

●症 例

神経線維腫症 I 型に合併した肺 MALT リンパ腫の 1 手術例

本村 文宏^a 田中 明彦^b 山口 圭介^c
伊丹 弘恵^d 秋江 研志^a 深澤雄一郎^d

要旨：症例は 59 歳，男性。4 年前に右肺の巨大気腫性ブラに伴う気胸を発症したがドレナージで保存的に改善した。気腫性肺嚢胞の再評価のために撮影した胸部 CT で右肺中葉に結節影を認め，特徴的な皮疹，家族歴から神経線維腫症 I 型と診断された。肺結節影は術前肺癌を疑っていたが，術後病理で肺 MALT リンパ腫と診断された。神経線維腫症 I 型と MALT リンパ腫の合併は検索しえた限り報告がなく，まれな症例と考えられた。

キーワード：神経線維腫症 I 型，肺 MALT リンパ腫

Neurofibromatosis type 1, Pulmonary MALT lymphoma

緒 言

神経線維腫症 I 型 (neurofibromatosis type 1, von Recklinghausen : NF1) は，皮疹や神経線維腫を主徴とする常染色体優性の遺伝性疾患で，悪性腫瘍が合併する頻度が高いと報告されている^{1)~3)}。MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫は，消化管，呼吸器などの臓器の慢性炎症を基盤とし，後天的に形成された粘膜関連リンパ組織 (MALT) を母地として発生した低悪性度 B 細胞リンパ腫である⁴⁾。

NF1 と肺 MALT 合併例は検索しえた限りではみられず，まれな症例と考え報告する。

症 例

患者：59 歳，男性。

主訴：体動時息切れ。

現病歴：肺気腫，巨大気腫性ブラで経過観察中，2008 年 (55 歳時) に右気胸を発症し胸腔ドレナージが行われ，保存的に改善した。その後経過観察していたが，検診で上部消化管造影検査の異常を指摘された際，患者の低肺

機能が予想されたため，全身麻酔下の手術となる可能性も考慮し胸部 X 線写真を再検したところブラの拡大が認められ，さらに胸部 CT で右中葉に結節影を認めたため，精査目的で入院とした。

喫煙歴：15 本/日×38 年 (Brinkman index = 570 本・年)。

職業：ホテルのパティシエ。

家族歴：父，兄，長男が NF1 と診断された。母が肺癌。

入院時現症：皮膚には café-au-lait 斑が散在し，左前腕，右上腕に皮膚の神経線維腫と考えられる小隆起を認めた。呼吸音は右胸部で減弱していた。

血液検査では CEA が 6.4 ng/ml と軽度上昇し (表 1)，胸部 X 線写真では右肺のほとんどが巨大なブラで占拠されていた (図 1A)。胸部 CT では右巨大気腫性ブラおよび肺気腫のほか，右中葉に，2008 年気胸を発症しドレナージしたときには認められなかった 29×18 mm の結節影を認め (図 1B)，FDG-PET で同結節は SUVmax 5.3 と集積を認めた。術前診断として肺癌を疑い，巨大気腫性ブラの切除とあわせ右中葉切除術を行った。術後病理では，結節は単調な小型～中型のリンパ球が massive に浸潤しており，リンパ上皮性病変 (lymphoepithelial lesion) がみられた。免疫組織学的に，CD3 (-)，CD20 (+)，bcl-2 (+)，CD10 (-)，CyclinD1 (-) で B 細胞性であり，肺 MALT リンパ腫と診断した (図 2)。摘出された肺門リンパ節に転移やリンパ腫の浸潤はなく，骨髓組織にも異常はないため，臨床病期 IE と判断した。上部消化管内視鏡検査では胃に過形成性ポリープを認めた。

連絡先：本村 文宏

〒060-8604 北海道札幌市中央区北 11 条西 13-1-1

^a 市立札幌病院呼吸器内科

^b 同 呼吸器外科

^c 同 血液内科

^d 同 病理診断科

(E-mail: fumihiro.hommura@doc.city.sapporo.jp)

(Received 25 Jul 2014/Accepted 12 Feb 2015)

表1 検査所見

CBC		血清学		呼吸機能	
WBC	6,800/ μ l	CRP	<0.1 mg/dl	VC	2.04 L
RBC	4.74×10^6 / μ l	RF	<20 IU/ml	%VC	61.4%
Hgb	14.8 g/dl	アスペルギルス抗原	陰性	FEV ₁	1.35 L
Hct	43%	クリプトコッカス抗原	陰性	%FEV ₁	54.3%
Plt	264×10^3 / μ l	T-SPOT	陰性	FEV ₁ /FVC	70.8%
生化学		抗核抗体	陰性	%DLco'	61.2%
T-Bil	0.7 mg/dl	SSA 抗体	陰性	%DLco'/VA'	68.5%
γ -GTP	22 U/L	抗サイログロブリン抗体	陰性		
ALP	190 U/L	抗 TPO 抗体	陰性		
AST	21 U/L	内分泌			
ALT	22 U/L	TSH	1.13 ml/ml		
LDH	171 U/L	FT4	1.07 ng/dl		
ChE	221 U/L	腫瘍マーカー			
Alb	3.9 g/dl	CEA	6.4 ng/ml		
TP	6.8 g/dl	CA19-9	6 U/ml		
Na	142 mEq/L	SCC	1.5 ng/ml		
K	4.9 mEq/L	シフラ	1.1 ng/ml		
Cl	109 mEq/L	ProGRP	30.5 pg/ml		
BUN	17 mg/dl	NSE	9.1 ng/ml		
Cr	0.6 mg/dl				
血糖	98 mg/dl				

%DLCO', %DLCO'/VA'は1回呼吸法での値.

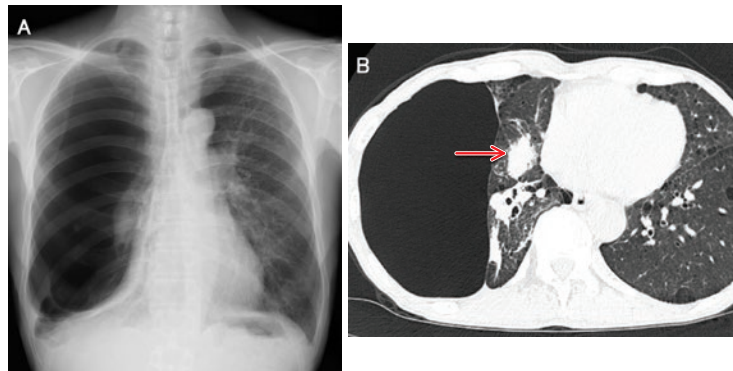


図1 (A) 胸部X線写真. 右肺に巨大気腫性ブラを認める. (B) 胸部CT. 右肺中葉に29×18 mmの結節影を認める(矢印).

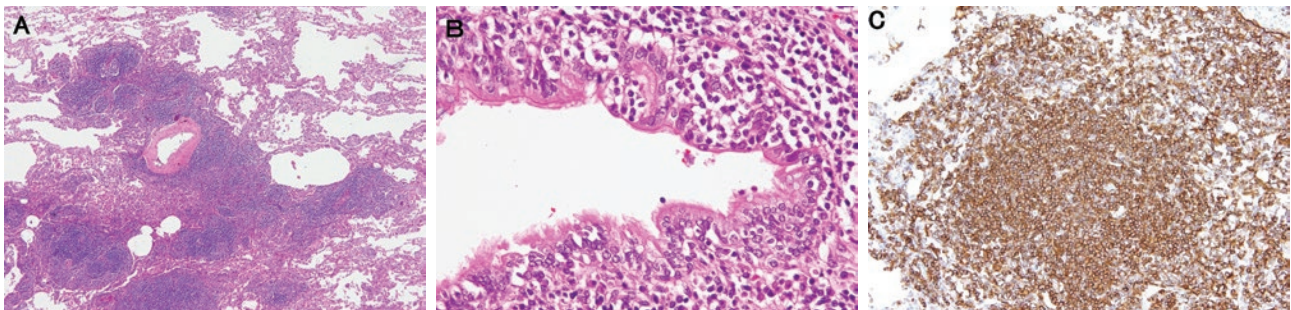


図2 (A) 手術で摘出した右肺中葉. 肥厚した肺胞壁に単調な小型～中型のリンパ球が増殖している [hematoxylin-eosin (HE) 染色, $\times 4$]. (B) 単調な小型～中型のリンパ球が気管支上皮内に浸潤し, lymphoepithelial lesionを形成している (HE 染色, $\times 40$). (C) リンパ球はCD20に陽性でB細胞性である (免疫染色, $\times 20$).

考 察

本症例は、café-au-lait 斑、複数の神経線維腫、家族歴から National Institutes of Health の診断基準を満たし、NF1 と診断した¹⁾。また本症例では巨大気腫性ブラを合併しており、胸部X線写真ではブラ以外の肺内の評価が困難であった。右肺中葉の結節については喫煙歴、CEA 高値、画像所見、日本人 NF1 患者と肺癌の合併例を review した文献⁵⁾から術前は肺癌を疑っていた。Sjogren 症候群や橋本病と MALT リンパ腫発症との関連が報告されている⁶⁾が、本症例では自己抗体を含めそれらを疑う所見はなく、また骨髓液では MALT リンパ腫で報告されている t(11;18) の染色体異常⁶⁾を調べたが陰性であった。NF1 に気腫性肺嚢胞を合併した報告は複数あり、NF1 患者の多くに認められる nerve growth factor の serine protease 作用により elastin 分解が促進され肺胞壁が脆弱化し嚢胞化する機序や、末梢気道領域に多く存在し NF1 における神経線維腫増殖に関与している mast cell から放出されたヘパリンや protease により、肺胞壁破壊が促進されるとの報告がある⁵⁾。ブラとリンパ腫との関連に関して、永廣らは肺 MALT リンパ腫と肺嚢胞の合併例を報告し、リンパ腫が気道に浸潤しチェックバルブ機構によって末梢に肺嚢胞が生じたことを考察している⁷⁾。本症例では、4年前の気胸発症時の胸部CTと術前のCTを比較したが、MALT リンパ腫のある右中葉で気腫の進行は明らかでなく、手術摘出肺の病理でも、気腫は上葉や中葉のリンパ腫がないところでも同様で、リンパ腫の周囲に破壊・拡張した気管支の所見はなく、ブラとリンパ腫の因果関係は否定的と考えた。

NF1 の原因遺伝子は 17 番染色体長腕 (17q11.2) に位置し、その生成産物は neurofibromin と呼ばれ、Ras 蛋白の機能を制御し癌抑制作用を有すると考えられている²⁾⁽⁸⁾。NF1 患者に合併する腫瘍とその頻度は、皮膚神経線維腫 40~60%、悪性末梢神経鞘腫瘍 8~13%、視神経膠腫 15~20%、悪性神経膠腫 0.8%、白血病<1% (若年性骨髄単球性白血病は 200~500 倍のリスク)、褐色細胞腫 0.1~13%、横紋筋肉腫 1~6%、gastrointestinal stromal tumor 5~30%、50 歳未満の乳癌 8.4%と報告されている²⁾。Seminog らは、6,739 名の NF1 患者の population-based study を行い、神経系の悪性腫瘍を除いても、NF1 患者が悪性腫瘍を生じるリスクは 2.7 倍で、肺癌が 3.0 倍、非ホジキンリンパ腫が 3.3 倍などリスクの上昇がみられたことを初めて報告したと述べている⁹⁾。

NF1 と悪性リンパ腫の合併については、小児の NF1 患者では population-based の疫学研究で、非ホジキンリンパ腫の相対危険度が 10 倍と報告されている¹⁰⁾。Lueangarun らは自験例を含め両者の合併例計 27 例を review し、

年齢の median は 9.4 歳、すべて非ホジキンリンパ腫で、8 例が B 細胞性と報告しているが、MALT リンパ腫についての報告はない¹¹⁾。MALT リンパ腫は我が国では悪性リンパ腫の 7~8% を占め、発生臓器は胃が最多であるが、肺に発生した肺原発 MALT リンパ腫は 9.5% を占めるとの報告がある¹²⁾。NF1 に MALT リンパ腫が報告されていないのは、悪性リンパ腫全体に占める肺原発 MALT リンパ腫の頻度が 1% 未満であることから頻度の問題と推測した。

NF1 と肺 MALT リンパ腫の合併の機序に関して、NF1 の産生する neurofibromin が制御する Ras 蛋白の機能異常と MALT リンパ腫の発症に因果関係があるとする報告は検索しえた限りではなく、二つが独立して偶然に発症した可能性も考えられる³⁾。両者の因果関係を示唆する知見として、NF1 を変異させたマウス脳腫瘍および NF1 患者の脳腫瘍での mTOR 経路の活性化の報告があり¹³⁾、NF1 に伴う腫瘍発生には、Ras 蛋白の下流にある phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)-AKT-mTOR 経路が活性化して細胞増殖が亢進する機序が考えられている²⁾⁽⁸⁾。Lasmar らは、腎移植後に発症した胃 MALT リンパ腫に、*Helicobacter pylori* の除菌療法に加えてアザチオプリン (azathioprine) から mTOR 阻害薬であるシロリムス (sirolimus) に変更したところ、菌の感染は持続していたが、腫瘍は消退していたとの 1 例を報告している¹⁴⁾。また、ミスマッチ修復遺伝子である *MLH1* 遺伝子 (遺伝性非ポリポーシス性大腸癌の原因の一つ) が変異した患者から血族結婚で生まれたホモの変異をもつ子 2 人に、NF1 に加えてそれぞれリンパ腫と白血病がみられたとの報告があり、*MLH1* 遺伝子が mutator (突然変異の誘発因子) となって、その下流にある NF1 と造血に関する別の遺伝子の異常を引き起こしたと考察している¹⁵⁾。さらに、悪性末梢神経鞘腫瘍や視神経膠腫では、NF1 以外に、*TP53* や *CDKN2A* 遺伝子異常がみられたと報告されている³⁾⁽⁸⁾。

以上から、MALT リンパ腫の場合にも Ras 蛋白を介して活性化される mTOR やミスマッチ修復遺伝子の関与¹¹⁾、NF1 に別の遺伝子異常が加わって発生した可能性を考えた。NF1 に合併する悪性腫瘍について、さらなる機序や分子標的の解明が期待される²⁾⁽³⁾⁽⁸⁾。

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) Gutmann DH, et al. The diagnostic evaluation and multi-disciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278: 51-7.
- 2) Lin AL, et al. Advances in the treatment of neurofibromatosis-associated tumors. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 616-24.
- 3) Patil S, et al. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. *Oncologist* 2012; 17: 101-16.
- 4) 塩沢英輔, 他. 節外性濾胞辺縁帯リンパ腫 (MALT リンパ腫). *昭和医会誌* 2007; 67: 51-3.
- 5) 佐藤未来, 他. von Recklinghausen 病に肺癌・胃 gastrointestinal stromal tumor・十二指腸カルチノイドを合併した1剖検例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 798-804.
- 6) Sagaert X, et al. The pathogenesis of MALT lymphomas: where do we stand? *Leukemia* 2007; 21: 389-96.
- 7) 永廣 格, 他. 嚢胞状変化を呈した肺 MALT リンパ腫. *胸部外科* 2010; 63: 332-5.
- 8) Brems H, et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009; 10: 508-15.
- 9) Seminog OO, et al. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer* 2013; 108: 193-8.
- 10) Stiller CA, et al. Neurofibromatosis and childhood leukemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 1994; 70: 969-72.
- 11) Lueangarun S, et al. Diffuse large B cell lymphoma presenting as Horner's syndrome in a patient diagnosed with neurofibromatosis type 1: a case report and review of literature. *J Med Case Reports* 2012; 6: 8-16.
- 12) Thieblemont C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000; 95: 802-6.
- 13) Dasgupta M, et al. Proteomic analysis reveals hyperactivation of the mammalian target of rapamycin pathway in neurofibromatosis 1-associated human and mouse brain tumors. *Cancer Res* 2005; 65: 2755-60.
- 14) Lasmar EP, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastric lymphoma regression in a renal transplant patient after conversion of the immunosuppression to sirolimus; a case report. *Transplant Proc* 2009; 41: 959-61.
- 15) Ricciardone MD, et al. Human MLH1 deficiency predisposes to hematological malignancy and neurofibromatosis type 1. *Cancer Res* 1999; 59: 290-3.

Abstract

A surgically treated case of neurofibromatosis type 1 associated with pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

Fumihiro Hommura^a, Akihiko Tanaka^b, Keisuke Yamaguchi^c, Hiroe Itami^d, Kenji Akie^a and Yuichiro Fukasawa^d

^aDepartment of Respiratory Medicine, Sapporo City General Hospital

^bDepartment of Respiratory Surgery, Sapporo City General Hospital

^cDepartment of Hematology, Sapporo City General Hospital

^dDepartment of Diagnostic Pathology, Sapporo City General Hospital

A 59-year-old man had pneumothorax associated with giant emphysematous bullae in his right lung 4 years ago, and his pneumothorax improved after conservative treatment with a chest tube. A nodule was found in his right middle lung lobe by chest CT scanning during re-evaluation of the bullae. Neurofibromatosis type 1 (NF1) was also diagnosed based on a characteristic skin rash and his family history. Although we suspected the nodule of being lung cancer prior to surgery, surgical pathology specimens revealed mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Pulmonary MALT lymphoma associated with NF1 has never been reported, and we considered this to be a rare case.