

●症 例

珪肺に合併し、閉塞性肺炎と前縦隔腫瘤を契機に

診断された形質芽球性リンパ腫の1例

山原 美穂^a 藤原 慶一^a 栗林 忠弘^a
 松岡 涼果^a 牧田 雅典^b 柴山 卓夫^a

要旨：症例は76歳，珪肺の男性。右上葉肺炎と前縦隔腫瘤の精査加療目的に入院した。気管支鏡検査では，右B¹入口部は腫瘍で閉塞しており，左主気管支から左上葉入口部も内腔の狭窄がみられた。前縦隔腫瘤の病理組織検査では，免疫芽球様の大型リンパ球の増殖を認め，B細胞マーカー陰性，形質細胞分化マーカー陽性であり，形質芽球性リンパ腫と診断した。右上葉入口部の腫瘍も同様の組織像であった。胸郭内病変を契機に診断された悪性リンパ腫の報告は少なく，さらに形質芽球性リンパ腫は稀であり，貴重な症例と考えられたため報告する。

キーワード：形質芽球性リンパ腫，珪肺，前縦隔腫瘤，閉塞性肺炎

Plasmablastic lymphoma, Silicosis, Anterior mediastinal tumor, Obstructive pneumonia

緒 言

形質芽球性リンパ腫 (plasmablastic lymphoma: PBL) は，免疫芽球様B細胞もしくは形質芽細胞のびまん性増殖からなり，WHO分類では成熟B細胞性腫瘍に分類される。腫瘍細胞はB細胞マーカーのCD20およびPAX-5は陰性で，一方CD138などの形質細胞分化マーカーは陽性となる。節外病変が主体であり，口腔内が最も多く，次いで消化管，皮膚に多い¹⁾。珪肺に合併し，閉塞性肺炎と前縦隔腫瘤を契機に診断されたPBLの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：76歳，男性。
 主訴：発熱，咳嗽。
 家族歴：特記事項なし。
 既往歴：珪肺，食道潰瘍。
 職業歴：石材業，粉塵曝露歴あり。
 喫煙歴：なし。
 現病歴：珪肺で近医に通院中であった。2018年9月に

発熱，咳嗽を主訴に近医を受診し，非定型肺炎として抗菌薬の投与を受け改善したが，その後肺炎が再発し，CTで前縦隔の結節を指摘された。経時的に前縦隔腫瘤が増大し，同年11月に精査加療目的に当院に紹介入院となった。

入院時身体所見：身長162.3cm，体重50.3kg，体温36.5℃，血圧114/72mmHg，脈拍数76/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 99% (室内気)，眼瞼結膜に貧血はなく，眼球結膜に黄疸なし。口腔内潰瘍はなく，胸部聴診で異常は認めない。腹部は平坦・軟で肝脾腫はなし。皮疹は認めず，表在リンパ節は触知せず。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数は正常で，貧血や血小板減少も認めなかった。CRP上昇を認め，可溶性IL-2受容体が639U/mLと軽度上昇していた。

入院時画像所見：胸部単純X線写真では，気管の右側偏位を認めた。右肺門部，右中肺野の腫瘤・結節影もみられ，右上肺野は透過性の低下を認めた (Fig. 1A)。胸部CTでは右上葉支の内腔狭窄，右上葉の閉塞性肺炎像に加えて，前縦隔腫瘤と左主気管支を圧排する縦隔リンパ節腫大を認め (Fig. 1B)，PET-CTでは同部位にFDGの高集積を認めた (Fig. 1C)。また，びまん性に骨病変へのFDG集積がみられ (Fig. 1D)，下部食道や胃体部にも集積が認められた。珪肺については，両肺上葉に粒状影，結節影，胸膜沿いの軟部影が認められ，わずかに石灰化を伴っており，縦隔にはやや高吸収なりリンパ節がみられた。

入院後経過：肺癌や胸腺腫，悪性リンパ腫などを鑑別に各種検査を行った。血清総蛋白は正常であったが，免

連絡先：山原 美穂

〒701-1192 岡山県岡山市北区田益1711-1

^a 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター呼吸器内科

^b 同 血液内科

(E-mail: mqhsoc10@gmail.com)

(Received 6 Sep 2021 / Accepted 22 Dec 2021)

Table 1 Laboratory findings on admission to our hospital

Hematology					
WBC	4,800/ μ L	γ -GTP	35 U/L	sIL-2R	(122-496) 639 U/mL
Neu	69.0%	TP	7.0 g/dL	IgG	(861-1,747) 2,368 mg/dL
Mon	12.0%	Alb	3.6 g/dL	IgA	(93-393) 325 mg/dL
Lym	18.0%	Cre	0.8 mg/dL	IgM	(33-183) 69 mg/dL
Eos	0.0%	UA	4 mg/dL	HIV ag/ab	(-)
Bas	0.0%	BUN	15 mg/dL	EBV VCA IgG	(+)
RBC	425×10^4 / μ L	Na	136 mmol/L	EBV VCA IgM	(-)
Hb	12.0 g/dL	K	4.3 mmol/L	EBV EBNA	(+)
Ht	35.2%	Cl	101 mmol/L		
Plt	30.7×10^4 / μ L	Ca	9.0 mg/dL	Serum protein fractionation	
Biochemistry		Serology		Alb	52.3%
T-bil	0.4 mg/dL	CRP	(<0.14) 6.39 mg/dL	α_1	2.8%
AST	34 U/L	CEA	(<5.0) 1.1 ng/mL	α_2	9.7%
ALT	26 U/L	AFP	(<10.0) <2.0 ng/mL	β	11.5%
LDH	265 U/L	CA19-9	(<37.0) 6.8 U/mL	γ	23.7%
ALP	293 U/L	CYFRA	(<2.1) 1.5 ng/mL	M	14.4%

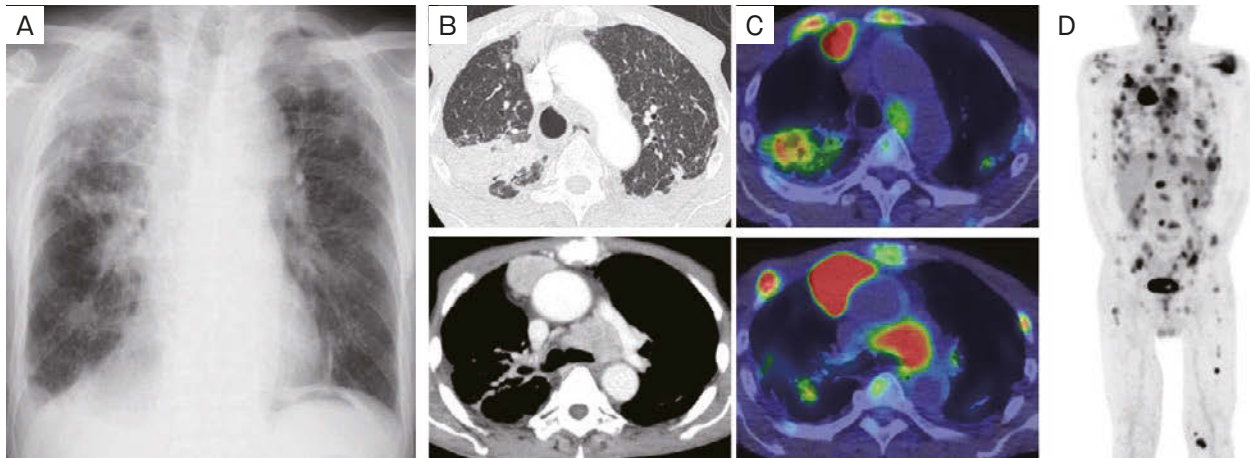


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest X-ray showed that a mediastinal mass compressed the trachea. Masses were also observed in the right upper and middle lung fields. (B) Chest contrast-enhanced computed tomography (CT) demonstrated pneumonitis in the right upper lobe. Bronchial stenosis of the right upper lobe branch was observed. The anterior mediastinal tumor and the enlarged mediastinal lymph nodes increased in size. Furthermore, the enlarged lymph nodes had invaded the left main bronchus. (C) Positron emission tomography/CT (PET/CT) showed that the anterior mediastinal tumor and mediastinal lymph nodes had abnormal uptake of fluorodeoxyglucose. (D) Systemic PET/CT suggested that the tumor cells had spread to multiple bones.

疫電気泳動ではM蛋白が検出された (Table 1). 前縦隔腫瘍に関してCTガイド下生検を行い, 病理組織検査で免疫芽球様の大型リンパ球の増殖を認めた. これらの細胞はCD138陽性, CD20陰性, CD3陰性, CD5陰性, CD10陰性, Ki-67 labeling index高値であり, λ 優位の軽鎖制限を認め, PBLと診断した (Fig. 2). また, EBV-encoded small RNAs *in situ* hybridization (EBER-ISH) 染色では陽性細胞を多数認めた. HIV抗原/抗体は陰性であったが, EBV VCA IgG陽性, EBV VCA IgM陰性, EBV EBNA

陽性であり (Table 1), Epstein-Barr virus (EBV) の既感染が疑われた. 左腸骨からの骨髓生検では強い異型を示す形質細胞の充実性増殖を認めた. 気管支鏡検査では, 右B¹入口部は腫瘍で閉塞しており, 左主気管支から左上葉入口部も腫瘍により内腔の狭窄を認めた (Fig. 3A). 右上葉入口部の腫瘍の生検でも同様の組織像であった. 上部消化管内視鏡では中下部食道には潰瘍が多発し, 胃体中部前壁に粘膜下腫瘍様の腫瘍性病変を認めた. 胃体中部の腫瘍生検から同様の組織像を認めたが, 食道の潰

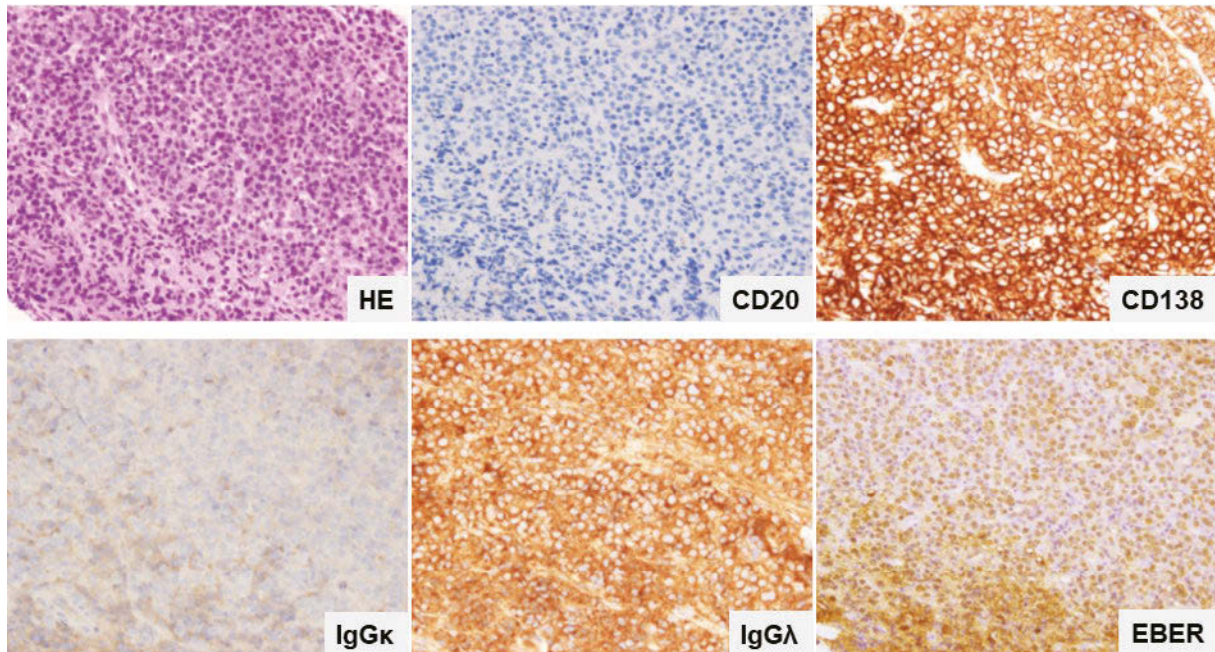


Fig. 2 Histopathological findings of the anterior mediastinal tumor showed large atypical lymphoid cells on hematoxylin-eosin (HE) staining ($\times 40$). Immunohistochemical examination showed that atypical lymphoid cells were negative for CD20 and positive for CD138. Additional examination showed an IgG λ -dominant pattern. Atypical lymphoid cells showed immunopositivity for Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBER).

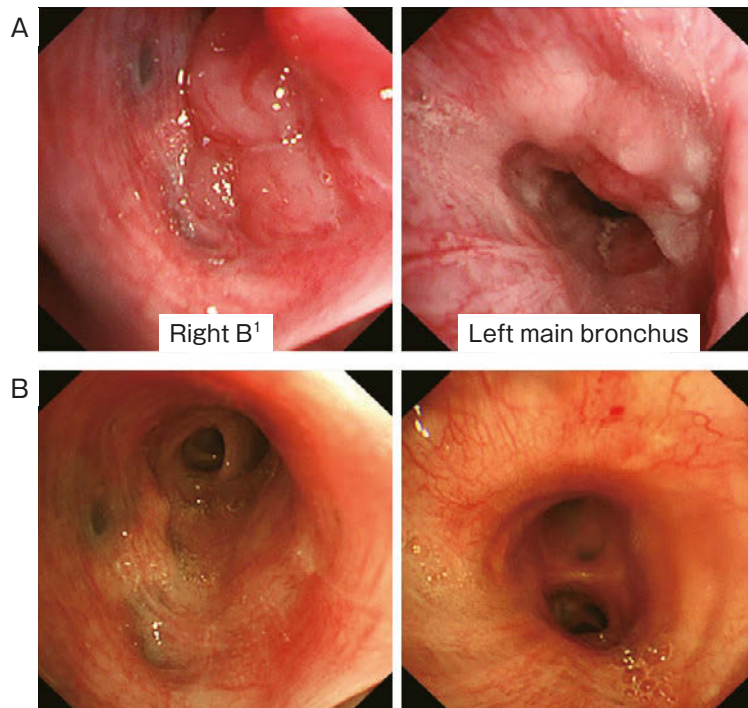


Fig. 3 A comparison of bronchoscopy findings before and after intensive combination chemotherapy. (A) Before chemotherapy, bronchoscopy showed obstruction of the right upper lobe B¹ bronchus and stenosis of the left main bronchus due to tumors. (B) Two months after chemotherapy (after two cycles), the bronchial tumors had almost disappeared.

瘍底や潰瘍辺縁の生検からは悪性所見はみられなかった。EPOCH療法 [エトポシド (etoposide), プレドニゾロン (prednisolone), ビンクリスチン (vincristine), シクロホスファミド (cyclophosphamide), ドキソルビシン (doxorubicin)] 2コース施行後の気管支鏡検査では、気道内の病変は著明に縮小し、右上葉支は開存、左主気管支の腫瘍もほぼ消失した (Fig. 3B)。上部消化管内視鏡検査では、胃体中部の隆起性病変および食道潰瘍の改善を認めた。その後、EPOCH療法6コース施行1年後に病勢が再増悪し、R-GDP療法 [シスプラチン (cisplatin), ゲムシタピン (gemcitabine), デキサメタゾン (dexamethasone), リツキシマブ (rituximab)] に変更したところ、再び腫瘍縮小効果が得られた。しかし、認知機能の低下、日常生活動作の低下、さらに誤嚥性肺炎の合併により、6コース終了後、best supportive careとなった。

考 察

PBLは、組織学的に免疫芽球および形質芽細胞と類似した形態を示す。CD19, CD20, PAX-5などのB細胞マーカーは陰性、CD38, CD138, CD79aなどの形質細胞分化マーカーは陽性となるため、形質細胞性腫瘍との鑑別を要する。本症例では、免疫染色でCD20などは陰性、CD138などの形質細胞分化マーカーは陽性であり、大型の免疫芽球様のlymphoid cellがモノクローナルに増殖していたことからPBLと診断した。PET-CTの所見から、節外病変は右上葉、気管支、縦隔リンパ節、胸腺、消化管、骨髄に認めた。胃体部の隆起性病変からも形質細胞の増生を認めており、病変の一つと考えられたが、食道の潰瘍性病変からは軽度の異型を認めるもののPBLの所見は認めなかった。しかし、化学療法後に胃体部の病変だけでなく食道病変も改善していたことから、いずれも同一の病変と考えられた。PBLに対する治療のシステマティックレビューでは、一次治療としてCHOP療法 (シクロホスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾロン), dose adjusted (DA)-EPOCH療法を受けた症例での奏効率はそれぞれ69%, 79%であったと報告されている。また、予後不良因子として進行期 (ステージⅢ/Ⅳ), HHV-8陽性, 骨髄浸潤, 心臓や肺に病変があることが挙げられており、これらの症例ではボルテゾミブ (bortezomib) やレナリドミド (lenalidomide) のアドオンが推奨されている²⁾。本症例では一次治療としてEPOCH療法を行い、抗腫瘍効果が得られた。

PBLにおけるリンパ節内病変は全体の7%程度で、そのほとんどが節外病変であるが、口腔、消化管、皮膚に多く¹⁾、本症例のように、肺、縦隔リンパ節あるいは胸腺などの胸郭内に病変をつくることは非常に稀である。Parissisは、2011年から過去40年間の報告を分析し、肺

原発悪性リンパ腫は、そのほとんどが非Hodgkinリンパ腫であり、そのうち約7割はmucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫であったと報告している³⁾。また、悪性リンパ腫で最も多いびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) は37.5%であったという報告⁴⁾もあるが、胸郭内に病変をつくるリンパ腫のうち、PBLに関する報告は我々が検索する限りでは数例の症例報告のみであった。LinらはHIV陽性でニューモシスチス肺炎、非結核性抗酸菌症、肺アスペルギルス症の既往がある40代男性にPBLを合併した症例を報告した⁵⁾。また、Aoyamaらは右胸壁の巨大な腫瘍と大量胸水を契機にPBLと診断した症例を報告している⁶⁾。さらに、右下肺野の透過性低下、縦隔や鎖骨上窩リンパ節腫大がみられ、肺癌が疑われたが頸部リンパ節生検によりPBLと診断された症例報告もある⁷⁾。これらの症例と異なり、本症例は繰り返す閉塞性肺炎が診断の契機となっており、気管支内腔にも病変を認めた点において非常に興味深いと考えられた。

PBLは免疫不全との関連が強く、HIV感染者に多い⁸⁾が、近年は臓器移植後や悪性疾患の既往がある高齢者の報告もある⁹⁾。HIV陰性の高齢発症例では、約58.7%がEBV感染を合併している¹⁰⁾と報告されているが、本症例は、HIV陰性、EBV VCA IgG陽性、EBV VCA IgM陰性、EBV EBNA陽性であり、病理組織検査でもEBER陽性細胞を認め、EBV感染がPBL発症に関与している可能性が示唆された。また、Imaiらは、慢性過敏性肺炎やびまん性汎細気管支炎、自己免疫性疾患による慢性炎症が、bronchus associated lymphoid tissue (BALT) リンパ腫の発症に関与すると述べている¹¹⁾。慢性炎症を基盤として発生する悪性リンパ腫に膿胸壁発生のDLBCLがあるが、こちらはEBV感染との関連が知られている¹²⁾。このように、胸郭内の慢性炎症の存在がリンパ腫発症に寄与することがある。

珪肺を含む塵肺に合併する悪性腫瘍は肺癌が一般的である¹³⁾が、悪性リンパ腫の合併例もいくつか報告されている^{12) 14) 15)}。高間らは、塵肺のフォローアップ中にMALTリンパ腫の切除例を報告しており、病理所見では腫瘍周囲に塵肺結節がみられ、その周囲の気管支粘膜の直下にBALTの発生を認めており、リンパ腫の発症に塵肺が寄与した可能性を指摘している¹⁵⁾。本症例は珪肺でフォローされており、気管支生検組織でBALTの存在は認められていないが、珪酸による慢性炎症が肺気管支を刺激していた可能性や、EBV既往感染がPBL発症に複合的に関与した可能性も考えられる。

胸郭内を含めて多数の節外病変を認め、また、珪肺に合併する悪性リンパ腫の報告も少なく、貴重な症例と考えられたため報告した。

本論文の要旨は、第64回日本呼吸器学会中国・四国地方会(2020年11月, Web開催)において報告した。

謝辞: 病理組織診断につきご指導いただきました当院病理診断科 神農陽子先生, 永喜多敬奈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申告なし。

引用文献

- 1) Castillo JJ, et al. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood* 2015; 125: 2323-30.
- 2) Makady NF, et al. The emerging treatment options of plasmablastic lymphoma: analysis of 173 individual patient outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21: e255-63.
- 3) Parissis H. Forty years literature review of primary lung lymphoma. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 23.
- 4) Kim JH, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 510-4.
- 5) Lin Y, et al. Plasmablastic lymphoma of the lung: report of a unique case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 282-5.
- 6) Aoyama Y, et al. Plasmablastic lymphoma with unfavorable chromosomal abnormalities related to plasma cell myeloma: a borderline case between plasmablastic lymphoma and plasmablastic plasma cell myeloma. *J Clin Exp Hematop* 2017; 57: 37-9.
- 7) 松本裕文. 形質芽球性リンパ腫の1例. *日臨細胞会九州会誌* 2019; 50: 93-4.
- 8) Delecluse HJ, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 89: 1413-20.
- 9) Lin L, et al. Human immunodeficiency virus-negative plasmablastic lymphoma: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6171.
- 10) Liu M, et al. Human immunodeficiency virus-negative plasmablastic lymphoma: a comprehensive analysis of 114 cases. *Oncol Rep* 2015; 33: 1615-20.
- 11) Imai H, et al. Clinicopathological features of patients with bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. *Intern Med* 2009; 48: 301-6.
- 12) 大野喜代志. 塵肺症に合併した, 肺原発非ホジキンリンパ腫の1切除例. *日呼外会誌* 2002; 16: 76-80.
- 13) Steenland K, et al. Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 773-84.
- 14) 大塚満雄, 他. 珪肺にT細胞型悪性リンパ腫と肺小細胞癌を合併した1例. *日呼吸会誌* 1999; 37: 199-203.
- 15) 高間辰雄, 他. 塵肺の経過観察中に発生し, FDG-PETの集積を認めたMALTリンパ腫の1切除例. *肺癌* 2010; 50: 921-5.

Abstract**A case of plasmablastic lymphoma with silicosis showing an anterior mediastinal tumor and obstructive pneumonia**

Miho Yamahara^a, Keiichi Fujiwara^a, Tadahiro Kuribayashi^a,
Suzuka Matsuoka^a, Masanori Makita^b and Takuo Shibayama^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Okayama Medical Center

^bDepartment of Hematology, National Hospital Organization Okayama Medical Center

A 76-year-old man with silicosis was admitted to our hospital because of fever and cough. Two months prior to the admission, he had been diagnosed with pneumonia in the right upper lobe and had received antibacterial drugs at a nearby hospital. However, he had then experienced a recurrence of pneumonia and computed tomography (CT) scans had shown a nodular shadow in the anterior mediastinum which gradually increased. He was therefore referred to our hospital for further examinations. CT showed obstructive pneumonia in the right upper lobe, lymphadenopathy invading the left main bronchus, and an anterior mediastinal mass. Bronchoscopic examination revealed that the right B¹ bronchus was totally occluded by a tumor, and the bronchial lumen was narrowed by the mass from the left main bronchus to the upper left lobe bronchus. Histopathological examination revealed proliferation of lymphocyte precursor-like large lymphocytes. Immunohistochemically, these cells expressed CD138, high Ki-67 labeling indexes, and λ -dominant light chain restriction, and were negative for CD20, CD3, CD5, and CD10. Thus, he was diagnosed with plasmablastic lymphoma. Similar cells were detected on CT-guided anterior mediastinal tumor biopsy. CT showed tumor shrinkage after two cycles of combination chemotherapy consisting of etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin, and bronchoscopy showed a marked improvement. We report a rare case of plasmablastic lymphoma with intrathoracic lesions.