

CASE REPORT

肺リンパ増殖性疾患から加齢性 Epstein-Barr virus 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を発症した 1 例

知花賢治^{1,2}・大濱昌代²・普天間光彦²・藤田次郎¹

A Case of Epstein-Barr Virus-associated Diffuse Large B-cell Lymphoma of the Elderly Associated with Lung Lymphoproliferative Disorder

Kenji Chibana^{1,2}; Masayo Ohama²; Mitsuhiro Futenma²; Jiro Fujita¹

¹Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, University of the Ryukyus, Japan; ²Department of Internal Medicine, Heart Life Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** It is difficult to diagnose lung lymphoproliferative disorders based only on pathological findings. Therefore, the final diagnosis should be made comprehensively, taking into account the patient's clinical course. The prognosis of EBV-associated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the elderly is worse than that of EBV-non-associated DLBCL of the elderly. **Case.** A 75-year-old female was referred in 2005 due to abnormal chest X-ray findings. Chest computed tomography (CT) showed ground-glass opacity in the right lower lobe. Video-assisted thoracic surgery (VATS) was performed, the results of which suggested a lymphoproliferative disorder. However, since the patient had no clinical symptoms, her clinical course was observed. Six years later, she experienced right chest pain, and chest CT showed a large tumor in the upper lobe. A percutaneous lung biopsy was performed, and a final pathological diagnosis of EBV-associated DLBCL of the elderly was made. After seven courses of combination chemotherapy, the patient's symptoms improved, and chest CT demonstrated a reduction in the size of the tumor. **Conclusions.** We experienced a rare case of EBV-associated DLBCL of the elderly occurring six years after a diagnosis of lung lymphoproliferative disorder.

(JLCC. 2013;53:863-869)

KEY WORDS — Lung lymphoproliferative disorder, Epstein-Barr virus-associated diffuse large B-cell lymphoma of the elderly

Received February 1, 2013; accepted November 15, 2013.

要旨 — **背景.** 肺リンパ増殖性疾患は、リンパ球性間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia : LIP)、濾胞性細気管支炎、結節性リンパ増殖症などがあり、病理所見のみでの診断は難しく、臨床経過を含め総合的な判断が必要である。加齢性 Epstein-Barr virus (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、EBV 陰性 DLBCL と比較して予後不良の疾患である。**症例.** 75 歳女性。2005 年 3 月に胸部 CT で右下葉にすりガラス陰影を認めビデオ補助下

胸部手術 (video-assisted thoracic surgery : VATS) を施行し、当初は LIP の疑いと診断されたが無症状であり経過観察した。2011 年 10 月に右胸痛が出現。胸部 CT で右上葉に腫瘤を認め、経皮的肺生検を施行。最終診断は EBV 陽性 DLBCL であった。7 コースの化学療法後に症状、陰影は軽快した。**結論.** 肺リンパ増殖性疾患から EBV 陽性 DLBCL を発症した稀な 1 例を経験した。

索引用語 — 肺リンパ増殖性疾患、加齢性 EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

¹琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学；²ハートライフ病院内科。

受付日：2013 年 2 月 1 日，採択日：2013 年 11 月 15 日。

はじめに

肺リンパ増殖性疾患は、画像だけによる診断は困難であるため、本症例のように病理による診断が必要だが、最終的には臨床経過との照合で診断することが多い。また、加齢性 Epstein-Barr virus (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、2008 年の WHO 分類 4 版で DLBCL の亜型として新たに分類された疾患である。高齢者での発症が多いことや本症例のような肺病変を伴うことがあり、予後不良な疾患でもあるため早期の確定診断と治療が必要である。我々は肺リンパ増殖性疾患の経過観察中に加齢性 EBV 陽性 DLBCL を発症した 1 症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：75 歳、女性。

主訴：右胸痛。

既往歴：高血圧症。

現病歴：2005 年 3 月に検診の胸部レントゲンで右下肺野の異常陰影を疑われ (Figure 1A)、胸部 CT を施行したところ右下葉を中心に両側下葉に淡い浸潤影と、右下葉には斑状影を認めた (Figure 2A)。ビデオ補助下胸部手術 (video-assisted thoracic surgery: VATS) を施行し、リンパ球性間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia: LIP) 疑いと診断されたが無症状であったため治療は行わず、画像での経過観察とした。その後、2008 年 12 月の胸部 CT で右上葉と左下葉 S⁸ に浸潤影が出現したが (Figure 2B)、その後陰影は自然に軽快した (Figure 1B)。

しかし 2011 年 7 月の胸部レントゲンで、右下肺野の陰影の悪化と右上肺野に淡い陰影を認めた (Figure 1C)。同年 10 月から右胸痛が出現し、胸部 CT で右上葉の背側に腫瘍性病変と接する肋骨への骨浸潤と、右下葉の淡いすりガラス陰影と斑状を伴う浸潤影を認めた (Figure 2C)。右上葉の腫瘍性病変の経皮的肺生検を施行し、DLBCL (CD10 陽性、CD19 陽性、CD20 陽性、CD56 陽性) と診断された (Figure 3 (1), (2))。12 月、DLBCL に対する化学療法目的で入院。

喫煙歴：なし。

職業歴：なし。

入院時現症：血圧 140/72 mmHg、脈拍 92 回/分、整、体温 36.7℃、SpO₂ 98%、体表部リンパ節腫大なし。心音および呼吸音に異常を認めない。腹部に異常を認めない。バチ状指なし。

入院時検査所見：白血球数 6300/μl と正常値で分画にも異常は認めず、赤血球数 420×10⁴/μl、ヘモグロビン値

13.5 g/dl、血小板数は 21.4×10⁴/ml と正常値であった。LDH は正常値であり、CRP は 0.36 mg/dl と正常値であった。可溶性 IL-2 レセプター (soluble interleukin-2 receptor) は 1550 U/ml と高値であった。

胸部レントゲン写真 (Figure 1D)：右上肺野、下肺野に淡く、下肺野の一部は斑状を伴った浸潤影を認める。

胸腹部 CT 所見 (Figure 2C)：右上肺野背側には 58 mm 大の腫瘍性病変を認める。右下葉に浸潤影を認める。頸部、腋窩、肺門、縦隔、腹部などのリンパ節腫大は認めず。

骨髄検査所見：造血三系統の細胞から構成されており、異常細胞の出現や明らかな形態異常は認めない。

臨床経過：DLBCL の病期は、右肺と右第 4 肋骨骨浸潤を認め、盗汗があったことから、stage IVB と診断した。当院の血液内科で化学療法を施行した。R-CHOP 療法 [リツキシマブ (rituximab)、シクロホスファミド (cyclophosphamide)、ドキシソルビシン (doxorubicin)、ビンクリスチン (vincristine)、プレドニゾロン (prednisolone)] を、75 歳で高齢であることを考慮して 80% へ減量した。化学療法で右上下肺野の浸潤影は縮小し (Figure 1E)、右胸痛の症状も治療により軽減し、退院となった。その後 R-CHOP 療法を継続して計 7 コース終了した。終了後の奏功は部分奏功 (partial response: PR) であった (Figure 2D)。

今回 2005 年の VATS 時の病理標本を再検討した。ルーベ像で、既存の肺構造を置換するように胚中心を有するリンパ濾胞構造が密に増生していた。背景の細胞は小型リンパ球が主体として増生していた (Figure 4(1), (2))。さらに、mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫との鑑別のため、免疫染色を行った。CD20 陽性細胞からなり (Figure 4 (3))、light chain κ 陽性、λ 陽性であり、軽鎖拘束は認めず、MALT リンパ腫は否定的であった (Figure 4 (4), (5))。病理所見は、LIP の病理組織所見で見られる間質へのリンパ球が著明でなく、リンパ濾胞形成を中心とするびまん性リンパ過形成 (diffuse lymphoid hyperplasia) が妥当と思われた。胸部 CT 画像からは、すりガラス陰影を認めることからびまん性肺疾患が考えられた。明らかな抗原への曝露はなく、自己抗体検査は陰性、膠原病を疑うような身体所見は認めなかった。経過観察中に KL-6 は最高値で 1240 U/ml であり、後述するリンパ腫の発症、EBV との関連性から LIP の可能性はある。しかし、最終的に病理所見でリンパ濾胞形成が目立っており、診断は肺リンパ増殖性疾患とした。

次に 2011 年の病理標本で追加の免疫染色を行ったところ、EBNA2 が陽性であった (Figure 3 (3))。50 歳以上で既往、基礎疾患がないことから、加齢性 EBV 陽性

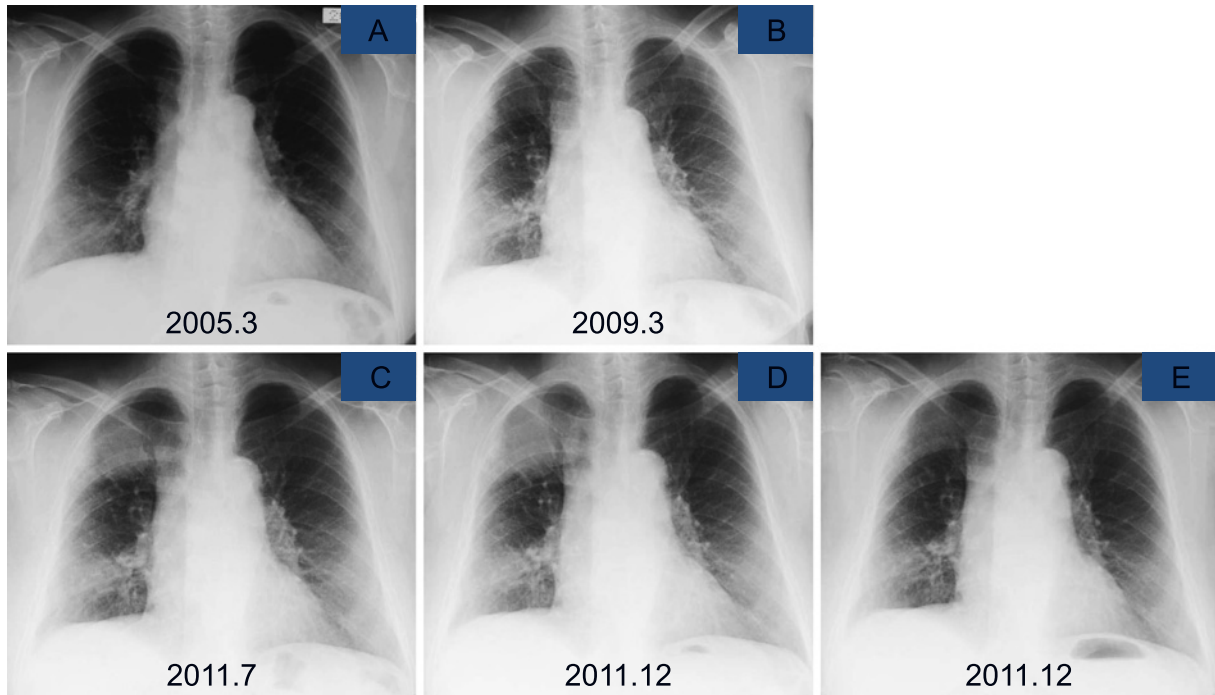


Figure 1. Clinical course of the chest radiography findings. **A.** Chest radiography performed in March 2005 showing consolidation in the right lower lung field. **B.** Chest radiography performed in March 2009 showing an improvement in the consolidation in the right upper and left lower lung fields. **C.** Chest radiography performed in July 2011 again showing consolidation in the right upper lung field with increasing consolidation in the right lower lung field. **D.** Chest radiography performed on admission in December 2011 showing an increase in the size of the tumor in the right upper lung field and consolidation in the right lower lung field. **E.** Chest radiography performed in December 2011 10 days after chemotherapy showing a reduction in the size of the tumor in the right upper lung field and consolidation in the right lower lung field.

DLBCLであると診断した。

考 察

本症例は肺リンパ増殖性疾患の経過観察中に、DLBCLを発症した症例である。2005年の病理標本を再検討し、病理所見ではびまん性リンパ過形成が最も考えられた。肺リンパ増殖性疾患はLIP、濾胞性細気管支炎(follicular bronchiolitis: FB)、結節性リンパ増殖症(nodular lymphoid hyperplasia: NLH)が主に挙げられる。病理所見ではNLHは境界明瞭な結節性病変であることを鑑別し、LIPでは間質優位の炎症細胞浸潤を示し、気管支、細気管支周囲への病変は軽度であることで、ある程度鑑別することができる。¹ 一方、NLH、LIP、FBは病理所見上境界不明瞭なことが多く、臨床的背景や経過から診断する必要があるとされる。LIPはLiebowらにより、びまん性で密なリンパ球を主体とした細胞が間質に浸潤する間質性肺炎であると定義されている。² その後には、LIPは間質性肺炎ではなくリンパ増殖性疾患に含めるという意見もある。しかし、臨床像や画像所見からはびまん性

肺疾患との鑑別が問題となり、組織的にも間質性肺炎に矛盾しないため、ATS/ERSのガイドラインでは間質性肺炎の分類に含まれている。画像所見は、Johkohらの22例のLIP症例での検討結果では、すりガラス陰影を全例に認め、うち両側性が95%であり、びまん性が64%、斑状が23%であった。³ 本症例の胸部CT画像は、すりガラス陰影、びまん性、斑状である。一方、NLHは稀な疾患であり、画像や臨床経過などを含めた報告は少ないが、画像に関して胸部X線写真では結節影や腫瘤影を呈する報告例がほとんどであり、^{4,5} 画像上可能性は低いと思われた。本症例では後述するように6年後に加齢性EBV陽性DLBCLを発症した。EBVなどのウイルス感染はLIPの基礎疾患となっていることから、総合的に判断すると2005年の病態はLIPが最も考えられたが、病理の結果などからは疑問が残る点もあり、診断は肺リンパ増殖性疾患とした。

DLBCLは、2008年の悪性リンパ腫のWHO分類4版で成熟B細胞腫瘍に分類され、免疫染色でCD20陽性、CD10陽性、bcl-6陽性であると濾胞中心由来が考えられ、

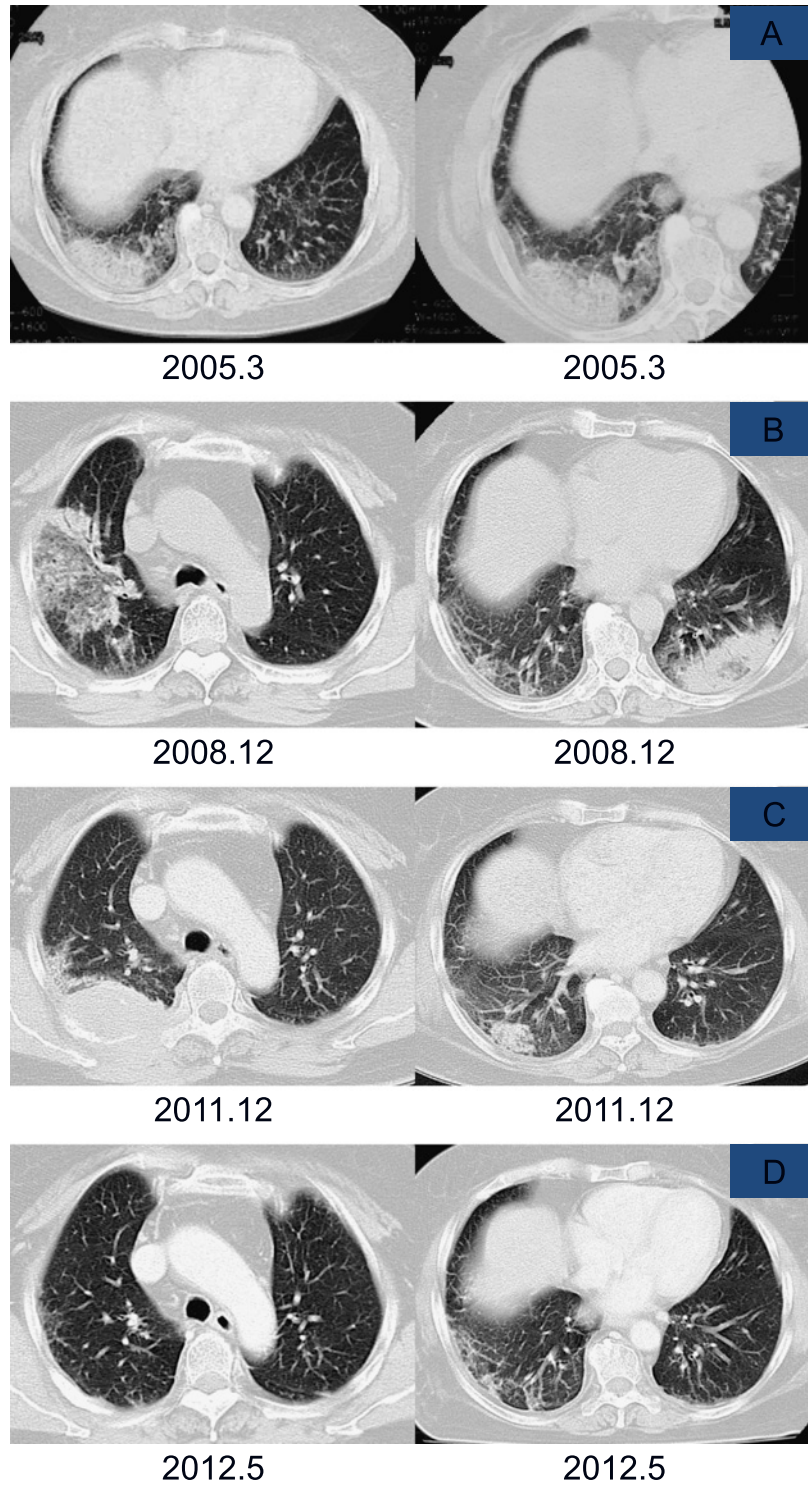


Figure 2. Clinical course of the chest computed tomography (CT) findings. **A.** Chest CT performed in March 2005 showing ground-glass opacity in the right lung lobe (S⁸). **B.** Chest CT performed in December 2008 showing ground-glass opacity in the right upper lung field and left lobe (S⁸). **C.** Chest CT performed on admission in December 2011 showing a tumor in the right upper and right lower lung lobes. **D.** Chest CT performed in May 2012 after seven cycles of chemotherapy showing a reduction in the size of the tumor in the right upper and lower lung lobes.

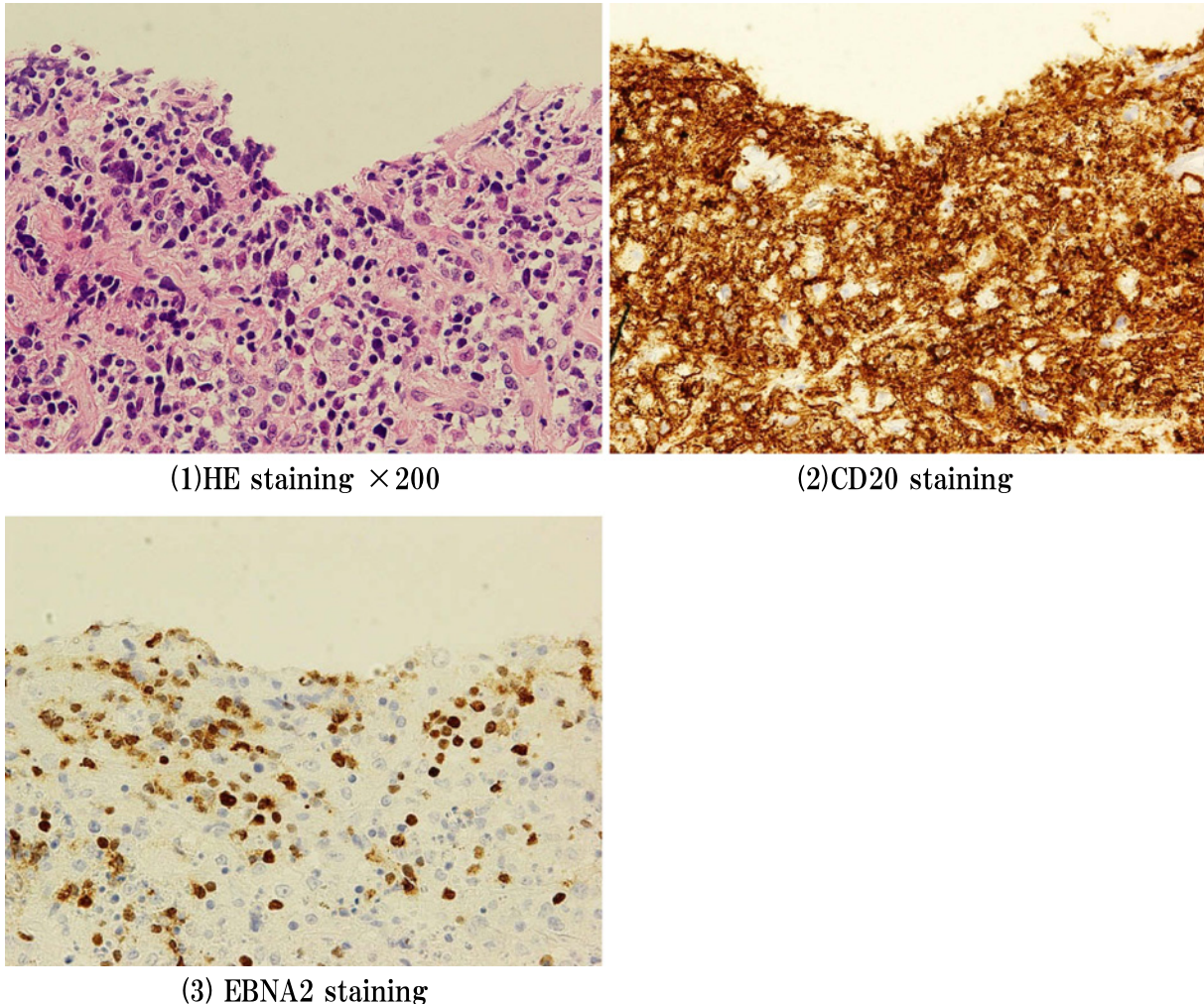


Figure 3. Histological findings of the right upper lobe. (1) Large lymphoid cells diffusely stained (hematoxylin and eosin staining). (2) Positivity for CD20 (immunohistochemical staining). (3) Positivity for EBNA2 (immunohistochemical staining).

バーキットリンパ腫, 濾胞性リンパ腫, DLBCL のどれかになる。⁶ 本症例では, 類円形の明瞭な核小体と細顆粒状の核クロマチンを有する小型から大型の異型細胞がびまん性に増殖しており, DLBCL と診断した。さらにその後追加の免疫染色を行ったところ LMP1 陰性であったが, EBNA2 陽性であった。50 歳以上で基礎疾患がないことから加齢性 EBV 陽性 DLBCL であると診断した。

加齢性 EBV 陽性 DLBCL は, Oyama らが DLBCL の腫瘍細胞における EBV の陽性率を検討したところ, 特に 50 歳以上に発症し, 年齢が高くなるにつれて陽性率が高くなることを発見し, 加齢性 EBV 関連 B 細胞リンパ増殖異常症として報告された。⁷ その後 2008 年の悪性リンパ腫の WHO 分類 4 版で加齢性 EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が亜型として分類された。加齢性 EBV 陽性 DLBCL の特徴を解析した報告では, 性差は特

になく, 年齢は中央値が 71 歳と高齢で, 約半数の症例で B 症状を認めていた。⁸ 次に診断に関して本症例では EBNA2 陽性であり, EBV 関連疾患が疑われ, 最終診断は加齢性 EBV 陽性 DLBCL であった。

DLBCL はリンパ節外病変では消化管が最も多く, 中枢神経系, 皮膚などに多く認められ, 肺病変は約 2% と低いものに対して,⁹ 加齢性 EBV 陽性 DLBCL は 9% に肺病変が認められるという報告がある。¹⁰ 本症例では肺リンパ増殖性疾患の経過中に右胸痛が出現し, 浸潤影の増大を認めたために精査を行い診断できた。しかし, 肺病変は決して頻度が低いとはいえないことや, DLBCL は悪性度が月単位で増殖する中悪性群であること, さらに第一選択の治療である R-CHOP 療法での完全奏功 (complete response : CR) は, EBV 陰性 DLBCL で 91% であるものに対して, EBV 陽性 DLBCL の CR は 66% と有意

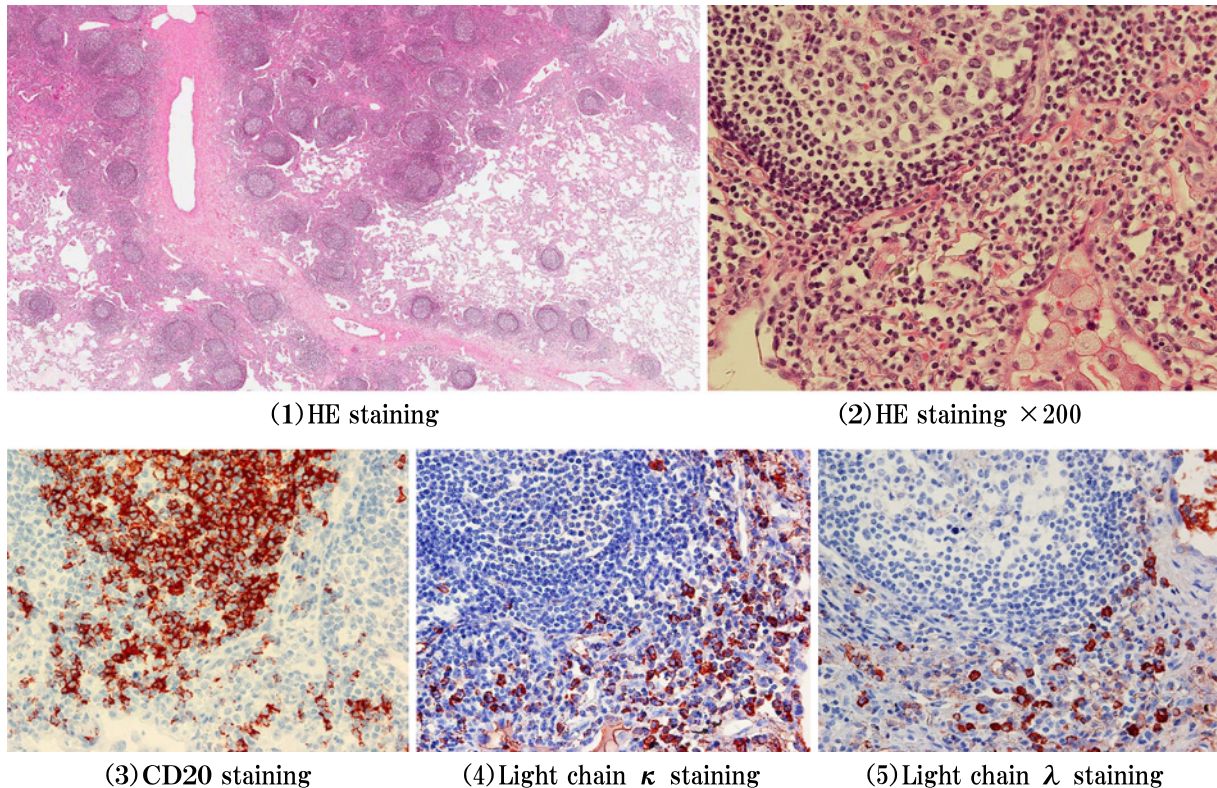


Figure 4. Histological findings of the right lower lobe. (1) Hyperplasia of the lymphoid follicles. (2) Lymphoid follicles and infiltration of lymphocytes. (3) Positivity for CD20 (immunohistochemical staining). (4) and (5) Polyclonal immunoreactivity for kappa and lambda chain (immunohistochemical staining).

に低かったとの報告¹¹があり、5年生存率は30%以下とされ、¹² 予後不良の疾患であるといえる。そのためLIPを疑う経過観察中に肺腫瘍の鑑別として本疾患を早い段階に挙げ、精査を行う必要があったと思われた。

本症例の肺病変で、右上葉の病変は今回の生検の結果で加齢性EBV陽性DLBCLと診断された。次に右下葉の病変は以前の診断ではLIPとされ、再検の結果肺リンパ増殖性疾患と診断した。今回に関しては、肺リンパ増殖性疾患なのか、肺リンパ増殖性疾患からリンパ腫を発症したのかは、検体採取を行っていないので不明である。しかし、治療効果から加齢性EBV陽性DLBCLと考えられ、肺リンパ増殖性疾患から加齢性EBV陽性DLBCLに移行した病変と考えた。本症例のように肺リンパ増殖性疾患の経過観察中に加齢性EBV陽性DLBCLを発症した症例は、我々が検索した限り1例もなく非常に稀と考えられた。一方、肺リンパ増殖性疾患の中でLIPは悪性リンパ腫への合併があることから、陰影の増悪などを認め際には早めに精査を行うことや、高齢者の悪性リンパ腫では加齢性EBV陽性DLBCLも鑑別疾患の1つとして列挙することが必要であると考えた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：藤田次郎 [講演料] ファイザー (株)、アステラス製薬 (株)、大日本住友製薬 (株)、塩野義製薬 (株)、大正富山医薬品 (株)、第一三共 (株)

謝辞：本症例の肺生検を施行いただいた国立病院機構沖縄病院呼吸器外科川畑勉先生、久留米大学医学部病理教室大島孝一先生、琉球大学医学部細胞病理学新垣和也先生に深謝致します。

REFERENCES

1. 太田 聡, 深山正久. 肺リンパ腫. 日胸. 2007;66:181-189.
2. Liebow AA, Carrington CB. Definition and classification of interstitial pneumonia in human pathology. *Prog Respir Res.* 1975;8:1-33.
3. Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira H, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology.* 1999;212:567-572.
4. Abbondanzo SL, Rush W, Bijwaard KE, Koss MN. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: a clinicopathologic study of 14 cases. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:587-597.
5. Miyoshi S, Hamada H, Katayama H, Hamaguchi N, Irfune K, Ito R, et al. A case of pulmonary nodular lym-

- phoid hyperplasia with a resected cavity, followed by spontaneous regression of the remaining lesions. *Intern Med.* 2010;49:1617-1621.
6. 大島孝一. 悪性リンパ腫の染色体・遺伝子異常と病理診断. 日染色体遺伝子検会誌. 2010;28:7-12.
 7. Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, Suzumiya J, Ohshima K, Yatabe Y, et al. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:16-26.
 8. Oyama T, Yamamoto K, Asano N, Oshiro A, Suzuki R, Kagami Y, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res.* 2007;13:5124-5132.
 9. 新津 望. 節外性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の診療のポイント. 臨床血液. 2011;52:1637-1644.
 10. Shimoyama Y, Asano N, Kojima M, Morishima S, Yamamoto K, Oyama T, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: diagnostic approach to a newly recognized clinicopathological entity. *Pathol Int.* 2009;59:835-843.
 11. 坂田晋也, 濱本淳二, 須加原一昭, 一安秀範, 税田直樹, 猪山賢一, 他. 壊死性肺内巨大腫瘍を呈した加齢性 EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. 日呼吸会誌. 2011;49:833-837.
 12. 中村栄男, 浅野直子. 高齢者 EBV 陽性 B 細胞リンパ腫. 臨床血液. 2010;51:1573-1578.