

## ●原 著

## リンパ腫様肉芽腫症の発症病態の検討—Epstein-Barr virus の再活性化の関与—

鈴木 博貴 武田 博明 岸 宏幸  
町田 穰 三倉真一郎 渡邊慶太郎

要旨：リンパ腫様肉芽腫症はその病因に Epstein-Barr virus が大きく関与していることが明らかになってきているが、Epstein-Barr virus の再活性化の関与を示唆する報告はない。患者は 10 年前にも不明熱の既往のある 46 歳男性。熱感、全身倦怠感を主訴として当科受診。胸部 X 線および CT にて両肺野に多発する結節影を認め、PET/CT では肺の多発結節影、右大腿筋、左腰部皮下に FDG の高集積を認めた。中枢神経病変の急速な進行のため、初診時から 69 日間で死亡した。右大腿外側広筋の筋間の腫瘍からの生検と剖検より、組織学的にリンパ腫様肉芽腫症と診断された。本症例では血清 early antigen-IgG の上昇を認め、これは Epstein-Barr virus の再活性化がリンパ腫様肉芽腫症の発症に関与している可能性をはじめて示唆するものである。

キーワード：リンパ腫様肉芽腫症、EB ウィルス再活性化、EA-IgG

Lymphomatoid granulomatosis (LYG), Epstein-Barr virus (EBV) reactivation, Early antigen-IgG (EA-IgG)

## 緒 言

リンパ腫様肉芽腫症 Lymphomatoid granulomatosis (以下 LYG) は、血管中心性、血管破壊性病変に、異型細胞を含む多彩な細胞浸潤を伴い<sup>1)</sup>、主として肺を侵し、しばしば中枢神経、皮膚、腎病変などを合併する稀なリンパ増殖性疾患である<sup>1)2)</sup>。

近年その病因、病態生理に Epstein-Barr virus (以下 EBV) が大きく関与していることが明らかになってきている<sup>3)~7)</sup>。また、悪性腫瘍を含む種々の EBV 関連疾患の発症と EBV の再活性化の関連を示唆する報告がなされてきている<sup>8)~14)</sup>。しかし、本症の発症と EBV の再活性化の関係が明確に示された報告はない。今回我々は、血清 early antigen (EA)-IgG の上昇を認めた LYG 症例の経験を通して、LYG の発症病態を EBV の再活性化との関連において検討したので報告する。

## 症 例

症例：46 歳、男性。

主訴：熱感、全身倦怠感。

家族歴：母が腎臓病。

既往歴：1987 年髄膜炎。治癒後、不明熱で精査した

が原因不明でステロイドで軽快。この際腸穿孔で手術。1990 年左気胸。1995 年に不明熱、リンパ節腫脹、肝障害、脾腫で当科入院。メチルプレドニゾロンパルス療法、プレドニゾロンによる後療法で軽快。

生活歴：喫煙 10 本/日×26 年 (20 歳～46 歳)、機会飲酒。ペット飼育なし。2004 年 4 月、6 月、8 月に短期間の中国出張。

現病歴：2004 年 8 月初旬より後頭部痛、全身倦怠感あり、近医で内服治療。8 月 25 日頃から熱感、全身倦怠感の増強、下半身の腫脹感出現し、9 月 13 日当科受診。胸部 X 線、CT で両側肺に多発結節影を認めたため、9 月 29 日気管支鏡を施行したが確定診断に至らず、CT ガイド下肺生検目的で 10 月 13 日入院となった。

入院時現症：身長 169.4cm、体重 59kg、体温 36.3℃、血圧 120/74mmHg、眼球結膜貧血、黄疸なし、表在リンパ節腫脹なし。肺ラ音なし、心雑音なし、皮疹なし、腹部に手術創あり。

入院時検査所見 (Table 1)：CD8 の高度減少を認めた。その他は下線で示す軽度の異常を認めた。

胸部 X 線および CT：今回受診時胸部 X 線 (Fig. 1A) 上、両側肺に辺縁やや不明瞭な大小の多発結節を認め、CT (Fig. 1B) 上、結節の一部は気管支透亮像を伴い、気管支血管束に沿って分布しているものも見られた。これらの結節影は入院時には増大し、その周囲にスリガラス影や浸潤影を認めた (Fig. 2)。

PET/CT (9 月 27 日)：肺の多発結節影に一致して、

Table 1 Laboratory findings

Hematology		CEA	0.8 ng/mL
WBC	6,700/mm <sup>3</sup>	sIL-2R	2,540 U/MI
Neut.	78.2%	CH50	45.4 CH50/ml
Eos.	2.1%	C4	36 mg/dl
Ly.	12.6%	ANA	40×
Hb	12.4 g/dl	MPO ANCA	<10
MCV	91.0	PR3-ANCA	<10
Plt.	30.7 万/mm <sup>3</sup>	β-D-glucan	16.4 pg/ml
Biochemistry		Cryptococcus. Ag	(-)
TP	7.0 g/dl	Aspergillus Ag	0.1
Alb	3.7 g/dl	Aspergillus Ab	(-)
α1-glo	3.7%	<i>M. pneumonia</i> Ab (CF)	4
α2-glo	8.5%	<i>C. pneumonia</i> IgG Ab	1.88
β-glo	9.8%	IgA Ab	1.43
γ-glo	25.1%	HIV AG-AB (ELISA)	(-)
BUN	11.3 mg/dl	CD4	422/μl
CRE	0.8 mg/dl	CD8	65/μl
GOT	33 IU/l	CD4/8	6.5
GPT	21 IU/l	Urinalysis	
LDH	209 IU/l	Protein	(-)
ALP	235 IU/l	WBC	1-4/HPF
Na	139 mEq/l	RBC	1-4/HPF
K	4.7 mEq/l	PPD Skin Test	
Cl	104 mEq/l		13×13
CK	42.0 IU/l	Spurum culture	
Serology		Bacteria	(-)
IgG	1,653	Mycobacteria	(-)
IgA	331	Blood culture	(-)
IgM	209	BALF (Sep 29): rt.B <sup>5</sup>	
IgE	160	Recovery rate	76.6%
HbA1c	4.8%	Total cell count	4.6×10 <sup>5</sup> /ml
CRP	1.14 mg/dl	Mφ	95%
ACE	12.6 IU/ml	Ly.	4%
Lysozyme	14.5 μg/ml	Neut.	0%
		CD4/CD8	11

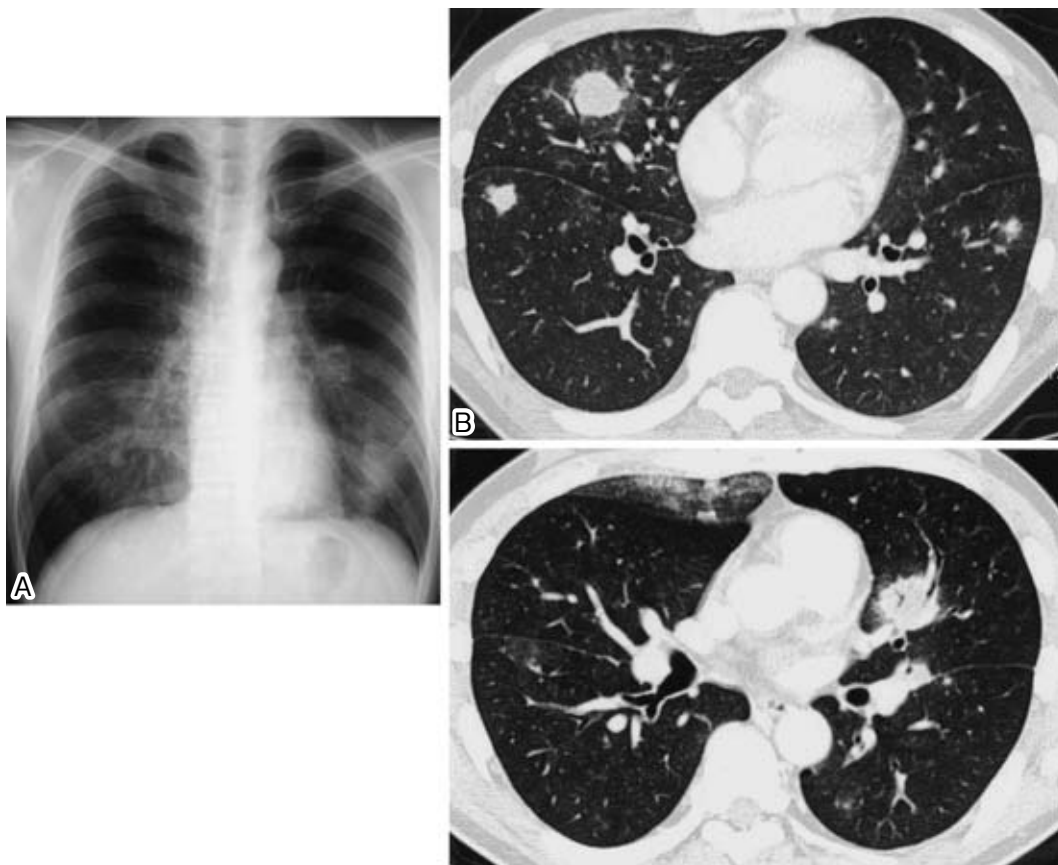
2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) の集積を認めた (Fig. 3)。また右大腿筋, 左腰部皮下にも FDG の集積を認めた。

気管支鏡所見 (9月29日): 可視範囲に異常所見はなかった。経気管支肺生検の病理組織では, 凝固壊死と肉芽組織がみられた。

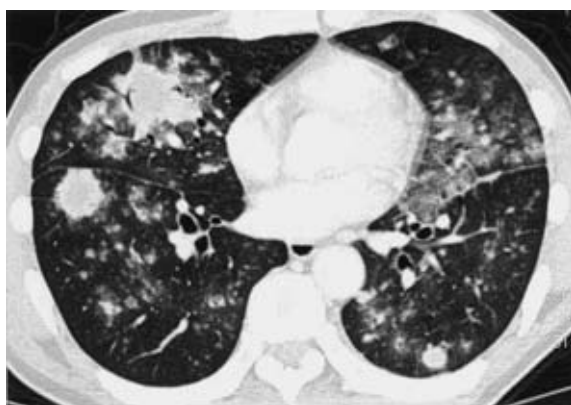
気管支肺胞洗浄液 (Table 1): リンパ球数の増加はないが, CD4/CD8 は 11 と著明な増加を認めた。

入院後経過: 入院時より 38°C 台の発熱と全身倦怠感の増強をみとめていた。ノカルジアや放線菌, アスペルギルスなどの感染症のほか, Wegener 肉芽腫症, サルコイドーシス, 悪性リンパ腫なども鑑別診断として考えた。入院第 2 病日 CT ガイド下肺生検施行。病理組織では, リンパ球の浸潤する肉芽組織と肺胞腔の foamy macrophage の充満を認めた。また一般細菌培養, 抗酸菌塗抹陰性で, 確定診断には至らなかった。肺生検組織

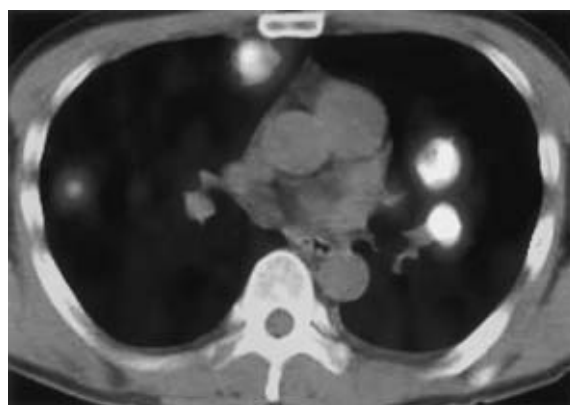
は更に特染での検討を依頼した。PET/CT 上 FDG 高集積部位である左腰部の皮下結節の生検を皮膚科に依頼していたが, 生検未施行のまま, 第 9 病日には同部の皮下結節は触知できなくなっていた。第 10 病日嘔吐を伴い頭痛が増強。頭部 MRI で多発結節影を認めた。腰椎穿刺では初圧 205, 淡黄色, 透明。細胞数 137/3/μl, 多核球 7%, 単核球 93%, タンパク 227, Na 136, K 3.3, Cl 110, 糖 19 と糖の著しい低下を認めたが, 細菌培養は陰性であり, 腫瘍細胞も認められなかった。一時解熱していたが, 第 11 病日から再び発熱した。第 17 病日には意識レベルが低下し, 瞳孔不同を認め人工呼吸管理となった。この間ガチフロキサシン, ミノサイクリン, ミカファンギン, シプロフロキサシンを使用した。肺組織標本に関して, 第 18 病日に, 悪性リンパ腫疑いの中間報告あり, デキサメサゾンを開始した。第 20 病日意識レベルが一時改善し抜管したが, 第 26 病日から再び意識レベ



**Fig. 1** A) Chest radiograph on first examination showed multiple nodular shadows in both lung fields. B) Chest CT scan on first examination showed multiple poorly-defined nodular opacities, in which air-bronchogram was noted. The nodules have a parted peribronchovascular distribution.



**Fig. 2** Chest CT scan on admission showed multiple nodular opacities that became larger. Ground glass opacities and consolidations developed around the nodular opacities.

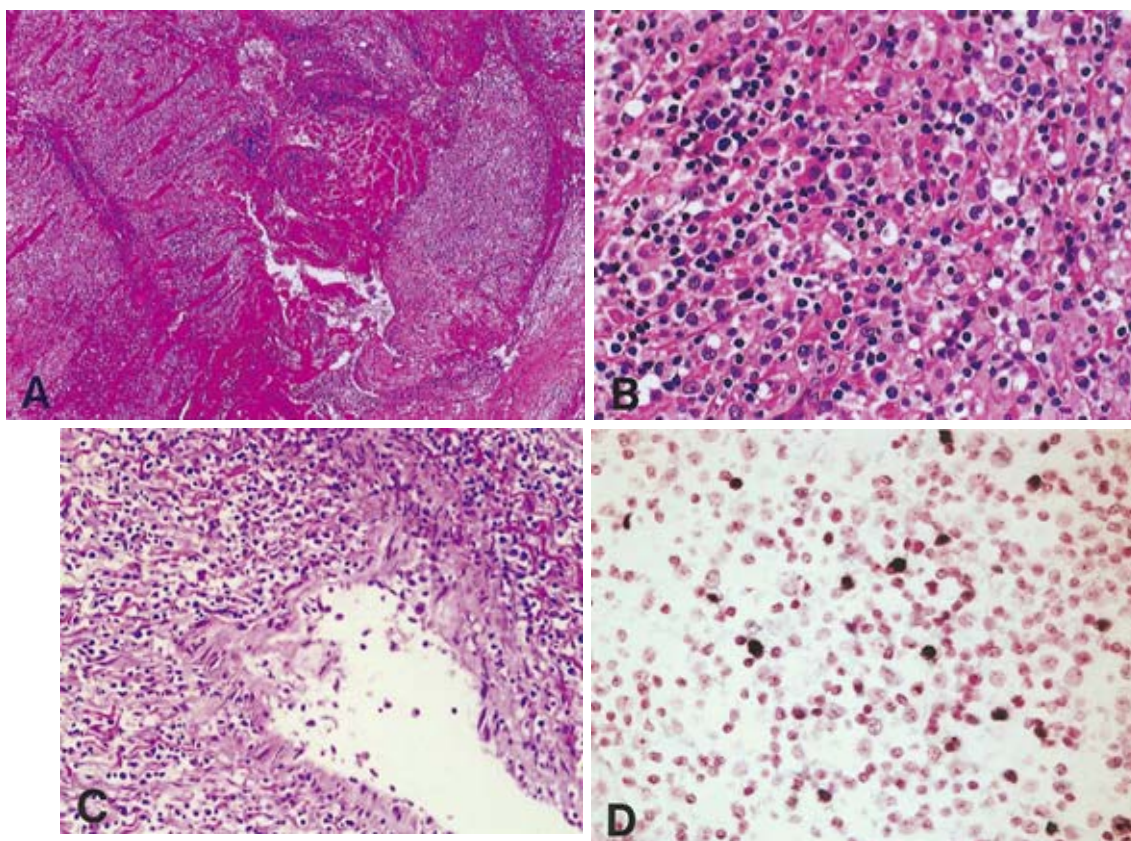


**Fig. 3** PET/CT on first examination showed strong accumulation of FDG in lung nodules, with low accumulation in the center of the nodule, but higher in periphery.

ル低下し、第28病日再び人工呼吸管理となった。確定診断は得られていなかったが、第29病日からCHOPを開始した。第28病日PET/CT再検で、左腰部皮下の

FDG集積は消失していたが、右大腿の筋へのFDG集積は持続しており、同部から第31病日生検を施行した。右外側広筋の筋間に腫瘍を認め、病理組織では、基本的





**Fig. 4** Histologically, A) the nodes consisted of coagulation necrosis and surrounding cellular infiltration effacing the normal architecture. (H&E  $\times 40$ ) B) The cell infiltration composed of lymphocytes, histiocytes, and atypical lymphoid cells. (H&E  $\times 400$ ) C) The margins of vascular walls were hardly recognizable as a result of dense cellular infiltration. (H&E  $\times 200$ ) D) Immunohistochemically, atypical lymphoid cells were positive for EBER (EBV-encoded small RNA). (*in situ* hybridization  $\times 400$ )

**Table 2** EBV Serology (immunofluorescence assay)

	1995	2004
VCA-IgG	640	640
IgM	40	<10
IgA	10	10
EA-IgG	10	160
IgA	<10	<10
EBNA	<10	80

に肺生検と同じ所見であり、組織球とリンパ球からなる肉芽組織で、壊死巣が目立ち悪性を強く疑わせるが、出現細胞が多様かつそれぞれが細胞異型に乏しく腫瘍性であるか否かは確定できなかった。第34病日急に血圧低下、除脈傾向が出現、CT上脳浮腫が著明となり、第39病日に死亡した。

大腿部生検および剖検所見 (Fig. 4)：両側肺に白色結節が多発。最大のもは径7cmで中心に空洞を伴う。

組織学的には、肺の多発結節は凝固壊死とその周囲のリンパ球、組織球浸潤であり、異型リンパ球も散在していた。血管壁の全層性に同様の細胞浸潤が顕著であった。免疫組織化学的に、小型リンパ球の多くはT細胞 (CD3, CD4陽性) で、異型的なリンパ球はB細胞の形質 (CD20陽性) を発現していた。異型的なリンパ球の一部はEBER (EBV-encoded small RNA) 陽性であった。脳、右大腿以外には、腎にもLYGの病変がみられた。低形成骨髄で血球貪食がみられた。

以上の組織学的所見より、リンパ腫様肉芽腫症と診断した。

当院入院時のEBV関連抗体の推移 (Table 2)：今回入院時の血清でEA-IgGが160倍と上昇していた。

## 考 察

EBVは健康成人のほとんどで、主な標的細胞であるB細胞に不顕性感染している。EBV感染細胞はEBV特異的細胞障害性T細胞 (cytotoxic T cell: CTL) を主と

する免疫機構により増殖が抑制されているが、宿主免疫能低下時にはEBV再活性化が誘発され、感染細胞の異常増殖に結びつき、それが悪性腫瘍を含む種々のEBV関連疾患の発症に関与していることを示唆する報告がある<sup>8)~14)</sup>。EBVの再活性化がおこると、血清学的には、前早期抗原(immediate early antigen: IEA)が作られ、その後早期抗原(early antigen: EA)、後期抗原(late antigen: LA; capsid 蛋白, envelope 蛋白)が作られ、ウイルス粒子の産生が始まる。EBV初感染として発症する伝染性単核球症(Infected mononucleosis: IM)において、EBV特異的抗体であるEA-IgGは、急性期の終わりから回復期に血清中に検出可能となり、数カ月の経過で陰性化するが、EBVの再活性化に伴い再び陽性化するようになる。EBV関連胃癌症例の検討では、virus capsid antigen (VCA)-IgAとEA-IgGの上昇がみられることで、EBVの再活性化の関連を示唆する報告がある<sup>15)~18)</sup>。LYGの病因においても、生物学的にEBVの関与を指摘した報告は多数あるが<sup>3)~7)</sup>、血清学的な検討としては、WilsonらがLYG 4症例中1例で、疾患の進行に伴いVCA-IgGが陽転化したことを報告し、免疫能の低下などのため、最初はEBVに対する免疫応答を準備できなかったのではないかと推察しているのみであり<sup>7)</sup>、EBV再活性化の関与を血清学的に証明した報告はない。本症例では、今回入院時の血清でEA-IgGが160倍と上昇していたことから、EBVは再活性化されていたことが予測され、LYGの発症にEBVの再活性化が関与している可能性が血清学的にはじめて示唆された。

しかし本症例ではEA-IgGやVCA-IgGが著明高値までには上昇しなかった。Masucciらはホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫での検討で、VCA抗体の上昇時期が、前者では診断時から平均68カ月後であるのに対して、後者では診断時または16カ月以内であり、両者で抗体の上昇時期に差があることを指摘している。また、VCA抗体の著明高値をとる場合は、両者とも末梢血CD4/CD8比が著減していることを報告している<sup>19)</sup>。前述したWilsonらの報告で経過中にVCA-IgGの陽転化がみられたことから、本症例では臨床経過が短く入院時のみの抗体価測定であり、抗体上昇のピーク時期より測定時期が早かったため、EA-IgGやVCA-IgGが著明高値を示さなかったものと推測されるが、MasucciらのVCA抗体の著明高値をとった場合とは異なり、本症例ではCD4/CD8比が高値であり、そのような細胞性免疫の問題も関係している可能性もある。

本症例によりLYGの発症へのEBVの再活性化の関与が血清学的にはじめて示唆されたことは、今後のLYGの病態解明と、さらに、たとえばEBV再活性化シグナルの制御といった、EBVの再活性化という観点からの

新しい予防法や治療法の開発の糸口になるものと考えられる。

本症例では約10年間の末梢血CD8数の変化が比較可能であり、EBVの病因を考える上で興味深い。初回入院時の末梢血CD8数は723/ $\mu$ lと正常であったのに対し、今回入院時には65/ $\mu$ lと著明に減少しており、このCD8数の減少が、EBVの再活性化、ひいては本症発症の一要因と考えられる。

本症例は、初回入院時のエピソードでは、発熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫脹、脾腫を認め、検査所見上リンパ球比率の増加がみられ、VCA-IgM、VCA-IgG陽性、EBNA抗体陰性と血清学的にはEBV初感染パターンであり、IMと診断できる。総ビリルビン高値(最高値18.3 mg/dl)が1カ月以上持続し、ステロイドパルス療法を必要とした経過から重症IMであったと考えられる。重症・致死性のIM例では、例えば遺伝性のT/NK細胞機能障害であるX連鎖性リンパ増殖症(X-linked lymphoproliferative disease, XLP)などのように、免疫の異常がみられることが知られており、本症例でもこの時点である程度の免疫能低下が存在していた可能性が推測されるが、末梢血CD8数は正常であり、EBV特異的CTLによる増殖抑制と、治療効果が加味され溶解感染(lytic infection)状態から潜伏感染(latent infection)状態へと遺伝子発現形態を変化させたものと考えられる。

Taniereらは、4症例のLYGの*in situ* hybridizationによる検討で、EBV蛋白である、latent membrane proteins-1(LMP-1)とEpstein-Barr nuclear antigen-2(EBNA-2)の発現を確認し、LMP1、EBNA-2によって誘導されるべきCTL反応が、LYG患者では欠落している可能性を指摘している<sup>6)</sup>。さらにWilsonらは、4例のLYG症例のうち全例でCD8数の中等度から高度の減少が見られたことを報告し<sup>7)</sup>、LYG患者では、EBVの免疫監視機構に極めて重要と考えられるCTLの量的、質的な欠損が発症に関与していると考えられるとしている。本症例での約10年間でのCD8数の変化と本症発症との関係は、過去のこれらの報告を支持するものである。

結論として、今回の検討では、EBVの再活性化がLYGの発症に関与している可能性が極めて高いことを示唆している。

謝辞：本稿を終えるにあたり、本症例の病理所見について御教授いただきました山形大学医学部人体病理病態学講座本山梯一先生、田村元先生、東京大学大学院医学系研究科人体病理学講座後藤明輝先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. Hum Pathol 1972;3:457—

- 558.
- 2) Katzenstein AL, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis: A clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979; 43: 360—373.
  - 3) Katzenstein AL, Peiper SC. Detection of Epstein-Barr virus genomes in lymphomatoid granulomatosis: analysis of 29 cases by the polymerase chain reaction technique. *Mod Pathol* 1990; 3: 435—441.
  - 4) Guinee D Jr, Jeffe ES, Kingma D, et al. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis: evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 753—764.
  - 5) Myers JL, Kurtin PJ, Katzenstein AL, et al. Lymphomatoid granulomatosis: evidence of immunophenotypic diversity and relationship to Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1300—1312.
  - 6) Taniere P, Thivolet-Bejui F, Vitrey D, et al. Lymphomatoid granulomatosis—a report of four cases: evidence for B phenotype of the tumoral cells. *Eur Respir J* 1998; 12: 102—106.
  - 7) Wilson WH, Kingma DW, Raffeld M, et al. Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood* 1996; 87: 4531—4537.
  - 8) Joab I, Nicolas JC, Schwaab G, et al. Detection of anti-Epstein-Barr virus transactivator (ZEBRA) antibodies in sera from patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1991; 48: 647—649.
  - 9) Yamauchi Y, Tachibana Y, Maeda A, et al. Evaluation of antibodies to the Epstein-Barr virus immediate early gene product ZEBRA by a new enzyme-linked immunosorbent assay. *Intervirology* 1998; 41: 278—284.
  - 10) Drouet E, Brousset P, Fares F, et al. High Epstein-Barr virus serum load and elevated titers of anti-ZEBRA antibodies in patients with EBV-harboring tumor cells of Hodgkin's disease. *J Med Virol* 1999; 57: 383—389.
  - 11) Yoshizaki T, Miwa H, Takeshita H, et al. Elevation of antibody against Epstein-Barr virus genes *BRLF1* and *BZLF1* in nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 69—73.
  - 12) Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, et al. Replication of Epstein-Barr virus with the epithelial cells of oral "hairy" leukoplakia, an AIDS-associated lesion. *N Engl J Med* 1985; 313: 1564—1571.
  - 13) Cochet C, Martel-Renoir D, Grunewald V, et al. Expression of the Epstein-Barr virus immediate early gene, BZLF1, in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Virology* 1993; 197: 358—365.
  - 14) Jenson HB, Montalvo EA, McClain KL, et al. Characterization of natural Epstein-Barr virus infection and replication in smooth muscle cells from a leiomyosarcoma. *J Med Virol* 1999; 57: 36—46.
  - 15) Fukuyama M, Hayashi Y, Iwasaki Y, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and Epstein-Barr virus infection of the stomach. *Lab Invest* 1994; 71: 73—81.
  - 16) Imai S, Koizumi S, Sugiura M, et al. Gastric carcinoma: monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9131—9135.
  - 17) Levine PH, Stemmermann G, Lennette ET, et al. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr-virus-associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1995; 60: 642—644.
  - 18) Shinkura R, Yamamoto N, Koriyama C, et al. Epstein-Barr virus-specific antibodies in Epstein-Barr virus-positive and -negative gastric carcinoma cases in Japan. *J Med Virol* 2000; 60: 411—416.
  - 19) Masucci G, Mellstedt H, Masucci MG, et al. Immunological characterization of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients with high antibody titers against Epstein-Barr virus-associated antigens. *Cancer Res* 1984; 44: 1288—1300.

**Abstract****Reactivation of Epstein-Barr virus is involved in the pathogenesis of lymphomatoid granulomatosis**

Hiroki Suzuki, Hiroaki Takeda, Hiroyuki Kishi, Yutaka Machida,  
Sinichirou Mikura and Keitarou Watanabe

Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Yamagata Saisei Hospital

Recent studies point to a role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of lymphomatoid granulomatosis. Little is however known about the association of the pathogenesis of the disease with Epstein-Barr virus reactivation. A 46-year-old man presented with fever and general malaise. He had been admitted with fever of unknown origin 10 years previously. Chest radiographs and CT scans showed multiple nodular shadows in both lung fields. PET/CT showed strong accumulation in lung nodules, femoral muscle, lumbar subcutaneous nodule. He died of rapidly progressive neurological lesions. The definitive diagnosis of lymphomatoid granulomatosis was made from histological findings of the surgical biopsy specimen and at autopsy. Elevation of early antigen-IgG titer in serum was shown in this case. This result suggests that reactivation of Epstein-Barr virus is involved in the development of the disease.