

●症 例

肺野の広範なすりガラス状陰影を伴う悪性リンパ腫の1例

富山 憲一^a 指方 輝正^b

要旨：症例は65歳，女性．乾性咳嗽と呼吸困難の主訴にて済生会兵庫県病院に紹介，胸部CTで両肺野のすりガラス状陰影と縦隔リンパ節腫大を認めた．ステロイドパルス療法にて顕著に改善が得られたものの，1週間後に著しい増悪を認めた．シクロホスファミド（cyclophosphamide）パルス療法も併用し，いったんは改善が得られたものの，約3週間後増悪を認めた．縦隔鏡下リンパ節生検の結果，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫との確定診断を得て，化学療法を行い寛解を得ることができた．肺間質性陰影の病態としては，二次的な反応性変化であると判断し，文献的考察を加え報告を行う．

キーワード：すりガラス状陰影，縦隔リンパ節腫大，ステロイドパルス療法，縦隔鏡下リンパ節生検，悪性リンパ腫

Ground-glass opacity, Mediastinal lymphadenopathy, Steroid pulse therapy, Mediastinoscopic lymph node biopsy, Malignant lymphoma

緒 言

悪性リンパ腫に，肺野の広範なすりガラス状陰影を合併する場合，悪性リンパ腫自体の肺への浸潤による陰影である場合や，あるいは腫瘍に起因する二次的な反応性変化である場合などの種々の病態の可能性が考えられる．今回我々は，悪性リンパ腫により直接的に惹起されたと考えられる間質性肺炎を経験したので，病態に関する考察を加えて報告を行う．

症 例

患者：65歳，女性．

主訴：乾性咳嗽，労作時呼吸困難．

家族歴：特記すべきことなし．

既往歴：59歳時に，逆流性食道炎．65歳時に，子宮筋腫に対して手術．

職業歴：47歳から15年間タイヤのチューブ製造業に従事．

喫煙歴：なし．

現病歴：某年5月下旬より乾性咳嗽が持続し，翌月に

近医を受診したが，この際に撮影された胸部X線写真では異常所見を認めなかった．8月中旬に近医にて再度胸部X線写真が撮影され，両側の中肺野に網状陰影を認め，済生会兵庫県病院内科に紹介となった．胸部CTにて両肺野のすりガラス状陰影と縦隔リンパ節の腫大を認め，精査加療目的で入院となった．

入院時現症：身長152.5 cm，体重43.7 kg，体温37.4℃，血圧120/68 mmHg，脈拍96 bpm．表在リンパ節は触知せず，胸部聴診にて心音，呼吸音とも異常を認めなかった．

入院時検査所見（Table 1）：血液検査の結果，白血球数6,100/μl，CRP 0.6 mg/dlと，炎症所見は認められなかった．LDH 1,750 IU/L，sIL-2R 7,480 U/ml，KL-6 639 U/ml，ACE 25.8 U/L，NSE 25 ng/mlと上昇を認めた．室内気吸気下動脈血液ガス分析の結果，pH 7.528，PCO₂ 29.1 Torr，PO₂ 50.6 Torrと，著明な低酸素血症を示した．

胸部X線単純写真（Fig. 1）：両側の中肺野を中心とした網状陰影と肺門リンパ節腫大を認めた．

胸部HRCT検査（Fig. 2）：両側上中肺野中心に小葉中心性から汎小葉性のすりガラス状陰影を認め，縦隔リンパ節の腫大も認めた．

入院後経過：入院後第4病日に気管支鏡検査を実施した．可視範囲に異常所見はみられず，右B6で経気管支肺生検（TBLB）および気管支肺胞洗浄（BAL）を実施した．TBLBの結果，組織学的に限局的な線維化像と周囲肺胞腔のマクロファージの増加を認めた．免疫組織化学染色の結果，肺胞壁にCD3陽性の異型のない小型の

連絡先：富山 憲一

〒651-1302 兵庫県神戸市北区藤原台中町5-1-1

^a 済生会兵庫県病院呼吸器外科

^b 同 病理診断科

(E-mail: kenichi.tomiya@gmail.com)

(Received 12 Apr 2012 / Accepted 28 Jun 2012)

Table 1 Laboratory findings on admission

[Hematology]		[Biochemistry and serology]		sIL-2R	7,480 U/ml	[BALF]	
WBC	6,100/ μ l	TP	5.9 g/dl	CEA	1.6 ng/ml	Cell count	0.8×10^5 /ml
Neut	67.9%	Alb	3.4 g/dl	CYFRA	2.6 ng/ml	Macroph	13%
Lym	20.7%	AST	78 IU/L	ProGRP	18.6 pg/ml	Neut	1%
Mon	11%	ALT	17 IU/L	NSE	25 ng/ml	Lym	86%
Eos	0.2%	LDH	1,750 IU/L	Anti- <i>Mycoplasma</i> Ab	(-)	Lymphocyte subset	
Bas	0.2%	T-Bil	0.7 mg/dl	β -D-Glucan	(-)	T cell	92%
RBC	405×10^4 / μ l	BUN	12.2 mg/dl	<i>Aspergillus</i> Ag	(-)	B cell	2%
Hb	11.3 g/dl	Cre	0.65 mg/dl	Cytomegalo Ag	(-)	CD4/CD8	2.15
Ht	34.8%	Na	137 mEq/L	Anti-Trichosporon Ab	(-)	Bacteriology	(-)
Plt	18.4×10^4 / μ l	K	4.5 mEq/L	ANA	(-)	Cytology	class I
		Cl	102 mEq/L	Anti-DNA Ab	(-)		
[Blood gas analysis (room air)]		CRP	0.6 mg/dl	C-ANCA	(-)		
pH	7.528	KL-6	639 U/ml	P-ANCA	(-)		
PCO ₂	29.1 Torr	ACE	25.8 U/L	Anti-Jo-1 Ab	(-)		
PO ₂	50.6 Torr			Anti-Scl-70 Ab	(-)		
HCO ₃ ⁻	20.8 mmol/L						
BE	-1.3 mmol/L						



Fig. 1 A chest X-ray on admission, depicting reticular shadow mainly in the bilateral mid-lung field and hilar lymphadenopathy.

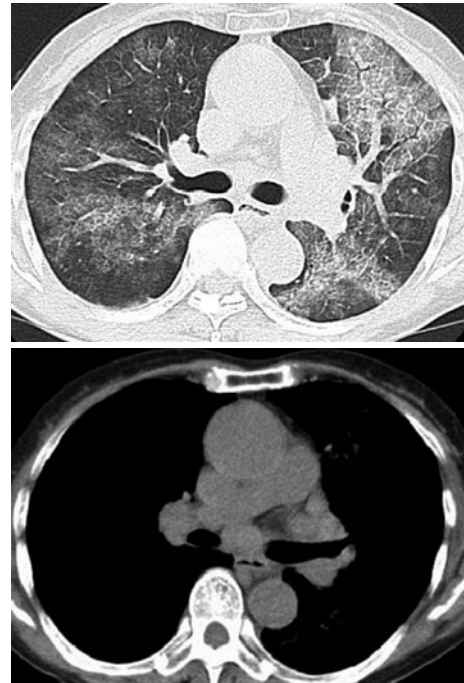


Fig. 2 A chest CT scan on admission, exhibiting centrilobular or panlobular ground-glass opacity and mediastinal lymphadenopathy.

T細胞の増生を認めた (Fig. 3). BALFの分析結果 (Table 1) は、リンパ球86%と著増を認め、サブセットはT cell 92%、B cell 2%と、T cellが優意に上昇していた。肺野の間質性陰影や縦隔リンパ節腫大より、サルコイドーシスや悪性リンパ腫などを疑い、肺や縦隔リンパ節の生検が必要であると判断されたが、気管支鏡検査の後、胸部X線写真にてすりガラス状陰影の増悪を認め、呼吸状態もさらに悪化したため、呼吸状態の改善を最優先することとした。気管支鏡実施当日から3日間、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1g/日×3日間

点滴による第1回目のステロイドパルス療法を実施し、入院後第7病日の胸部X線写真にてすりガラス状陰影の顕著な改善が確認され、呼吸状態も改善した (Fig. 4)。パルス療法終了後プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 40mg/日の内服を開始したが、第12病日の胸部写真にて、再び両側肺野のすりガラス状陰影の増悪を認めた。第14病日の胸部CTにて、両側肺野のすりガラス状陰影

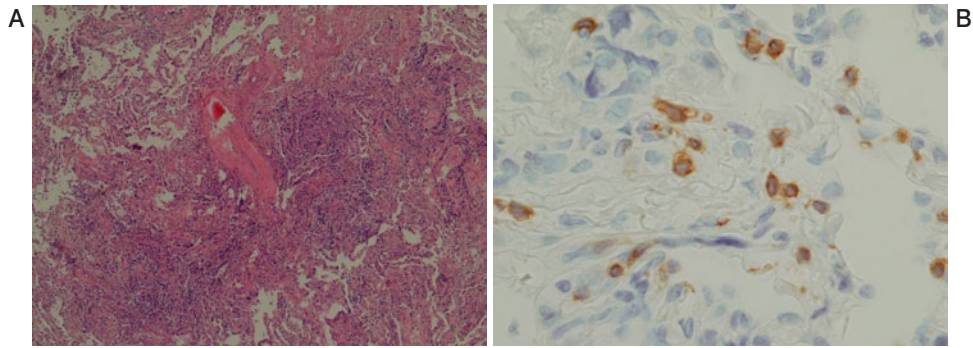


Fig. 3 (A) Histological findings of TBLB, showing local fibrosis and increased numbers of alveolar macrophage [hematoxylin-eosin (HE) stain, $\times 4$]. (B) Immunohistochemical staining for CD3, showing infiltration of small T cells in the alveolar wall without atypia.



Fig. 4 A chest X-ray obtained 7 days after admission, depicting marked resolution of ground-glass opacity.

は浸潤陰影へと増悪し、縦隔・肺門リンパ節腫大もさらに増大していた (Fig. 5)。呼吸状態も再び悪化したため、第17病日より第2回目のステロイドパルス療法に加え、シクロホスファミド (cyclophosphamide : CPA) 500 mg/日 \times 1日間点滴によるパルス療法も開始した後、PSL 60 mg/日の内服を継続した。第21病日の胸部CTでは肺野の浸潤陰影の改善と、縦隔リンパ節の著明な縮小が確認された。第2回目ステロイドパルス療法+第1回目 CPA パルス療法後、2週間は胸部X線写真上肺野の浸潤陰影は改善していたが、3週間目以降再び増悪を認めた。それまでの経過や血清sIL-2Rの上昇より判断し、悪性リンパ腫の可能性を強く疑い、縦隔リンパ節生検が必須と考えた。この時点では、全身麻酔をかけるのがかろうじて可能と判断されたため、第47病日に縦隔鏡下リンパ節生検を実施し、第49病日より第3回目ステロイドパルス療法+第2回目 CPA パルス療法を開始した。

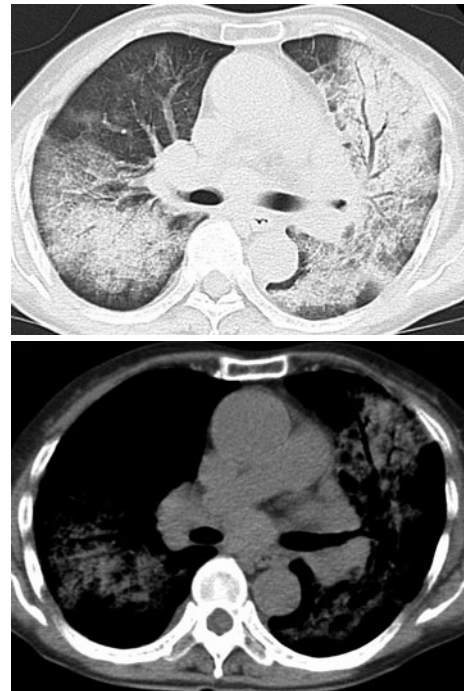


Fig. 5 A chest CT scan obtained 14 days after admission, showing marked aggravation of the bilateral lung fields and swelling of the mediastinal and hilar lymph nodes.

その後、生検したリンパ節の病理診断結果が判明し、非ホジキンリンパ腫のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma : DLBCL) と診断され (Fig. 6)、病期は Cotswolds 分類第II期と判断された。第70病日より、リツキシマブ (rituximab)、CPA、ドキシソルビシン (doxorubicin)、ビンクリスチン (vincristine)、PSLによる第1コース目のR-CHOP療法を開始した。以後3~4週間間隔でR-CHOPを計6コース実施した。肺野の陰影も縦隔リンパ節腫大も著明に改善し、化学療法終了後2年経過したが寛解状態を維持している。

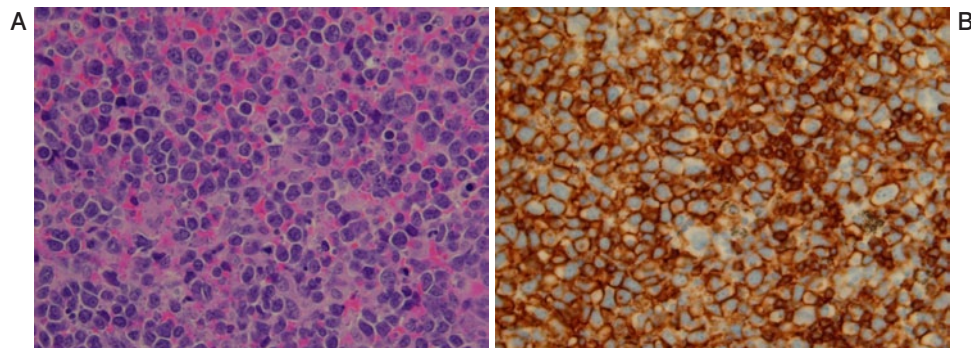


Fig. 6 (A) Histological findings of the mediastinal lymph nodes, exhibiting monomorphic infiltration of large atypical lymphoid cells (HE stain, $\times 20$). (B) Immunohistochemical staining for CD20. Tumor cells are positive for CD20.

考 察

悪性リンパ腫に合併した、肺の間質性病変と考えられるすりガラス状陰影には、肺や所属リンパ節以外に病変を認めない場合、①肺原発の悪性リンパ腫の浸潤による陰影、②縦隔原発の悪性リンパ腫の肺への浸潤、③腫瘍による二次的な反応性変化、④腫瘍に起因する免疫不全により生じた感染症、⑤腫瘍とは独立して存在する間質性肺炎、などの種々の病態の可能性があり、治療の副作用などの別の要因が付加されることもあり、原因の鑑別がさらに困難となることも多い。

肺原発の悪性リンパ腫の発生頻度は低く、全悪性リンパ腫の0.34%¹⁾、節外性の悪性リンパ腫の3.6%²⁾に過ぎないとされる。このうち mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) に由来する、低悪性度B細胞リンパ腫である MALT リンパ腫が全体の72~90%を占めるとされ³⁾、一方本症例のように DLBCL と診断された症例は12.5~37.5%⁴⁾⁵⁾と報告されている。肺原発悪性リンパ腫は多彩な画像所見を呈するが、多発する結節影や腫瘤影、あるいは孤立結節や浸潤影などが多いとされる⁶⁾。本症例では肺野における結節陰影は確認されず、また縦隔リンパ節生検の結果B細胞リンパ腫であったにもかかわらず、BALの結果ではT細胞が優位であり、リンパ球の異型も確認されなかった。これらの結果より、本症例における肺野病変は、肺および縦隔原発の悪性リンパ腫の浸潤によるものではないと判断した。

また、本症例では喀痰培養や血液生化学的検査にて、細菌や真菌、ウイルスなどの感染も否定的で、免疫不全状態に合併した呼吸器感染症の可能性も低いと考えられた。リンパ球優位のBAL所見より、細胞浸潤型の非特異性間質性肺炎である cellular NSIP や急性過敏性肺炎なども鑑別疾患として考えるが、間質性陰影は縦隔リンパ節腫大と同期して改善、増悪していることより、独

立した別個の疾患であるとは考えにくく、悪性リンパ腫により直接的に惹起された二次的な反応性変化であると判断した。悪性リンパ腫の際に、リンパ腫の肺への浸潤以外の機序で生じた肺野の間質性陰影の報告は文献上確認されず、まれな病態であると考えられる。

間質性陰影の病態としては、BALにてT細胞優位のリンパ球の著増を認めたという結果より、リンパ球性間質性肺炎 (lymphoid interstitial pneumonia: LIP)⁷⁾の可能性を考慮している。LIPは特発性に生じることもまれにあるが、大多数は膠原病、自己免疫疾患、免疫不全、ウイルス感染、薬剤性、アレルギーなどの背景疾患を基に生じると考えられている³⁾⁸⁾。BALの所見としては、単クローン性を示さず異型のないリンパ球がT細胞優位に増生するとされ⁹⁾¹⁰⁾、本症例におけるBALFの分析結果とも合致する。病理組織学的には、肺動脈壁主体にリンパ球や形質細胞、単核球などがびまん性に密に浸潤するとされるが、詳細な検討のためにはTBLBの組織では不十分であり、本来は外科的な肺生検が必要と考えられる。本症例ではステロイド治療の影響による術後肺瘻の遷延などを危惧して外科的肺生検が実施できておらず、肺の間質性陰影の病態の考察に関しては、あくまでも推察の域を出ない。

本症例では、来院時より呼吸状態がきわめて悪かったため、全身麻酔下で行う縦隔リンパ節生検も危険であると判断され、ステロイドおよびCPAによるパルス療法を先行した。リンパ節生検は治療修飾が軽減して縦隔リンパ節が再増大し、かつ呼吸状態が全身麻酔に耐えられるタイミングを見計らって実施し、確定診断を得ることができた。全身状態の急激な変化に対応しながら、好機を見据えて行ったリンパ節生検が、治療上きわめて重要であったと判断している。

謝辞：本症例の治療に際し、ご協力をいただきました国立病院機構姫路医療センター呼吸器内科の河村哲治先生、田附

興風会医学研究所北野病院の呼吸器外科の先生方に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) L'Hoste RJ, Filippa DA, Bretsky S, et al. Primary pulmonary lymphomas. *Cancer* 1984; 54: 1397-406.
- 2) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ, et al. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252-60.
- 3) Koss MN. Malignant and benign lymphoid lesion of the lung. *Ann Diagn Pathol* 2004; 8: 167-87.
- 4) Tamura A, Komatsu H, Hebisawa A, et al. Primary pulmonary lymphoma: Relationship between clinical features and pathologic findings in 24 cases. *Jpn J Clin Oncol* 1995; 25: 140-52.
- 5) Kim JH, Lee SH, Ko YH, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 34: 510-4.
- 6) 福島 文, 芦澤和人, 林 邦昭, 他. 肺の悪性リンパ腫. *画像診断* 2001; 21: 389-97.
- 7) Liebow A, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay M, ed. *Frontiers of Pulmonary Radiology*. 1st ed. New York: Grune & Stratton, 1969: 102-41.
- 8) Swigris JJ, Berry GJ, Kuschner WG, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: A narrative review. *Chest* 2002; 122: 2150-64.
- 9) Cha S-I, Cool CD, Brown KK, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 364-9.
- 10) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き, 改訂第2版. 2011; 100-2.

Abstract

A case of malignant lymphoma with diffuse pulmonary ground-glass opacity

Ken-ichi Tomiyama^a and Terumasa Sashikata^b

^aDepartment of Thoracic Surgery, Saiseikai Hyogoken Hospital

^bDepartment of Pathology, Saiseikai Hyogoken Hospital

A 65-year-old woman with dry cough and severe dyspnea was admitted to our hospital; she exhibited bilateral ground-glass opacity and mediastinal lymphadenopathy on chest computed tomography (CT). She was treated with steroid pulse therapy and indicated remarkable improvement both physically and radiographically. However, her condition deteriorated 1 week later. In addition to steroid pulse therapy, cyclophosphamide pulse therapy was introduced. After she showed significant improvement, marked aggravation was indicated on her chest CT 3 weeks later. Although her respiratory condition was worsening, we estimated that general anesthesia was narrowly feasible. Biopsy of the mediastinal lymph nodes was performed, and she was diagnosed with diffuse large B cell lymphoma. Multidrug chemotherapy with rituximab was very effective, and complete remission has been maintained for 2 years. By bronchoalveolar lavage fluid (BALF) analysis and histological findings of transbronchial lung biopsy (TBLB) specimen, we determined that the pulmonary interstitial shadow was a reactive change to the lymphoma.