

●症 例

Sjögren 症候群に合併した気管支原発 MALT リンパ腫の 1 例

鈴木 雅文 原 健一郎 内田 恵
山口 彩 山口 公一 前野 敏孝

要旨：症例は 43 歳，女性。8 年前より手指の冷感，レイノー現象が出現。1 ヶ月前より持続する労作時息切れと喘鳴を主訴に当院紹介となった。胸部造影 CT で両側多発肺嚢胞，両側下葉背側の網状影，左主気管支内に腫瘤性病変を認めた。経気管支鏡的生検により MALT リンパ腫と診断した。病変は気管支に局限しており，左主気管支管状切除術を施行した。術後病理所見も MALT リンパ腫であった。また諸検査より Sjögren 症候群も合併していた。気管支原発リンパ腫は非常にまれな疾患であり，貴重な症例と考えられ，報告する。

キーワード：Sjögren 症候群，MALT リンパ腫，気管支腫瘍

Sjögren's syndrome, MALT lymphoma, Bronchial tumor

緒 言

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫は，二次リンパ濾胞の marginal zone の B リンパ球が腫瘍化した低悪性度のリンパ腫であり，1983 年に Isaacson らによって提唱された¹⁾。非ホジキンリンパ腫の 7.6% を占め，胃に多く発生し，そのほか肺，甲状腺，唾液腺，涙腺など多様な節外性臓器に発生する。しかし，気管・気管支内に発生することはまれとされている。今回我々は，Sjögren 症候群 (SS) に合併した気管支原発 MALT リンパ腫の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：43 歳，女性。

主訴：労作時息切れ，喘鳴。

既往歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴，飲酒歴：なし。

家族歴：姉が膠原病（詳細は不明）。

現病歴：8 年前より手指の冷感，レイノー現象が出現。1 ヶ月前より持続する労作時息切れと喘鳴を主訴に当院紹介となった。

来院時現症：身長 154.0 cm，体重 44.8 kg，体温 36.6℃，

血圧 112/64 mmHg，脈拍 82/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)，胸部聴診にて，右下肺背側でわずかに fine crackles を聴取し，左胸部では全体的に呼吸音の減弱を認めた。そのほか，レイノー現象は認めたが皮疹や皮膚硬化はなし，表在リンパ節は触知せず，神経学的な異常所見も認めなかった。多数の齲歯を認めた。

来院時検査所見：C 反応性蛋白 (CRP) 0.14 mg/dl，SP-D 176 ng/ml と軽度の上昇を認めた。抗核抗体は 320 倍で，抗 CCP 抗体，抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体が陽性であった。KL-6 は 372 U/ml と上昇はなかった。また，サクソン試験，シルマー試験およびフルオレセイン試験でいずれも陽性所見を認めた。1999 年の厚生労働省研究班の改訂診断基準より，SS と診断した。

来院時胸部単純 X 線 (図 1)：左肺は全体にやや膨張し肺野の透過性が亢進していた。

胸腹部造影 CT (図 2)：両肺に大小不同の多発嚢胞を認めた。両肺下葉胸膜下には右側優位に軽度の網状影を認めた。さらに，左主気管支に背側より内腔へ突出する 19 mm 大の結節を認めた。

PET-CT：左主気管支の結節に maximum standardized uptake value (SUVmax) 7.9 の集積を認めた。そのほかの部位に異常集積は認めなかった。

来院後経過：胸部 X 線写真で，左肺が全体にやや膨張してチェックバルブの状態になっていると考えられたため，可及的早期に気管支腫瘍に対して手術を行う方針とし，術前の組織診断目的に気管支鏡検査を施行した。

気管支鏡検査所見 (図 3)：左主気管支に気管支内腔を

連絡先：鈴木 雅文

〒370-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

群馬大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科

(E-mail: masafumi.suzuki1229@gmail.com)

(Received 25 Dec 2015/Accepted 16 Mar 2016)



図1 胸部単純 X 線写真. 左肺は全体にやや膨張し肺野の透過性が亢進している.



図3 気管支鏡検査所見. 左主気管支に気管支内腔を閉塞するように、血管増生を伴う表面平滑な粘膜下腫瘍を認める.

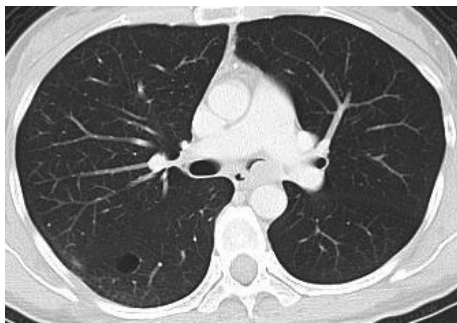


図2 胸腹部造影 CT. 両肺に大小不同の多発嚢胞を認める. 両肺下葉胸膜下には右側優位に軽度の網状影を認める. さらに、左主気管支に背側より内腔へ突出する 19 mm 大の結節を認める.

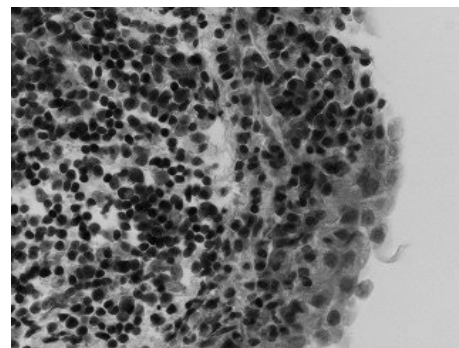


図4 Hematoxylin-eosin (HE) 染色 (×40). 上皮下にリンパ球様細胞が密に浸潤し、形質細胞や好中球、好酸球の浸潤も伴っている. リンパ球様細胞は、軽度に核不整があり、両染色の狭い細胞質を有しており、形質細胞への分化が示唆される. このような細胞がびまん性に線毛上皮内へ浸潤していたことから、lymphoepithelial lesion (LEL) と考えられる.

閉塞するように、血管増生を伴う表面平滑な粘膜下腫瘍を認めた.

経気管支生検病理組織所見 (図4): 上皮下にリンパ球様細胞が密に浸潤し、形質細胞や好中球、好酸球の浸潤も伴っていた. リンパ球様細胞は、軽度に核不整があり、両染色の狭い細胞質を有しており、形質細胞への分化が示唆された. このような細胞がびまん性に線毛上皮内へ浸潤していたことから、lymphoepithelial lesion (LEL) と考えられた. 免疫染色では、CD5 陰性、CD20 陽性で、免疫グロブリン軽鎖は κ 優位であった.

以上より、MALTリンパ腫と診断した. ほかに転移を示唆する所見を認めなかったため、治療目的で左主気管支管状切除術を施行した. 併せて肺実質病変の診断目的に、胸腔鏡下肺部分切除術も施行した.

摘出標本所見: 気管支内腔に突出する表面平滑な無茎性ポリープ状腫瘍であった. 断面は淡褐色、均一な充実性で気管支壁を貫いて发育していた.

病理組織学的所見: 形質細胞への分化を示す異型リン

パ球がびまん性に増殖し、LELも認めた. 不整形の胚中心を有する不明瞭なリンパ濾胞の形成も伴っていた. 免疫染色でも経気管支生検標本と同様の所見であった. なお、切除断端は陽性の疑いがあった. また、肺部分切除検体で、肺実質は細胞性細気管支炎が主体で、軽度の間質性炎症がみられ、自己免疫疾患の肺病変に矛盾しない所見であった. また、多発肺嚢胞も細気管支狭窄によるチェックバルブ機構が関与したものと考え、SSによる病変と判断した.

術後経過: 術後の経過は良好で、術後7日目に退院した. その後、切除断端陽性であったことから、追加の治療を検討し、骨髄生検も施行したところ陰性でstage Iと考えられたため、放射線治療を施行した. 以後、再発なく経過観察している. また、SSについては、自覚症状が特になかったため、ヒアルロン酸ナトリウム点眼と口腔

内の清潔指導で経過観察としている。

考 察

本症例は、SSに合併した気管支原発 MALT リンパ腫の1例である。SSに非ホジキンリンパ腫が合併するのは4.3%との報告²⁾や、SSに MALT リンパ腫を合併するのは463例中6例のみ(1.3%)との報告³⁾がある。SSに両肺多発結節と多発気管支ポリープを合併した MALT リンパ腫などの報告はあるが⁴⁾、本症例のように、気管支原発 MALT リンパ腫のみを合併した報告は、我々が検索した限りでは認められず、非常にまれである。気管支病変を伴う肺 MALT リンパ腫の症例報告は多数認められているが、気管支壁に病変が限局した例は少ない。気管内病変を伴う非ホジキンリンパ腫症例でも、47例を検討した Fische らの報告では気管支が原発である症例は7例のみでまれであった⁵⁾。

MALT リンパ腫の原因に関しては、持続的な炎症が関与すると考えられており、*Helicobacter pylori* などの感染症、喫煙歴、SSなどの自己免疫性疾患などが関わっているとされている⁶⁾。本症例では*H. pylori*の感染はなく、MALT リンパ腫の発生にはSSが関わっていたと考えられる。なお、抗CCP抗体も陽性ではあったが、関節リウマチを疑う症状は認めず関節リウマチの診断には至っていない。

診断に関しては、一般に肺原発 MALT リンパ腫の場合、経気管支生検では、得られる組織が小さすぎるため確定診断が得られることは少ないとされている。一方、気管・気管支原発 MALT リンパ腫では20例中15例(75%)が経気管支生検により診断されている⁷⁾。腫瘍細胞は免疫組織化学的にCD20陽性、CD22陽性、CD5陰性、CD10陰性となり、免疫グロブリンはIgMを発現することが多く、また軽鎖のκまたはλの一方のみを発現し単クローン性である。本症例も、経気管支生検で気管支原発 MALT リンパ腫と診断することができた。治療方針を検討するためにも、経気管支生検による診断も試みてよいと考える。

治療としては、胃 MALT リンパ腫では*H. pylori*の抗原刺激により発症し、除菌療法にて75%が消失するとされており⁸⁾、直腸 MALT リンパ腫でも除菌療法の効果が報告されているが、それ以外の MALT リンパ腫では除菌療法の効果ははっきりしていない。肺原発 MALT リンパ腫では、クラリスロマイシン (clarithromycin) により腫瘍が消失した報告もある⁹⁾。気管・気管支原発 MALT リンパ腫に対する治療に関しては、国際的な標準治療法は確立しておらず、外科的治療、リツキシマブ (rituximab) などの化学療法、放射線治療などが行われており、一般的に予後は良好と考えられている。しかし、

長期的には局所再発や、ごくまれではあるが骨転移、肺内転移などをきたすものも報告されている^{10)~12)}。本症例では気道閉塞症状があり、左主気管支切除術を施行したが切除断端陽性であった。MALT リンパ腫の発生にSSが関わっているとすると、今後、別の部位にも発生する可能性はあると考えられるが、臨床病期I期に対して放射線療法で完全寛解した報告例がある¹³⁾こと、唾液腺 MALT リンパ腫での検討ではあるが、初回治療後の腫瘍残存とその再発率が予後を左右するとの報告¹⁴⁾もあり、若年であることも考慮して、追加治療として局所放射線療法を選択した。現在、腫瘍の再発は認めておらず、今後も引き続き厳重に経過観察をしていく予定である。

本論文の要旨は、第38回日本呼吸器内視鏡学会学術集会(2015年6月、東京)において発表した。

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) Isaacson P, et al. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1983; 52: 1410-6.
- 2) Voulgarelis M, et al. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1765-72.
- 3) Tonami H, et al. Clinical and imaging findings of lymphoma in patients with Sjögren syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 517-24.
- 4) 山田英恵, 他. 両側多発肺結節および気管支内腔に多発ポリープを呈したシェーグレン症候群合併悪性リンパ腫の1例. *気管支学* 2012; 34: 64-70.
- 5) Fische M, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathology* 1995; 26: 529-37.
- 6) Kurtin PJ, et al. Pathologic and clinical features of primary pulmonary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 977-1008.
- 7) 中島義雄, 他. ホルマリン固定気管支組織標本に対するFISH法にて肺 MALT リンパ腫と診断し得た1例. *気管支学* 2012; 34: 26-32.
- 8) 横井豊治, 他. 肺の MALT リンパ腫 (BALT リンパ腫). *病理と臨* 1999; 17: 154-60.
- 9) Ishimatsu Y, et al. Two cases with pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma successfully treated with clarithromycin. *Chest* 2010; 138: 968-72.
- 10) 玉木義雄, 他. 気管原発 MALT リンパ腫の2例. 日

- リンパ網内系会誌 2001; 41: 75.
- 11) 中村栄男, 他. 愛知県がんセンター病院における肺悪性リンパ腫の臨床病理学的検討. 肺癌 1994; 34: 59-68.
- 12) 宮原英生, 他. 原発性気管内悪性リンパ腫の1例. 日呼外会誌 2010; 24: 1060-4.
- 13) 嶋根正樹, 他. 胸部CTにて偶然発見され放射線治療が奏効した気管支原発 MALT リンパ腫の1例. 気管支学 2009; 31: 19-24.
- 14) Anacak Y, et al. Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the salivary glands: a multicenter Rare Cancer Network study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 82: 315-20.

Abstract

A case of bronchial MALT lymphoma with Sjögren's syndrome

Masafumi Suzuki, Kenichiro Hara, Megumi Uchida,
Aya Yamaguchi, Koichi Yamaguchi and Toshitaka Maeno
Department of Allergy and Respiratory Medicine, Gunma University Hospital

A 43-year-old woman had cryesthesia of the fingers and cyanosis, and an antinuclear antibody had been positive for 8 years. She was admitted to our hospital because of dyspnea on exertion and wheezing from 1 month previously. Chest computed tomography showed multiple cysts in both lungs, reticular shadows in the bilateral lower lobes, and a tumor in the left main bronchus. A bronchoscopic examination showed a submucosal tumor, with a smooth surface and proliferation of blood vessels. A biopsy of the tumor was performed, and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma was diagnosed. Video-assisted thoracoscopic surgery was performed to obtain a complete resection, and the pathological diagnosis was the same. The patient was also diagnosed with Sjögren's syndrome. Bronchial MALT lymphoma is extremely rare, and it is important to consider bronchial tumors in patients presenting with wheezing.