

予後の異なる肺 lymphomatoid granulomatosis の 2 例

中桐伴行¹・明石章則¹・重村周文¹・
松田良信²・延山誠一²

要旨 — **背景**. Lymphomatoid granulomatosis は本邦報告例が 11 例と極めて稀な疾患である。我々は予後の異なる肺 lymphomatoid granulomatosis の 2 例を経験したので報告する。**症例**. 症例 1 は 68 歳の女性。検診にて肺門部の異常陰影を指摘され受診。気管支鏡にて診断が付かず、胸腔鏡下生検を施行。迅速病理にて肺癌が疑われ、中葉切除、リンパ節郭清を施行した。永久標本にて Grade III の肺 lymphomatoid granulomatosis と診断された。症例 2 は 71 歳の女性。検診にて胸部異常陰影を指摘された。気管支鏡にて診断が付かず、胸腔鏡下生検を施行。術中迅速病理にて lymphomatoid granulomatosis と診断された。永久標本にて Grade I の肺 lymphomatoid granulomatosis と診断された。**結論**. 症例 1 は化学療法を施行した。しかし寛解得られず術後 10 ヶ月にて死亡した。症例 2 は、術後 1 年目現在も無再発生存中である。我々が経験した 2 例と本邦報告例の集計を加えて報告する。(肺癌, 2005;45:249-254)

索引用語 — Lymphomatoid granulomatosis, Grade

Two Cases of Pulmonary Lymphomatoid Granulomatosis With Different Outcomes

Tomoyuki Nakagiri¹; Akinori Akashi¹; Norihisa Shigemura¹;
Yoshinobu Matsuda²; Seiichi Nobuyama²

ABSTRACT — **Background**. Lymphomatoid granulomatosis is a very rare disease, with only 11 cases having been reported in Japan. We report different outcomes in two cases of pulmonary lymphomatoid granulomatosis. **Cases**. Case 1 involved a 68-year-old woman who had an abnormal pulmonary hilar shadow on chest radiography. Bronchoscopy did not assist diagnosis, so partial resection of the lung was performed under video-assisted thoracic surgery. Frozen section examination suggested lung cancer. Right middle lobectomy with dissection of the mediastinal lymph nodes was performed. Histopathology revealed grade III lymphomatoid granulomatosis. Adjuvant chemotherapy proved ineffective and the patient died 10 months postoperatively. Case 2 involved a 71-year-old woman who also had an abnormal shadow on chest radiography. Bronchoscopy again proved unhelpful, so partial resection of the lung was performed under video-assisted thoracic surgery. Frozen section examination yielded a diagnosis of lymphomatoid granulomatosis, and histopathology confirmed grade I lymphomatoid granulomatosis. The patient remains alive without any sign of recurrence at 1 year postoperatively. **Conclusion**. We report these 2 cases and review the reports of lymphomatoid granulomatosis in Japan. (*JJLC*. 2005;45:249-254)

KEY WORDS — Lymphomatoid granulomatosis, Grade

宝塚市立病院 ¹呼吸器外科, ²呼吸器内科.

別刷請求先: 中桐伴行, 宝塚市立病院呼吸器外科, 〒665-0827
兵庫県宝塚市小浜 4 丁目 5-1 (e-mail: gilly64@okn.gr.jp).

Department of ¹General Thoracic Surgery, ²Pulmonary Medicine,
Takarazuka Municipal Hospital, Japan.

Reprints: Tomoyuki Nakagiri, Department of General Thoracic
Surgery, Takarazuka Municipal Hospital, 4-5-1 Kohama, Takara-
zuka-shi, Hyogo 665-0827, Japan (e-mail: gilly64@okn.gr.jp).

Received November 15, 2004; accepted March 30, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

Lymphomatoid granulomatosisは1972年にLiebowら¹により初めて報告された稀な疾患であり、本邦での報告は現在のところ11例²⁻¹²と極めて少ない。リンパ節外臓器、特に肺を侵す率が高い非リンパ腫性肺疾患のひとつに数えられ、病理学的には肺血管を中心とする多形性リンパ細胞の浸潤が特徴とされる。最近その組織像によってgradingがされた。¹³今回我々は組織学的形態の異なる肺 lymphomatoid granulomatosis の2例を経験したので、若干の文献的考察及び本邦報告例の集計を加えて報告する。

症 例

症例1：68歳，女性。

主訴：咳嗽。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：20年前より甲状腺機能低下症の為、内服治療中。

現病歴：健康診断にて右肺門部に腫瘤陰影を指摘された。同時期より咳嗽，喀痰を認めるようになった為、近医受診。当院紹介受診された。

入院時検査所見：SCC 10.8 ng/ml と上昇を認めた (Table 1)。

入院時胸部 X 線写真：右肺門部に $\phi 1.5$ cm の coin lesion を認めた。

入院時胸部 CT：中葉の肺門部に同様の腫瘤陰影を認めた。縦隔リンパ節の腫大は認めなかった (Figure 1)。

気管支ファイバー：中葉支入口部～B⁴ 入口部にかけて発赤を伴う隆起を認めた。同部を biopsy したが、negative であった。

SCC の上昇を認めていることより、悪性腫瘍を否定できず、胸腔鏡下腫瘍生検を施行した。

手術所見：胸腔鏡下に観察。臓側胸膜，壁側胸膜に変

化認めず。術中迅速病理検査の結果，large cell carcinoma 疑いと診断され，胸腔鏡下中葉切除術及び縦隔リンパ節郭清を施行した。

摘出標本所見：中葉支に白色の腫瘤を認めた。切除肺内には転移所見及び多発所見を認めなかった。

組織所見：血管周囲及びその壁内にリンパ球や、組織球が浸潤している所見を認め、血管が破壊されている所見も認めた。これより lymphomatoid granulomatosis と診断された。また強括にて多数の大型異型細胞を認め、Grade III と診断された (Figure 2)。免疫組織化学的には CD45RO (+) (many)，CD20 (+) であり、T cell，B cell 共に認められるも、T cell 優位の組織像となっていた。鑑別として BALT lymphoma が挙げられたが、抗ヒト BCL10 タンパク，151・マウスモノクロナール抗体が negative であり、また LMP 染色で positive であることより EB virus との関係が示唆され、lymphomatoid granulomatosis の診断でよいと思われた。

術後経過：術後12日目にショックを認め、原因検索の為、CT，胃カメラを施行した。ショックは十二指腸潰瘍による出血の為であったが、CTにて著明な脾腫，及び脾臓への転移を疑う所見が認められた。その後、次第に汎血球減少が進行した。IL2R を測定したところ 5719 U/ml と著明な上昇を認めた。THP-COP 療法，MEP 療法などを施行するも表在リンパ節の腫脹も見られるようになり、全身感染症を合併し術後10ヶ月目に敗血症にて死亡した。

症例2：71歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成12年7月の検診で胸部異常陰影を指摘され、当科に紹介受診された。

入院時検査所見：特記すべき異常を認めず (Table 2)。

Table 1. Laboratory Data on Admission of Case 1

Hematology		Serology	
WBC	4200/ μ l	CRP	0.5 mg/dl
Seg	78.5%	Tumor marker	
Eo	2.9%	CEA	1.1 ng/ml
Ba	0.5%	SCC	10.8 ng/ml
Mo	6.9%	Pro GRP	41.9 pg/ml
Lym	11.2%	CYFRA	3.2 ng/ml
Aty-Lym	0.0%		
RBC	$448 \times 10^4/\mu$ l		
Hb	13.2 g/dl		
Ht	39.7%		
Plt	$14.3 \times 10^4/\mu$ l		

入院時胸部 X 線写真：右中肺野に境界不明瞭な ϕ 約 2 cm の異常陰影を認めた。

入院時胸部 CT：S⁴末梢側に同様の腫瘤陰影を認めた。縦隔リンパ節の腫大は認めなかった (Figure 3)。

末梢の為気管支鏡での診断は困難と判断し、診断及び治療目的に胸腔鏡を施行した。

手術所見：胸腔鏡下に観察。臓側胸膜、壁側胸膜に変化認めず。術中迅速病理検査の結果、lymphomatoid

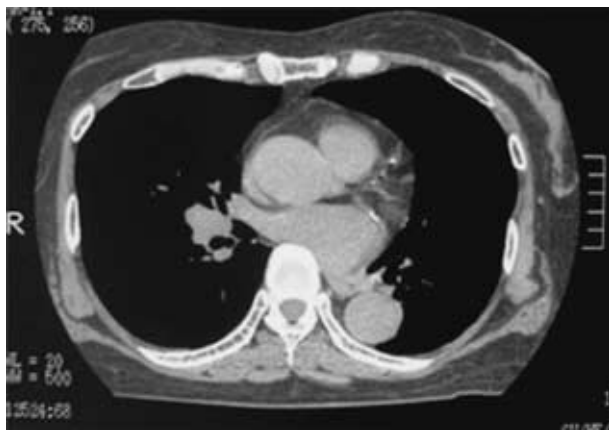


Figure 1. Chest CT in Case 1 shows a tumor 1.5 cm in diameter at the pulmonary hilum of the middle lobe, with no swelling of mediastinal lymph nodes.

granulomatosis と診断され、胸腔鏡下肺部分切除術のみで終了した。

摘出標本所見：切除肺内に 1.0×1.5 cm、弾性硬の腫瘤を認めた。

組織所見：血管周囲にリンパ球や、組織球が浸潤している所見を認め、血管が破壊されている所見も認めた。これより lymphomatoid granulomatosis と診断された。また強拡大にて大型異型細胞が 5 個未満で、内部に壊死巣を伴わない為、Grade I と診断された (Figure 4)。

術後経過：術後経過順調にて退院。術後 3 年目の現在も再発を認めていない。

考 察

Lymphomatoid granulomatosis は 1972 年 Liebow ら¹により、初めて報告され、病理組織学的に血管破壊性にリンパ球、形質細胞、組織球などの細胞が組織浸潤を示す疾患として提唱された。大部分は肺病変を伴うが、その他の好発部位としては皮膚 (39%)、中枢神経 (30%)、脾腫 (18%)、肝腫大 (12%) などがある。¹⁴

病態としては Katzenstein ら¹⁵の 152 例の集計によると、発病年齢は 7~85 歳と幅広く、男性の方が多い傾向がある。初発症状には特異的なものはなく感冒様症状として現れることが多い。胸部レントゲンでは多発円形結節陰影が両側の末梢に見られるものが典型像と言われて

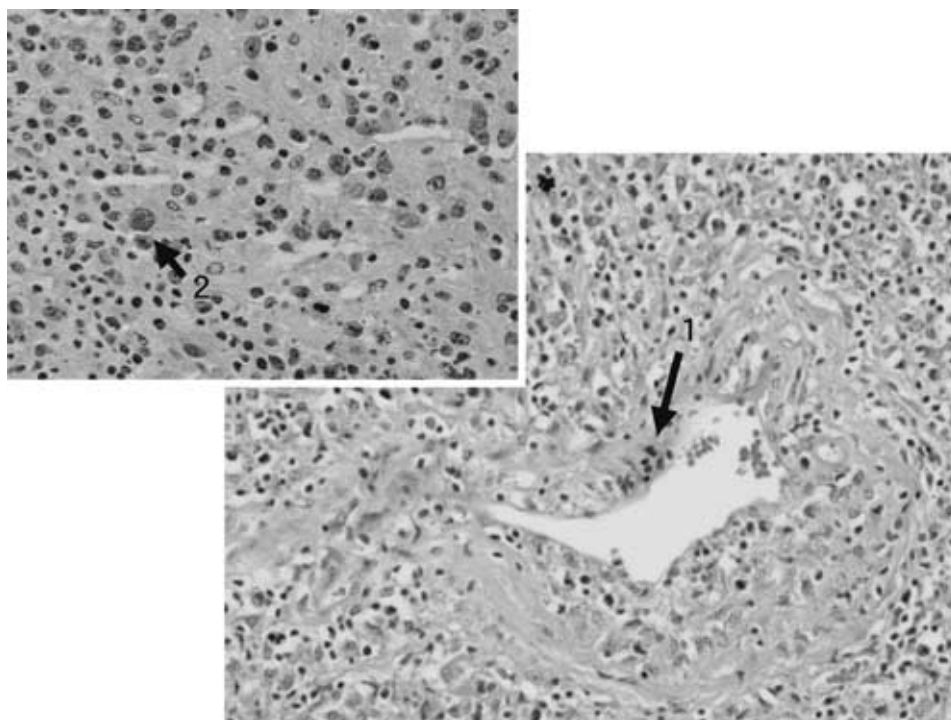
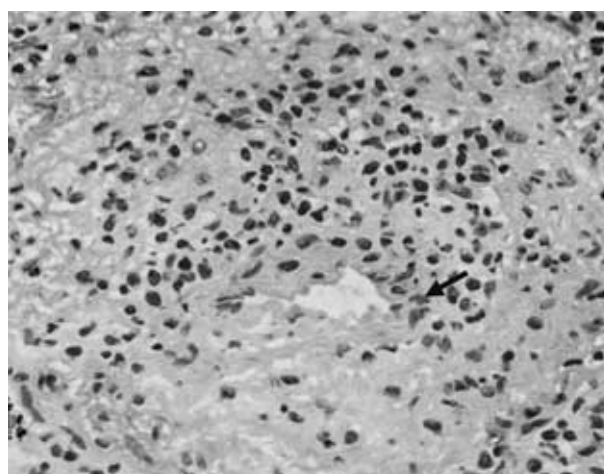


Figure 2. Histological findings in Case 1. Atypical lymphocytes have invaded vessels (Arrow 1) and atypical large lymphomatoid cells are apparent (Arrow 2).

Table 2. Laboratory Data on Admission of Case 2

Hematology		Serology	
WBC	6210/ μ l	CRP	0.1 mg/dl
Seg	73.8%	Tumor marker	
Eo	1.1%	CEA	0.5 ng/ml
Ba	0.3%	SCC	0.6 g/ml
Mo	4.0%	Pro GRP	26.5 l
Lym	20.8%	CYFRA	0.6 ml
Aty-Lym	0.0%		
RBC	$411 \times 10^4/\mu$ l		
Hb	12.1 g/dl		
Ht	36.8%		
Plt	$32.6 \times 10^4/\mu$ l		

**Figure 3.** Chest CT in Case 2 shows ground-glass opacities in the right S⁴, with no swelling of mediastinal lymph nodes.**Figure 4.** Histological findings in Case 2. Lymphocytes have invaded vessels (Arrow), and no necrotic tissue is apparent.

いる。

本邦での報告例及び自験例を加えた13例を示す (Table 3)。発病年齢は3~71歳 (平均 42.8 ± 21.3 歳), 男女比7:6と性差を認めなかった。初発症状には特異的なものではなく発熱, 咳嗽等の感冒様症状として現れることが多かった (13例中5例, 38.4%)。胸部レントゲンでは円形結節陰影が末梢に見られるものがほとんどであるが (13例中11例, 84.6%), 単発か多発 (6例:7例) か, 両側か片側か (7例:6例) には差がなかった。

診断は画像のみでは鑑別診断が多く, 最終的には病理診断が必要となる。その組織像は前述のとおり血管破壊性にリンパ球, 形質細胞, 組織球などの細胞が組織浸潤する像を特徴とするが, 1988年 Lipford ら¹³により大型異型細胞数などを基に3段階に grading することが提案された (Table 4)。

我々が経験した症例1は組織学的には Grade IIIであった。Lymphomatoid granulomatosisの病変は通常末梢であることが多いが, この症例では中葉気管支壁に隣

接して存在していた。治療は腫瘍マーカー (SCC)の上昇が見られたことより肺癌を考え葉切除及びリンパ節郭清を施行した。Lymphomatoid granulomatosisとSCCの関連は不明である。術後, リンパ節の腫脹などが認められるようになり, IL2Rも5719 U/mlと著明な上昇を認めた。悪性リンパ腫に対する化学療法を施行したが, 寛解得られず, 死亡された。

症例2は組織学的には Grade Iであった。患者との相談の上, 術後補助療法等は施行していないが, 術後3年目の経過は良好である。

極めて稀な症例の2型を経験し, 本邦報告例を検討した。

Grade Iは13例中2例存在し, 平均観察期間 33.5 ± 4.9 ヶ月中, 2例とも生存と報告されている。Grade IIも2例報告されており, 平均観察期間 13 ± 7.1 ヶ月中, 2例とも生存と報告されている。Grade IIIは13例中5例であるが, 平均観察期間 53.4 ± 47.7 ヶ月中, 4例が死亡し

Table 3. Lymphomatoid Granulomatosis of the Lung Reported in Japan

Author	Case	Symptom	Pulmonary lesion	Grade	Therapy	Outcome
Nonomura	53 y M	Cervical mass (lymph node swelling)	Right lower lobe, dense shadow	G-3	Antituberculous drugs	Death (3 y 6 m)
Kataoka	67 y M	General fatigue, cough, fever	Bilateral lower lobe, multiple, nodular lesion	N.D.	Steroid	Death (14 m)
Haniuda	42 y F	Eruption, gait disturbance	Bilateral, diffuse multiple lesion	G-3	Steroid	Death (4 y 11 m)
Ebihara	29 y M	Parotid gland swelling, fever, chest pain	Right middle field	G-3	Antibiotic, steroid	Death (11 y)
Imai	49 y M	Cough, general fatigue, fever	Right, multiple lesion	G-1	Chemo (PSL + CHOP)	Alive (2 y 6 m)
Shimizu	32 y M	Cough, fever, weight loss	Bilateral, multiple lesion	N.D.	Chemo (N.D.)	Death (7 y)
Shimada	43 y F	Dysarthria, eruption, gait disturbance	Bilateral, multiple lesion	G-3	Chemo (N.D.)	Alive (2 y)
Okitsu	60 y F	Cough, fever	Right upper lobe, solitary lesion	G-2	Operation (lobectomy)	Alive (8 m)
Mukai	17 y M	Fever	Bilateral, multiple lesion	G-2	Observation	Alive (1 y 6 m)
Kinoshita	22 y M	Fever, coma	Bilateral lower field, multiple lesion	N.D.	Steroid	Death (8 m)
Moritani	3 y F	N.D.	Bilateral, multiple lesion	N.D.	N.D.	N.D.
Present case 1	68 y F	Tumor shadow	Right; solitary	G-3	Operation, chemo	Death (10 m)
Present case 2	71 y F	Tumor shadow	Right; solitary	G-1	Operation	Alive (3 y 1 m)

Ra: radiation, N.D.: no description of the tissue and chemotherapy menu etc.

Table 4. Lipford's Classification

Grade	Primary cytological component	Large lymphoid cells or immunoblasts	Cytologic atypia	Necrosis
I	Polymorphous (lymphocytes, plasma cells, histiocytes, eosinophils (±))	Infrequent	Not present	Not seen
II	Polymorphous (same as Grade I)	Occasional	Some	Commonly seen
III	Monomorphism	(++) ~ (+++)	Marked	Usually prominent

ている。Kaplan-Meier 法にて Grade III の 33.5 ヶ月時 (Grade I との比較), 及び 13 ヶ月時 (Grade II との比較) の生存率を算出すると, いずれも 80% であった。母数が少ない為統計学的解析及び比較は困難であるが, Grade III は Grade I, II と比べ予後が悪い傾向にあると思われる。また, Grade III のみで見ると 5 年生存率は 26.7% であり予後不良であると言える。しかし Lipford ら自身の報告では Grade I の 2 年無再発生存は 9 人中 5 人 (55.6%), Grade II では 6 人中 3 人 (50.0%), Grade III は 8 人中 7 人 (87.5%) となっている。¹³

病態として, 病変内に浸潤増生するリンパ球の大部分は T cell からなり, 本疾患は T cell 系のリンパ球増殖性疾患と想定されていた。しかし現在 EBV 感染による異常 B 細胞性クローンの発生と, その反応性の T cell 増殖が一義的なものではないとも言われている。¹⁶ 本疾患の grading に関して EBV (+) の B cell の割合が関連しているという報告もある。¹⁷ 感染 B cell の割合までは不明であるが, 我々の症例 1 も EBV の染色は positive となっ

た。これらのことも EBV との関連を示唆するが, まだ現在のところ疾患概念の統一性が得られていない。

Grade I と II に対してはインターフェロン 2b が有効という報告もあるが,¹⁸ 治療法はまだ確立されたものはない。自然緩解するものも報告されているが, 逆に多剤併用療法による強力な化学療法を施行しても死亡する例も報告されている。

現在のところ症例数が少なく, その予後や治療成果の分析はまだまだ困難である。更なる症例の蓄積とその後の分析が望まれる。

まとめ

予後の異なる肺 lymphomatoid granulomatosis の 2 例を経験したので, 本邦報告例の集計と共に報告した。

謝辞: 稿を終えるにあたり, 発表論文の Grade 分類の確認にご協力いただいた参考文献の著者の先生方に深謝いたします。特に, 徳島赤十字病院外科 (東京医科大学外科客員講師)

沖津 宏先生, 奈良県立医大病理診断学講座(元金沢大学附属病院病理部)野々村昭孝先生, 東邦大学大橋病院神経内科若田宣雄先生におかれましては, ご多忙中丁寧な文書にて通知いただいたことを改めて深謝いたします。

REFERENCES

- Liebow AA, Carrington CRB, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol*. 1972;3:457-558.
- Nonomura A, Matsubara F, Nakamura Y, et al. T cell lymphoma presenting clinical and morphological features resembling polymorphic reticulosis and lymphomatoid granulomatosis. *Acta Pathol Jpn*. 1983;33:1289-1301.
- 沖津 宏, 山田哲司, 雨宮隆太, 他. 肺の Lymphomatoid granulomatosis の 1 切除例. 日胸外会誌. 1987;35:112-116.
- 島田一秀, 武田伸一, 柳沢信夫, 他. 多彩な神経症状を呈した T 細胞性リンパ腫様肉芽腫症の 1 例. 臨床神経. 1988;28:320-327.
- 木下真男, 和田ふじ子, 石田哲朗, 他. 脳浸潤を示したリンパ腫様肉芽腫症の 1 剖検例. 臨床神経. 1985;25:565-572.
- 清水弘明, 隣谷義人, 坪郷義崇, 他. リンパ腫様肉芽腫症の 1 例. 臨床. 1988;33:617-620.
- 今井康文, 山本 晃, 鈴木 謙, 他. 濾胞性リンパ腫寛解中に発症した Lymphomatoid Granulomatosis (LYG) の 1 例. 臨床血液. 1992;33:507-513.
- 向井幹夫, 橋本明栄, 西谷晃二, 他. 悪性腫瘍の肺転移を思わせる多発結節陰影を呈した, いわゆる benign lymphocytic angitis and granulomatosis (BLAG) の 1 症例. 日胸疾会誌. 1985;23:1376-1380.
- Ebihara Y, Sagawa H, Kitazawa Y. Lymphomatoid Granulomatosis (Liebow). *Acta Pathol Jpn*. 1982;32:641-648.
- 羽生田久美子, 松本和彦, 御子柴甫, 他. T 細胞リンパ腫へ進展した Lymphomatoid Granulomatosis の 1 例. 皮膚臨床. 1991;33:857-861.
- 片岡 亮, 松本博之, 小野寺壮吉, 他. 肺リンパ腫様肉芽腫症—脳実質内ホジキン病を合併した 1 症例. 総合臨床. 1984;33:1263-1264.
- Moritani T, Aihara T, Oguma E, et al. Spectrum of Epstein—Barr virus infection in Japanese children: a pictorial essay. *Clin Imaging*. 2001;25:1-8.
- Lipford EH Jr, Margolick JB, Longo DL, et al. Angiocentric immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood*. 1988;72:1674-1681.
- Jaffe ES, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis: pathogenesis, pathology and clinical implications. *Cancer Surv*. 1997;30:233-248.
- Katzenstein AA, Carrington CB, Liebow AA, et al. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer*. 1979;43:360-373.
- 若月 進. リンパ腫様肉芽腫症. 日本臨牀別冊 領域別症候群 31 免疫症候群 (上巻). 2000;451-453.
- Guinee DG Jr., Perkins SL, Travis WD, et al. Proliferation and cellular phenotype in lymphomatoid granulomatosis: implications of a higher proliferation index in B cells. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:1093-1100.
- Wilson WH, Kingma DW, Raffeld M, et al. Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein—Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood*. 1996;87:4531-4537.