

●画像診断

肺水腫様の特異な画像所見を呈したびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の 1 例

中島 啓^a 末永 孝生^b 山本 紘輝^a
高井 基央^a 杉原 裕基^b 青島 正大^a

要旨：症例は 73 歳，女性。呼吸困難で亀田総合病院受診，胸部画像検査で肺水腫様浸潤影を認め，positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) では，左耳下，両側頸部リンパ節，肺野の蝶形浸潤影，腓体部，右腎臓，左尿管，尿管近傍リンパ節に standardized uptake value (SUV) 3.71～17.02 の異常集積を認めた。左耳下皮下結節の生検で，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の診断となり，化学療法により完全寛解。

キーワード：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，MALT リンパ腫，肺水腫

Diffuse large B cell lymphoma, Marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type, Pulmonary edema

緒 言

悪性リンパ腫の肺病変は，非特異的な症状を呈し画像所見も多彩で，診断が困難な病態である。今回我々は，肺水腫様の特異な画像所見を呈したびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma : DLBCL) の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：73 歳，女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：20 年前：悪性リンパ腫 (右顎下リンパ節，右頸部リンパ節が原発，当時の診断名は diffuse small cell cleaved lymphoma) を認め，化学療法にて完全寛解。

喫煙歴：なし。

アレルギー歴：なし。

現病歴：2 年前に右耳下腺腫瘍を指摘され，生検にて marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type (MALT リンパ腫) と診断され経過観察されていた。入院 3 週間前より乾性咳嗽を認め，食欲不振も出現し，入院 2 日前に亀田総合病院呼吸器内

科受診，胸部画像検査にて肺水腫様浸潤影を認め精査加療目的に呼吸器内科入院予定であったが，入院当日朝より呼吸困難が増悪し救急外来を受診した。

入院時現症：身長 154.8 cm。体重 47.6 kg。意識清明。血圧 120/80 mmHg，脈拍 80/min，呼吸数 20/min，体温 37.8℃，SpO₂ 100% (リザーバー 10 L/min)。頭頸部眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし。左耳下に弾性・軟の皮下結節を触知。胸部 両肺の呼吸音は低下，両背部で coarse crackles を聴取。心音 純，雑音なし。腹部 平坦・軟，腸蠕動音正常。四肢 浮腫なし。

入院時検査所見 (表 1)：白血球 9,300/mm³，CRP 5.12 mg/dl と炎症反応上昇を認め，LDH 423 IU/L，sIL-2R 2,971 U/ml と高値であった。

胸部 X 線写真 (図 1a)：肺水腫様の両側浸潤影を認める。

胸部造影 computed tomography (CT) (図 1b)：両肺門部を主体に気管支周囲に分布するすりガラス陰影，浸潤影を認める。右優位に両側胸水あり。胸膜直下にも淡い陰影を認め小葉間隔壁肥厚が散見される。

臨床経過：救急搬入時，心電図異常はなく，心臓超音波検査にて壁運動の異常もなく，下腿浮腫は存在せず，心原性肺水腫は否定的であった。第 3 病日に右胸腔穿刺と骨髄生検を施行したが悪性所見は認めなかった。第 4 病日の 18-fluorodeoxyglucose (FDG) を用いた positron emission tomography (PET)/CT (図 2) では，左耳下，両側頸部リンパ節，両肺門を中心とする蝶形浸潤影や結節影，腓体部，右腎臓，左尿管および尿管近傍リンパ節に standardized uptake value (SUV) 3.71～17.02 の異

連絡先：中島 啓

〒296-8602 千葉県鴨川市東町 929

^a 亀田総合病院呼吸器内科

^b 同 血液腫瘍内科

(E-mail: Kei.7.nakashima@gmail.com)

(Received 20 Oct 2013/Accepted 17 Jan 2014)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry and serology		ANA	40×	BALF	
WBC	9,300/mm ³	TP	5.1 g/dl	IgG	1,103 mg/dl	Total cell count	2.75 × 10 ⁵ /ml
Neu	79.3%	Alb	2.5 g/dl	IgG4	3.9 mg/dl	Neu	27%
Lym	8.4%	BUN	10 mg/dl	IgA	108.0 mg/dl	Lym	50%
Bas	0.4%	Cr	0.39 mg/dl	IgM	96.0 mg/dl	Eos	7%
Eos	5.3%	Na	137 mEq/L	SSA Ab	(-)	Macrophages	16%
Mon	6.6%	K	4.4 mEq/L	SSB Ab	(-)		
RBC	355 × 10 ⁴ /mm ³	Cl	104 mEq/L	CEA	1.2 ng/ml	Lymphocyte subset	
Hb	10.6 g/dl	Ca	7.9 mg/dl	CYFRA	3.2 ng/ml	CD3	73%
Ht	33.5%	AST	36 IU/L	Pro-GRP	20.5 pg/ml	CD19	19%
Plt	37.3/mm ³	ALT	20 IU/L	sIL-2R	2,971 U/ml	CD56	8%
		LDH	423 IU/L			CD4	40%
Arterial blood gas		ALP	177 IU/L	Pleural effusion		CD8	26%
(reservoir 10 L/min)		γ-GTP	10 IU/L	Cell count	5,125/μl	CD4/CD8	1.54
pH	7.485	T-bil	0.4 mg/dl	Neutro	17%	Culture	(-)
PCO ₂	31.5 mmHg	CK	71 IU/L	Lympho	76%	Cytology	Class II
PO ₂	243.0 mmHg	CK-MB	7 IU/L	Macro	7%		
HCO ₃ ⁻	23.4 mmol/L	Glu	107 mg/dl	Glu	122 mg/dl		
BE	0.9 mmol/L	CRP	5.12 mg/dl	TP	3,000 mg/dl		
		BNP	10.4 pg/ml	LDH	332 IU/L		
		ACE	7.7 U/L	ADA	21.7 U/L		
		KL-6	297 U/ml	CEA	1.8 ng/ml		
		HTLV-1,2 Ab	(-)	Cell block	no malignancy		
		HIV-1,2 Ab	(-)				

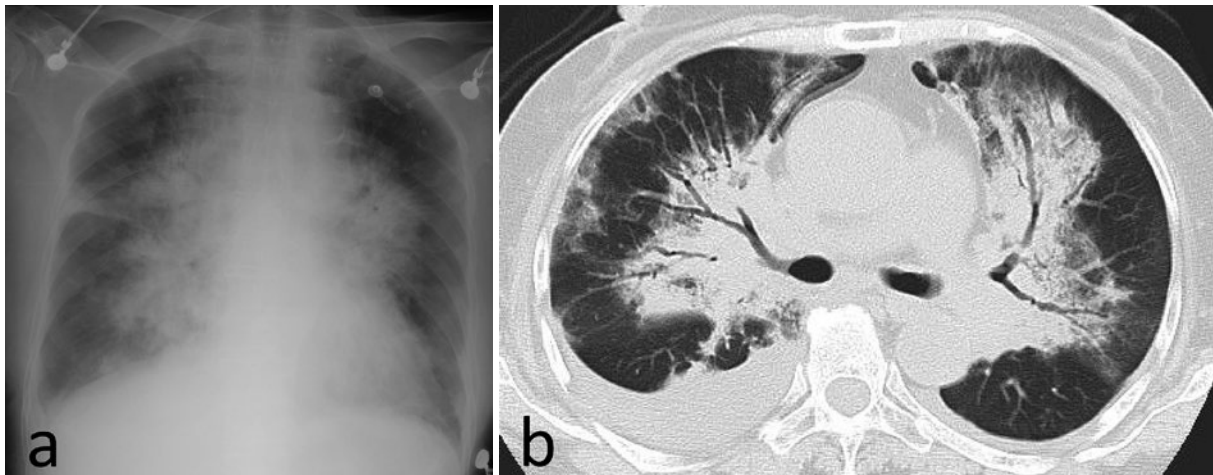


図 1 (a) 肺水腫様の両側浸潤影を認める。両側の肋骨横隔膜角は鈍。(b) 両肺門部を主体に気管支周囲に分布するすりガラス陰影、浸潤影を認める。右優位に両側胸水あり。胸膜直下にも淡い陰影を認め小葉間隔壁肥厚が散見される。

常集積を認めた。同日に右 B₂ より経気管支肺生検 (trans-bronchial lung biopsy : TBLB) を施行したところ、肺胞内にマクロファージの集簇、粘液を伴う線維芽細胞や肉芽組織の形成がみられ、organizing pneumonia の所見であった。右 B₁ の気管支肺洗浄 (回収 76 ml/150 ml) でも悪性細胞は検出されなかった (表 1)。口腔内の乾燥症状を認めることから Sjögren 症候群の存在を疑い、第 10 病日に口唇生検施行したところ慢性唾液腺炎を認

め focus score は 1 であったが、Schirmer 試験は陰性、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体は陰性であった。第 12 病日に左耳下皮下結節の生検を施行、皮下脂肪組織内に大型リンパ球様細胞のびまん性浸潤を認め (図 3a)、免疫染色では CD20 陽性 (図 3b)、MIB-1 index ≒ 80%、bcl-2 陽性、CD5 陰性、CD10 陰性より、DLBCL の確定診断となった。第 17 病日よりリツキシマブ (rituximab)、シクロホスファミド (cyclophosphamide)、ドキシソルビシン (doxo-

rubicin), ビンクリスチン (vincristine), プレドニゾロン (prednisolone) による1コース目の R-CHOP 療法を開始, これにより全身状態は徐々に改善し, 胸部 CT (図 4a) においても浸潤影は軽快した. R-CHOP 3コース後の胸部 CT (図 4b) では浸潤影はほぼ消失し, FDG-PET/CT (図 4c) においても異常集積はすべて消失していた. 合計6コースの化学療法後完全寛解と判定した.

考 察

原発性肺悪性リンパ腫は気管支あるいは肺あるいは両

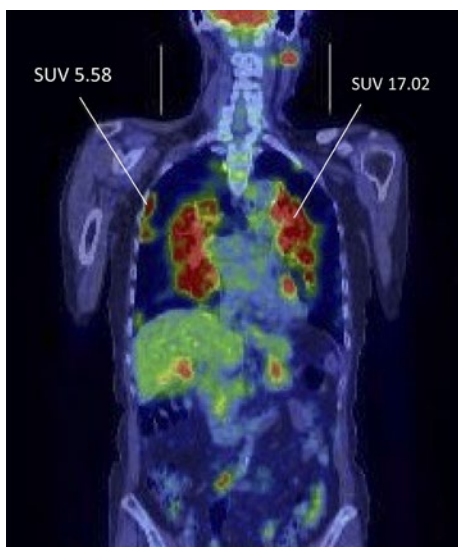


図2 両側頸部リンパ節, 両肺門を中心とする蝶形の浸潤影や結節影, 膈体部, 右腎臓, 左尿管および尿管近傍のリンパ節に SUV 3.71~17.02 の異常集積を認めた. 中枢側の肺野病変は SUVmax 17.02 を呈した. 右胸膜直下の病変の SUVmax は 5.38 であった.

者に発症したリンパ腫で, 肺門部のリンパ節浸潤はあってもよいが診断後3ヶ月間は他部位に病変を認めないものと定義されている¹⁾. 原発性肺悪性リンパ腫は全悪性リンパ腫の1%以下²⁾, 節外性悪性リンパ腫の3.6%を占めると報告されておりその頻度はまれである³⁾. このうち95%は MALT リンパ腫と DLBCL が占める^{3,4)}. 本症例は初診時すでに複数の臓器に病変を認めており, 原発性肺悪性リンパ腫の定義は満たさなかった.

MALT リンパ腫は Isaacson らによって提唱されたリンパ腫で⁵⁾, 胃, 十二指腸, 唾液腺, 肺, 甲状腺からの発生がある. 肺では bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) より発生すると考えられている. BALT は健康成人ではほとんど認められず⁶⁾, 関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA), Sjögren 症候群などの自己免疫性疾患や HIV 感染症などの免疫不全, 喘息などの慢性炎症疾患を背景に後天的に発生すると報告されているため, これを母地とする MALT リンパ腫もまたこれら自己免疫疾患や感染症, 慢性炎症を背景とする割合が高い. 本症例は入院2年前より右耳下腺の MALT リンパ腫を指摘されており, 抗 SSA 抗体や抗 SSB 抗体は陰性で, Schirmer 試験も陰性であったが, 口唇生検の focus score は1以上で口腔乾燥症状も認めており, Sjögren 症候群が基礎に存在する可能性は否定できないと思われた.

MALT リンパ腫の肺病変は気管支を中心に広がる浸潤影, 結節影の報告数が多く^{7)~9)}, 肺内限局病変がほとんどであり, 連続し広がる肺門縦隔リンパ節腫大や胸水の貯留頻度は低い⁷⁾⁹⁾. 肺原発 DLBCL の肺病変は, 浸潤影や結節影が主体であり MALT リンパ腫と画像的に大きな差は認めないとの報告はあるが, 胸水や縦隔リンパ節腫大の頻度は MALT リンパ腫よりも高いと報告されている¹⁴⁾. しかし臨床的には, MALT リンパ腫では検

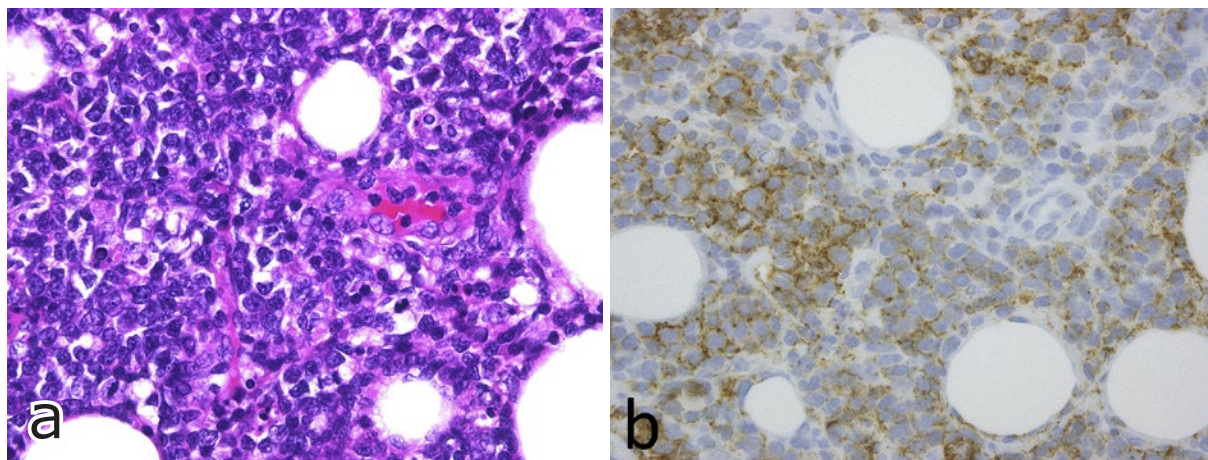


図3 (a) 左耳下皮下結節の生検では, 皮下脂肪組織内に大型リンパ球様細胞のびまん性浸潤を認めた (hematoxylin-eosin 染色, $\times 400$). (b) 左耳下皮下結節の生検組織は CD20 陽性であった (CD20 免疫染色, $\times 400$).

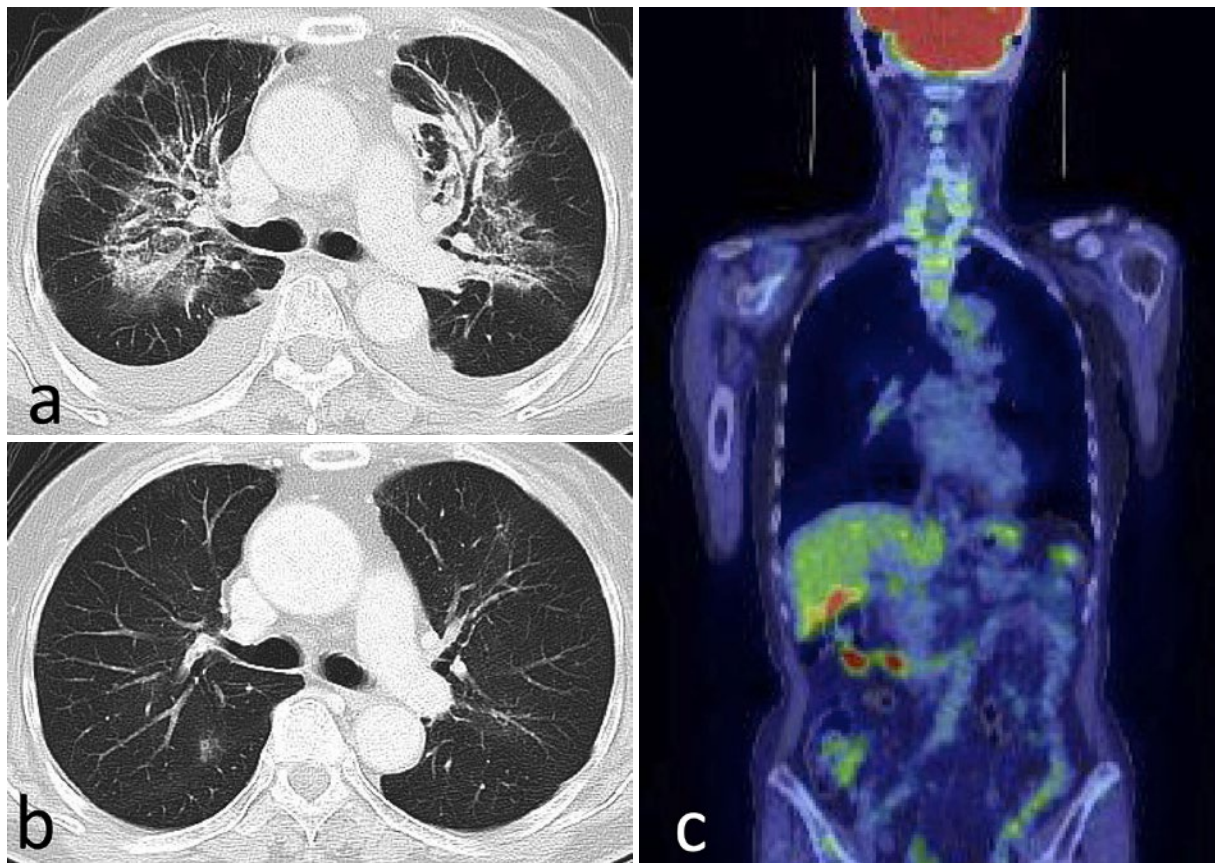


図4 (a) 化学療法1コース終了後、胸部CTの浸潤影は軽快した。(b) 化学療法3コース終了後、胸部CTの浸潤影はほぼ消失した。(c) 化学療法3コース終了後、FDG-PET/CTの異常集積はすべて消失した。

診異常影で受診するといった無症状での受診者が4割ほどに認められるのに対し、DLBCLでは咳、全身倦怠感、体重減少などの臨床症状を伴うことが大多数を占めるといった差異がある¹⁾。本症例は、乾性咳嗽や低酸素血症など呼吸器症状を呈している点で、臨床的にDLBCLに合致すると考えられた。またMALTリンパ腫はDLBCLへの形質転換を起こすことが知られており、胃以外を原発とするMALTリンパ腫において3%にDLBCLへの形質転換を認めたという報告がある¹⁰⁾。本症例においても、右耳下腺のMALTリンパ腫がDLBCLへの形質転換を起こし、多臓器に浸潤していった可能性は否定できない。

再発や転移時の悪性リンパ腫肺病変は、縦隔肺門リンパ節から直接浸潤する群、あるいは肺内にリンパ行性あるいは血行性に浸潤する群がある¹¹⁾。縦隔肺門リンパ節から直接肺内へ浸潤する病変群では肺門部腫瘤影、腫瘤から末梢肺に向かって連続して伸展する気管支血管束の不整な肥厚と結節影、小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性結節影を認める。肺内リンパ行性、血行性浸潤群では肺内腫瘤影あるいは粟粒結核を疑うような、散布性の小結節

影や肺炎ないし器質化肺炎に類似の浸潤影など種々の画像パターンを呈し、胸水貯留を伴う頻度は高い¹¹⁾¹²⁾。本症例は、縦隔リンパ節腫大が目立たず両側胸水貯留があり、肺野病変はリンパ路に一致した分布を呈している点で、転移性悪性リンパ腫に合致する所見であった。

FDG-PET/CTは悪性リンパ腫の評価に広く用いられており、リンパ節病変、リンパ節外病変の両方に造影CTよりも高い感度と特異度を示すとされている¹³⁾¹⁴⁾。FDGの集積度により、リンパ腫を異なるサブグループに分類できる可能性も示唆されている¹⁵⁾。FDG集積度に関してはSUVが用いられ、悪性リンパ腫の診断に有効である。増殖能の高い非ホジキンリンパ腫のDLBCLやホジキンリンパ腫では集積度が非常に高く、NgeowらはDLBCLのSUVmaxのmedianが17.1であったと報告している¹⁶⁾。増殖の緩徐な低悪性度の非ホジキンリンパ腫ではFDG集積度が低い傾向がある¹⁷⁾。高悪性度の悪性リンパ腫においては、95%以上の高い診断精度をもっているが、PET/CT複合機ではCTの利点もあわせもつためにさらに診断精度が向上する¹⁴⁾。中～悪性度悪性リンパ腫のFDG集積度は、ほかの多くの悪性腫瘍と比較して高いため、集

積程度のみでも悪性リンパ腫の推定が可能である。

特発性肺線維症や器質化肺炎などの間質性肺炎の活動性評価においても FDG-PET/CT は有用とされている。Groves らによる間質性肺炎 36 例についての検討では、SUVmax の median は特発性肺線維症において 2.9 で、他のびまん性肺疾患では 2.72 であり、SUVmax は global health score や%努力性肺活量と有意に相関していた¹⁸⁾。Tateishi らによる器質化肺炎 22 例と正常肺患者 66 例を対象とした検討では、air-space consolidation の存在する患者において SUVmax の median は 2.95 で正常肺患者の 0.49 よりも有意に高かった¹⁹⁾。

間質性肺炎では SUVmax の median は 2.8~2.95 程度であり¹⁸⁾¹⁹⁾、悪性リンパ腫よりは低値である。本症例の中核側の肺野病変は SUVmax 17.02 を示しており(図 2)、急性炎症や感染症などの非悪性胸部疾患の SUV としても高値であり²⁰⁾、悪性リンパ腫の肺病変の可能性が高いことが示唆された。右胸膜直下の病変の SUVmax は 5.38 であり、間質性肺炎の SUV の値としてはやや高値であり、DLBCL の浸潤が存在した可能性がある。同部位である B₂ の TBLB で得られた検体の病理所見は organizing pneumonia であったが、検体量不足や胸膜直下に病変の分布が少ないことから、リンパ腫の病変が検出されなかったのかもしれない。

器質化肺炎と悪性リンパ腫の併存に関して、Drakopagniotakis らの特発性器質化肺炎 40 例と二次性器質化肺炎 21 例の検討では、3 例が非ホジキンリンパ腫に関連したものであった²¹⁾。Safadi らは、肺原発非ホジキンリンパ腫に器質化肺炎が合併した 1 例を報告しており、44 歳男性が咳嗽と呼吸困難で受診し、TBLB にて organizing pneumonia と診断された。ステロイド投与で改善するも半年後に肺病変が再度出現し、開胸肺生検にて非ホジキンリンパ腫と organizing pneumonia の診断となった²²⁾。本症例も悪性リンパ腫の肺病変に二次性の器質化肺炎が混在していたと考えられる。

以上より本症例の肺病変は、他病巣より転移してきた DLBCL 肺浸潤が主体である可能性が最も高いと考えられた。

本論文の要旨は、第 204 回日本呼吸器学会関東地方会(2013 年 5 月、東京)にて発表した。

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) Cordier JF, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompro-

mised patients. *Chest* 1993; 103: 201-8.

2) L'Hoste RJ Jr, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Cancer* 1984; 54: 1397-406.

3) Correns B NA. *Pathology of the Lungs*. 2nd ed. Oxford: Churchill Livingstone, Elsevier, 2006: 648-57.

4) Kim JH, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 510-4.

5) Isaacson P, et al. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410-6.

6) Pabst R, et al. Is the bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) an integral structure of the lung in normal mammals, including humans? *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 131-5.

7) King LJ, et al. Pulmonary MALT lymphoma: imaging findings in 24 cases. *Eur Radiol* 2000; 10: 1932-8.

8) Bae YA, et al. Marginal zone B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue: imaging findings in 21 patients. *Chest* 2008; 133: 433-40.

9) Kinsely BL, et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1321-6.

10) Zucca E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003; 101: 2489-95.

11) Lee KS, et al. Imaging of pulmonary lymphomas. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 339-45.

12) Lewis ER, et al. Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156: 711-4.

13) Newman JS, et al. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology* 1994; 190: 111-6.

14) Tatsumi M, et al. Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology* 2005; 237: 1038-45.

15) Schoder H, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4643-51.

16) Ngeow JY, et al. High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. *Ann Oncol* 2009; 20: 1543-7.

17) Najjar F, et al. Positron emission tomography (PET) for staging low-grade non-Hodgkin's lymphomas (NHL). *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 297-304.

18) Groves AM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and

- diffuse parenchymal lung disease: implications from initial experience with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2009; 50: 538-45.
- 19) Tateishi U, et al. Disease activity and 18F-FDG uptake in organising pneumonia: semi-quantitative evaluation using computed tomography and positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 906-12.
- 20) Alavi A, et al. Positron emission tomography imaging in nonmalignant thoracic disorders. *Semin Nucl Med* 2002; 32: 293-321.
- 21) Drakopanagiotakis F, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest* 2011; 139: 893-900.
- 22) Safadi R, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung presenting as bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Leuk Lymphoma* 1997; 28: 209-13.

Abstract

A case of diffuse large B cell lymphoma showed peculiar chest image findings resembling cardiac pulmonary edema

Kei Nakashima^a, Kosei Matsuei^b, Hiroki Yamamoto^b, Motohisa Takai^a,
Hiroki Sugihara^b and Masahiro Aoshima

^aDepartment of Pulmonology, Kameda Medical Center

^bDepartment of Hematology, Kameda Medical Center

A 73-year-old woman visited our hospital with chief complaint of dyspnea. She had been diagnosed as marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type by parotid gland tumor biopsy two years earlier. Chest computed tomography on admission showed infiltrates resembling cardiogenic pulmonary edema and bilateral pleural effusion. An 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography revealed standard uptake value of 3.71 to 17.02 in bilateral neck lymph nodes, bilateral lung fields, the pancreas head, the right kidney, the left urinary tract, and the lymph nodes near the urinary tract. While bronchoscopic examination and thoracentesis showed no malignancy, biopsy of subcutaneous nodule under the left ear led to the definitive diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. After chemotherapy was started, pulmonary infiltrates and pleural effusion diminished. Complete remission was attained after 6 cycles of chemotherapy.