

## ●症 例

びまん性すりガラス影と多発結節影を呈した  
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例

宮崎 雅寿<sup>a</sup> 福井 崇大<sup>a</sup> 飯塚 秀人<sup>a</sup> 入江 秀大<sup>a</sup> 船津 洋平<sup>a</sup>  
小橋 澄子<sup>b</sup> 木下 智成<sup>c</sup> 山本 達也<sup>c</sup> 黄 英文<sup>a</sup>

要旨：症例は67歳，男性．乾性咳嗽を主訴に受診し，胸部CTでびまん性すりガラス影を指摘された．過敏性肺臓炎を疑い，経過観察し，陰影は自然消退した．3年の経過で，すりガラス影の再燃を認め，その後多発肺結節影が出現した．胸腔鏡下肺生検を施行し，病理学的に，結節に加え周囲の肺胞隔壁にもCD20陽性の大型異型リンパ球の集簇が確認され，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断した．肺間質に認められたリンパ腫の浸潤はすりガラス影と一致していた．びまん性すりガラス影と多発結節影を同時に呈した悪性リンパ腫を経験した．

キーワード：悪性リンパ腫，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫，びまん性すりガラス影，

肺原発性悪性リンパ腫

Malignant lymphoma (ML), Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL),

Diffuse ground glass opacity (diffuse GGO), Primary pulmonary lymphoma (PPL)

## 緒 言

悪性リンパ腫の多くは二次性に肺内に病変を呈する．胸部画像所見は多彩であるが，多くは結節影や腫瘤影，浸潤影である<sup>1)</sup>．一方で肺の実質に初発し，診断時かつ少なくとも3ヶ月間胸腔外病変を認めないものは肺原発性悪性リンパ腫 (primary pulmonary lymphoma : PPL) と定義される<sup>2)3)</sup>．今回我々は，胸部CTでびまん性すりガラス影ならびに多発結節影を呈した悪性リンパ腫 (malignant lymphoma : ML) の1例を経験したので報告する．

## 症 例

患者：67歳，男性．

主訴：乾性咳嗽．

既往歴：20歳時に右気胸．

家族歴：姉が白血病．

社会生活歴：喫煙歴なし．住居は築20年の木造家屋．

空港で鳥駆除業をしている．加湿器の使用はない．冬季には羽毛布団やダウンジャケットを使用している．ペットの飼育はない．

薬剤歴：なし．

アレルギー：なし．

現病歴：20XX年9月，2ヶ月間続く乾性咳嗽のため近医を受診し，抗菌薬・鎮咳薬・吸入薬を処方されたが，無効であったため当院呼吸器内科を受診した．胸部CTで両肺に小葉中心性の淡いすりガラス影を認め，過敏性肺臓炎が疑われた (Fig. 1a)．抗原回避として住居や職場の変更が提案されたが，住居や職場の変更はせず，同年10月の時点で，すりガラス影は自然消退し，咳嗽は軽快した (Fig. 1b)．その後20XX+1年5月まで外来で経過観察された．空港での鳥駆除に20XX+2年6月まで従事した．同年9月，自宅をリフォームした．同年10月，同職場に再雇用され，主にデスクワークに従事した．同年12月より乾性咳嗽を認め，20XX+3年3月，3ヶ月間持続する乾性咳嗽のため当院を再受診した．

受診時現症：身長167.2cm，体重56.9kg．意識清明．体温37.1℃，血圧115/74mmHg，脈拍74回/分，呼吸数16回/分，SpO<sub>2</sub> 92% (室内気)．結膜に貧血や黄染はなし．呼吸音清，心音整，心雑音は聴取せず．腹部は平坦・軟，圧痛なし．腸蠕動音正常，肝脾触知せず．両側下腿浮腫あり，表在リンパ節は触知せず，皮疹は認められず．神経学的異常所見なし．

連絡先：宮崎 雅寿

〒190-8531 東京都立川市錦町4-2-22

<sup>a</sup> 国家公務員共済組合連合会立川病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 血液内科

<sup>c</sup> 同 呼吸器外科

(E-mail: masatossy@gmail.com)

(Received 14 Mar 2022/Accepted 8 Aug 2022)



Fig. 1 Chest CT findings. (a) Chest CT scan at the time of the first visit showing diffuse ground glass opacities (GGOs) (1-mm-slice CT). (b) Chest CT scan during the second visit, when diffuse GGOs had disappeared (5-mm-slice CT).

Table 1 Laboratory findings

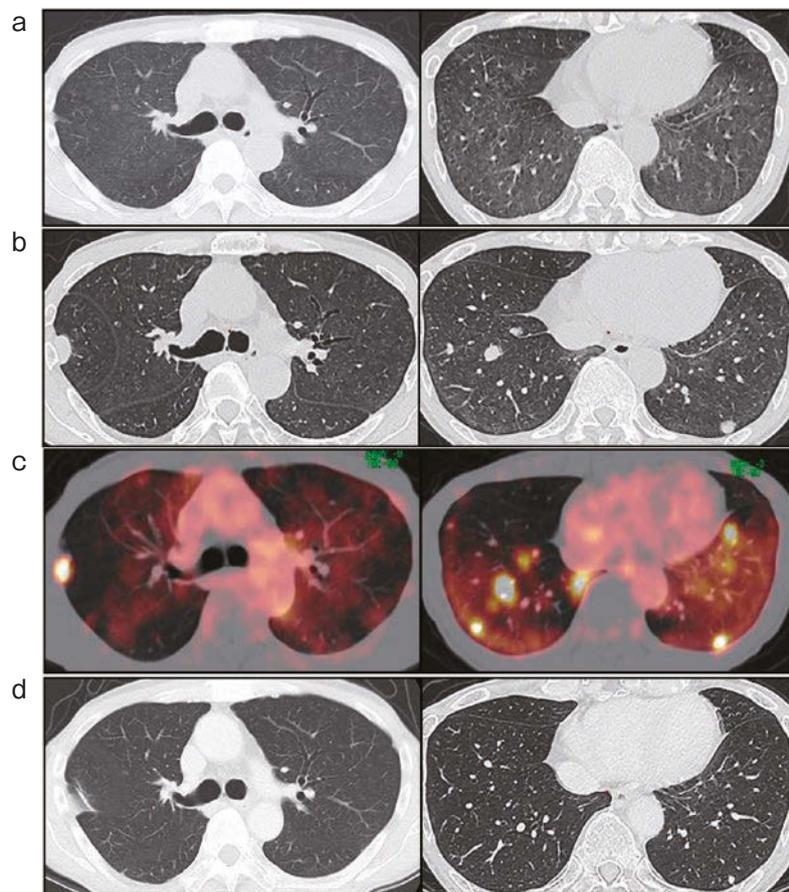
Hematology		CK	63 U/L	Coagulation	
WBC	5,900/μL	UA	6.6 mg/dL	PT	12 sec
Neut	75.6 %	Ca	8.7 mg/dL	APTT	43.8 sec
Lym	14.4 %	IP	4.1 mg/dL	D-dimer	2 μg/mL
Mon	9.5 %	Na	139 mmol/L	Infection	
Eos	0.2 %	K	4.5 mmol/L	<i>Cryptococcus</i> ag	(-)
Bas	0.3 %	Cl	106 mmol/L	<i>Aspergillus</i> ag	(-)
RBC	4.11 × 10 <sup>4</sup> /μL	Serology		β-D-glucan	(-)
Hb	12.6 g/dL	CRP	1.69 mg/dL	HIV-1, 2 ab	(-)
Plt	143 × 10 <sup>3</sup> /μL	KL-6	339 U/mL	Tumor markers	
Biochemistry		SP-D	28.4 ng/mL	CEA	3.2 ng/mL
AST	79 U/L	BNP	123.3 pg/mL	CYFRA	1.4 ng/mL
ALT	21 U/L	ANA	(-)	ProGRP	45.8 pg/mL
LDH	1,930 U/L	Anti- <i>Trichosporon asahii</i> ab	(-)		
TP	7.5 g/dL				
BUN	20.5 mg/dL				
Cr	0.87 mg/dL				

受診時検査所見 (Table 1) : 血液検査の結果, LDH 1,930 U/L, CRP 1.69 mg/dL と高値で, 抗 *Trichosporon asahii* 抗体は陰性であった. KL-6 は 339 U/mL で, 腫瘍マーカー, 自己抗体に異常所見は認められなかった.

画像所見 : 胸部単純 X 線写真では両肺野に淡いすりガラス様陰影を認めた. 胸部 CT (Fig. 2a) においてもびまん性に小葉中心性の淡いすりガラス影を認めた. 肺門や縦隔リンパ節の腫脹は認められなかった.

臨床経過 : 20XX 年 9 月, びまん性すりガラス影および血液検査で WBC 4,830/μL, LDH 1,228 U/L, CRP 1.01 mg/dL と炎症所見は軽微であるものの, LDH の上昇と, ま

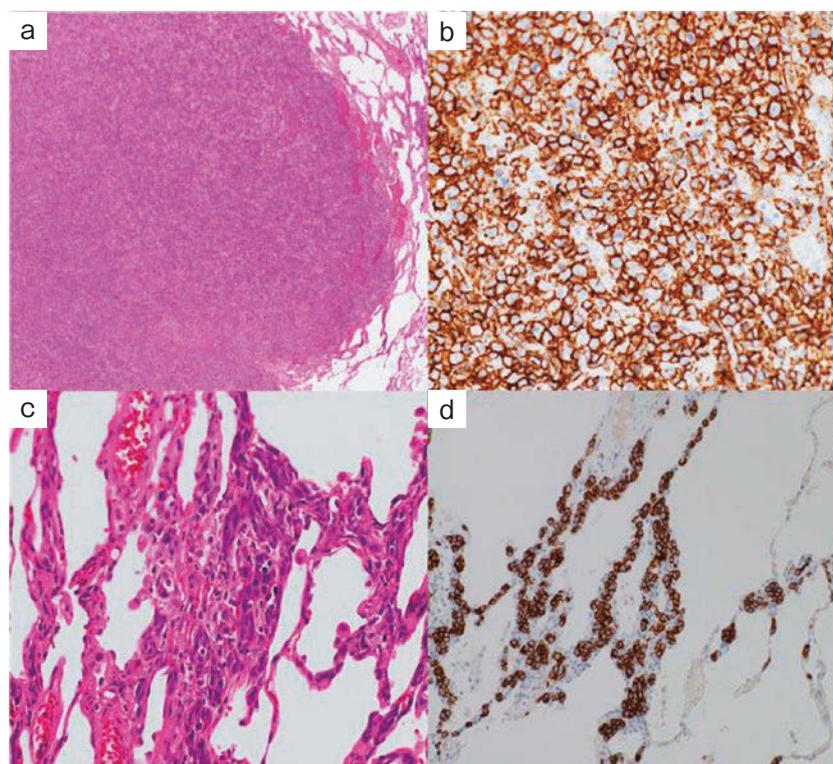
たその後自然に改善した経過より, 過敏性肺臓炎と診断した. KL-6 と sIL-2R は未測定で, 抗 *T. asahii* 抗体は陰性だった. 最も疑わしい抗原は職場で触れることの多かった鳥類だった. 再燃を認めた 20XX + 3 年 3 月は屋内勤務であり, 春であった. 職場環境変更後の再燃でかつ季節性がない点は鳥関連過敏性肺臓炎としては合致しなかったが, 通年抗原が原因であった可能性も否定できないと考え, 2 度目のエピソードも過敏性肺臓炎と診断した. 咳嗽のみで症状は比較的乏しかったことから, 気管支鏡検査を施行せずに, 抗原回避するよう再度指導し, 毎月外来で胸部画像の経過観察を行った. 同年 9 月の胸



**Fig. 2** Chest CT and FDG-PET findings at the time of the recurrence. (a) When the patient complained of persistent cough in 20XX+3, chest CT scan showed once again diffuse GGOs (5-mm-slice CT). (b) Chest CT scan 6 months after that shown in Fig. 2a exhibiting multiple nodules both in subpleural and in bronchovascular bundle lesions along with diffuse GGOs (1-mm-slice CT). (c) FDG-PET scan showing diffuse FDG uptake in both lungs and FDG uptake in multiple nodules (SUVmax 4.23–14.58). (d) After a R-CHOP 1 course, diffuse GGOs and multiple nodules had improved (1-mm-slice CT).

部CTで多発肺結節を新たに認めた。さらに10月には胸部CTで多発肺結節は増大傾向を示した (Fig. 2b)。血液検査ではWBC 5,040/ $\mu$ L, LDH 1,582 U/L, CRP 2.74 mg/dL, KL-6 304 U/mL, sIL-2R 1,450 U/mLと一貫してLDH高値であり、またsIL-2R高値も認めた。多発結節は過敏性肺臓炎とは異なる経過であったため、精査を強く患者に勧めた。転移性肺癌や悪性リンパ腫を疑い、全身検索のためにFDG-PETを施行し、両肺にびまん性のFDG集積、結節影にSUVmax 4.23~14.58のFDG集積、左頸部リンパ節にSUVmax 3.26~6.85のFDG集積を各々認めた (Fig. 2c)。気管支鏡やCTガイド下肺生検も検討したが、診断に十分な検体量が期待できる胸腔鏡下肺生検を提案し、本人から同意を得た。20XX+3年11月、右肺中葉の胸膜直下に認められた径1.5 cm大の結節を切除生検した。摘出した結節性病変 (Fig. 3a) については、免疫染色に

てCD20陽性の大型異型細胞がびまん性に増殖していた (Fig. 3b)。またCD5, MUM-1に陽性で、CD10, BCL-6に陽性、弱陽性、陰性の様々な細胞を含んでいた。Cyclin D1, CD23, CD30, EBERは陰性であった。血管内への浸潤は認められなかった (Fig. 3c) が、肺胞隔壁に同様の異型リンパ球の浸潤が認められた (Fig. 3d)。過敏性肺臓炎を示唆するような肉芽腫やMasson体、細胞質内封入体は認められなかった。病理結果より胚中心B細胞型 (germinal center B cell type : GCB type) のCD5陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma : DLBCL) と診断し、同年12月に血液内科へ精査治療を依頼した。本症例では、頸部リンパ節穿刺細胞診や、髄液細胞診、骨髓生検では異型細胞は認められず、経過観察中のCTにおいても一貫して10 mm以上の頸部リンパ節腫大を指摘されなかった。以上より20XX年3月



**Fig. 3** Histological findings of the nodules obtained from surgical biopsy. (a) Atypical lymphocytes multiplied in the resected nodule [hematoxylin-eosin (HE) stain,  $\times 4$ ]. (b) The atypical lymphocytes in the nodule were positive for CD20 ( $\times 40$ ). (c) Atypical lymphocytes infiltrated the alveolar wall and did not appear in vessels (HE stain,  $\times 40$ ). (d) On immunohistochemical staining for CD20, numerous CD20-positive large B cells were seen in the alveolar wall ( $\times 40$ ).

のびまん性すりガラス影の出現から20XX+3年12月に至るまで胸腔外病変は認められずPPLの可能性が考えられた。同月、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) による1コース目のR-CHOP療法を開始した。またCD5陽性DLBCLは中枢神経再発が多く、R-CHOP療法にメトトレキサート (methotrexate) の髄注を併用した<sup>4)</sup>。その後、呼吸器症状は改善を認め、胸部CTでもすりガラス影や結節影は改善を認めた (Fig. 2d)。現在までR-CHOP療法を8コース施行し、FDG-PETで complete metabolic responseを確認した。

### 考 察

多くの肺内リンパ腫は続発性であり、その画像所見は多彩であるが、頻度としては結節影や腫瘤影、浸潤影が多い。病変の分布は気管支血管束に沿ったものや胸膜に接するものが多く、腫瘤や浸潤影の内部に air bronchogram を認めることがある<sup>1)5)</sup>。

本症例は胸部CTでびまん性に小葉中心性のすりガラス影を認め、過敏性肺臓炎と考えて経過観察していたが、

再度すりガラス影とその後多発結節影を認め、胸腔鏡下肺生検によりDLBCLの診断に至った。初診時の画像からは過敏性肺臓炎のほかに、ニューモシスチス肺炎、薬剤性肺障害、ウイルス性肺炎、リンパ球性間質性肺炎等が鑑別に挙げられた。免疫不全や新規薬剤の使用等を認めなかった点や、咳嗽のみで発熱はなく感染徴候に乏しかった点、住居が築20年の木造家屋であり、空港で鳥駆除業をしていた点から過敏性肺臓炎を疑った。しかし、本症例では20XX+3年の病理検査ですりガラス影がMLを反映したものであることが証明されたため、初診時からMLであった可能性も否定できない。肺実質に初発し、診断時およびその後3ヶ月以上胸腔外に病変を認めないものはPPLと定義される<sup>2)3)</sup>が、PPLに限った30例のCT画像を検証した結果、11例に結節影、14例に air bronchogram を含む浸潤影を認めた一方で、16例にすりガラス影を認めたとされる報告<sup>6)</sup>や、同じくPPLの9例中6例ですりガラス影を認めた報告<sup>7)</sup>がある。PPLの場合、すりガラス影を呈する頻度が上がると考えられた。本症例は20XX+3年の再発時にFDG-PETで肺結節影以外に頸部リンパ節に集積を認めたが、頸部リンパ節穿刺細胞診は陰性であったためPPLの可能性が考えられた。PPLに

ついて、Heらは自施設の90例のPPL患者の統計をとったところ、発症年齢は $50 \pm 16.33$ 歳であり、多くの患者は診断前に症状を認め、咳嗽や発熱、胸痛を訴え受診することが多く<sup>8)</sup>、Ferraroらによれば、体重減少や倦怠感、発汗を認める症例も多い<sup>9)</sup>と報告している。

本症例の画像経過と照らし合わせて考えると、20XX年の初診時にMLであった可能性と、過敏性肺臓炎後にMLを合併し、20XX+3年の肺手術でMLの診断がついた可能性の両者が考えられた。MLにおいては自然退縮の報告もある<sup>10)~12)</sup>ため、前者について否定はできない。一方で後者について検討すると、初回発症時は過敏性肺臓炎であったが、慢性的な抗原曝露により気管支随伴リンパ組織 (bronchus-associated lymphoid tissue : BALT) が形成され、それを発生母地としてMLが出現したという可能性も考えられた<sup>13)14)</sup>。この発症様式はDLBCLでも *Achromobacter xylosoxidans* の慢性曝露による報告例がある<sup>15)</sup> が、基本的には mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫で多いとされている。臨床経過との矛盾は少ないと思われるが、断定はし得なかった。いずれにせよ本症例は病理所見で、結節のみならず、周囲の肺間質にもびまん性にCD20陽性の大型異型リンパ球が認められた。びまん性すりガラス影は肺間質への異型リンパ球の浸潤を反映していると考えられた。本症例の教訓として胸部CTでびまん性すりガラス影が認められた際には、間質性肺疾患に加え悪性リンパ腫を鑑別に挙げ、厳密な経過観察もしくは積極的な診断のための生検を検討することが重要であると考えられる。MLが多様な肺病変を形成することは知られているが、すりガラス影と多発結節影を同時に呈した病変をDLBCLとして確定診断し得た点に意義があると考え報告した。

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) Hare SS, et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *Br J Radiol* 2012; 85: 848-64.
- 2) Dong N, et al. Primary pulmonary lymphoma manifesting as diffuse ground glass opacities: a case re-

- port and literature review. *Int J Clin Exp Pathol* 2020; 13: 2181-6.
- 3) Stainer A, et al. An unusual presentation of pulmonary lymphoma: when diffuse ground glass opacities can mean anything. *Monaldi Arch Chest Dis* 2018; 88: 907.
- 4) Xu Y, et al. De novo CD5<sup>+</sup> diffuse large B-cell lymphoma: biology, mechanism, and treatment advances. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20: e782-90.
- 5) 福島 文, 他. 肺の悪性リンパ腫. *画像診断* 2001 ; 21 : 389-97.
- 6) Cozzi D, et al. Primary pulmonary lymphoma: imaging findings in 30 cases. *Radiol Med* 2019; 124: 1262-9.
- 7) Ridene I, et al. Imaging features of primary pulmonary lymphomas. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 1069-76 (in French).
- 8) He H, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of primary pulmonary lymphoma. *J Thorac Dis* 2021; 13: 1106-17.
- 9) Ferraro P, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 993-7.
- 10) 樫山鉄矢, 他. リンパ節および肺病変が自然退縮した diffuse large cell lymphoma の1例. *日胸疾患会誌* 1992 ; 30 : 1175-9.
- 11) Kang HS, et al. An unusual presentation of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma as diffuse pulmonary infiltrates with spontaneous regression. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 943-8.
- 12) 佐藤千紗, 他. 自然退縮を認め自家蛍光電子内視鏡システムでの観察が有用であった肺 MALT リンパ腫の1例. *日呼吸会誌* 2010 ; 48 : 677-82.
- 13) Foo SY, et al. Regulation of inducible BALT formation and contribution to immunity and pathology. *Mucosal Immunol* 2010; 3: 537-44.
- 14) Sanguedolce F, et al. Primary pulmonary B-cell lymphoma: a review and update. *Cancers* 2021; 13: 415.
- 15) Aoyama S, et al. *Achromobacter* infection is rare in Japanese patients with pulmonary B-cell lymphoma. *Intern Med* 2018; 57: 789-94.

**Abstract****A case of diffuse large B cell lymphoma showing diffuse ground glass opacities and multiple nodules**

Masatoshi Miyazaki<sup>a</sup>, Takahiro Fukui<sup>a</sup>, Hideto Iizuka<sup>a</sup>, Hidehiro Irie<sup>a</sup>,  
Yohei Funatsu<sup>a</sup>, Sumiko Kohashi<sup>b</sup>, Tomonari Kinoshita<sup>c</sup>,  
Tatsuya Yamamoto<sup>c</sup> and Hidefumi Koh<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Tachikawa Hospital

<sup>b</sup>Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Tachikawa Hospital

<sup>c</sup>Department of Thoracic Surgery, Tachikawa Hospital

This is the case of a 67-year-old man who complained of chronic dry cough. A chest computed tomography (CT) scan revealed diffuse ground glass opacities (GGOs). Hypersensitivity pneumonia was suspected, and he was advised to avoid certain antigens. A month later, the diffuse GGOs had disappeared and the cough had improved. Three years later, however, he again exhibited GGOs on chest CT scan, and six months later, multiple nodules appeared in the lungs. Based on the pathological findings from the nodule obtained on surgical biopsy, the nodules were composed of CD20-positive large reactive lymphocytes. Therefore, he was diagnosed with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). CD20-positive lymphocytes were also present in the diffuse interalveolar septa. This invasion of malignant lymphoma to the interalveolar septa presented as GGOs on chest CT scan. We experienced a rare case wherein malignant lymphoma presented as diffuse GGOs and multiple pulmonary nodules.