

## ●症 例

## 乳癌の放射線治療部位に出現した、 肺 mucosa-associated lymphoid tissue リンパ腫の1例

富士盛文夫 阿部静太郎 太田 毅  
影向 晃 牧野 真人 田邊 嘉也

要旨：症例は65歳女性。20XX-8年に右乳癌と診断され、乳房切除術後に化学療法と放射線照射50Gyを施行した。20XX-4年より胸部CTで、照射部位に接してすりガラス影が出現した。当初は放射線肺炎と考えられたが、次第に充実性となり帯状に拡大した。20XX年9月に当科へ紹介され、ガイドシース併用気管支内腔超音波診断法（EBUS-GS）および胸腔鏡下肺生検（VATS）による組織生検にて肺 mucosa-associated lymphoid tissue（MALT）リンパ腫と確定診断した。放射線治療と関連した肺 MALT リンパ腫の報告は検索した限りでは見当たらず、稀であると考えられる。放射線肺炎の経過でも陰影が拡大する場合は、組織診断の施行が肝要と考えられた。

キーワード：肺 mucosa-associated lymphoid tissue（MALT）リンパ腫，乳癌，放射線治療後，ガイドシース併用気管支内腔超音波診断法（EBUS-GS）  
Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue（MALT）lymphoma, Breast cancer, Post radiation therapy, Endobronchial ultrasonography with a guide-sheath（EBUS-GS）

### 緒 言

Mucosa-associated lymphoid tissue（MALT）リンパ腫は、消化管以外にも肺、甲状腺、唾液腺などに節外性に出現する低悪性度Bリンパ腫である。肺原発のMALTリンパ腫は肺腫瘍全体の1%以下であり、稀とされている<sup>1)2)</sup>。肺MALTリンパ腫の明らかな病因は不明とされているが、慢性炎症が発生リスクと考えられている。今回、我々の経験した症例では、乳癌に対する放射線治療後に、照射部位に一致して肺MALTリンパ腫の出現を認めた。放射線治療と関連した肺MALTリンパ腫の報告は検索した限りでは見当たらず、貴重な症例と考え報告する。

### 症 例

患者：65歳，女性。  
主訴：乾性咳嗽。  
既往歴：20XX-3年，ロキソプロフェン（loxoprofen）による薬剤性腎障害。

生活歴：非喫煙者，機会飲酒のみ。

家族歴：特記すべきことなし。

職業：主婦。

現病歴：20XX-8年1月に右乳癌核出術およびリンパ節郭清術を施行した。同3月より右乳癌術後部位に対して、接線方向に放射線照射を合計50Gy施行した（図1A）。トラスツズマブ（trastuzumab）による化学療法も施行した。20XX-5年まで放射線肺炎の出現も認めず、正常肺の状態が続いていた（図1B）。20XX-4年6月経過フォローのCTにて、放射線照射部に接して非区域性のすりガラス影が出現した（図1C）。20XX-3年6月のCTでは、範囲は拡大し気管支透亮像を伴う浸潤影となった（図1D）。部位的に放射線治療後の放射線肺炎と診断され経過観察された。20XX年9月のCTにてさらに陰影の拡大を認めた（図1E, F）ため、当科を紹介受診した。

初診時現症：身長154.4cm，体重72.7kg，体温35.3℃，血圧123/76mmHg，脈拍70/min，SpO<sub>2</sub>98%（室内気），胸部聴診にて右前胸部に軽度のfine cracklesを聴取した。体表診察では右乳癌の手術後瘢痕のみ認め、触診では表在リンパ節は触知されなかった。神経学的異常も認めなかった。

初診時胸部単純X線検査：右中肺野から下肺野にかけて、帯状に分布する濃度上昇域あり。

胸部CT（図1E, F）およびHRCT（図2）：右上葉から

連絡先：富士盛 文夫  
〒957-8588 新潟県新発田市本町1-2-8  
新潟県立新発田病院呼吸器内科  
(E-mail: ffujimori.niigata@gmail.com)  
(Received 2 Apr 2019/Accepted 15 May 2019)

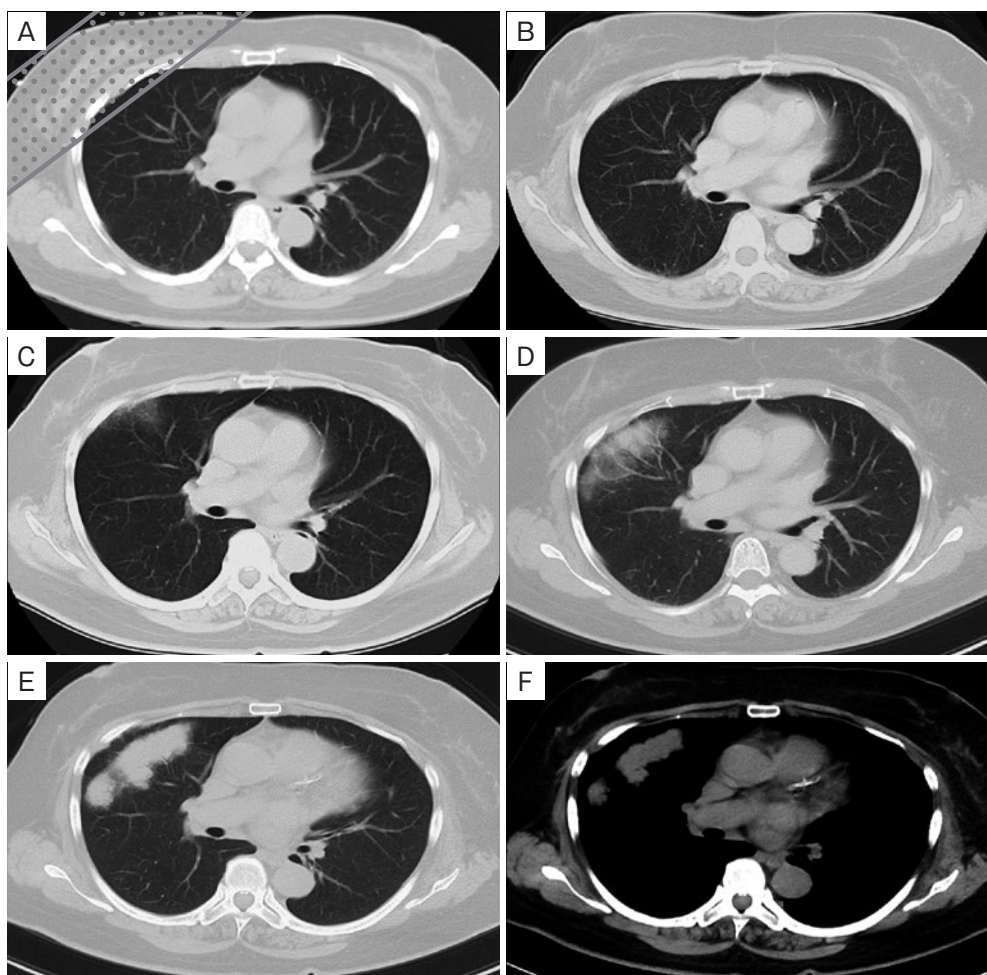


図1 CT検査所見. (A) 20XX-8年3月のCT. 1月に右乳癌手術, 3月に接線方向に放射線照射50Gyを施行した(照射範囲はグレーで囲われた部位). (B) 20XX-5年6月のフォローCTでは放射線肺炎の出現もなく正常肺であった. (C) 20XX-4年6月のフォローCTにて, すりガラス影が出現した. (D) 20XX-3年6月にはすりガラス影の範囲が拡大した. (E, F) 20XX年9月のCTでは, 内部が充実性となり縦隔条件でも腫瘤陰影として確認された.

中葉にかけて, 非区域性に気管支透亮像を伴う浸潤影を認め, 照射部位に接して帯状に拡大している. HRCTでは右B<sup>3</sup>bの関与を認める. 肺門および縦隔リンパ節腫大は認めない.

血液検査所見: sIL-2Rは580U/mLと軽度の上昇を認めるのみで, 他の腫瘍マーカーや血算および生化学所見は異常を認めなかった.

受診後の経過: CT画像は放射線肺炎や器質化肺炎を示唆する所見であったが, 陰影は拡大傾向であり, 気管支鏡による組織診断を施行する方針となった.

気管支鏡検査所見: 声帯から気管支内腔に至るまで異常所見なし. 右B<sup>3</sup>bよりガイドシース併用気管支内腔超音波診断法(EBUS-GS)にて組織生検を施行した. 病理組織は, CD20, CD22陽性のsmall lymphoid cellを中心に高度の細胞増殖を認め, B細胞系の悪性リンパ腫を疑う

所見であった. 悪性リンパ腫の診断および亜型を確定するために, より大きな病理組織が必要であり, 20XX年11月に胸腔鏡下肺生検(VATS)を施行した.

胸腔鏡下肺生検検体病理組織所見(図3): 肺胞隔壁や血管気管支周囲の間質に, CD20やCD22陽性の小型~一部中型のリンパ球の密な増殖を認めた. 気管支上皮内へのリンパ球の増殖および浸潤があり, lymphoepithelial lesionと考えられた. また, サザンブロット法にて, 免疫グロブリンH鎖遺伝子の再構成を認めた(図4). 以上より, 肺MALTリンパ腫と診断した.

その後, 胸部CTにてフォローしているが, 画像および症状は著変ない状態で経過している. 増悪傾向があれば, 治療としてリツキシマブ(rituximab)単剤による化学療法を予定している.

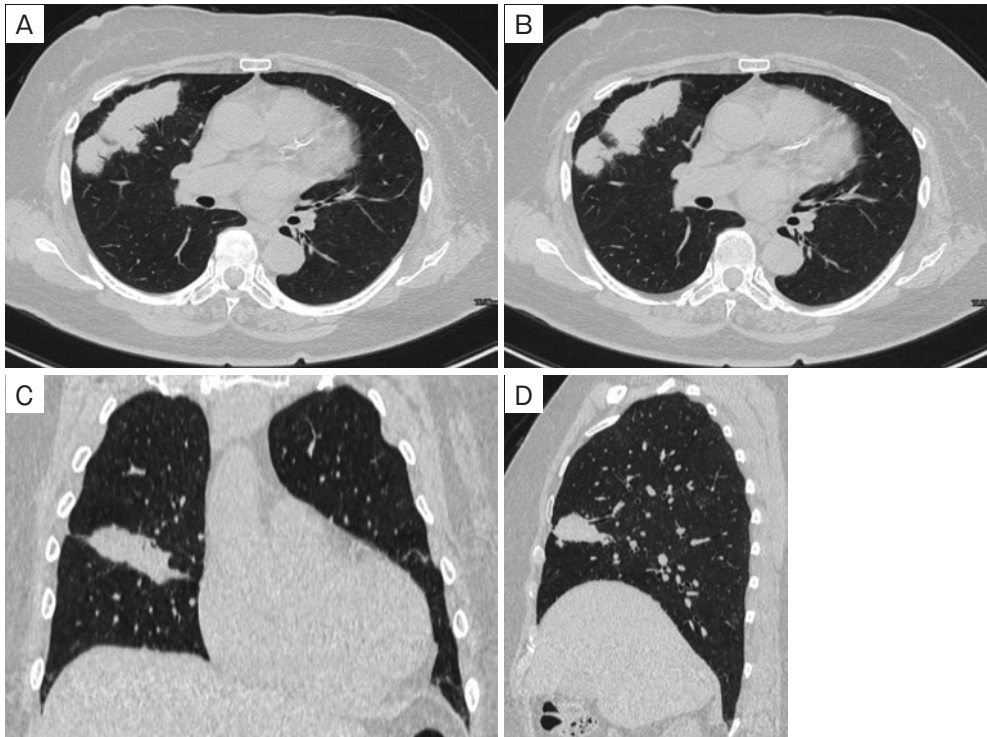


図2 20XX年9月のHRCT所見. (A, B) 陰影には右B<sup>3</sup>bが関与し、内部に気管支透亮像を認める. (C) 同部の前額断, (D) 矢状断.

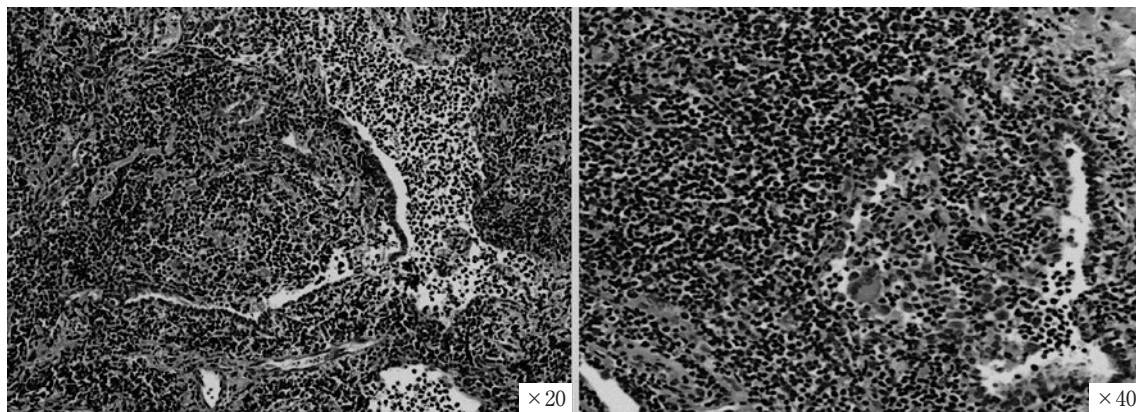


図3 Hematoxylin-eosin (HE) 染色の所見. 肺胞隔壁や血管気管支周囲の間質, 気管支上皮内へのリンパ球の集簇を認めた. Lymphoepithelial lesionも確認された.

## 考 察

本症例は、乳癌に対する放射線治療後に発症した、肺 MALT リンパ腫の 1 例である。肺 MALT リンパ腫は、肺原発リンパ腫の約 80% を占めるが、肺腫瘍全体では 1% 以下と稀な腫瘍である<sup>1)2)</sup>。乳癌の放射線治療後に、照射部位に一致して発生した肺 MALT リンパ腫の症例は、我々が検索した限りでは認められず、貴重な症例と考えられたため報告した。

肺 MALT リンパ腫の病因は明らかになっていないが、慢性炎症による bronchus associated lymphoid tissue (BALT) の発育が関与していると考えられている。原疾患として、関節リウマチやシェーグレン症候群などの自己免疫疾患、AIDS など免疫不全、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張などが合併し、慢性炎症が生ずる。その結果、BALT が発育すると考えられている<sup>3)4)</sup>。

本症例は、既往に肺の器質的疾患は認めなかった。また、前述のような BALT が発育する炎症性疾患や自己免

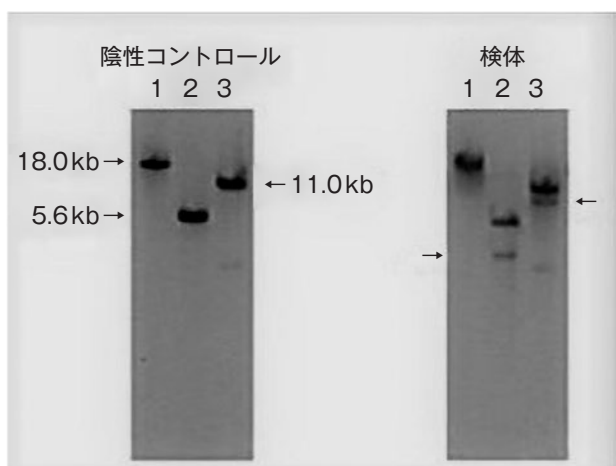


図4 サザンブロット法による免疫グロブリンH鎖J<sub>H</sub>再構成の結果。矢印(→)の部分に再構成バンドを認め、モノクローナルなB細胞の腫瘍性増殖を確認した。

疫疾患は、血液検査や症状より否定的であった。既往としてロキソプロフェンによる薬剤性腎障害があるが、それ以外に特記すべき薬剤内服歴はなかった。そのため、乳癌に対し放射線治療と抗癌剤による集学的癌治療を施行した経過を考慮する必要があった。集学的癌治療に対して、2次性の悪性腫瘍のリスクについての報告は多くなされている。固形癌に対する放射線治療後に、非ホジキンリンパ腫が発症する相対危険度の増加が指摘されている<sup>5)</sup>。また、乳癌の治療に関しては、乳癌に対する放射線治療後に悪性腫瘍を発症する相対危険度が増加するとの報告<sup>6)</sup> および乳癌に対する集学的癌治療後に血液学的悪性腫瘍を発症する相対危険度が増加するとの報告がある<sup>7)</sup>。また、乳癌に対するトラスツズマブ投与後の経過観察で、2次性癌の発症を認めた報告もある<sup>8)</sup>。以上の文献を参照すると、放射線治療による慢性炎症だけではなく、抗癌剤も含めた集学的癌治療が、肺MALTリンパ腫発症に影響した可能性も考えられた。

また、本症例のCT画像は、放射線治療部位に一致する特徴的な所見であった。肺MALTリンパ腫のCT画像所見は多彩であり、腫瘤影・結節影・粒状影・浸潤影・すりガラス影・広義の間質影などさまざまな所見が報告され、混在している場合も多い<sup>9)10)</sup>。本症例の病変は、放射線治療終了後4年を経過して初めて、照射部位に一致するすりガラス影を指摘された。さらにその後約4年の経過で、次第に陰影濃度が上昇および範囲も拡大し、最終的に充実性腫瘤へと変化した。陰影の経過観察が可能であった肺MALTリンパ腫の報告例を検索すると、10年後の画像が追跡できた症例では、充実性腫瘤が増大し無気肺を呈したとの報告であり<sup>11)</sup>、6年の自然経過をたどることができた症例では、両側肺門の浸潤影が増大したと

の報告であった<sup>12)</sup>。また、両肺にすりガラス影と結節影が多発し混在した症例も報告されている<sup>10)</sup>。それらの報告はもともと存在した陰影が増大あるいは拡大していった病変であるのに対して、本症例は、CT上で異常所見のない肺にすりガラス影が出現および拡大し、やがて充実性腫瘤へと性状変化している点で異なっている。本症例の画像経過としては、2つの可能性が考えられた。1つは、初めからMALTリンパ腫の増大過程である場合。もう1つは、当初は放射線肺炎であった陰影が、慢性炎症を経て、肺MALTリンパ腫を発症した場合である。本症例では、照射後約4年の経過を経て、初めてすりガラス影が出現しており、典型的な放射線肺炎像およびその経過は認めなかった。そのため、もともとMALTリンパ腫がすりガラス影で発症し、次第に充実性腫瘤へと形態移行していった可能性がより考えられた。また、同様の浸潤影の経過で、難治性器質化肺炎の免疫抑制療法中に肺原発悪性リンパ腫を発症した症例も報告されており<sup>13)</sup>、経過中に病態が変化する可能性も指摘されている。

肺MALTリンパ腫は、既存の報告において予後良好である<sup>14)</sup>。治療方法は、手術治療、放射線治療、化学療法あるいは経過観察と、標準的な方針は定まっておらず、各症例に合わせた治療方法が選択されている。近年はリツキシマブ単剤治療でも良好な結果が得られている<sup>15)</sup>。本症例は、幸いに緩徐な経過であり、現在も経過観察している。増悪した場合の治療方法は、病変が右上葉から中葉へ広範囲に存在しており、乳癌治療後である状態を考えると、手術治療よりも非侵襲的である化学療法、特にリツキシマブ単剤治療を検討している。

当初、本症例は放射線治療後の放射線肺炎と考えられていたが、結果的に肺MALTリンパ腫の診断に至った。放射線肺炎や器質化肺炎、あるいは気管支拡張症など慢性炎症性疾患の経過中に、陰影の性質変化や増大傾向がある場合は、MALTリンパ腫の出現も念頭に置き、積極的に気管支鏡下生検を行い、病理組織所見を確認することが肝要と考えられる。

本論文の要旨は第82回日本呼吸器学会北陸地方会(2018年10月、福井)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申告なし。

## 引用文献

- 1) Graham BB, et al. Primary pulmonary lymphoma. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1248-53.
- 2) Borie R, et al. Lymphoproliferative disorders of the lung. *Respiration* 2017; 94: 157-75.
- 3) 横井豊治, 他. 肺のMALTリンパ腫 (BALTリンパ

- 腫). 病理と臨床 1999 ; 17 : 154-60.
- 4) Imai H, et al. Clinicopathological features of patients with bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. Intern Med 2009; 48: 301-6.
  - 5) Kim CJ, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers. Leuk Lymphoma 2013; 54: 1691-7.
  - 6) Grantzau T, et al. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. Radiother Oncol 2015; 114: 56-65.
  - 7) Schaapveld M, et al. Risk of new primary nonbreast cancers after breast cancer treatment: a Dutch population-based study. J Clin Oncol 2008; 26: 1239-46.
  - 8) Perez EA, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 2011; 29: 3366-73.
  - 9) 酒井文和, 他. びまん性肺疾患としての悪性リンパ腫—その画像—. 日呼吸会誌 2013 ; 2 : 491-7.
  - 10) 中原善朗, 他. 両肺に多発するすりガラス陰影と結節影を呈した肺原発MALTリンパ腫の1例. 日呼吸会誌 2011 ; 49 : 321-6.
  - 11) 池原瑞樹, 他. 10年後の画像が追跡できた肺MALTリンパ腫の1例. 日呼吸会誌 2008 ; 46 : 146-51.
  - 12) 佐藤未来, 他. 6年間の自然経過を辿る事が可能であった肺原発MALTリンパ腫の1例. 日呼吸会誌 2008 ; 46 : 1013-8.
  - 13) 梅田泰淳, 他. 難治性特発性器質化肺炎の治療経過中に肺原発悪性リンパ腫を発症した1例. 気管支学 2016 ; 38 : 134-9.
  - 14) Borie R, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma. Eur Respir J 2009; 34: 1408-16.
  - 15) Okamura I, et al. Rituximab monotherapy as a first-line treatment for pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Int J Hematol 2015; 101: 46-51.

### Abstract

#### Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma post radiation therapy for breast cancer

Fumio Fujimori, Seitaro Abe, Takeshi Ota, Akira Youkou,  
Masato Makino and Yoshinari Tanabe

Department of Respiratory Medicine, Niigata Prefectural Shibata Hospital

The patient was a 65-year-old woman who was diagnosed with right-sided breast cancer 8 years ago and was treated by mastectomy followed by chemotherapy and 50Gy of radiation therapy. Then 4 years later, her chest CT scan showed ground-glass opacification in contact with the irradiated area. Initially, the condition was thought to be radiation pneumonitis. However, gradually the mass became solid and extended in a belt-like manner. So, the patient was referred to our department and tissue biopsy was performed using endobronchial ultrasonography with a guide-sheath (EBUS-GS) and video-assisted thoracic surgery (VATS). The findings led to the final diagnosis of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Our search for references did not reveal any previous reports of pulmonary MALT lymphoma associated with radiation therapy, suggesting that it might be a rare condition. Our findings suggest that histological diagnosis is of critical importance in the clinical course of radiation pneumonitis, particularly in cases of exacerbation.