肺と顎下腺にpseudolymphomaを認めた1例

長崎大学医学部第二内科

尾下文浩◇ 神田哲郎 坂本 晃 副島佳文 力竹輝彦

松本好幸 鶴川陽一 渡辺 尚 原 耕平

長崎大学医学部付属病院検査部病理 津田暢夫

概要 62才，男性。胸部異常陰影と右顎下腺腫瘍にて入院した。57才時に，右顎下腺腫瘍摘出術の既往がある。胸部X線像および胸部CTでは，左S₄と右S₆の浸潤影を認めたものの，肺門および縦隔リンパ節の腫大は認めなかった。また，気管支鏡では右中間気管支幹に小結節が散在してみられた。肺の病変部と顎下腺腫瘍部の病理組織学的所見ではリンパ球の増生がみられ，免疫組織学的には**polyclonal pattern**を呈し，**pseudolymphoma**と診断された。**prednisolone**，**vincristine cyclophosphamide**の治療で病変部の改善はみられなかったが，2年半経過した現在，悪化も認めていない。
〔日内会誌 78：48～53，1989〕

はじめに

肺のpseudolymphomaは，1963年Saltzstein¹⁾が，肺原発のリンパ腫の中から良性の経過を示す疾患として初めて区別したことに始まる。

本邦では，1971年井上ら²⁾の報告以来，30数例の報告がみられている。Sjögren症候群にはリンパ腫病変が合併し易い³⁾とされているが，今回我々は，Sjögren症候群不全型と思われる症例で，顎下腺pseudolymphoma摘出5年後に肺のpseudolymphomaを合併した興味ある1症例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例： 62才，男性。

主訴： 咳，咽頭痛。

家族歴： 父に胃癌，肺に肝癌。

既往歴： 42才の時に右瞳孔異物，57才の時に右顎下腺腫瘍，60才の時に関節リウマチ。

現病歴： 昭和60年5月初旬より，咳や咽頭痛が出現した。症状が持続するため某病院を訪れ，胸部X線写真を撮ったところ，左中肺野に淡い浸

潤影が認められた。肺炎の診断のもとに入院して抗生物質の治療を受けたが軽快せず，精査および治療の目的で昭和60年8月31日当科に入院した。

入院時現症： 身長160.0cm，体重53.0kg。脈拍70/分，血圧138/80mmHg，体温36.8℃，呼吸数20/分。貧血・黄疸を認めず，チアノーゼ，ばち状指もなかった。右顎下部に5cm大の無痛性腫瘍を1個触知したが，表在リンパ節の腫大はなかった。胸部では，心音純で，肺の聴診でもラ音は聴取できなかった。腹部では肝・脾の腫大は認められず，神経学的にも異常はなかった。

入院時検査成績： 表1に示したように，白血球数は6300/mm³と正常範囲で，血沈は1時間14mmと軽度亢進していた。生化学的には，蛋白およびその分画やLDHは正常で，その他に異常値は認められなかった。免疫学的には，CRP陰性，RA因子1+で，補体は正常であった。IgAは1003mg/dlと上昇，ツベルクリン反応は2×2/10×10と弱陽性で，リンパ球幼若化反応は低下していた。なお，IgA上昇のため免疫電気泳動を実施したが，M蛋

〔昭和63年3月31日受稿〕

A case of pseudolymphoma of the lung and submandibular gland.

Fumihiko OSHITA, Tetsuro KANDA, Akira SAKAMOTO, Yoshifumi SOEJIMA, Teruhiko RIKITAKE, Yoshiyuki MATSUMOTO, Youichi TSURUKAWA, Takashi WATANABE, Kohei HARA and Nobuo TSUDA*, The Second Department of Internal Medicine and *The Department of Pathology, Nagasaki University school of medicine, Nagasaki.

表 1. 入院時検査成績

血液所見		K	4.0 mEq/l
RBC	482×10 ⁴ /mm ³	Cl	103 mEq/l
Hb	14.1 g/dl	免疫学的所見	
Ht	41.6 %	1) 腫瘍マーカー	
WBC	6300/mm ³	CEA	2.0 ng/ml
Seg	58 %	AFP	(-)
Lym	34 %	2) 血清反応	
Eo	1 %	CRP	(-)
Ba	1 %	RA	(+)
Mo	6 %	LEtest	(-)
Plat	17.2×10 ⁴ /mm ³	補体	32.9 ch50/ml
ESR	14/42 mm	ANF	(-)
生化学所見		3) 免疫グロブリン	
TP	7.3 g/dl	IgG	1500 mg/dl
Alb	61.0 %	IgA	1003 mg/dl
α ₁ gl	2.9 %	IgM	128 mg/dl
α ₂ gl	5.9 %	4) OKシリーズ	
β gl	11.9 %	T cell	79 %
γ gl	18.3 %	B cell	5 %
Muco-p	64 mg/dl	OKT3	48.9 %
LDH	232 mU/ml	OKT4	26.0 %
GOT	17 mU/ml	OKT8	19.4 %
GPT	8 mU/ml	OKT4/OKT8	1.34
Al-p	178 mU/ml	5) ツベルクリン皮内反応	
LAP	83 mU/ml	2×2	
γ-GTP	23 mU/ml	10×10	
Ch-E	0.81 ΔpH/h	6) PHA・ConA	
T. chol	207 mg/dl	PHA	3064
BUN	18 mg/dl	control	94
Cr	1.0 mg/dl	ConA	8874
UA	5.2 mg/dl	control	94
Na	141 mEq/l		

白は認められなかった。

胸部X線像： 図1に示したように、正面では左中肺野に帯状の浸潤影を認め、断層撮影では左S₄の部位にair-bronchogramを伴う浸潤影を認めた。肺門リンパ節の腫大もはっきりしなかった。胸部CT(図2)では、浸潤影を左S₄と右S₆に認めたが、肺門および縦隔リンパ節の腫大は認めなかった。

経気管支的肺生検の所見： 確定診断のため本検査を昭和60年9月4日に実施した。図3に示したように、気管支鏡上、X線像上で認められた病変以外に、右中間気管支に小結節が散在性にみられた。S₄の病変部位の生検では(図4)、成熟したリンパ球の浸潤が見られたが、胚中心は認められなかった。右中間気管支結節からの生検でも同様の

A. 正面像左中肺野に浸潤影を認める(昭和60年8月31日)。

B. 断層像-11cm-左S₄に浸潤影を認めるが、肺門リンパ節の腫大はみられない(昭和60年8月31日)。

図1. 入院時胸部レントゲン像

所見が得られたが、気管支小唾液線の病変かははっきりしなかった。なお、後日実施した左S₄の免疫グロブリン染色ではpolyclonal patternを呈

図2. 胸部CT像. 左S₄と右S₆に浸潤影を認めるが, 肺門および縦隔リンパ節の腫大は認めない.

図3. 気管支鏡所見 (右中間気管支幹) 小結節が散在性にみられる.

した. 病理学的に胚中心は認められないものの成熟リンパ球であること, 肺門および縦隔リンパ節の腫大を認めない点, polyclonalな免疫染色パターンを示したことからpseudolymphomaと考

図4. 経気管支的肺生検 (HE染色, ×120) 成熟リンパ球の浸潤がみられる.

表2. 気管支肺胞洗浄 (Broncho-alveolar lavage: BAL)

洗浄部位: 1t-S ₄	注入生食量: 150 ml
1. 回収率 73.3 %	
2. 細胞成分	
(1) 総細胞数: 2.56×10^7 個	
(2) 細胞成分: AM ϕ	: 70.6 %
Ly	: 21.4 %
Neut	: 5.3 %
Eo	: 2.7 %
(3) リンパ球subset	
T cell	: 61.0 %
B cell	: 1.0 %
OKT3	: 51.7 %
OKT4	: 18.5 %
OKT8	: 34.1 %
OKT4/OKT8	: 0.54
LEU10	: 49.6 %
3. 液性成分	
(1) 免疫グロブリン	
IgA	: 0.2以下 mg/dl
IgG	: 0.9以下 mg/dl
IgM	: 0.2以下 mg/dl
IgE	: 10以下 U/ml
(2) Angiotensin 1 転換酵素	: 2.8 U/ml
(3) リゾチーム	: 2.5 MCG/ml
(4) エラスターゼ1	: 68 ng/dl
(5) 免疫複合体	: 1.8 mg AHGEQ/l
(6) α 1アンチトリプシン	: 2.4以下 mg/dl

えられた.

気管支肺胞洗浄 (BAL) 所見: 表2に示したように, 細胞成分では分類上リンパ球が21.4%と増加し, OKT₄/OKT₈が0.54と低下していた.

入院後経過: 入院時肺リンパ腫が疑われたが, 悪性と良性の鑑別が問題となり, 右顎下腫瘍

図 5. 右顎下腫瘍生検（昭和60年 9 月17日, HE 染色, ×120）小型のリンパ球がびまん性に増生しているが、汜胞の残存がみられる。

図 6. 右顎下腺腫瘍生検（昭和55年 9 月27日, HE 染色, ×48）成熟リンパ球の浸潤がみられる。

図 7. 治療の経過

の生検を行なった。図 5 に示したように、右顎下腫瘍は小型のリンパ球がびまん性に増生していたが汜胞が残存し、この中に myoepithelial island がみられた。免疫グロブリン染色は実施しなかったが、

病理学的所見より pseudolymphoma と診断した。なお 57 才時摘出した顎下腺腫瘍も同様の所見を示していた（図 6）。顎下腺の所見より Sjögren 症候群を疑ったが、Schirmer test 陰性で、Rose Bengal test 陽性であったことから両側涙液分泌減少症と診断した。唾液腺造影は実施しなかった。

以上の結果を総合して、顎下腺 pseudolymphoma に続発した肺 pseudolymphoma と診断した。

治療経過： 肺の病変が両側にあったため手術の適応はないと考え、prednisolone 40mg/日のほか、vincristine (1mg/日×7 回)、cyclophosphamide (500mg/日×5 回) による化学療法を行った。prednisolone は漸減し約 2 カ月で 5mg/日にしたが、胸部異常陰影の改善は軽度にとどまり、気管支の結節もほとんど変化しなかった。治療効果が軽度で、経過が非常に長いことより悪性所見に乏しいと考え化学療法は 1 クールにて終了した。

退院後経過： 退院後は図 7 に示した様に胸部異常影が軽度の増大した時期に cyclophosphamide と vincristine を使用した。昭和 63 年 6 月現在、2 年半経過しているが、病変の悪化や転移所見は認めていない。

考 案

肺におけるリンパ性病変として pseudolymphoma (nodular lymphoid hyperplasia), lymphoid interstitial pneumonitis: LIP⁵⁾ (diffuse lymphoid hyperplasia) の良性疾患と malignant lymphoma がある。Krandin ら⁴⁾ は LIP と pseudolymphoma を明確に区別することは困難で両者はほぼ同じ病態と述べている。

Pseudolymphoma は 1963 年 Saltzstein¹⁾ が英国圏の肺原発リンパ腫 102 例の中から区別してこれを初めて報告した。

Pseudolymphoma の診断基準は

(1) 肺内にある被膜のない比較的限局性の病変、

(2) よくそろった成熟リンパ球を主とした病変で、その間に小数の炎症性細胞浸潤も混在するこ

と、

(3) 真の胚中心のあるリンパ球の存在すること、

(4) 肺内ほか局所リンパ節に病変が波及していないこと、

(5) 臨床的にはほとんど症状を欠くこと、とされているが、特に病理組織学上胚中心の有無が強調されている。malignant lymphomaは、細胞分裂像、異型リンパ球の浸潤のほか胚中心を欠き肺門や縦隔リンパ節を犯すという特徴があるが、それ以外にColbyら⁶⁾は1983年肺原発悪性リンパ腫の組織学的な診断基準として、

(1) 細胞学的には小リンパ球を中心とし単調・均一な構成であること、

(2) 組織学的に、リンパ路を有する気管支枝・血管周囲結合織、小葉間結合織並びに胸膜を基本的な病変の場とする。

という所見を付け加えることを提案している。しかし、Saltzstein¹⁾はすでに病理所見からの良性和悪性の鑑別困難な例の存在を挙げ、Spencer, Robbin, 山中ら⁷⁾も病理学上からの鑑別困難な症例では予後を含めた臨床経過からの診断をつけるべきことを強調している。

本例の場合病理所見上は小型のリンパ球浸潤でかつ肺内に3カ所の病変部位を有し、一見悪性と思われたが、3カ所の病変に連続性がみられないこと、2年半経過しても病変の変化がない点、また肺病変発見時すでに顎下腺腫瘍発生からみると5年経っていることなどの点から、悪性とするには根拠に乏しいと思われた。

良性和悪性の鑑別に、最近では、病変部位のリンパ球免疫グロブリン染色が行われている。良性ではpolyclonalに染まるのに対し、悪性ではmonoclonal patternを示すとする意見が多い^{8)~10)}。本例の免疫グロブリン染色は後日実施したが、polyclonal patternを呈したので、その段階で、良性の病態と考えた。ただ、経気管支的肺生検では腫瘍周辺の反応性病変部位を採取しpolyclonal patternをとっている可能性⁸⁾⁹⁾もあるし、白血病細胞でpolyclonalを呈したとする報告¹¹⁾や

monoclonal patternは良性・悪性ともに存在すると警告した報告⁸⁾からすると、リンパ球のmonoclonalityにより直ちに良性和悪性の判別をすることは危険であろうと考えられた⁹⁾。すなわち、polyclonal patternの場合でも悪性の可能性も考慮しておく必要はあろう。

Pseudolymphomaは、Robbin¹²⁾の報告にみられるように、眼、耳下腺、扁桃、腸管など多臓器に発生しうる。本例は顎下腺と気管支ならびに肺の複数部位にリンパ球浸潤を来し、Sjögren症候群に合併した肺pseudolymphomaに近い病態との推測がなされた。唾液腺造影は実施していないが、Shirmer test陰性、Rose-Bengal test陽性で、涙液分泌不全症と診断され、Sjögren症候群の不全型と考えられた。従来Sjögren症候群は、肺病変の合併が多いと言われており、343例中31例(9.0%)に合併したという報告³⁾もある。pseudolymphomaの他Malignant lymphoma, LIP, pulmonary fibrosis, bronchopneumonia等種々の病変がみられるが、本例の場合、顎下腺同様肺病変もSjögren症候群の一病型と考えるべきだろう。

ところで、中尾ら¹³⁾は、pseudolymphomaをリンパ増殖性病態(lymphoproliferative disorders: LPD)として考えている。すなわち、pseudolymphomaをclassic Sjögren's syndromeとmalignant lymphomaの中間に位置づけ¹⁴⁾、3者を同一線上の病態として把握すべき症例もあることを解いている。本例は種々の検査を実施した結果、完全に悪性が否定できずMalignant lymphomaに準ずる治療を1クール行った。その後肺病変の免疫グロブリン染色によるpolyclonalityと病変の悪化がみられないという経過より、中尾らの主張するSjögren syndromeとMalignant lymphomaの中間に位置づけられるpseudolymphomaで、現段階ではより良性に近い病態と把握した。

一方、pseudolymphomaの根本的な病因は、T細胞機能異常に起因するという考えがある。BAL上のリンパ球増加、OKT₄/OKT₈比逆転から、suppressor T細胞機能の亢進⁸⁾やT細胞制御異常によるB細胞系の増殖性変化¹³⁾、細胞性免疫能とLIP

の病態が相関するとの報告¹⁵⁾もあって、この考えは否定しがたく、自己免疫疾患との関連においてこれらの疾患を追求する必要もある。本例では、PHA, conAの低下にみられる細胞性免疫能の低下、血清IgAの上昇、RA因子陽性などが認められて免疫機能の異常が示唆され、自己免疫周辺病態との見方も可能と考えられ、また、複数部位への病変の広がりも肯定できた。

Pseudolymphomaの治療としては、手術例が多く、術後の再発はほとんどみられていない⁹⁾¹⁶⁾。ただ、本例のように複数臓器に分散している例や急速進行のない例ではステロイドの使用が検討される。本例は1日prednisolone 40mgより開始して2カ月間治療し効果は軽度で留まったが、先達者の報告では30~40mg/日より開始し1カ月にて改善した例⁹⁾¹⁷⁾があり、1~2カ月を目標に使用すればよいと思われた。ただ、陰影が改善しても再び出現し手術した例⁹⁾があり、ステロイドはあくまでも症状軽減または進行抑制のための使用と考えたほうがよいかもしれない。その他、vincristine, cyclophosphamide, prednisoloneの3者併用例¹⁸⁾、クロラムブチルの有効例¹⁸⁾の報告もあり、手術不能の例には試みてよい方法と思われた。また、悪性の否定できない例にはmalignant lymphomaに準じた治療を行うことも考えられた。

Pseudolymphomaの予後は一般に良好だとされているが、必ずしも、悪性が否定できない例やpseudolymphomaと診断された後にmalignant lymphomaへ移行した例¹⁰⁾の報告もある。Sjögren症候群不全型として多臓器にpseudolymphomaを発症したと考えられる本例は、特にLPDの概念のもと、悪性化を念頭にいれpre-malignantの病態として嚴重に経過を観察していく必要がある。

文 献

- 1) Saltzstein SL: Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphoma: Classification, theory, and prognosis. *Cancer* 16: 928, 1963.
- 2) 井上権治, 岡田浩司: 肺の良性腫瘍, 外科診療 13: 928, 1971.
- 3) Strimlan CV, et al: Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 70: 354, 1976.
- 4) Krandin RL, Mark EJ: Benign lymphoid disorders of the lung with a theory regarding their development. *Hum Pathol* 14: 857, 1983.
- 5) Carrington CB, Lirbow AA: Lymphocytic interstitial pneumonia. *Amer J Pathol* 48: 38a, 1966.
- 6) Colby TB, Carrington CB: Lymphoreticular tumors and infiltrates of the lung. *Pathol Ann* 17: 27, 1983.
- 7) 石崎武志, 他: Lymphoid interstitial pneumonia の1例. *日胸臨* 46: 77, 1987.
- 8) Knowles DM, et al: The immunologic characterization of 40 extranodal lymphoid infiltrates. *Cancer* 49: 2321, 1982.
- 9) 橋本憲一, 他: 多彩な症状を呈し、ステロイドが著効した肺pseudolymphomaの1例. *日胸疾会誌* 23: 1194, 1985.
- 10) Reich NE, et al: Pseudolymphoma of the lung. *Chest* 65: 424, 1974.
- 11) Machinami R, Morita T: Immunoelectron microscopy of surface immunoglobulins in pseudolymphoma of the lung. *Acta Pathol Jpn* 27: 547, 1977.
- 12) Robbin R, et al: Pseudolymphomas. *AJR* 108: 149, 1970.
- 13) 中尾実信, 他: Sjögren症候群における pseudolymphomaについて: 自己免疫病と悪性リンパ腫の交叉スペクトラム. *日本臨牀* 38: 132, 1980.
- 14) Anderson LG, Talal N: The spectrum of benign to malignancy lymphoproliferation in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 9: 199, 1971.
- 15) Yoshizawa Y, et al: Lymphoid interstitial pneumonia associated with depressed cellular immunity and polyclonal gammopathy. *Amer Rev Respir Dis* 130: 507, 1984.
- 16) Feigin DS, et al: Non-malignant lymphoid disorders of the chest. *AJR* 129: 221, 1977.
- 17) Cheng WK, Douglas FG: Pseudolymphoma of the lung with prolonged follow up. *Chest* 73: 245, 1978.
- 18) 黄川田啓子, 他: Lymphoid Interstitial Pneumonia—自験例および本邦報告例の集計成績—. *日胸疾会誌* 23: 804, 1985.
- 19) Kennedy JL, et al: Pulmonary lymphomas and other pulmonary lymphoid lesions. *Cancer* 56: 539, 1985.
- 20) Ezdinli EZ, et al: Hypogammaglobulinemia and hemophagocytic syndrome associated with lymphoproliferative disorders. *Cancer* 57: 1024, 1986.