

## ●症 例

## 繰り返す喀血にて発症し、多彩な胸部画像所見を呈した MALT リンパ腫の 1 例

時政 雄平<sup>a</sup> 藤原 慶一<sup>a</sup> 安藤 陽夫<sup>b</sup>  
山鳥 一郎<sup>c</sup> 朝倉 昇司<sup>d</sup> 佐藤 利雄<sup>a</sup>

要旨：症例は 38 歳，女性。35 歳時に Sjögren 症候群と診断されている。繰り返す喀血を主訴に岡山医療センターを受診した。CT にて右中葉，左肺舌区の気管支拡張を伴う浸潤影，両肺下葉にすりガラス影と粒状影の集合する結節影を認めた。喀血を繰り返すため，原因と考えられた右中葉切除と右下葉の結節影の生検目的にて胸腔鏡下肺部分切除を行ったところ，病理組織検査とともに MALT リンパ腫の診断が得られた。多彩な胸部画像所見を呈し，繰り返す喀血を伴う MALT リンパ腫を経験したので報告する。

キーワード：肺 MALT リンパ腫，Sjögren 症候群，喀血

Pulmonary MALT lymphoma, Sjögren syndrome, Hemoptysis

## 緒 言

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫は，1983 年に Isaacson らにより提唱された low-grade B cell リンパ腫である<sup>1)</sup>。発生頻度の最も高い臓器は胃であるが，唾液腺，肺，甲状腺など節外性に発症する<sup>2)</sup>。肺 MALT リンパ腫はさまざまな画像所見を呈するため画像での鑑別にはしばしば困難を伴い，また喀血で発症する症例は少ない。今回我々は，頻回の喀血を契機に発症し，多彩な胸部画像所見を呈した肺 MALT リンパ腫の 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：38 歳，女性。

主訴：喀血。

既往歴：35 歳 Sjögren 症候群。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：2010 年 7 月，眼および口腔内乾燥，齲歯を主訴に岡山医療センターを受診し，血清リウマチ因子と

IgG 高値，ならびに口唇生検の結果から Sjögren 症候群と診断された。2012 年 5 月と 7 月に 15 ml 程度の喀血を認め岡山医療センターを受診した。

入院時現症：身長 158.7 cm，体重 46.5 kg，体温 36.5°C，脈拍 71/min・整。血圧 122/78 mmHg，SpO<sub>2</sub> 98% (室内気)，呼吸数 18/min。心音・呼吸音に異常所見なし。表在リンパ節を触知せず。

入院時検査所見 (表 1)：血沈亢進，リウマチ因子高値を認めた。また，抗核抗体，抗 SS-A/RO 抗体が陽性であり，sIL-2R の上昇を認めた。

画像所見：胸部単純 X 線では両肺下肺野に透過性の低下を認めた。胸部 CT では，右 S<sup>8</sup> 内側，左 S<sup>5</sup> に浸潤影を認め，気道周囲に分布する粒状影，気管支拡張像を認めた。右 S<sup>10</sup> 内側や左肺下葉には複数個のすりガラス陰影と粒状影の集合する結節影を認めた。また，両肺に一部気腫性変化を認めた (図 1)。前縦隔には扁平の軟部腫瘍を認めた。その他縦隔内を含め有意なリンパ節腫脹は認めなかった。

気管支鏡検査所見：可視範囲内に出血所見はなく，右 S<sup>5</sup> よりブラシ擦過細胞診ならびに細菌培養を行ったが特記すべき所見は認めなかった。

臨床経過：経過観察としたが，複数回の喀血を繰り返した。病変のうち右中葉の気管支拡張を伴う浸潤影が喀血の原因と考えられ，右下葉の結節影の診断目的もあわせて，2013 年 1 月胸腔鏡下に右中葉切除と右 S<sup>10</sup> 部分切除術を施行した。

病理組織学的所見 (図 2)：右中葉に 2 cm 大の結節を形成し，腫瘍内部辺縁には軽度の気管支拡張を伴っており，中型のリンパ球が増生していた。細胞増生は結節状

連絡先：藤原 慶一

〒701-1192 岡山市北区田益 1711-1

<sup>a</sup> 国立病院機構岡山医療センター呼吸器科

<sup>b</sup> 同 呼吸器外科

<sup>c</sup> 同 臨床検査科

<sup>d</sup> 同 血液内科

(E-mail: keiichi@okayama3.hosp.go.jp)

(Received 22 May 2013/Accepted 25 Sep 2013)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry			
WBC	3,500/ $\mu$ l	TP	9.0 g/dl	RF	540 IU/ml
Nt	58.4%	Alb	4.4 g/dl	ANA	$\times 160$
Eos	12.8%	CK	226 IU/L	SS-A Ab	$\geq \times 256$
Mon	7%	T.Bil	0.5 mg/dl	SS-B Ab	(-)
Bas	0.6%	AST	18 IU/L	IgG	3,269 mg/dl
Ly	21.2%	ALT	12 IU/L	IgA	483 mg/dl
RBC	$453 \times 10^4/\mu$ l	LDH	160 IU/L	IgM	249 mg/dl
Hb	13.5 g/dl	Cr	0.59 mg/dl	IgE	1,022 IU/ml
Hct	39.6%	BUN	17 mg/dl	Urinalysis	
Plt	$16.5 \times 10^4/\mu$ l	Na	139 mEq/L	Protein	(-)
		Cl	102 mEq/L	Sugar	(-)
		K	4.1 mEq/L	Gravity	1.009
		Ca	9.1 mg/dl	WBC	(-)
		CRP	0.03 mg/dl	Occult blood	(-)
		ESR	70 mm/h		
		BS	102 mg/dl		
		CEA	0.5 ng/ml		
		CA19-9	10 U/ml		
		sIL-2R	819 U/ml		

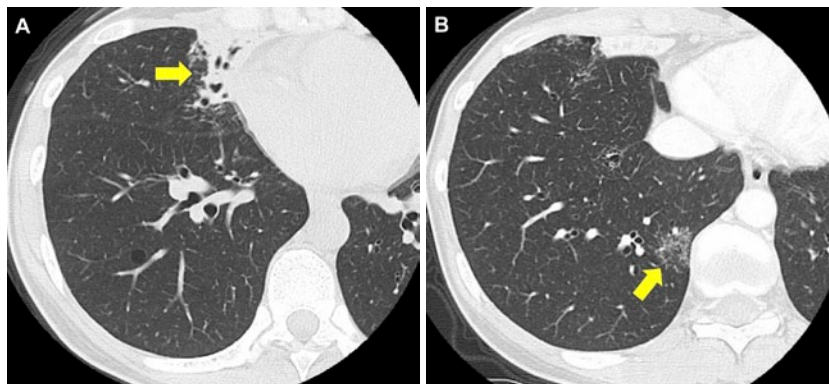


図 1 胸部 CT 写真. 右 S<sup>5</sup> 内側に気道周囲に分布する粒状影と気管支拡張像を伴った浸潤影 (矢印) を認めた (A). 右 S<sup>10</sup> 内側や左肺下葉に, すりガラス陰影と粒状影の集合する結節影 (矢印) を認め一部に気腫性変化を認めた (B).

腫瘍を中心として周囲に気管支に沿って広がり, 免疫染色にて CD20 (+), CD3 (-), CD10 (-) であり, Ki-67 標識率は低値であった. Ig $\kappa$  と Ig $\lambda$  は bitype で軽鎖制限を認めなかったが, cytokeratin (CK) (AE1/AE3) の免疫染色で lymphoepithelial lesion (LEL) の形成が認められた. また, 病変部位の肺胞腔内にヘモジデリン沈着を伴った出血を認めた. 右下葉には 1.7 cm 大の結節を形成し, 細気管支周囲性に右中葉と同様の病変を認めた. 出血所見は認めなかった. 以上より MALT リンパ腫と診断した.

術後経過: 上部消化管内視鏡検査にて, 胃体部前壁小弯よりに限局性の萎縮様病変が 2ヶ所認められた. 生検で粘膜固有層内に中型までのリンパ球の集簇巣を認め, 肺病変と同様の免疫染色パターンであった. また, posi-

tron emission tomography (PET)-CT を施行したところ, 胸腺に FDG の集積を認め (図 3), 胃を含めて他の部位には異常集積は明らかでなかった. 現在外来で経過観察を行っているが, 術後は咯血を認めていない.

## 考 察

肺 MALT リンパ腫はほとんどが無症状で, 健診発見が 82.7% と大半であるが, 発熱, 咳嗽, 血痰, 胸痛などを呈することもある<sup>3)~5)</sup>. 我々が検索した限り咯血を契機に発見された症例は 8 例であるが<sup>6)7)</sup>, 本症例のように繰り返す咯血症例を詳細に報告したものは認めなかった. 右中葉の浸潤影を伴う気管支拡張部位にヘモジデリン沈着を伴った出血がみられ, さらに右中葉切除後は咯血を認めていないことから, 本症例の咯血の原因は右中葉の

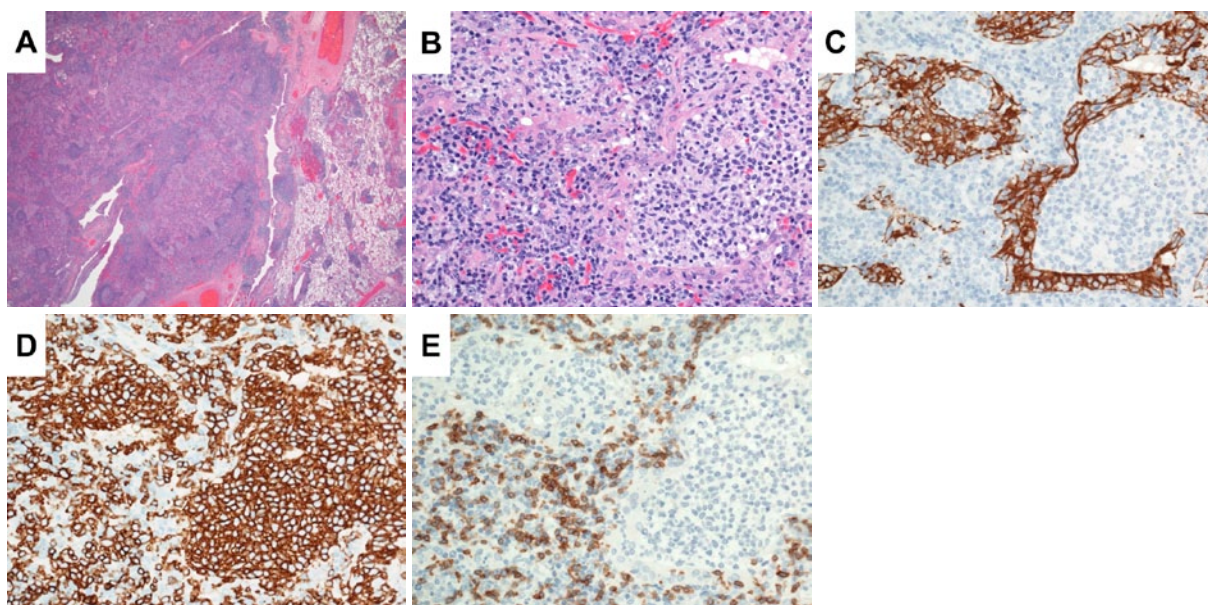


図2 中葉切除標本病理組織像. hematoxylin-eosin 染色で中型のリンパ球増生を認め (A: 弱拡大, B: 強拡大), CK (AE1/AE3) の免疫染色で LEL の形成が認められた (C). また, 増生リンパ球は CD20 陽性 (D), CD3 陰性 (E) であった.

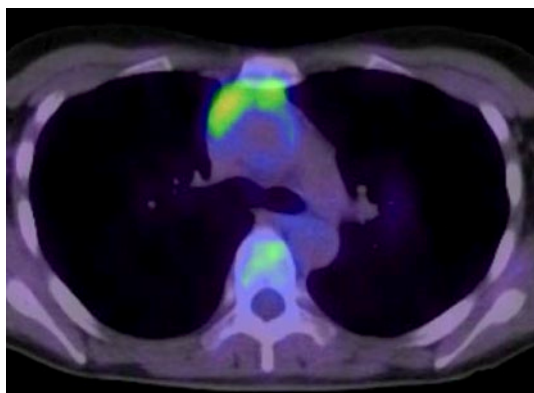


図3 PET-CT 写真. 胸腺に FDG の中等度集積を認めた (SUVmax = 3.56).

腫瘍部位と考えられた.

MALTリンパ腫の胸部画像所見は, 多彩な像を呈する. 腫瘤影, 結節影, 微細粒状影, 浸潤影, すりガラス陰影, 小葉間隔壁肥厚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が多く<sup>8)</sup>, 本症例においても同様であった. 両肺の結節影は MALT リンパ腫等のリンパ増殖性疾患も鑑別にあげていたが, 右中葉・左肺舌区の病変に関しては, 気管支拡張症, Sjögren 症候群に伴う慢性気管支炎が考えられ, 当初は中葉症候群を想定していた. しかし, 組織学的に両者とも MALT リンパ腫であった. これまで, 中葉舌区の浸潤影を呈し中葉症候群として経過観察されていた症例も報告されている<sup>9)</sup>.

本症例のような Sjögren 症候群合併例では間質性肺炎,

リンパ増殖性疾患, 気道病変などの呼吸器病変を合併することが多い<sup>10)</sup>. リンパ増殖性疾患を合併する原因として, Sjögren 症候群の肺病変に浸潤しているリンパ球において, アポトーシスを抑制するとされている bcl-2 の高率な発現を認めており, 単クローン化に関与している可能性が指摘されている<sup>11)</sup>. したがって, Sjögren 症候群の症例において, 一見, 慢性気管支炎や中葉症候群と思われる画像所見に関しても, MALT リンパ腫の可能性を考慮する必要がある. 本症例の多発するすりガラス陰影と粒状影の集合する結節影や左肺舌区の浸潤影に関しては, 切除部位と類似した陰影のため MALT リンパ腫が第一に疑われるが, それ以外の鑑別として MALT リンパ腫以外に細気管支肺胞上皮癌, 慢性気管支炎による像が考えられる.

ところで, PET-CT の所見から胸腺の腫瘤影も MALT リンパ腫の可能性が高いと考えられる. 鑑別として胸腺由来の腫瘍, 胚細胞性腫瘍, 縦隔内甲状腺腫, MALT 以外の悪性リンパ腫などの前縦隔に好発する腫瘍があげられる. 胸腺 MALT リンパ腫は症例報告を含めて 37 例の報告を認めるのみで<sup>12)</sup>, 比較的まれである. また, 肺と胸腺同時に病変を合併する報告は, 我々の検索した限り 2 例であった<sup>6)9)</sup>. 仮に本症例の胸腺が MALT リンパ腫であるとすれば, 肺, 胸腺に病変を有する MALT リンパ腫であり非常に貴重と思われる. 組織学的診断のためには CT ガイド下生検あるいは再度胸腔鏡下での生検が必要となるが, 患者への負担も考慮するとその適応を十分に検討する必要がある. 増大傾向となるようなら薬物療法を行い, その反応性をもって判断するのが現実

的であろう。

肺・胸腺 MALT リンパ腫に対する治療について標準化されたガイドラインはない<sup>13)</sup>。限局性であれば手術が第一選択とされるが、切除不能の場合は化学療法が選択されることが多く、抗 CD20 抗体であるリツキシマブ (rituximab) などを用いた治療が行われる<sup>14)</sup>。なお、無治療、外科的治療、化学療法、放射線療法いずれ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る<sup>15)</sup>。病変、症状、年齢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。本症例においては、術後は咯血の症状が消失し、現在自覚症状がないことから、本人と相談し無治療で経過観察となっている。今後、症状の再増悪や病変の増大が認められれば化学療法を行うことも考慮している。

Sjögren 症候群の患者で、繰り返す咯血にて発症した MALT リンパ腫を経験した。Sjögren 症候群では MALT リンパ腫を合併する頻度が高く、さまざまな胸部画像所見をとりうるため、肺病変を有するときは MALT リンパ腫の可能性を念頭に置くことが重要であると考えられた。

謝辞：本症例の病理組織所見についてご指導をいただきました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学腫瘍病理の吉野 正先生に深謝いたします。

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) Isaacson P, et al. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410-6.
- 2) Inagaki H, et al. Primary thymic extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type exhibits distinctive clinicopathological and molecular features. *Am J Pathol* 2002; 160: 1435-43.
- 3) 河岡 徹, 他. 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. *日呼吸外会誌* 2008; 22: 1022-6.
- 4) 赤石純子, 他. 肺原発 MALT Lymphoma の 1 例. *肺癌* 2003; 43: 41-5.
- 5) 中川 誠, 他. 肺・気管支に多発した MALT リンパ腫の 1 例. *肺癌* 2007; 47: 119-23.
- 6) Yoshino T, et al. Multiple organ mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas often involve the intestine. *Cancer* 2001; 91: 346-53.
- 7) Jung HK, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 510-4.
- 8) 佐藤未来, 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: 1013-8.
- 9) Dong KL, et al. B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) : CT features in 10 patients. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 30-4.
- 10) 田中良一. 膠原病の呼吸器病変: 最近の進歩 シェーグレン症候群. *呼吸器科* 2007; 12: 217-23.
- 11) 竹下昌一, 他. 局所浸潤リンパ球の bcl-2 蛋白発現よりみた lymphoaggressive disorder としてのシェーグレン症候群. *日本臨牀* 1995; 53: 2440-5.
- 12) Shimizu K, et al. Primary thymic mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: diagnostic tips. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 117-121.
- 13) Cordier JF, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993; 103: 201-8.
- 14) Kang LY, et al. Primary thymic mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with multiple thin walled lung cysts: case report and literature review. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 354-7.
- 15) 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン医師用: 付胃悪性リンパ腫診療の手引き. 2010; 48-55.

**Abstract**

**A case of pulmonary MALT lymphoma with recurrent hemoptysis and various radiological findings of the chest**

Yuhei Tokimasa<sup>a</sup>, Keiichi Fujiwara<sup>a</sup>, Akio Ando<sup>b</sup>, Ichiro Yamadori<sup>c</sup>, Shoji Asakura<sup>d</sup> and Toshio Sato<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Okayama Medical Center

<sup>b</sup>Department of Respiratory Surgery, National Hospital Organization Okayama Medical Center

<sup>c</sup>Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Okayama Medical Center

<sup>d</sup>Department of Hematology, National Hospital Organization Okayama Medical Center

A 38-year-old woman, who had been diagnosed with Sjögren syndrome at the age of 35, consulted our hospital because of recurrent hemoptysis. Computed tomography scans of her chest showed consolidated shadows with bronchiectasis in the right middle lobe and left lingular segment, and multiple bilateral ground-glass opacities with tiny nodules in the lower lobe. She spat blood several times during follow-up, and partial resection of the shadow in the middle lobe and a nodule in the right lower lobe was performed with video-assisted thoracic surgery for biopsy. Pathological examination for both sites revealed pulmonary MALT lymphoma. In this report, we described a case of MALT lymphoma of the lungs, which showed recurrent hemoptysis and various chest radiological findings.