

●症 例

びまん性すりガラス様陰影による急性呼吸不全で発症した
続発性肺悪性リンパ腫の1例

矢口 大三 市川 元司 志津 匡人
小林 直人 松浦 彰伸 小林 大祐

要旨：症例は65歳，男性．労作時呼吸困難，発熱が出現し，細菌性肺炎の診断にて他院入院したが，呼吸不全が改善しないため岐阜県立多治見病院転院．びまん性すりガラス様陰影を認め，低酸素血症を伴い，気管支肺泡洗浄液の細胞分画がリンパ球71%と上昇していた．ステロイドパルス療法を行い，呼吸状態の改善を認めたが，早期に再増悪した．PET-CTで脾臓と背部皮下にFDGの集積が認められ，皮下結節の生検よりびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断された．びまん性すりガラス様陰影を呈し，肺浸潤による急性呼吸不全にて発症した続発性肺悪性リンパ腫の症例を経験したので，報告する．

キーワード：急性呼吸不全，すりガラス様陰影，肺浸潤，悪性リンパ腫，抗菌薬不応性肺炎

Acute respiratory failure, Ground-glass opacity, Pulmonary infiltration, Malignant lymphoma,
Non-resolving pneumonia

緒 言

悪性リンパ腫は，実に多彩な臨床症状ならびに臨床所見を呈しうる．胸部領域の悪性リンパ腫は縦隔病変，肺野病変，胸膜，胸壁病変に大きく分類でき，肺のリンパ腫は肺原発悪性リンパ腫と，リンパ腫の二次性の浸潤である続発性肺悪性リンパ腫に大別される．肺原発の悪性リンパ腫はまれで，肺にみられる悪性リンパ腫の多くは続発性であるが，びまん性すりガラス様陰影で発症する型は，続発性悪性リンパ腫ではきわめてまれである．

今回我々は，びまん性すりガラス様陰影を呈し，急性呼吸不全にて発症した脾原発の続発性肺悪性リンパ腫を経験したので報告する．

症 例

患者：65歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴：胃癌．

家族歴：特記事項なし．

喫煙歴：7～10本/日×45年（20歳～）．

現病歴：2012年5月上旬より労作時息切れを認めていた．5月中旬より発熱を認めるようになり，近医よりクラリスロマイシン（clarithromycin：CAM）を処方されていた．しかし改善なく，ふらつきを認めるようになり，労作時息切れ悪化傾向であるため他院受診し，細菌性肺炎の診断にて入院となった．ミノサイクリン（minocycline：MINO），メロペネム（meropenem：MEPM），パズフロキサシン（pazufloxacin：PZFX）により治療が行われたが胸部陰影が悪化傾向で，呼吸不全も改善しないため5月下旬に岐阜県立多治見病院転院となった．

入院時現症：身長167.5cm，体重57.7kg，体温38.1℃，血圧113/62mmHg，脈拍100/min，リズムは整，呼吸数20/min，SpO₂（室内気吸入下）86%，眼瞼結膜貧血，眼球結膜黄染なし．表在リンパ節触知せず．胸部聴診上，心音は清，呼吸音はラ音聴取せず，脾腫を含めて腹部・生殖器にも異常所見は認めなかった．

血液検査所見（Table 1）：白血球の増加は認めず，CRPおよびLDH高値を認めた．KL-6，BNPは基準範囲であり，自己抗体は陰性であった．室内気吸気下動脈血液ガス分析の結果，pH 7.505，PCO₂ 29.8 Torr，PO₂ 58.8 Torrと低酸素血症を呈していた．

画像所見：胸部単純X線所見（Fig. 1）では両側肺門部から放射状に末梢へ広がるすりガラス様陰影を認めたが，縦隔拡大や，肺門部の異常所見は認めなかった．胸部CT（Fig. 2）では両側性にびまん性すりガラス様陰影を認めるも，胸水や有意な肺門縦隔リンパ節腫大は認

連絡先：矢口 大三

〒507-8522 岐阜県多治見市前畑町 5-161

岐阜県立多治見病院呼吸器内科

(E-mail: yaguzo0414@gmail.com)

(Received 1 Jul 2013/Accepted 7 Mar 2014)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		AST 123 IU/L	RA (-)	Blood gas analysis (room air)	
WBC	5,900/ μ l	ALT 130 IU/L	P-ANCA (-)	pH	7.505
Neut.	75%	ALP 437 IU/L	C-ANCA (-)	PaCO ₂	29.8 Torr
Eos.	0%	γ -GTP 142 IU/L	Anti-SS-A Ab (-)	PaO ₂	58.8 Torr
Baso.	0%	LDH 577 IU/L	Anti-SS-B Ab (-)	HCO ₃ ⁻	23.0 mmol/L
Mono.	14%	BUN 15.1 mg/dl	Anti-Jo-1 Ab (-)	BE	0.7
Lym.	10%	Cre 0.96 mg/dl	Anti-Scl-70 Ab (-)	BALF	
RBC	401 \times 10 ⁴ / μ l	Na 135 mEq/L	β -D-glucan (-)	Recovery rate	56.7%
Hb	11.4 g/dl	K 4.1 mEq/L	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (CF) (-)	Total cell count	3.56 \times 10 ⁵ /ml
Ht	34.8%	Cl 102 mEq/L	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (IgA) (-)	Macrophages	28%
Plt	25.5 \times 10 ⁴ / μ l	Ca 9.1 mg/dl	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (IgG) (-)	Lymphocytes	71%
Biochemistry and serology		CRP 6.8 mg/dl	Urinary antigen	Neutrophils	1%
TP	5.8 g/dl	KL-6 175 U/ml	<i>S. pneumoniae</i> (-)	CD4/CD8 ratio	0.16
Alb	2.8 g/dl	SP-D 139 ng/ml	<i>L. pneumoniae</i> (-)	Culture	(-)
T-Bil	0.59 mg/dl	BNP 13.2 pg/ml		<i>P. jirovecii</i> DNA	(-)
		ANA (-)			



Fig. 1 Chest X-ray on admission. Ground-glass opacity that is radially extending from the bilateral hilar region to the periphery can be observed; however, there is no mediastinal enlargement, evidence of abnormality in the hilar region, and pleural effusion.

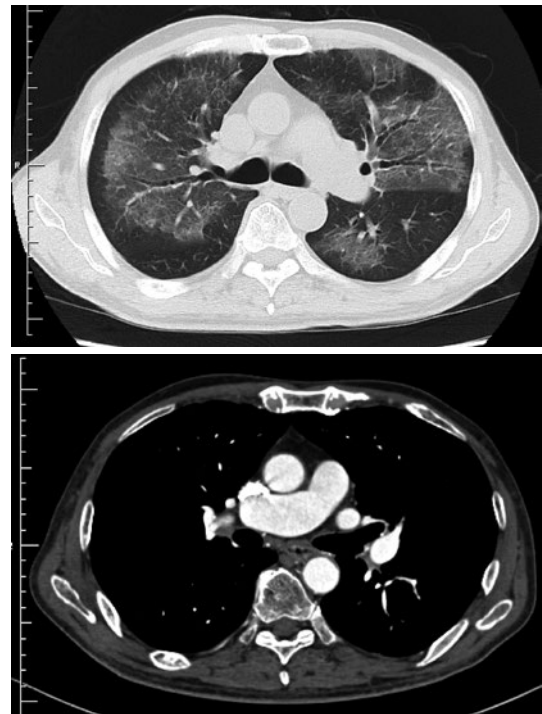


Fig. 2 Chest CT on admission. Although bilateral diffuse ground-glass opacity can be observed, there are no signs of pleural effusion and predominant hilar or mediastinal lymphadenopathy.

められなかった。

臨床経過 (Fig. 3) : 抗菌薬不応性肺炎と判断し、第2病日に気管支鏡検査を施行した。可視範囲に異常は認めず、右B⁵より気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を行い、右B²より経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) を行った。BAL液中の細胞分画 (Table 1) では、リンパ球は71%と増加していたが、細胞診では悪性を示唆する所見は認めなかった。悪性リンパ腫に関する遺伝子検査、表面マーカーの検索は行わなかった。生検組織 hematoxylin-eosin (HE) 染色では、

主として肺の小血管周囲に、中型で、クロマチンが濃い細胞が集簇する像が散見され、増殖している細胞は免疫染色にてBリンパ球と判明するも、モノクロナリティが明らかではなく反応性増殖の可能性もあり、この時点で悪性リンパ腫の診断には至らなかった。BAL液にてリンパ球優位であったため、ステロイド反応性の病態と判断し、薬剤性肺炎、過敏性肺炎、リンパ球性間質性肺

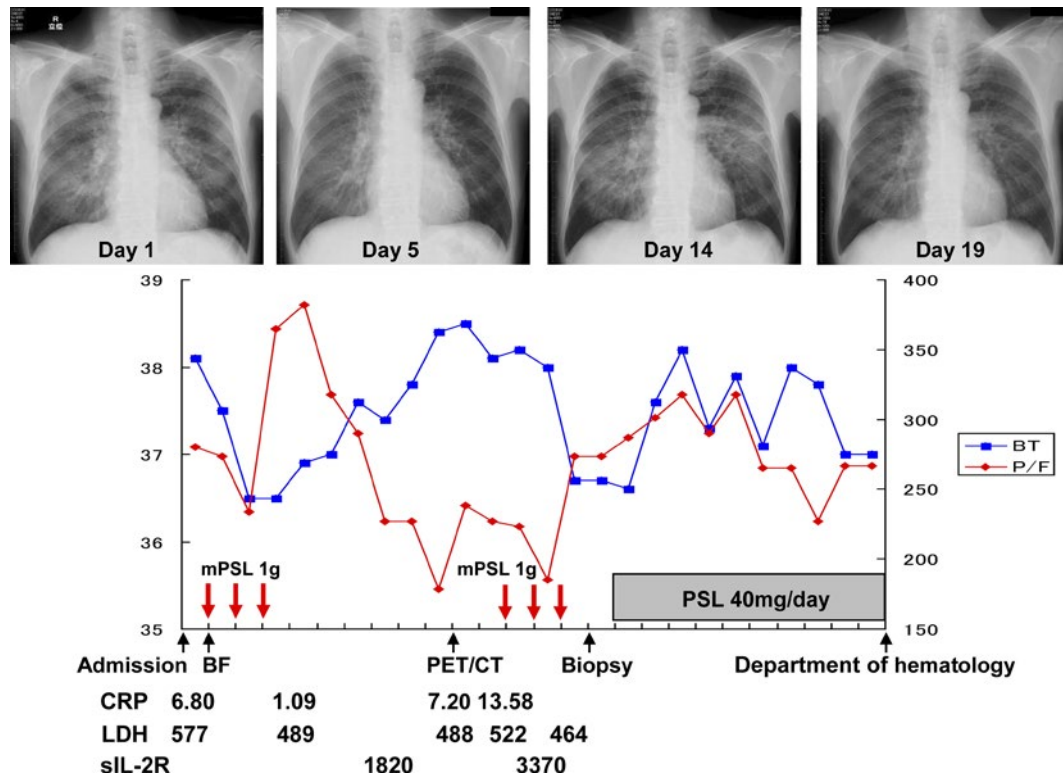


Fig. 3 Clinical course.

炎等を鑑別に考えながら同日より3日間メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1g/日のステロイドパルス療法を行い、速やかに呼吸状態、血液検査所見、画像所見の改善を認めた。しかし第7病日頃より徐々に発熱、呼吸状態の悪化を認め、第14病日より2回目のステロイドパルス療法を行った。この時点で施行した血液検査にてsIL-2R1820と高値であり、腹部CTにて脾腫を認めた。PET-CT (Fig. 4) では両肺のすりガラス様陰影に一致してFDGの集積があり、脾臓にはSUVmax 16.4と著明な集積亢進を認めた。また、右肩甲骨付近の背側皮下にスポット状の集積を認めたため、病理診断目的に背部皮下結節の生検を実施した。同部位の生検組織では、HE染色にて大型で異型の強いリンパ球がびまん性に増加しており (Fig. 5A)、免疫染色ではCD20 (Fig. 5B)、CD79a, κ が陽性であり、CD5, CD10, CD23, cyclin D1は陰性であった。また生検組織の細胞表面マーカー解析結果ではCD5 2.6%, CD10 1.0%, CD19 80.2%, CD20 76.5%, κ 78.3%, λ 0.4%であった。以上の所見より非Hodgkinリンパ腫のびまん性大細胞型B細胞悪性リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma: DLBCL) と診断され、Stage IV, International Prognostic Index (IPI) はhighであった。原発巣は病巣の大きさから脾臓である可能性が高いと考えられた。なお、後に生検肺の病理組織で増加していたBリンパ球の再評価を行い、背側

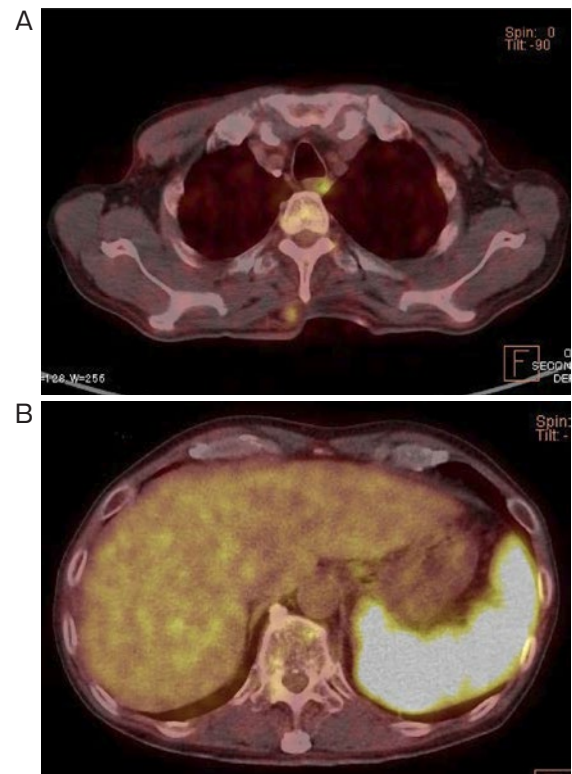


Fig. 4 (A) Foci of accumulated FDG can be observed in the dorsal hypodermis near the right shoulder blade. (B) The spleen is enlarged, and there is considerable FDG accumulation with an SUVmax of 16.4.

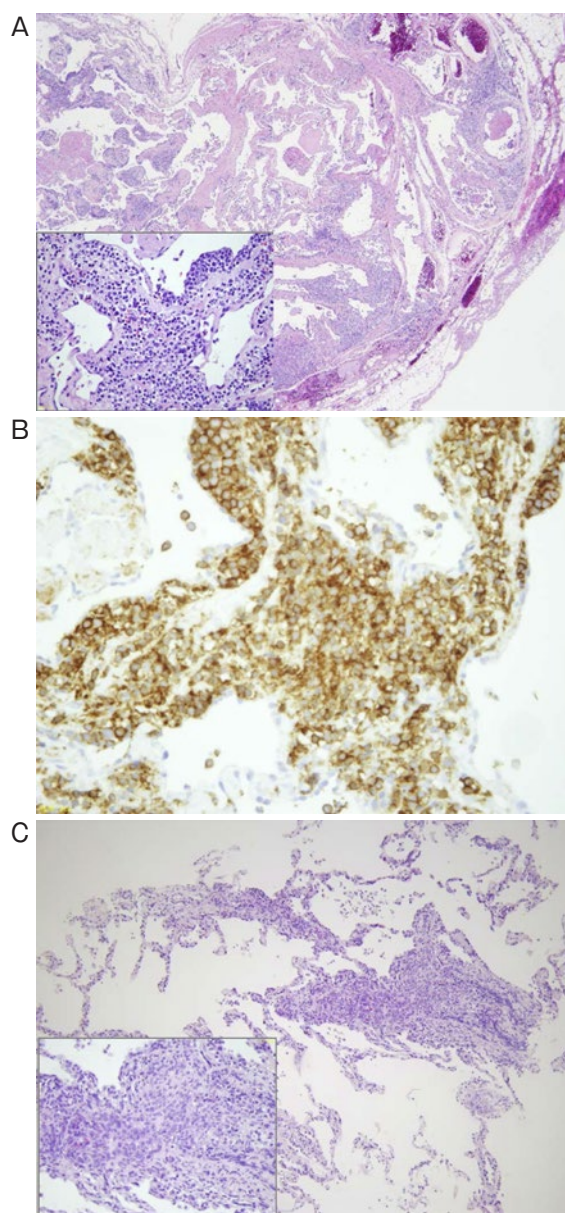


Fig. 5 (A) Microscopic findings of the biopsy specimen showing large atypical lymphocytes (hematoxylin and eosin stain: $\times 4$, $\times 40$). (B) Immunohistochemically, atypical lymphocytes were positive for CD20 ($\times 40$). (C) Histological findings of TBLB, showing large atypical lymphocytes mainly infiltrated into the interstitial tissue of lung (hematoxylin and eosin stain: $\times 4$, $\times 40$).

皮下結節と同じBリンパ球と診断され、悪性リンパ腫の肺浸潤ありと判断した (Fig. 5C)。第26病日に血液内科転科となり、(R)CHOP療法[リツキシマブ(rituximab)、シクロホスファミド (cyclophosphamide)、ドキソルビシン (doxorubicin)、ビンクリスチン (vincristine)、プレドニゾロン (prednisolone)] が開始され、治療開始

約1.5ヶ月後のCTではすりガラス様陰影の消失を認め、現在寛解状態を維持し再発なく外来観察中である。

考 察

悪性リンパ腫における肺の病変には、全身性悪性リンパ腫の一病変として肺に病変を呈する続発性と、肺に局限した肺原発悪性リンパ腫とがある。本症例は、全身性悪性リンパ腫の一病変として肺野病変が出現したものと考えられる。2011年に過去40年のReviewが報告され、肺原発悪性リンパ腫は、そのほとんどが非Hodgkinリンパ腫であり [その7割前後はMALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫], Hodgkinリンパ腫は1.5~2.4%であった¹⁾。一方、胸郭外もしくは全身性の悪性リンパ腫の肺野病変は肺原発悪性リンパ腫に比して頻度が高いとされ、画像で確認可能な肺野病変をもつものは非Hodgkinリンパ腫で5~18%、Hodgkinリンパ腫で10~15%とされている^{1)~4)}。悪性リンパ腫の肺野病変は、様々な画像所見を呈するとされる⁵⁾⁶⁾。病態と画像所見の関係をみると、縦隔・肺門リンパ節病巣から気管支血管束への病変の進展が最も多いとされ、その結果画像上網状結節影として現れる。肺リンパに浸潤が及んだ場合には、小葉間隔壁肥厚となって現れ、気道粘膜に病変の進展が及ぶと、場合によっては無気肺を伴った気道閉塞を呈し、肺胞腔での腫瘍増殖は肺炎と鑑別を要するような浸潤影を呈するとされている⁷⁾。非Hodgkinリンパ腫の胸部X線所見の報告に、nodular pattern 39%、pneumonic-alveolar pattern 14%、bronchovascular-lymphangitic pattern 41%、military-hematogenous pattern 6%があり⁸⁾、またLewisらの報告によれば、非Hodgkinリンパ腫の肺病変で最も頻度が高い所見は気管支血管束の肥厚であり、次に結節影、腫瘤影と続いている⁵⁾。しかし本症例のようにびまん性すりガラス様陰影を呈する例は、ごく少数の報告はあるものの⁹⁾¹⁰⁾、続発性肺悪性リンパ腫ではきわめてまれで、画像診断上、細菌性肺炎、薬剤性肺炎、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、急性間質性肺炎等との鑑別を要した。TBLBによる組織所見をふまえ、本症例のすりガラス様陰影の主体は肺胞腔への腫瘍細胞の増殖ではなく、腫瘍細胞が間質へびまん性に浸潤したのを反映したものであると推察した。本症例のように急性呼吸不全にて発症したすりガラス様陰影を呈し肺浸潤を伴った続発性肺悪性リンパ腫の既報は少なく、貴重な症例と考えられた。

抗菌薬不応性肺炎は、疾患の鑑別のために可能なら気管支鏡検査が一般的に行われる。悪性リンパ腫は検査時にその疾患を想定しない限り、検体処理においてフローサイトメトリーや遺伝子検査等が行われず、診断に至らない場合がある。本症例ではステロイドパルス療法にて

改善後、わずか数日にて病態の再増悪を認めたことから、病勢の強さがうかがえた。BAL 液細胞分画がリンパ球優位でステロイド治療の効果が得られるものの、経過とともに再増悪をきたす症例では、悪性リンパ腫が部分的に治療された状態を考慮し、積極的に鑑別する必要がある。血管内リンパ腫をはじめ、当初は間質性肺炎と診断され、ステロイド治療により一時的に症状が改善したもののその後再燃したり、あるいは増悪と軽快を繰り返した症例が報告されている¹¹⁾¹²⁾。

悪性リンパ腫の診断における PET-CT は、全身検索が必要な病態という面からも、従来最も頻繁に施行されてきた画像検査法の一つである¹³⁾。また、確定診断には病理診断が必須となるため、生検部位を検討するうえでも PET-CT や Ga シンチグラフィーなどを用いた病変の局在把握とそれに引き続く生検は、ためらうことなく手際よく行う必要がある。本症例では、PET-CT にて皮膚病変を検知でき、同部位の生検によって侵襲的な検査を施すことなく診断を得ることができた。

今回我々は、びまん性すりガラス様陰影を呈し、急性呼吸不全にて発症した続発性肺悪性リンパ腫の 1 例を経験した。急性経過で呼吸不全を伴うびまん性すりガラス様陰影を呈する例では、まれではあるが悪性リンパ腫も鑑別に入れて診療を進める必要があると思われた。

本論文の要旨は、第 121 回日本結核病学会東海地方学会、103 回日本呼吸器学会東海地方学会（2013 年 6 月、名古屋）において発表した。

謝辞：本症例の診断に際してご協力いただいた、岐阜県立多治見病院病理 渡辺和子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) Parissis H. Forty years literature review of primary lung lymphoma. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 23.
- 2) Cadranel J, et al. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J* 2002; 20: 750-62.
- 3) 太田 聡, 他. 肺リンパ腫—肺リンパ増殖性疾患の病理. *日胸臨* 2007; 66: 181-9.
- 4) Castellino RA, et al. Non-Hodgkin lymphoma: contribution of chest CT in the initial staging evaluation. *Radiology* 1996; 199: 129-32.
- 5) Lewis ER, et al. Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156: 711-4.
- 6) Honda O, et al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 71-4.
- 7) Lee KS, et al. Imaging of pulmonary lymphomas. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 339-45.
- 8) Balikian, et al. Non-Hodgkin lymphoma of the lungs. *Radiology* 1979; 132: 569-76.
- 9) Tokuyasu H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma accompanied by pulmonary involvement with diffuse ground-glass opacity on chest CT: a report of 2 Cases. *Intern Med* 2009; 48: 105-9.
- 10) 佐伯幸子, 他. びまん性スリガラス状陰影を呈した non-Hodgkin lymphoma 肺浸潤の 1 例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 44-7.
- 11) 櫻井綾子, 他. 発熱と呼吸困難にて発症し治療が奏効した血管内リンパ腫の 2 例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 743-9.
- 12) 南須原康行. 他臓器疾患に伴う肺病変 Intravascular lymphomatosis と肺病変. *LUNG* 2006; 82: 22-4.
- 13) Tatsumi M, et al. Direct comparison of FEG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology* 2005; 237: 1038-45.

Abstract

**A case of acute respiratory failure resulting from pulmonary involvement
in secondary malignant lymphoma with diffuse ground-glass opacity**

Daizo Yaguchi, Motoshi Ichikawa, Masato Shizu, Naoto Kobayashi,
Akinobu Matsuura and Daisuke Kobayashi

Department of Respiratory Medicine, Gifu Prefectural Tajimi Hospital

A 65-year-old man presented at a local hospital with exertional dyspnea and fever. He was diagnosed with bacterial pneumonia and hospitalized; however, there was no improvement in his condition, and he was transferred to our hospital for further investigation. Diffuse ground-glass opacity on chest CT scan was observed, accompanied by hypoxemia. Pulse steroid therapy was administered because of a differential white blood cell count with 71% lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid. His respiration improved; however, the symptoms again aggravated. PET-CT revealed FDG accumulation in the spleen and dorsal hypodermis, and a biopsy of subcutaneous nodules confirmed a diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. Here we report a case of secondary malignant pulmonary lymphoma presenting with diffuse ground-glass opacity and acute pulmonary failure because of lung infiltration.