

症例報告

多発肺結節影を契機に発見された

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)

磯野真子¹⁾ 山崎雅英²⁾ 貫井友貴²⁾ 山村健太²⁾ 守護晴彦³⁾ 宮本正治²⁾ 上田善道⁴⁾

¹⁾恵寿総合病院 2020 年度臨床研修医 ²⁾恵寿総合病院 内科

³⁾恵寿総合病院 消化器内科 ⁴⁾金沢医科大学 病理学Ⅱ

【要旨】

70 歳代，男性。2 型糖尿病にて当院通院中。X 年 12 月，ふらつき，盗汗を自覚するようになり受診した。胸部 X 線検査にて多発肺結節影を認め，FDG-PET/CT にて多発肺結節影のほか，上咽頭・全身リンパ節・胃・脾臓に FDG の集積があり，悪性リンパ腫が疑われた。末梢血液像で芽球様細胞を 14%認めた。上部消化管内視鏡検査で胃体部に粗造粘膜病変があり，同部位の生検にて，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)，non-germinal center (non-GC) と診断した。骨髄穿刺・生検でも DLBCL の骨髄浸潤を確認し，臨床病期 IV 期と診断した。X 年 12 月～X+1 年 4 月，標準治療である R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 療法 6 コースを施行した。X+1 年 5 月の FDG-PET/CT では右肺下葉胸膜下腫瘍 1 ヶ所にのみ FDG 集積が残存し，DLBCL の残存または原発性胸膜腫瘍またはアスペルギルス感染症が考えられた。その後，右肺下葉胸膜下腫瘍の増大傾向を認めたため，X+1 年 10 月に CT ガイド下肺生検を行い，DLBCL の残存病変と診断した。

本症例は多発肺結節影で発見され当初転移性肺癌も考えられたが，FDG-PET/CT にてリンパ節，他臓器にも病変があり，胃生検で DLBCL の診断が可能であった。しかし，標準治療後の右肺下葉胸膜下腫瘍は，DLBCL 以外の疾患も考えられたため肺生検を行った。悪性リンパ腫の肺病変はまれであり，形態も多彩で，形態のみでの診断は困難である。また，DLBCL の場合，肺病変は予後不良因子である。したがって，悪性リンパ腫の確実な診断および治療のためには肺生検が必要である。

Key Words : DLBCL, 多発肺結節影

【はじめに】

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) は全身のリンパ節から発症することが大部分であるが，節外病変部位として，胃，精巣，骨，甲状腺，唾液腺，扁桃腺，皮膚，肝臓，乳房，副腎，腎臓，鼻腔，眼付属器，副鼻腔，子宮頸部，膣，および中枢神経系などが知られている¹⁾。しかし，肺・胸膜病変は，非常にまれとされている²⁾。今回，DLBCL の多発肺結節病変を契機に発見された症例を経験したので報告する。

本症例報告に関しては，患者の同意を得ており，倫理的原則に沿って記述し，匿名性に配慮した。

【症例】

患者：70 歳代，男性

主訴：ふらつき

既往歴：2 型糖尿病，狭心症，高血圧症，脂質異常症，胆嚢結石

家族歴：特記事項なし

嗜好歴：喫煙：20 本/日×28 年 (48 歳から禁煙)，飲

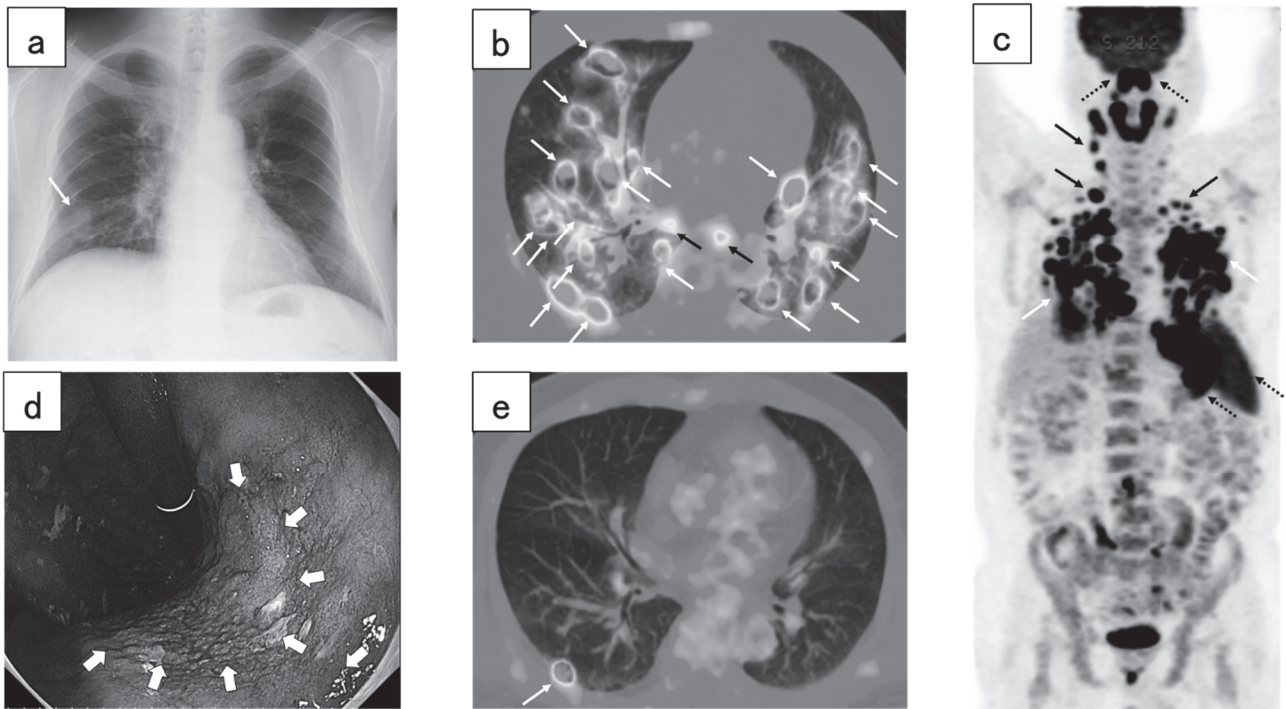


図1 画像所見

- a 胸部単純 X 線写真 右下肺野に結節影（白矢印）を認めた。
- b FDG-PET/CT（治療前） 両肺の結節（白矢印）とリンパ節（黒矢印）に FDG 集積を認めた。
- c FDG-PET/CT（治療前） 両肺の結節（白矢印），上咽頭，胃体上部，脾臓（点線黒矢印），全身リンパ節（黒矢印）に FDG 集積を認めた。
- d 上部消化管内視鏡検査 胃体部に粗造粘膜（白矢印）を広範囲に認めた。
- e FDG-PET/CT（治療後） 右肺下葉胸膜下腫瘍（白矢印）にのみ FDG 集積を認めた。

酒：機会

常用薬：オメプラゾール，アスピリン，ロスバスタチン，カンデサルタン，エンパグリフロジン，メトホルミン，リラグルチド

現病歴：2 型糖尿病，脂質異常症，高血圧症などで当院内分泌代謝内科に通院中。X 年 12 月 14 日にふらつきを主訴に定期外受診し，胸部 X 線検査 (Xp)，CT で両肺に多発結節影を認められたため，12 月 16 日に FDG-PET/CT を施行し，リンパ増殖性疾患などの血液悪性腫瘍が疑われたため，12 月 17 日に当科に紹介となった。

初診時現症：身長 163 cm，体重 74.2 kg。意識清明。体温 36.0 °C，血圧 112/63 mmHg，脈拍 75 回/分，SpO₂ 94 %，頸部：甲状腺腫大なし，胸部：肺音正常，心音正常，腹部：腸蠕動音の亢進・減弱なし，平坦，軟，圧痛なし。頸部，腋下，鼠径部に有意なリンパ節腫脹を認めなかった。

初診時血液検査：異常高値には下線，異常低値には二重下線を引いた。

WBC 11800/μL (Neut 42.0%，Lymph 37.0%，Mon 7.0%，異常細胞 14.0%)，Hb 12.7 g/dL，MCV 86.3 fL，Plt 11.6×10⁴/μL，CRP 2.07 mg/dL，Na 135 mEq/L，K 4.2 mEq/L，Cl 100 mEq/L，BUN 14.8 mg/dL，Cr 0.62 mg/dL，UA 3.4 mg/dL，AST 26 U/L，ALT 15 IU/L，ALP 185 IU/L，γ-GTP 15 IU/L，LDH 519 IU/L，TP 7.0 g/dL (Alb 52.0%，α1 3.8%，α2 8.5%，β 11.1%，γ 24.6%)，Alb 3.4 g/dL，T-Chol 123 mg/dL，HDL 19 mg/dL，LDL 73.4 mg/dL，TG 134 mg/dL，Fe 34 μg/dL，UIBC 270 μg/dL，フェリチン 180.2 ng/mL，IgG 1857 mg/dL，CYFRA 2.5 ng/mL，ProGRP 22.6 pg/mL，sIL-2R 12036 U/mL，β2MG 3.4 mg/dL，EBV-VCA-IgG 160，EBV-VCA-IgM <10，EBV-EA-IgG <10，EBV-EBNA 80

胸部 X 線 (図 1a)：右下肺野に結節影を認めた。

胸部 CT (図 3)：両肺に多発結節，胸膜結節状病変を認めた。

FDG-PET/CT (図 1b, 1c)：両肺の結節のほか，上咽頭，胃体上部，脾臓，全身リンパ節に高度の FDG 異

常集積を認め、リンパ腫などのリンパ増殖性疾患が疑われた。

上部消化管内視鏡検査（図 1d）：胃体部に粗造粘膜を広範に認め、生検を 3 ヶ所施行した。

胃生検病理所見：HE 染色では核小体の肥大した類円形核と両染色性細胞質を有する大型異型リンパ球のびまん性浸潤を認めた（図 2a, 2b）。免疫染色では大型異型リンパ球に一致して CD20 陽性（図 2c）、CD3 陰性、CD56 陰性を示し、DLBCL、その中でも

CD10 陰性、BCL6 弱陽性、MUM1 陽性のため、non-germinal center (non-GC) と診断した。また、CD30 陰性、EBERs 陰性であったが、Ki67 抗体では高標識率を、p53 過剰発現（図 2d）を認めた。なお、骨髓生検も施行し同様の所見が得られた。

臨床経過（図 3）：DLBCL に対し、R-CHOP（rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone）療法 6 コースとリツキシマブ療法 1 コースを施行した。可溶性 IL-2 レセプター（sIL-2R）と β_2 MG は R-CHOP 療法開始後すみやかに低下した。また、両肺多発結節と胸膜結節状病変も著明に縮小した。治療後の FDG-PET/CT では、右肺下葉胸膜下にのみ FDG 集積の残存がみられた（図 1e）。リンパ腫残存のほか、原発性胸膜腫瘍、アスペルギルス抗原陽性であり、アスペルギルス感染症も疑われるものの、経過観察とした。しかし、その後増悪傾向であり、X+1 年 10 月、CT ガイド下肺生検を施行し、DLBCL, non-GC の残存病変と診断し、救済化学療法である R-ESHAP（rituximab, etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin）療法を 2 コース実施した。X+1 年 12 月、右肺下葉胸膜下病変は、安定（stable disease, SD）状態である。

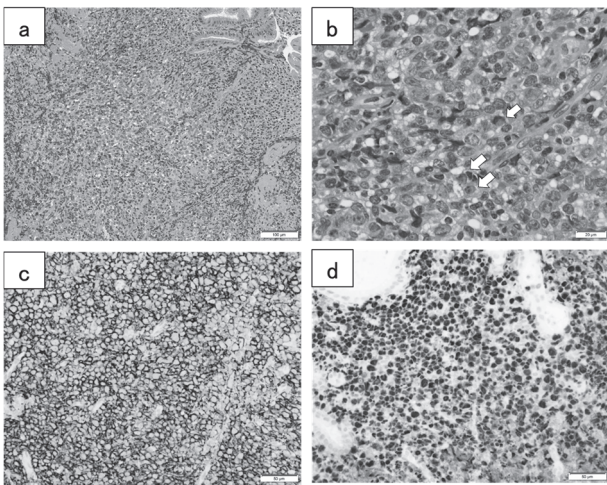


図 2 病理所見
 a H-E 染色（弱拡大）
 b H-E 染色（強拡大） 大型異型リンパ球（白矢印）のびまん性浸潤を認めた。
 c CD20 CD20 陽性を認めた。
 d p53 p53 過剰発現を認めた。

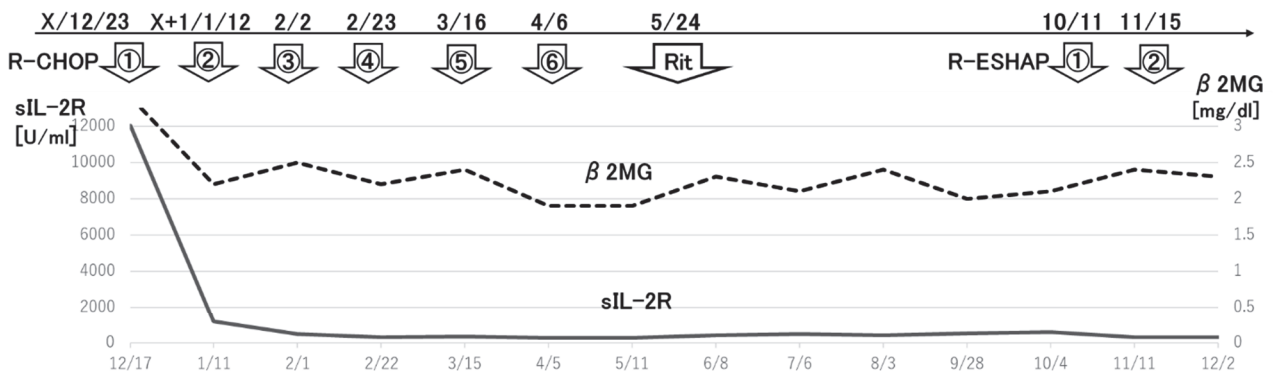


図 3 臨床経過と CT 画像所見の推移

【考察】

DLBCL は、最も一般的なリンパ腫瘍であり、先進国の非ホジキンリンパ腫の 25% を占めている。症例の最大 40% が、髄外造血組織（節外病変）で発生する²⁾。最も一般的な節外原発部位は胃である。他には、精巣、骨、甲状腺、唾液腺、扁桃腺、皮膚、肝臓、乳房、副腎、腎臓、鼻腔、眼付属器、副鼻腔、子宮頸部、膣、および中枢神経系などにも病変を形成する¹⁾。肺・胸膜病変は、主に全身性疾患で発生するため DLBCL の肺・胸膜病変は少ない。また、原発性肺・胸膜リンパ腫は症例のわずか 0.4% とまれ³⁾であり特異的な画像所見はない⁴⁾。

リツキシマブ時代の DLBCL に対する予後指標として National Comprehensive Cancer Network-International Prognostic Index : NCCN-IPI が提唱されている⁵⁾。NCCN-IPI の予後不良因子には、5 つあり、年齢（41 歳～60 歳：1, 61 歳～75 歳：2, 76 歳以上：3）、血清 LDH（正常上限を超えるかつ正常上限の 3 倍以下：1, 正常上限の 3 倍を超える：2）、病期（ⅢまたはⅣ期：1）、節外病変（骨髄、中枢神経系、肝臓/消化管、肺：1）、Performance status（2 以上：1）である（数字はスコアを表す）。合計スコアによって 4 つのリスクグループ、すなわちスコア 0 または 1：低リスク（Low risk）、スコア 2 または 3：低中間リスク（Low-Intermediate risk）、スコア 4 または 5：高中間リスク（High-Intermediate risk）、スコア 6 以上：高リスク（High risk）に分類される。5 年生存率はそれぞれ 96%、82%、64%、33% であり、5 年無増悪率は、それぞれ 91%、74%、51%、30% である。本症例は、スコア 5：高中間リスクに該当し、5 年生存率は 64%、5 年無増悪率は 51% と推定される。肺病変の存在はスコアに含まれており、予後不良を示唆している。実際に本症例でも標準治療では完全寛解に至らず、救済化学療法実施後も SD のため、がん免疫療法の一つである CAR-T（chimeric antigen receptor T-cell）療法を予定している。

【結語】

多発肺結節影を契機に発見された DLBCL の 1 例

を経験した。悪性リンパ腫の肺病変はまれであり、形態も多彩で、形態のみでの診断は困難である。また、DLBCL の場合、肺病変は予後不良因子である。したがって、悪性リンパ腫の診断および治療のためには FDG-PET/CT で FDG 集積の認められた肺組織の生検による病理検査を行う必要がある。

【文献】

- 1) Ferrucci PF, Zucca E: Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 136: 521-538, 2007
- 2) Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE: Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol* 124: 151-159, 2004
- 3) Mian M, Wasle I, Gritsch S, et al.: B cell lymphoma with lung involvement: what is it about? *Acta Haematol* 133: 221-225, 2015
- 4) Zhu Z, Liu W, Mamlouk O, et al.: Primary Pulmonary Diffuse Large B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep.* 18: 286-290, 2017
- 5) Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al.: An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 123: 837-842, 2014