清可溶性 IL-2 受容体 $\alpha$ 鎖の著明な上昇を認めることと, 肺内に巨大腫瘤を形成し右肺門部および縦隔リンパ節に各々1個の PET 集積を示す所見のみより, ATLL の分類基準に従って最終診断を ATLL (急性型) 病期分類 (Ann Arbor 分類) stage IIA 期とした. 血液腫瘍に対する専門的治療が必要なため転院とした.

### 考 察

ATLL の肺病変は, すりガラス状陰影, 小葉中心性結節, 気管支血管周囲束の肥厚, 小葉間隔壁肥厚, 浸潤影, 気管支拡張などを呈する特徴があるが, 今回, 右肺に巨大な腫瘤と同側肺門および縦隔のリンパ節に FDG-



**Fig. 4** Immunohistology of the specimen obtained by CT-guided biopsy. (a) Negative for anaplastic lymphoma kinase; (b) positive for CD4; (c) positive for CD25; (d) positive for CD30.

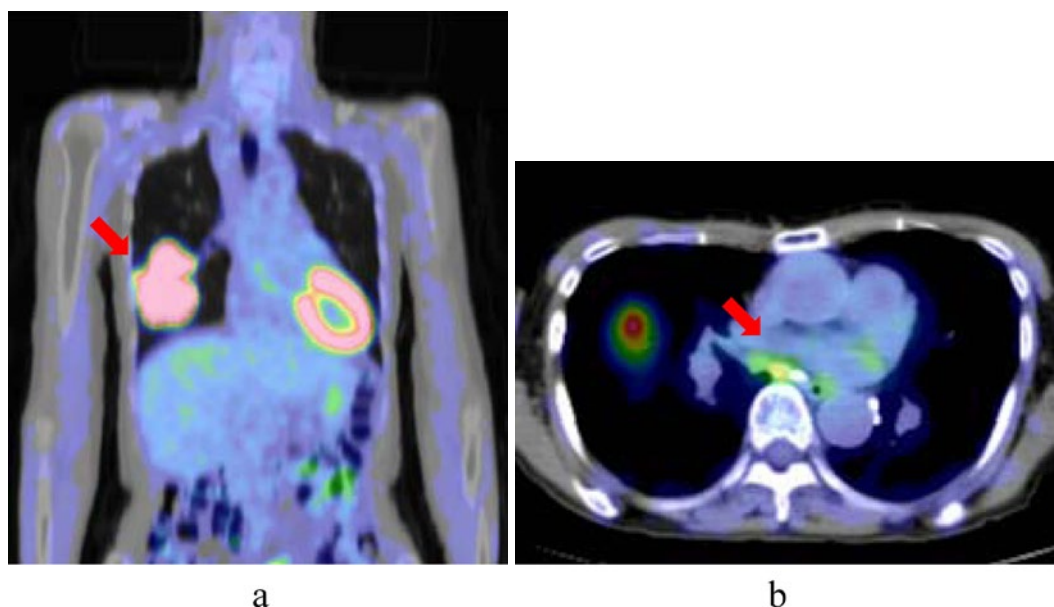


Fig. 5 (a, b) PET-CT indicated an abnormal amount of FDG accumulation in the mass [maximum standardized uptake value (SUVmax): 12.9], #7 lymph nodes (SUVmax: 3.7), and #11r lymph nodes (SUVmax: 2.6).

PET 集積を認めるものの、末梢血に白血病細胞を認めない ATLL を経験した。

ATLL は、1977 年、高月、内山らにより提唱された成人に発症する T 細胞性白血病である。リンパ節腫脹 72%、皮膚症状 53%、肝腫 26%、脾腫 22%、高カルシウム血症、末梢血 T 細胞増加、核変形の著しい特徴的な白血病細胞の出現などの特徴的臨床像を呈し、患者の出身地が九州、沖縄、南四国地方に集中している<sup>1)2)</sup>。ヒトレトロウイルスの HTLV-I が原因ウイルスであることが証明され<sup>3)</sup>、疾患概念として確立した。我が国全体では 120 万人の HTLV-I 感染者がいると推定されており、そのうち、年間約 1,000 人の ATLL 患者が発生する。患者の平均年齢は 61 歳で男女比は 1.2 : 1 である。

HTLV-I は、通常のレトロウイルスがもつ *gag*, *pol*, *env* 遺伝子に加えてウイルス複製を調節する *tax*, *rex* 遺伝子を有し、ウイルス増殖の自己制御を行い、ATLL の発症にかかわり合うと考えられている<sup>4)</sup>。ウイルスの遺伝子発現を促進する制御因子 *tax* によってコードされる分子量 40,000 の蛋白 Tax は、ウイルス自身の転写を亢進させるのみならず、増殖、周期、DNA 修復などに関与する HTLV-I 感染細胞遺伝子の転写を亢進、抑制、あるいはそれら分子の機能を阻害する。その結果、HTLV-I 感染細胞の増殖やアポトーシス、ゲノム安定性などに異常をきたし、さらに付加的な異常が加わって個体レベルで制御不可能な HTLV-I 感染細胞の単クローン性増殖を誘導し、ウイルス感染後数十年の経過を経て腫瘍化に至ると考えられている。

本症例は、血清可溶性 IL-2 受容体  $\alpha$  鎖の著明な上昇を認めたため、ATLL の分類基準に従って ATLL (急性型) 病期分類 (Ann Arbor 分類) stage IIA 期とした。急性型や慢性型では白血球数の増加を示すことが多いが、リンパ腫型やくすぶり型では白血球増加は通常みられない。急性型とリンパ腫型では血清中の可溶性 IL-2 受容体  $\alpha$  鎖の著明な上昇がみられ、正常値の 10~100 倍の高値を示す。また、血清 LDH 値の上昇をみることも多く、急性型およびリンパ腫型では 30~40% の例で高カルシウム血症がみられる<sup>5)</sup>。本症例では、可溶性 IL-2 受容体  $\alpha$  鎖と血清 LDH の上昇は認めたものの白血球数とカルシウムの値は正常範囲内であり、肺内に巨大腫瘍を形成し、右肺門部および縦隔リンパ節に各々 1 個の PET 集積を示す所見のみで、ATLL (急性型) 病期分類 (Ann Arbor 分類) stage IIA 期の典型的な臨床像と異なっている。また、本症例は、①リンパ腫の既往がなく、②PET 検査でも胸郭外に病変がなく、③右肺門部および縦隔リンパ節に各々 1 個の PET 集積のみ認め、④診断から 3 ヶ月以内に胸郭外に播種性病変がみられていないことより、原発性肺リンパ腫の診断とした。原発性肺リンパ腫はまれな新生物であり、1,269 人のリンパ腫患者を集めた検討でも、その頻度は 1% 未満であった<sup>6)</sup>。今後、本症例に類似した病態の積み重ねが必要と考える。

ATLL の肺病変は、1984 年に著者らが間質性肺炎を主病変とした症例として最初に報告している<sup>7)</sup>。その後、多くの肺病変を伴う ATLL 症例が報告されまとめられた結果、ATLL の肺病変は、すりガラス状陰影、小葉

中心性結節, 気管支血管周囲束の肥厚, 小葉間隔壁肥厚, 浸潤影, 気管支拡張などが特徴として挙げられる。これらは白血球細胞の浸潤によって引き起こされるものが多いが, 種々の細菌感染, カンジダ, アスペルギルス, ニューモシスチスなどの真菌感染症, サイトメガロウイルスなどの日和見感染症の形で示されることもある。Okadaらは, ATLL患者87例において胸部CT所見を解析し, 60人(69%)に異常所見が認められ, 45人が肺実質病変であったと報告している。その詳細は, すりガラス状陰影(37人, 肺異常陰影を有する患者の61.7%), 小葉中心性結節(25人, 41.7%), 気管支血管周囲束の肥厚(22人, 36.7%), 小葉間隔壁肥厚(17人, 28.3%), 浸潤影(13人, 21.7%), 気管支拡張(13人, 21.7%)が認められた。60人中48人に結節病変を認めた。結節の大きさが3mm以下が28人(46.7%), 3~10mmが7人(11.7%), 10mm以上が13人(21.6%)で, 12人(20%)は結節を認めなかった<sup>8)</sup>。このように, ATLLでは腫瘍形成自体があまり多くみられない。本症例でみられた2個の肺腫瘍は, 右S<sup>4</sup>に径35.6×22.4mm, 右S<sup>8</sup>に径50.9×33.2mmであり, 我々が検索したかぎりにおいて最も大きく, 過去のATLL関連の腫瘍を呈した症例報告は, 1992年にOkuraらが報告した右中肺野の4×4cm腫瘍が最大である<sup>9)</sup>。Lewisらは, 31人(Hodgkinリンパ腫15人, non-Hodgkinリンパ腫16人)のリンパ腫患者の胸部CTについて検討している。その結果, 1cm以上の結節・腫瘍病変や腫瘍様の浸潤影(68%), 1cm以下の結節(61%)などを含んでいた<sup>10)</sup>。また, Diederichらは, Hodgkinリンパ腫による二次性肺リンパ腫の33例について胸部CT画像所見を検討している。肺結節病変が指摘されたのは, 全CT検査の88%にのぼった。結節の大きさは83%のケースで30mm以下であり, 21%のケースでは1cm以下であった<sup>11)</sup>。白血病患者の胸部CT画像所見報告においても同様に巨大腫瘍を呈する頻度はまれである。

本症例では, 巨大腫瘍に加えて十数ミリメートル径の結節も併存していた。その周囲に軽度ながら葉間肋膜に数珠状の小結節が存在し, 小葉間隔壁の肥厚を認めており, リンパ組織に浴う病変もあわせて存在している。このことから, 限局的な癌性リンパ管症, 悪性リンパ腫あるいはリンパ増殖性疾患を鑑別に挙げて診断を進めるべき症例であった。

以上, 肺巨大腫瘍病変を認めた白血球およびその分画にも異常がないATLLを報告したが, 血液検査にてATLA-Ab陽性および可溶性IL-2受容体がATLL診断

のための大きなカギとなった。本症例のように, すりガラス状陰影, 小葉中心性結節, 気管支血管周囲束の肥厚, 小葉間隔壁肥厚, 浸潤影, 気管支拡張などのATLLの特徴的な陰影がなく, あるいは非常に乏しく, 巨大腫瘍状病変を示すATLL症例は非常にまれであり, 腫瘍陰影の鑑別診断にはATLLも含めて考える必要があると考えられる。

## 引用文献

- 1) Takatsuki K, Uchiyama T, Sagawa K, et al. Adult T-cell Leukemia in Japan. In: Seno S, Takaku F, Iri-no S, ed. Topics in Hematology. Amsterdam: Excerpta Medica. 1977; 73-7.
- 2) Yamaguchi K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. Lancet 1994; 343: 213-6.
- 3) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, et al. Adult T-cell leukemia: Antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 6476-80.
- 4) Yoshida M, Fujisawa J. Regulation of HTLV-1 gene expression and its roles in ATL development. In: Takatsuki K, ed. Adult T-cell Leukaemia. Oxford: Oxford Univ Press. 1994; 28.
- 5) 内山 卓. 成人T細胞白血病・リンパ腫. 杉本恒明, 矢崎義雄編. 内科学(第九版). 東京: 朝倉書店. 2007; 1671-73.
- 6) Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, et al. Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. Medicine 1961; 40: 31-84.
- 7) 興梠博次, 安藤正幸, 高野卓二, 他. 間質性肺炎像を主病変とした成人T細胞白血病(ATL)の1例—M蛋白, 多発ニューロパチーおよび膿瘍の合併例について. 日胸疾患会誌 1984; 22: 154-9.
- 8) Okada F, Ando Y, Kondo Y, et al. Thoracic CT findings of adult T-cell leukemia or lymphoma. AJR Am J Roentgenol 2004; 182: 761-7.
- 9) Okura T, Tanaka R, Shibata H, et al. Adult T-cell leukemia with a solitary lung mass. Chest 1992; 101: 1471-72.
- 10) Lewis ER, Caskey CI, Fishman EK. Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients. AJR Am J Roentgenol 1991; 156: 711-4.
- 11) Diederich S, Link TM, Zuhlsdorf H, et al. Pulmonary manifestations of Hodgkin's Disease: radiographic and CT findings. Eur Radiol 2001; 11: 2295-305.

**Abstract****A case of adult T-cell leukemia lymphoma with large masses in the lung**

Toshihiro Esaki<sup>a</sup>, Mitsuhiro Matsumoto<sup>a</sup>, Kazuaki Sugahara<sup>a</sup>, Hideshi Uramoto<sup>a</sup>,  
Junji Hamamoto<sup>a</sup> and Hirotsugu Kohrogi<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Kumamoto Saishunso National Hospital, National Hospital Organization

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Faculty of Life Sciences Kumamoto University

An 81-year-old woman was admitted to our hospital because chest X-ray imaging indicated large tumorous shadows in the right middle and lower lung fields. She exhibited no symptoms or physical signs. Chest CT showed a 35.6 × 22.4 mm mass in S<sup>4</sup> and a 50.9 × 33.2 mm mass in S<sup>8</sup> in the right lung. Her serum ATLA-antibody level was ×8,192, and the soluble interleukin-2 receptor was 5,852 U/ml, suggesting adult T-cell leukemia lymphoma (ATLL). Cytology of a CT-guided biopsy specimen from the S<sup>8</sup> tumor showed incised and segmented nuclei. Histopathology indicated moderately enlarged atypical lymphocytes; immunohistology showed that the tumor was negative for anaplastic lymphoma kinase, and positive for a cluster of differentiation 4 (CD4), CD25, and CD30. Based on these findings, we diagnosed this case as ATLL. Thus we report a rare case of ATLL presenting with large pulmonary masses without ground-glass shadow, centrilobular nodules, septal lines, infiltration, and bronchiectasis, suggesting that ATLL is one of the differential diagnoses for large pulmonary tumors.