

●症 例

びまん性すりガラス陰影を呈したびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1剖検例

岩中 宗一 西村 正 垂見 啓俊
辻 愛士 坂倉 康正 内藤 雅大

要旨：症例は78歳男性。発熱，倦怠感を主訴に当科を受診し，CTで両肺上葉に粒状影とすりガラス陰影，左肺下葉腫瘤影を認めた。抗菌薬を投与するも解熱せず，気管支鏡検査で確定診断できなかった。ステロイドパルス療法を行ったがCTで傍大動脈リンパ節腫大，左副腎腫瘤，後腹膜脂肪織濃度上昇を認めた。左肺下葉腫瘤影よりCTガイド下生検を行い，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断した。入院30日目に死亡し，剖検で多臓器への悪性リンパ腫浸潤を認めた。抗菌薬不応の胸部異常陰影では悪性リンパ腫を考慮すべきである。

キーワード：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫，すりガラス陰影

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Ground-glass opacity (GGO)

緒 言

悪性リンパ腫の肺実質病変は多発性・孤立性結節や腫瘤，consolidation，びまん性すりガラス陰影などさまざまな画像所見を呈し¹⁾，他疾患との鑑別や診断に難渋する症例が多い。今回我々は診断に難渋した悪性リンパ腫を経験したため報告する。

症 例

患者：78歳，男性。

主訴：発熱，倦怠感。

既往歴：高血圧症，脂質異常症，脊柱管狭窄症，逆流性食道炎，前立腺肥大症。

生活歴：飲酒歴はない，喫煙歴は20～40歳（20本/日）。

現病歴：20XX年10月24日に発熱と倦怠感を主訴に近医を受診した。解熱剤およびクラリスロマイシン（clarithromycin：CAM）の内服を開始されたが，症状が持続するため11月4日に近医を再度受診し，胸部異常陰影を指摘され11月5日に当院を受診した。

入院時現症：身長168cm，体重75kg，体温38.0℃，血

圧154/100mmHg，脈拍106回/分・整，呼吸数20回/分，SpO₂96%（室内気）。眼瞼結膜蒼白なし，心雑音を聴取しない，正常呼吸音を聴取するが背部左下肺野でcoarse cracklesを聴取する，腹部平坦・軟，圧痛なし，四肢に浮腫なし。

入院時検査所見（Table 1）：WBC 12,820/μL，CRP 16.92mg/dL，赤沈69mm/hrと炎症反応の上昇を認めた。可溶性IL-2レセプターは1,920U/mLと上昇を認めた。提出した範囲で腫瘍マーカー，自己抗体，インターフェロン-γ遊離試験（interferon-gamma release assay：IGRA）はいずれも陰性であった。

胸部単純X線写真（立位正面像）：心拡大はなく，両側上肺野にすりガラス陰影を認め，左下肺野に結節影を認めた（Fig. 1A）。

胸腹部CT：両肺上葉優位に粒状影が分布し，すりガラス陰影，小葉間隔壁の肥厚を認めた（Fig. 1B）。左肺下葉に最大径5.4cmの辺縁不明瞭で内部均一な腫瘤影があり，少量の両側胸水を認めた（Fig. 1C）。肺門・縦隔リンパ節の腫大はないが，傍大動脈リンパ節の腫大を認めた（Fig. 1D）。

入院後経過：入院1日目に細菌性肺炎を疑いタゾバクタム/ピペラシリン（tazobactam/piperacillin：TAZ/PIPC）13.5g/日の点滴投与を開始した。喀痰抗酸菌検査およびCOVID-19 PCR検査は陰性であった。入院6日目にサルコイドーシスや原発性肺悪性腫瘍などを鑑別に挙げ，左肺下葉の腫瘤影に対して経気管支肺生検，感染症の評価目的で気管支洗浄を施行したが，有意な所見を認めなかった。入院7日目のCTで両側上肺野のすりガラス

連絡先：内藤 雅大

〒514-1101 三重県津市久居明神町2158-5

独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター呼吸器内科

(E-mail: maay2010@kme.biglobe.ne.jp)

(Received 23 Aug 2022/Accepted 12 Jan 2023)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	12,820/ μ L	TP	6.6 g/dL	CRP	16.92 mg/dL
Neut	85.3 %	AST	60 U/L	ESR (60 min)	69 mm/hr
Baso	0.1 %	ALT	54 U/L	β -D-glucan	4.4 pg/mL
Eos	0.1 %	CPK	95 U/L	IGRA	(-)
Mono	5.5 %	LDH	577 U/L	sIL-2R	1,920 U/mL
Lymph	9 %	ALP	416 U/L	RF	9 IU/mL
RBC	412×10^4 / μ L	T-bil	1.4 mg/dL	Anti-SS-A ab	<1.0 U/mL
Hb	13.3 g/dL	Na	138 mmol/L	Anti-SS-B ab	<1.0 U/mL
Plt	25.4×10^4 / μ L	K	3.9 mmol/L	Anti-RNP ab	<2.0 U/mL
		BUN	18.7 mg/dL	Anti-Scl-70 ab	<1.0 U/mL
		Cre	0.96 mg/dL	PR3-ANCA	<1.0 U/mL
				MPO-ANCA	<1.0 U/mL
				Anti-CCP ab	<0.5 U/mL
				Anti-centromere ab	<0.5 U/mL
				Anti-ARS ab	<5.0
				ANA	<40 \times
				Anti-MDA5 ab	<5.0
				Anti-TIF1- γ ab	<5.0

IGRA: interferon-gamma release assay.

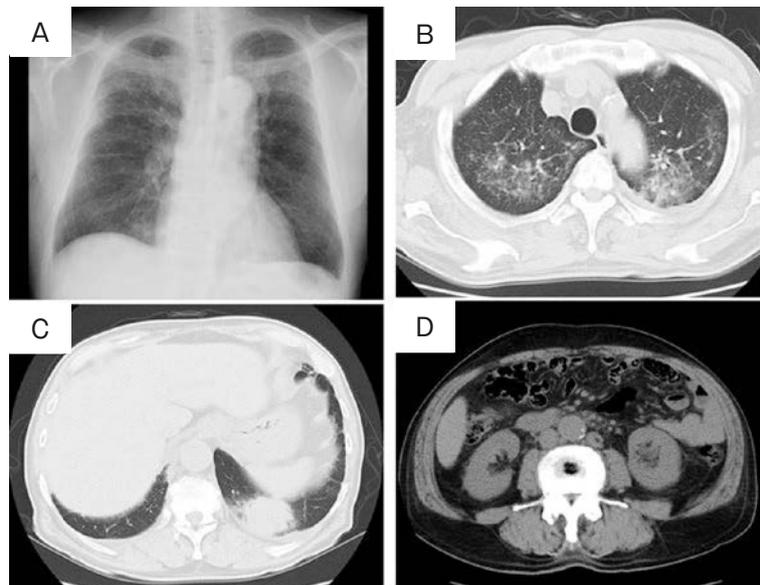


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest radiography on admission showed ground-glass opacity, predominantly in both upper lobes, and a mass shadow in the left lower lobe. (B-D) High resolution CT on admission. (B) Granular shadows were distributed predominantly in both upper lobes of the lungs, with ground-glass opacity and thickening of the interlobular septal wall. (C) There was a mass shadow with a maximum diameter of 5.4 cm in the lower lobe of the left lung. The edges of the mass were indistinct and the mass was homogeneous internally. (D) The para-aortic lymph nodes were enlarged.

陰影の悪化を認め、入院8日目に解熱せず、血液検査で炎症反応が低下しなかったため抗菌薬をピアペナム (biapenem : BIPM) 0.6g/日に変更し、特発性または膠原病関連間質性肺炎の急性増悪やサルコイドーシスを考え、入院9日目からメチルプレドニゾン (methylprednisolone : mPSL) 1g/日、3日間の投与を開始した。入院16日目に上腹部の不快感を認めたため、上部消化管内視鏡検査を施行したが異常所見を認めなかった。同日から2回目のmPSL 1g/日、3日間の投与を開始し、抗菌薬は効果が乏しいと判断して投与を終了した。入院19日目にプ

lon : mPSL) 1g/日、3日間の投与を開始した。入院16日目に上腹部の不快感を認めたため、上部消化管内視鏡検査を施行したが異常所見を認めなかった。同日から2回目のmPSL 1g/日、3日間の投与を開始し、抗菌薬は効果が乏しいと判断して投与を終了した。入院19日目にプ

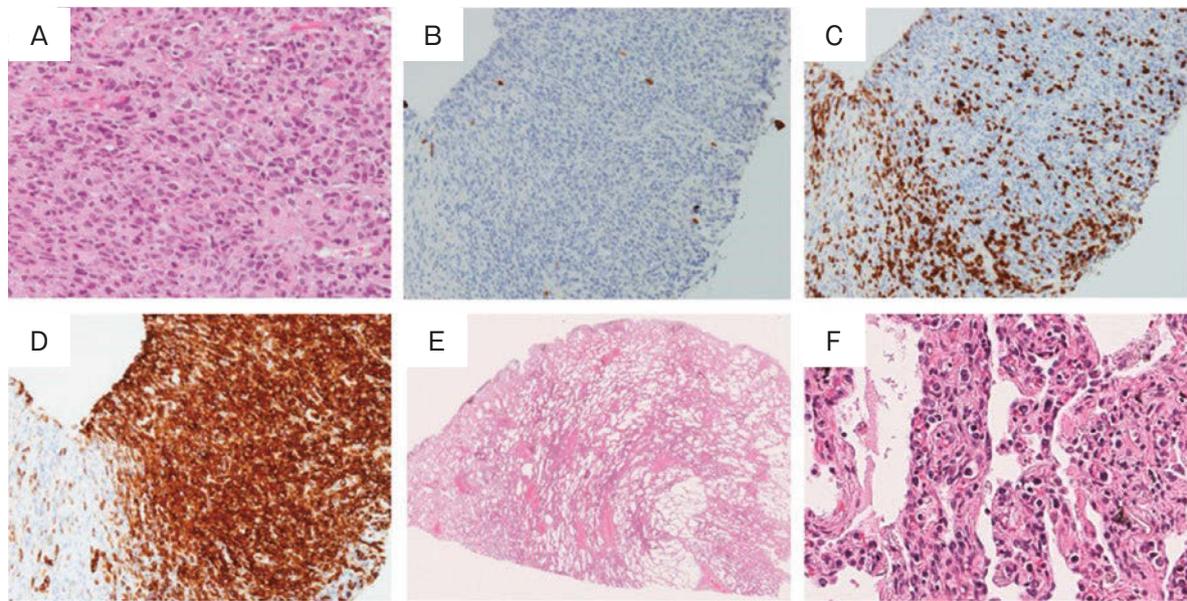


Fig. 2 Histopathological findings of the pulmonary biopsy. (A) The microscopic findings showed the infiltration of large atypical lymphoid cells. Immunohistochemical findings revealed that the atypical lymphocytes were negative for AE1/AE3 (B), and positive for CD3 (C) and CD20 (D). (E, F) Autopsy showed infiltration of the malignant lymphoma in the upper lobe of the left lung.

レドニゾロン (prednisolone) 30mg/日の内服へ切り替えた。入院21日目に腰背部痛が出現し、CTで肺陰影は改善したが、傍大動脈リンパ節腫大、後腹膜脂肪織濃度の上昇、左副腎腫瘍、腹水貯留を認めた。入院26日目に左肺下葉腫瘤影に対してCTガイド下生検を施行した。病理組織検査で大型の異型リンパ球がびまん性に浸潤増殖しており、核周囲明庭を認めた (Fig. 2A)。免疫染色でAE1/AE3陰性 (Fig. 2B)、CD3陽性 (Fig. 2C)、CD20陽性 (Fig. 2D) であり、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) と診断した。治療目的で転院予定であったが、入院30日目に腎機能障害と高K血症が進行し、心肺停止となった。心肺蘇生を行うも自己心拍は再開せず、死亡した。

剖検結果：肉眼所見で両側胸水・腹水の貯留を認め、骨盤腔リンパ節および胸腔リンパ節の腫大を認めた。病理組織所見では左肺上葉に悪性リンパ腫の浸潤による肺胞隔壁の肥厚を認めた (Fig. 2E, F)。左肺下葉に壊死巣を認め、左肺上葉、左肺下葉、右肺上葉、右肺下葉に悪性リンパ腫の浸潤および腫瘤形成を認めた。その他肝臓、胆嚢、脾臓、膵臓、両側腎臓、大腸、膀胱、両側副腎、骨髄、前立腺、傍大動脈リンパ節、回盲部リンパ節など、多臓器への悪性リンパ腫浸潤と腫瘤形成を認め、骨髄中にも悪性リンパ腫の骨浸潤を認めた。腫瘍の広範な壊死を認めることと急性尿管管壊死を認めることから、腫瘍の急速な増生・壊死に伴う腫瘍崩壊症候群が死因であると考えた。

考 察

本症例はCTにおいて、すりガラス陰影、粒状影および腫瘤影と多彩な陰影を呈しており、鑑別に難渋し、CTガイド下生検と剖検の結果よりDLBCLと診断した症例であった。

非ホジキンリンパ腫の約25~40%が二次的に肺実質に浸潤をきたすとされており、そのなかでもDLBCLが30~40%と最も頻度が高いとされており²⁾、本症例は入院後のCTおよび剖検結果より、二次的に肺浸潤をきたしたDLBCLであると考えた。

本症例はCTで、上葉優位に分布し一部小葉間隔壁の肥厚を伴うすりガラス陰影、上葉優位にランダムな分布を示す粒状影を認めた。左肺下葉腫瘤の最大径は5.4cmであり、内部は均一で気管支透亮像を伴い、辺縁は不明瞭であるが比較的整で周囲組織の引き込み像は認めなかった。上記の画像所見より、悪性リンパ腫の他、IgG4関連疾患、サルコイドーシス、抗酸菌感染症、癌性リンパ管症を伴う原発性肺癌、多発血管性肉芽腫症などの膠原病関連間質性肺炎が疑われた。IgG4関連疾患では肺門部リンパ節の腫脹、気管支/気管支血管束の肥厚を認める症例が多いとされており³⁾、典型的とは言えなかった。サルコイドーシスでも10mm以上の結節影を呈することがあるが結節の辺縁は不整であり、肺門部リンパ節の腫脹を伴うとされる点が本症例と合致しなかった⁴⁾。また粒状影の分布様式は抗酸菌感染症や癌性リンパ管症の特徴

に一致せず否定的であった。

悪性リンパ腫はさまざまな画像所見を呈するとされており、多発性・孤立性結節や腫瘤、consolidationを呈し、これらは気管支周囲に多くみられ、air bronchogramをしばしば伴うとされる。その他びまん性すりガラス陰影を認めたDLBCLの症例も報告されている¹⁾。Lewisらは、CTで肺実質にリンパ腫性の病変を認めた再発性および続発性のリンパ腫31例のレビューで、最も一般的な所見は最大径1cm以上の腫瘤または腫瘤様病変であり、68%の患者が3つ以上のCT所見を有していたと報告している⁵⁾。本症例も、最大径1cm以上の腫瘤様病変を認める点、複数の病変を認める点で既報に一致していた。びまん性すりガラス陰影を呈する悪性リンパ腫の病態生理としては、血管管腔内または肺間質および肺胞腔内のリンパ腫細胞の選択的増殖のいずれかであり、びまん性すりガラス陰影を呈する悪性リンパ腫については血管内大細胞型B細胞リンパ腫の報告が多く、それ以外のサブタイプの症例報告は9例のみであったとしている⁶⁾。剖検結果より、本症例のCT所見で認めた両側上葉のすりガラス陰影・粒状影は、肺胞隔壁への腫瘍細胞の浸潤により形成されたものと思われた。

今回我々は、びまん性すりガラス陰影を認め診断に難渋した悪性リンパ腫の1剖検例を経験した。悪性リンパ腫は多彩な肺病変を呈するため、抗菌薬不応の症例やステロイドに一時的に反応する症例では、悪性リンパ腫を鑑別に挙げることが重要である。

謝辞：本稿を終えるにあたり、病理組織学的検討にご尽力いただいた当院病理診断科の藤原雅也先生に深く感謝いたします。

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) 元石 充, 他. 孤立性小結節影を呈した肺原発diffuse large B-cell lymphomaの1例. 日呼外会誌 2015; 29: 51-5.
- 2) Hare SS, et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. Br J Radiol 2012; 85: 848-64.
- 3) Matsui S, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: clinicoradiological and pathological features. Respirology 2013; 18: 480-7.
- 4) Hashimoto M, et al. The CT findings of pulmonary sarcoidosis. Tohoku J Exp Med 1996; 179: 259-66.
- 5) Lewis ER, et al. Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients. AJR Am J Roentgenol 1991; 156: 711-4.
- 6) Dong N, et al. Primary pulmonary lymphoma manifesting as diffuse ground glass opacities: a case report and literature review. Int J Clin Exp Pathol 2020; 13: 2181-6.

Abstract

An autopsy case report of diffuse large B-cell lymphoma with diffuse ground-glass opacity

Soichi Iwanaka, Tadashi Nishimura, Hirotoshi Tarumi,
Chikashi Tsuji, Yasumasa Sakakura and Masahiro Naito
Department of Pulmonary Medicine, Mie Chuo Medical Center

A 78-year-old man was referred to our hospital for fever and fatigue. Chest computed tomography (CT) scan revealed ground-glass opacity, predominantly in both upper lobes, and a mass shadow in the left lower lobe. He was given a tentative diagnosis of infection but although he received antibiotics, his fever did not improve. We performed a transbronchial lung biopsy; however, we did not obtain meaningful diagnostic findings. On his ninth day in the hospital, he was administered methylprednisolone pulse therapy because of respiratory failure and his condition improved. A CT scan was performed again on the 21st day of admission and showed para-aortic lymph node enlargement, a left adrenal grand mass, and increased retroperitoneal fatty tissue density. To obtain a definitive diagnosis, we performed CT-guided needle biopsy on the mass shadow in the left lower lobe. The histopathological findings revealed diffuse large B-cell lymphoma. The patient was therefore scheduled to be transferred to a hospital specializing in hematological diseases, but he died on the 30th day of admission. An autopsy revealed that the malignant lymphoma had infiltrated multiple organs. In cases of abnormal lung findings refractory to antibiotics, it is important to consider malignant lymphoma as a differential diagnosis.