

## ●症 例

## びまん性スリガラス陰影を呈した肺リンパ腫様肉芽腫症の1例

古田健二郎<sup>1)</sup> 中川 淳<sup>1)</sup> 森田 恭平<sup>1)</sup> 田尻 智子<sup>1)</sup>  
 西山 秀樹<sup>1)</sup> 直川 匡晴<sup>2)</sup> 小野 一雄<sup>3)</sup> 小橋陽一郎<sup>4)</sup>

要旨：リンパ腫様肉芽腫症はびまん性大細胞B細胞リンパ腫に進展する可能性を持ったEBウイルス(EBV)陽性B細胞リンパ腫として定義されており，肺病変としては境界不明瞭な多発結節を認めることが多いとされている。症例は71歳，男性で，急性呼吸不全のため近医を受診し両肺底部にスリガラス影を認めたため間質性肺炎と診断され入院となった。ステロイドパルス療法によりスリガラス影は著明な改善を認めたが，ステロイドを漸減する経過と共に多発結節影を認めるようになった。確定診断のための外科的生検の結果，血管中心性に大型異型リンパ球の集簇を認め，その核に一致してEBER(EBV-encoded small RNA)陽性細胞が多数認められた。以上よりリンパ腫様肉芽腫症 grade 2との診断に至ったが，本疾患において当初びまん性スリガラス陰影を呈し，経過と共に典型的な多発結節影に移行したことは極めて稀と考えられたため報告した。

キーワード：リンパ腫様肉芽腫症，EBウイルス，スリガラス影

Lymphomatoid granulomatosis, Epstein-Barr virus, Ground glass appearance

## 緒 言

リンパ腫様肉芽腫症(lymphomatoid granulomatosis；以下LYG)は主に肺に血管中心性・血管破壊性の病変を来すリンパ増殖性疾患とされている<sup>1)</sup>。画像上は両側性に境界不明瞭な大小の結節影や腫瘤影を認めることが多く<sup>2)~4)</sup>，病理組織学的には中等大から小型の動静脈周囲に多彩な細胞浸潤を認める。今回，我々は発症当初は両肺にびまん性スリガラス陰影を呈し，経過と共に多発腫瘤影を認めるようになったLYGの1例を経験したのでこれを報告する。

## 症 例

症例：71歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難，喀痰。

家族歴：関節リウマチ(姉)。

既往歴：特記すべきものなし。

職業：農家。

嗜好：喫煙歴1日10本，20歳から入院時まで51年間。

現病歴：生来健康で過ごしていたが，2007年1月21日頃より坂道を登った際の呼吸苦を自覚するようになった(MRC grade 2)。1月26日に近医を受診し，胸部レントゲンにて肺炎を指摘された。同院受診時の血液ガスでは室内気にてpH 7.450，PaO<sub>2</sub> 47.7mmHg，PaCO<sub>2</sub> 33.4mmHgとI型の呼吸不全を認め，また血液検査ではWBC 4,980/μl，LDH 272IU/l，CRP 2.6mg/dlという結果であった。胸部レントゲン，CTから間質性肺炎と診断されステロイドパルス療法(methyl prednisolone 1,000mg/日)が開始され，感染症の合併も考えてceftazidime 2g/日も併用された。1月29日からステロイドをprednisolone 40mg/日に減量したところで家族の希望もあり当センターを紹介受診となり転院となった。

入院時現症：身長161cm，体重53kg，体温36.4℃，血圧134/72mmHg，脈拍64/分，SpO<sub>2</sub> 97% (4L/分酸素吸入)。皮膚所見には異常無く，ばち指を認めた。表在リンパ節は触知せず，腹部にも異常を認めなかった。呼吸音は両背側下肺野にて吸気時にfine crackleを聴取した。

入院時検査所見(Table 1)：ステロイドパルス療法後の所見になるが白血球，CRPといった炎症所見は陰性であった。膠原病の存在を疑うような身体所見は認めず，血清学的にも各種抗体価及びPR3-ANCA，MPO-ANCAは全て陰性であった。喀痰は出なかったため培養検査を行うことは出来ず，β-Dグルカンは陰性で真菌症も否定的であった。KL-6は887U/mlと軽度の上昇を認めた。

〒640-8558 和歌山県和歌山市小松原通4丁目20番

<sup>1)</sup>日本赤十字社和歌山医療センター呼吸器内科

<sup>2)</sup>日本赤十字社和歌山医療センター血液内科

<sup>3)</sup>日本赤十字社和歌山医療センター病理部

<sup>4)</sup>天理よろづ相談所病院病理部

(受付日平成21年5月13日)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology	
WBC	4,980/ $\mu$ l	CRP	2.6 mg/dl
RBC	$454 \times 10^4$ / $\mu$ l	SP-A	85.5 ng/ml
Hb	14.5 g/dl	SP-D	130 ng/ml
Ht	41.0%	KL-6	887 U/ml
Plt	$20.1 \times 10^4$ / $\mu$ l		
Biochemistry		ANA	$\times 40$
AST	30 IU/L	anti-DNA antibody	1.29 IU/ml
ALT	16 IU/L	anti-SS-A antibody	(-)
LDH	272 IU/L	anti-SS-B antibody	(-)
ALP	135 IU/L	anti-Scl-70 antibody	(-)
ChE	193 IU/L	anti-Jo-1 antibody	(-)
CPK	86 IU/L	PR3-ANCA	$< 3.1$ U/ml
TP	5.4 g/dl	MPO-ANCA	$< 3.1$ U/ml
Alb	2.9 g/dl		
BUN	25 mg/dl	$\beta$ -D-glucan	$< 4.7$ pg/ml
Cre	0.8 mg/dl	aspergillus antigen	(-)
Na	135 mEq/l		
K	4.3 mEq/l	sIL-2 receptor EIA	4,089 U/ml (2/27)
Cl	105 mEq/l		

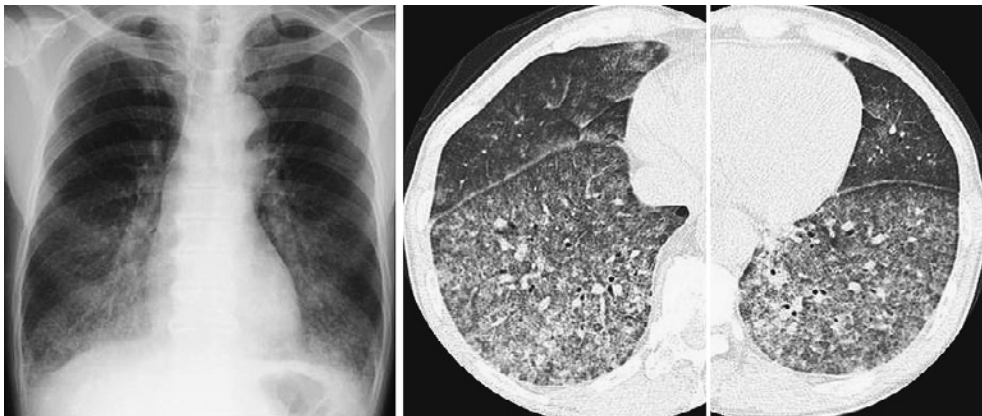


Fig. 1 Chest X ray film (left) and chest CT (right) on admission showed a bilateral lower ground glass appearance.

また入院約1カ月後の2月27日ではあるが可溶性インターロイキン2レセプター4,089U/mlと高値であった。

入院時胸部X線および胸部CT (Fig.1)：胸部X線では両側下肺野にびまん性のスリガラス影を認めたが、上中肺野には異常無く、心拡大も認めなかった。胸部CTでは両側下葉優位に広範なスリガラス影や索状影を認めた。肺容量減少は軽微であり、牽引性気管支拡張や蜂巣肺も認めなかった。また縦隔リンパ節の腫大や胸水貯留も認めなかった。

入院後経過：転院時には確定診断は付いておらず間質性肺炎疑いではあったが、画像所見の比較等から前医のステロイドパルス療法の効果が確認出来たため転院後も同治療を継続してステロイドを漸減した。呼吸状態も落

ち着いてきたためステロイド投与中ではあったが2月2日に1回目の気管支鏡検査を行った。同日の胸部CTでは両側の広範な陰影はかなりの改善を認めていた。右S8からのTransbronchial lung biopsy (TBLB)では肺胞内へのマクロファージの集簇を認めるのみで間質の肥厚や線維化は認めず、bronchoalveolar lavage fluid (BALF)でも細胞数250/ $\mu$ l (リンパ球87%)、CD4/CD8 9.08と何らかのリンパ増殖性疾患を疑わせるに留まった。

診断には至らなかったが病状の改善を認めていたことから2月13日でステロイド投与を一旦終了した。しかし再び陰影の増悪を認めるようになったため、2月23日に2回目の気管支鏡検査を行った。その時の胸部CTでは以前認められたような広範なスリガラス影は認め

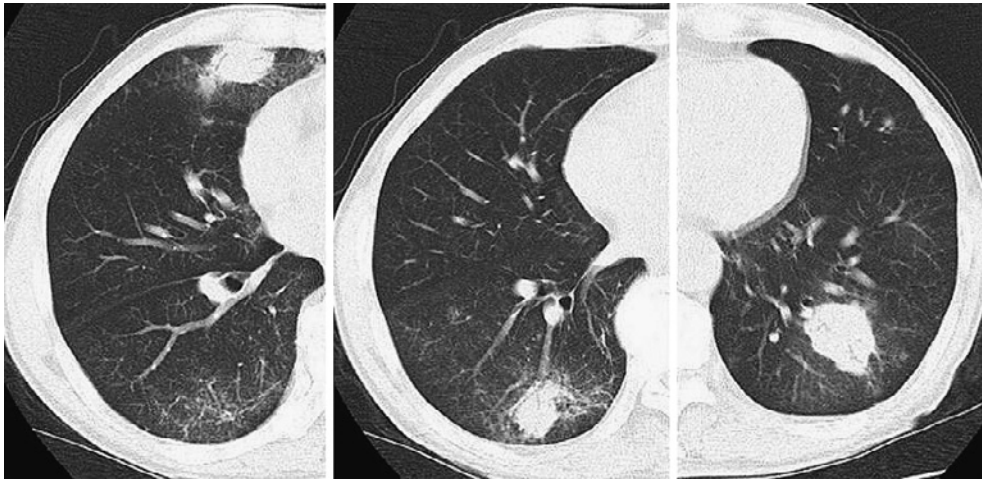


Fig. 2 Chest CT scan showed multiple nodules after the corticosteroid treatment was tapered.

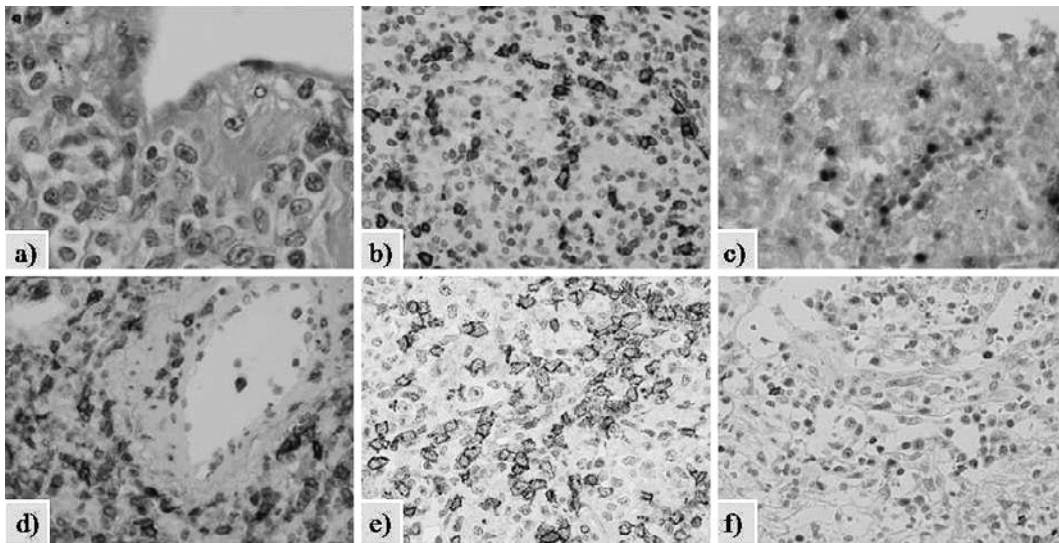


Fig. 3 Histological findings of VATS-biopsy specimen. There were large atypical lymphoid cells (hematoxylin and eosin staining) (a). Atypical B-cells were positive for CD20 in immunohistochemical staining (b) and these were also positive for EBER (EBV-encoded small RNA) (c). Reactive T-cells were positive for CD3 (d). Most of these T-cells were positive for CD4 (e) and there were few CD8 positive T-cells (f).

ず、かわりに両肺に数個の径15mm程度の結節影を認めた。結節の生検では細血管周囲と間質に軽度のリンパ球浸潤を認めたが悪性所見は認めず、BALFでも前回とほぼ同様の結果となりまたも診断に至ることは出来なかった。

この時点で外科的肺生検による診断を予定したが再度呼吸状態および画像所見の悪化を認めたため、2月28日から2回目のステロイドパルス療法を開始した。それにより酸素化と陰影の改善を認めたため、prednisolone 15mg/日まで減量した3月15日に外科的肺生検を施行した。術前CT (Fig. 2) では2回目の気管支鏡検査前より結節影が増加していたが、その結節影の認められた

右肺S3, S6, S10の3カ所から生検を行ったところ、いずれの標本からも血管中心性に大型異型リンパ球の集簇を認め、その核に一致してEBER (EBV-encoded small RNA) 陽性細胞が多数認められた。また集簇するリンパ球の多くはCD3陽性を示すT細胞であり、その大部分はCD4陽性であった。またその部位に接して壊死組織も存在した (Fig. 3)。以上の経過及び病理所見から両肺に多発する結節影を認め、壊死組織を伴ったEBV関連B細胞性リンパ増殖性疾患という所見から、リンパ腫様肉芽腫症 (LYG) と診断した。診断後は血液内科にて化学療法 (CHOP, CHASE, ESHAP) が行われたがすべて効果を認めず、6月3日に転移巣からの出血と

考えられる脳出血を併発し、第130病日である6月7日に死亡した。

## 考 察

リンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis ; 以下LYG) は1972年にLiebowらにより提唱された概念であり<sup>1)</sup>、組織学的には壊死を伴い血管中心性の多彩な細胞浸潤を特徴とするリンパ増殖性疾患とされている。当時LYGがリンパ腫であるかどうかの結論は得られなかったが、その後Katzensteinら<sup>2)</sup>やLipfordら<sup>5)</sup>によってリンパ腫としての性格が明らかにされた。その後LYGの多くにEBV感染の証拠が認められ、その局在が大型異型細胞を構成するB細胞であること<sup>6)7)</sup>や、EBV陽性細胞数と組織学的なgradeが相関すること<sup>7)</sup>が報告され、2001年の新WHO分類<sup>8)</sup>では、びまん性大細胞B細胞リンパ腫に進展する可能性を持ったEBV陽性B細胞リンパ腫として独立した亜型に位置付けられている。しかし一部の症例においてはEBV感染の証拠を認めず、末梢性T細胞リンパ腫としての特徴を示したとの報告もある<sup>9)</sup>。

本症は40~60歳の男性に多い(男女比2:1~3:1)とされ、自覚症状としては発熱(58%)、咳嗽(56%)、倦怠感(35%)、体重減少(35%)、呼吸困難(29%)、神経学的異常(21%)、胸痛(13%)など非特異的なものが多く、まれに無症状の場合(3%)もある<sup>2)</sup>。病変部位としては肺に好発するが、他にも脳(26%)、腎臓(32%)、肝臓(29%)、皮膚(25~50%)が侵されることもある<sup>6)10)</sup>。

肺病変の画像所見に関しては報告により様々である<sup>1)~4)8)10)~13)</sup>が、約80%の症例において両側中下肺野優位に気管支血管束や小葉間隔壁に沿って径0.5cm~8cmの境界不明瞭な多発結節を認める。結節影については60個以上認めたとの報告<sup>11)</sup>もあり、またサイズの比較的大きな結節では内部に壊死を来たして空洞を伴うことや、結節影以外にも薄壁の嚢胞性病変や線状網状影、縦隔リンパ節の腫大を認めることもある。びまん性陰影を呈した症例の報告もある<sup>3)</sup>が、それらにおいても網状影と結節影が混在していたものであり、スリガラス影を呈する疾患をレビューした文献<sup>14)</sup>においてもLYGの記載は認めない。以上からも本例のようにびまん性のスリガラス影を呈した症例は過去に報告を見ない極めて稀なものであると考えられた。

LYGの確定診断は病理組織所見に依るところが大きく、Liebowはその特徴として多彩な細胞浸潤、血管壁への細胞浸潤、およびリンパ球が浸潤している部位における壊死、の3つを挙げている<sup>1)</sup>。浸潤する細胞は小型リンパ球、形質細胞、大型異型リンパ球様細胞から成り、

小型リンパ球の大半はT細胞、大型異型細胞は通常B細胞である<sup>5)15)16)</sup>。B細胞は上述のようにEBV陽性であり、新WHO分類<sup>8)</sup>ではLYGの病変をLipfordら<sup>5)</sup>のhistologic gradingに基づいてgrade1~3に分類している。本例では強拡大にて1視野にEBV陽性細胞が5~20個認められたため、grade2と考えられた。

本例においては、当初LYGには非典型的と考えられるびまん性スリガラス影を呈したこと、そのスリガラス影はステロイド治療に良好な反応を示したものの経過と共に典型的な多発結節影を認めるようになったことが特徴的であったと考えられる。LYGにおいて異型B細胞と共に認められるT細胞についてはMedeirosらの8例の検討<sup>16)</sup>により反応性の非腫瘍性細胞であることが示されており、そのこともLYGがB細胞リンパ腫に属する一因である。本例のようにびまん性スリガラス影を呈したLYGについて病理学的に検討された例は少ないが、本例の臨床経過から以下のように推察することは出来る。本例における1,2回目の気管支鏡検査では診断に至ることは出来なかったものの、病初期においてはBALF所見からも多くのCD4陽性T細胞が浸潤していたことは明らかである。そしてその後の良好なステロイド反応性を考えると、LYGに典型的な多発結節の病理組織像に認められるような異型B細胞と反応性T細胞の混在というよりは、病初期においては主に反応性のCD4陽性T細胞で占められており、それがびまん性スリガラス影という画像に表れていたと考えられる。そしてそのCD4陽性T細胞がステロイド治療に反応することで陰影の改善という形に表れた一方で、逆にCD4陽性T細胞が抑え込まれたことにより腫瘍細胞である異型B細胞が増殖し、それがLYGに典型的な多発結節影という画像を呈するようになった可能性がある。ステロイド投与後ではあるが、外科的肺生検の検体においても依然としてCD4陽性のT細胞が多数認められていたことは前述の仮説を後押しするものと考えられる。ただ、今回は気管支鏡検査施行時のB細胞については検索が出来ておらず、これについては今後の検討課題になると考えられる。

LYGの予後は様々であり、14~27%は無治療で軽快するとの報告もある一方で異型細胞の多いgrade2,3では予後不良な経過を辿るとされており<sup>2)10)</sup>、生存期間中央値は14カ月<sup>2)</sup>、5年生存率は約20%<sup>17)</sup>とも言われている。しかしその治療法は依然として確立されておらず、その病状や病理学的gradeに基づいて経過観察されることもあれば悪性リンパ腫に準じた多剤化学療法が行われることもあるのが現状である。症例報告に限れば抗CD20抗体であるrituximab<sup>18)</sup>や自家造血幹細胞移植が奏功した例<sup>19)</sup>や、EBV関連疾患であることに注目して

用いた interferon- $\alpha$ 2b が有効であった例<sup>20)</sup>もある。LYGはその病理学的位置付けや治療法について不明な点が多く、本例もその多彩な病態の一部を反映しているに過ぎないと考えられる。今後更なる症例の蓄積によりその病態が判明することに期待する。

(本論文の要旨は第70回日本呼吸器学会近畿地方会において発表した)

### 引用文献

- 1) Liebow AA, Carrington CB, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972;3: 457—558.
- 2) Katzenstein ALA, Carrington CB, Liebow AA. lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979; 43: 360—373.
- 3) Dee PM, Arora NS, Innes DJ Jr. The pulmonary manifestations of lymphomatoid granulomatosis. *Radiology* 1982; 143: 613—618.
- 4) Wechsler RJ, Steiner RM, Israel HL, et al. Chest radiograph in lymphomatoid granulomatosis: comparison with Wegener granulomatosis. *Am J Roentgenol* 1984; 142: 79—83.
- 5) Lipford EH Jr, Margolick JB, Longo DL, et al. Angiocentric immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood* 1988; 72: 1674—1681.
- 6) Guinee DG Jr, Jaffe E, 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.
- 7) Myers JL, Kurtin PJ, Katzenstein ALA, et al. Lymphomatoid granulomatosis: evidence of immunophenotypic diversity and relationship to Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1300—1312.
- 8) Jaffe ES, Wilson WH. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 1st ed. IARC Press, 2001; 185—187.
- 9) Morice WG, Kurtin PJ, Myers JL. Expression of cytolytic lymphocyte-associated antigens in pulmonary lymphomatoid granulomatosis. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 391—398.
- 10) Jaffe ES, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis: Pathogenesis, pathology and clinical implications. *Cancer Surv* 1997; 30: 233—248.
- 11) Lee JS, Tuder R, Lynch DA. Lymphomatoid granulomatosis: Radiologic features and pathologic correlations. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 1335—1339.
- 12) Prenovault JM, Weisbrod GL, Herman SJ. Lymphomatoid granulomatosis: A review of 12 cases. *Can Assoc Radiol J* 1988; 39: 263—266.
- 13) Hicken P, Dobie JC, Frew E. The radiology of lymphomatoid granulomatosis in the lung. *Clin Radiol* 1979; 30: 661—664.
- 14) Miller WT Jr, Shah RM. Isolated diffuse ground-glass opacity in thoracic CT: causes and clinical presentations. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 613—622.
- 15) Nichols PW, Koss M, Levine AM, et al. Lymphomatoid granulomatosis: a T-cell disorder? *Am J Med* 1982; 72: 467—471.
- 16) Medeiros LJ, Peiper SC, Elwood L, et al. Angiocentric immunoproliferative lesions: A molecular analysis of eight cases. *Hum Pathol* 1991; 22: 1150—1157.
- 17) Saldana MJ, Patchefsky AS, Israel HI, et al. Pulmonary angiitis and granulomatosis. The relationship between histological features, organ involvement, and response to treatment. *Hum Pathol* 1977; 8: 391—409.
- 18) Sebire NJ, Haselden S, Malone M, et al. Isolated EBV lymphoproliferative disease in a child with Wiskott-Aldrich syndrome manifesting as cutaneous lymphomatoid granulomatosis and responsive to anti-CD20 immunotherapy. *J Clin Pathol* 2003; 56: 555—557.
- 19) Lemieux J, Bernier V, Martel N, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory lymphomatoid granulomatosis. *Hematology* 2002; 7: 355—358.
- 20) Wilson WH, Kingma DW, Jaffe ES, et al. Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr virus infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood* 1996; 87: 4531—4537.

**Abstract****A case of lymphomatoid granulomatosis which initially demonstrated a diffuse ground glass appearance**

Kenjiro Furuta<sup>1)</sup>, Atsushi Nakagawa<sup>1)</sup>, Kyohei Morita<sup>1)</sup>, Tomoko Tajiri<sup>1)</sup>, Hideki Nishiyama<sup>1)</sup>,  
Masaharu Nohgawa<sup>2)</sup>, Kazuo Ono<sup>3)</sup> and Yoichiro Kobashi<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, Japan Red Cross Society, Wakayama Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Hematology, Japan Red Cross Society, Wakayama Medical Center

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Japan Red Cross Society, Wakayama Medical Center

<sup>4)</sup>Department of Pathology, Tenri Hospital

Lymphomatoid granulomatosis is defined as an Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma which possibly progresses to malignant lymphoma. The pulmonary lesions associated with this disease typically reveal multiple poorly defined nodules. A 71-year-old man with acute respiratory failure consulted a local doctor. A chest CT scan demonstrated a bilateral lower ground glass appearance. The shadow improved after pulse steroid therapy but it showed multiple nodules after the corticosteroid treatment was tapered. We finally diagnosed lymphomatoid granulomatosis (grade 2) based on the findings of a thoracoscopic lung biopsy. Pathologically, an angiocentric proliferation of large atypical lymphoid cells were observed which were positive for EBER (EBV-encoded small RNA). We herein report the details of this case because of its rare radiographic findings.