

●画像診断

リンパ腫様肉芽腫症様の画像経過をたどった肺原発リンパ上皮腫様癌の1例

押方智也子^a 釣木澤尚実^a 三井 公彦^b 大森 智子^c 瀧川 政和^c
 角田 裕子^d 粒来 崇博^a 堀田 綾子^e 齋藤 生朗^e 秋山 一男^a

要旨：症例は73歳，女性。発熱，咳嗽，呼吸困難が出現し，CTで両側肺血管壁に隣接する多発結節陰影と右側優位の両側胸水を認めた。多発結節は約2週間後には肺血管壁より内外側に進展する形で増大し，画像からリンパ腫様肉芽腫症を疑い，CT下肺生検を施行した。生検組織には単体の核小体が目立つ大型異型細胞が充実性・シート状に増殖・浸潤し，小血管を取り囲むように，あるいは血管内腔に浸潤している所見が散見されリンパ腫様肉芽腫が疑われたが，異型細胞はCD3陰性，CD20陰性，AE1/AE3陽性，EBER-1陽性であり，リンパ上皮腫様癌と診断した。肺に急速な画像，臨床経過を呈した例はまれであるため報告する。

キーワード：肺原発リンパ上皮腫様癌，リンパ腫様肉芽腫症

Lymphoepithelioma-like carcinoma of lung, Lymphomatoid granulomatosis

緒 言

リンパ上皮腫様癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma: LELC) は鼻咽頭のリンパ上皮に類似した組織像を示す大細胞癌であり，肺癌においては大細胞癌の特殊型に分類されている¹⁾。喀痰細胞診や経気管支肺生検組織により診断されることはまれであり，多くは手術検体によって診断されている。今回，我々はCT下肺生検組織で診断したLELCを経験し，既報と異なり急速な臨床経過を経たため報告する。

症 例

患者：73歳，女性。
 主訴：発熱，呼吸困難。
 既往歴：71歳 脳動脈瘤塞栓術。
 家族歴：特記事項なし。
 喫煙歴：なし，飲酒歴：機会飲酒，粉塵曝露歴：なし，

アレルギー歴：なし。

現病歴：58歳より甲状腺機能亢進症，高血圧症，心房細動にて近医で加療中であった。68歳時，左下肢の感覚障害が出現し，脊椎腫瘍を指摘され経過観察中であった。2010年7月(73歳)，左腰部から下肢にかけての痛みが増強し，8月には左下肢の脱力，歩行障害を認め，9月，国立病院機構相模原病院脳神経外科を受診した。また，同時期より微熱が出現した。2010年11月，脊椎手術目的の入院時，39℃の発熱，咳嗽，呼吸困難があり，胸部X線写真および胸部CTで右側優位の胸水貯留，両側肺野の血管に隣接する多発結節陰影を認め，精査加療目的にアレルギー・呼吸器科に転科した。

現症：身長160cm，体重56kg，意識清明，体温37.9℃，脈拍102/min・不整，血圧110/68mmHg，SpO₂96% (3L/minカニューレ)，体表リンパ節腫脹なし，心音純，右呼吸音減弱，ラ音聴取せず，腹部異常所見なし，皮疹なし，下腿浮腫なし，神経学的に明らかな異常所見なし。

主な検査所見：白血球11,700/μl (Neutro 84.8%，Lymph 7.9%，Mono 5.1%，Eos 2.0%，Baso 0.2%)，異型リンパ球は認めず，Hb 9.2g/dl，血沈82mm/h，CRP 14.81mg/dl，LDH 477IU/L，sIL-2R 1,310U/ml，腫瘍マーカーはProGRP 84.2pg/ml，NSE 17ng/mlと軽度の上昇を認めた。EBVCA-IgG抗体，EBNA抗体は陽性でEpstein-Barr (EB) ウイルス (EBV) の既感染パターンを示したが，自己抗体や活動性感染症を示唆する抗原抗体検査はいずれも陰性であった。

連絡先：釣木澤 尚実
 〒252-0392 神奈川県相模原市南区桜台18-1
^a独立行政法人国立病院機構相模原病院アレルギー・呼吸器科
^b同 脳神経外科
^c同 放射線科
^d同 血液内科
^e同 臨床検査科

(E-mail: n-tsurikisawa@sagamihara.hosp.gr.jp)
 (Received 13 Jan 2012/Accepted 11 Sep 2012)



Fig. 1 Chest X-ray findings. (a) There was no abnormal shadow in the lung, except an increase of cardiothoracic ratio on two months before admission. (b) There were multiple small nodules in the lung fields and pleural effusion in the right lung.

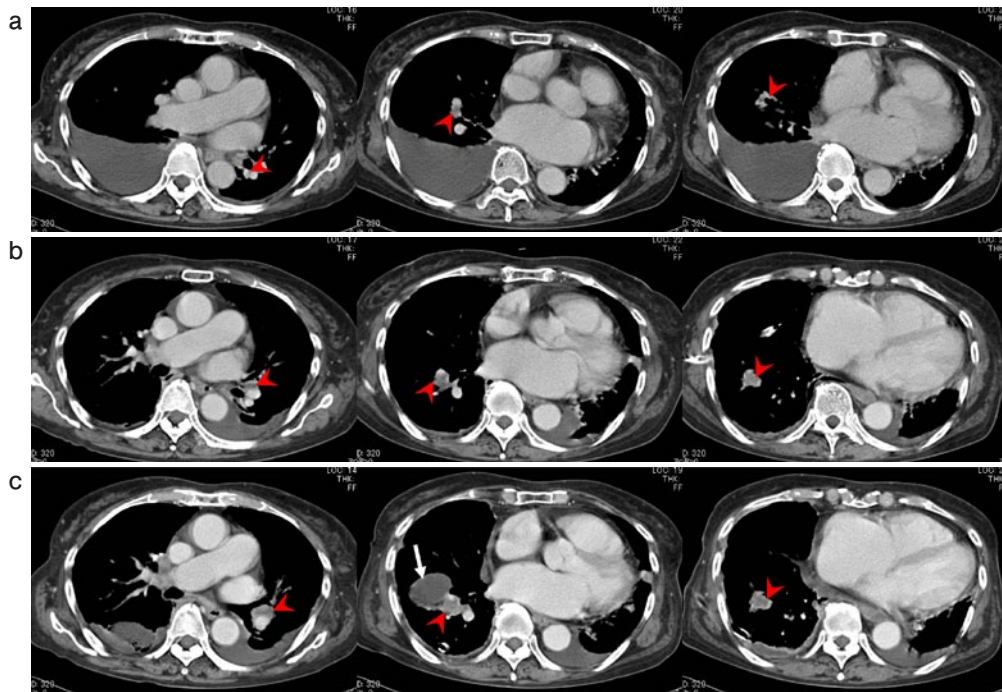


Fig. 2 Computed tomography (CT) findings. (a) A CT was performed on November 12, 2010. It showed small multiple nodules near the pulmonary artery in the bilateral lobes. (b) Another CT was again performed on November 22, 2010. The nodules were larger and irregularly shaped. (c) One was again performed on December 1, 2010. The nodules (red arrowheads) were larger and invasive to the vascular wall. Pleural effusion has increased gradually, and a white arrow shows an interlobar pleural effusion, seen as a round density adjacent to the tumor.

画像所見：胸部 X 線写真では心陰影の拡大（心胸郭比 9 月：60.0%→11 月：62.7%）、右側優位の両側胸水と境界不明瞭な多発浸潤影を認めた（Fig. 1）。Computed tomography（CT）では右側優位の胸水貯留、両側

肺野の血管に隣接する多発結節陰影を認め、約 2 週間の経過で血管周囲の多発陰影は血管壁を取り巻くように血管の内外側に進展し、不整形で造影剤に不均一に濃染される腫瘍陰影として増大した（Fig. 2）。また全身検索の

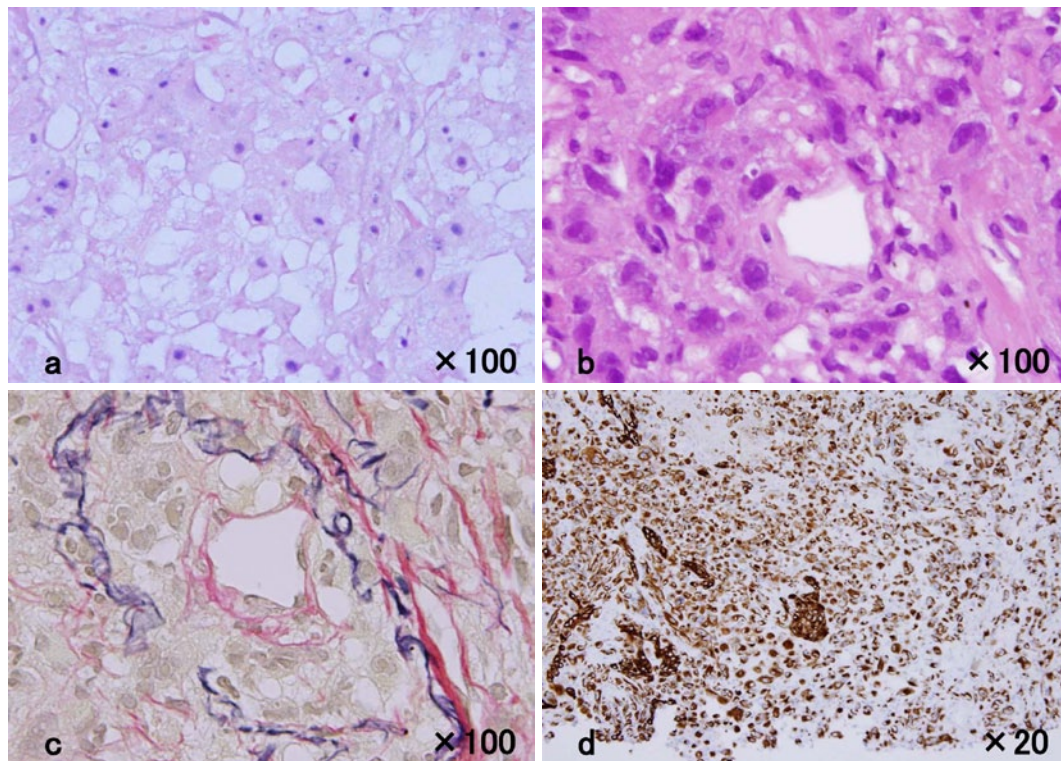


Fig. 3 In microscopic findings of the tumor. (a) An *in situ* hybridization for Epstein-Barr virus genome (EBV-encoded RNA-1) showed positive signals confined to large neoplastic cells. (b) Hematoxylin and eosin stain showed nests of large neoplastic cells with abundant cytoplasm around the pulmonary artery. (c) In Elastica van Gieson-stained histological cross-sections of the tumor, large neoplastic cells were seen in intravascular space. (d) Large neoplastic cells were strongly immunopositive for cytokeratin AE1/AE3.

ために Ga シンチグラフィーを試行したが肺以外に核子の取り込みは認めず、肺の多発腫瘍陰影は他臓器からの転移性病変ではなく肺原発の腫瘍陰影であると診断した。

経過：画像および血液検査所見からリンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis : LYG) を含む悪性リンパ腫、原発性肺癌および癌性胸膜炎が考えられたが、喀痰、胸水細胞診検査では Class II と診断確定に至らず、全身状態不良のため、気管支内視鏡検査や胸腔鏡下肺生検は施行できなかった。sIL-2R が高値であることから、臨床診断として LYG あるいは悪性リンパ腫を疑い CT 下肺生検を施行した。

病理所見：Hematoxylin-eosin (HE) 染色ではリンパ球浸潤を伴った単体の核小体が目立つ大型異型細胞の充実性・シート状増殖・浸潤を認め、大型異型細胞は EBV-encoded RNA-1 (EBER-1) *in situ* hybridization で陽性シグナルを示した (Fig. 3a)。また、異型細胞が小血管を取り囲むようにあるいは血管内腔に浸潤している所見 (Fig. 3b, c) が多発しており、LYG が疑われた。しかしながら、免疫染色において異型細胞は CD20 陰性、CD79a 陰性、CD3 陰性、CD45RO 陰性、CD4 陰性、

CD8 陰性、CD30 陰性、サイトセラチン AE1/AE3 陽性 (Fig. 3d)、ビメンチン陽性、カルレチニン陰性、MIB-1 陽性であることから、LYG は否定的であり未分化な carcinoma と考えられた。鑑別として大細胞癌、多形癌、紡錘細胞癌、巨細胞癌などが考えられたが、画像所見および EBER-1 が陽性であることから LELC と診断した。さらに、入院第 14 病日に施行したドレーナージチューブ入れ替え時にドレーン内部にひも状の約 30 cm の析出物があり、組織学的に fibrin 内に大型で核小体の目立つ異型細胞を認め、CT 下肺生検で得られた組織と同様の免疫染色における染色性を示し、胸水は臓側胸膜への直接浸潤による転移によって出現した悪性胸水であると診断した。

診断後経過：高熱が持続し全身の消耗も激しく、CT 下肺生検後よりメチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 80 mg/日の投与を開始した。これにより解熱し、CRP の低下、胸水消失を認めたが、肺内の多発結節陰影はむしろ徐々に増大し、約 2 週間の経過で呼吸不全が進行し死亡した。

考 察

LELCは、肺癌取扱い規約では大細胞癌の特殊型に分類されるまれな腫瘍である。鼻咽頭のリンパ上皮腫に似た組織像を示す大細胞癌であり、リンパ球の多い間質に大型の悪性細胞が胞巣を作ると定義され、東南アジアに多く、しばしばEBウイルス感染を伴うとされている¹⁾。消化管、皮膚、子宮等の各種臓器において報告されているが、肺原発のLELCは1987年にBeginらにより初めて報告され²⁾、LELCの予後は全体の5年生存率が88%、III期とIV期を合わせたものでも60.6%と、他の肺癌組織型に比べて比較的予後良好であると報告されている³⁾。また、入院の契機となった脊髄腫瘍はdumbbell型発育を認める多房性の髄外腫瘍であり、MRIにて不均一な造影像を認め、診断時より約5年の経過で大きさに変化を認めなかった。病理診断は得られていないものの臨床的に神経鞘腫が最も疑われ、肺病変とは無関係と考えられた。

LELCのCT画像所見について、1998年7月から2001年の7月までの3年間に生検組織で診断が確定されCT画像を解析しえた肺原発LELC症例10例(Stage IIIA 1例, Stage IIIB 3例, Stage IV 6例)と、年齢、性別、TNM病期を一致させ無作為に抽出された非小細胞肺癌症例25例(腺癌13例, 大細胞癌1例, 扁平上皮癌2例, 未分化非小細胞肺癌9例)を比較した検討では、次のような特徴が見いだされている。LELC症例は有意に腫瘍サイズが大きく(45.67±27.48 cm²)、末梢型1例に対し中枢型9例と中枢型が有意に多く、境界明瞭型8例と有意に多く、辺縁不整でspiculaを伴うものは2例と有意に少なかった。気管支血管周囲リンパ節転移は8例と有意に多かったが、全例で縦隔肺門リンパ節転移を認め、これは対照群と差を認めなかった。胸腔内の転移は肺内に2例、胸膜に3例、胸水が5例でいずれも対照群と差を認めなかったが、血管浸潤は7例と有意に多く、リンパ管症は認めなかった⁴⁾。また、1990年から2004年の14年間に病理組織学的に確定診断された肺原発LELC 4症例(IA 2例, IIB 1例, IIIA 1例)に関する検討では、腫瘍径1.0~3.8 cmの孤立結節・腫瘤陰影でいずれも末梢型で、辺縁は分葉状あるいは不整型であり、1例は周囲にすりガラス様濃度上昇を伴っていた⁵⁾。本症例では辺縁不整な複数の腫瘍陰影を中枢および末梢に認め、胸水を伴っており、既報告に比しまれな所見を呈していた。

肺原発LELCの日本人報告例(論文)は検索しえた範囲でこれまでに14例(12論文)^{6)~17)}あり、年齢は48~76歳、男性10例、女性4例、病期はI期、II期、III期がそれぞれ8例、2例、4例であり、報告時には全例が

生存、うち11例は無再発生存(5ヶ月~9年)であった。全例手術が行われ、1例は術後放射線療法、2例は術後化学療法が選択され、術後1年以内に転移を認めた報告はなかった。転移再発を認めた2例のうち1例⁸⁾は、術後14ヶ月目に胸膜に転移再発し化学療法が行われた。もう1例¹²⁾は術後14ヶ月目に骨盤に骨転移を認め放射線療法が、術後30ヶ月目に骨盤転移再発を認め化学療法が行われた。これら2例はそれぞれ術後40ヶ月、37ヶ月、担癌生存中である。

本症例は約2週間の経過で画像所見上、腫瘍の増大が明らかであり、全身状態が不良で急速な転帰を経ており、これまでに報告された上記のいずれの経過とも異なるものであった。しかしながら、同じEBウイルス関連ヒト腫瘍のなかでも予後不良と考えられているT/NKリンパ腫はステロイドに反応性があるという報告があり、本症例において一見矛盾するようではあるがステロイド投与により胸水が消失したことを説明しうる可能性がある。LELCにおいては、間質へ浸潤しているリンパ球サブセットがCD45RO, CD8, TIA-1(T cell intracytoplasmic antigen-1)抗原を発現しているcytotoxic/suppressor T細胞主体であることが、腫瘍に対する宿主反応が予後良好の結果に関与しているとする説がある⁷⁾。本症例ではそのような特定のリンパ球サブセットの優位な発現は明らかではなく、また、本症例の異型細胞の約90%が増殖マーカーとして用いられる抗Ki-67抗体のcloneの一つであるMIB-1が陽性であったことから、本腫瘍の細胞増殖能が高かったということが推察され、急速な画像ならびに臨床経過をたどったことに寄与した可能性が示唆された。

本論文の要旨は、第197回日本呼吸器学会関東地方会(2011年11月19日、東京)において報告した。

謝辞：本症例の画像診断や治療方針の検討に際しご助言をいただきました国立病院機構相模原病院循環器科 森田有紀子先生、呼吸器外科 井上隼人先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 野口雅之, 石川雄一, 井内康輝, 他. 病理診断 III. 定義と解説. 日本肺癌学会編. 臨床・病理肺癌取扱い規約(第7版). 東京: 金原出版. 2010; 64-86.
- 2) Begin LR, Eskandari J, Joncas J, et al. Epstein-Barr virus related lymphoepithelioma-like carcinoma of lung. J Surg Oncol 1987; 36: 280-3.
- 3) Han AJ, Xiong M, Gu YY, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung with a better prognosis. A clinicopathologic study of 32 cases. Am J Clin Pathol 2001; 115: 841-50.

- 4) Ooi GC, Ho JC, Khong PL, et al. Computed tomography characteristics of advanced primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma. *Eur Radiol* 2003; 13: 522-6.
- 5) Hoxworth JM, Hanks DK, Araoz PA, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: radiologic features of an uncommon primary pulmonary neoplasm. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1294-9.
- 6) 東山聖彦, 児玉 憲, 横内秀起, 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) Kobayashi M, Ito M, Sano K, 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.
- 8) 阿部徹哉, 田邊嘉也, 渡部 聡, 他. 肺原発リンパ上皮腫様癌の術後再発に対し化学療法が奏効した1例. *癌と化療* 2004; 31: 1215-7.
- 9) Yoshino N, Kubokura H, Yamauchi S, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: case in which the patient has been followed up for 7 years postoperatively. *Jpn J Thoracic Cardiovasc Surg* 2005; 53: 653-6.
- 10) 田中浩一, 萩原 優, 岡田邦明, 他. 緩徐な経過をたどり発見から4年を経て手術に至った肺原発リンパ上皮腫様癌の1例. *日呼外会誌* 2007; 21: 590-4.
- 11) 家泉桂一, 増永敦子, 光谷俊幸, 他. 肺原発 lymphoepithelioma-like carcinoma の組織像を呈した1例. *昭和医会誌* 2008; 68: 199-203.
- 12) 松谷哲行, 尾関雄一, 島崎英幸, 他. Epstein-Barr virus 感染を認めた Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma の1例. *肺癌* 2009; 49: 25-9.
- 13) 藤原俊哉, 片岡和彦, 松浦求樹, 他. 肺原発リンパ上皮腫様癌の1例. *肺癌* 2009; 49: 30-5.
- 14) 鹿田康紀, 齊藤元吉, 金子 聡. 肺原発リンパ上皮腫様癌の一切除例. *日呼外会誌* 2010; 24: 162-5.
- 15) 岩永幸一郎, 植田真三久, 若原鉄平, 他. 心嚢合併切除を要した肺原発リンパ上皮腫様癌の1例. *日臨外会誌* 2010; 71: 2305-9.
- 16) Hayashi T, Haba R, Tanizawa J, et al. Cytopathologic features and differential diagnostic considerations of primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Diagn Cytopathol* 2012; 40: 820-5.
- 17) 正津晶子, 諸星隆夫, 五来厚生, 他. 腫瘍周囲にリポイド肺炎像を伴った肺原発リンパ上皮腫様癌の一切除例. *日呼外会誌* 2011; 25: 568-72.

Abstract

A fatal case of lymphoepithelioma-like carcinoma of lung

Chiyako Oshikata^a, Naomi Tsurikisawa^a, Kimihiko Mii^b, Tomoko Ohmori^c, Masakazu Takigawa^c, Yuko Tsunoda^d, Takahiro Tsuburai^a, Ayako Horita^e, Ikuo Saito^e and Kazuo Akiyama^a

^aDepartment of Allergy and Respiratory Medicine, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital

^bDepartment of Neurosurgery, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital

^cDepartment of Radiology, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital

^dDepartment of Hematology, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital

^eDepartment of Laboratory Medicine, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital

We presented a rare case of lymphoepithelioma-like carcinoma of lung in a 73-year-old Japanese woman. At first, the small nodules were near the pulmonary artery in the bilateral lobes. The size of nodules became rapidly larger within 2 weeks, and respiratory failure advanced. In Elastica van Gieson-stained histological cross-sections of the tumor, large neoplastic cells with abundant cytoplasm were seen not only around the pulmonary artery, but also in intravascular space. Tumor cells had several immunohistochemical stainings for CD3 negative, CD20 negative, AE1/AE3 positive, and EBER-1 positive. About 90% of tumor cells were positive by immunohistochemical staining for MIB-1. These pathological features indicate that this case presented a poor prognosis.