

症例報告

珪肺の経過中に原発性滲出性リンパ腫様リンパ腫を 発症した 1 例

遠藤 卓人¹⁾, 小林 誠一¹⁾, 白井 祐介¹⁾, 奥友 洸二¹⁾,
佐藤 ひかり¹⁾, 小野 学¹⁾, 石田 雅嗣¹⁾, 花釜 正和¹⁾,
中畠 真治²⁾, 板倉 裕子³⁾, 矢内 勝¹⁾

¹⁾石巻赤十字病院 呼吸器内科, ²⁾同 血液内科, ³⁾同 病理診断科

A Case of Primary Effusion Lymphoma-like Lymphoma During the Course of Silicosis

Takuto Endo¹⁾, Seiichi Kobayashi¹⁾, Yusuke Shirai¹⁾, Koji Okutomo¹⁾,
Hikari Sato¹⁾, Manabu Ono¹⁾, Masatsugu Ishida¹⁾, Masakazu Hanagama¹⁾,
Shinji Nakajima²⁾, Yuko Itakura³⁾ and Masaru Yanai¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital

²⁾Department of Hematology, Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital

³⁾Department of Pathology, Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital

要旨：症例は 86 歳男性。X 年 9 月に CT で両肺粒状影，両側胸水を認め，胸腔鏡下胸膜生検で珪肺と診断された。X+2 年 9 月下旬より労作時呼吸困難が出現したため当院を受診，両側胸水の増加，心嚢液貯留を認め，精査加療目的に入院した。肺性心による胸水貯留と判断し利尿薬を開始したが奏効しなかった。両側胸水セルブロックで悪性リンパ腫と診断されたが，全身画像検査で明らかなリンパ節増大は認めなかった。症例のように，体腔液中で増殖し，腫瘤形成を認めないリンパ腫は原発性滲出性リンパ腫（primary effusion lymphoma：PEL）と定義され，ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）やヒトヘルペスウイルス 8 型（human herpesvirus 8：HHV-8）感染を伴うことが多い。増殖様式が類似するものの，HIV や HHV-8 感染を伴わない原発性滲出性リンパ腫様リンパ腫（primary effusion lymphoma-like lymphoma：PEL-LL）も高齢者を中心に報告されており，本症例も各種検査から PEL-LL が疑われた。珪肺との合併は稀少であり，ここに報告する。

Key words：珪肺，原発性滲出性リンパ腫，リンパ腫

緒 言

原発性滲出性リンパ腫 (primary effusion lymphoma: PEL) は、胸水や腹水、心嚢水などの体腔液中で増殖し、腫瘍形成を認めないリンパ腫と定義される¹⁾。PEL はヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 既感染例が多く、全例でヒトヘルペスウイルス 8 型 (human herpesvirus 8: HHV-8) 感染を伴う¹⁾。一方、本邦では PEL に類似する病態を示すものの、HHV-8 感染を伴わない原発性滲出性リンパ腫様リンパ腫 (primary effusion lymphoma-like lymphoma: PEL-LL) が高齢者を中心に報告されている²⁾。今回、珪肺の経過中に PEL-LL を発症した稀少な 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者: 86 歳, 男性。

主訴: 呼吸困難。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 71 歳回転性眩暈, 84 歳珪肺, 慢性腎不全。

喫煙歴: 30-55 歳 20 本/日。

職業歴: 石材加工業 (15-30 歳), 土木業 (30-65 歳)。

現病歴: X 年 9 月に CT で両肺粒状影, 両側胸水を認め, 胸腔鏡下胸膜生検で珪肺と診断された。X+2 年 9 月下旬より労作時呼吸困難が出現したため当院を受診, 両肺粒状影に著変なかったが, 両側胸水の増加, 心嚢液貯留を認め, 精査加療目的に入院した。

入院時現症: 身長 161 cm, 体重 47.3 kg, 体温 36.8°C, 血圧 126/75 mmHg, 心拍数 106 回/分, SpO₂ 95% (室内気)。

理学所見: 両肺で呼吸音減弱, 心音整, 腹部平坦・軟, 腹部自発痛なし, 腸音正常, 下腿浮腫なし。

血液検査所見: WBC 14,200/ μ L (好中球 89.1%, 好酸球 0.1%, 好塩基球 0.6%, 単球 7.1%, リンパ球 3.1%), RBC 4.45×10^6 / μ L, Hb 13.8 g/dL, Ht 42.4%, PLT 498×10^3 / μ L, PT-INR 1.21, APTT 33.5 秒, T-BIL 0.6 mg/dL, AST 21 U/L, ALT 32 U/L, LDH 407 U/L, BUN 44 mg/dL, Cre 2.25 mg/dL, TP 7.5 g/dL, Alb 3.3 g/dL, Na 141 mmol/L, K 5.4 mmol/L, Cl 98 mmol/L, BNP 86.8 pg/mL, KL-6 201 U/mL, CRP 4.63 mg/dL, 赤血球沈降速度 48 mm, 可溶性 IL-2 レセプター 1,440 U/mL, HIV 抗体陰性。

左胸水所見: タンパク 4.5 g/dL, 糖 113 mg/dL, LDH 433 IU/L, 細胞数 1,400/ μ L (好中球 18%, リンパ球 78%, 好酸球 4%), CEA 3.8 ng/mL, ADA 28.3 U/L, ヒアルロン酸 13,100 ng/mL, 一般細菌・抗酸菌培養陰性。

胸部 X 線写真: 両側肋骨横隔膜角が dull である。両

肺粒状影は珪肺診断時と著変はない (図 1)。

胸部単純 CT: 両肺粒状影の軽度悪化, 両側胸水と心嚢液貯留を認める (図 2)。

入院後経過: 入院後, 珪肺罹患に伴う肺性心による胸水貯留と判断し, フロセミド 20 mg 静注を行ったが, 第 8 病日までで胸部 X 線で胸水の改善はなかった (図 3)。経胸壁心臓超音波検査で全周性に心嚢液貯留を認めたが, 明らかな右心負荷や左室駆出率の低下はなく, 肺性心が主病態ではないと判断した。第 12 病日に左胸腔穿刺を施行したところ, 細胞診とセルブロックで, N/C 比の高い異型細胞が孤立散在性に多数出現しており, 核腫大, 核型不整, 明瞭な核小体を認め (図 4), 悪性リンパ腫と診断した。なお, 珪肺診断時の胸水では悪性所見を認めていなかった。CT では縦隔に複数の腫大リンパ節

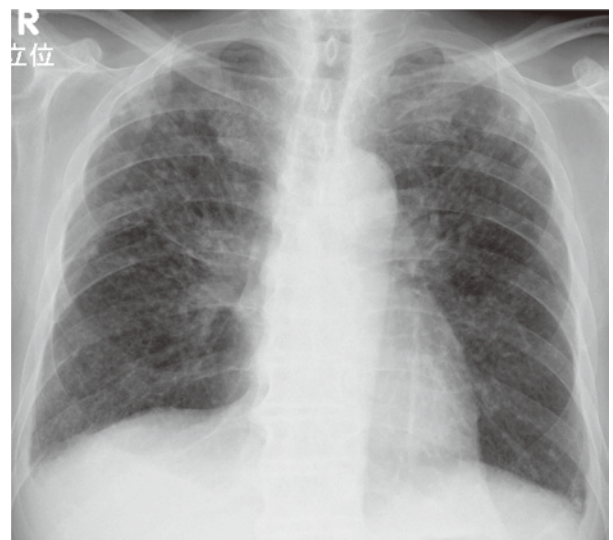


図 1. (a) 珪肺診断時

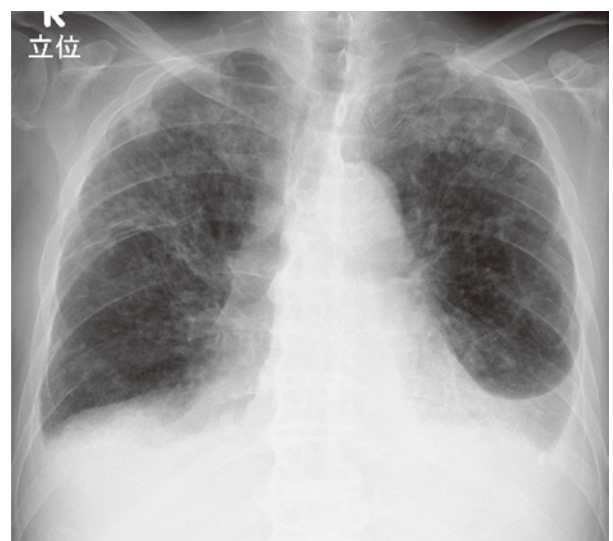


図 1. (b) 入院時 (診断から約 2 年)

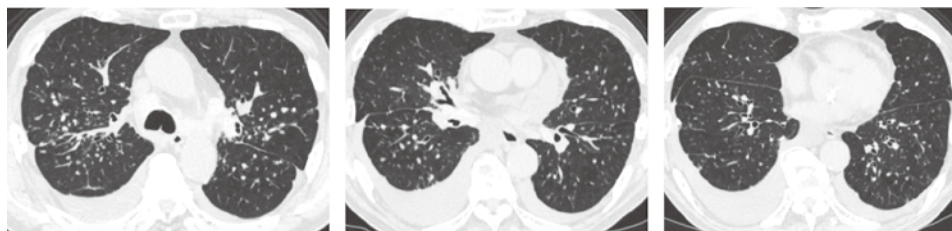


図 2. (a) 珪肺診断時



図 2. (b) 入院時（診断から約 2 年）. 胸部単純 CT（肺野条件）：両肺粒状影の軽度悪化，両側胸水と心嚢液貯留を認める．

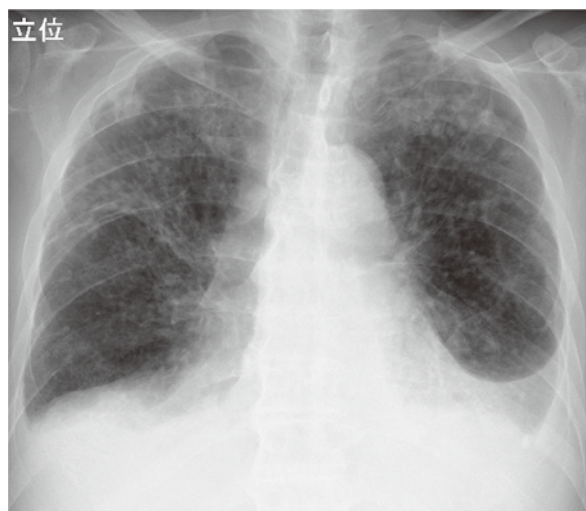


図 3. (a) 第 1 病日

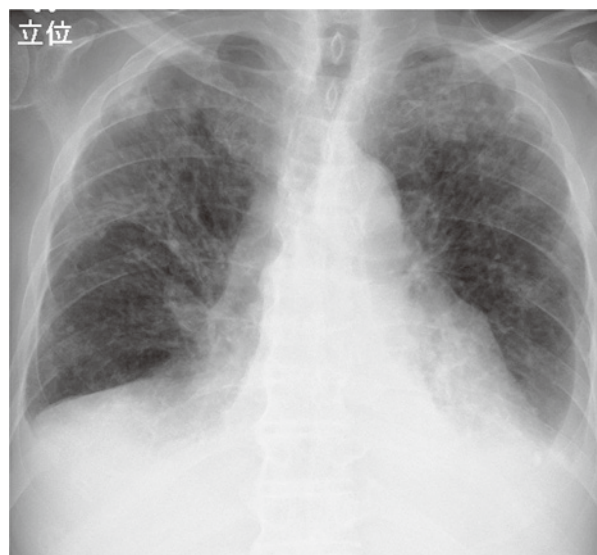


図 3. (b) 第 5 病日



図 3. (c) 第 8 病日. 胸部 X 線写真：フロセミド投与後も胸水の明らかな改善はない．

を認めたが，珪肺診断時から著変がなかった（図 5）．ガリウムシンチグラフィでは両肺にびまん性の軽度集積がみられたが，縦隔リンパ節をはじめ，他に明らかな集積部位はなかった（図 6）．呼吸困難に関しては，呼吸機能検査で混合性障害を認めたため，ウメクリジニウム臭化物・ピランテロールトリフェニル酢酸塩吸入剤を開始し，症状改善を得られた．悪性リンパ腫に対する化学療法の希望はなく，第 34 病日に退院し，緩和ケアを継続する方針とした．なお，後日右胸腔穿刺も施行したところ，同様に悪性リンパ腫の診断となった．

考 察

原発性滲出性リンパ腫（primary effusion lymphoma：

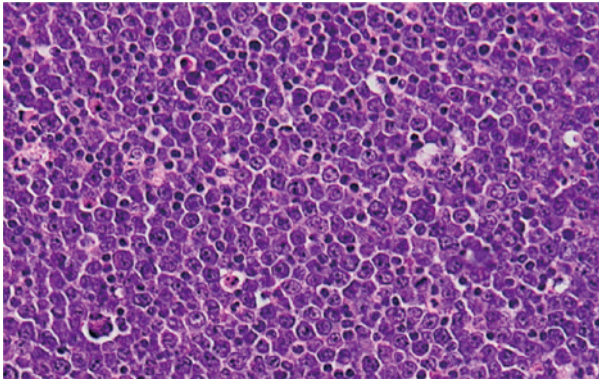


図 4. (a) 左胸水セルブロック（ヘマトキシリン・エオジン染色）：核小体の明瞭化した大型の異型リンパ球様細胞が多数出現している。

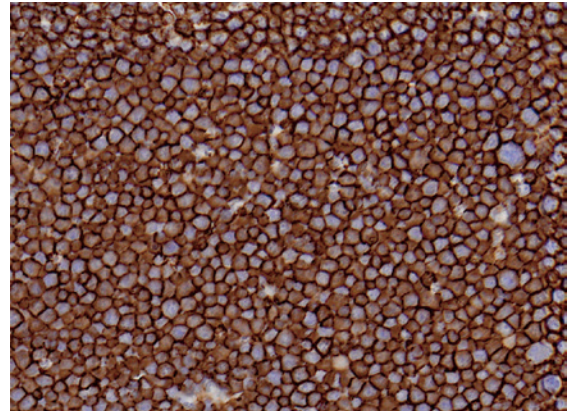


図 4. (b) 左胸水セルブロック（CD20 免疫染色）：異型細胞はびまん性に CD20 陽性を示す。

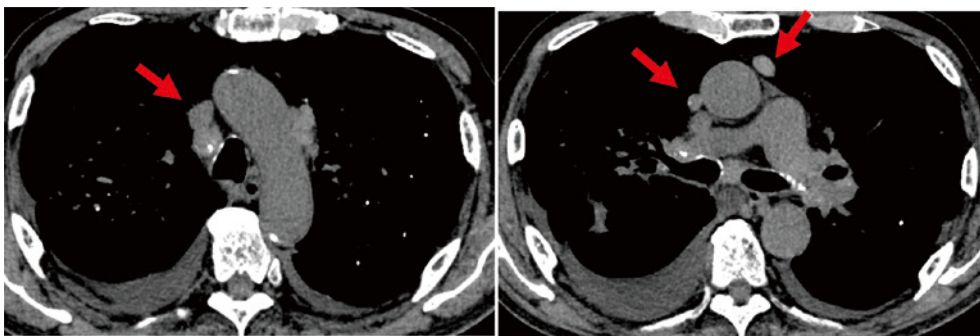


図 5. (a) 珪肺診断時。

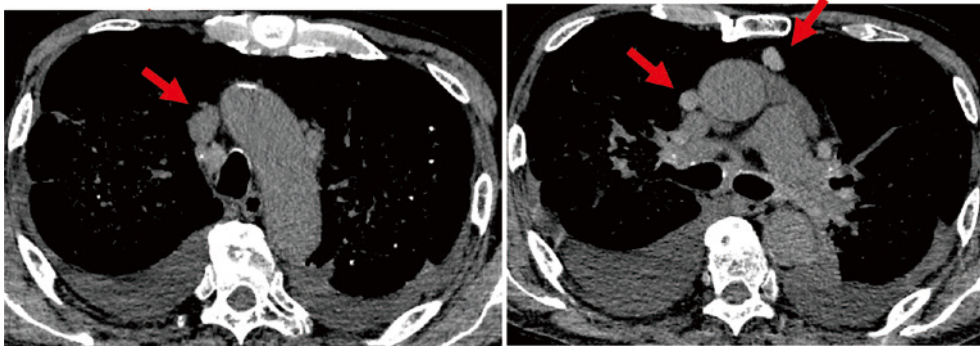


図 5. (b). 入院時（診断から約 2 年）. 胸部単純 CT（縦隔条件）：縦隔リンパ節は珪肺診断時から著変はない。

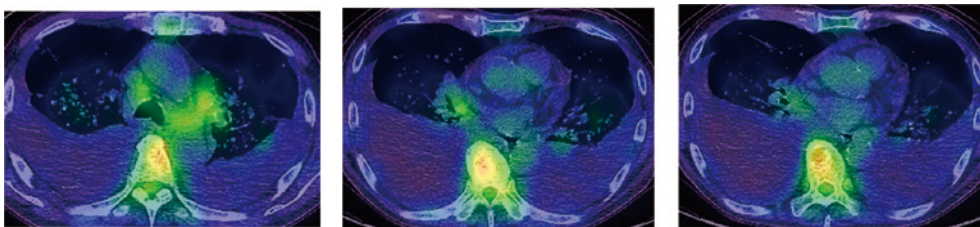


図 6. ガリウムシンチグラフィ：両肺にびまん性に軽度集積がみられた。縦隔リンパ節をはじめ、他に明らかな集積部位はない。

PEL) は、体腔液中で増殖し腫瘍形成を認めない大細胞型 B 細胞性リンパ腫であり、全例にヒトヘルペスウイルス 8 型 (human herpesvirus 8: HHV-8) 感染を伴う疾

患として WHO で定義されている¹⁾。PEL はヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 既感染により免疫不全状態にある若年者に多く発症し、腫瘍

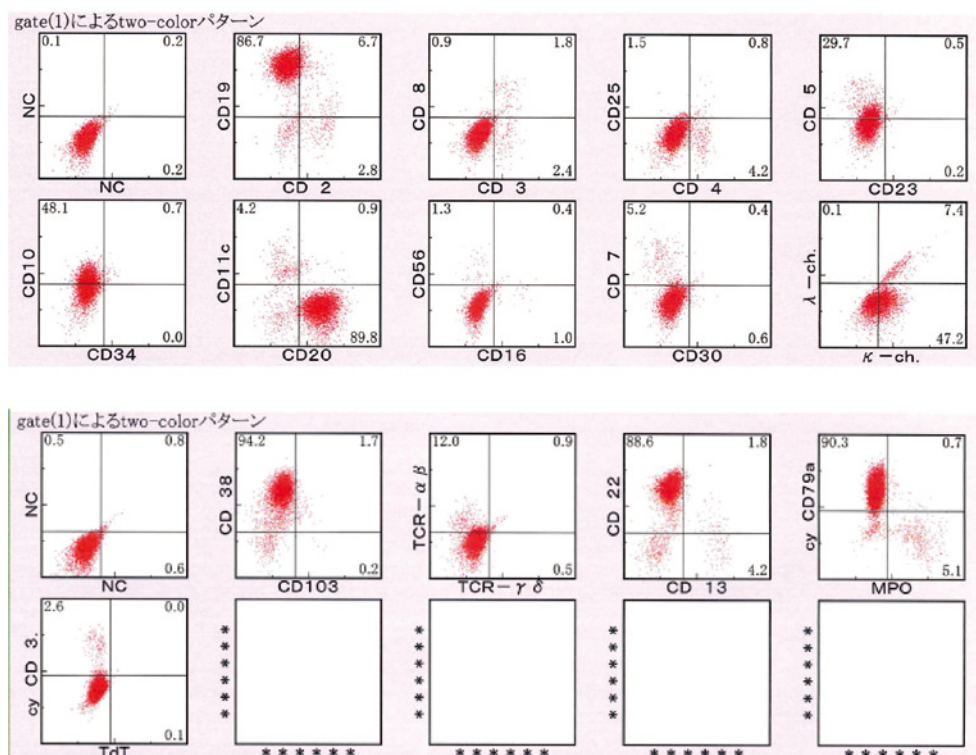


図 7. 左胸水フローサイトメトリー：CD19, CD20, CD79a が陽性である。

細胞は免疫組織化学的に CD19, CD20, CD79a などの汎 B 細胞マーカーが陰性であることが多い¹⁾。また PEL では 30% の症例で 2 か所以上の体腔液貯留を認めていたと報告されており²⁾、診断の補助となりうる。一方、近年本邦では HIV や HHV-8 感染を伴わず、PEL に病態が類似した原発性滲出性リンパ腫様リンパ腫（primary effusion lymphoma-like lymphoma: PEL-LL）が高齢者を中心に報告されている³⁾。PEL-LL は汎 B 細胞マーカーが陽性であることが多い³⁾⁻⁵⁾。先行研究によると、PEL-LL と診断された 41 例（うち本邦からの報告が 29 例）のうち、33 例（80%）が汎 B 細胞マーカーを発現していた⁶⁾。本症例は、HHV-8 感染の有無に関しては施設内で免疫組織化学染色が困難であることから確認できていないが、HIV 抗体検査は陰性で、左胸水のフローサイトメトリーで CD19, CD20, CD79a が陽性であった（図 7）ことから PEL-LL を疑った。PEL の治療は CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) 療法が行われることが多いが、生存期間中央値 6 ヶ月と予後不良である⁷⁾。一方 PEL-LL は PEL と比較して治療反応性に優れ、化学療法としては R-CHOP (rituximab plus CHOP) 療法が行われるが、体腔液のドレナージのみで寛解を得られた症例も複数報告されている⁶⁾。本症例は、全身状態や本人の希望を鑑みて、持続的胸腔ドレナージや心嚢ドレナージは行わなかったが、過去の報告

からはドレナージにより病勢を制御できた可能性がある。なお、珪肺診断時の胸水で悪性所見を認めなかったことに関して、PEL-LL における体腔液細胞診の病理学的診断能の報告はなく、珪肺診断時は PEL-LL 未発症だったのか、または PEL-LL を発症していたものの診断に至っていなかったかは判断できない。ただ、珪肺診断時は胸水セルブロックを作成しておらず、腫瘍細胞を判別できていなかった可能性は残る⁸⁾。

珪肺と悪性疾患合併に関して、珪肺と肺癌は比較的高頻度に合併することが知られており⁹⁾、Chiyotani らは全国 11 労災病院における塵肺患者全体の肺癌合併例のコホート調査の結果、一般人口に比べ 4.8 倍の肺癌発生のリスクがあると報告している¹⁰⁾。一方、珪肺と悪性リンパ腫の合併は肺癌と比較すると稀であり、大分医科大学の報告では、1975 年から 1984 年に死亡した珪肺患者 195 例のうち、50 例が癌を発症、そのうち悪性リンパ腫は 4 例だった¹¹⁾。他の珪肺と悪性リンパ腫合併例は、検索しえた範囲では 4 例のみだった¹²⁾⁻¹⁵⁾。珪肺と悪性リンパ腫の合併機序に関しては解明されていない部分が多いが、シリカへの継続的曝露により Treg のアポトーシス、エフェクター T 細胞の活性化、M1/M2 マクロファージによる肺の線維化促進などが引き起こされることが知られており¹⁶⁾、本症例でもこれらのメカニズムがリンパ腫発症に寄与した可能性がある。

結 語

珪肺を背景に、原発性滲出性リンパ腫様リンパ腫を発症した1例を経験した。珪肺に悪性リンパ腫を合併することは稀にあり、またPELのように腫瘤形成をせずに増殖するリンパ腫も報告されていることから、他疾患の鑑別も含め、原因不明の胸水貯留例に対しては胸水穿刺や胸腔鏡などによる精査・早期診断が望まれる。

本論文の要旨は、第114回日本呼吸器学会東北地方会(2022年3月5日)で発表した。

文 献

- 1) Said J, Cesarman E: Primary effusion lymphoma, WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, 323-324, Swerdlow SH et al. (eds), WHO press, World Health Organization, Switzerland, 2017.
- 2) 佐藤悦子, 高井良美智代, 梶原希哉他: BCL6再構成を認めたPrimary effusion lymphomaの1例. Official J Jpn Association Chromosome Gene Analysis **25**(1): 19-24, 2007.
- 3) Wu W, Youm W, Rezk SA, et al.: Human herpesvirus 8-unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma: Report of a rare case and review of 54 cases in the literature. Am J Clin Pathol **140**(2): 258-273, 2013.
- 4) Kobayashi Y, Kamitsuji Y, Kuroda J, et al.: Comparison of human herpes virus 8 related primary effusion lymphoma with human herpes virus 8 unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma on the basis of HIV: Report of 2 cases and review of 212 cases in the literature. Acta Haematol **117**(3): 132-144, 2007.
- 5) 高橋 風, 中山 豊, 市川喜一他: 心タンポナーデにより発症したprimary effusion lymphoma様のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫. 秋田病医誌 **27**(1): 21-27, 2017.
- 6) Terasaki Y, Yamamoto H, Kiyokawa H et al.: Disappearance of malignant cells by effusion drainage alone in two patients with HHV-8-unrelated HIV-negative primary effusion lymphoma-like lymphoma. Int J Hematol **94**(3): 279-284, 2011.
- 7) Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E: Primary Effusion Lymphoma. Oncologist **12**(5): 569-576, 2007.
- 8) 真下照子, 井上慶一, 北野 宏他: 細胞診断におけるセルブロックの活用. 京二赤医誌 **35**: 72-77, 2014.
- 9) 三品陸人: 高齢じん肺患者をめぐる今日的課題 臨床医学の立場から. 日災医会誌 **39**(8): 419-425, 1991.
- 10) Chiyotani K, Saito K, Okubo T, et al.: Lung cancer risk among pneumoconiosis patients in Japan, with special reference to silicotics. IARC Sci Publ **97**: 95-104, 1990.
- 11) Takayoshi T, Goto J, Nasu M, et al.: Investigations into Malignant Neoplasms Complicated by Silicosis. Acta Med Nagasaki **31**(1-4): 31-40, 1986.
- 12) 大塚満雄, 平澤路生, 田中裕士他: 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 **37**(3): 199-203, 1999.
- 13) 高橋達治, 赤川直次, 杉山茂樹他: 珪肺症に甲状腺原発悪性リンパ腫を合併した1例. 内科 **80**(2): 397-399, 1997.
- 14) 若林淳一, 菊地浩吉, 安曾武夫: 同一肺内に腺癌, 悪性リンパ腫, 珪肺および結核を合併した1剖検例. 癌の臨床 **34**(8): 1019-1023, 1988.
- 15) Satoh T, Arai E, Kayano H, et al.: Pulmonary intravascular large B-cell lymphoma accompanying synchronous primary pulmonary adenocarcinoma and benign interstitial lesions. J Clin Exp Hematop **59**(3): 140-144, 2019.
- 16) Brilland B, Beauvillain C, Mazurkiewicz G, et al.: T Cell Dysregulation in Non-silicotic Silica Exposed Workers: A Step Toward Immune Tolerance Breakdown. Front Immunol **10**: 2743, 2019.