

●症 例

急速に進行する呼吸不全を呈したリンパ腫様肉芽腫症の1例

日下 祐^a 岡本 師^a 酒井 友子^a
高崎 寛司^b 大場 岳彦^b 磯貝 進^b

要旨：症例は63歳、女性。持続する発熱で受診、両肺下葉に多発結節影を認めた。1週間後には結節影の急速な増加・増大とびまん性のすりガラス陰影が出現し、呼吸不全をきたしたため緊急気管内挿管・人工呼吸器管理となった。CTガイド下肺生検の結果は、リンパ腫様肉芽腫症 grade III で、リツキシマブを含む多剤併用化学療法を施行。腫瘍の一時的な縮小、呼吸不全の改善を認めるも再増悪し、初診から1ヶ月半で死亡した。リンパ腫様肉芽腫症はまれなリンパ増殖性疾患であるが、急激な経過を取りうるという本症例の知見は有用と考えられ、報告する。

キーワード：リンパ腫様肉芽腫症、リツキシマブ、すりガラス陰影

Lymphomatoid granulomatosis, Rituximab, Ground glass opacity

緒 言

リンパ腫様肉芽腫症(lymphomatoid granulomatosis : LYG)は、1972年にLiebowら¹⁾によって初めて報告された疾患概念で、節外性、血管中心性、血管破壊性を特徴とし、多くの正常T細胞と少量の異型B細胞が浸潤するまれなリンパ増殖性疾患である。我々は、発症当初は両肺に数個の小結節影を認めるのみであったが、急速に増加して、びまん性のすりガラス陰影を呈し呼吸不全に陥ったLYG、grade IIIの1症例を経験したので報告する。

症 例

患者：63歳、女性。

主訴：発熱、咳嗽、呼吸困難。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：10歳代 扁桃摘出術。26歳 虫垂切除、腎盂腎炎。58歳～ 関節リウマチ(RA)で加療中。

生活歴：喫煙歴なし。職業：主婦。

現病歴：X-5年前よりRAに対して、メトトレキサート(methotrexate: MTX)を含む内服加療を受けてい

た。X年3月初旬より夜間発熱が持続するため12日当院受診。胸部X線写真で両下肺野に結節影を認め、造影CTで両肺下葉に多発結節影、腹部傍大動脈リンパ節腫大、肝・両側副腎の腫瘍影を認めた(Fig. 1)。左下葉S⁰の結節影に対し経気管支鏡下生検を試みるも診断に至らず、同結節に対して3月29日CTガイド下生検を施行。この短期間に肺結節影は径10mmから15mmと急速に増大しており、結節影周囲にすりガラス陰影も認めた。4月2日から咳嗽、呼吸困難が出現。4月5日の外来受診時に重篤な呼吸不全を呈し、胸部X線および胸部単純CTでは両肺野に多数の結節影、びまん性のすりガラス陰影を認めた(Fig. 2)。同日緊急入院となり、気管内挿管し人工呼吸器管理を要した。

入院時現症：身長157cm、体重56.4kg、体温39.9℃、血圧149/65mmHg、脈拍122回/min、経皮的動脈酸素飽和度(SpO₂)68%(室内気)、頸静脈怒張なし。心雑音なし。呼吸音は両肺で減弱。口唇・四肢にチアノーゼ。下腿浮腫なし。

検査所見(Table 1)：正球性貧血を認めた。また、肝障害、腎機能低下、CRPおよびsIL-2Rの上昇を認めた。EBV-VCA IgG、EBV-EBNAの軽度上昇を認めた。

胸部X線および胸部CT：胸部X線写真で両肺野に多数の結節影、びまん性のすりガラス陰影を認め(Fig. 2A)、加えて胸部単純CTでは右鎖骨上・縦隔・大動脈周囲リンパ節腫大、両側少量胸水を認めた(Fig. 2B)。

臨床経過：肺結節は急速に増加・増大し、そのほか副腎、肝、腎に結節影、また多発性のリンパ節腫大もみられたことから、悪性リンパ腫が疑われた。鑑別として

連絡先：磯貝 進

〒198-0042 東京都青梅市東青梅4-16-5

^a東京医科歯科大学呼吸器内科

^b青梅市立総合病院呼吸器内科

(E-mail: isogai-s@mghp.ome.tokyo.jp)

(Received 14 Jun 2016/Accepted 26 Dec 2016)

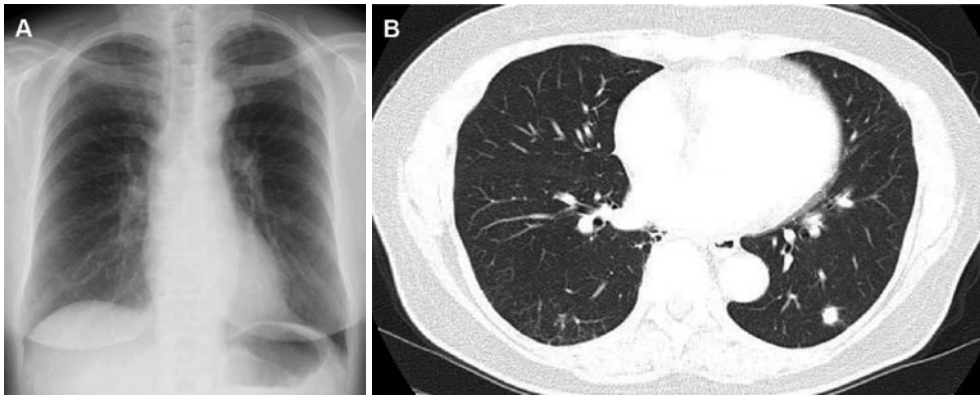


Fig. 1 Chest X-ray (A) and chest CT (B) at the first medical examination showing nodules in the left lower lobe.

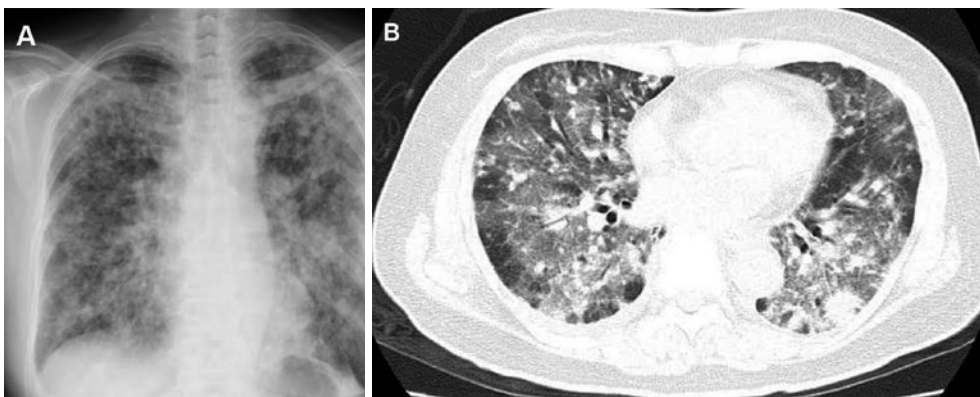


Fig. 2 Chest X-ray (A) and chest CT (B) on admission showing multiple nodules and ground glass opacities in the bilateral lung fields.

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology		Coagulation	
WBC	9,230/ μ l	TP	5.5 g/dl	CRP	26 mg/dl	PT	17 s
Stab	4%	Alb	2.6 g/dl	Ig-G	1,143 mg/dl	PT-INR	1.4
Seg	91%	T-Bil	0.7 mg/dl	Ig-A	126 mg/dl	APTT	29 s
Lym	2%	GOT	69 U/L	Ig-M	41 mg/dl	Fib	423 mg/dl
Mon	2.7%	GPT	22 U/L	KL-6	918 U/ml	FDP	32 μ g/ml
Eos	0%	γ -GTP	38 U/L	SP-D	267 ng/ml	D-dimer	15 μ g/ml
Bas	0%	LDH	562 U/L	CEA	2.9 ng/ml		
RBC	367×10^3 / μ l	ALP	314 U/L	CYFRA	2 ng/ml	Arterial blood gas (room air)	
Hb	11 g/dl	CPK	42 U/L	ProGRP	55 pg/ml	pH	7.4
Ht	33%	BUN	24 mg/dl	SLX	25 U/ml	PCO ₂	31 Torr
MCV	90 fl	Cr	0.8 mg/dl	SCC	0.8 mg/ml	PO ₂	28 Torr
MCH	30 pg	Na	135 mEq/L	NSE	22 ng/ml	HCO ₃ ⁻	18 mmol/L
MCHC	33%	K	4.8 mEq/L	sIL-2R	1,640 U/ml	ABE	-6.3 mmol/L
Plt	16×10^3 / μ l	Cl	102 mEq/L	EBV-VCA IgG	$\times 160$		
				EBV-EA IgG	$\times 10$		
				EBV-EBNA	$\times 80$		

MTXによる薬剤性肺障害および肺炎の合併が考えられた。入院同日よりMTXの内服を中止し、ステロイドパ

ルス療法 [メチルプレドニゾン (methylprednisolone) 1,000 mg/day \times 3日] と抗菌薬 [セフトリアキソン (cef-

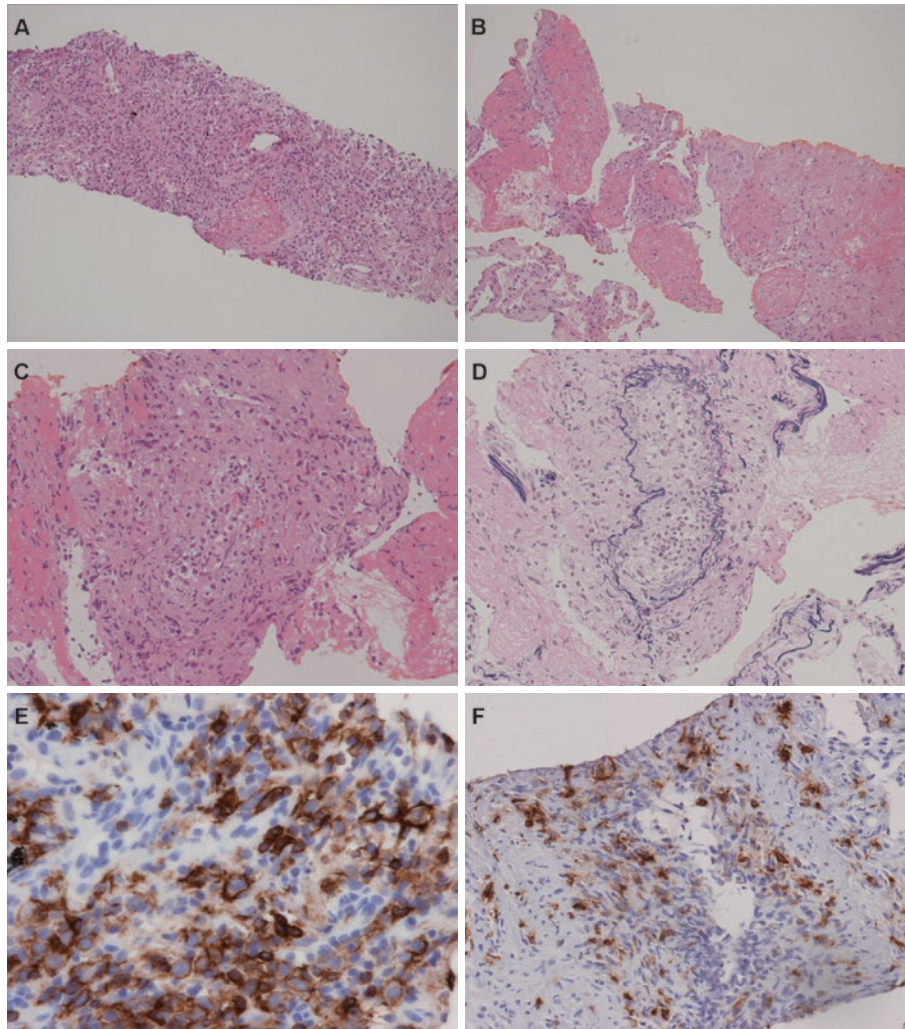


Fig. 3 Histological findings of the CT-guided biopsy specimens. (A, B) Low magnification shows that cellular rich areas (A) and extensive necrotic areas (B) are observed in this specimens [hematoxylin-eosin (HE) stain, $\times 100$]. (C, D) Especially, in the extensive area of necrosis, vasculitis with destruction of elastic fibers by lymphocytes, neutrophils, and nuclear dusts is abundantly seen [(C) HE stain and (D) Elastica van Gieson stain, $\times 200$]. (E) In the cellular rich area, medium to large-sized atypical mononuclear lymphocytes with prominent nucleolus are seen in a background of plasma cells, small lymphocytes, histiocytes. Immunohistochemical study reveals that these atypical lymphocytes are positive for CD20 ($\times 400$). (F) Moreover, these atypical lymphocytes are also positive for immunohistochemically positive for LMP-1 ($\times 200$).

triaxone) 2 g/day その後メロペネム (meropenem) 2 g/day] を投与した。呼吸状態は多少の改善がみられたものの、第3病日よりDIC、腎障害、肝障害が出現した。

第7病日にCTガイド下肺生検の組織診断を得た。組織学的には、細胞成分が豊富な領域 (Fig. 3A) と多数の壊死巣を伴う領域 (Fig. 3B) が混在して認められた。特に壊死が目立つ領域では、リンパ球・好中球浸潤や核塵を伴う血管炎の所見が散見された (Fig. 3C)。Elastica van Gieson 染色ではこれらの血管壁には弾性線維の断裂

を認めた (Fig. 3D)。一方、細胞成分の豊富な領域では、CD3 陽性を示す小型リンパ球や形質細胞、組織球を背景として、中型～やや大型の異型リンパ球様細胞の増生を認めた。これらの異型リンパ球様細胞は、免疫組織化学的に CD20 (Fig. 3E)、CD79a、CD30 に陽性であり、さらに LMP-1 (Fig. 3F) および EBER-*in situ* hybridization でも種々の程度の陽性像を認めた。以上の hematoxylin-eosin (HE) 染色所見および免疫染色結果と、高倍率視野で 50 個以上の LMP-1 陽性を示す異型細胞の focus を

1 個認めたことから、LYG, grade III と診断した。

同日に当院血液内科へ転科し、ビンクリスチン (vincristine), アドリアマイシン (adriamycin), デキサメサゾン (dexamethasone) による VAD 療法を開始, 化学療法により肺内結節影の軽度縮小とすりガラス陰影の若干の改善を認めた。第 9 病日に血液透析導入, 人工呼吸器からの離脱は困難なため第 15 病日に気管切開を施行した。第 15 病日より, 肝障害・腎障害が再び悪化, 化学療法への抵抗性獲得による原病の増悪と考えられた。第 20 病日にリツキシマブ (rituximab) を追加するも骨髄抑制が遷延したため, 化学療法の継続は困難であった。第 22 病日には肺野の陰影の著明な増悪を認め, 原病悪化に加えて感染を合併し, 第 26 病日死亡した。死後の剖検は遺族希望で行われなかった。

考 察

LYG の中心病態は Epstein-Barr virus (EBV) に感染し発症した B 細胞性リンパ増殖性疾患と考えられ²⁾, 肺腫瘍の新 WHO 分類では, 病変内の EBV 陽性細胞数に基づき, grade I ~ III に分類している³⁾。

LYG の予後はさまざまであり, 14~27% は自然軽快するという報告もある一方で, 異型細胞の多い grade II, III では予後不良な経過をたどるとされており⁴⁾⁵⁾, 生存期間中央値は 14 ヶ月⁴⁾, 診断から 3 年以内の致死率は治療にもかかわらず 60% 以上ともいわれている⁴⁾⁶⁾。Grade III では積極的な化学療法が推奨されているが, 確立した治療法はない²⁾。

LYG の画像所見の特徴は, 両側中下肺野優位の多発結節陰影, 気管支血管束や小葉間隔壁に沿った粗大で不正な浸潤影, 壁の薄い小嚢胞, 小結節の集簇などである⁷⁾。網状影と結節影が混在した, びまん性陰影を呈したとの報告もある⁸⁾。本症例は初診時造影 CT で数個の結節影を認めたのみであったが, 2 週間の経過で急速に結節影が増加・増大し結節周囲にすりガラス陰影がみられ, さらにびまん性のすりガラス陰影も出現した。

治療前に間質性陰影を伴っていた LYG で, 2000 年以降の報告例を検索すると, 7 報告, 計 8 症例のみであった^{9)~15)}。1 例¹⁴⁾を除くすべての症例で低酸素血症を伴ったびまん性の間質性陰影を認め, 経過中に高用量ステロイド治療を要した症例はいずれも予後不良であった。間質性陰影は LYG が原因と考えられ, ステロイドや抗癌剤治療により一時消退したのち再増悪したり⁹⁾¹²⁾, 治療により腫瘍は消失するもののびまん性肺胞傷害 (DAD) を残すものなどがあつた¹³⁾。びまん性のすりガラス陰影を呈した症例⁹⁾¹²⁾の画像は本症例に類似し, LYG による病像と推測されている⁹⁾。本症例では同部位からの生検は行っておらず確診には至っていないものの, 臨床経過から

感染症など他疾患は否定的で, LYG の病像と推測している。本症例のすりガラス陰影はステロイド剤や抗癌剤治療に若干反応したものの, 呼吸不全は持続して抜管には至らず, 多発結節影も急速に増加・増大し, 他の報告と比較しても難治性であったといえる。原因として治療抵抗性で組織浸潤性の強い LYG であった可能性や, LYG が DAD を誘発した可能性などが推察された。

今後, LYG において肺野にすりガラス陰影の徴候がみられたら, 一刻も早く治療を開始することが現状でできる対処であろう。LYG はまれなりンパ増殖性疾患であるが, びまん性のすりガラス陰影を呈して急激な経過を取りうるという本症例の知見は有用と考えられ, 報告した。今後のさらなる症例の蓄積が望まれる。

謝辞: 本稿を終えるにあたり, 本症例の病理所見についてご教授いただきました東京医科歯科大学病理部 栢森 高先生, 大西威一郎先生に深謝いたします。

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, et al. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972; 3: 457-558.
- 2) Guinee DJ, 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: 753-64.
- 3) Pittaluga S, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press. 2008.
- 4) Katzenstein ALA, et al. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979; 43: 360-73.
- 5) Jaffe ES, et al. Lymphomatoid granulomatosis: Pathogenesis, pathology and clinical implications. *Cancer Surv* 1997; 30: 233-48.
- 6) Roschewski M, et al. Lymphomatoid granulomatosis. *Cancer J* 2012; 18: 469-74.
- 7) Lee JS, et al. Lymphomatoid granulomatosis: Radiologic features and pathologic correlations. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1335-9.
- 8) Dee PM, et al. The pulmonary manifestations of lymphomatoid granulomatosis. *Radiology* 1982; 143: 613-8.
- 9) 小坂 充, 他. 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. *日呼吸誌* 2013; 2: 134-8.

- 10) 山内康宏, 他. 多発する薄壁空洞を認め, 多彩な胸部X線画像を呈したリンパ腫様肉芽腫症の1例. 日呼吸会誌 2002; 40: 292-8.
- 11) 鈴木博貴, 他. 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—. 日呼吸会誌 2006; 44: 492-8.
- 12) 古田健二郎, 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.
- 13) Makol A, 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.
- 14) 石井 寛, 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.
- 15) 稲葉 恵, 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.

Abstract

A case of lymphomatoid granulomatosis with rapidly progressive respiratory failure

Yu Kusaka^a, Tsukasa Okamoto^a, Tomoko Sakai^a,
Hiroshi Takasaki^b, Takehiko Oba^b and Susumu Isogai^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

^bDepartment of Respiratory Medicine, Ome Municipal General Hospital

A 63-year-old woman with persistent fever visited our hospital. A chest CT scan demonstrated multiple pulmonary nodules. Subsequently, we performed a CT-guided percutaneous lung biopsy. A week later the pulmonary nodules enlarged rapidly and ground-glass opacities appeared diffusely in both lung fields. The patient developed acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. We diagnosed lymphomatoid granulomatosis grade III based on the histological findings and started chemotherapy with rituximab, which was effective temporarily. However, the tumor quickly progressed and the patient's health deteriorated; she died a month and a half after the first medical examination. Because of the extremely acute progression, we herein report the details of this case.