

## 中枢神経原発リンパ腫を合併したサルコイドーシスの1例

石原明典, 栗山満美子, 森下真圭, 荒木勇一朗, 前田浩義

### 【要旨】

症例は63歳, 男性. 胸部異常陰影を指摘され, 胸腔鏡下肺生検にて組織診断を行いサルコイドーシスと診断. プレドニゾン (PSL) の投与を開始した約2ヵ月後に左上下肢不全麻痺が出現したため外来受診した. 右前頭葉中心回に19×17 mm 大の腫瘤を認め, 開頭腫瘍摘出術が施行された. 組織学的にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断し, 大量メトトレキサート療法と併用して放射線治療を施行した. その後, 消退傾向にあった肺野の結節影が増大したため, 鑑別目的に気管支鏡下肺生検を施行. 組織学的に悪性リンパ腫の増悪でないことを確認し, 5 mg/日に漸減していたPSLを20 mg/日に増量した. PSL投与後は治療に反応し結節陰影は徐々に縮小・消退した. 経過中に中枢神経原発リンパ腫を合併し, 治療後に胸部の陰影が再度悪化するといった多様な臨床症状を呈した症例であった.

[日サ会誌 2019; 39: 93-96]

キーワード: サルコイドーシス, 悪性リンパ腫, 中枢神経原発リンパ腫, メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患

## A Case of Sarcoidosis Complicated with Primary Central Nervous System Lymphoma

Akinori Ishihara, Mamiko Kuriyama, Masayoshi Morishita, Yuichiro Araki, Hiroyoshi Maeda

**Keywords:** sarcoidosis, malignant lymphoma, primary central nervous system lymphoma, methotrexate-associated lymphoproliferative disorders

### はじめに

サルコイドーシスは原因不明の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を形成する多臓器疾患であり, 悪性腫瘍の合併においては悪性リンパ腫 (ML), 特にホジキンリンパ腫 (HL) の頻度が高いことが報告<sup>1)</sup>されている. 本邦においては非ホジキンリンパ腫 (NHD) の報告<sup>2)</sup>が散見されるが, 中枢神経に発症したMLは少なく<sup>3,4)</sup>, その全体像を捉えられるほど十分な報告数とは言えない. 本例はサルコイドーシスの診断, 治療開始後2ヵ月で中枢神経原発リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma: PCNSL) を発症し, 治療後に胸部陰影の増悪も認め, 示唆に富む症例であると考え文献的考察も含めて報告する.

### 症例提示

- 症例: 63歳, 男性.
- 主訴: 左上下肢不全麻痺.
- 既往歴: 腎盂腎炎 (62歳).
- 家族歴: 特記すべきことなし.
- 喫煙歴: 20本/日, 43年間, 現喫煙者.

- 飲酒: 焼酎1杯/日.
- ペット飼育: インコ, 屋内飼育.
- 海外渡航歴: なし.
- 職業: 建築現場での重機の運転. アスベスト暴露歴なし.
- 住宅: 築30年鉄筋コンクリート.

### 現病歴

X年2月に胸部異常陰影を指摘され当科へ紹介された. 画像フォロー中に陰影の増悪を認めたため気管支鏡を施行したが診断がつかず, X年5月に外科的生検を行い組織学的 (Figure 1a) にサルコイドーシスと診断. 肺野の陰影が増悪し, 酸素交換効率の低下や拘束性肺障害の懸念もあったため, 同8月よりプレドニゾン (PSL) 20 mg/日を内服にて開始, 12.5 mg/日まで漸減された同10月に左上下肢の動かしにくさを自覚しコップの水をこぼしたり, 左足を引きずるようになり当院を受診した.

名古屋市立東部医療センター 呼吸器内科

Department of Respiratory Medicine, Nagoya City East Medical Center

著者連絡先: 石原明典 (いしはら あきのり)  
〒464-8547 愛知県名古屋市千種区若水1丁目2-23  
名古屋市立東部医療センター 呼吸器内科  
E-mail: aki-ishihara@daiidohp.or.jp

\*掲載画像の原図がカラーの場合, HP上ではカラーで閲覧できます.

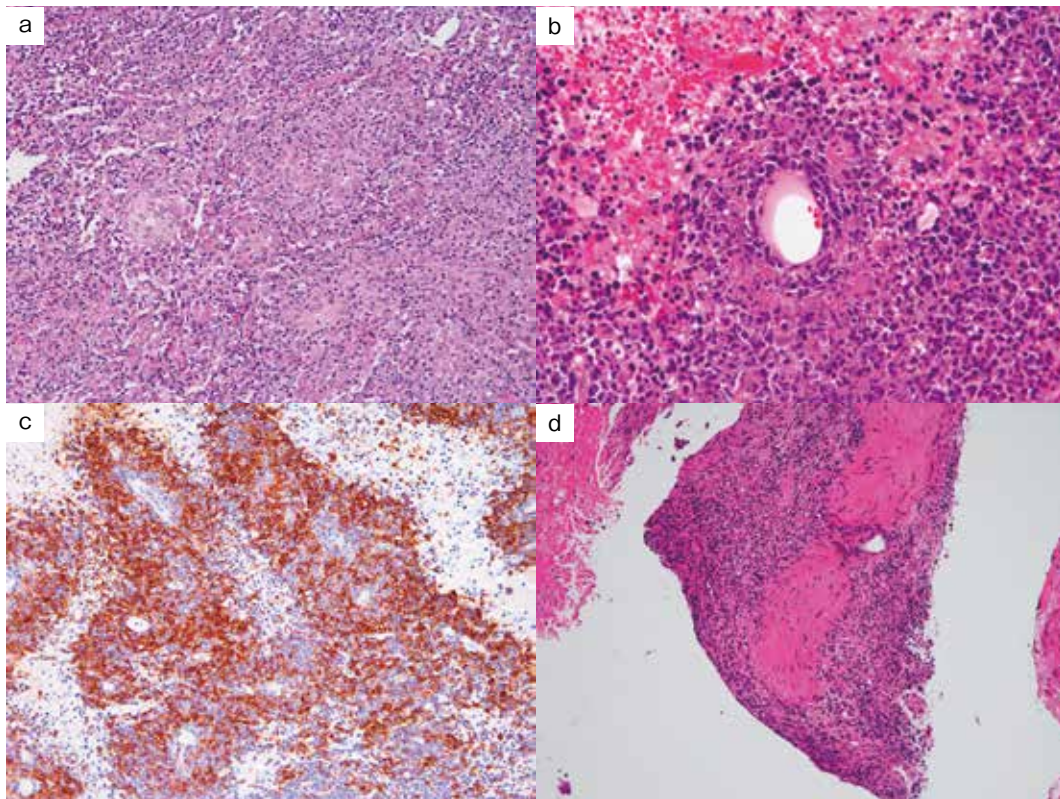


Figure 1.

(a) HE×200：肺

結節性病変が存在し、リンパ球や形質細胞主体の炎症性細胞浸潤とともに類上皮の増生からなる肉芽腫を認める。一部に変性や壊死を伴うものの、乾酪壊死は認めず、周囲には泡沫細胞増生や間質組織増生などの炎症反応性病変も伴う。

(b) HE×400：脳

やや大型裸核状の異形細胞が増生し、血管周囲に集簇し、周辺に壊死を伴う。

(c) CD20：脳

免疫染色ではCD20、CD79a陽性で、CD3、CD56、cyclinD1、GFAPは陰性。

(d) HE×100：肺

気管支近傍の神経線維束周囲にリンパ球の浸潤を認めるがリンパ球は小型で、組織破壊像は乏しく、積極的にリンパ増殖性疾患を示唆する所見ではない。

## 入院時現症

身長160.0 cm，体重50.1 kg，体温36.2℃，血圧125/74 mmHg・整，脈拍61回/分，チアノーゼなし，ばち指なし，表在リンパ節は触知せず，心音純，呼吸音清，腹部異常なし，足背浮腫なし。左上下肢不全麻痺を認めたが顔面神経麻痺などの神経学的異常所見を認めず。眼科診察では左眼にぶどう膜炎を認めた。

## 入院時検査所見

血液検査 (Table 1) はCRP軽度陽性。ACE (アンギオテンシン変換酵素)，血清Caは正常範囲，リゾチームは軽度上昇していた。可溶性IL2レセプターは未実施であった。気管支肺胞洗浄液所見ではCD4/CD8比の上昇を認めた。脳膿瘍の鑑別のために施行した髄液所見では大きな異常はなく，サイトメガロウイルスIgM抗体，マイコプラズマ抗体，クリプトコッカス・ネオフォルマンズ抗原，ADA，ACE，CEAは正常範囲であった。心電図，心エコーでは特記すべき異常所見を認めなかった。

## 画像所見

サルコイドーシス診断時 (X年5月) の胸部CT (Figure 2a) では両肺に斑状病変やairspace consolidationが散在し気管支血管束周囲への分布を示した。入院時 (X年10月) の胸部CTでは両肺に多発して認められた斑状病変やairspace consolidationは縮小し，索状・網状の病変に変化した。右下葉のairspace consolidationと左S6の結節影は増大傾向であった (Figure 2b)。同日の頭部MRI (Figure 2c) では右前頭葉中心回に19×17 mm大の腫瘤を認めた。

## 経過

神経サルコイドーシス，髄膜腫，PCNSLなどの鑑別目的で開頭腫瘍摘出術が施行された。摘出された腫瘍組織は白色で軟らかであった。組織学的にはやや大型裸核状の異形細胞が増生し，血管周囲に集簇し，周辺に壊死を伴っており (Figure 1b)，免疫染色 (Figure 1c) ではCD20，CD79a陽性，CD3，CD56，cyclinD1，GFAP陰性であり，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) と診断した。血液内科へ転科し大量メトトレキサート (MTX) 療法に



Table 1. 入院時検査所見

血算		生化学		血清学的検査	
WBC	5140 10 <sup>3</sup> /μL	TP	7.2 g/dL	CRP	0.3 mg/dL
Neu	84.8%	Alb	3.8 g/dL	ACE	16.1 U/L
Lym	7%	T-bil	1 mg/dL	Lysozyme	11.8 μg/mL
Mono	8.2%	AST	23 U/L	BALF: RtB4回収率46%	
Eos	0%	ALT	26 U/L	Total Cell Count	430 10 <sup>5</sup> /mL
RBC	492 10 <sup>6</sup> /μL	LDH	219 U/L	Lym	2%
Hb	14 g/dL	BUN	13.9 mg/dL	Mφ	97%
Ht	42.7%	Cre	0.81 mg/dL	Neu	1%
Plt	21.4 10 <sup>3</sup> /μL	Na	135 mEq/L	CD4/CD8比	6.29
		K	4.5 mEq/L		
		Cl	101 mEq/L		
		Ca	9.5 mg/dL		

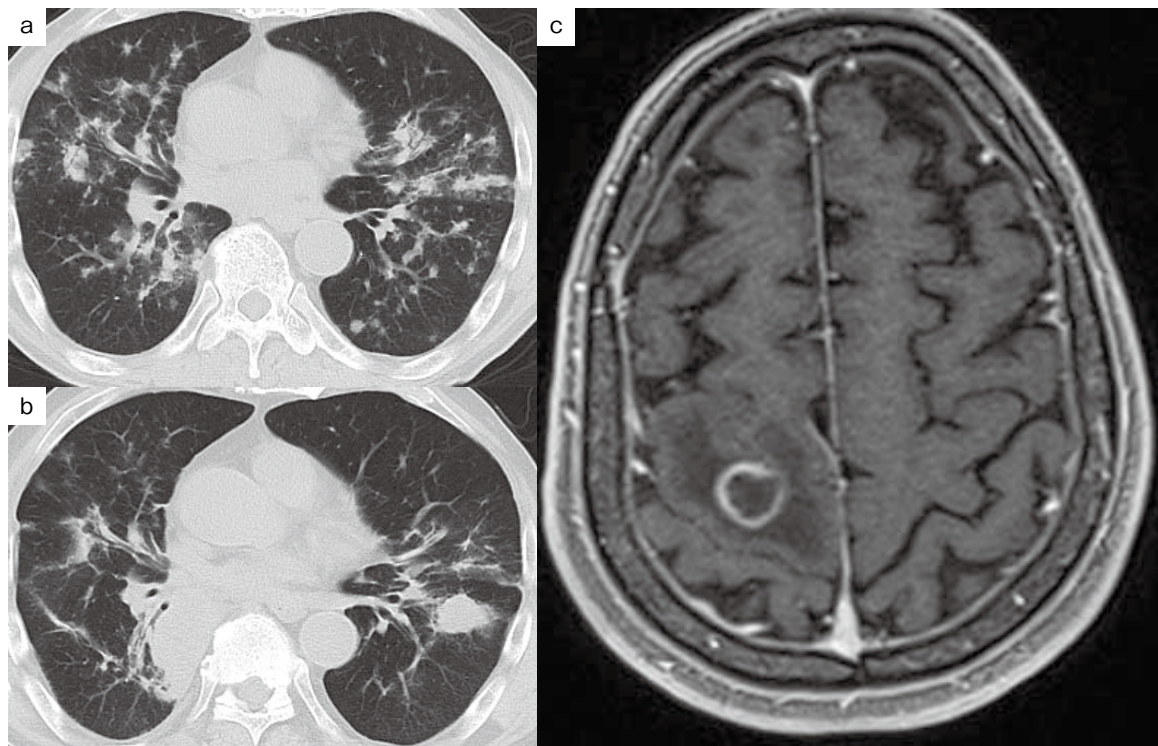


Figure 2.

(a) X年6月 胸部CT

両肺に斑状病変やairspace consolidationが散在し気管支血管束周囲への分布を示した。

(b) X年10月 胸部CT

両肺に多発して認められた斑状病変やairspace consolidationは縮小し、索状・網状の病変に変化した。右下葉のairspace consolidationと左S6の結節影は増大傾向であった。

(c) X年10月 頭部MRI

右前頭葉中心前回に19×17 mm大のT1強調像でやや低信号と軽度高信号が混在する腫瘤を認め、周囲に浮腫を伴う。

併用して30 Gy/15 frの全脳照射と10 Gy/5 frの局所照射、計40 Gy/20 frを施行した。その間にPSLを5 mg/日まで漸減したが、X+1年3月の時点で肺野に数個の結節陰影が出現 (Figure 3a) したためMLの肺病変を鑑別する目的で気管支鏡下肺生検を行った。生検結果 (Figure 1d) は、気管支近傍の神経線維束周囲にリンパ球の浸潤を認めるがリンパ球は小型で、組織破壊像は乏しく、積極的にリンパ増殖性疾患を示唆する所見ではないと判断され、PCNSLの治療後で原発も含め安定している状態であったことよりサルコイドーシスの肺病変の増悪と判断しPSLを20

mg/日に増量した。その後の臨床経過は順調でPSLを漸減しX+3年1月 (Figure 3b) の時点では両肺に多発する結節はおおむね消滅し、PCNSL、サルコイドーシスともに緩解状態で経過観察中である。

### 考察

本例は肺のサルコイドーシス診断2ヵ月後にPCNSLを発症しており、これまでの症例報告と比較して発症までの期間が短めではある。PCNSLは中枢神経系に限局した節外性リンパ腫のことを指し、そのほとんどがNHDでB細

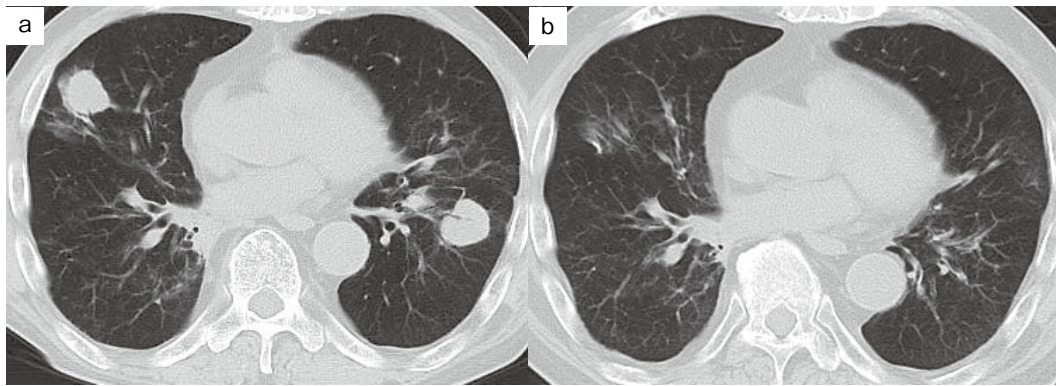


Figure 3.

(a) X+1年3月

両側肺野に多発する結節影を認めX年10月と比較して増大傾向。右下葉の airspace consolidationは消退。

(b) X+3年1月

両側に多発する結節影は前回と比較して著明に縮小。

胞由来のDLBCLであり、免疫低下状態の患者に発症しやすいと言われている。本例において、体幹ではなく中枢神経に発症した理由は、脳内は脳血流関門により免疫学的に保護されており、ステロイド投与による免疫低下をトリガーに全身と比較して免疫的な排除機能が少ない脳内へ発症しやすい<sup>5,6)</sup>という説もあり、その可能性を考えた。サルコイドーシスに合併したPCNSLの報告<sup>3,5)</sup>は非常に少なく、今後も症例の集積が必要である。

また、サルコイドーシスの治療薬でもあるMTXの投与後に陰影増悪をきたした。近年メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) という概念が提唱され、原因としては、MTXによる免疫抑制効果でウイルス感染や、不顕性感染ウイルス、特にEBウイルスの再活性化がおき、細胞のクロナルな増殖を誘発する可能性が推測されている。肺病変は結節影や腫瘤影が多く<sup>7)</sup>、組織型ではDLBCLが多いものの非腫瘍性病変 (反応性過形成)<sup>8)</sup>も認められる。多くは特別な治療を必要とせずMTXの中止のみで軽快する。本例の、MTX投与後の肺野の陰影の増悪がサルコイドーシスの増悪なのか、MTX-LPDであるのかは非常に興味深い点であり、正確に判断する為には肺野の陰影の増悪時に行われた組織診断、特にその免疫染色が重要である。過去の報告<sup>7)</sup>において、診断が確定している症例は胸腔鏡下肺生検にて検体が採取されており、診断には十分な検体量が必要と思われる。本例で気管支鏡にて採取した組織では正確な鑑別ができなかったが、実際にはMTX-LPDの一つである反応性過形成が起きていた可能性がある。臨床経過からは、MTX投与から陰影出現までの期間は報告より短めであるものの、肺病変が増悪したときに出現した結節影は過去の報告<sup>7,9)</sup>とも類似しており、またMTX中止後に陰影が消退している点でもMTX-LPDの経過と合致している。サルコイドーシス、ML、MTX-LPDは免疫学的背景や臨床症状が非常に類似しており、現状の病態や治療方針を検討していく上で、積極的に免疫染色を

意識しつつ組織診断を行い、できるだけ正確にその病勢を判断し適切な治療を行う事が肝要である<sup>10)</sup>。

## 結論

サルコイドーシスの治療中にPCNSLを合併し、化学療法後に肺病変が再増悪した1例を経験した。今後は、症状の多様性を正確かつ慎重に見極めた経過観察が必要である。

## 引用文献

- 1) Bonifazi M, Bravi F, Gasparini S, et al. Sarcoidosis and cancer risk. *Chest* 2015; 147: 778-91.
- 2) 松本修二, 幸田久平, 小池和彦, 他. サルコイドーシスに合併した胃原発悪性リンパ腫の1例—リンパ腫合併サルコイドーシス本邦報告例17例の集計を加えて—. *日消誌*1998; 95: 321-5.
- 3) 堂脇慎恵, 辻 正純, 山田 明, 他. 肺サルコイドーシス治癒後6年で悪性リンパ腫を発症した1例. *日大医誌*1990; 49: 295.
- 4) 京樂由佳, 芦谷淳一, 坂元昭裕, 他. サルコイドーシスの経過中にホジキンリンパ腫を合併した1例. *日呼吸会誌*2009; 47: 900-5.
- 5) Greiner EJ, Mügge LO, Romeike BF. A case with coincidental diagnosis of primary central nervous system lymphoma and lymph node sarcoidosis. *J Neurooncol* 2010; 99: 129-34.
- 6) 市川智継. 中枢神経原発リンパ腫治療の課題と展望. *Jpn J Neurosurg* 2018; 27: 99-110.
- 7) 清水 崇, 手塚貴文, 伊藤和彦, 他. メトトレキサート関連リンパ増殖性肺疾患が疑われた2例. *日呼吸会誌*2014; 3: 245-50.
- 8) 角 卓郎. メトトレキサート (MTX) 関連リンパ増殖性疾患. *日耳鼻*2013; 116: 734-5.
- 9) 北岡有香, 森島祐子, 吉田和史, 他. 濾胞性リンパ腫と同時に発見され、化学療法後に増悪したサルコイドーシスの1例. *日呼吸会誌*2018; 7: 240-4.
- 10) Oskuei A, Hicks L, Ghaffar H, et al. Sarcoidosis-lymphoma syndrome. *BMJ Case Rep* 2017; 10: 1136.