

## 原 著

## 遺伝子再構成を認めた肺リンパ腫 6 例の臨床病理学的検討

森迫 隆弘<sup>1\*)</sup> 小林 英夫<sup>1)</sup> 菊間 英樹<sup>1)</sup> 叶 宗一郎<sup>1)</sup>  
 上部 泰秀<sup>1)</sup> 永田 直一<sup>1)</sup> 青木 輝浩<sup>2)</sup> 尾関 雄一<sup>2)</sup>  
 相田 真介<sup>3)</sup> 玉井 誠一<sup>3)</sup>

**要旨：**遺伝子再構成を確認した肺原発リンパ腫 6 例の臨床病理学的特徴を報告した。症例は、男性 3 例、女性 3 例、平均 59.6 歳で、全例検診で胸部異常影を指摘された。2 例にシェーグレン症候群を、1 例に IgM-λ 型の M 蛋白血症を認めた。組織所見は全例とも小型リンパ球様細胞のびまん性増殖を認める、びまん性小細胞型リンパ腫 (B-cell 型) で、lymphoepithelial lesion と LIP 様所見は各々 3 例づつに認めた。CT 上、病変は辺縁不整で、air space consolidation を主体とし、air bronchogram を全例に、CT angiogram sign は 2 例に認めた。経気管支生検あるいは切除肺を用いた、southern blot 法による遺伝子解析で全例に遺伝子再構成を認め monoclonarity が証明された。

臨床的特徴として、画像上辺縁不整で airspace consolidation を主体とした陰影と air bronchogram が全例に見られ、この所見は病理学的な確認も得られており、鑑別に有用と考えられた。

**キーワード：**肺原発リンパ腫、遺伝子解析、CT、LIP、経気管支肺生検

Primary pulmonary lymphoma ,Gene rearrangement analysis ,Computed tomography ,Lymphocytic interstitial pneumonia ,Transbronchial lung biopsy

## はじめに

MALT リンパ腫としての観点から近年肺リンパ腫について関心が持たれている<sup>1)</sup>。今回我々は、southern blot 法による H 鎖遺伝子再構成を確認した肺リンパ腫 6 例の臨床病理学的検討を試みたので報告する。

## 対象・方法

対象は、1993 年から 1996 年の 3 年間に当科に入院した男性 3 例、女性 3 例の計 6 例で、平均年齢は 59.6 歳であった。

全例に CT、および気管支鏡を施行し、3 例は経気管支生検 (TBB)、残り 3 例は切除肺を用い、southern blot 法による遺伝子再構成を試みた。

検討項目は、1) 臨床像、2) 検査所見、3) CT 所見、4) 気管支鏡所見、5) 病理組織所見、6) 遺伝子再構成の 6 項目について実施した。CT (東芝、TCT-900 S) の撮影条件は、スライス厚を 2 mm、スライス間隔を 20 mm、window level-800 HU、window width 1200 HU に設定した。気管支鏡所見は、肺癌取り扱い規約<sup>2)</sup>に基づ

き検討を行った。組織分類は、LSG 分類に従い、肺原発リンパ腫の診断は、Koss らの基準<sup>3)</sup>を用いた。遺伝子解析は 3 例が経気管支生検による検体、3 例が切除肺の新鮮標本を用い、southern blot 法による免疫グロブリン H 鎖 (JH probe, SRL 社) の再構成について調べた。また CT 像と病理組織の対比検討を行った。

## 結 果

臨床像 (Table 1): 全例自覚症状なく、検診で胸部異常影を指摘された。2 例はシェーグレン症候群を伴っていた。2 例のシェーグレン症候群は自覚症状に乏しく、リンパ腫判明後の精査にて、はじめて診断された。過去の X 線との比較から、腫瘍倍加時間を判定できた 5 例では、いずれも 270 日以上を示していた。治療は化学療法を 2 例、肺切除を 3 例、放射線治療を 1 例に行なった。平均観察期間は 33.6 カ月で全例生存中である。

検査所見：全例、末梢血、骨髓像に異常は認めなかった。γ-globulin は平均 16.2% で、IgM-λ 型の M 蛋白血症 (症例 1 IgM 1,180 mg/dl) を 1 例に、免疫グロブリン高値を 2 例 (症例 1 IgG 1,949 mg/dl、症例 2 IgG 2,032 mg/dl) に認めた。また、喀痰細胞診に有用性はみられなかった。

気管支鏡所見：陰影が広範な 3 例に粘膜の光沢消失と、上皮の変化である腫脹、発赤を認めた。筋外性所見は内腔の狭窄、縦走襞の不明瞭化が 3 例に見られた。

〒359 0042 埼玉県所沢市並木 3 2

<sup>1)</sup>防衛医科大学第 3 内科

<sup>2)</sup>同 第 2 外科

<sup>3)</sup>同 検査部

<sup>4)</sup>東京医科大学霞ヶ浦病院内科

(受付日平成 9 年 6 月 4 日)

Table 1 Summary of six cases with primary pulmonary lymphoma

	Case 1 65F	Case 2 52M	Case 3 60F	Case 4 45F	Case 5 65M	Case 6 71M
Complaint	abnormal shadow	abnormal shadow	abnormal shadow	abnormal shadow	abnormal shadow	abnormal shadow
Sjogren Sx.	-	-	+	-	-	+
Doubling time	387 days	279 days	1,056 days	489 days	368 days	N.D.
Tx.	Chemotherapy (CHOP → NC)	Chemotherapy (CHOP → NC)	Segmentectomy	Segmentectomy	Lobectomy	Lobectomy
Outcome	alive (17 mo.)	alive (41 mo.)	alive (58 mo.)	alive (53 mo.)	alive (20 mo.)	alive (13 mo.)

Table 2 Summary of the histopathologic features

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Histology	Diffuse small cell type (B cell)	Diffuse small cell type (B cell)	Diffuse small cell type (B cell)	Diffuse small cell type (B cell)	Diffuse small cell type (B cell)	Diffuse small cell type (B cell)
Immunohistochemical studies	IgM-	IgG-	IgG-	IgG-	Undefined	N.D.
L-26						
UCL-1	x	x	x	x	x	x
LIP-like lesion	-	-				-
lympho-epithelial lesion	-	-				-
Material	TBLB	TBLB	Resection	Resection	Resection	TBLB

CT 所見：5 例は多発影，1 例は単発影で，共通する特徴として，ill-defined margin (shaggy pattern)，air-space consolidation と air-bronchogram が挙げられた。

さらに primary pulmonary lymphoma に特徴的とされる CT angiogram sign は 2 例に，ground-glass opacity は 3 例に認めた。病変を縦隔条件と肺野条件で比較した場合，前者において病変が平均 57% 縮小して描出された。代表例を示す。Fig. 1 は右中下葉の葉間を越え不整な辺縁を示す air space consolidation と，air bronchogram を示す。加えて CT angiogram sign および間質性変化を反映するスリガラス様の肺野濃度の上昇も認められた。Fig. 2 は左 S 8 に限局する直径 2.5 cm の収束性変化に乏しい腫瘤影を示し，両例とも不整な辺縁が共通所見と考えられた。

病理組織所見 (Table 2)：全例，異型性に乏しい小型リンパ球様細胞のびまん性増殖像を認め，L-26 陽性，UCL-1 陰性からびまん性小細胞型リンパ腫 (B-cell 型) と診断した (Fig. 3)。免疫染色が可能であった 4 例とも弱染例で，IgM-λ 型が 1 例，IgG-λ 型が 2 例，IgG-κ 型が 1 例であった。切除 3 例で，病変部辺縁の肺胞壁内に，びまん性リンパ球浸潤を示す，LIP 様変化を認めた (Fig.

4)。さらに切除 3 例では，本症に特徴的な，気管支上皮を取り込む lymphoepithelial lesion も確認できた。

CT 所見と病理組織の対比検討：肺野条件の CT で，辺縁不明瞭な shaggy pattern を呈した部分について，切除 3 例を対象に，CT と組織所見の対比検討を行った。

3 例の病変辺縁部に共通してみられる LIP 様進展と，CT の病変辺縁部の shaggy pattern が対応していた。症例 3 の辺縁組織像 (Fig. 5) では，肺胞壁内にびまん性のリンパ球浸潤を示す LIP 様所見を認め，同症例の CT 像 (Fig. 2) の淡く不整な辺縁像に対応する。

また LIP 様変化と癌性リンパ管症様の進展は，CT の ground-glass opacity に対応し，病変の初期像である可能性が考えられた。症例 2 の CT 像 (Fig. 1) と病理組織 (Fig. 5) の対比では，組織の LIP 様変化と癌性リンパ管症様所見が，CT 所見の ground-glass opacity に対応している。

遺伝子解析 (Fig. 6)：3 例は生検鉗子 FB 20 C を用いた経気管支生検，3 例は切除肺の新鮮標本で，Southern blot 法による免疫グロブリンの H 鎖 (JH probe) 再構成を検討したところ，H 鎖の再構成バンドを全例に証明可能であった。

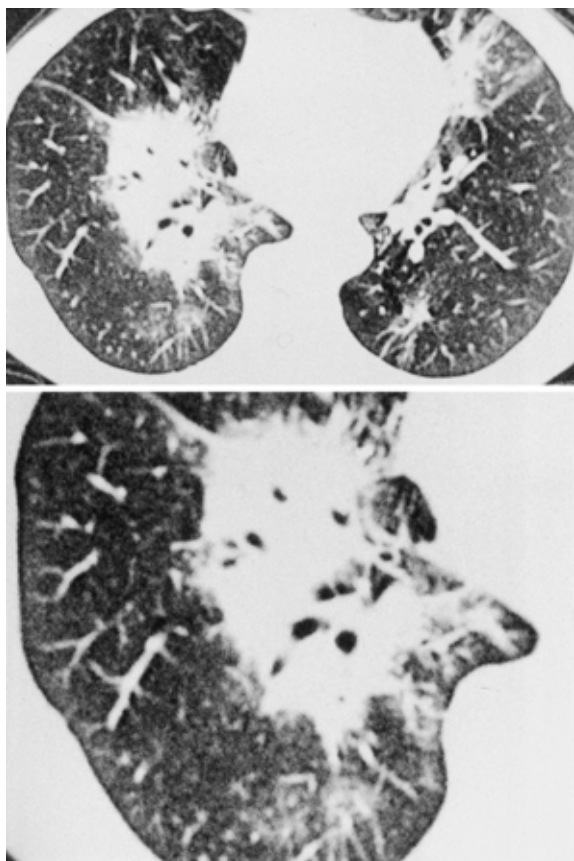


Fig. 1 CT scan of the lung pulmonary windows shows air-space consolidation with ill-defined margin, bronchogram, and a ground glass opacity lesion in the right lower lobe.

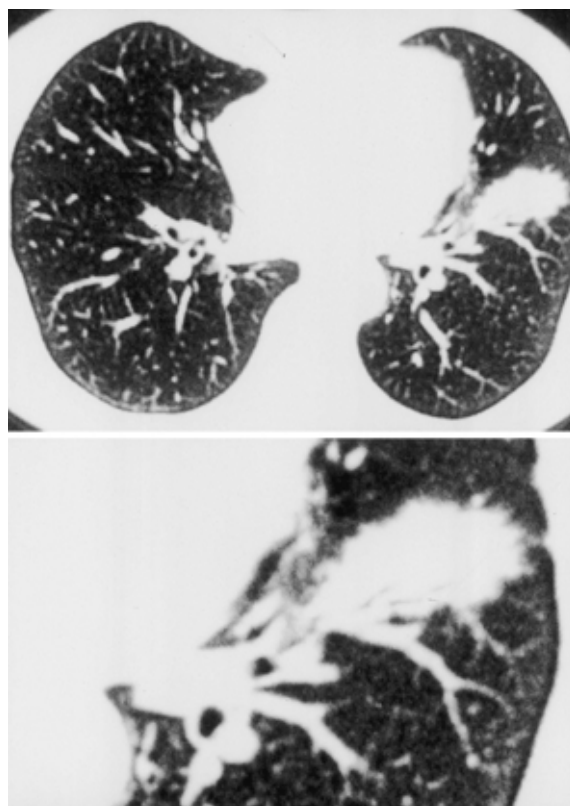


Fig. 2 CT scan of the lung shows a shaggy margin and nodular lesion, 2 cm in diameter, in the left lower lobe.

## 考 察

肺原発リンパ腫の形態診断において、特に経気管支生検による小さな検体の場合、従来の光顕や免疫染色法では、異型性に乏しい小リンパ球様細胞の集簇が、炎症性のものか、腫瘍性のものか、鑑別困難なことが経験される<sup>4,5,6)</sup>。これら従来の手法の限界から mono-clonality の証明に、遺伝子解析の試みが報告されている<sup>7)-9)</sup>。我々は、Southern blot 法による遺伝子解析で、mono-clonality が証明された症例に限定し、検討を行った。

臨床像は、全例自覚症状なく、陰影も slow growing を示し、うち2例はシェーグレン症候群を合併していた。シェーグレン症候群については自覚症状に乏しく肺リンパ腫診断後の精査ではじめて判明したものである。検査所見は3例にガンマグロブリン異常を認めたが特異的所見は認めなかった。

気管支鏡所見は、前原<sup>10)</sup>小林<sup>11)</sup>らの報告によると、上皮浸潤像が特徴的とされる。検討した6例のうち、比較的広範な進展を示した3例でも、同様に上皮浸潤像

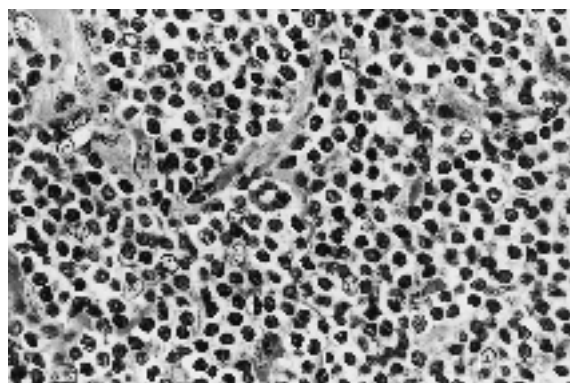


Fig. 3 High power photomicrograph of the lesion shows that the diffuse cellular infiltration is composed of monotonous atypical small lymphoid cells. (H.E. stain 400 x)

を主体とした変化を示しており、病変のリンパ管内進展を反映した所見と考えられた。

6例のCT所見は、肺野条件でいずれも辺縁不整な shaggy pattern を呈し<sup>12)</sup>、既存構造の収束性変化に乏しい点が特徴として挙げられた。加えて、中枢側において気管支との関与がしばしば見られ、air bronchogram を呈する<sup>13)</sup>。縦隔条件では、腺癌とは異なり、内部に含気が保たれるため病変が縮小して描出されている。さらに、

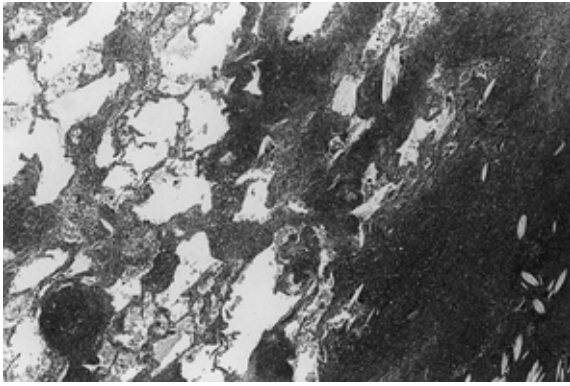


Fig. 4 Histopathology reveals LIP-like change with a diffuse infiltration of lymphoid cells into the alveolar space at the margin of the lesion . ( H.E. stain, 100 x )

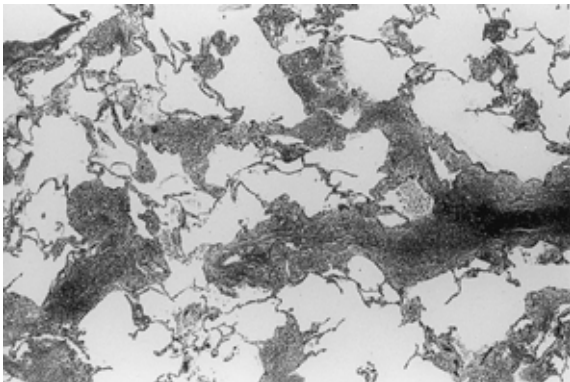


Fig. 5 Histopathology reveals that lymphoid cells invaded not only the pulmonary lymphatics but also the alveolar interstitium ( H.E. stain, 100 x )

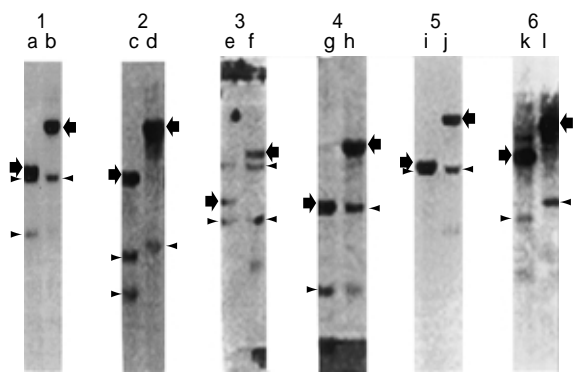


Fig. 6 Southern blot analysis reveals a gene-rearranged band, derived from cells obtained by transbronchial biopsy or from surgical specimens. Filters were hybridized with the JH probe ( lanes a, c, e, g, i, and k; Hind III/BamH I digest, b, d, f, h, j and l; Hind III digest ). Numbers 1 through 6 indicate cases. Black arrows indicate germ line bands. Arrowheads indicate gene-rearranged bands.

病変が広汎となっても、血管系が保持されることを反映して、CT angiogram sign<sup>14</sup>を示すことも特徴的と考えられた。以上のCT所見を示す際には、積極的に肺原発リンパ腫を考慮するべきと考えられた。

また、CT像において全例に、不整な辺縁を認め、病変辺縁部に見られるLIP様変化と、CTの病変辺縁部のshaggy patternが対応した。さらにはLIP様変化と癌性リンパ管症様の進展は、CTのground-glass opacityに一致しており、病変の初期像である可能性を示すと考えられた。徳田ら<sup>12</sup>も指摘するように、病変辺縁部のCT所見は、組織上の特徴を示していることから、画像的にもある程度鑑別可能と考えられた。

免疫グロブリンの遺伝子再構成を認めた3例は、谷本<sup>15</sup>らの報告に従い、生検鉗子FB-20Cを用いて、内視鏡下に少量の組織採取でH鎖の発現を証明可能であった。検体内に腫瘍細胞が1%<sup>16</sup>でも存在すれば、遺伝子再構成バンドの発現を、証明できることが報告<sup>17</sup>されており、肺原発リンパ腫の早期診断確定に有効な方法であると考えられた。

## 文 献

- 1) Tamura A, Komatsu H, Yanai N, et al : Primary pulmonary lymphoma ; Relationship between clinical features and pathologic findings in 24 cases Jpn. J Clin Oncol 1995 ; 25 : 140 152.
- 2) 日本肺癌学会 : 臨床・病理肺癌取り扱い規約改訂4版, 金原出版株式会社 1995 ; p.63 71.
- 3) Koss MN, Hochholzer L, Nichols PW, et al : Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of lung : A study of 161 patients. Hum Pathol 1983 ; 14 : 1024 1038.
- 4) Herbert A, Wright DH, Smith JI, et al : Primary malignant lymphoma of the lung. Hum Pathol 1984 ; 15 : 415 422.
- 5) Keicho N, Oka T, Takeuchi K, et al : Detection of lymphomatous involvement of the lung by bronchoalveolar lavage. Chest 1994 ; 105 : 458 462.
- 6) 慶長直人, 萩原弘一, 高久史磨, 他 : 経気管支肺生検および肺胞洗浄液分析が診断上有用であった肺原発悪性リンパ腫の1症例 . 日胸疾会誌 1990 ; 28 : 1516 1522.
- 7) 海野 剛, 大玉信一, 青木延雄, 他 : 遺伝子解析が診断に有効であったIgM型M蛋白血症を伴う肺原発悪性リンパ腫の1手術例 . 日胸疾会誌 1993 ; 31 : 1012 1018.
- 8) 林 晴男, 植竹健司, 工藤翔二, 他 : Sjoren症候群に合併し, DNA再構成を確認した肺原発悪性リンパ腫の1例 . 日胸疾会誌 1993 ; 31 : 69 75.

- 9) 塩田哲広, 澤井 聡, 千葉 渉, 他: 遺伝子解析による肺原発のリンパ増殖性疾患の診断. 日胸疾会誌 1991; 29: 1119-1125.
- 10) 前原忠史, 小林英夫, 兼子 耕: 肺原発の T 細胞性悪性リンパ腫の 1 例. 日胸疾会誌 1991; 29: 469-476.
- 11) Kobayashi H, Nemoto Y, Namiki K, et al: Primary malignant lymphoma of the trachea and subglottic region. *Internal Medicine* 1992; 31: 655-658.
- 12) 徳田 均, 北村成大, 中川 健: Thin-slice CT にて主腫瘍周囲に散在性粒状影を認めた肺原発悪性リンパ腫の 1 例. 日胸疾会誌 1995; 33: 583-587.
- 13) Elaine RL, Cynthia IC, Elliot kF, et al: Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients. *AJR* 1991; 156: 711-714.
- 14) Janette MV, Yin YN, Andrew JN, et al: CT “Angiogram Sign” in primary pulmonary lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 829-831.
- 15) 谷本高男, 小林英夫, 永田直一, 他: TBB 検体の遺伝子解析が診断に有用であった肺原発リンパ腫の 1 例. 気管支学 1996; 18: 483-487.
- 16) Cleary ML, Chao J, Sklar J, et al: Immunoglobulin gene rearrangement as a diagnostic criterion of B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 593-597.
- 17) K Kurosu, N Yumoto, A Mikata, et al: Monoclonality of B-cell lineage in primary pulmonary lymphoma demonstrated by immunoglobulin heavy chain gene sequence analysis of histologically non-definitive transbronchial biopsy specimens. *J Pathol* 1996; 178: 316-322.

### Abstract

#### Clinicopathological Study of Six Cases of Primary Pulmonary Lymphoma Diagnosed by Gene Rearrangement Analysis

Takahiro Morisako<sup>1,4)</sup>, Hideo Kobayashi<sup>1)</sup>, Souichiro Kanou<sup>1)</sup>, Yasuhide Uwabe<sup>1)</sup>, Naokazu Nagata<sup>1)</sup>, Teruhiro Aoki<sup>2)</sup>, Yuichi Ozeki<sup>2)</sup>, Shinsuke Aida<sup>3)</sup> and Seiichi Tamai<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>The Third Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa-City, Saitama 359-0042 Japan

<sup>2)</sup>Second Department of Surgery

<sup>3)</sup>Department of Clinical Pathology

<sup>4)</sup>The Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College Kasumigaura Hospital, 3-20-1, Chuou, Ami, Inashiki, Ibaraki 300-0332 Japan

We report six cases of primary pulmonary lymphoma in which a gene-rearranged band was shown by Southern blot analysis of transbronchial or surgical biopsy specimens. The cases were 3 men and 4 women with an average age of 59.6, who had abnormal pulmonary shadows on chest X-ray. Two cases had Sjögren's syndrome and one case had monoclonal gammopathy (IgM-lambda type).

Histopathologic and immunologic examination revealed diffuse infiltration of small lymphocytes (B-cell type) in all cases, and histological features of lymphoepithelial lesion or lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) in three cases. CT revealed an ill-defined margin, air-space consolidation, and air-bronchogram in all cases. A CT-angiogram sign was apparent in 2 cases. In all cases, Southern blot analysis of the tissue obtained from transbronchial or surgical biopsy revealed a gene re-arranged band, supporting the diagnosis of primary pulmonary lymphoma.

We infer that an ill-defined margin, air-bronchogram and air space consolidation on CT were associated with the histopathological features of primary pulmonary lymphoma.