

●症 例

外科的肺生検でも診断が困難であったEBV陽性びまん性 大細胞型B細胞リンパ腫の1剖検症例

袴田真理子^a 林 正周^a 朝川 勝明^a
渡邊 伸^a 石川 大輔^b 菊地 利明^a

要旨：症例は74歳男性。発熱と咳嗽を契機に胸部異常影を指摘された。胸部CTで両側多発結節影，すりガラス影を認め，外科的肺生検を施行したが，確定診断に至らなかった。ステロイドパルス療法によりすりガラス影と結節影は改善したが，ステロイドの漸減に伴い呼吸不全が進行し死亡した。剖検で両下葉に多発腫瘤とEpstein-Barr virus (EBV) 陽性の異型細胞を認め，EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断した。ステロイドの漸減に伴い多発腫瘤影を呈する際は，リンパ増殖性疾患の可能性に注意する必要がある。
キーワード：EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫，外科的肺生検，多発腫瘤影

Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma (EBV-positive DLBCL),
Surgical lung biopsy (SLB), Multiple tumor shadows

緒 言

EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) は，高齢者においては特に予後が悪く，5年生存率が30%以下と報告されている。臨床像は，半数の症例で悪性リンパ腫のB症状といわれる三徴 (発熱，盗汗，体重減少) のいずれかがみられ，リンパ節外病変が多いという特徴を持ち，肺病変を伴うことも稀ではないとされている。今回我々は，外科的肺生検 (surgical lung biopsy: SLB) でも診断が困難であり，ステロイドの漸減とともに多発腫瘤影を認めるようになったEBV陽性DLBCLの1剖検症例を経験したので報告する。

症 例

患者：74歳，男性。
主訴：発熱，咳嗽。
既往歴：特記事項はない。
生活歴：喫煙歴20本/日×40年，粉塵吸入歴はない。
現病歴：20XX-2年の健診で胸部異常影は指摘されな

かった。20XX年2月感冒症状を主訴に近医を受診し，胸部異常影を指摘され，A病院に入院した。胸部CT (Fig. 1a) で両側多発結節影，両側下葉にすりガラス影と多発結節影を認めた。経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) が施行されたが，非特異的な肉芽組織のみで確定診断には至らなかった。転院5日前より呼吸不全が進行し，当院へ転院搬送された。

転院時身体所見：身長170cm，体重55.7kg，BMI 19.3kg/m²，体温36.7℃，血圧113/71mmHg，脈拍99回/分・整，呼吸数25回/分，SpO₂ 91% (10L/分酸素吸入下)。意識清明。心雑音はなく，両肺にfine cracklesを聴取した。皮膚所見に異常はなく，表在リンパ節は触知しない。

転院時検査所見 (Table 1)：血液検査ではLDH 384 U/L，KL-6 2,783 U/mL，SP-D 442 ng/mLと上昇し，sIL-2R 11,199 U/mLは著明な高値であった。

画像所見：前医 (A病院) 入院時の胸部単純X線撮影では両側多発結節影と両側下肺野にびまん性のすりガラス影を認めた。転院5日前に前医で撮影された胸部CT (Fig. 1a) では両側下葉優位にすりガラス影，多発結節影を認めた。牽引性気管支拡張や縦隔リンパ節腫大，胸水貯留は認めなかった。

転院後経過：転院後，集中治療室に入室し呼吸不全に対して気管内挿管，人工呼吸管理を開始した。当院転院時の胸部CTでは両側胸水，腹水，心嚢水を認めた。第2病日に，左B⁵より気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) を施行した。BAL液では，リンパ球分画とCD4/CD8比の上昇を認めた (Table 1)。左肺下葉S⁶

連絡先：林 正周
〒950-8510 新潟県新潟市中央区旭町通1番町757
^a新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科
^b新潟県立新発田病院呼吸器内科
(E-mail: mhayashi@pk9.so-net.ne.jp)
(Received 14 May 2020/Accepted 17 Aug 2020)

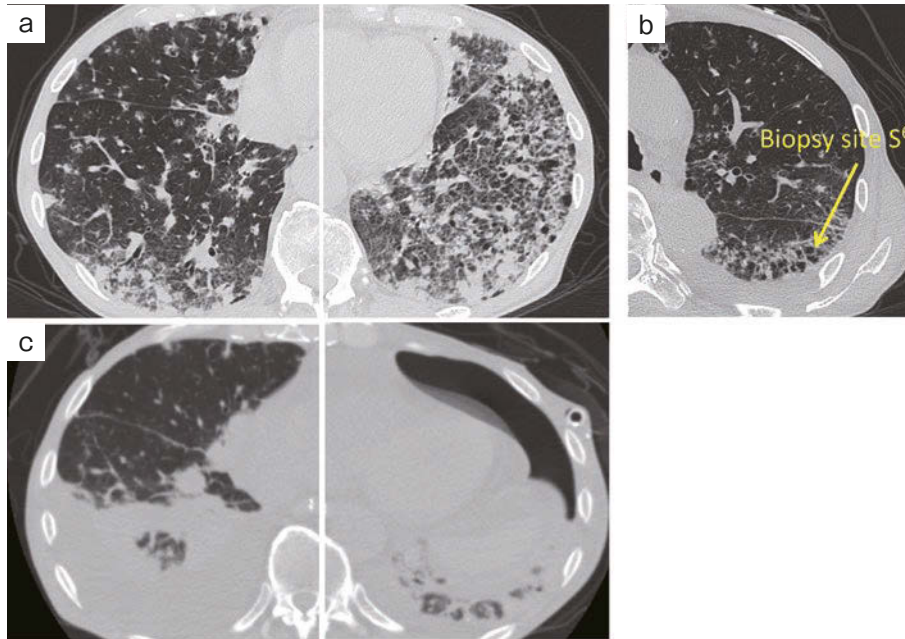


Fig. 1 Chest computed tomography (CT) scan findings. (a) At a previous hospital. A ground-glass appearance and multiple nodules in the bilateral lower lung fields. (b) At our hospital. The site of the left S⁶ surgical lung biopsy (yellow arrow), and (c) bilateral pleural effusions after tapering corticosteroid treatment. Persistent left-sided pneumothorax occurred after video-assisted thoracoscopic surgery.

(Fig. 1b) からビデオ下胸腔鏡手術 (video-assisted thoracic surgery : VATS) 下でSLBを施行した。診断未確定ながら肺陰影の増強と重度の呼吸不全のため、SLB直後よりステロイドパルス療法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1,000mg/日] を開始し、感染症の合併も考えメロペネム (meropenem : MEPM) 2.0g/日を併用した。SLB後から胸腔ドレインからの気漏持続があり、肺瘻閉鎖目的で再手術が行われたが、air leakは持続し以後も胸腔ドレナージを要した。SLBの肺病理組織では、小葉中心性肺気腫を背景としながら、一部で類上皮細胞様の分化を示す組織球が気道周囲の肺胞腔内を埋めており、そこにCD3陽性T細胞が主体のリンパ球浸潤も伴っていた。これらの炎症は血管壁にも及んでいたが肉芽腫や壊死性血管炎の像はみられず、浸潤するリンパ球に異型性はなかった。sIL-2R高値から悪性リンパ腫を疑い、肺凍結標本での遺伝子再構成も行ったが陰性であった。非定型のサルコイドーシスも疑われたが、肺以外に病変は認めず、ACE、リゾチームや血清・尿中Caの上昇もなく診断には至らなかった。ステロイド治療開始後、sIL-2Rは低下し、酸素化と陰影の改善を認め、第28病日に人工呼吸器から離脱した。症状の改善を確認できたため、ステロイドを漸減し、プレドニゾロン (prednisolone) 40mg/日に減量した。しかし2週間後には38℃の発熱が再燃し、抗菌薬を変更したが不応性であっ

た。ステロイド漸減後の胸部CT (Fig. 1c) では両側下葉で含気を失っている部分を認めていたが、左気胸や低蛋白血症の遷延で胸水が増加傾向にあったため圧迫性無気肺と判断した。含気の残る部位では既存の結節影・すりガラス影は消退していた。第60病日から汎血球減少が出現し、骨髄生検を施行したがEBV-encoded RNAs *in situ* hybridization (EBER-ISH) は陰性で、異型細胞は指摘されなかった。その後呼吸状態は悪化し、第73病日には人工呼吸器が再装着され、再度ステロイドパルス療法が施行された。ランダム皮膚生検も施行したが血管炎やリンパ腫を示唆する所見は得られなかった。年齢や全身状態を考慮すると、仮に悪性リンパ腫の診断が確定したとしても化学療法の適応はないと血液内科より判断された。呼吸不全の増悪と多臓器不全をきたし第97病日に死亡した。診断が困難であった肺病変の原因究明のため病理解剖を施行した。肉眼所見 (Fig. 2) では、両側肺下葉優位に白色充実性病変の多発を認め、最大のものは直径約13cmに達した。組織学的にCD20、CD79a陽性の異型細胞が充実性に増殖しており、CD10陰性、cyclin D1陰性、EBER-ISH陽性であったことから (Fig. 3)、死因はEBV陽性DLBCLによる呼吸不全と推定された。肺以外の臓器へのリンパ腫細胞浸潤は肝臓、脾臓、腎臓、骨髄を含め認めなかった。

Table 1 Laboratory findings on admission to our hospital

Hematology		Biochemistry		ANA	(-)
WBC	6.520/ μ L	BUN	41 mg/dL	Anti-DNA antibody	1IU/mL
Neutro	86.1 %	Cre	1.32 mg/dL	Anti-SS-A antibody	(-)
Lympho	8.6 %	TP	5.3 g/dL	Anti-SS-B antibody	(-)
Mono	3.4 %	Alb	2.5 g/dL	Anti-Scl-70 antibody	(-)
Eos	1.7 %	AST	114 U/L	Anti-Jo-1 antibody	(-)
Baso	0.2 %	ALT	139 U/L	PR3-ANCA	<1.0 U/mL
RBC	409×10^4 / μ L	LDH	384 U/L	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
Hb	13.2 g/dL	ALP	276 U/L		
Plt	16.4×10^4 / μ L	γ -GTP	24 U/L	Infection	
		CK	36 U/L	β -D-glucan	11.1 pg/mL
Blood gas analysis (10L/min)		Na	135 mmol/L	<i>Aspergillus</i> antigen	(-)
pH	7.49	K	4.5 mmol/L		
PaCO ₂	23.6 Torr	Cl	108 mmol/L	BALF (left-sided B ⁵)	
PaO ₂	58.1 Torr	Ca	8.1 mg/dL	Recovery rate	30 %
HCO ₃ ⁻	17.6 mmol/L			Total cell count	1.5×10^5 /mL
		Serology		Neutro	4.5 %
Urinalysis		CRP	3.41 mg/dL	Lympho	47.0 %
Protein	(1+)	IgG	944 mg/dL	Eos	8.0 %
Glucose	(-)	KL-6	2,783 U/mL	Macrophages	40.5 %
Occult blood	(\pm)	SP-D	442 ng/mL	CD4/CD8	4.7
RBC	<1/HPF	sIL-2R	11,199 U/mL		
WBC	<1/HPF	ACE	17.4 U/L		

BALF: bronchoalveolar lavage fluid.

考 察

2001年のWHO分類において、「免疫不全関連リンパ腫」という項目が新たに設定され¹⁾、先天性免疫不全、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染、臓器移植後、免疫抑制剤の投与など、免疫能が低下した際にEBVの再活性化が起り、B細胞リンパ腫が発生すると考えられていた。しかし、基礎疾患のない高齢者にもEBV陽性のB細胞リンパ腫の症例が確認され、2008年のWHO分類第4版では、加齢に伴う免疫能の低下が病態である「加齢性EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」が新たに追加された²⁾。2017年のWHO分類改訂版では、若年者にも発生し得ることから「加齢性」は削除されている³⁾。EBV陽性DLBCLの臨床像の特徴は、症例には性差がなく、年齢分布は50~92歳 (中央値71歳) と高齢であり、B症状が半数で見られ、リンパ節外臓器への浸潤が多く、節外病変としては皮膚、肺、舌、胃が多い点である⁴⁾。本症例のSLB時の組織像では、組織球主体の細胞浸潤が気管支血管周囲の肺腔を埋めるように分布、その周囲に異型性の乏しいT細胞主体のリンパ球浸潤を認めたが、特異的診断を下すことはできなかった。一方、剖検標本では様変わりして、異型性の明らかなEBV陽性B細胞が広範に浸潤、内部に不規則に分布する壊死も多くみられた。EBV陽性リンパ腫

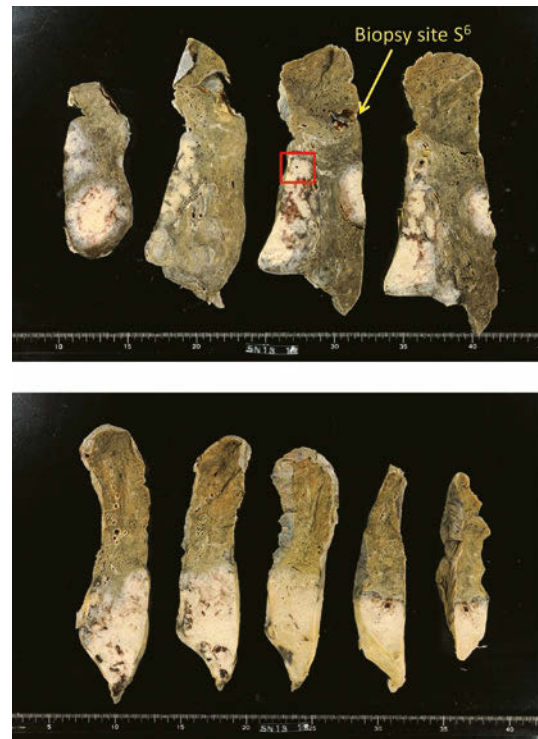


Fig. 2 Macroscopic image of the left lung showing multiple solid white lesions in both lower lung lobes. The major axis diameter of the largest tumor is approximately 13cm. No tumorous lesions are observed at the site of the left S⁶ surgical lung biopsy (yellow arrow). The histopathological area is shown in the red square.

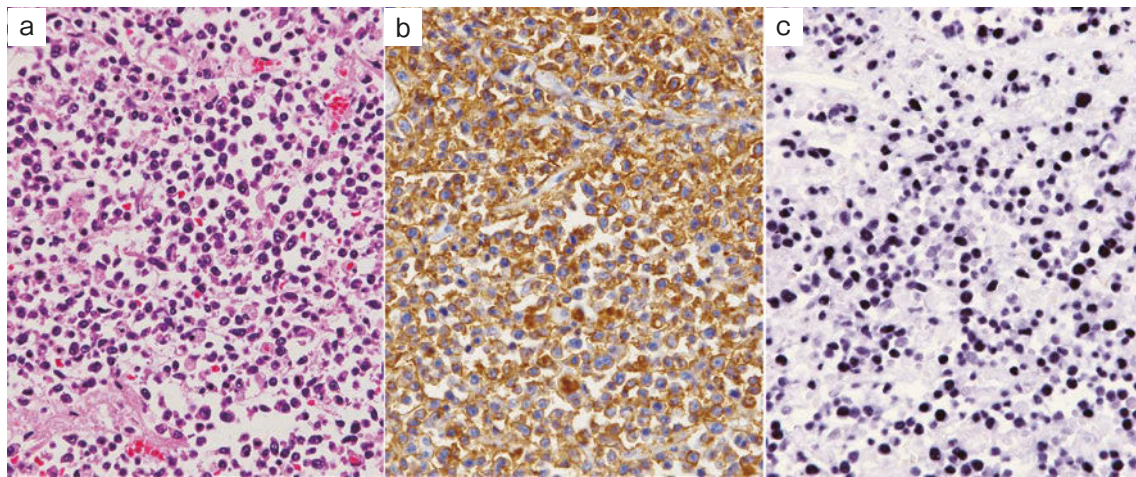


Fig. 3 Histopathological findings of an autopsy specimen showing (a) large atypical lymphoid cells (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$), (b) immunohistochemical examination showing atypical B cells with immunopositivity for CD20 ($\times 40$), and (c) atypical lymphocytes showing immunopositivity for Epstein-Barr virus-encoded RNAs (*in situ* hybridization, $\times 40$).

としてリンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis: LYG) も鑑別に挙げられたが、血管中心性・破壊性の病変分布はなくEBV陽性DLBCLと診断した。剖検標本では、左S⁶の生検部位にリンパ腫病変は認めなかったことから、生検部位は前癌病変の可能性が考えられた。

肺原発悪性リンパ腫の多くが、mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomaであり、DLBCLは比較的少ないと報告されている⁵⁾⁶⁾。肺原発DLBCLの肺病変は、浸潤影や結節影が主体であり、胸水や縦隔リンパ節腫大の頻度はMALTリンパ腫よりも高いと報告されている⁷⁾。びまん性すりガラス影を呈したDLBCL症例も報告されている⁸⁾が、ステロイド漸減に伴いびまん性すりガラス影から多発腫瘤影に移行したEBV陽性DLBCLの報告例は稀である。LYGでは、古田ら⁹⁾によりステロイド漸減に伴いびまん性すりガラス影から多発結節影に移行した症例が報告されている。古田ら⁹⁾の考察と同様に、本症例も病初期は主に反応性のT細胞で占められており、それがびまん性すりガラス影という画像に反映されていたが、その反応性T細胞がステロイド治療により抑制された結果、EBV陽性B細胞が腫瘍性に増殖し典型的な多発腫瘤影を形成した可能性が考えられる。本症例では、悪性リンパ腫を疑いSLBを施行したが、確定診断が得られず、重度の呼吸不全のため複数部位や複数回の生検が困難であった点や、肺以外でのアプローチでも診断できなかった点で生前の診断が困難であった。ステロイドの漸減に伴いびまん性すりガラス影から多発腫瘤影に移行する場合には、リンパ増殖性疾患の可能性を疑い生検を繰り返す必要性が考えられた。

本論文の要旨は、第26回白山カンファレンス(2017年2月、金沢)において発表した。

謝辞：本症例の病理診断にご協力いただきました。当院病理診断科 梅津 哉先生と国保旭中央病院臨床病理科 蛇澤 晶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) Jaffe ES, et al, ed. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2001; 255-72.
- 2) Swerdlow SH, et al, ed. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008; 243-4.
- 3) Swerdlow SH, et al, ed. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. 2017; 291-7.
- 4) Oyama T, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. Clin Cancer Res 2007; 13: 5124-32.
- 5) Cadranel J, et al. Primary pulmonary lymphoma. Eur Respir J 2002; 20: 750-62.
- 6) Tamura A, et al. Primary pulmonary lymphoma: relationship between clinical features and pathologic findings in 24 cases. Jpn J Clin Oncol 1995; 25: 140-52.
- 7) Kim JH, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. Jpn J Clin Oncol 2004; 34: 510-4.

- 8) Ogata-Suetsugu S, et al. A case of diffuse large B-cell lymphoma of the lung demonstrating diffuse ground-glass shadows. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17: 591-4.
- 9) 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.

Abstract

Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma in an elderly patient that was difficult to diagnose using surgical lung biopsy: a case report

Mariko Hakamata^a, Masachika Hayashi^a, Katsuaki Asakawa^a,
Shin Watanabe^a, Daisuke Ishikawa^b and Toshiaki Kikuchi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine and Infectious Diseases,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

^bDepartment of Respiratory Medicine, Niigata Prefectural Shibata Hospital

A 74-year-old man presented to his local physician with fever and cough. Chest radiography revealed bilateral lung shadows, and chest computed tomography revealed multiple nodular shadows and a ground-glass appearance in the bilateral lung fields. Transbronchial biopsy and surgical lung biopsy did not yield a definitive diagnosis. The ground-glass appearance and nodular shadows resolved after the patient received pulse steroid therapy; however, he died of progressive respiratory failure after corticosteroid treatment was tapered.

Autopsy evaluation revealed multiple lung tumors. Immunohistochemical examination revealed positive results for Epstein-Barr virus infection, and he was diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma. Clinicians should consider this condition in patients who develop multiple tumor shadows in the lungs after steroid treatment.