

●症 例

濾胞性リンパ腫と同時に発見され、化学療法後に増悪したサルコイドーシスの1例

北岡 有香^a 森島 祐子^a 吉田 和史^a
 坂下 信悟^b 千葉 滋^c 檜澤 伸之^a

要旨：35歳女性。頸部リンパ節、縦隔リンパ節、腹腔内リンパ節、鼠径リンパ節腫大と左肺上葉の腫瘤影を認め、鼠径リンパ節生検から濾胞性リンパ腫、肺腫瘍生検からサルコイドーシスと診断した。濾胞性リンパ腫に対してベンダムスチン/リツキシマブ (bendamustine/rituximab) 併用化学療法を施行したところ、肺腫瘍影と左頸部リンパ節など多数のリンパ節が著しく増大した。再度、頸部リンパ節を生検し、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めたことから、サルコイドーシスの増悪と考えた。化学療法終了後無治療で2年が経過し、リンパ節と肺腫瘍影はともに縮小傾向である。

キーワード：濾胞性リンパ腫、サルコイドーシス、化学療法、リツキシマブ

Follicular lymphoma, Sarcoidosis, Chemotherapy, Rituximab

緒 言

サルコイドーシスと悪性リンパ腫は、どちらも全身性リンパ節腫脹がみられる疾患であるが、病像、治療方針、予後などにおいて著しい差異がみられる。サルコイドーシスは、リンパ節のほか肺、眼、皮膚、心臓などの多臓器に類上皮細胞肉芽腫形成がみられる原因不明の全身性疾患であり、その発症には免疫状態の変容が関与している可能性がある。一方、悪性リンパ腫は腫瘍性疾患である。今回我々は、サルコイドーシスと濾胞性リンパ腫とが同時期に診断され、化学療法後にサルコイドーシスの病態が悪化した症例を経験した。我々が検索した限りでは、悪性リンパ腫に対する化学療法前後でサルコイドーシスの病勢を評価した報告は本例が初めてであり、両疾患の病態の関連性を含めて考察する。

症 例

患者：35歳、女性。

主訴：左鼠径リンパ節腫脹、右頬部と右肩の皮疹。

既往歴：てんかん（バルプロ酸内服中）。

喫煙歴：20本/日×14年（20～34歳）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：20XX-1年7月頃より左鼠径リンパ節腫脹、右頬部と右肩に皮疹を自覚し、改善しないため20XX年4月に近医を受診した。全身CTで左肺上葉腫瘤影、頸部・肺門・縦隔・腹部大動脈周囲・骨盤内・鼠径リンパ節の腫大を指摘されたため当院へ紹介となった。

初診時現症：身長156cm、体重54kg、体温36.7℃、血圧123/70mmHg、脈拍88/min・整、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）96%（室内気）、右頬部に爪甲大の紅色浸潤を伴う陥凹癬痕、右肩に米粒大の表面平滑な紅色結節を認め、左鼠径に1cm大のリンパ節を触知した。呼吸音・心音に異常なく、眼科診察ではぶどう膜炎などの異常所見を認めなかった。

初診時検査所見：白血球7,400/μL、C反応性蛋白（CRP）0.03mg/dLと炎症反応は認めず、生化学検査でも異常所見は認めなかった。アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme：ACE）は17.1U/L、可溶性インターロイキン2受容体は340U/mLと正常であり、腫瘍マーカーの上昇もなかった。心電図、24時間ホルター心電図、心臓超音波検査にも異常所見はなかった。

初診時画像検査（図1）：胸部単純X線写真では左上肺野に30mm大の腫瘤影を認め、造影CTでは左肺S¹⁺²に33×24mm大の腫瘤影と左上葉末梢に気管支血管周囲間質の病変を示唆する小葉中心性の結節影の集簇を認めた。頸部・肺門・縦隔・腹部大動脈周囲・骨盤内・鼠径リンパ節も腫大し、同時に施行した¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography（FDG-PET）ではこれら

連絡先：森島 祐子

〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

^a 筑波大学医学医療系呼吸器内科

^b 同 診断病理学

^c 同 血液内科

(E-mail: mk01a231@md.tsukuba.ac.jp)

(Received 12 Jan 2018/Accepted 4 Apr 2018)



図1 初診時画像所見. (A) 胸部造影CTでは、左肺S¹⁺²に33×24mm大の腫瘤影と (B) 両側肺門・縦隔リンパ節腫大を認め、(C) FDG-PETでは、左肺上葉の腫瘤影、頸部リンパ節、縦隔リンパ節、腹腔内リンパ節、鼠径リンパ節などにFDG集積 (肺腫瘍SUVmax 10.6, 左鼠径リンパ節SUVmax 10.3) を認める.

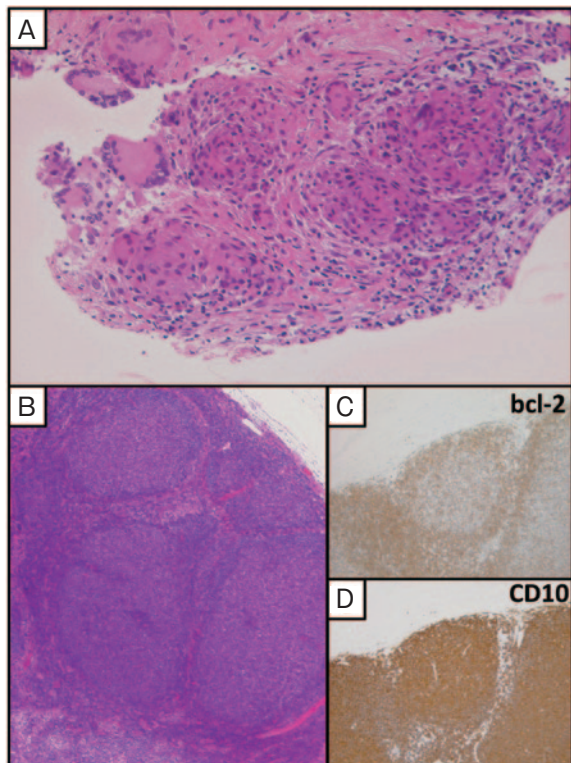


図2 病理組織所見. (A) 左肺S¹⁺²腫瘍. ラングハンス型巨細胞を伴った境界明瞭な結節状の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を多数認める (HE染色, ×200). (B) 左鼠径リンパ節. 多数のリンパ濾胞様の結節が観察される (HE染色, ×40). 細胞表面マーカーの免疫染色では bcl-2 (C) および CD10 (D) が陽性である (×100).

の部位へのFDGの強い集積 [肺腫瘍 maximum standardized uptake value (SUVmax) 10.6, 左鼠径リンパ節SUVmax 10.3] を確認した. 脳MRIでは神経サルコイドーシスを疑う所見は認めなかった.

臨床経過: 当初, 原発性肺癌と悪性リンパ腫の合併を考えたため, 左肺S¹⁺²腫瘍に対して経気管支肺生検を, 左鼠径リンパ節に対してリンパ節生検を施行した. 肺組織のヘマトキシリン・エオジン (hematoxylin-eosin: HE) 染色では, ラングハンス型巨細胞を伴った境界明瞭な結節状の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を多数認め (図2A), 皮膚所見も併せてサルコイドーシスと診断した. なお, 肺組織での抗酸菌染色は陰性であった. 左鼠径リンパ節のHE染色では, 大小のリンパ濾胞様の結節が増生し, centroblastの混在はわずかであり (図2B), 細胞表面マーカーの解析結果 [bcl-2⁺ (図2C), CD10⁺ (図2D)] から濾胞性リンパ腫 (Grade 1) と診断した. ただし, 広範囲にわたって腫大したリンパ節がサルコイドーシスと濾胞性リンパ腫のどちらに起因するかが明確ではなかったため, まず初発進行期濾胞性リンパ腫に準じてベンダムスチン/リツキシマブ (bendamustine/rituximab) 併用化学療法を施行した. なお, 経過中にステロイド薬は併用しなかった. ところが, 化学療法4コース終了後に治療効果判定のために施行したFDG-PETでは, すでにサルコイドーシスの組織像が確認されている左肺腫瘍のほか, 左頸部リンパ節など多数のリンパ節においてサイズの増

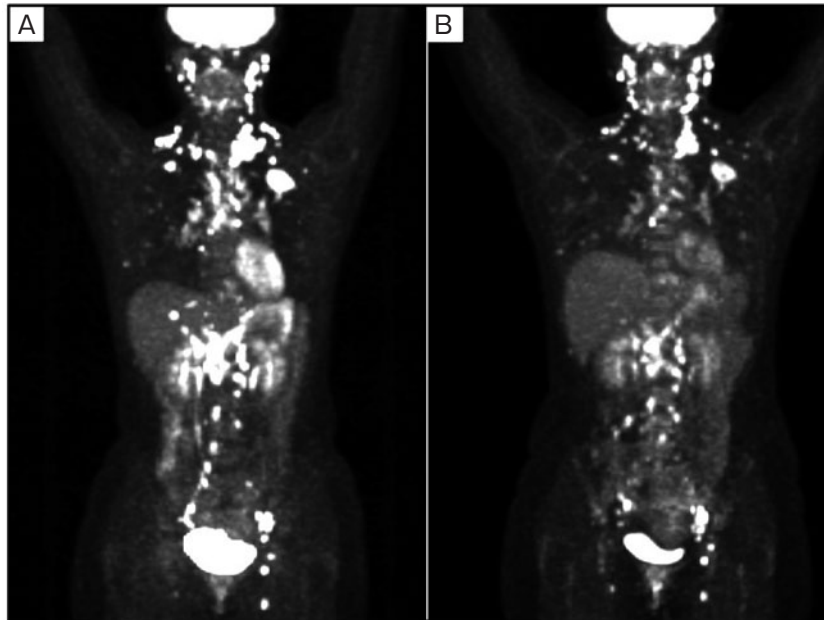


図3 FDG-PET. (A) 化学療法4コース終了直後には、化学療法前と比較して左肺腫瘍や左頸部リンパ節のほか、多数のリンパ節においてサイズの増大と高いFDG集積（肺腫瘍SUVmax 16.9, 左頸部リンパ節SUVmax 38.5）を認めた. (B) 治療終了半年後には、左肺腫瘍や全身リンパ節腫大は軽快した.

大と高いFDG集積（肺腫瘍SUVmax 16.9, 左頸部リンパ節SUVmax 38.5）を認めた（図3A）. そこで、積極的な追加治療が必要かどうか判断するために左頸部リンパ節生検を施行した. リンパ節組織には肺組織と同様に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が存在し、濾胞性リンパ腫を疑う所見は認めなかった. 以上より、化学療法後に増悪した病態はサルコイドーシスによるものと考えた. 濾胞性リンパ腫については、左鼠径リンパ節はすでに摘除してしまっており正確な評価は困難であったが、限局期であると考え、経過観察の方針とした. 化学療法を終了してから2年にわたり無治療で経過観察しているが、全身リンパ節腫大、左肺腫瘍は軽快傾向にある（図3B）. なお、皮膚病変についても、化学療法後に一部増悪したが、ステロイド外用にて軽快した.

考 察

悪性腫瘍患者に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫がみられた場合、サルコイドーシス合併の可能性を考えると同時に、サルコイド様反応の可能性を考慮しなくてはならない. 腫瘍に伴うサルコイド様反応は、癌の4.4%、Hodgkinリンパ腫の13.8%、非Hodgkinリンパ腫の7.3%にみられるとされ、腫瘍由来の抗原に対する過剰な免疫反応が原因とされる¹⁾. したがって、腫瘍近傍の組織や所属リンパ節に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を形成するのが典型的で

ある. 本例では、濾胞性リンパ腫と診断された鼠径リンパ節には非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めず、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた肺組織や頸部リンパ節には濾胞性リンパ腫を示唆する所見はなかった. さらにサルコイドーシスに矛盾しない皮膚所見も認めたことから、濾胞性リンパ腫とサルコイドーシス合併例と診断した.

サルコイドーシスと悪性リンパ腫の合併については、Brinckerが両疾患の病態に関連があることを指摘し、sarcoidosis-lymphoma syndromeという概念を提唱した²⁾. 腫瘍発生の背景として、サルコイドーシスにみられる免疫異常や組織での慢性炎症、治療に使用するステロイドによる免疫調節機能の障害などが推察されている³⁾⁴⁾. その後、サルコイドーシスと悪性リンパ腫の合併頻度についてはさまざまな報告がなされ、それらの系統的レビューおよびメタ解析の結果、サルコイドーシス患者は対照群と比較して悪性リンパ腫全体、Hodgkinリンパ腫、非Hodgkinリンパ腫にそれぞれ1.88倍、2.91倍、1.43倍罹患しやすいことが示された⁵⁾. また最近の検討では、サルコイドーシス患者全体では悪性腫瘍の合併頻度は高くないものの、本例のように胸部外に病変のあるサルコイドーシス患者ではそうでない患者と比較して悪性リンパ腫を含む造血器腫瘍の発生頻度が1.87倍高いことが報告され⁶⁾、興味深い.

一方、悪性リンパ腫が先行してサルコイドーシスが発

症した可能性については解釈が難しい。サルコイドーシスが新規発症したのか、あるいは潜在していたサルコイドーシスがなんらかの要因によって顕性化したのか明確に区別することができないからである。今回、濾胞性リンパ腫に対する治療を行ったにもかかわらず、サルコイドーシス肺病変のほか、左頸部リンパ節など多数のリンパ節においてサイズの増大を認めた。後に行った生検により左頸部リンパ節はサルコイドーシスによると診断されたことから、少なくとも本例では、化学療法後にサルコイドーシスが増悪したと考えられた。もちろん、サルコイドーシスは自然経過で増悪・寛解することが知られ、本例でのサルコイドーシスの病勢変化も濾胞性リンパ腫やそれに対する化学療法とは関連がなかった可能性は否定できない。しかし、悪性リンパ腫が先行しサルコイドーシスを発症した報告⁷⁾や、悪性リンパ腫に対する化学療法後にサルコイドーシスを発症した報告は少数ながら存在する^{8)~11)}。悪性腫瘍はサルコイド様反応と同様に他組織の過剰な免疫応答を誘導し得ること、抗腫瘍薬に反応した腫瘍はさらにその誘導を促す可能性があること、抗腫瘍薬により免疫応答異常が生じること、などを考慮すれば、濾胞性リンパ腫あるいは抗腫瘍薬によってサルコイドーシスの病態が修飾を受けた可能性は十分にあり得る。さらに興味深いことに、近年、難治性サルコイドーシスの治療としてrituximab投与が試みられている一方で¹²⁾、rituximab投与後にサルコイドーシスを発症した例が報告されている¹³⁾¹⁴⁾。サルコイドーシスは、ステロイド薬の減量や中止あるいは内因性ステロイドレベルの変動を契機に病勢が顕性化することが知られているが¹⁵⁾、本例でもrituximabの体内動態の急激な変動がサルコイドーシスの悪化を惹起した可能性もある。

治療方針を考えるうえで、サルコイドーシスと悪性リンパ腫のように臨床表現型が類似している疾患が併存する患者では、慎重かつ正確に病勢を評価することが肝要である。本例では、全身のリンパ節が化学療法後に増大したために、当初は“濾胞性リンパ腫の進行 (progressive disease)”と判定した。しかし、サルコイドーシス肺病変も同時に増悪したことから、再度リンパ節生検を行った。その結果、濾胞性リンパ腫が化学療法に不応なのではなく、サルコイドーシスが増悪したと判断し、不要な化学療法の追加を避けることができた。もちろん、残存リンパ節に濾胞性リンパ腫の病変が混在し、低悪性度であるがゆえに病態の増悪が確認できていない可能性も残されている。今後も注意深く経過観察し、必要に応じて病理学的検索を追加する必要があると考えている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：檜澤 伸之；講演料 (アストラゼネカ)、研究費・助成金 (アステラス製薬、ノ

バルティスファーマ、ファイザー、小野薬品工業)。千葉滋；奨学 (奨励) 寄付 (中外製薬)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev* 1986; 13: 147-56.
- 2) Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986; 54: 467-73.
- 3) Karakantza M, et al. Association between sarcoidosis and lymphoma revisited. *J Clin Pathol* 1996; 49: 208-12.
- 4) Askling J, et al. Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1668-72.
- 5) Bonifazi M, et al. Sarcoidosis and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest* 2015; 147: 778-91.
- 6) Ungprasert P, et al. Risk of malignancy among patients with sarcoidosis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res* 2017; 69: 46-50.
- 7) London J, et al. Sarcoidosis occurring after lymphoma: report of 14 patients and review of the literature. *Medicine* 2014; 93: e121.
- 8) Sanan P, et al. Multiorgan involvement of chemotherapy-induced sarcoidosis mimicking progression of lymphoma on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2017; 42: 702-3.
- 9) Cho H, et al. Occurrence of sarcoidosis after chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 605-7.
- 10) 酒井 瑞, 他. 悪性リンパ腫の化学療法後に発症したサルコイドーシスの1例. *日呼吸会誌* 2010; 48: 774-8.
- 11) Kornacker M, et al. Occurrence of sarcoidosis subsequent to chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: report of two cases. *Ann Hematol* 2002; 81: 103-5.
- 12) Sweiss NJ, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014; 43: 1525-8.
- 13) Galimberti F, et al. Sarcoidosis following successful treatment of pemphigus vulgaris with rituximab: a rituximab-induced reaction further supporting B-cell contribution to sarcoidosis pathogenesis? *Clin Exp Dermatol* 2016; 41: 413-6.
- 14) Pescitelli L, et al. Cutaneous sarcoidosis during rituximab treatment for microscopic polyangiitis: an uncommon adverse effect? *Eur J Dermatol* 2017; 27: 667-8.

- 15) 田中享子, 他. クッシング症候群治療後に発症したサルコイドーシスの1例. 日呼吸会誌 2009 ; 47 : 501-6.

Abstract

Exacerbation of sarcoidosis after chemotherapy for follicular lymphoma: a case report

Yuka Kitaoka^a, Yuko Morishima^a, Kazufumi Yoshida^a,
Shingo Sakashita^b, Shigeru Chiba^c and Nobuyuki Hizawa^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

^bDepartment of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

^cDepartment of Hematology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

A 35-year-old woman was admitted to our hospital complaining of a left cervical mass. Contrast-enhanced computed tomography (CT) showed multiple enlarged lymph nodes in the cervical, mediastinal, hilar, intra-abdominal, and inguinal areas, and a pulmonary mass in the left upper lobe. Biopsy specimens were obtained from the left inguinal lymph nodes and the left pulmonary mass, which confirmed the diagnosis of follicular lymphoma and sarcoidosis, respectively. The patient subsequently underwent bendamustine plus rituximab as a first-line treatment for lymphoma; however, the left pulmonary mass and multiple lymph nodes, including the left cervical lymph nodes, became enlarged. Another biopsy was performed on the left cervical lymph nodes. It revealed a non-caseating epithelioid granuloma, which was suggestive of an exacerbation of sarcoidosis, but not of lymphoma. During a two-year follow-up after the discontinuation of chemotherapy the enlarged lymph nodes and pulmonary mass have started to decrease in size without any treatment.