

CASE REPORT

肺原発リンパ上皮腫様癌の1例

藤原俊哉¹・片岡和彦¹・松浦求樹¹・妹尾紀具¹

A Case of Pulmonary Lymphoepithelioma-like Carcinoma

Toshiya Fujiwara¹; Kazuhiko Kataoka¹; Motoki Matsuura¹; Noritomo Seno¹

¹Department of Thoracic Surgery, Hiroshima City Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) of the lung is a rare disease classified as a variant of large cell carcinoma of the lung according to the World Health Organization histologic typing of lung and pleural tumors. **Case.** A 66-year-old man was admitted to our hospital with an abnormal chest shadow detected on a medical checkup. Chest CT showed a well-defined tumor approximately 40 mm in diameter in the upper lobe of the right lung and swollen anterotracheal lymph nodes. On positron emission tomography, the tumor and the lymph node revealed accumulation of fluorodeoxyglucose. Bronchoscopic brushing cytology revealed non-small cell carcinoma. We preoperatively classified the case as cN2 but at a single station. We performed right upper lobectomy with hilar and mediastinal lymph node dissection. The histopathological diagnosis was LELC, pT2N2M0, stage IIIA. The association with Epstein-Barr virus was not be clarified by EBER1 *in situ* hybridization. The patient was given 4 courses of combined carboplatin/paclitaxel chemotherapy as adjuvant therapy, and is currently free from the disease at 18 months postoperatively. **Conclusion.** We report herein a rare case of pulmonary LELC, and reviewed reports.

(JJLC. 2009;49:30-35)

KEY WORDS — Lung cancer, Lymphoepithelioma-like carcinoma, Epstein-Barr virus, Surgery, Chemotherapy

Reprints: Toshiya Fujiwara, Department of Thoracic Surgery, Hiroshima City Hospital, 7-33 Moto-machi, Naka-ku, Hiroshima 730-8518, Japan.

Received April 17, 2008; accepted October 22, 2008.

要旨 — **背景.** 肺原発リンパ上皮腫様癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma : LELC) は WHO 分類上, 大細胞癌の特殊型に分類される稀な腫瘍である. **症例.** 66歳, 男性. 検診にて胸部異常陰影を指摘された. 胸部CTで右上葉に約40mm大の腫瘍と気管前リンパ節の腫大を認めた. PET-CTでは腫瘍及び気管前リンパ節で著明にFDGの異常集積を認めた. 気管支鏡検査を行い, 経気管支肺生検で非小細胞癌と診断した. cN2症例であったが孤発性であったため, 初回手術療法を選択した. 右上葉切除, ND2aを施行した. 術後病理診断は

LELCで, 病理学的病期は, pT2N2M0 stage IIIAとなった. Epstein-Barr ウイルス (EBV) の有無を EBER1 の *in situ* hybridization により検索したが, 陰性であった. 術後補助化学療法として, carboplatin/paclitaxel 併用療法を4コース行い, 術後1年6ヶ月経過し無再発生存中である. **結論.** リンパ上皮腫様癌は本邦での報告例は少なく, 稀な疾患であると考えられたので, 若干の文献的考察を加えて報告した.

索引用語 — 肺癌, リンパ上皮腫様癌, Epstein-Barr ウイルス, 外科治療, 化学療法

はじめに

肺原発リンパ上皮腫様癌 (lymphoepithelioma-like car-

cinoma : LELC) は, Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染との関係が示されている稀な疾患であり, 本邦での報告は少ない. 今回, 1手術例を経験したので報告する.

¹広島市立広島市民病院呼吸器外科.

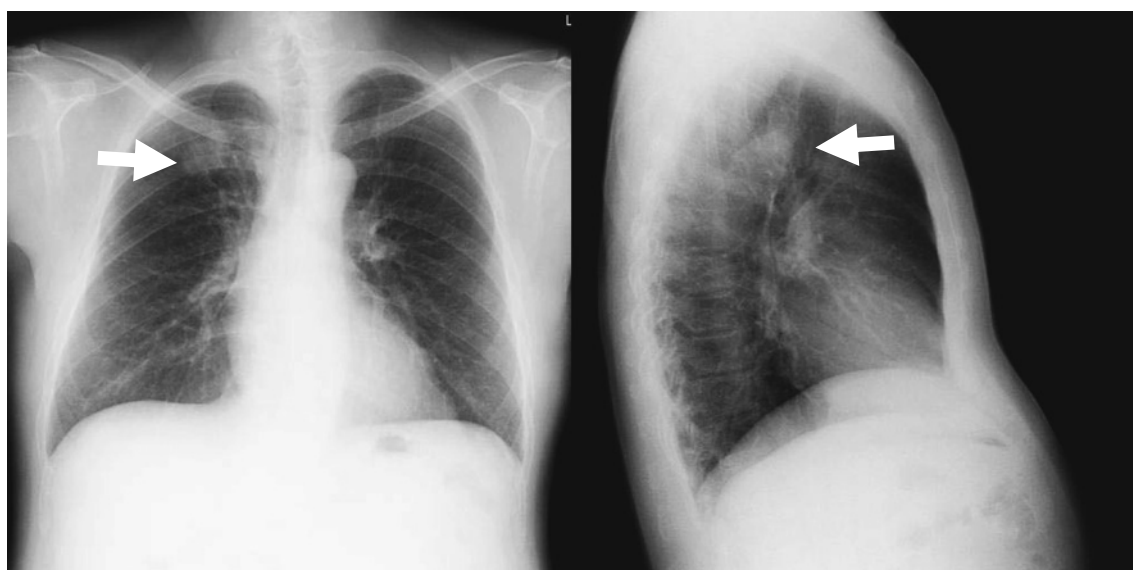
別刷請求先: 藤原俊哉, 広島市立広島市民病院呼吸器外科,

〒730-8518 広島市中区基町7-33.

受付日: 2008年4月17日, 採択日: 2008年10月22日.

Table 1. Laboratory Data on Admission

WBC	4500/ μ l	T.Bil	0.5 mg/dl	CEA	7.3 ng/ml
Neut	54.0%	AST	26 IU/l	CYFRA	4.0 ng/ml
Eo	3.1%	ALT	25 IU/l	SLX	37 U/ml
Ba	0.4%	ALP	176 IU/l	SCC	0.5> ng/ml
Ly	33.2%	γ -GTP	57 IU/l	NSE	8.2 ng/ml
Mo	9.3%	ChE	186 IU/l	pro GRP	20.2 pg/ml
RBC	454×10^4 / μ l	LDH	221 IU/l		
Hgb	14.4 g/dl	TP	6.9 g/dl	pO ₂	93.5 mmHg
Hct	42.9%	Alb	4.1 g/dl	pCO ₂	39.9 mmHg
PLT	24.4×10^4 / μ l	BUN	18 mg/dl		
		Cr	0.99 mg/dl	FVC	4440 ml
		FBS	111 mg/dl	%VC	115%
		CRP	0.43 mg/dl	FEV _{1.0}	3250 ml
				FEV _{1.0} %	73.2%
				DLco	63.2%

**Figure 1.** Chest X-ray showed a well-defined tumor 40 mm in diameter in the right upper lung field (arrows).

症 例

症例：66歳（手術時）、男性。

主訴：検診発見（胸部異常陰影）。

既往歴：痛風にて内服治療を行っていた。

喫煙歴：30本×43年間（喫煙指数=1290）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：3ヶ月前、検診の胸部X線にて胸部異常陰影を指摘された。胸部CTにて、右肺上葉に腫瘤影を認めた。当院呼吸器科紹介受診となった。気管支鏡検査を行い、生検組織にて非小細胞肺癌と診断され、当科紹介、入院となった。

入院時現症：貧血・黄疸なし、胸腹部に異常なし。体

表リンパ節を触知しなかった。

入院時検査成績（Table 1）：血液・生化学検査上、明らかな異常を認めず。腫瘍マーカーはCEA 7.3 ng/ml、CYFRA 4.0 ng/mlと軽度上昇を認めた。

胸部X線（Figure 1）：右上肺野に約40 mm大の境界比較的明瞭な腫瘤影を認めた。

胸部CT（Figure 2）：右S¹に37×26 mm大の腫瘤影を認めた。辺縁にはnotchingがみられ、比較的境界明瞭であった。気管前リンパ節（#3）が18×13 mm大に腫大していた。

Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose（FDG-PET）（Figure 3）：右S¹の腫瘤に一致して、standardized uptake value（SUV）最大値7.9の集積を認

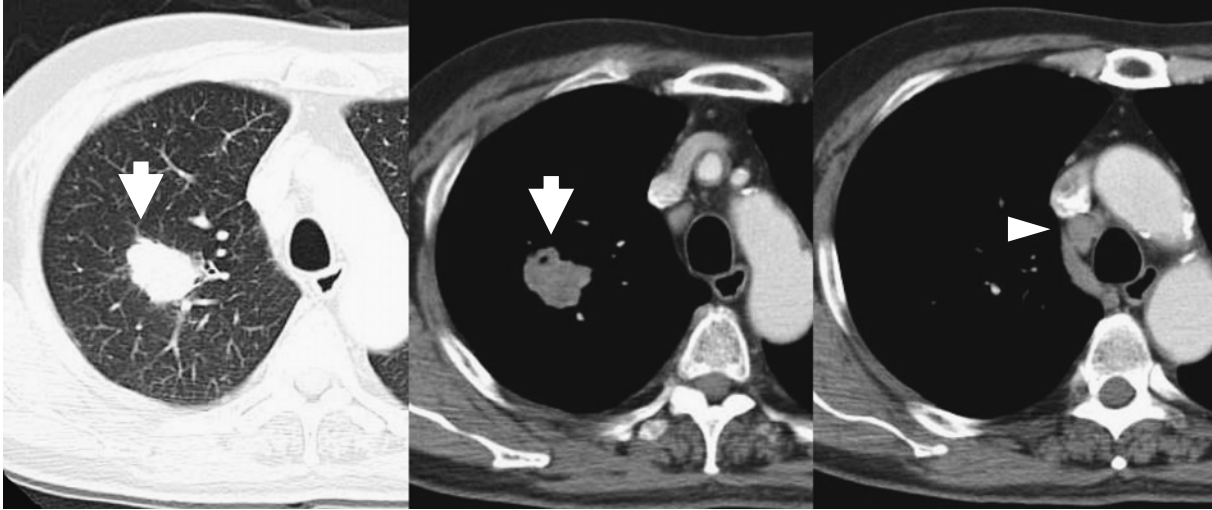


Figure 2. Chest computed tomography showed a well-defined tumor approximately 40 mm in diameter with notching in the upper lobe of the right lung (arrows) and swollen anterotracheal lymph nodes (arrowhead).

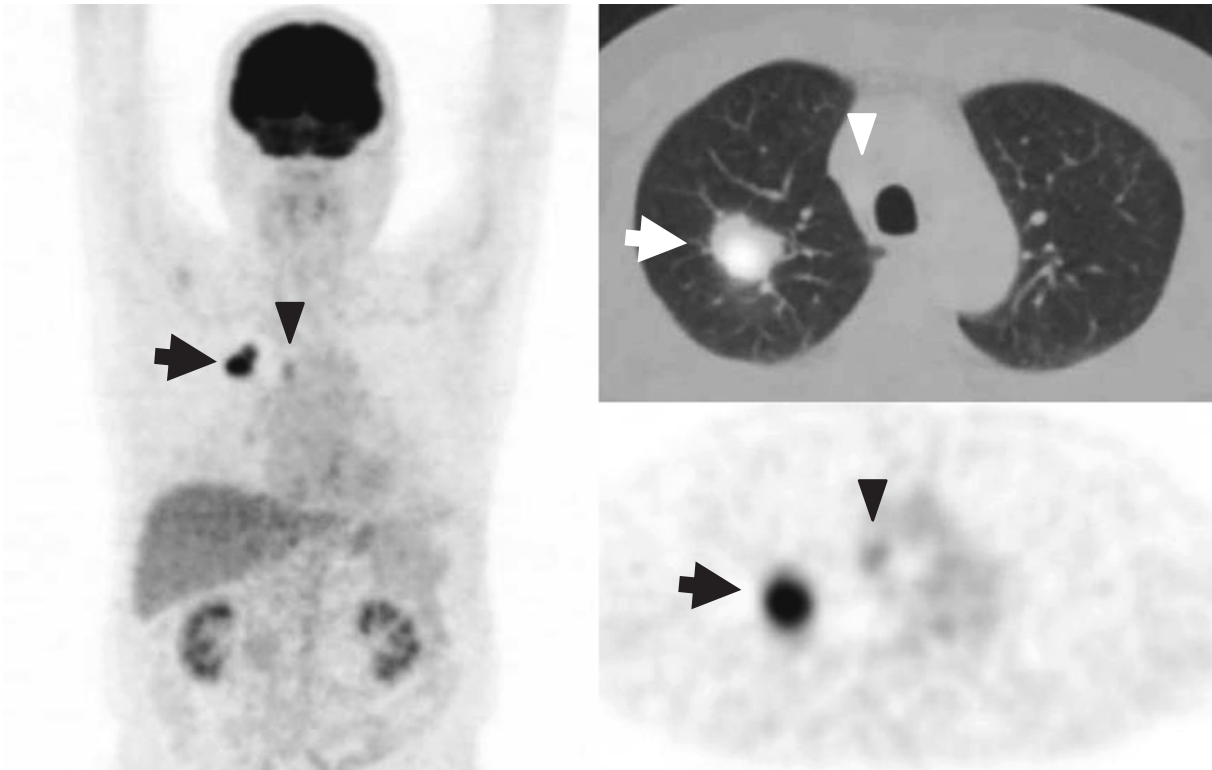


Figure 3. On positron emission tomography, the tumor (arrows) and the lymph node (arrowheads) revealed accumulation of fluorodeoxyglucose.

めた。また、気管前リンパ節に SUVmax 3.2 の集積を認めた。

気管支鏡検査：可視範囲の気管支内腔に明らかな病的所見を認めなかった。B¹b より経気管支肺生検を施行し、組織学的に低分化非小細胞肺癌と診断された。以上より、非小細胞肺癌、T2N2M0 臨床病期 IIIA と診断した。N2

であるが、single station であったため、十分な説明と同意の上、初回手術療法の方針とした。

手術所見：腋窩開胸、右上葉切除、2a 群郭清を行った。術後診断は、右肺 S¹b 発生、40×35×30 mm、P0D0E0 PM0、T2N2M0 であり、stage IIIA と判定した。断面所見では灰白色調で辺縁は明瞭かつ分葉状であった (Fig-

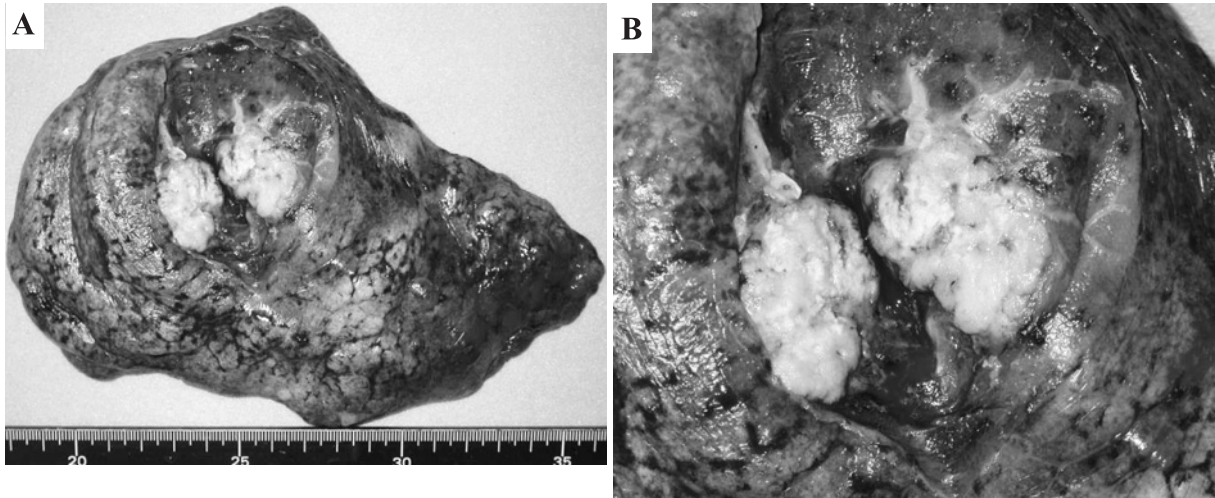


Figure 4. A. Resected specimen. B. The gray-white tumor was located in the right upper lobe.

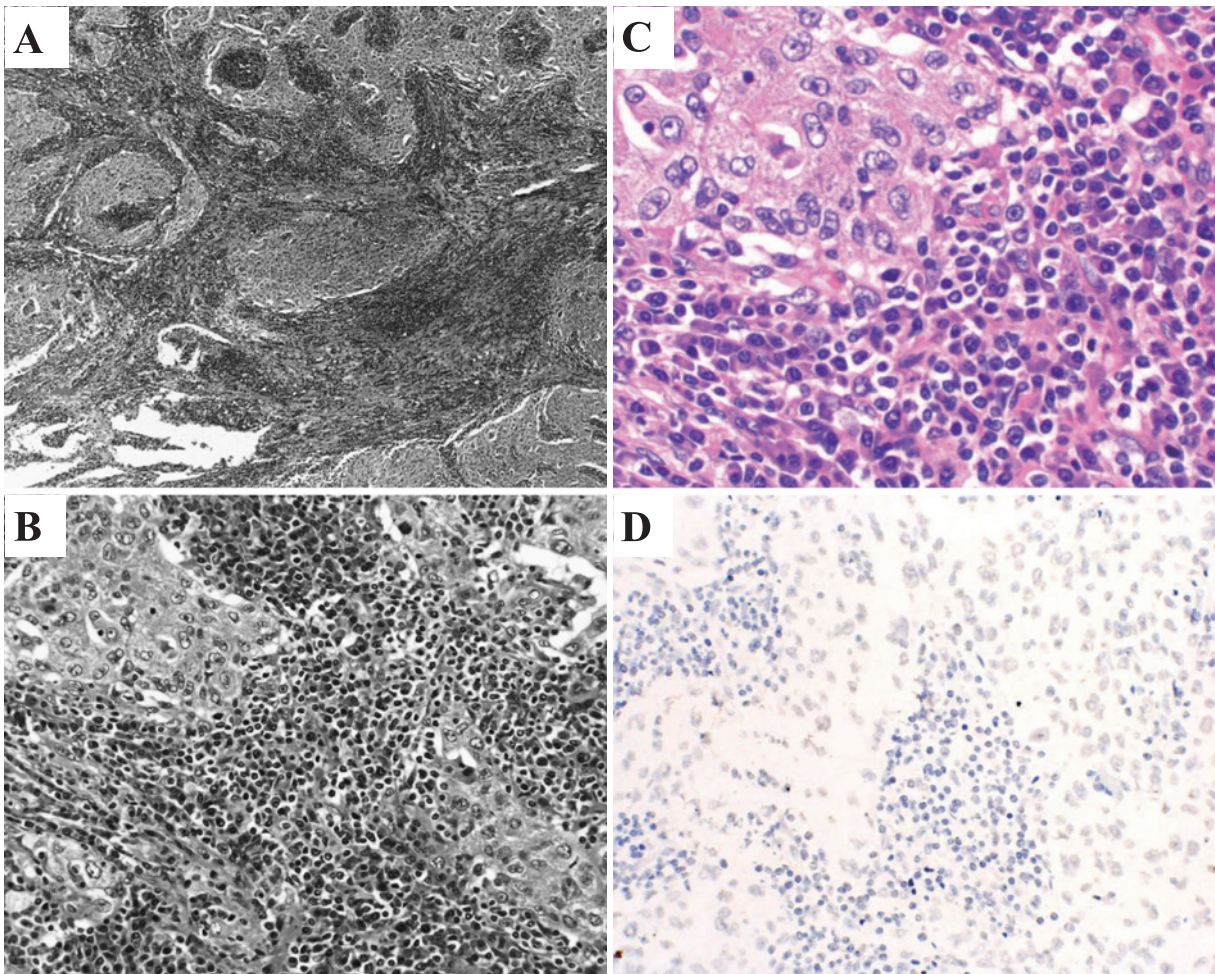


Figure 5. Microscopic findings showed lymphoepithelioma-like carcinoma. A. HE stain, ×40, B. HE stain, ×200. C. HE stain, ×400, D. the association of Epstein-Barr virus could not be defined by EB-encoded RNA (EBER)1 *in situ* hybridization.

Table 2. Characteristics of Previously Reported Patients

Case	Author	Year	Age	Gender	Location	Size (long-axis)	CT images	T	N	M	Stage	EBV	Procedure	Outcome (years)	Recurrence	Additional treatment	Ethnicity
1	Higashiyama	1995	55	M	rtM	20	peripheral, well-defined	1	0	0	IA	+	Lobectomy	4.5	-	NR	Japanese
2	Higashiyama	1995	65	M	rtU	35	peripheral, well-defined	2	0	0	IB	+	Lobectomy	4.5	-	NR	Japanese
3	Muraishi	1999	39	F	rtM	20	centric, well-defined	2	2	0	IIIA	+	Bi-lobectomy	NR	NR	NR	Chinese
4	Abe	2004	57	M	ltL	45	centric, well-defined	4	0	0	IIIB	+	Lobectomy	2	+	CBDCA + PTX	Japanese
5	Kobayashi	2004	67	F	rtM	40	centric, well-defined	2	2	0	IIIA	+	Bi-lobectomy	5	-	RT	Japanese
6	Yoshino	2005	60	F	rtU	16	peripheral, ill-defined	1	0	0	IA	-	Lobectomy	7	-	NR	Japanese
7	Tanaka	2007	60's	M	ltU	35	centric, well-defined	2	1	0	IIIB	-	Pneumonectomy	1	-	NR	Japanese
8	Present case	2008	66	M	rtU	40	peripheral, well-defined	2	2	0	IIIA	-	Lobectomy	1.5	-	CBDCA + PTX	Japanese

EBV; Epstein-Barr virus, rtU; right upper lobe, rtM; right middle lobe, ltU; left upper lobe, ltL; left lower lobe, NR; no record, CBDCA; carboplatin, PTX; paclitaxel, RT; radiation therapy.

ure 4).

病理所見 (Figure 5) : HE 染色では, 大型の腫瘍細胞が明らかな分化傾向を示さず, 不規則な胞巣を形成して増殖していた. 細胞質は豊富で細胞間境界は不鮮明な部分があった. 核は淡明で内部に明瞭なクロマチンを有していた. 周辺に T 細胞, B 細胞及び形質細胞の強い浸潤を伴って, 腫瘍細胞の浸潤・増殖を認めた. 腫瘍細胞は成熟リンパ球 3 個を超える大型の細胞からなっており, 扁平上皮癌の特徴である角化や細胞間橋は認めなかった. また, 腺癌の特徴である腺管形成も明らかでなく, アルシアンブルー染色でも, 粘液産生も非常に乏しい腫瘍であった. 以上から, 大細胞癌に分類され, かつ豊富なりンパ組織を伴うことから, LELC と考えた. 病理学的病期は, p0d0E0pm0 pT2N2M0 stage IIIA となった. なお, EBV-encoded RNA-1 (EBER1) *in situ* hybridization は陰性であった.

術後経過: 合併症なく経過し, 術後 2 週間目より, 術後補助化学療法を行った. 化学療法のレジメンとしては非小細胞肺癌に基づいて, carboplatin (CBDCA)/weekly paclitaxel (PTX) を選択した. CBDCA: area under the curve (AUC) 5 と PTX: 70 mg/m² を計 4 コース施行した. 有害事象としては grade 1 の神経障害のみであった. 現在, 術後 1 年 6 ヶ月経過し, 無再発生存中である.

考 察

LELC は 1987 年, Bégin らによって初めて報告¹され, WHO 分類及び肺癌取扱い規約第 6 版では大細胞癌の特殊型に分類²されている. アジア, 特に中国南部が好発地域とされ, EBV との密接な関係が示されている. 年齢は 50 歳代前半に多く, 比較的若年者に発生することが多い. 本邦での頻度は全切除肺癌症例の 0.2%³で, 台湾では全肺癌の 0.9%⁴とされている. 本邦での報告例は調べた限り自験例を含めて 8 例のみであった. その内訳を Table 2⁵⁻¹⁰に示した.

画像所見での特徴は中枢型のものが約 90% で, 境界明瞭な腫瘍を示すものが約 80%^{11,12}である. 組織像は未分化型上咽頭癌に類似し, 大型で低分化な悪性細胞が胞巣を形成し, 著明なりンパ球浸潤を示す間質が特徴である. 腫瘍内の壊死巣の比率が 5% 以下であれば予後が良いとの報告^{12,13}がある. 自験例では壊死巣はみられなかった. 鑑別診断としては, 悪性リンパ腫と鼻咽腔癌からの転移が挙げられる. 免疫組織染色で cytokeratin などの上皮性マーカーが陽性になり, vimentin, KP-1 や leukocyte common antigens (LCA) が陰性となることで悪性リンパ腫との鑑別が可能であるが, 鼻咽腔癌の転移巣とは既往歴以外に明確に鑑別ができる病理所見像はない^{7,12}とされる.

ホジキンリンパ腫や上咽頭癌などの各種のEBV関連の腫瘍は、潜伏感染においてそれぞれに遺伝子発現の様式が異なり、3つに分類されている。近年、核抗原EB nuclear antigen (EBNA)1, 膜蛋白質latent membrane protein (LMP)1やLMP2Aなどの発癌に関わる機能が明らかとされ、また小RNAであるEBERが発癌において重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。EBVと腫瘍との関連性を証明するにはEBVが周囲の細胞ではなく、腫瘍細胞内に検出されなければならないが、本邦での報告例では、自験例を含めて約4割でEBVの感染は証明されず、⁵⁻¹⁰白人では陰性のことが多いとの報告¹³もある。EBVと発癌機構の関連についてはさらなる解析が待たれる。

この腫瘍は緩徐な発育を示すことが多く、4年間の経過観察のち手術に至ったという報告もある。⁵ 通常の肺癌に比較して低悪性度の肺腫瘍であり、比較的早期症例が多い。5年生存率は全体で88%、I期：100%、II期：62.5%、III/IV期でも60.6%と報告¹³されており、比較的予後良好な疾患であるといえる。遠隔転移は稀であり、化学療法の感受性が高いのも特徴⁶である。

本邦での報告例では7例中4例がII期以上の進行癌であった。自験例でも、pN2, 病理学的病期IIIAで進行癌であったが、転移リンパ節が#3のみであったこと、化学療法への感受性が高いことから、良好な予後が期待できる可能性がある。今日まで、本邦における本疾患の報告は非常に少なく、今後さらなる症例の集積が必要であると考えられる。

結 語

稀な肺原発リンパ上皮腫様癌の1例を経験した。LELCはEBV関連腫瘍の一種とされているが、本症例ではEBVとの関連が証明されなかった。比較的悪性度の低い腫瘍と考えられ、進行例においても集学的治療により良好な予後がえられる可能性がある。

謝辞：本症例の病理所見に関し丁寧な御指導と御助言を賜りました当院病理部の高田晋一先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. Bégin LR, Eskandari J, Joncas J, Panasci L. Epstein-Barr

- virus related lymphoepithelioma-like carcinoma of lung. *J Surg Oncol*. 1987;36:280-283.
2. 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 第6版. 東京: 金原出版; 2003.
3. 東山聖彦, 児玉 憲, 横内秀起, 高見康二. 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—. *肺癌の臨床*. 1999;2:409-419.
4. 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.
5. 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.
6. 阿部徹哉, 田邊嘉也, 渡部 聡, 藤田七恵, 松本尚也, 森山寛史, 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. *癌と化学療法*. 2004;31:1215-1217.
7. 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.
8. 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.
9. 村石かおり, 今信一郎, 吉田 仁, 濱川博司, 中井直治, 伊藤 力, 他. 腫瘍組織よりEB virusを証明し得た肺原発リンパ上皮腫様癌の1例. *日呼吸会誌*. 1999;37:565-570.
10. 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.
11. Ooi GC, Ho JC, Khong PL, Wong MP, Lam WK, Tsang KW. Computed tomography characteristics of advanced primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma. *Eur Radiol*. 2003;13:522-526.
12. Hoxworth JM, Hanks DK, Araoz PA, Elicker BM, Reddy GP, Webb WR, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: radiologic features of an uncommon primary pulmonary neoplasm. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:1294-1299.
13. 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.