

●症 例

肉芽腫が混在し診断に苦慮した肺原発リンパ上皮腫様癌の1例

富田 洋樹^a 土方 寿聡^a 柘植 彩花^a
早川 美帆^a 川浪 匡史^a 西尾 昌之^b

要旨：症例は43歳女性。胸部異常陰影を指摘され当院紹介受診となった。肺癌を疑い経気管支肺生検を施行したが、類上皮細胞肉芽腫を認めるのみであったため外科的肺生検を追加した。永久標本では、リンパ球浸潤を伴った腫瘍性病変がみられ、内部には肉芽腫が散見された。腫瘍はEpstein-Barr virusの関連が判明し、肺原発リンパ上皮腫様癌と診断した。肉芽腫を形成する原因は多岐にわたるため、個々の症例に応じた適切な精査を追加する必要がある。

キーワード：Epstein-Barr virus, リンパ上皮腫様癌, 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫, サルコイド様反応
Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC), Non-caseating epithelioid cell granuloma,
Sarcoid-like reaction

緒 言

悪性腫瘍の局所リンパ節やその周囲においてしばしば非乾酪性類上皮細胞肉芽腫形成を認め、サルコイド様反応と表現されることもある¹⁾。また稀ではあるが、腫瘍内部にも類上皮細胞肉芽腫を認めることもある²⁾。リンパ上皮腫様癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma: LELC) は、高度のリンパ球浸潤を特徴とする低分化ないし未分化な癌で、Epstein-Barr virus-encoded RNA (EBER) 1が腫瘍細胞の核内に証明されるものである³⁾。今回、われわれは肺原発LELCの原発腫瘍内部に肉芽腫が混在し、診断に苦慮した貴重な症例を経験したので、若干の文献学的考察を加えて報告する。

症 例

患者：43歳，女性。
主訴：特になし（胸部異常陰影）。
既往歴：34歳 肺炎，43歳 胃炎。
家族歴：祖母，叔母，姉 乳癌。
喫煙歴：なし。
現病歴：20XX-1年11月，腹痛精査中のCTで胸部異

常陰影を認めた。その後陰影が増大したため、肺癌を疑われ20XX年10月当院紹介受診となった。咳嗽や喀痰などの呼吸器症状はみられなかった。

入院時現症：身長148.3cm，体重56.5kg，体温36.4℃，血圧106/63mmHg，脈拍数70回/min・整，呼吸数16回/min，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）95%（室内気）。意識清明。表在リンパ節は触知せず。心音正常，呼吸音清・ラ音なし。皮疹なし。その他特記すべき異常を認めなかった。

入院時検査所見：血算，生化学検査に異常を認めず，腫瘍マーカー，ACEはいずれも正常範囲だった。T-SPOT，抗MAC抗体はともに陰性であった。

胸部単純X線検査所見（図1）：当院初診時には右下肺野に約20mmの結節影を認めた。

胸部CT所見：20XX-1年11月，前医で右中葉S⁴に境界やや不明瞭な15×9mmの結節影を認め，肺門・縦隔リンパ節腫大は認めなかった（図2a, b）。20XX年10月，当院初診時の造影CTでは右中葉結節影は25×15mmに増大し，短径14mmの気管分岐下リンパ節腫大を認めた（図2c, d）。

臨床経過：経過や画像所見から肺癌を疑い，経気管支肺生検を施行した。生検組織では類上皮細胞肉芽腫を認めるのみで，悪性所見はなかった。組織の抗酸菌染色は陰性であった。悪性所見はみられなかったが肺癌の可能性を否定できず，胸腔鏡下に右肺中葉部分切除術を施行し，術中迅速組織診断は類上皮細胞肉芽腫のみであったため，追加切除とリンパ節郭清は行わず手術を終了した。しかし永久標本では，hematoxylin-eosin（HE）染色で地

連絡先：富田 洋樹
〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町2-9

^a名古屋第二赤十字病院呼吸器内科

^b大同病院呼吸器内科

(E-mail: Ajuy9446@yahoo.co.jp)

(Received 18 May 2018/Accepted 2 Nov 2018)

図状・胞巣状に浸潤性に増殖する腫瘍が存在し腫瘍内にリンパ球と形質細胞が浸潤しており、また腫瘍間質に複数の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が散見された(図3)。免疫染色では、cytokeratin AE1/AE3, p63が陽性であり、浸潤しているリンパ球はCD20陽性よりCD3陽性が優位であった(図4a~c)。腫瘍細胞のEBER1 *in situ* hybridizationは陽性であった(図4d)。以上より、肺原発LELCと診断した。なお、切除肺の非腫瘍部には類上皮細胞肉芽腫は認めなかった。抗酸菌染色は陰性で、後に判明した抗酸菌組織培養も陰性であった。

肺原発LELCの診断に至り、20XX+1年1月に右残存



図1 当院初診時の胸部単純X線写真。20XX年10月、右下肺野に約20mmの結節影を認めた。

中葉切除およびリンパ節郭清を施行した。気管分岐下・主気管支周囲・葉気管支周囲リンパ節に腫瘍および類上皮細胞肉芽腫を認め、pT1bN2M0、病理病期stage IIIAと判断した。術後化学療法は希望されず、以後経過観察となった。残存腫瘍の可能性を考慮しFDG-PETを施行したところ、気管分岐下リンパ節に点状集積を認めた。同病変が残存腫瘍である可能性が否定できないため同部位に放射線照射を施行した。経過観察開始2ヶ月後に右胸膜結節が出現し、再発と判断。わが国での報告例をもとにカルボプラチン(carboplatin: CBDCA)+パクリタキセル(paclitaxel: PTX)併用療法⁴⁾を行ったがPTXによるアレルギー症状が生じたため、CBDCA+ドセタキセル(docetaxel: DTX)に変更した。2コース施行後胸膜結節は増大したため、シスプラチン(cisplatin: CDDP)+ビノレルビン(vinorelbine: VNR)へ変更。胸膜結節は縮小し、計4コース施行した。その後再発はなく、現在も無増悪生存中である。経過中に眼病変や皮膚病変を含めてサルコイドーシスを示唆する所見は認めなかった。

考 察

今回、われわれは肺原発LELCの原発腫瘍内部に肉芽腫が混在し、診断に苦慮した症例を経験した。LELCはかつて大細胞癌の一亜型であったが、新WHO分類および「肺癌取扱い規約」第8版³⁾ではその他および分類不能癌の項目で扱われることとなった。東南アジアで多く、

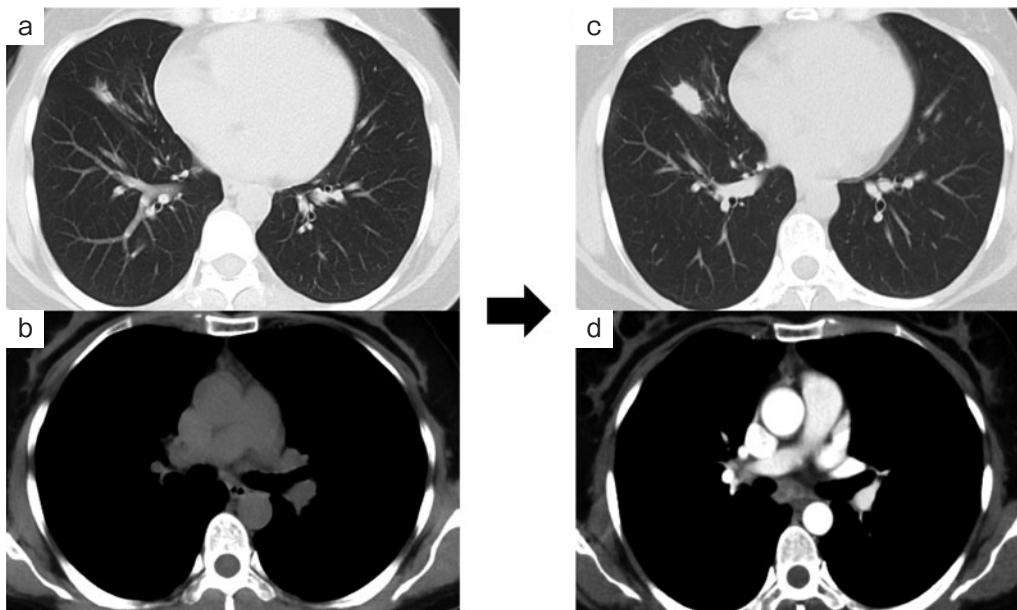


図2 胸部CT。(a, b) 20XX-1年11月、前医で右中葉S⁴に境界やや不明瞭な15×9mmの結節影を認めた。(c, d) 20XX年10月、当院初診時の造影CTでは右中葉結節影は25×15mmに増大し、短径14mmの気管分岐下リンパ節腫大を認めた。

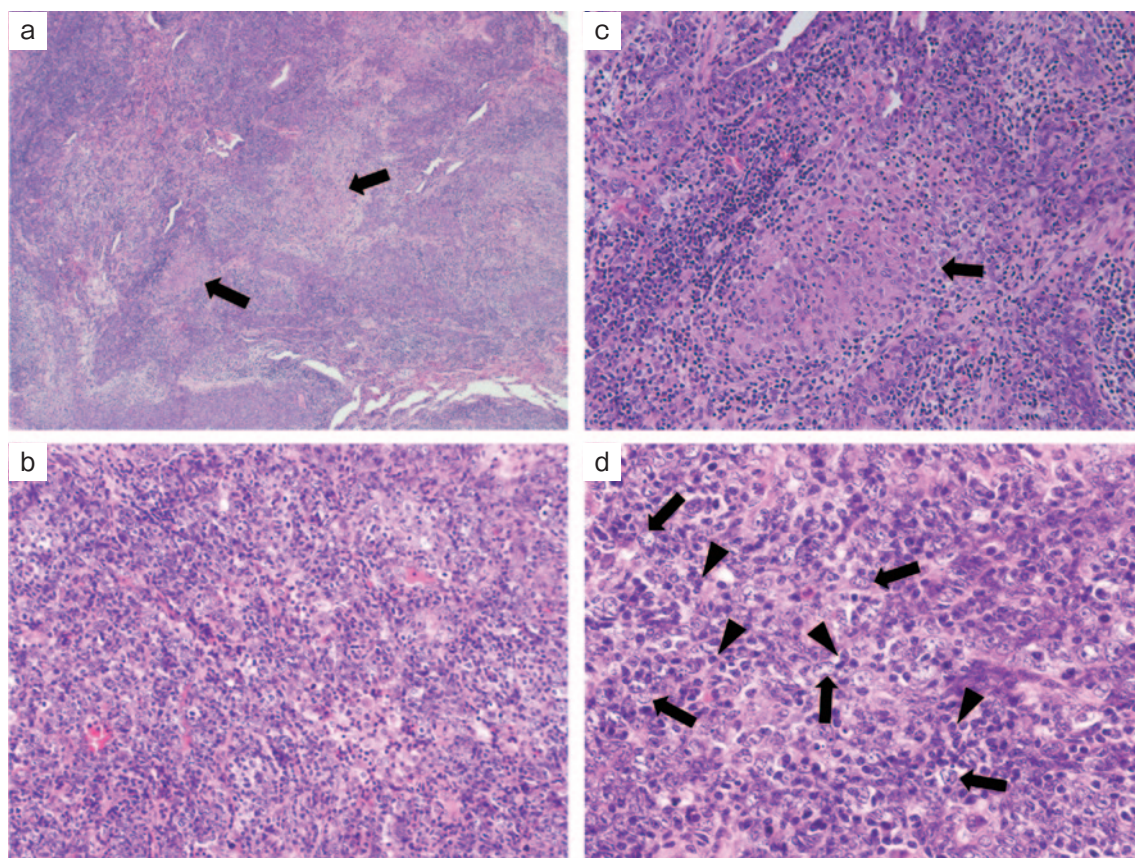


図3 切除標本の病理組織所見 [hematoxylin-eosin (HE) 染色]. (a) 腫瘍組織内に類上皮細胞肉芽腫 (矢印) を複数認めた (40倍). (b) 境界不明瞭な胞巣状・地図状の腫瘍でリンパ球が浸潤していた (200倍). (c) 類上皮細胞肉芽腫 (矢印) に壊死は認めなかった (200倍). (d) 腫瘍細胞 (矢印) とリンパ球 (矢頭) が混在していた (400倍).

Epstein-Barr virus (EBV) との関連が指摘されている⁵⁾. 中国・台湾で肺癌全体の0.9%⁵⁾, わが国では0.2%⁶⁾と稀な疾患である. 本症例でもEBER1 *in situ* hybridizationが陽性であり, EBVが関与していた. 化学療法に関しては, 国内ではCBDCA+PTX, CBDCA+エトポシド (etoposide) が有効であったとする報告を認める⁷⁾. 海外ではその他, CDDP+DTX, CDDP+ゲムシタビン (gemcitabine: GEM), GEM+VNRなどの有効性が報告されている⁸⁾. 本症例では, 再発後のCDDP+VNRで良好な経過を得ており, 化学療法の選択肢の一つになり得る可能性がある.

肉芽腫病変を形成する疾患や病態は, サルコイドーシス, 抗酸菌症や真菌症や寄生虫症などの感染症, 腫瘍など多岐にわたる⁹⁾. 本症例では眼病変や皮膚病変を認めず血清ACE値が正常であり, サルコイドーシスを積極的に疑う所見は乏しかった. また切除組織の抗酸菌染色・培養は陰性であり, 抗酸菌感染も否定的であった. その他細菌や真菌を認めず, 診断に苦慮したが, 最終的に手術検体からLELCの確定診断を得たため, 腫瘍による肉芽腫形成と判断した. LELCでは, 浸潤するリンパ球が

cytotoxic/suppressor T細胞主体であり, これらの腫瘍に対する宿主反応が良好な予後に関与するとされている¹⁰⁾. 本症例でも腫瘍内にCD3陽性のリンパ球を多数認め, T細胞が腫瘍内に浸潤しており, 腫瘍内に肉芽腫が生じる一因となったと考えられる.

一般的に, 悪性腫瘍のほか種々の疾患において主病変周囲や内部, 所属リンパ節に, サルコイドーシスと同様の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫形態を伴う現象はサルコイド様反応と呼ばれるが¹⁾, 悪性腫瘍内部に混在し認める報告はきわめて稀である¹¹⁾. サルコイド様反応が生じる機序は, いくつかの説が報告されており, 青木ら²⁾は腫瘍組織内で抗原提示細胞である樹状細胞と腫瘍細胞が混在しその周囲に多数のT細胞を認め, 樹状細胞とT細胞の密接な関係が肉芽腫の形成をもたらしたと指摘している.

本症例でも肉芽腫を複数認めており, 病態をサルコイド様反応と表現することも考慮したが, サルコイドーシスに典型的な病理所見とはいえず, このような症例に対しサルコイド様反応の表現が適切かどうかは判断に苦慮した. わが国において過去に報告された, 腫瘍内部にサルコイド様反応を伴ったとされる肺癌症例は検索し得た

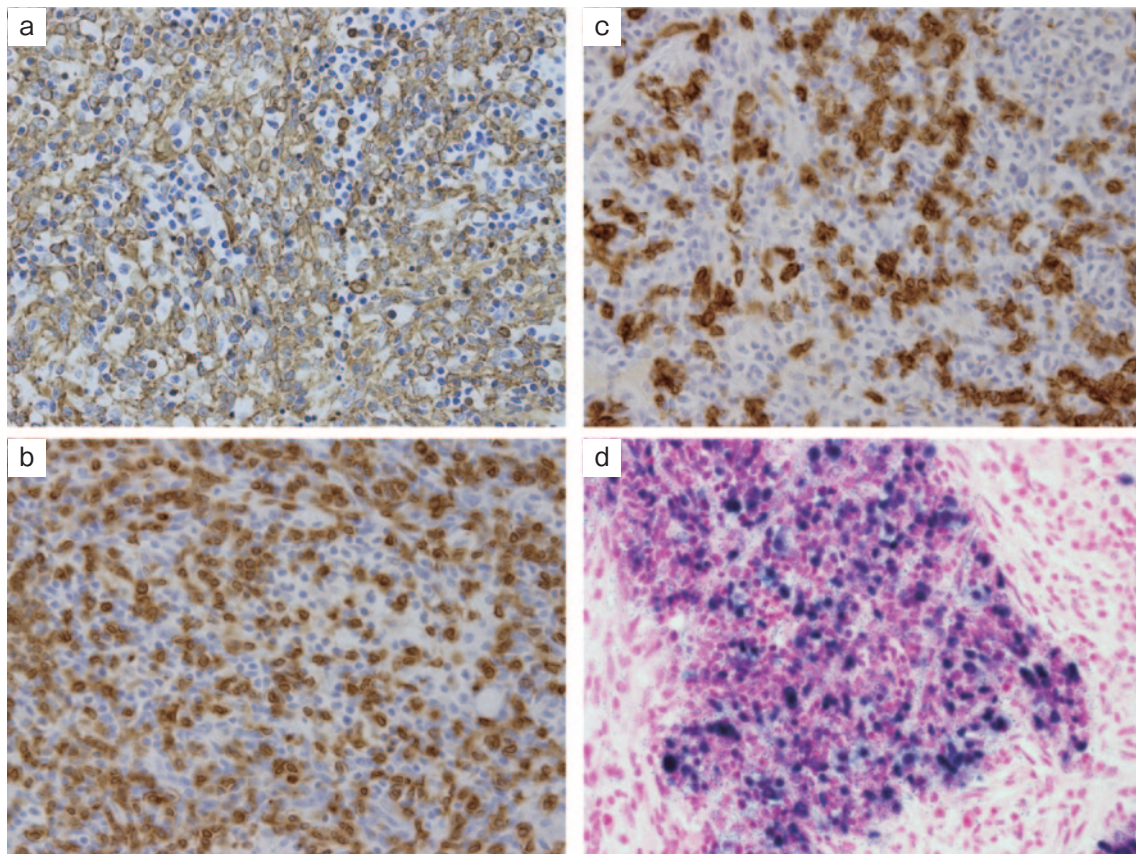


図4 切除標本の病理組織所見。(a) 腫瘍細胞はAE1/AE3陽性であった(免疫染色)。(b) CD3陽性リンパ球が(c) CD20陽性リンパ球より多く認められた(免疫染色)。(d) 腫瘍細胞はEBER1 *in situ* hybridizationに陽性であった。

限りでは14例²⁾¹¹⁾あったが、肉芽腫が存在するもののサルコイドーシスに典型的な病理所見といえないものも含まれている可能性がある。実際、LELCの腫瘍内部に肉芽腫を伴ったとする報告は海外で2例認めたが、いずれもサルコイド様反応としての記載はなかった¹²⁾¹³⁾。どのような症例にサルコイド様反応と定義づけていくかは、今後の検討課題と考えられる。

肉芽腫病変を伴う肺癌の確定診断を得るにあたり、本症例のように最終的に手術による腫瘍摘出検体の検討が必要であった報告が散見される¹¹⁾。原発部位から経気管支肺生検などで採取した組織が肉芽腫のみでも、臨床所見と組織診断が合致せず臨床上悪性腫瘍が疑われる場合には、さらに積極的な組織学的検索が必要である。

謝辞：本症例の病理学的検討をしていただきました、大同病院病理診断科 小島伊織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申告なし。

引用文献

- 1) Gorton G, et al. Malignant tumours and sarcoid reactions in regional lymph nodes. *Acta Radiol* 1957; 47: 381-92.
- 2) 青木 薫, 他. 腫瘍組織内にサルコイド様反応を認めた原発性肺腺癌の1例. *日胸疾患会誌* 1997; 35: 466-70.
- 3) 日本肺癌学会編. 肺癌取扱い規約(第8版). 2017; 67-116.
- 4) 今村史人, 他. 肺原発リンパ上皮腫様癌の一例. *日呼外会誌* 2012; 26: 524-8.
- 5) Ho JC, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Respirology* 2006; 11: 539-45.
- 6) 東山聖彦, 他. Epstein-Barr ウイルス(EBV)関連肺癌の臨床病理学的特徴の検討—特に肺原発リンパ上皮腫様癌の予後について—. *肺癌の臨* 1999; 2: 409-19.
- 7) 新居和人, 他. 肺原発リンパ上皮腫様癌の1例. *日呼外会誌* 2012; 26: 547-52.
- 8) Liang Y, et al. Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: fifty-two patients with long-term

- follow-up. *Cancer* 2012; 118: 4748-58.
- 9) James DG. Modern concepts of sarcoidosis. *Chest* 1973; 64: 675-7.
- 10) Kobayashi M, et al. Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: predominant infiltration of tumor-associated cytotoxic T lymphocytes might represent the enhanced tumor immunity. *Intern Med* 2004; 43: 323-6.
- 11) 工藤慶太, 他. 腫瘍内に肉芽腫様病変が混在した肺大細胞癌の1例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 889-93.
- 12) Guerrero A, et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Can Respir J* 2001; 8: 431-3.
- 13) Frank MW, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1162-4.

Abstract

A case of difficult-to-diagnose pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma with granulomatous lesions inside the tumor

Hiroki Tomita^a, Hisatoshi Hijikata^a, Ayaka Tsuge^a,
Miho Hayakawa^a, Masashi Kawanami^a and Masayuki Nishio^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Daido Hospital

A 43-year-old woman was admitted to our hospital because of a nodule in the right middle lobe of her lung. Transbronchial biopsy detected only non-caseating epithelioid cell granulomas. Strongly suspecting the nodule to be lung cancer, we subsequently performed video-assisted thoracoscopic surgery. The final diagnosis was lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) of the lung with granulomatous lesions inside the tumor. Because various disorders cause granulomas, further investigation should be considered when pathological findings are inconsistent with the clinical course.