

●症 例

咯血を主訴に受診し、多発肺結節を呈した結節性リンパ組織過形成の1例

福谷衣里子^{a,*} 浅野 周一^a 加藤さや佳^a
野田 和司^b 龍華 祥雄^a 大畑 賀央^c

要旨：症例は56歳女性。分類不能膠原病として過去に治療歴がある。突然の咯血を認めたため受診し、CTで両肺に多発する結節影を認めた。気管支鏡検査で診断に至らず、胸腔鏡下肺生検を行い結節性リンパ組織過形成と診断した。結節性リンパ組織過形成は良性疾患とされているが咯血や多発結節を呈することは稀であるため、悪性疾患、特に粘膜関連リンパ組織リンパ腫との鑑別が問題となった。貴重な症例と考え文献的考察を加えて報告する。

キーワード：結節性リンパ組織過形成、粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫、咯血、多発肺結節

Nodular lymphoid hyperplasia (NLH), Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, Hemoptysis, Multiple lung nodules

緒 言

近年の免疫組織学的、分子生物学的解析手法の進歩により肺リンパ増殖性疾患と診断される例が増加している。結節性リンパ組織過形成 (nodular lymphoid hyperplasia: NLH) は非常に稀な良性・限局性のリンパ増殖性疾患である¹⁾が、成因や経過は不明な点が多く治療法も確立していない。今回咯血を主訴に受診し、多発肺結節を認め、胸腔鏡下肺生検によりNLHと診断した症例を経験した。悪性疾患との鑑別が重要となった稀な症例であり報告する。

症 例

患者：56歳，女性。

主訴：咯血。

既往歴：腎盂腎炎，上室性期外収縮，分類不能膠原病。

家族歴：膠原病の家族歴はなし。

内服薬：ベラパミル (verapamil)。

生活歴：喫煙歴；なし，職業；カメラマン，粉塵曝露歴；なし。

現病歴：20XX-11年，倦怠感と手指関節痛，朝のこ

わばりを認めたため前医を受診。抗セントロメア抗体陽性と軽度の炎症反応上昇を認めたが、手指や胸部の画像検査、皮膚生検で特異的な所見は認めず、分類不能膠原病と診断された。少量のプレドニゾン (prednisolone) とメトトレキサート (methotrexate) やサラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine) を併用した治療を受けたが改善せず、20XX-4年に通院・治療を自己中断した。20XX年6月16日、20mL程度の咯血を5~6回生じ、当院を受診した。CTで両肺に多発する結節影を認めた。止血剤の内服により咯血は停止したが、精査目的に同年7月3日に入院となった。

入院時現症：身長161.0cm，体重45.4kg，体温36.2℃，脈拍数82回/min，血圧134/76mmHg，呼吸数16回/min，経皮的動脈血酸素飽和度98%（室内気）。胸部；肺雑音・心雑音なし。皮疹・浮腫は認めなかった。

入院時血液検査所見（表1）：血清学的検査では抗核抗体，抗RNP抗体，抗セントロメア抗体，IgG，IgG4，sIL-2Rの上昇を認めた。

入院時画像所見（図1A~E）：CTでは両肺に径10mm前後の多発結節影を認めた。結節影は一部内部にair bronchogramを伴い、胸膜に接するものも認めた。左上葉の結節影周囲には出血を示唆するすりガラス陰影を認めた。縦隔・肺門部リンパ節の有意な腫大は認めなかった。

臨床経過：初診時以降は咯血せず経過した。転移性肺腫瘍や悪性リンパ腫，肺真菌症などを疑い，同年7月4日に気管支鏡検査を施行した。内腔観察では血痰は認めず，右B'bで気管支洗浄を施行，培養では有意菌を認めなかった。経気管支肺生検の病理組織では血腫を主とし

連絡先：福谷 衣里子

〒457-8510 愛知県名古屋市中区三條1-1-10

^a 独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院呼吸器内科

^b トヨタ記念病院呼吸器内科

^c 独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院呼吸器外科

* 現所属：名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科

(E-mail: fukueri113.bingu@gmail.com)

(Received 16 May 2019/Accepted 7 Aug 2019)

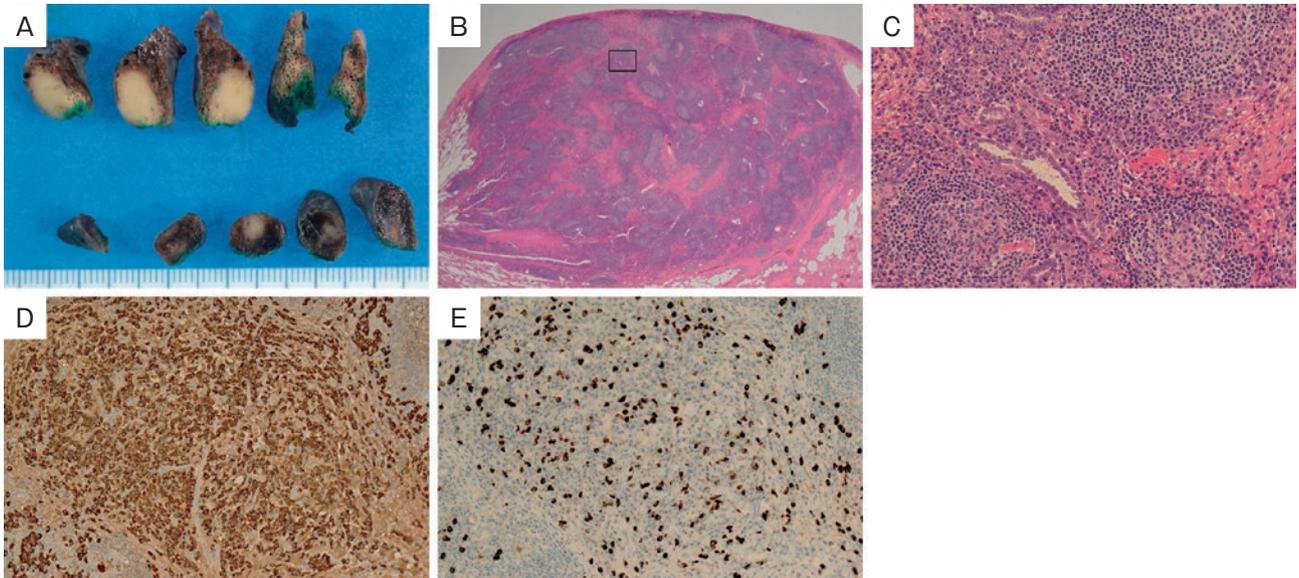


図2 右下葉S⁸、S⁹より胸腔鏡下肺生検を行った病理学的所見。(A)肉眼像ではS⁸に径10mm、S⁹に径5mmの境界明瞭な腫瘍を認めた。(B)弱拡大(20倍)。小型のリンパ球が胚中心を伴う濾胞を形成して集簇していた。図の□はCを示す。(C)強拡大(200倍)。リンパ球の異型や上皮内進展は明らかでなく、背景に好酸性物質を伴う線維化を認める。(D)IgG免疫染色(200倍)。(E)IgG4免疫染色(200倍)。IgG4陽性形質細胞は100個/HPF、IgG4/IgG陽性細胞比は20~30%程度であった。閉塞性血管炎や好酸球浸潤の所見は認めなかった。

した。膠原病の可能性についても検索した。軽度の眼球乾燥感、手指の関節痛・こわばりを認めたため、唾液腺シンチグラフィやSchirmer試験などを行ったが、シェーグレン症候群を含む各種膠原病の診断基準は満たさなかった。初診時から6ヶ月以上経過しているが、咯血の再燃や結節影の変化は認めていない。

考 察

NLHは非常に稀な良性・限局性のリンパ増殖性疾患であり、1983年にKradinらにより初めて定義された¹⁾。それ以前にSaltzsteinはリンパ球の結節性増殖を認める良性の肺病変をpseudolymphomaとして定義し²⁾、NLHはその同意語とされていた。しかし後に、pseudolymphomaと報告された症例の多くが粘膜関連リンパ組織(mucosa-associated lymphoid tissue: MALT)リンパ腫であったことが判明し、NLHの存在自体も疑問視されるようになった。その後、AbbondanzoらによるNLHの14例のレビューで免疫組織化学的解析や遺伝子学的解析により臨床的特徴や診断の指標が明らかになり³⁾、疾患の存在が確立されるようになった。

Miyoshiらの22例の報告によると⁴⁾、NLH発症の平均年齢は59歳(19~80歳)でやや女性に多く、約60%が無症状であった。有症状の患者では咳、痰、息切れ、胸痛等がみられ、咯血は1例のみであった⁵⁾。22例中8例が複数病変であった⁴⁾。結節影は胸膜直下や気管周囲に多く、

内部にair bronchogramを認める例が多い⁶⁾⁷⁾。

組織学的な特徴としてはB細胞とT細胞、形質細胞が混在してmantle zoneの目立つ多数の濾胞を形成し、さまざまな程度の線維化を認める。MALTリンパ腫でみられるlymphoepithelial lesionはNLHでは通常みられないとされる³⁾⁷⁾が、他の反応性病変と同様に認めるとの報告もある⁶⁾。免疫組織学的にはB細胞とT細胞が混在する反応性のパターンを示し、免疫グロブリン鎖はポリクローナルな増殖を認める。遺伝子解析では免疫グロブリンH鎖の再構成は認めない⁶⁾⁸⁾。

NLHの鑑別疾患として原発性肺癌、転移性肺腫瘍、MALTリンパ腫、アミロイドーシス、IgG4関連肺疾患が挙げられる。特にMALTリンパ腫は発症年齢や症状、画像所見が重複する点が多く、NLHと比べて頻度も高いため鑑別が重要である。病理組織所見では両疾患ともに胚中心を伴う反応性の濾胞形成を認めるが、MALTリンパ腫ではlymphoepithelial lesion像の存在や、気管支壁や胸膜への浸潤を認めることが多い点がNLHとの鑑別点となる⁶⁾。しかし病理組織所見だけでは鑑別が難しいことも多く、light chain restrictionや遺伝子可変領域の再構成の有無の評価が重要である。

また、IgG4関連肺疾患も稀に多発肺結節を呈することがあり、病理組織所見でNLHと同様にポリクローナルなリンパ球の増殖を認めるため鑑別が重要である。IgG4関連肺疾患ではIgG4陽性形質細胞数が10個/HPF以上で

IgG4/IgG陽性細胞比が40%以上みられ、好酸球浸潤や閉塞性血管炎の所見を認める。NLHでもIgG4陽性細胞の増加を認めることがあるが、好酸球浸潤や閉塞性血管炎はみられない⁹⁾。

本症例では3点の特徴的な所見を認めた。1点目は咯血を認めた点である。NLHは無症状のことが多く、咯血は過去に1例のみで、空洞を伴う症例であった⁵⁾。MALTリンパ腫ではしばしば咯血を認める¹⁰⁾。気管支への浸潤はMALTリンパ腫では認めるが、NLHでは一般的に認めず、この点が咯血の頻度の差につながっている可能性がある。本症例の病理組織では、気管支への浸潤は認めなかったが、咯血を生じた病変とは異なる部位から得られた組織であった。

2点目は自己抗体の上昇に加え、膠原病に関連する症状を伴っていた点である。肺のリンパ増殖性疾患は自己免疫疾患に合併することがあり、シェーグレン症候群ではリンパ球性間質性肺炎を発症することが知られている⁶⁾。NLHもシェーグレン症候群に合併した報告が1例あり¹¹⁾、自己免疫疾患との関連も示唆される。本症例では膠原病の診断には至らなかったが、今後も膠原病症状の発現に注意が必要である。NLHの成因は不明であるが自己免疫疾患による慢性的な炎症や免疫調節不全などが関与している可能性がある。今後の症例蓄積により病態解明が進むことが期待される。

3点目は、両側の多発肺結節を示した点である。過去の報告例は多くが単発例で外科的切除を受けており、Abbondanzoらの報告³⁾以降では再発例や死亡例は認めない。NLHは良性疾患とされるがその経過は不明な点が多い。多発例では画像経過観察が選択されることが多いが、経過観察中に自然消退した報告もみられ⁴⁾¹²⁾、増大傾向を示したという報告もある¹³⁾。本症例ではアプローチのしやすさから、出血を生じた病変とは異なる部位で生検を行いNLHと診断した。他病変との均質性が確認できていない点が本報告の限界と考える。NLHが悪性リンパ腫へ形質転換する可能性も示唆されており¹⁴⁾、同じリンパ増殖性疾患であるリンパ球性間質性肺炎では経過観察中にMALTリンパ腫が発生した報告も認める¹⁵⁾。本症例でも慎重に経過観察を行い、結節の増大時には再生検を考慮する必要がある。

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) Kradin RL, et al. Benign lymphoid disorders of the lung, with a theory regarding their development. *Hum Pathol* 1983; 14: 857-67.
- 2) Saltzstein SL. Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: classification, therapy, and prognosis. *Cancer* 1963; 16: 928-55.
- 3) Abbondanzo SL, et al. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: a clinicopathologic study of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 587-97.
- 4) Miyoshi S, et al. A case of pulmonary nodular lymphoid hyperplasia with a resected cavity, followed by spontaneous regression of the remaining lesions. *Intern Med* 2010; 49: 1617-21.
- 5) Yilmaz U, et al. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: the role of positron emission tomography in diagnosis. *Tuberk Toraks* 2009; 57: 417-21.
- 6) Sirajuddin A, et al. Primary pulmonary lymphoid lesions: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2016; 36: 53-70.
- 7) Koss MN. Malignant and benign lymphoid lesions of the lung. *Ann Diagn Pathol* 2004; 8: 167-87.
- 8) 富地信和, 他. 肺リンパ増殖性疾患の病理と病態. *病理と臨* 2006; 24: 928-38.
- 9) Yell M, et al. Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143: 1149-53.
- 10) Qiao Y, et al. Retrospective analysis of 75 patients with pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in China. *Int J Gerontol* 2015; 9: 178-9.
- 11) Song MK, et al. Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia associated with Sjögren's syndrome. *Korean J Intern Med* 2007; 22: 192-6.
- 12) Kajiwarra S, et al. Multifocal nodular lymphoid hyperplasia of the lung. *J Thorac Imaging* 2005; 20: 239-41.
- 13) Travis WD, et al. Non-neoplastic pulmonary lymphoid lesions. *Thorax* 2001; 56: 964-71.
- 14) Glickstein M, et al. Nonlymphomatous lymphoid disorders of the lung. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 147: 227-37.
- 15) Park KH, et al. A case of pulmonary MALT lymphoma arising from lymphocytic interstitial pneumonitis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2012; 73: 115-21.

Abstract**A case of nodular lymphoid hyperplasia of the lung with multiple nodules and hemoptysis**

Eriko Fukutani^{a,*}, Shuichi Asano^a, Sayaka Kato^a,
Kazushi Noda^b, Yoshio Ryuge^a and Norihisa Ohata^c

^aDepartment of Respiratory Medicine, Japan Community Health Care Organization Chukyo Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, TOYOTA Memorial Hospital

^cDepartment of Thoracic Surgery, Japan Community Health Care Organization Chukyo Hospital

* Present address: Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Hospital

Nodular lymphoid hyperplasia (NLH) of the lung is a benign lymphoproliferative disease, many aspects of which are still unknown. Here we report a rare case of NLH with hemoptysis and multiple lung nodules. A 56-year-old female presented with a complaint of abrupt hemoptysis. The patient had a treatment history of unclassified collagen disease. Chest computed tomography (CT) scan revealed multiple nodules in bilateral lung fields. NLH was confirmed from a biopsy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). Differentiation from malignant disease, especially mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, was required since NLH is rarely associated with hemoptysis and multiple lung nodules. The patient showed no further progression of NLH and thus no treatment was required. This rare case of NLH is here explained and discussed further. The possibility of an association between NLH and collagen disease is also discussed.