

●症 例

無症状で経過した肺リンパ腫様肉芽腫症の1例

堀 好寿^a 黒川 允^a 吉嶺 文俊^a
大橋 和政^b 伊藤 竜^b 高田 俊範^b

要旨：症例は66歳女性。4年前の検診で、胸部X線異常を指摘された。胸部CTで多発浸潤影と小葉間隔壁の肥厚、また高ガンマグロブリン血症が認められた。経過中に自覚症状は全くなかったが、肺病変は徐々に増悪した。気管支肺胞洗浄では、69%を占める形質細胞がみられた。外科的肺生検で、濾胞様構造を伴うリンパ球の増殖、肺胞構築の破壊と血管壁へのリンパ球浸潤、免疫染色で濾胞間にEBER-1陽性のリンパ球を散見し、リンパ腫様肉芽腫症と診断した。診断後、無治療で約1年間経過観察をしているが、原疾患の増悪はみられない。

キーワード：肺リンパ腫様肉芽腫症、高ガンマグロブリン血症、Epstein-Barrウイルス

Pulmonary lymphomatoid granulomatosis, Hypergammaglobulinemia, Epstein-Barr virus (EBV)

緒 言

リンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis : LYG) は、Epstein-Barrウイルス (EBV) 感染を契機とするB細胞性リンパ増殖性疾患である¹⁾。LYGは、ほとんどの症例に咳嗽や発熱などの非特異的な自覚症状がある²⁾。今回我々は、自覚症状が全くなく、胸部X線異常と高ガンマグロブリン血症で発見され、外科的肺生検で診断されたLYGの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：66歳，女性。

主訴：検診にて胸部異常影を指摘。

既往歴：逆流性食道炎。

内服薬：なし。

喫煙歴・飲酒歴：なし。

現病歴：20XX年の検診で胸部X線異常影を指摘されたため、新潟県立十日町病院を受診した。受診時、呼吸器症状や全身症状は全くなかった。胸部単純X線写真では、両中下肺野にすりガラス影と小結節影を (Fig. 1A)、胸部CTで多発浸潤影と小葉間隔壁の肥厚を認めた (Fig.

2A)。呼吸器症状はなかったが、慢性気管支炎疑いとして経過観察された。20XX+3年の検診で貧血を指摘されたため、当院非常勤血液内科医師を受診し、一時的に鉄剤を内服していた。また、高ガンマグロブリン血症 (IgG 4,266 mg/dL, IgA 667 mg/dL, IgM 332 mg/dL) を指摘されたが、症状がないため経過観察となった。20XX+4年3月、胸部単純X線写真で多発粒状影の増大 (Fig. 1B) と、胸部CTで多発浸潤影と小葉間隔壁の肥厚の明瞭化が認められた (Fig. 2B)。右B⁵からの気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF, 回収率87/150mL) では、総細胞数 1.6×10^5 /mL、細胞分画でリンパ球27.1%、形質細胞69%と異常所見が認められたため、精査のため魚沼基幹病院呼吸器・感染症内科に紹介した。

初診時身体所見：身長146.6cm、体重50.0kg。血圧147/78mmHg、心拍数81回/分、体温36.6℃。結膜に貧血・黄疸なし、表在リンパ節を触知せず、心雑音・肺雑音を聴取せず、腹部全体に圧痛なし、神経学的異常所見なし、筋力低下なし、明らかな皮疹を認めなかった。また、検査所見では、軽度の貧血と血清総蛋白の上昇、高ガンマグロブリン血症、sIL-2R、KL-6の上昇を認めた (Table 1)。

組織学的所見：組織学的診断を確定するため、右S³と中葉から胸腔鏡下肺生検を行った。弱拡大では、肺実質内から胸膜下に肺胞構築を破壊するリンパ球の増殖所見がみられた。増殖しているリンパ球は、CD3陽性細胞においてCD4とCD8の偏りはみられず、CD20陽性細胞にも腫瘍性の所見は明らかではなかった。リンパ球の増殖はびまん性でなく、濾胞様構造を伴っていた (Fig. 3A)。

連絡先：堀 好寿

〒948-0065 新潟県十日町市高田町3-32-9

^a新潟県立十日町病院呼吸器内科

^b魚沼基幹病院呼吸器・感染症内科

(E-mail: yoshi.414.nao@gmail.com)

(Received 14 Apr 2020/Accepted 16 Jun 2020)

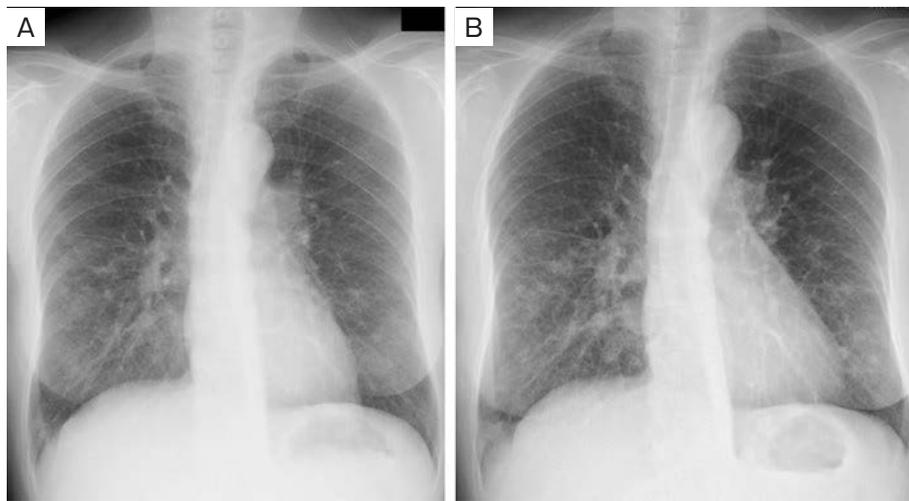


Fig. 1 Chest X-ray findings. (A) At the first visit to our hospital four years earlier, chest X-ray showed ground-glass opacities and nodular shadows in both middle and lower lung fields. (B) Multiple nodular shadows had exacerbated before the time of consultation at Uonuma Kikan Hospital.

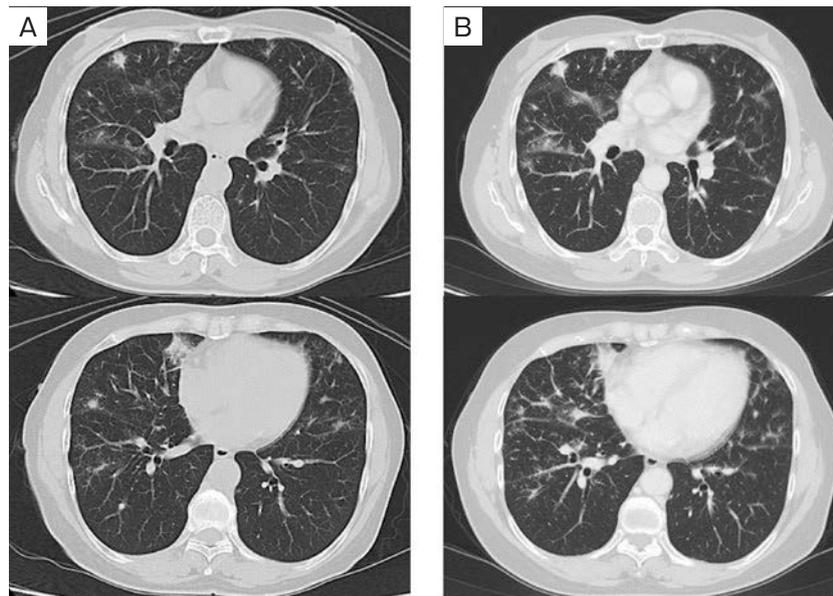


Fig. 2 Chest CT findings. (A) At the first visit to our hospital four years earlier, chest CT showed multiple infiltrative opacities and thickening of the interlobular septum. (B) Multiple infiltrative opacities and thickening of the interlobular septum had progressed before the time of consultation at Uonuma Kikan Hospital. No hilar or mediastinal lymphadenopathy was observed.

また、肺胞構築の破壊とともに血管壁へのリンパ球浸潤も認め、いわゆる“多発血管炎”の所見であった (Fig. 3B). Epstein-Barr virus-encoded RNA (EBER)-1 *in situ* hybridization (ISH) を行うと、濾胞間に EBER-1 陽性のリンパ球を散見した (Fig. 3C). 多彩なリンパ球増殖と血管炎の所見と併せて、LYG Grade 1 と診断した。肺生検後に実施した各種 EBV 抗体検査では、既感染のパターンが確認された。

臨床症状がないこと、画像の進行が緩徐であることから、診断後約1年間無治療にて経過観察を継続している。

考 察

我々は、胸部X線異常と高ガンマグロブリン血症で発見され、外科的肺生検で診断されたLYGの1例を経験した。呼吸器症状や全身症状が全くみられなかったため、本疾患を疑うまでに4年を要した。病理組織検査と免疫

Table 1 Laboratory findings before surgical lung biopsy

Hematology		Serology	
WBC	5,800/ μ L	CRP	1.8mg/dL
Neu	49.3 %	KL-6	614U/mL
Lym	43.5 %	IgG	4,127mg/dL
Mon	6.6 %	IgA	626mg/dL
Eos	0.3 %	IgM	347mg/dL
Bas	0.3 %	CH ₅₀	49U/mL
RBC	402 \times 10 ⁴ / μ L	sIL-2R	711U/mL
Hb	10.7g/dL	ANA	\times 40
Ht	35.1 %	MPO-ANCA	(-)
Plt	31.7 \times 10 ⁴ / μ L	PR3-ANCA	(-)
Biochemistry		EBV-EA-IgG	\times 80
TP	9.6g/dL	EBV-EBNA	\times 160
Alb	3.3g/dL	EBV-VCA-IgG	\times 5,120
CK	51U/L	Urinalysis	
AST	14U/L	Protein	(-)
ALT	11U/L	Glucose	(-)
LDH	118U/L	Occult blood	(-)
ALP	309U/L	Urine sediment	
γ -GTP	11U/L	RBC	1-4/HPF
ChE	293U/L	WBC	<1/HPF
UA	5.4mg/dL		
BUN	16.7mg/dL		
Cre	0.6mg/dL		
Na	139mmol/L		
K	4.4mmol/L		
Cl	102mmol/L		
Ca	9.2mg/dL		
IP	3.5mg/dL		

EBV: Epstein-Barr virus, EA: early antigen, EBNA: EBV nuclear antigen, VCA: virus capsid antigen.

染色により、LYGと診断された。

LYGは、1972年にLiebowらによって初めて提唱された疾患概念であり³⁾、リンパ球や組織球などの多彩な細胞が血管中心性かつ血管破壊性に浸潤することが特徴とされている。本疾患の中心となる病態は、EBV感染を契機に発症したB細胞性リンパ増殖性疾患と考えられている¹⁾。LYGは、30～50歳の男性に多い。自覚症状は咳嗽(60%)、発熱(60%)、発疹・結節(40%)など非特異的で、全体のわずか3%が無症状で経過する²⁾。しかし、この報告は胸部HRCTや免疫染色が確立される前のものであるため、症状と陰影の程度、後述するGradeとの関連は明らかでない。

本疾患はB細胞性リンパ増殖性疾患であることから、非特異的な高ガンマグロブリン血症がみられることがある。Katzensteinらは、測定した32例中15例でIgGあるいはIgMの増加がみられたと報告している²⁾。またSordilloらによれば、6例のうち1例にIgG、IgA、IgMの高値、3例はIgMのみ高値、このうちの1例ではIgM κ 型のM蛋

白が見いだされた⁴⁾。本症例では、M蛋白はみられなかったが、IgG、IgA、IgMの高値があり、B細胞性リンパ増殖性疾患の存在が疑われた。

LYGは、しばしば皮膚(20～50%)、腎臓(15～32%)、神経系(20～38%)、および肝臓(12～19%)などへの浸潤も認めるが、主な罹患臓器は肺である¹⁾²⁾⁵⁾。本疾患のようなびまん性肺疾患では、BALF所見が鑑別診断の一助となる⁶⁾。特に、LYGのようなリンパ増殖性疾患ではリンパ球分画が増加(15%以上)するといわれている。たとえ無症状であっても、血液検査と画像所見から肺のリンパ増殖性疾患が疑われれば、BALF所見から診断に迫ることが可能となる。

LYGは、EBV陽性細胞数、組織形態および壊死の程度といった組織学的観点から、Grade 1～3に分類される¹⁾⁷⁾⁸⁾。無症状のLYGは予後が良い可能性があるが、Gradeとの関連を含め検索できた範囲でデータがない。一方、異型細胞の多いGrade 2, 3の症例は予後不良であるといわれている²⁾⁷⁾。

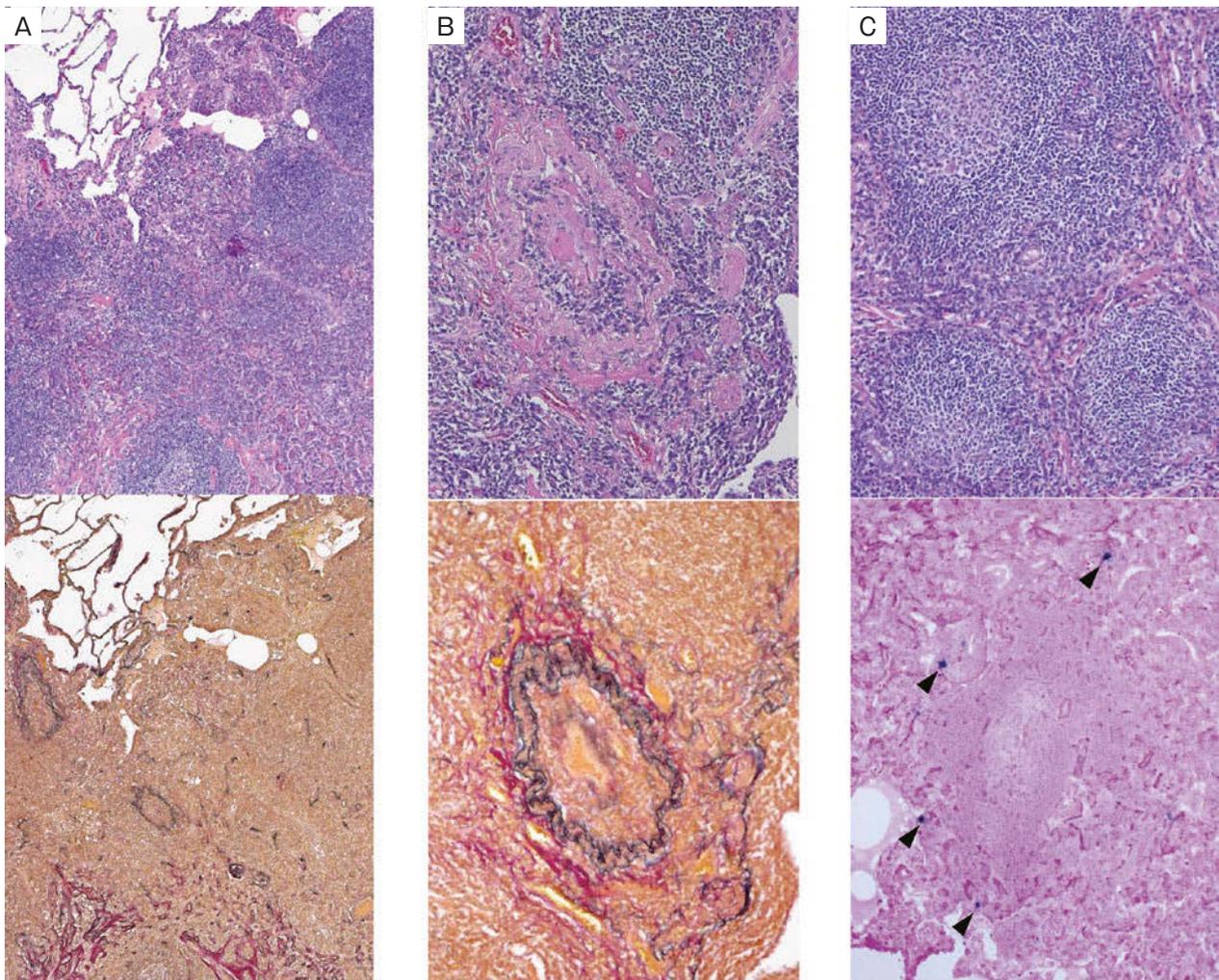


Fig. 3 Histological findings from surgical lung biopsy specimens. (A) Lymphocyte proliferation with alveolar architecture destruction is observed but no necrosis. Lymphocyte proliferation is focal, involving follicle-like structures. Upper, hematoxylin-eosin (HE) staining, $\times 5$; lower, Elastica van Gieson (EVG) staining, $\times 5$. (B) Destruction of alveolar architecture, as well as lymphocyte infiltration into the vessel wall, are shown, which could be regarded as polyangiitis. Upper, HE staining, $\times 10$; lower, EVG staining, $\times 10$. (C) Some EBER-1 positive lymphocytes (arrowheads) spotted in the lymphocytes between the follicles are found as well as various findings of lymphocyte proliferation and polyangiitis, leading to the diagnosis of lymphomatoid granulomatosis, Grade 1. Upper, HE staining, $\times 5$; lower, EBER-1 *in situ* hybridization, $\times 10$. EBER: Epstein-Barr virus-encoded small RNAs.

LYGの治療方針は、症例の免疫抑制状態（免疫抑制によりEBVが活性化する例があるため）、症状の有無と程度、肺外病変の程度、および病理学的Gradeによって決定される。無症状で低Gradeであれば、経過観察が基本となる。これに対して、肺外病変の目立つ例やGrade 3症例ではびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫に準じた治療が考慮される。本症例は、病理所見がGrade 1であること、無症状であること、画像の進行も緩徐であることから、無治療で経過観察をしている。

LYGの鑑別疾患として、サルコイドーシス、真菌感染症、リンパ球性間質性肺炎、IgG4関連疾患、多発血管炎性肉芽腫症、多中心性キャッスルマン病、EBV関連びま

ん性大細胞型B細胞性リンパ腫などが挙げられる。これらは、病理所見と免疫染色、*in situ* hybridizationで鑑別できる。画像所見と検査成績からこれらの疾患を疑うことが、診断の第一歩となる。

本論文の要旨は、第84回日本呼吸器学会北陸地方会（2019年11月、富山）において発表した。

謝辞：診断にご協力いただいた魚沼基幹病院血液内科の関義信先生、病理診断科の長谷川 剛先生に深謝申し上げます。

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) Pittaluga S, et al. Lymphomatoid granulomatosis. In: Swerdlow SH, et al, ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC. 2017; 312.
- 2) Katzenstein AL, et al. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979; 43: 360-73.
- 3) Liebow AA, et al. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972; 3: 457-558.
- 4) Sordillo PP, et al. Lymphomatoid granulomatosis: an analysis of clinical and immunologic characteristics. *Cancer* 1982; 49: 2070-6.
- 5) Song JY, et al. Lymphomatoid granulomatosis — a single institute experience: pathologic findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 141-56.
- 6) Meyer KC, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1004-14.
- 7) Jaffe ES, et al. Lymphomatoid granulomatosis: pathogenesis, pathology and clinical implications. *Cancer Surv* 1997; 30: 233-48.
- 8) Colby TV. Current histological diagnosis of lymphomatoid granulomatosis. *Mod Pathol* 2012; 25 (Suppl 1): S39-42.

Abstract

A case of asymptomatic pulmonary lymphomatoid granulomatosis

Yoshihisa Hori^a, Makoto Kurokawa^a, Fumitoshi Yoshimine^a
Kazumasa Ohashi^b, Ryu Ito^b and Toshinori Takada^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Niigata Prefectural Tokamachi Hospital

^b Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Uonuma Kikan Hospital

A 66-year-old woman visited us with a chest X-ray abnormality at a medical checkup four years ago. Chest CT demonstrated multiple infiltrates and thickened interlobular walls. She also had hypergammaglobulinemia. Although she experienced no subjective symptoms, her lung lesions gradually worsened. In bronchoalveolar lavage, plasma cells accounted for 69% of the total cells. On surgical lung biopsy, a proliferation of lymphocytes with follicle-like structures, disruption of alveolar architecture, and lymphocyte infiltration into the vessel wall were observed. We also spotted EBER-1 positive lymphocytes between the follicles by immunostaining, which led to her diagnosis of pulmonary lymphomatoid granulomatosis. The patient has shown no exacerbation for about one year after diagnosis without specific treatment.