

●症 例

経過中に両肺にすりガラス陰影を呈した肺リンパ腫様肉芽腫症の2例

小坂 充^{a,b,*} 町田 良亮^{b,c} 津島 健司^{a,b}
 松尾 明美^{a,b} 久保 恵嗣^b 川口 研二^d

要旨：症例1は85歳，男性，両肺に多発結節影とすりガラス陰影を認め，ステロイド治療を開始したところ，陰影は改善した．感染症の合併もあり死亡したが，剖検で肺リンパ腫様肉芽腫症と診断された．症例2は71歳，男性，両肺に多発結節影を認め，胸腔鏡下肺生検で肺リンパ腫様肉芽腫症と診断された．化学療法を開始し，多発結節影は縮小したが，両肺にすりガラス陰影を認めた．ステロイド治療でいったん改善したが，感染症の合併もあり死亡した．経過中にすりガラス陰影を呈した肺リンパ腫様肉芽腫症の2例を報告する．

キーワード：リンパ腫様肉芽腫，すりガラス陰影，EBウイルス

Lymphomatoid granulomatosis, Ground glass opacity, Epstein-Barr virus

緒 言

リンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis : 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，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まれなリンパ増殖性疾患である¹⁾²⁾．画像上は両側に境界不明瞭な大小の結節影を認めることが多いとされている²⁾³⁾．今回，我々は両肺の多発結節影で発症し，経過中に両肺にすりガラス陰影 (ground glass opacities : GGO) を認めたLYGの2例を経験したので報告する．

症 例

【症例1】

患者：85歳，男性．

既往歴：特記事項なし．

喫煙歴：10本/日×60年間．

現病歴：食思不振を自覚し，前医を受診した．胸部X線写真で両肺に多発結節影を認め，JA長野厚生連篠ノ

井総合病院呼吸器科紹介入院となった．

入院時現症：体温37.0℃，脈拍90/min・整，血圧94/55 mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 90% (室内気)，表在リンパ節は触知せず，呼吸音は左右差なくラ音なし，肝脾は触知せず．

入院時検査所見：C反応性蛋白 (C reactive protein : CRP) 4.28 mg/dl，乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase : LDH) 304 IU/Lと高値，可溶性インターロイキン2レセプター (soluble interleukin-2 receptor : sIL-2R) 1,340 U/mlと高値であった．β-D-グルカンや *Aspergillus* 抗原，*Candida* 抗原はいずれも陰性であった．

high resolution computed tomography (HRCT) 所見 (Fig. 1)：両肺に気管支血管束に沿った多発結節影を認めた．

入院後経過：気管支鏡による生検では診断に至らず，発熱を認め，第9病日に施行したHRCTでは両肺に広範にGGOを認めた (Fig. 2)．同日気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を施行した．BAL分画ではリンパ球70.4%と上昇を認めた．cluster of differentiation (CD) 4/8比は検査できなかった．培養では有意菌は検出されなかった．BAL所見から肺胞出血や肺水腫は否定的であり，入院時の血液検査所見からニューモシスチス肺炎も否定的であった．リンパ球優位であり，ステロイドによる反応が期待される病態と考え，ステロイドパルス療法を開始した．その後解熱し，両肺のGGOも軽快した．プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 50 mgを開始し，以後漸減した．第69病日PSL 30 mgまで漸減し，両肺の多発結節影も縮小しており軽

連絡先：小坂 充

〒388-8004 長野市篠ノ井会 666-1

^aJA長野厚生連篠ノ井総合病院呼吸器科

^b信州大学医学部内科学第一講座

^cJA長野厚生連松代総合病院呼吸器科

^dJA長野厚生連篠ノ井総合病院病理科

*現 長野市民病院呼吸器内科

(E-mail: m.kosaka@hotmail.co.jp)

(Received 25 Apr 2012/Accepted 17 Jul 2012)

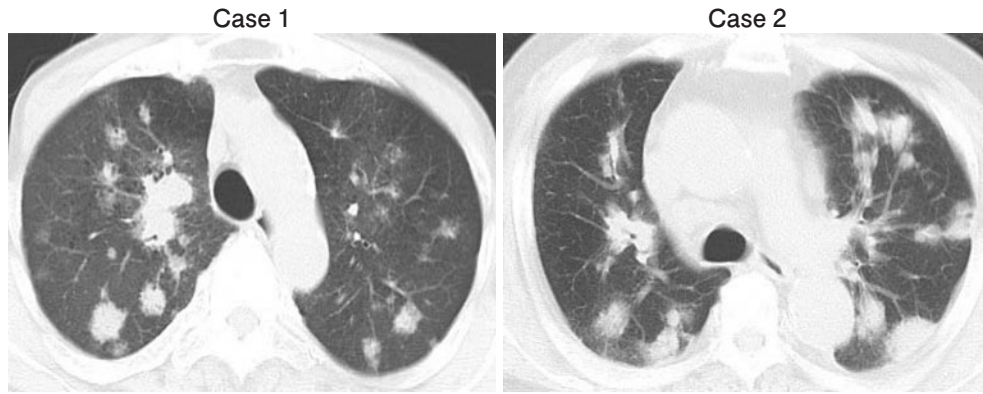


Fig. 1 HRCT on admission showed multiple pulmonary nodules in both cases.

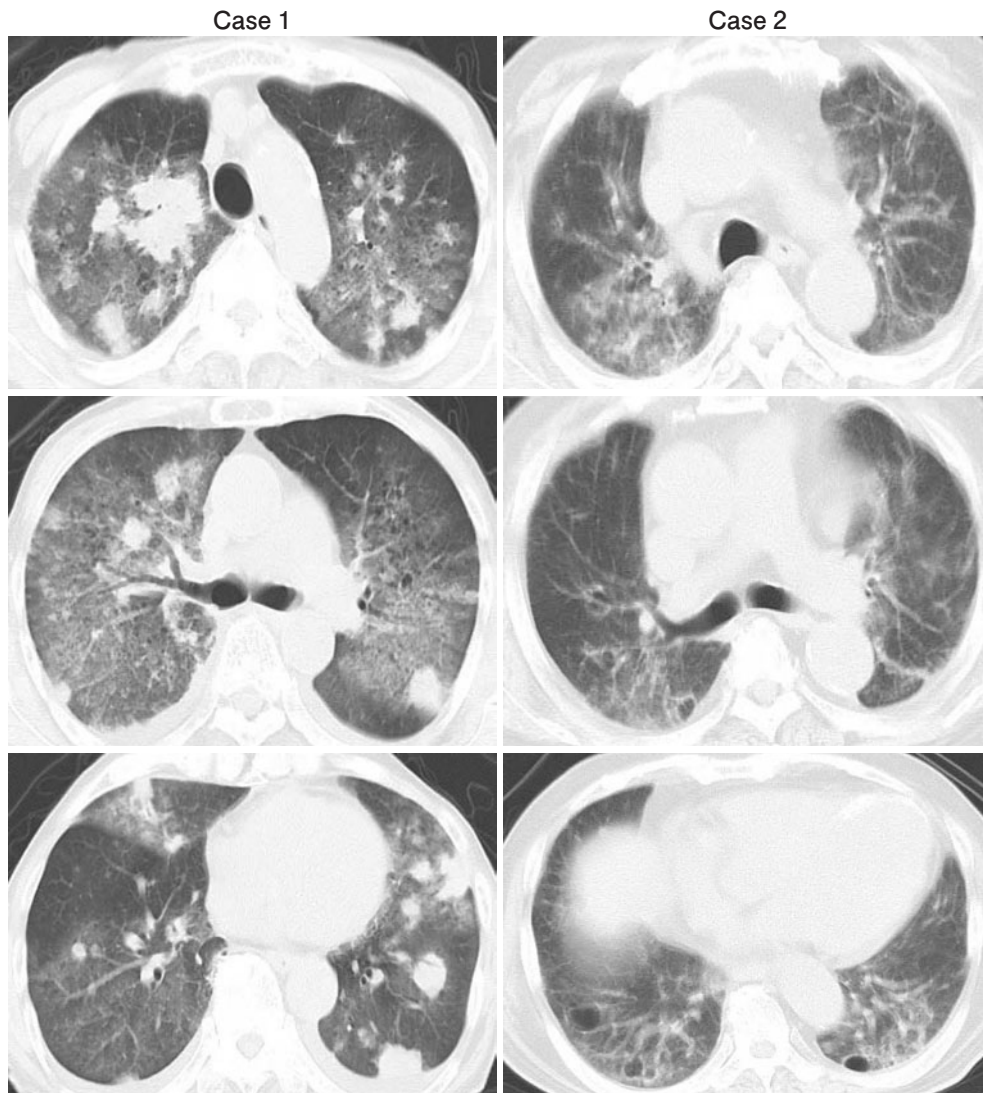


Fig. 2 HRCT showed diffuse ground-glass opacities on day 9 (Case 1) and on day 70 (Case 2).

快退院となったが、感染症の合併のため第 87 病日に死亡し、剖検を行った。

剖検所見：肺実質内に最大 20 mm までの結節が多発

しており、多くは結節内部に壊死を認めた。結節部には大型で均質な異型単核細胞が集簇しており、血管壁を破壊し血管腔を充満するような増殖も認めた。免疫染色で

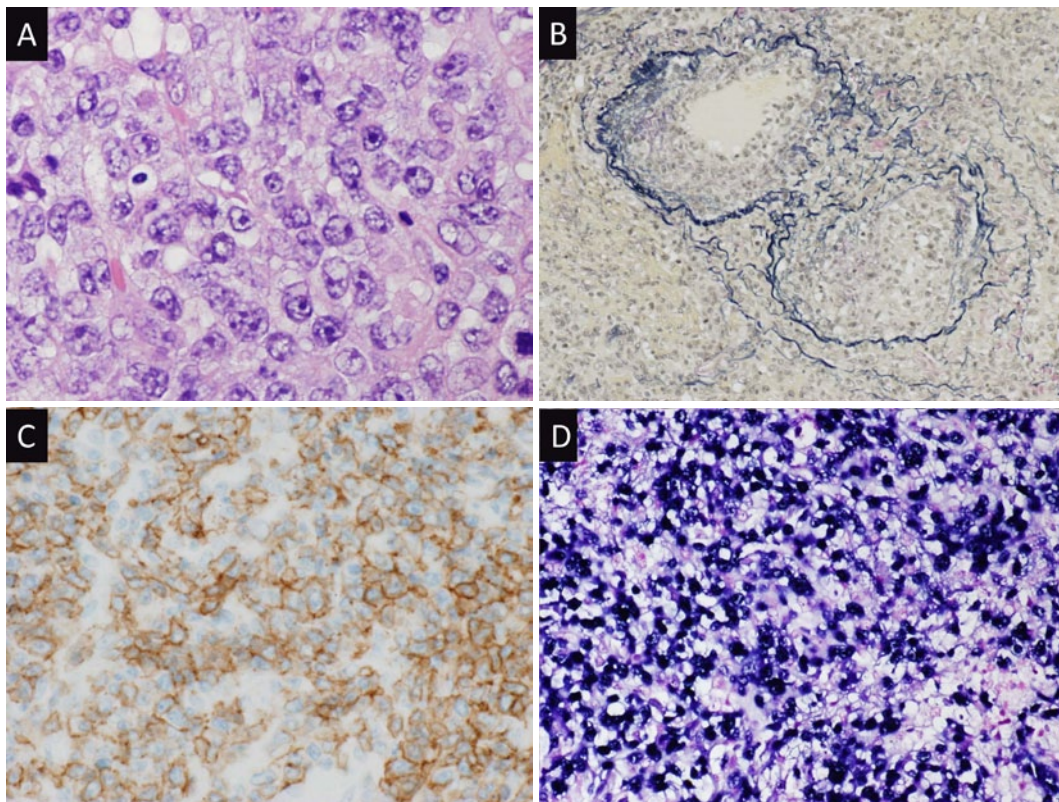


Fig. 3 (A) A magnified view of a lung biopsy specimen shows large atypical lymphocytes [hematoxylin-eosin (HE) stain, $\times 400$]. (B) A section of vascular infiltration reveals angiocentric and angiodestructive lesions with atypical lymphocytes [Elastica van Gieson (EVG) stain, $\times 100$]. (C) Immunohistochemically, atypical lymphocytes were positive for CD20. (D) Atypical lymphocytes were positive for EBER-ISH.

は、B細胞系のCD20とCD79aが陽性であり、T細胞系のCD3やCD4は陰性であった。大型異型リンパ球はEBV encoded small RNAs *in situ* hybridization (EBER-ISH) 陽性であった (Fig. 3)。以上より、LYG grade 3と診断した。

【症例2】

患者：71歳，男性。

既往歴：高血圧症，脂質異常症で加療中。

喫煙歴：20本/日 \times 40年間。

現病歴：労作時呼吸困難を自覚し，前医を受診した。胸部X線写真で両肺に多発結節影を認め，JA長野厚生連篠ノ井総合病院呼吸器科紹介入院となった。

入院時現症：体温36.8 $^{\circ}$ C，脈拍92/min・整，血圧113/53 mmHg，SpO₂ 92%（室内気），表在リンパ節は触知せず，呼吸音は両背部に軽度coarse cracklesを聴取，肝脾は触知せず。

入院時検査所見：CRP 7.8 mg/dl，LDH 473 IU/Lと高値，sIL-2R 3,150 U/mlと高値であった。

HRCT所見 (Fig. 1)：両肺に気管支血管束に沿った多発結節影を認めた。

入院後経過：気管支鏡による生検では診断に至らず，第9病日に胸腔鏡下肺生検を施行した。病理所見は，肉眼的に15 mm大の灰白色充実性腫瘍を認め，内部に壊死所見はなかった。結節部は中型から大型の異型単核細胞浸潤からなり，既存血管の壁から内部へ破壊性の浸潤を示していた。免疫染色では，CD20とCD79aが陽性であり，CD3やCD4は陰性であった。EBER-ISHは陰性であった。EBウイルス (Epstein-Barr virus：EBV) の関与は認めなかったが，LYGと診断し，細胞異型の程度からgrade 3に相当すると考えられた。第18病日よりCD20陽性非ホジキンリンパ腫の標準療法であるR-CHOP [リツキシマブ (rituximab)，シクロホスファミド (cyclophosphamide)，ドキシソルビシン (doxorubicin)，ビンクリスチン (vincristine)，PSL] 療法を開始したところ，多発結節影は著明に縮小し，sIL-2Rは1コース目で3,150 U/mlから511 U/mlまで低下し，病勢を反映する指標になると考えられた。第46病日より2コース目を開始したが，第70病日に発熱を認めた。HRCTでは多発結節影は縮小したままだったが両肺に広範にGGOを認めた (Fig. 2)。翌日BALを施行した。BAL分画ではリンパ球73%と上昇を認め，CD4/8比は3.24

であった。培養では有意菌は検出されなかった。真菌症やニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎など血清学的に否定的であり、BAL 所見から肺胞出血や肺水腫も否定的であった。sIL-2R は 1,470 U/ml と再上昇しており、発熱や GGO 出現の原因として LYG の増悪が疑われ、ステロイドパルス療法を開始した。その後解熱し、両肺に認めていた GGO も軽快した。PSL 60 mg 開始し、以後漸減した。最終的には感染症の合併のため第 121 病日に死亡した。

考 察

LYG は、1972 年に Liebow らによって初めて報告された疾患概念である¹⁾。多数の反応性 T 細胞を伴う B 細胞性リンパ増殖性疾患と考えられ⁴⁾、発症には EBV の関与が重要視されている⁵⁾。一部の症例では 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⁶⁾。

新 WHO 分類では LYG の病変を Lipford らの histologic grading に基づき grade 1~3 に分類している⁷⁾。grade 3 では積極的な多剤併用化学療法が推奨されているが⁵⁾⁷⁾、grade 1, 2 では治療法に関してはまだ一定の見解がない⁵⁾⁸⁾。

肺病変の画像所見に関しては報告によりさまざまであるが^{1)~3)9)}、約 80% の症例において、両肺に気管支血管束に沿って径 0.5~8 cm の多発結節を認めると報告されている。結節内部に壊死をきたして空洞を伴うことは 20~30%、縦隔や肺門リンパ節の腫大は 2~25%、間質陰影の増強や網状粒状影は 5~43% で認めると報告されている。

症例 1 で認めた GGO は、剖検時には感染合併があり病理学的評価は困難であったが、臨床的には他疾患の合併は否定的であり、LYG による病像と考えたい。症例 2 では、化学療法後に発熱を伴って GGO が出現しており、感染合併も疑われる状況だが、臨床像や血清学的所見、BAL 所見から他疾患の合併は否定的であり、sIL-2R の推移からも LYG による病像と判断してもよいのではないかと考えた。GGO 出現時には BAL しか行っておらず、組織学的な評価はできなかった。

GGO を呈した LYG についての報告は、我々の検索した限りでは下記の 5 症例のみであった。石井らの報告¹⁰⁾では、肺野に GGO が多発し間質性肺炎様の所見を呈したが、腫瘤影は認めなかった。BAL 分画のリンパ球は 6%、CD4/8 比は 1.2 であった。外科的肺生検で間質へのリンパ球浸潤を認めた。稲葉らの報告¹¹⁾では、両肺多発結節影で発症し、後に GGO が出現した。BAL 分画のリンパ球は 48.2%、CD4/8 比は 13.1 であった。ステロイド治療で陰影はいったん改善したが、ステロイド漸減中に結

節影は再増大した。GGO に対する病理学的考察はしていない。Makol らの報告¹²⁾では、小葉間隔壁の肥厚や GGO などを認めたが、腫瘤影は認めなかった。BAL は施行していない。古田らの報告¹³⁾では、GGO で発症し、ステロイド治療で陰影は改善したが、ステロイド漸減中に多発結節影を認めた。BAL 分画のリンパ球は 87%、CD4/8 比は 9.08 であった。BAL 所見より、多くの反応性 CD4 陽性 T 細胞浸潤が GGO の原因ではないかと考察している。Jonathan らの報告¹⁴⁾では、4 例のうち 1 例で両肺多発結節影と結節周囲や気管支血管束周囲 GGO を認めた。病理学的裏付けはないが、LYG が血管中心性、血管破壊性病変であることから出血が GGO の原因ではないかと推察している。石井らの報告例を除き、稲葉らと古田らの報告例、そして我々の 2 症例で BAL 分画のリンパ球比率が高いことが共通しており、CD4/8 比の上昇についても関連性があるのではないかと思われた。GGO を認め、BAL 分画のリンパ球比率が高く、CD4/8 比が高値である場合には、LYG も鑑別にあげる必要があると考えられた。

今回我々は、多発結節影で発症し、経過中に両肺に GGO を呈した LYG の 2 例を報告した。GGO を呈する LYG の症例は少なく、今後の症例の蓄積により病態が解明され、治療法が確立されていくことを期待する。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 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: 360-73.
- 3) Wechsler RJ, Steiner RM, Israel HL, et al. Chest radiograph in lymphomatoid granulomatosis: comparison with Wegener granulomatosis. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 79-83.
- 4) Koss MN, Harris NL. Lymphomatoid granulomatosis. In: Travis WD, Brambilla E, Mueller-Hermelink K, et al, editor. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology & Genetics Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press. 2004; 92-4.
- 5) Guinee DJ, Perkins SL, Travis WD, et al. Proliferation and cellular phenotype in lymphomatoid granulomatosis; Implication of a higher proliferation index in B cells. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1093-100.

- 6) Morice WG, Kurtin PJ, Myers JL. Expression of cytolytic lymphocyte-associated antigens in pulmonary lymphomatoid granulomatosis. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 391-8.
- 7) Lipford EH Jr, Margolick JB, Longo DL, et al. Angiocentric immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood* 1988; 72: 1674-81.
- 8) 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: 4531-7.
- 9) Lee JS, Tuder R, Lynch DA. Lymphomatoid granulomatosis : radiologic features and pathologic correlations. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1335-9.
- 10) 石井 寛, 岸 建志, 串間尚子, 他. 間質性肺炎像を呈した肺リンパ腫様肉芽腫症の1例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 483-8.
- 11) 稲葉 恵, 平田奈穂美, 牛島 淳, 他. 診断に苦慮したリンパ腫様肉芽腫症の1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 937-42.
- 12) Makol A, Kosuri K, Tamkus D, et al. Lymphomatoid granulomatosis masquerading as interstitial pneumonia in a 66-year-old man: a case report and review of literature. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 39.
- 13) 古田健二郎, 中川 淳, 森田恭平, 他. 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. *日呼吸会誌* 2010; 48: 49-54.
- 14) Jonathan HC, Carol CW, Matthew DG, et al. Lymphomatoid Granulomatosis: CT and FDG-PET Findings. *Korean J Radiol* 2011; 12: 671-8.

Abstract

Two cases of pulmonary lymphomatoid granulomatosis with diffuse ground-glass opacities

Makoto Kosaka^{a,b,*}, Ryosuke Machida^{b,c}, Kenji Tsushima^{a,b}, Akemi Matsuo^{a,b}, Keishi Kubo^b and Kenji Kawaguchi^d

^aDepartment of Respiratory Medicine, Shinonoi General Hospital

^bFirst Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

^cDepartment of Respiratory Medicine, Matsushiro General Hospital

^dDepartment of Pathology, Shinonoi General Hospital

*Present address: Department of Respiratory Medicine, Nagano Municipal Hospital

We report two cases of pulmonary lymphomatoid granulomatosis that showed diffuse ground-glass opacities in the course of illness. In the first case, an 85-year-old man was admitted with multiple nodular shadows in both lung fields. After admission, an HRCT scan showed diffuse ground-glass opacities. These shadows improved after steroid therapy, but he ultimately died of uncontrollable infection. The diagnosis of lymphomatoid granulomatosis was made from histological findings of the autopsy. In the second case, a 71-year-old man was admitted with multiple nodular shadows in both lung fields. We diagnosed lymphomatoid granulomatosis based on the findings of a thoracoscopic lung biopsy. The nodular shadows improved after R-CHOP chemotherapy, but his HRCT scan was complicated with diffuse ground-glass opacities after the treatment. Although steroid therapy was performed, he died of uncontrollable infection.