

●症 例

自然軽快する病変が複数臓器に異時性に生じ、 診断に難渋したリンパ腫様肉芽腫症の1例

山根 宏美 清水ゆかり 坂本一比古
丸山 広高 安道 誠 伊藤 清隆

要旨：症例は57歳男性。20XX-5年下肢皮膚潰瘍，20XX-2年8月咽頭潰瘍性病変が出現して自然治癒した。20XX-1年4月気管支肺炎として加療され改善。同時期に左反回神経麻痺が出現して水痘・带状疱疹ウイルス血管症による多発脳梗塞と同感染による急性網膜壊死症と診断された。この間，胸部異常陰影が出現して1週間で軽快。20XX年10月両肺野に多発結節影やすりガラス影を認め，CTガイド下肺生検でリンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis : LYG) と診断。過去の咽頭部潰瘍もLYGと確認された。LYGは多彩な肺病変や全身病変を呈するが，寛解・増悪する自然経過が確認された稀な症例であり報告する。

キーワード：リンパ腫様肉芽腫症，EBウイルス

Lymphomatoid granulomatosis (LYG), Epstein-Barr virus (EBV)

緒 言

リンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis : LYG) は1972年にLiebowらが報告した疾患である¹⁾。Epstein-Barr virus (EBV) 感染によるB細胞性リンパ増殖性疾患で，組織学的に多数の反応性の非腫瘍性T細胞を伴い壊死や血管中心性病変を形成するのが特徴であり，肺を中心とした多臓器に病変を形成する。

今回我々は，自然軽快する病変が複数臓器に異時性に生じ，診断に難渋したLYGの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：57歳，男性。

主訴：発熱，咳嗽。

家族歴：叔父が悪性リンパ腫。

既往歴：中学生時副鼻腔炎，20歳代扁桃切除，40歳代左精巣摘出（詳細不明），*Helicobacter pylori*感染，痔瘻。

喫煙歴：40本/日×40年，55歳で禁煙。

現病歴：20XX-5年下肢に皮膚潰瘍が出現して自然治癒した。20XX-2年8月舌根から中咽頭に潰瘍性病変が出現し，悪性を疑い生検されたが壊死を伴うリンパ球主

体の炎症細胞浸潤のみで自然治癒した。20XX-1年4月気管支肺炎の診断で加療され改善したが，同時期に左反回神経麻痺が出現して発熱が持続した。同年6月眩暈を契機に多発脳梗塞と診断されたが，左眼の視力障害も出現して，水痘・带状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) IgG 96.3EIA価，VZV IgM陰性，前眼房水中VZV-DNA陽性でVZV感染による急性網膜壊死症と診断された。脳梗塞に関しても髄液中VZV-DNA陰性であったが，髄液VZV IgGが検出上限以上で脳梗塞部に一致して多発性脳血管狭窄を認めたことより，VZV血管症による多発脳梗塞と診断され，アシクロビル (aciclovir) やプレドニゾロン (prednisolone) 40mg等で加療された。この間，精査中に肺野に浸潤影，すりガラス影などが出現して抗菌薬治療を受け1週間で軽快していた。

胸部CTでは，20XX-1年4月は両肺野に散在する気管支肺炎様の小粒状影やすりガラス影が主体であり（図1A），抗菌薬投与で1ヶ月後にほぼ消失，20XX-1年6月は浸潤影や気管支血管束周囲のすりガラス影と小葉間隔壁の肥厚，右下葉に淡い小粒状影が出現し（図1B），抗菌薬投与で1週間後に軽快，20XX-1年10月は胸膜直下優位のすりガラス影と右下葉の不整な多発結節影が出現して（図1C）その後結節影は消失，と推移していた臨床経過が確認された。いずれも抗菌薬投与後に改善したが，広義間質に分布する陰影や結節影が出現しており，誤嚥性肺炎など感染症は否定的と思われた。

20XX年10月，胸部CTで両肺野に大小不同の多発結節影やすりガラス影を認め入院となった。

連絡先：山根 宏美

〒866-8533 熊本県八代市竹原町1670

熊本労災病院呼吸器内科

(E-mail: kokyukinaika-yamane@kumamotoh.johas.go.jp)

(Received 14 Mar 2019/Accepted 18 Jun 2019)

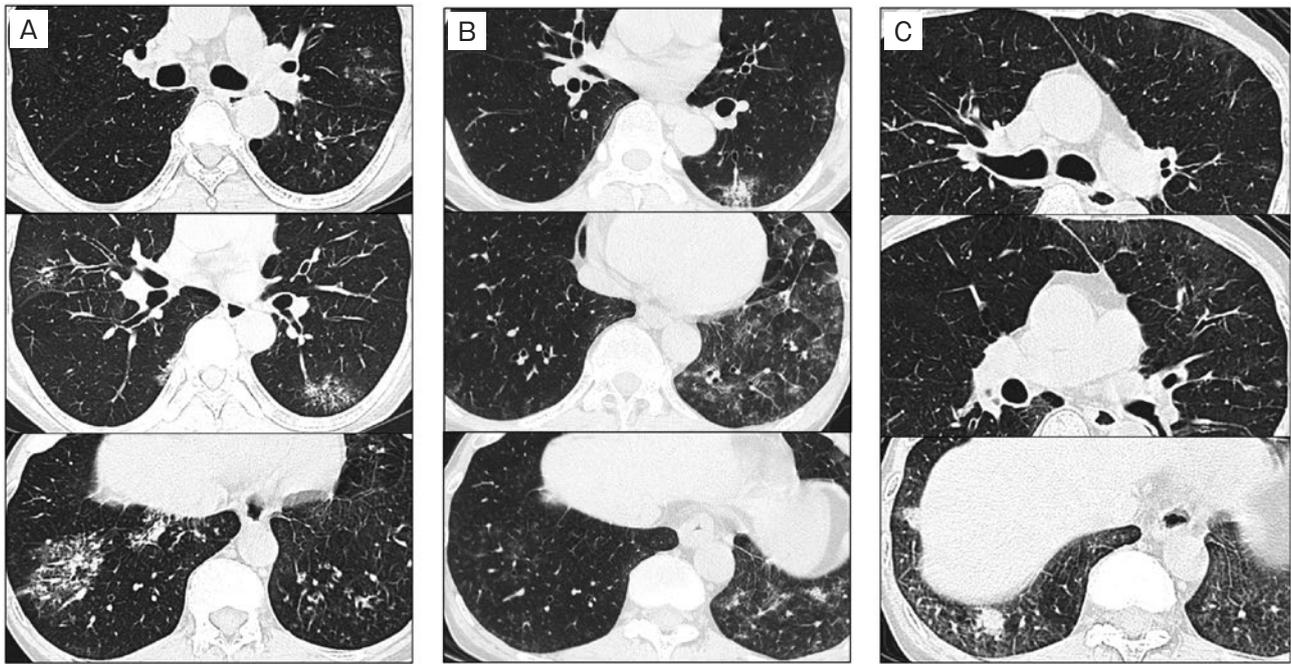


図1 入院前の胸部CT。(A) 20XX-1年4月の胸部CT。両肺野に散在する気管支肺炎様の小粒状影やすりガラス影が主体で、1ヶ月後にほぼ消失。(B) 20XX-1年6月の胸部CT。浸潤影や気管支血管束周囲のすりガラス影、右下葉に淡い小粒状影が出現して、1週間後に軽快。(C) 20XX-1年10月の胸部CT。胸膜直下優位のすりガラス影と右下葉の不整な多発結節影が出現して、その後結節影は消失していた。

入院時現症：身長175cm，体重57kg，体温37.3℃，血圧103/64mmHg，脈拍数98/min・整，SpO₂ 96% (room air)。眼瞼結膜に軽度貧血あり，表在リンパ節腫脹なし，口腔内潰瘍なし，胸部聴診上crackles (-)，腹部平坦・軟で肝脾腫なし，脳梗塞後遺症により嘔声，左上肢不全麻痺，右上肢と左顔面の温痛覚低下あり，誤嚥なし，左下腿に潰瘍瘢痕あり。

入院時検査所見 (表1)：軽度貧血と低アルブミン血症，CRP 2.72mg/dLと軽度の炎症反応を認めたのみであった。

入院時画像所見：胸部単純X線写真では，両側中下肺野優位に大小不同の多発結節影とすりガラス影を認めた。胸部CTでは結節は外側域優位の分布であり，辺縁不整で内部に気管支透亮像を伴っていた (図2A~C)。肺底部優位に気管支周囲のすりガラス影や小葉間隔壁の肥厚も観察された (図2D)。肝臓にも造影MRIで炎症性偽腫瘍を疑う境界不明瞭な腫瘍性病変が出現していた。

入院後経過：多発血管炎性肉芽腫症やIgG4関連疾患，サルコイドーシスなどを鑑別に各種検査を行い，KL-6 3,819U/mL，sIL-2R 1,666U/mLと上昇を認めた。VZV IgGは低下していたが，VZV IgMは軽度上昇していた。IgG 619mg/dL，末梢血CD4 173/μLと低下しており免疫不全を疑ったが，human T-lymphotropic virus (HTLV)-1感染症やhuman immunodeficiency virus (HIV) 感染症

は否定的で，原因は特定できなかった (表1)。

気管支鏡検査では診断に至らず，右下葉の結節影よりCTガイド下肺生検を施行した。組織学的には，病変は広範な壊死を伴い，充満するように中型から大型の異型細胞，小リンパ球，組織球など多彩な細胞浸潤を認めており，血管壁への細胞浸潤など血管親和性を示した。免疫染色で中型から大型の異型細胞はB細胞性，小リンパ球はT細胞性であり，B細胞性の異型細胞や組織球を多数認め，T細胞は少数であった。κ, λ染色ではモノクローナルな増殖は認めなかった。EBV-encoded small RNAs *in situ* hybridization (EBER-ISH) 染色では，中型から大型のB細胞に陽性像を認め，強拡大で50個以上の陽性細胞を認めた。血管中心性分布ならびに小型T細胞を混じた炎症性背景を有するEBV陽性B細胞よりなるリンパ増殖性病変であり，LYG grade 3と診断した (図3A~F)。過去の咽頭部潰瘍組織も再検討の結果LYG grade 2と診断された (図3G, H)。R-CHOP療法などの化学療法を施行され肺病変は軽度縮小したが，治療抵抗性で肝臓や腎臓にも病変が出現し，肝不全と日和見感染症を合併して7ヶ月後に死亡した。

考 察

LYGは1972年にLiebowらによって初めて報告された疾患¹⁾で，EBV感染によるB細胞性リンパ増殖性病変で

表1 入院時検査所見

血算		血清	
WBC	6,900/μL	CRP	2.72 mg/dL
Neut	62.2%	RF	4.8 IU/mL
Ly	25.4%	ANA	<40倍
Mo	11.6%	抗CCP抗体	<0.6 U/mL
Eos	0.7%	抗SS-A抗体	<1.0 U/mL
Baso	0.1%	抗SS-B抗体	<1.0 U/mL
RBC	395 × 10 ⁴ /μL	抗ARS抗体	<5.0
Hb	11.3 g/dL	PR3-ANCA	<1.0 U/mL
Plt	35.7 × 10 ⁴ /μL	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
		IgG	619 mg/dL
CD4	14.4%	IgG4	2 mg/dL
	(173/μL)	IgA	128 mg/dL
CD8	45.8%	IgM	160 mg/dL
生化学		ACE	14 U/L
TP	6.2 g/dL	リゾチーム	8.3 μg/mL
Alb	3.7 g/dL	感染	
T-bil	1 mg/dL	VZV IgM	1.12 抗体指数
AST	13 U/L	VZV IgG	36.5 EIA 価
ALT	8 U/L	β-D-グルカン	7 pg/mL
LDH	314 U/L	アスペルギルス抗原	陰性
γ-GTP	24 U/L	クリプトコッカス抗原	陰性
CPK	28 U/L	T-SPOT	陰性
BUN	31 mg/dL	CMV pp65 抗原	陰性
Cr	1.55 mg/dL	HTLV-1 抗体	陰性
Na	136 mmol/L	HIV 抗原・抗体	陰性
K	3.8 mmol/L		
Cl	103 mmol/L		
Ca	8.7 mg/dL		

VZV : varicella-zoster virus antibody. CMV : cytomegalovirus, HTLV : human T-lymphotropic virus, HIV : human immunodeficiency virus.

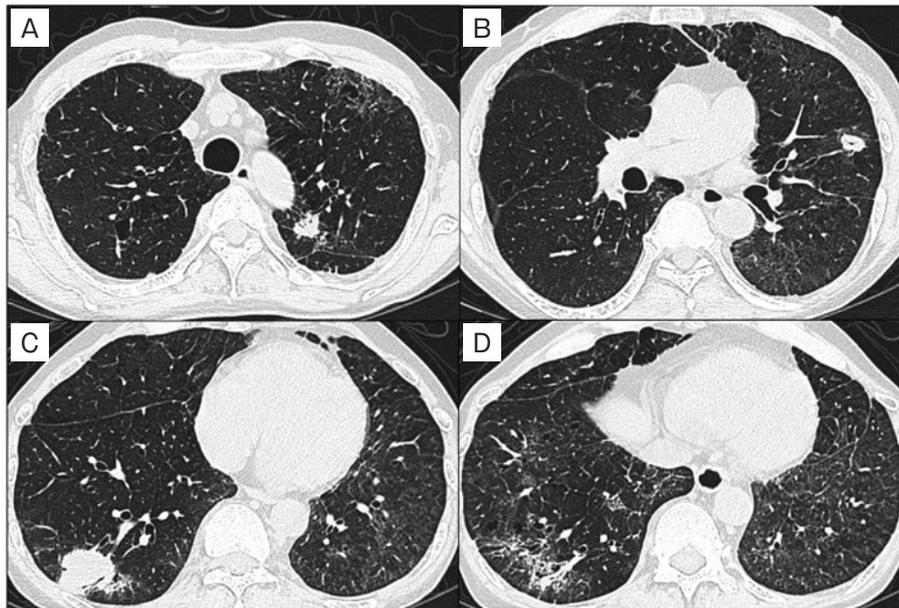


図2 入院時胸部CT. (A~C) 多発結節影は外側域優位の分布であり、辺縁不整で内部に気管支透亮像を伴っていた. (D) 肺底部優位に気管支周囲のすりガラス影や小葉間隔壁の肥厚が観察された.

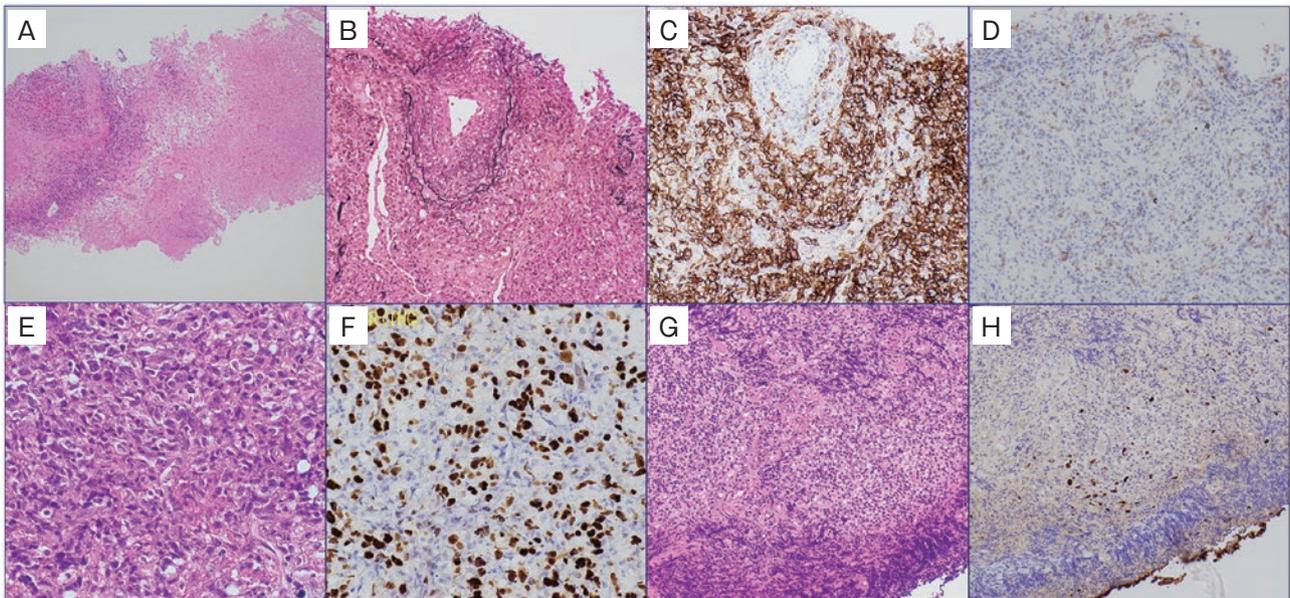


図3 病理組織所見. (A~F) CTガイド下肺生検組織. (A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色弱拡大像: リンパ球浸潤とともに広範な壊死を認める. (B) Elastica van Gieson (EVG) 染色中拡大像: 血管中心性の病変を認める. (C) CD20染色: 中型から大型の異型リンパ球に陽性像を認める. (D) CD3染色: 反応性の小型のTリンパ球を混じている. (E) HE染色強拡大像: 中型から大型の異型細胞, 小リンパ球, 組織球など多彩な細胞浸潤を認める. (F) EBER-ISH染色: 中型から大型のB細胞に陽性像を認め, EBER陽性細胞数は強拡大で50個以上であった. (G, H) 咽頭部潰瘍生検組織. (G) HE染色中拡大像: 中型のリンパ球の浸潤像を認める. (H) EBER-ISH染色: EBER陽性細胞数が強拡大で5個以上50個未満であり, LYG grade 2相当であった.

ある. 組織学的に多数の反応性の非腫瘍性T細胞を伴い壊死や血管中心性病変を形成するのが特徴で, 肺に疾患の主座があり (>90%), 皮膚, 中枢神経, 腎臓, 肝臓など多臓器に病変を形成する.

肺病変の画像所見は多彩であるが, 最も典型的な所見は両肺野の多発結節影であり約80%の症例で認めると報告されている²⁾. 両側中下肺野の末梢優位に, 大小不同の境界明瞭または不明瞭な多発結節影が気管支血管束や小葉間隔壁に沿って分布し²⁾³⁾, 大きな結節では壊死をきたして内部に低濃度域や空洞を伴うこともある⁴⁾. 浸潤影や網状粒状影もみられ, 稀だがすりガラス影が主な所見となるもの⁵⁾ や, 薄壁の嚢胞性病変も報告されている³⁾⁶⁾. 結節影や浸潤影はair bronchogramや血管貫通像を伴うことも多く, 陰影が移動する所見も本疾患の特徴とされている⁷⁾.

本症例は抗菌薬投与後に陰影が消失しているが, 臨床経過からはLYGの肺病変が自然寛解したと思われる. 本症例は寛解・増悪を繰り返す経過中に多彩な胸部CT所見を呈しており, 初診時は気管支肺炎様の小粒状影やすりガラス影が主体であり, その後気管支血管束の肥厚や周囲のすりガラス影や小葉間隔壁の肥厚, 小粒状影, 浸潤影が出現した後に多発結節影が出現した. ただし, 本症例のようにすりガラス影の後に多発結節影が出現した

症例⁵⁾ もあれば, 逆に, 結節影の後にすりガラス影が出現した症例もあり⁸⁾⁹⁾, 経過はさまざまである.

LYGは免疫不全を背景に発症すると考えられており, メトトレキサート (methotrexate) などが誘因となりEBVが再活性化すると思われることが報告されている⁸⁾¹⁰⁾. 本症例ではIgGと末梢血CD4が低値であり, 背景に免疫不全の存在が疑われたが, 原因は特定できなかった.

また, 経気管支肺生検でのLYGの診断率は約15~30%と低く, 診断には比較的大きな検体を必要とするが, 生検が容易な皮膚病変からのEBER陽性率は23%と低く病変が過小評価される可能性があるため, 生検部位を選択する際には注意が必要である¹¹⁾.

わが国での過去10年間の報告では, 本症例のように肺外病変で発症したLYGの多くは半年から数年以上経過して症状が増悪した後に診断されており, 早期診断が困難であることが示唆される. LYGのgradeと多臓器病変の有無の間には関連はみられなかった. 全gradeで過去の報告¹⁰⁾¹²⁾ のようにMTXの中止のみで改善した症例が存在する一方で, 多剤併用化学療法を施行されたgrade 3の症例では治療無効や感染症合併による死亡例が多く, 予後不良である (表2).

本症例では, 自然軽快する病変が複数臓器に異時性に生じたこと, 経過中に他疾患を併発したこと, 初診時の

表2 わが国で報告されたLYG 20症例のまとめ

年齢, 性別	免疫不全関連 基礎疾患	初発部位	診断までの経過	Grade	治療	転帰	筆頭著者	報告年
63歳, M	糖尿病	肺	検診FDG-PET	1	切除	改善	Arai H	2009
49歳, M	後天性免疫不全 症候群	脳	ART 後生検	1	ART	改善	Kano Y	2017
63歳, F	シェーグレン症候群, 乳癌	胃	自然退縮5.5年後肺, リンパ節病変	1	MDT	改善	蓮実健太	2017
40歳, F	なし	脳	未診断ステロイド+MTX→ 半年後肺, 脾, リンパ節	1	MTX+ リツキシマブ	改善, 感染死亡	Tanaka H	2015
73歳, F	関節リウマチ	肺, 肝	CTガイド下肺生検後増悪, 胸腔鏡下肺生検	2	MTX中止	改善	尾形朋之	2013
76歳, M	関節リウマチ, 自己免疫性肝炎	肝	自然退縮6ヶ月後 肺病変	2	MTX中止	改善	稲葉 恵	2011 ¹⁰⁾
78歳, M	なし	肺, 脾, リンパ節	肺病変寛解・増悪, 4.5年後肺切除	2	切除+MDT	改善	遠藤健夫	2014 ⁷⁾
83歳, M	肺腺癌	肺, リンパ節	未診断ステロイド漸減中悪化, 皮膚病変	2	PSL+CPA	改善, 肺塞栓症死亡	稲葉 恵	2009
71歳, M	なし	肺	未診断ステロイド 漸減中悪化	2	MDT	無効, 死亡	古田健二郎	2010 ⁵⁾
70歳, F	関節リウマチ	肺, 腸間膜, 甲状腺	剖検診断	2~3	MTX中止	無効, 死亡	伊藤祥子	2015
85歳, F	腎癌	肺	腎癌術後肺病変指摘	3	切除	改善	西川仁士	2016
65歳, F	関節リウマチ	肺, 皮膚	皮膚病変生検	3	MTX中止	改善	Oiwa H	2014 ¹²⁾
79歳, M	関節リウマチ	皮膚	2年後多発性口腔潰瘍	3	MTX中止	改善	Higashi Y	2017
63歳, M	なし	肺, リンパ節, 脾	未診断ステロイド 漸減中増悪	3	MDT	改善	春名 茜	2012
85歳, M	なし	肺	未診断ステロイド開始, 剖検診断	3	ステロイド パルス	改善, 感染死亡	小坂 充	2013 ⁹⁾
71歳, M	なし	肺	胸腔鏡下肺生検診断	3	MDT, ステロイド	改善, 感染死亡	小坂 充	2013 ⁹⁾
60代, M	白血球減少症	肺, 脳	体重減少4ヶ月後 病変出現	3	MDT+ 全脳照射	無効, 死亡	奥野大輔	2013
63歳, F	関節リウマチ	肺, リンパ節, 肝, 副腎	約2週間で 急速肺野病変増悪	3	MDT	無効, 感染死亡	日下 祐	2017 ⁸⁾
87歳, F	肺結核	肺 (皮膚)	皮疹ステロイド外用剤 消失, 未検	3	経過観察	増悪	森岡 崇	2012
74歳, F	なし	脳	自然縮小後短期間で 急速増大	3	無治療	死亡	Takeishi G	2011

ART : anti-retrovirus therapy, MTX : methotrexate, MDT : multiple drug therapy, PSL : prednisolone, CPA : cyclophosphamide.

画像所見で典型的な結節影を認めなかったことより診断に難渋した。LYGは多彩な画像所見を呈するため、特に典型的な多発結節影を認めない症例でも鑑別疾患の一つとして考慮することが早期診断のために重要であると思われる。

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当院病理診断科 栗脇一三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) Liebow AA, et al. Lymphomatoid granulomatosis. Hum Pathol 1972; 3: 457-558.
- 2) Hare SS, et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. Br J Radiol 2012; 85: 848-64.
- 3) Lee JS, et al. Lymphomatoid granulomatosis: radiologic features and pathologic correlations. AJR Am J Roentgenol 2000; 175: 1335-9.
- 4) McCloskey M, et al. A case of lymphomatoid granu-

- lomatosis masquerading as a lung abscess. *Thorax* 2004; 59: 818-9.
- 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 遠藤健夫, 他. 結節影の出現・消失を繰り返したリンパ腫様肉芽腫症の1例. *日胸臨* 2014; 73: 1249-55.
 - 8) 日下 祐, 他. 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. *日呼吸会誌* 2017; 6: 205-9.
 - 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. *日呼吸会誌* 2013; 2: 134-8.
 - 10) 稲葉 恵, 他. 関節リウマチに合併したメトトレキサート関連リンパ腫様肉芽腫症の1例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 597-601.
 - 11) Song JY, et al. Lymphomatoid granulomatosis—a single institute experience: pathologic findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 141-56.
 - 12) Oiwa H, et al. Grade 3 lymphomatoid granulomatosis in a patient receiving methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2014; 53: 1873-5.

Abstract

A case of lymphomatoid granulomatosis with spontaneous regression of metachronous multiple organ lesions

Hiromi Yamane, Yukari Shimizu, Kazuhiko Sakamoto,
Hirotaka Maruyama, Makoto Ando and Kiyotaka Ito
Department of Respiratory Medicine, Kumamoto Rosai Hospital

We report a case of lymphomatoid granulomatosis (LYG) with pharyngeal and pulmonary involvement. A 57-year-old man had developed skin ulcers on his leg five years ago and pharyngeal ulcers two years ago, which had regressed spontaneously. The patient had undergone antimicrobial therapy for bronchopneumonia one year ago. Almost two months later, he developed left recurrent laryngeal nerve palsy and was diagnosed with multiple cerebral infarctions associated with varicella-zoster virus vasculopathy and acute retinal necrosis from the infection due to the virus. During this period, chest computed tomography (CT) revealed multiple consolidations and ground-glass opacities that spontaneously disappeared within a week. He was admitted with multiple nodules and ground-glass opacities in both lung fields. A diagnosis of LYG was made from the histological findings of a computed tomography (CT)-guided lung biopsy. Additionally, LYG was reconfirmed from a past pathological specimen of the pharynx. LYG presented as various chest CT findings and multiple organ lesions. The radiological findings of this patient showed waxing and waning. Herein, we report the details of the case.