

●症 例

アスベスト曝露後に発症した原発性滲出性リンパ腫類似リンパ腫の1例

穴澤 梨江^{a,b} 河野 正和^b 酒井 俊彦^b 塩野さおり^c 戸島 洋一^b

要旨：症例は76歳の男性。建築現場の作業でアスベスト曝露歴があった。経過観察中に胸水増加を認め、胸水および胸腔鏡検査の結果から腫瘤形成を伴わず胸水・胸膜に局限したびまん性大細胞型B細胞悪性リンパ腫と判明した。免疫染色でHHV-8は陰性だった。体液腔のみで増殖する原発性滲出性リンパ腫(PEL)に類似するが、免疫不全を伴わずHHV-8陰性の症例は原発性滲出性リンパ腫類似リンパ腫(PEL-LL)と解釈されている。本症例はPEL-LLに該当し、アスベストによる慢性胸膜炎が悪性リンパ腫の発症に影響を与えたと考えられる。

キーワード：アスベスト, 胸水, 原発性滲出性リンパ腫類似リンパ腫

Asbestos, Pleural effusion, Primary effusion lymphoma-like lymphoma

緒 言

悪性リンパ腫のなかで、原発性滲出性リンパ腫(primary effusion lymphoma: PEL)は明らかな腫瘤形成を認めず体液腔のみで増殖するまれな疾患である。近年、PELに類似するがhuman herpes virus-8 (HHV-8)は陰性で、予後良好な症例が日本を中心に報告されるようになった。これらは原発性滲出性リンパ腫類似リンパ腫(PEL-like lymphoma: PEL-LL)と解釈されるようになり、hepatitis C virus (HCV)感染や体液過剰状態との関連が指摘されているが発症機序は明らかになっていない。今回、我々が経験した症例はHCV感染などの既往はなく、アスベスト曝露による慢性胸膜炎を呈していた。慢性炎症はリンパ腫発症の原因の一つであり、本症例においてはアスベスト曝露がリンパ腫の発症に何らかの影響を与えたと考えられた。これまでアスベスト曝露と悪性リンパ腫の発症に関しては明らかな関連性は示されておらず、今後の症例蓄積の必要性を考慮すると本症例は貴重である。

症 例

患者：76歳、男性。

主訴：胸部異常陰影精査。

既往歴：高血圧症。

喫煙歴：20～60歳まで1日20本。

家族歴：結核罹患患者なし。

職歴：20～65歳まで建築現場勤務、一般家庭や鉄筋ビルで間仕切りを扱い、アスベストの間接曝露があった。

現病歴：2013年10月に前医にて両側胸水を指摘されたが経過観察となった。2014年2月に当科へ紹介となり、単純CTは前医の所見と著変なかったため良性石綿胸水が疑われ経過観察となった。2015年1月の定期受診時に単純CTで右胸水の増加を認めた。胸腔穿刺を行い胸水細胞診がclass Vであったため精査目的に入院となった。

入院時現症：体温36.9℃、血圧132/78 mmHg、脈拍60回/min(整)、呼吸数16回/min、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)96%(室内気)、右肺野の呼吸音は低下しており背側でcoarse cracklesを聴取した。

検査所見(表1)：血液検査ではLDH、C反応性蛋白(CRP)の軽度上昇を認めるのみで腫瘍マーカーは可溶性インターロイキン2(IL2)レセプターを含めすべて基準値内であった。胸水検査を再度行ったところ、性状は黄色混濁、リンパ球優位(92%)の白血球増多があり、ヒアルロン酸32,300 ng/ml、アデノシンデアミナーゼ(adenosine deaminase: ADA)53.3 IU/Lであった。細胞診でclass Vの異型細胞が認められた。

胸部単純X線写真(図1)：右側胸水と左右の胸膜肥厚を認めた。

連絡先：穴澤 梨江

〒260-0856 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1

^a千葉大学医学部附属病院呼吸器内科

^b東京労災病院呼吸器内科

^c同 病理科

(E-mail: mossicap6@hotmail.com)

(Received 31 Jan 2016/Accepted 12 May 2016)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Ferritin	196.2 ng/ml	Pleural effusion			
WBC	6,300/ μ l	Na	140 mEq/L	pH	6.91		
Neut	62.5%	K	4.1 mEq/L	TP	4.8 g/dl		
Lym	30.0%	Cl	103 mEq/L	LDH	4,852 U/L		
Mon	6.2%	Serology		Hyaluronic acid	32,300 ng/ml		
Eos	0.8%			ADA	53.3 IU/L		
Bas	0.5%			CEA	1.2 ng/ml		
RBC	455×10^4 / μ l			CEA	2.6 ng/ml		
Hb	14.3 g/dl			CYFRA	1.3 ng/ml		
Ht	42.8%			sIL-2R	508 U/ml		
Plt	24.2×10^4 / μ l			HBs-Ag	0 IU/ml		
Biochemistry				HCV-Ab	negative	CEA	1.2 ng/ml
				TP	7.9 g/dl	CYFRA	<1.0 ng/ml
				Alb	4.0 g/dl	WBC	620/ μ l
		AST	26 U/L	Neut	8%		
		ALT	23 U/L	Lym	92%		
		LDH	228 U/L	Cytology	class V		
		BUN	15 mg/dl				
		Cr	0.82 mg/dl	Coagulation			
		PT	101%				
		APTT	28.6 s				



図 1 胸部単純 X 線写真。右側胸水と左右の胸膜肥厚を認めた。

胸部単純 CT (図 2) : (2014 年 2 月) 石灰化を伴う胸膜プラーク, びまん性胸膜肥厚, 円形無気肺, 右側胸水貯留を認めた。(2015 年 1 月) 基本的に前回と変化はないが, 右側胸水が増加していた。

Positron emission tomography (PET) : 円形無気肺に maximum standardized uptake value (SUVmax) 2 程度の集積があったが, 胸膜や胸水への明らかな集積は認めなかった。

臨床経過 : 入院後局所麻酔下胸腔鏡検査を施行した。右胸腔内に淡血性の胸水が貯留し, 胸膜全体は滑らかで胸膜プラークを認めるものの明らかな腫瘍性病変は認めなかった。右下葉背側に一部壁側胸膜表面が不整な箇所が存在し, 同部位から生検を行った。胸膜の病理組織所

見では検体の大部分が壊死組織で少数の大型異型細胞を認めるのみであったが, 免疫染色では白血球共通抗原 (leukocyte common antigen : LCA) 陽性の細胞が多数描出され TTF-1, Napsin A, カルレチニン (calretinin) はすべて陰性だった (図 3)。胸水セルブロックでは hematoxylin-eosin (HE) 染色で異型大型核を有する類円形細胞が多数認められた。免疫染色では B リンパ球を示す CD20, Epstein-Barr virus (EBV) 感染細胞の核に陽性となる EBER, 感染 B リンパ球の不死化に中心的な役割を果たす必須蛋白を標的とする EBNA2 が陽性で, HHV-8 は陰性であった (図 4)。以上より EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞悪性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) と診断した。診断後は化学療法による治療が必要と判断し専門病院へ紹介した。

考 察

PEL は腫瘍形成がみられず体液腔内だけに病変が局限し, HHV-8 の感染を認めると定義されている¹⁾。Human immunodeficiency virus (HIV) 感染者や免疫抑制状態にある若年~中年の患者に多い。一方 HHV-8 の有病率が高い地中海地方では HIV 陰性の高齢者でも発症する²⁾。近年, 国内を中心に HHV-8 陰性で PEL と類似した臨床像を持つリンパ腫が報告されており, PEL-LL と認識されるようになった³⁾。高齢発症で, 免疫状態は正常なことがほとんどである。Alexanian らの報告では約 26% の患者が HCV 抗体陽性で, 50% 以上は肝硬変や心疾患による体液過剰状態にある⁴⁾。組織学的には中型か

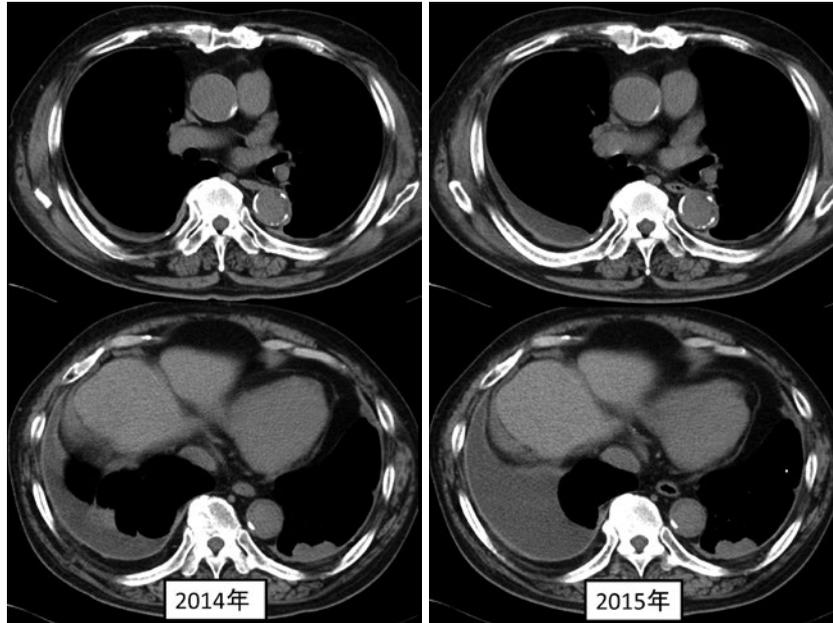


図2 胸部単純CT. 2014年には石灰化を伴う胸膜プラーク, 両側のびまん性胸膜肥厚, 円形無気肺, 右側胸水貯留を認めた. 2015年は基本的に変化がないが, 右側胸水がやや増加していた.

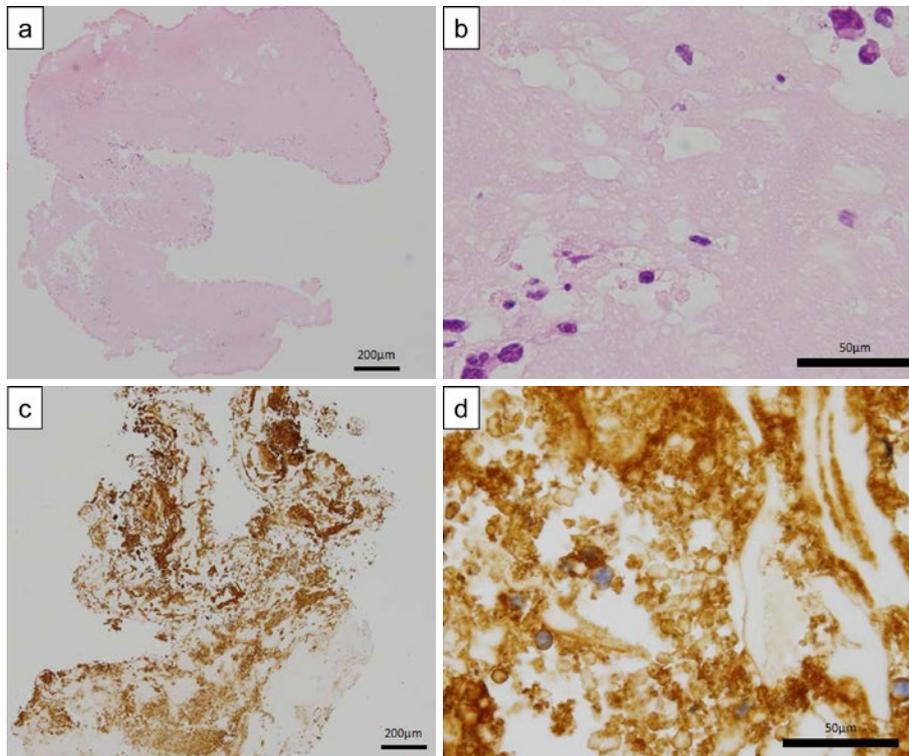


図3 組織所見1. 胸膜生検. (a, b) Hematoxylin-eosin (HE) 染色. 大部分が壊死組織でごく少数の viable な細胞の核を微小な青点として認めた. 強拡大 (b) にて核縁不整でN/C比の高い異型変性細胞を少数散見した. (c, d) 抗LCA抗体免疫染色. リンパ球を褐色に染めており, 壊死組織が陽性反応を示した. 強拡大 (d) では壊死に陥った細胞の輪郭が描出され, 壊死組織は多量のリンパ球組織であることがわかった. a, c: $\times 40$. b, d: $\times 400$.

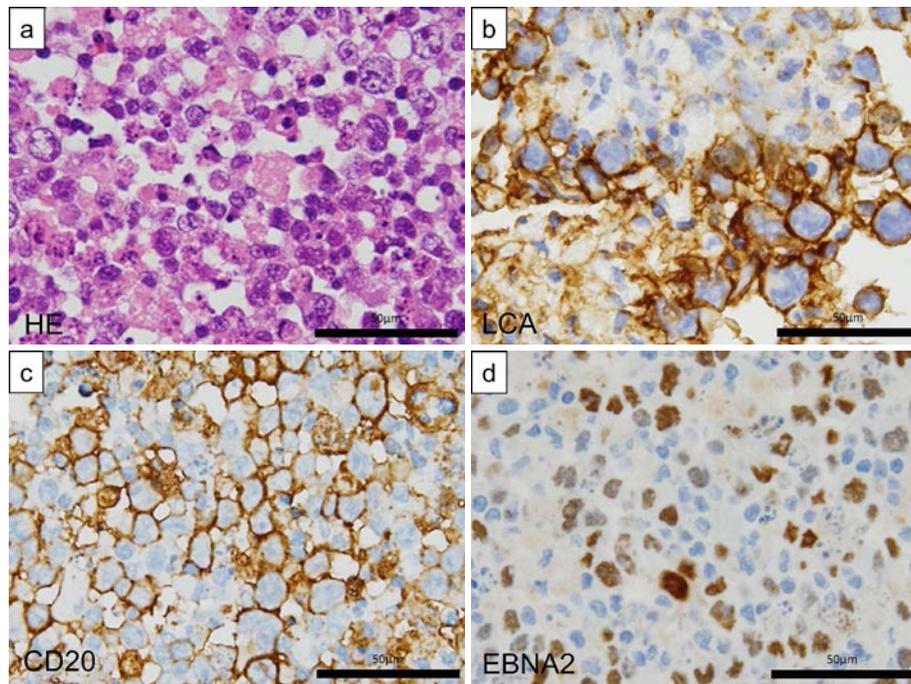


図4 組織所見2. 胸水セルブロック. (a) HE染色で核小体の目立つ異型大型核を有する類円形細胞を多数認めた. (b, c) 抗LCA抗体 (b), 抗CD20抗体 (c) 免疫染色のいずれも大型異型細胞の細胞膜が陽性を示した. (d) EBNA2は大型異型細胞の核が陽性を示した. すべて: $\times 500$.

ら大型の細胞で, CD19, CD20, CD22, CD79aに陽性を示すことが多い. 約30%の患者でEBV感染があり, *c-myc* 遺伝子の転座は認めない⁵⁾⁶⁾. 予後はPELに比べて良好で, 穿刺排液やステロイド投与のみでの改善例も報告されている. 化学療法は (R) CHOP [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)] 療法が多く約80%の患者で完全または部分寛解が得られる²⁾⁶⁾.

本症例は免疫抑制状態にない高齢者で, 病変は体液腔に局限し病理学的にはDLBCLの診断で免疫染色の結果よりHHV-8陰性, EBV陽性であることからPEL-LLと診断した. PEL-LLの発症機序は明らかではないが, HCVがB細胞に感染しリンパ球の増殖異常を引き起こすことは報告されており⁷⁾, HCV感染が癌化に関与している可能性は高い. 他に炎症性のものではなく肝硬変や心不全などによる液体貯留そのものによりリンパ腫が発症するという考え方もある⁴⁾. 本症例においては上記のような疾患は認めておらず, アスベスト曝露による胸腔内の慢性炎症がリンパ腫の発症に関与している可能性が考えられた.

胸腔内に発生するリンパ腫のなかで膿胸関連リンパ腫 (pyothorax-associated lymphoma: PAL) はEBVとの関連が指摘されている⁸⁾. 膿胸などの慢性炎症により胸腔内が免疫不全状態になることや, 肥厚した胸膜がT細

胞の攻撃を防御することでEBVに感染したB細胞が増加し腫瘍化すると考えられている⁹⁾. PALはWHO分類で慢性炎症関連DLBCLと分類されており, 橋本病に関連した悪性リンパ腫や*Helicobacter pylori*感染によるMALTリンパ腫も同様である⁸⁾. 本症例ではアスベスト関連胸膜炎から胸腔内が慢性炎症状態となり, 局所的な免疫抑制状態になったためEBV感染B細胞が腫瘍化し, 胸腔内に局限したリンパ腫を発症したと考えられる. 病理学的に石綿小体や石綿繊維の証明はできていないが, 職業歴や画像所見から臨床的にアスベスト曝露があったといえるだろう.

アスベスト曝露と悪性リンパ腫の因果関係は明らかになっていないが, Giardinoらは結核性胸膜炎などの既往はなくアスベスト曝露がある患者に胸膜原発悪性リンパ腫が発症した例を報告している¹⁰⁾. また国内からもアスベスト曝露後に発症したPEL-LLが報告されている¹¹⁾. まだ症例数が少なく機序もわかっていないが, 本症例と上記2例の共通点が多い. アスベスト曝露により発生する悪性疾患は肺癌と胸膜中皮腫が一般的であるが, 悪性リンパ腫もアスベスト曝露の合併症となる可能性があり, さらなる症例蓄積が必要である.

謝辞: 本症例の診断においてご尽力いただきました, がん研有明病院病理科 坂田征士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) Said J, et al. Primary effusion lymphoma. In: Swerdlow SH, et al, ed. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press. 2008; 260-1.
- 2) Yoonjung Kim, et al. Current concepts in primary effusion lymphoma and other effusion-based lymphoma. Korean J Pathol 2014; 48: 81-90.
- 3) Ichinohasama R, et al. Herpes virus type 8-negative primary effusion lymphoma associated with PAX-5 gene arrangement and hepatitis C virus: a case report and review of the literature. Am J Surg Pathol 1998; 22: 1528-37.
- 4) Alexanian S, et al. KSHV/HHV8-negative effusion-based lymphoma, a distinct entity associated with fluid overload states. Am J Surg Pathol 2013; 37: 241-9.
- 5) William W, et al. Human herpes virus 8-unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma. Report of a rare case and review of 54 cases in the literature. Am J Clin Pathol 2013; 140: 258-73.
- 6) Carbone A, et al. PEL and HHV8-unrelated effusion lymphomas. Classification and diagnosis. Cancer 2008; 114: 225-7.
- 7) Tasleem S, et al. Hepatitis C associated B-cell Non-Hodgkin lymphoma: Clinical features and the role of antiviral therapy. J Clin Transl Hepatol 2015; 3: 134-9.
- 8) Aozasa K. Pyothorax-associated Lymphoma. J Clin Exp Hematopathol 2006; 46: 5-10.
- 9) 深山正久. Epstein-Barr virus と膿胸関連リンパ腫. 病理と臨 1995; 13: 1103-9.
- 10) Giardino A, et al. Primary pleural lymphoma without associated pyothorax. J Clin Oncol 2011; 29: 413-5.
- 11) Hara N, et al. Lymphoproliferative disorder in pleural effusion in a subject with past asbestos exposure. Respir Med Case Rep 2015; 16: 169-71.

Abstract

A case of primary effusion lymphoma-like lymphoma with asbestos exposure

Rie Anazawa^{a,b}, Masakazu Kono^b, Toshihiko Sakai^b, Saori Shiono^c and Hirokazu Tojima^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Chiba University Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo Rosai Hospital

^cDepartment of Pathology, Tokyo Rosai Hospital

This case involves a 76-year-old male patient with a history of asbestos exposure at construction sites. During follow-up for pleural plaques and pleural effusion, the pleural effusion and a thoracoscopic examination resulted in a diagnosis of malignant lymphoma (ML) confined to the pleural effusion/pleura and without mass formation. Of the malignant lymphomas, primary effusion lymphoma (PEL) is a disease that proliferates only in fluid-filled body cavities; however, cases that resemble PEL with no immunodeficiency and that test negative for human herpes virus 8 (HHV-8) have come to be interpreted as PEL-like lymphoma (PEL-LL). The patient in this case had diffuse large B-cell malignant lymphoma confined to the pleural effusion/pleura and was negative for HHV-8; he was therefore diagnosed with PEL-LL. Chronic pleuritis resulting from asbestos may have influenced an onset of ML in this case.