

●症 例

胃粘膜にサルコイド反応を認めた古典的ホジキンリンパ腫の1例

藤城 泰磨^a 澤田 哲郎^a 坂東 政司^a
 山内 浩義^a 田中 亨^b 杉山幸比古^c

要旨：症例は74歳の女性。関節リウマチに伴う間質性肺炎が背景にあり、検診で縦隔リンパ節腫脹を認め、当院に紹介受診・入院した。胃生検とその後のリンパ節生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め、特徴的な検査所見と併せてサルコイドーシスが疑われた。その後、発熱が持続し、可溶性IL-2受容体が著明高値を示したため、リンパ節生検標本で免疫染色を追加し、CD15、CD30、EBER1陽性所見より古典的ホジキンリンパ腫と診断した。胃生検ではリンパ腫成分はなく、サルコイド反応を認めた際の診断には注意を要する。

キーワード：サルコイドーシス、悪性リンパ腫、サルコイド反応

Sarcoidosis, Malignant lymphoma, Sarcoid reaction

緒 言

悪性腫瘍患者の病理検体内には、サルコイド反応として非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められることがある。悪性リンパ腫がサルコイド反応を伴う頻度はホジキンリンパ腫の13.8%、非ホジキンリンパ腫の7.3%とされる¹⁾が、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫はサルコイドーシス(サ症)に特徴的な所見でもあり鑑別が重要である。当初、胃生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めたためリンパ節生検でもサ症を疑ったが、免疫染色の追加により古典的ホジキンリンパ腫に伴うサルコイド反応と診断された1例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：74歳。女性。

主訴：発熱、心窩部痛。

既往歴：関節リウマチ、間質性肺炎。

家族歴：(母方祖父) 関節リウマチ。

生活歴：喫煙・飲酒歴なし。

現病歴：5年前に関節リウマチに伴う間質性肺炎と診断され、プレドニゾロン(prednisolone: PSL) 2.5mg/日

を服用中であった。4ヶ月前に経過観察のため施行した胸部単純CTで縦隔・腹部大動脈周囲リンパ節の腫脹を認め、リンパ節が増大傾向であったため当院に紹介受診となった。心窩部痛の原因精査のために施行した胃粘膜生検と頸部リンパ節生検の検体で、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)高値、ツベルクリン反応陰性、¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)の集積と併せてサ症を疑った。ぶどう膜炎や心臓サルコイドーシスの所見はなかった。しかし1ヶ月前より38℃台の発熱を認め、近医でファロペネム(faropenem: FRPM)の内服とピペラシリン・タゾバクタム(piperacillin/tazobactam: PIPC/TAZ)点滴投与を受けたが解熱を認めず、当科に入院した。

現症：体温38.6℃、呼吸数20/min、脈拍数81/min、血圧143/93mmHg、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)98%(室内気)、右頸部に2cm大のリンパ節を2ヶ所触知した。触知リンパ節は弾性軟で、可動性は不良、圧痛は認めなかった。聴診上、ラ音は聴取せず、心音は純で、心雑音を聴取しなかった。腹部は臍上部と左側腹部に圧痛あり、両下肢に軽度浮腫を認めた。

入院時検査所見(表1)：末梢血ではWBCの上昇、CRPの高値と赤沈の亢進、ACE、可溶性IL-2受容体、IgGの高値を認めた。RF定量、抗CCP抗体が高値であり、またKL-6、SP-D値の上昇も認めた。ツベルクリン反応は陰性だった。

入院時画像検査：胸部単純X線写真では、縦隔陰影の拡大と右肺門部の拡大があり、両側下肺野にすりガラス影を認めた。胸部造影CT(図1A, B)では、縦隔リンパ

連絡先：藤城 泰磨

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

^a 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

^b 同 病理学講座人体病理学部門

^c 練馬光が丘病院呼吸器内科

(E-mail: colomaro0320@gmail.com)

(Received 21 Mar 2017/Accepted 07 Aug 2017)

表1 入院時検査所見

Hematology		Other blood tests			
WBC	12,100/μL	CPK	24 U/L	RF	41.4 U/mL
Neut	82 %	γ-GTP	128 U/L	Anti-CCP	271 U/mL
Lym	12 %	ALP	542 U/L	ANA	+
Mon	6 %	Na	138 mmol/L	Anti-ds DNA	7.5 U/mL
RBC	399 × 10 ⁴ /μL	K	3.7 mmol/L	Anti-RNP	-
Hb	11.7 g/dL	Cl	103 mmol/L	Anti-SS-A, B	-
Ht	36 %	Ca	8.6 mg/dL	Anti-SCL-70	-
Plt	16.1/μL	ACE	49.4 mU/mL	Anti-Jo-1	-
		KL-6	729 U/mL		
		SP-D	44.3 ng/mL		
		SP-A	64.1 ng/mL	IL-6	58.2 pg/mL
CRP	7.86 mg/dL			IgG	2,406 mg/dL
TP	7.1 g/dL	NSE	20.2 ng/mL	IgG4	174 mg/dL
Alb	2.9 g/dL	Pro-GRP	54.9 pg/mL	T-SPOT	-
UN	18 mg/dL	CEA	3.2 ng/mL		
Cr	0.89 mg/dL	CYFRA	1.2 ng/mL	Sputum	
T.Bil	0.71 mg/dL	sIL-2R	16,100 U/mL	Gaffky	-
AST	40 U/L			Cytology	class III
ALT	16 U/L				
LDH	369 U/L				

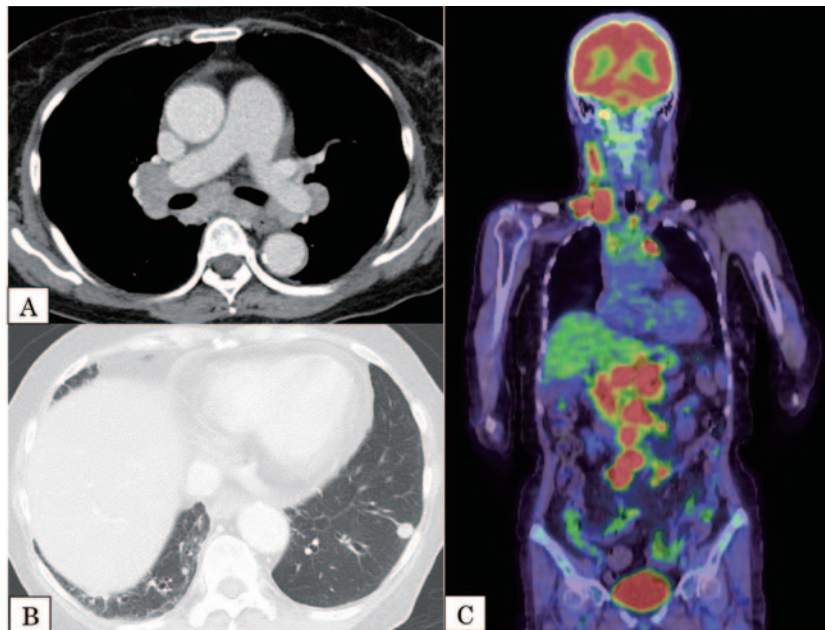


図1 胸部造影CT. (A) 縦隔条件では縦隔リンパ節の腫脹を認め、(B) 肺野条件では左下葉に結節影を認めた. (C) FDG-PET. 縦隔リンパ節を含め、両側頸部・右鎖骨上窩・縦隔・両側肺門部・腹部大動脈・総腸骨動脈周囲リンパ節に集積を認めた.

節の腫脹と左下葉の結節影を認め、FDG-PET (図1C) では同部位と両側頸部・右鎖骨上窩・縦隔・両側肺門部・腹部大動脈・総腸骨動脈周囲リンパ節に集積を認めた.

上部消化管内視鏡：萎縮性胃炎の所見で、胃角部の胃潰瘍癒痕部より生検を行った.

病理検査：胃粘膜検体のhematoxylin-eosin (HE) 染

色では多核巨細胞とその周囲に単核の類上皮細胞を認めた (図2A, B). 頸部リンパ節検体のHE染色では、非乾酪性の類上皮細胞の集簇を認め (図2C)、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の境界は不明瞭で粗造であった.

入院後経過：発熱が持続し、可溶性IL-2受容体が高値であったことから悪性リンパ腫を疑った. 頸部リンパ節

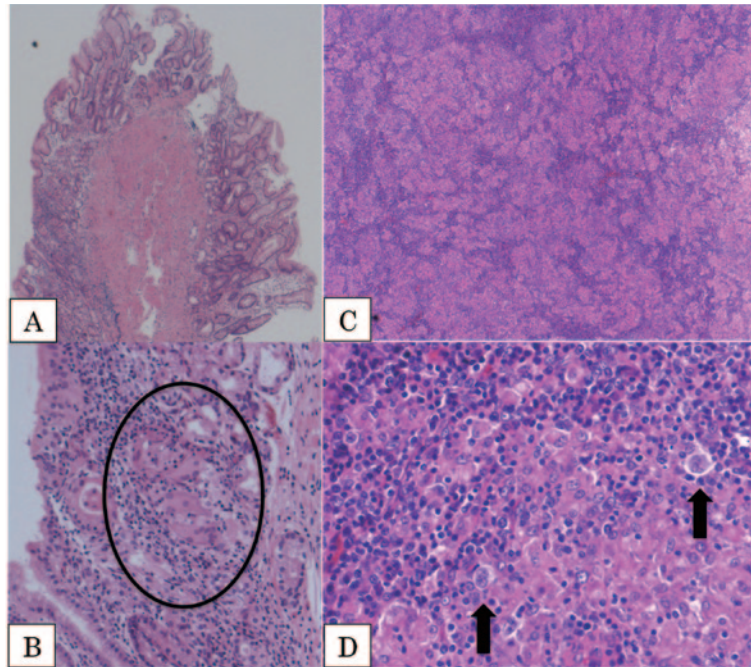


図2 病理組織所見. (A, B) Hematoxylin-eosin (HE) 染色. 胃粘膜組織に巨細胞の集簇とその周囲に単核の類上皮細胞を認めた. (C, D) HE 染色. 頸部リンパ節の組織は弱拡大で辺縁が粗造な非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め, 強拡大では肉芽腫内にリンパ腫細胞を認めた.

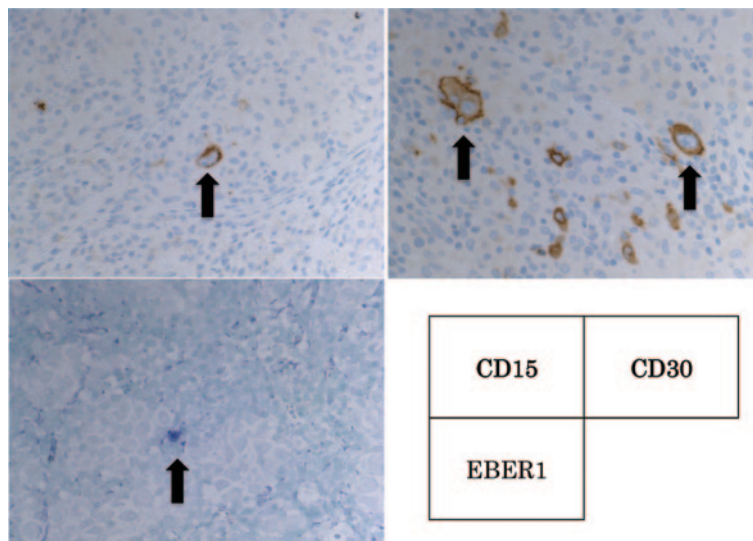


図3 免疫組織学的所見 (頸部リンパ節生検). CD15, CD30陽性で, 背景にEBウイルス感染が示唆されるEBER1陽性細胞を認めた.

検体の病理像を再確認したところ, それぞれの肉芽腫の境界は不鮮明で典型的なサ症の肉芽腫とは異なっており, 強拡大では非典型的であったが大型の多核異型細胞も混在していた (図2D). そのため頸部リンパ節の病理検体に追加の免疫染色を行ったところ (図3), これらはCD15, CD30, EBER1陽性でHodgkin細胞と考えられ, 古典的ホジキンリンパ腫混合型と診断した. また胃粘膜

には悪性リンパ腫成分はなく, サルコイド反応と考えた. 治療に関しては背景に間質性肺炎を認めており, プレオマイシン (bleomycin) を除いたアドリアマイシン (adriamycin), ビンブラスチン (vinblastine), ダカルバジン (dacarbazine) の投与を6コース行った. 治療後のPET-CTでは左下葉結節とリンパ節の縮小を認め, 完全寛解に至った.

考 察

今回著者らは、胃粘膜にサルコイド反応を認めた古典的ホジキンリンパ腫の1例を経験した。本症例は、当初の胃生検で悪性リンパ腫を伴わないサルコイド反応のみを認めたため、サ症と考えたが、その後の臨床経過と追加の免疫染色から古典的ホジキンリンパ腫と診断できた。

サルコイド様の類上皮細胞結節の集塊が、外来異物や悪性疾患の浸潤に反応してさまざまな組織で観察されることがあり、この限局した組織学的変化はサルコイド反応と呼ばれる²⁾。1917年にHerxheimerが乳癌、直腸癌、胆嚢管癌に伴うサルコイド反応を報告したとされ¹⁾、Kadinら³⁾は悪性リンパ腫のstaging laparotomyの際、ホジキンリンパ腫でサルコイド反応が生じることを初めて報告した。Brincker⁴⁾は約1,500例の悪性リンパ腫患者のうち19例について、原発巣以外に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた部位には、脾臓、肝臓、骨髄があったと報告した。胃原発腫瘍で所属リンパ節や胃粘膜にサルコイド反応を認めた症例は散見されるが、ホジキンリンパ腫のサルコイド反応が胃粘膜に生じた症例はなかった。本症例は初回に採取した胃粘膜に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めたが、持続する発熱や可溶性IL-2受容体高値といった臨床情報を得たうえで、頸部リンパ節の病理検体に追加の免疫染色を施行し最終的にホジキンリンパ腫の診断に至った。このように病理検体内に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を確認した場合、それが「サ症」に伴うものか、「悪性腫瘍に伴うサルコイド反応」かの鑑別は、臨床的に重要である。本症例はACE高値を認めたが、ホジキンリンパ腫の一部ではACEは高値を示す⁵⁾。また血清sIL-2受容体はサ症で195~3,750U/mLである一方、非ホジキンリンパ腫で240~62,300U/mLで、Stage III/IVの非ホジキンリンパ腫ではサ症よりも有意に高値であったと報告がある⁵⁾。本症例は、血清IL-2受容体が著明に高値であり、臨床的に悪性リンパ腫を示唆する重要な情報であったといえる。悪性腫瘍に伴うサルコイド反応とサ症に伴う肉芽腫の形態の違いについては、1937年にNickerson¹⁾⁶⁾によって初めて報告され、前者は線維化、巨細胞、リンパ球浸潤を伴う楕円形のマクロファージから形成される不規則な病巣から構成されるが、後者は病巣辺縁が平滑であるといった特徴を有するとしている。またSymmers⁷⁾も、サ症で典型的にみられる肉芽腫と異なり、サルコイド反応の肉芽腫は周囲のリンパ組織との境界がやや不明瞭で、内部の細胞成分も比較的凝集されない傾向があると報告している。サ症の肉芽腫は200~300 μ m前後で境界が明瞭な結節状を呈するが⁸⁾、本症例の頸部リンパ節で認めた非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の境界は不明瞭で粗造であった。肉芽腫に混じって腫瘍細胞が存在

することからも、本症例は悪性腫瘍に伴うサルコイド反応であったと推察される。

悪性リンパ腫では、本症例のように同一病理標本内に腫瘍成分とサルコイド反応を示すことがある。Brinckerはホジキンリンパ腫によるサルコイド反応の頻度と部位について1,521例を検討し、サルコイド反応を伴う頻度は悪性腫瘍全体の4.4%、ホジキンリンパ腫の13.8%、非ホジキンリンパ腫の7.3%としており、また同一病理標本内に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫とホジキンリンパ腫を同時に認めたものは8.8%のみであったと報告している¹⁾。わが国では立花⁹⁾が悪性腫瘍によりサルコイド反応を起こした118例を報告しているが、悪性リンパ腫は含まれていなかった。またわが国では、悪性リンパ腫によるサルコイド反応の報告はこれまで3例あるが^{10)~12)}、本症例のように同一病理標本内で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫とホジキンリンパ腫を同時に認めた症例はなかった。サルコイド反応の病態には諸説があり、明確な結論は出ていないが、Brinckerはサルコイド反応が生じているリンパ節に腫瘍細胞が少なかったことから、サルコイド反応は悪性腫瘍の直接浸潤によるものでなく、腫瘍細胞からの可溶性抗原に対する過剰な生体反応の一環として起きると考察している¹⁾。

以上より、病理検体内に腫瘍成分のない非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた場合でも、サ症として非典型的な症状や検査所見を認めた際には、腫瘍に伴うサルコイド反応の可能性を考慮し、臨床像の把握と追加の免疫染色を行うことが重要であると考えられた。

謝辞：本症例の病理診断にご協力をいただきました。日本赤十字社医療センター病理部 武村民子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) Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev* 1986; 13: 147-56.
- 2) Segawa Y, et al. Primary lung cancer associated with diffuse granulomatous lesions in the pulmonary parenchyma. *Intern Med* 1996; 35: 728-31.
- 3) Kadin ME, et al. Isolated granulomas in Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1970; 283: 859-61.
- 4) Brincker H. Sarcoid reactions and sarcoidosis in Hodgkin's disease and other malignant lymphoma. *Br J Cancer* 1972; 26: 120-8.
- 5) 半田知宏, 他. サルコイドーシス診療における血液バイオマーカーの有用性と問題点. *日サルコイドーシス肉芽腫会誌* 2016; 36: 53-8.

- 6) Nickerson DA. Boeck's sarcoid. Report of six cases in which autopsies were made. Arch Pathol Lab Med 1937; 24: 19-29.
- 7) Symmers WS. Localized tuberculoid granulomas associated with carcinoma: Their relationship to sarcoidosis. Am J Pathol 1951; 27: 493-521.
- 8) 武村民子. 病理から見たサルコイドーシスの鑑別診断. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 2016; 36: 45-51.
- 9) 立花暉夫. サルコイドーシスの全国臨床統計. 日臨 1994; 52: 1508-15.
- 10) 安東 優, 他. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を伴ったホジキンリンパ腫の1例. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 2007; 27: 75-9.
- 11) 坪井永保, 他. 著しいsarcoid-like reactionを呈した悪性リンパ腫の1例. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 1995; 14: 130-1.
- 12) 渡邊 至, 他. サルコイド反応を随伴した胃の悪性リンパ腫の1例. 癌の臨 1991; 37: 440-6.

Abstract

A case of classical Hodgkin lymphoma with sarcoid reactions in gastric mucosa

Yasumaro Fujiki^a, Tetsuro Sawata^a, Masashi Bando^a,
Hiroyoshi Yamauchi^a, Akira Tanaka^b and Yukihiko Sugiyama^c

^aDivision of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

^bDepartment of Diagnostic Pathology, Jichi Medical University

^cNerima Hikarigaoka Hospital

A 74-year-old woman with interstitial pneumonia, secondary to rheumatoid arthritis, was admitted to hospital because of mediastinal lymphadenopathy. Biopsy of gastric mucosa as well as of cervical lymph node revealed noncaseating epithelioid-cell granuloma. Other laboratory data were also suggestive of sarcoidosis. However, persistent fever and remarkably elevated serum-soluble interleukin-2 receptor levels were also observed. Close examination of the hematoxylin-eosin staining of the cervical lymph nodes revealed atypical multinucleated cells. Finally, immunohistochemical staining of the cervical lymph node specimen showed positive results for CD15, CD30, and Epstein-Barr virus-encoded RNA 1, consistent with Hodgkin lymphoma. We concluded that the noncaseating epithelioid-cell granuloma in both gastric mucosa and cervical lymph nodes constituted a sarcoid reaction. Physicians should be aware that noncaseating epithelioid-cell granuloma in multiple organs is sometimes a sarcoid reaction.