

CASE REPORT

Epstein-Barr virus 感染を認めた Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma の 1 例

松谷哲行¹・尾関雄一¹・島崎英幸²・
相田真介²・廣井禎之³

A Case of Pulmonary Lymphoepithelioma-like Carcinoma with Epstein-Barr Virus Infection

Noriyuki Matsutani¹; Yuichi Ozeki¹; Hideyuki Shimazaki²;
Shinsuke Aida²; Sadayuki Hiroi³

¹Department of Surgery II, ²Department of Laboratory Medicine, ³Department of Pathology, National Defense Medical College, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) is a rare tumor and development of the disease is thought to be involved with Epstein-Barr virus (EBV) infection. The majority of LELC is reported mostly in Asia, however, it is rarely seen in Japan. **Case.** A 73-year-old man presented with cold-like symptom and an abnormal shadow was found in the left lung. A computed tomography scan of the chest revealed an ill-defined round mass 2.5 cm in diameter, in left S⁸ or S⁹. Lung cancer was suspected from the result of preoperative bronchial lavage. Therefore, left lower lobectomy with partial removal of a lymph node (ND2a) was performed. Pathologically, the tumor was composed of nests of large malignant cells with marked lymphocyte and plasma cell infiltration. The histopathological diagnosis was LELC, pT1N0M0 (stage IA). The EBV antibody titer in serum obtained preoperatively was positive and quantitative analysis of EBV by real-time PCR was also positive. **Conclusion.** Involvement of EBV infection in this case of LELC was confirmed using ISH method and real-time PCR. A review of the literature showed that only 9 cases of LELC, including the present case, have been reported so far in Japan and 7 of them were positive for EBV infection.

(JLCC. 2009;49:25-29)

KEY WORDS — Lymphoepithelioma-like carcinoma, Epstein-Barr virus, Real-time PCR, ISH method

Reprints: Noriyuki Matsutani, Department of Surgery II, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa-shi, Saitama 359-8513, Japan (e-mail: grd1710@ndmc.ac.jp).

Received April 30, 2008; accepted October 8, 2008.

要旨 — **背景.** Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC, 肺原発リンパ上皮腫様癌) は、発症に Epstein-Barr virus (EBV) 感染との関連が示唆されている稀な腫瘍である。アジア地域が好発地域とされているが、日本人の発症例は非常に少ない。**症例.** 73 歳の男性。感冒症状で近医を受診した際の胸部 X 線写真で左下肺野に異常影を指摘された。CT では左 S⁸, S⁹ 境界領域に 2.5 cm 大の notch を伴う結節を認め、経気管支洗浄細胞診で偽陽性、肺癌の疑いとの診断であったため、左肺下葉切除術 + ND2a を施行した。病理診断は、充実性胞巣状に腫瘍細胞が増殖し、リンパ球と形質細胞が強く浸潤し

ており、LELC, pT1N0M0, stage IA であった。術後に測定した術前血清の EBV 抗体値は陽性であり、組織中 EBV DNA が ISH 法及び real-time PCR 法による定量で陽性を示し、EBV 感染が証明された。**結論.** 組織中 EBV 感染を ISH 法及び real-time PCR 法で確認し、EBV 感染による癌化への関与が示唆された。LELC の日本人報告例は本症例を合わせ 9 例であり、7 例が EBV 感染陽性である。

索引用語 — リンパ上皮腫様癌, Epstein-Barr virus, real-time PCR, ISH 法

防衛医科大学校¹第2外科, ²検査部病理, ³臨床検査医学。
別刷請求先: 松谷哲行, 防衛医科大学校第2外科, 〒359-8513

埼玉県所沢市並木 3-2 (e-mail: grd1710@ndmc.ac.jp)。
受付日: 2008 年 4 月 30 日, 採択日: 2008 年 10 月 8 日。

はじめに

Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC, 肺原発リンパ上皮腫様癌) は、大細胞癌の一亜型に分類され、Epstein-Barr virus (EBV) 感染との関連が示唆されている稀な腫瘍である。喫煙との関連がなく、女性、若年者の頻度が高く、予後が比較的良好である。アジア地域に多く認められ、日本人発症例は稀である。¹⁻⁶ 今回、組織中 EBV 感染を in situ hybridization (ISH 法) 及び real-time polymerase chain reaction (real-time PCR 法) で証明した、LELC の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：73 歳，男性。

主訴：発熱，全身倦怠感。

既往歴：21 歳；肺結核に対し右上葉部分切除術。69 歳；腹部大動脈に対し人工血管置換術。72 歳；総胆管結石に対し乳頭拡張術。

喫煙歴：40 本/日を 20 年間。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2005 年 3 月に、発熱及び全身倦怠感が出現し近医を受診した。胸部 X 線写真で左下肺野に異常影を指摘され当科を受診した。異常影は、retrospective にみると 2 年の間に径 1 cm 大から 2 cm 大へと増大傾向を示しており、精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 161 cm，体重 77 kg，体温 36.0℃，血圧 130/94 mmHg，脈拍 72 bpm 整，SpO₂ 97%，貧血・黄疸認めず，表在リンパ節は触知しなかった。心音・呼吸音に異常を認めず，右側前胸部及び腹部に手術創を認め

た。

入院時検査所見：血液・生化学検査に異常を認めず，腫瘍マーカー (SCC, CYFRA, CEA, SLX, CA19-9) はいずれも正常範囲内であった。血液ガス，呼吸機能，心機能に異常を認めなかった。

胸部 X 線検査 (Figure 1)：左下肺野に 2 cm 大の consolidation を認めた。右上葉部分切除術による右横隔膜の挙上を認めた。

胸部 CT 検査 (Figure 2)：左 S⁸a, S⁹a 境界領域に、囊胞性病変に接して 2.5 cm 大の不整形充実性腫瘍を認めた。縦隔・肺門リンパ節の腫張は認めなかった。

頭部 CT，腹部 CT，骨シンチ：異常を認めず。

経気管支洗浄細胞診：一部に核小体が明瞭な異型細胞を認め偽陽性，腺癌の疑い。

右肺上葉部分切除後であるが，呼吸機能上左肺下葉切除可能と判断し，2005 年 6 月，肺癌 (cT1N0M0, stage IA) の診断で手術を施行した。

手術所見：腫瘍は下葉外側に硬い腫瘍として触知した。穿刺吸引細胞診で非小細胞肺癌の診断であったため，左肺下葉切除術及び縦隔・肺門リンパ節郭清を施行した。

病理学的所見：肉眼所見では，左 S⁸a に大きさ 2.5×2.0×2.5 cm の，境界明瞭で辺縁に notching pattern を呈する灰白色充実性腫瘍を認めた (Figure 3)。組織学的には，大型空胞状の核と著明な核小体をもつ腫瘍細胞が，充実性胞巣状に増殖する像からなり，腫瘍内にリンパ球と形質細胞が強く浸潤しており，lymphoepithelioma-like



Figure 1. The chest X-ray film on admission showed a nodule shadow (arrow) in the left lower lung field.



Figure 2. Chest CT scan showed an ill-defined round nodule 2.5 cm in diameter, in left S⁸ and S⁹.

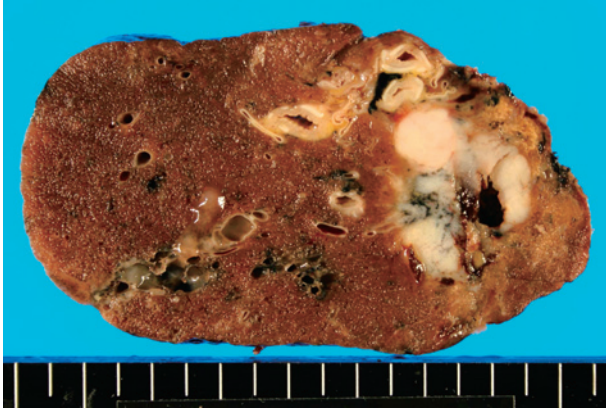


Figure 3. Macroscopic findings of the resected specimen showed a 2.5×2.0×2.5 cm solid tumor with a clear border.

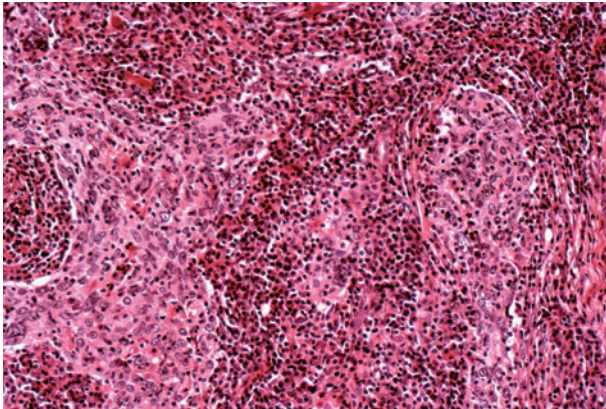


Figure 4. Histopathological findings of the tumor showed nests of large neoplastic cells with marked lymphocyte and plasmacyte infiltration.

carcinoma, pT1N0M0, stage IA と診断した (Figure 4). 背景の肺には、S⁶に巣状の蜂窩肺がみられた。

EBV 検索：術前採取しておいた血清を用いて EBV 抗体価を測定したところ、EBEA (EBV early antigen) IgG は陰性であったが、EBVCA (EBV viral capsid antigen) IgG 及び EBNA (EBV specific nuclear antigen) IgG が陽性であり、EBV 活性化のない既感染パターンを示した。また、腫瘍組織中の EBV DNA が、real-time PCR 法による定量及び ISH 法 (プローブ：DAKO, EBER PNA Probe/Fluorescein, 検出：DAKO, Alkaline Phosphate-Conjugated Rabbit Anti Fluorescein ×50)⁷で陽性を示し EBV の感染が証明された (Table 1, Figure 5)。

術後 14 ヶ月目に、鼠径部痛が出現し、骨盤に骨転移を認め放射線照射 (50 Gy) を施行した。その後、術後 30 ヶ月目に再び鼠径部痛が出現し骨盤の X 線で骨融解像を認め骨盤転移の再発と診断したため、carboplatin

Table 1. Evaluation of Epstein-Barr Virus

Serum antibody level related to Epstein-Barr virus	
EBEA IgG	Negative
EBVCA IgG	Positive
EBNA IgG	Positive
Tissue EBV DNA level by quantitative real-time PCR assay	
320 copies (>10 copy)	
In situ hybridization for EBV-encoded RNA-1	
Positive	

EBEA: EBV early antigen, EBVCA: EBV viral capsid antigen, EBNA: EBV specific nuclear antigen, PCR: polymerase chain reaction.

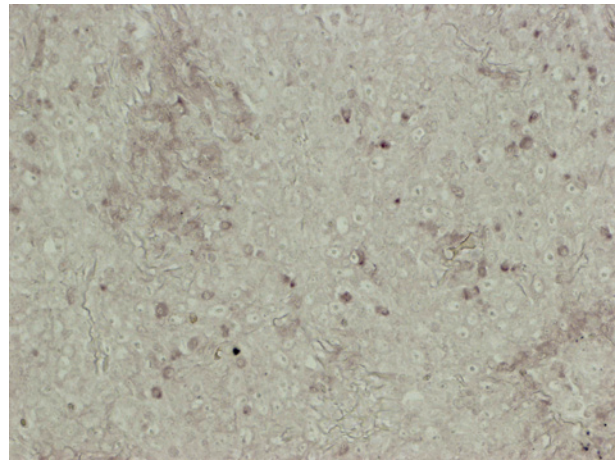


Figure 5. Tumor cells were positive for EBER in situ hybridization.

(CBDCA)/paclitaxel (PTX) 併用化学療法を開始した。薬剤使用量は CBDCA AUC = 1.5, PTX 60 mg/body を weekly (day 1, 8, 15) に投与し 4 週毎に行った。本人の希望もあり化学療法を継続中であり、7 コース終了して症状は消失し、骨融解像が認められた部位には骨化が認められている。術後 37 ヶ月目の現在担癌生存中である。

考 察

LELC は、1987 年にはじめて Bégin らにより報告され、⁸ 現在では大細胞癌の特殊型に分類される稀な肺癌である。上咽頭癌で著明なリンパ球浸潤を伴う未分化癌をリンパ上皮腫と呼び、類似した組織形態を示す他の臓器での癌を「リンパ上皮腫様癌」と呼んでいる。比較的若年発症で、喫煙の関与は低いとされている。予後は、臨床病期 III 期と IV 期を合わせた 5 年生存率が約 60% と肺癌の他の組織型と比べ良好である。^{9,10}

LELC は EBV が発癌過程に深く関与していると考えられている。¹¹ EBV は、東南アジア地区では幼児期に大

Table 2. Reported Cases of Pulmonary Lymphoepithelioma-like Carcinoma in Japan

Author (year)	Age (Y)/ Sex	Smoking (BI)	Site/ Size (cm)	Stage (TNM)	EBV	Method	Outcome
Kasai (1994) ¹	57/F	n. a.	Left/n. a.	III (n. a.)	Pos	ISH, PCR	n. a.
Higashiyama (1995) ²	55/M	1140	RML/2.5	IA (T1N0M0)	Pos	ISH, PCR	9 y A&W
	65/M	1600	RUL/3.5	IB (T2N0M0)	Pos	ISH, PCR	9 y A&W
	48/M	0	RLL/4.5	IB (T2N0M0)	Pos	ISH	8 y A&W
Kobayashi (2004) ³	67/F	n. a.	RML/3.0	IIA (T1N1M0)	Pos	ISH	5 y A&W
Abe (2004) ⁴	57/F	0	LLL/4.5	IIIB (T4N0M0)	Pos	ISH	14 mo metastasis
Yoshino (2005) ⁵	60/F	0	RUL/1.2	IA (T1N0M0)	Neg	ISH	7 y A&W
Tanaka (2007) ⁶	60/M	840	LUL/3.5	IIB (T2N1M0)	Neg	ISH	1 y A&W
Present case	73/M	800	LLL/2.5	IA (T1N0M0)	Pos	ISH, QRT-PCR	14 mo metastasis

BI: Brinkmann index, n. a.: not available, A&W: alive and well, RUL: right upper lobe, RML: right middle lobe, RLL: right lower lobe, LUL: left upper lobe, LLL: left lower lobe, Pos: positive, Neg: negative, ISH: in situ hybridization, PCR: polymerase chain reaction, QRT-PCR: quantitative real-time polymerase chain reaction.

半が感染する不顕性な常在ウイルスである。そのため肺原発 LELC の報告のほとんどはアジア人、特に中国人であり、ほぼ 100% の頻度で EBV 感染が認められている。^{9,12,13} 一方で欧米人の LELC はきわめて稀であるが、ほとんどの症例で EBV は証明されていない。¹¹ 日本人でも、本症例を合わせてこれまで 9 例の LELC の報告があるのみであり非常に稀な腫瘍である (Table 2)。¹⁻⁶ 本邦報告例では、EBV 感染は 9 例中 7 例 (77.8%) に認められているが、EBV 陰性の症例も報告されている。自験例を含めて 9 例中 2 例に再発を認めているが化学療法や放射線療法が有効であるとされており、比較的良好な予後が期待できる。^{4,9,12,13}

EBV の検出方法には、ISH 法による EBV DNA や EBV-encoded RNAs (EBERs) の検出と、EBV ゲノムを PCR 法にて証明する方法がある。^{12,14} EBV DNA に対する ISH 法は EBV ゲノムのコピー数が少ない場合には感度に問題点があり、EBERs に対する ISH 法の方が感度が良く安定した検出法であるとされている。また、PCR 法は EBV 感染リンパ球などが混ざって検出されることもあり特異度に問題があるとされている。本症例で用いた質的 real-time PCR 法は感度、特異度ともに良好で安定した検出方法であると考えられる。¹⁵

まとめ

LELC は、EBV 感染との関連が示唆されている稀な腫瘍である。アジア地域に多く認められ、日本人発症の報告例はこれまで 9 例のみである。今回、組織中 EBV 感染を real-time PCR 法及び ISH 法で証明した、日本人の LELC 症例を経験したので報告した。

本論文の要旨は、第 48 回日本肺癌学会総会にて発表した。

REFERENCES

1. Kasai K, Sato Y, Kameya T, Inoue H, Yoshimura H, Kon S, et al. Incidence of latent infection of Epstein-Barr virus in lung cancers—an analysis of EBV1 expression in lung cancers by in situ hybridization. *J Pathol.* 1994;174:257-265.
2. Higashiyama M, Doi O, Kodama K, Yokouchi H, Tateishi R, Horiuchi K, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: analysis of two cases for Epstein-Barr virus infection. *Hum Pathol.* 1995;26:1278-1282.
3. Kobayashi M, Ito M, Sano K, Honda T, Nakayama J. Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: predominant infiltration of tumor-associated cytotoxic T lymphocytes might represent the enhanced tumor immunity. *Intern Med.* 2004;43:323-326.
4. Abe T, Tanabe Y, Watanabe S, Fujita N, Matsumoto N, Moriyama H, et al. A case of recurrent pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma responding to treatment with CBDCA/paclitaxel combined chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2004;31:1215-1217.
5. Yoshino N, Kubokura H, Yamauchi S, Ohaki Y, Koizumi K, Shimizu K. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: case in which the patient has been followed up for 7 years postoperatively. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 53:653-656.
6. 田中浩一, 萩原 優, 岡田邦明, 山上英樹, 坪井正博, 加藤治文. 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;21:590-594.
7. Hiroi S, Nakanishi K, Kawai T. Expressions of human telomerase mRNA component (hTERC) and telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA in effusion cytology. *Diagn Cytopathol.* 2003;29:212-216.
8. Bégin LR, Eskandari J, Joncas J, Panasci L. Epstein-Barr virus related lymphoepithelioma-like carcinoma of lung. *J Surg Oncol.* 1987;36:280-283.
9. Han AJ, Xiong M, Gu YY, Lin SX, Xiong M. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung with a better prognosis. A clinicopathologic study of 32 cases. *Am J Clin Pathol.* 2001;115:841-850.

10. Ho JC, Wong MP, Lam WK. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Respirology*. 2006;11:539-545.
11. Weiss LM, Gaffey MJ, Shibata D. Lymphoepithelioma-like carcinoma and its relationship to Epstein-Barr virus. *Am J Clin Pathol*. 1991;96:156-158.
12. Castro CY, Ostrowski ML, Barrios R, Green LK, Popper HH, Powell S, et al. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 2001;32:863-872.
13. Chang YL, Wu CT, Shih JY, Lee YC. New aspects in clinicopathologic and oncogene studies of 23 pulmonary lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:715-723.
14. Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 1995;103:308-315.
15. Kimura H, Morita M, Yabuta Y, Kuzushima K, Kato K, Kojima S, et al. Quantitative analysis of Epstein-Barr virus load by using a real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*. 1999;37:132-136.