

The 29th Lung Cancer Workshop

LYG とは似ているが異なる臨床経過を来したリンパ球増殖症の症例

矢澤卓也^{1,2}・柳 富子³・砂金秀章⁴・
徳田 均⁴・飯原久仁子²

A Case of Lymphomatoid Granulomatosis-like Lymphoproliferative Lung Lesions with Atypical Pathological Findings and Clinical Course

Takuya Yazawa^{1,2}; Tomiko Ryu³; Hideaki Isago⁴;
Hitoshi Tokuda⁴; Kuniko Iihara²

¹Department of Diagnostic Pathology, Chiba University Graduate School of Medicine, Japan; ²Department of Pathology, ³Department of Hematology, ⁴Department of Respiratory Medicine, Tokyo Yamate Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lymphomatoid granulomatosis (LYG) of lung reveals complicated pathophysiology, and it is often hard to differentiate from malignant lymphoma. **Case.** A 66-year-old female had pointed out nodular lesions in the left middle lung field by a medical checkup 11 years ago, and the lesion had been diagnosed as localized lung amyloidosis by lung biopsy. Although a newly formed slow growing nodule had been also pointed out in the right middle lung field 6 years ago, she had been carefully followed because of no respiratory symptom. However, since she suffered from dry cough and her chest X-ray and CT scan revealed newly forming multiple nodular shadows in both lungs, she admitted to our hospital and one of the newly appearing nodular lesions was resected. The lesion measuring 20 mm in size consisted of marked infiltration of polymorphous inflammatory cells with scattered necrotic foci and vascular wall destruction. Infiltrating lymphocytes mainly consisted of CD4⁺ T-cells and a small number of large-sized atypical B-cells. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA (EBER) was expressed in both large-sized atypical B-cells and CD4⁺ T-cells. PCR-based clonality analyses suggested clonal proliferation of T-cells. She was treated with chemotherapy against malignant lymphoma. However, she died of respiratory failure in association with tumor progression and repetitive occurrence of obstructive pneumonia 23 months later from starting chemotherapy. **Conclusions.** It was suggested that this patient had some abnormality in immune system because she had past-illness of pulmonary amyloidosis and revealed exacerbation of EBV infection both in B-cells and CD4⁺ T-cells. Although the nodule revealed LYG-like histology, it was quite atypical as LYG in terms of EBER positivity not only in B-cells but also in CD4⁺ T-cells and clonal T-cell proliferation, suggesting transition to T-cell lymphoma. It is necessary to collect these atypical LYG-like lesions to define the complicated pathophysiology and to establish effective therapeutic strategy.

(JLCC. 2015;55:233-240)

KEY WORDS — Lymphomatoid granulomatosis, Lymphoproliferative disorder, T-cell lymphoma, Epstein-Barr virus, Amyloidosis

Reprints: Takuya Yazawa, Department of Diagnostic Pathology, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba, Chiba 260-8670, Japan (e-mail: tkyazawa@chiba-u.jp).

要旨 — **背景.** 肺リンパ腫様肉芽腫症は悪性リンパ腫と鑑別困難なことがあり、その病態も複雑である。**症例.** 66歳、女性。11年前に健診で左中肺野の結節影を指摘され、ALアミロイドーシス(肺限局型)と診断された。6年前には右中肺野に新出の結節影が出現し緩徐に増大し

ていたものの、症状ないため経過観察されていたが、乾性咳嗽が出現するようになり多発結節影の新出も確認されたため、確定診断目的に20mm大の結節性病変が切除された。病理組織学的には壊死、血管破壊像を伴うリンパ増殖性病変であり、高度に浸潤するCD4⁺主体の小型

¹千葉大学大学院医学研究院診断病理学；東京山手メディカルセンター²病理診断科，³血液内科，⁴呼吸器内科。
別刷請求先：矢澤卓也，千葉大学大学院医学研究院診断病理学，

〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1(e-mail: tkyazawa@chiba-u.jp).

Tリンパ球および少数介在する大型異型Bリンパ球が見られ、EBV-encoded small RNA (EBER)は大型異型Bリンパ球のみならずCD4⁺Tリンパ球にも陽性であった。またクロナリティー解析により、T細胞受容体β鎖に微弱なクローナルシグナルが検出された。悪性リンパ腫として化学療法が施行されたが、腫瘍の増大および繰り返す閉塞性肺炎により、治療開始から23ヶ月後に呼吸不全により死亡となった。結論、本例では背景に何らかの免疫異常の存在が示唆され、EBV感染Bリンパ

球およびCD4⁺Tリンパ球が肺内で異常増殖し多発結節性病変を形成したものと考えられ、T細胞リンパ腫への移行が示唆された点が特異であった。今後同様の症例が集積され、効果的な治療法が確立されていくことが望まれる。

索引用語——リンパ腫様肉芽腫症、リンパ増殖性疾患、T細胞性リンパ腫、Epstein-Barr virus、アミロイドーシス

はじめに

Lymphomatoid granulomatosis (LYG)は、Epstein-Barr virus (EBV)感染Bリンパ球に関連した稀なリンパ増殖性肺疾患であり、その予後は未だに不良である。現行のWHO分類によれば、LYGは浸潤するEBV感染大型異型Bリンパ球の多寡によりgrade 1からgrade 3に分類され、EBV感染大型異型Bリンパ球の増加したLYGはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫として扱われる。今回我々は、LYG様病変に浸潤していた大型異型Bリンパ球のみならずCD4⁺Tリンパ球にもEBV感染が見られ、T細胞リンパ腫への移行が示唆された特異な症例を経験したので報告する。

症 例

症例：66歳、女性。

主訴：乾性咳嗽。

既往歴：虫垂炎、腸閉塞。

生活歴：飲酒歴なし。喫煙歴は10本/日×50年。

アスベスト曝露歴：なし。

現病歴：11年ほど前に、健診にて左中肺野の結節影を指摘され紹介受診となった。CTガイド下肺生検の結果、ALアミロイドーシス(肺限局型)と診断され(Figure 1)、以後外来にて経過観察されていた。6年ほど前には右中肺野に新たに結節性病変が出現した(Figure 2)。結節影は緩徐に増大傾向であったが、症状はなく経過していた。2013年5月に外来受診した際、同年1月には認めなかった多発結節影の新出を認めたため、精査目的に入院となった。入院時、血算、血液生化学検査所見に異常は見られず、血液ガス分析ではroom airでpH 7.42、PaCO₂ 42.2 torr、PaO₂ 73.1 torrと酸素分圧の低下が見られた。呼吸機能検査では、VC 3.02 l(121%)、FEV_{1.0} 2.06

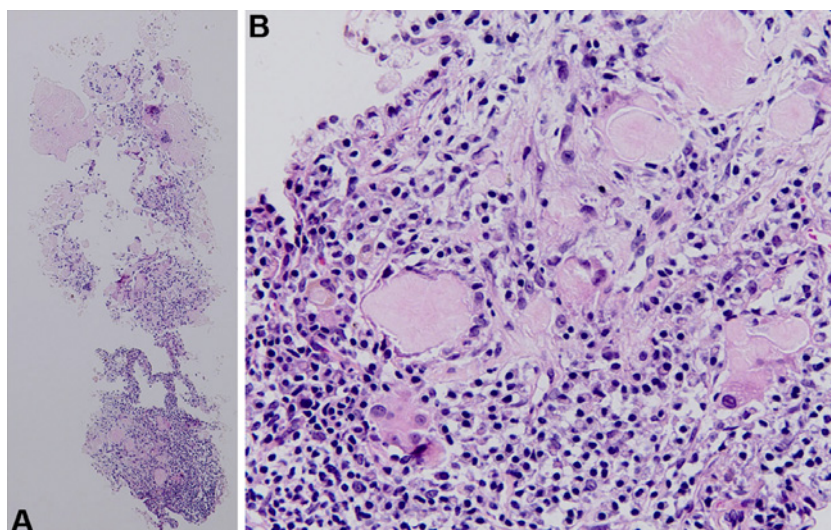


Figure 1. The lung biopsy specimen revealed amyloid deposition with lymphoplasmacytic infiltration. Cellular atypism was not evident in infiltrating cells. HE staining, ×40 (A), ×200 (B).



Figure 2. A chest X-ray (left) and CT scan (right) showed bilateral nodular lesions with calcification suggesting amyloid deposition.

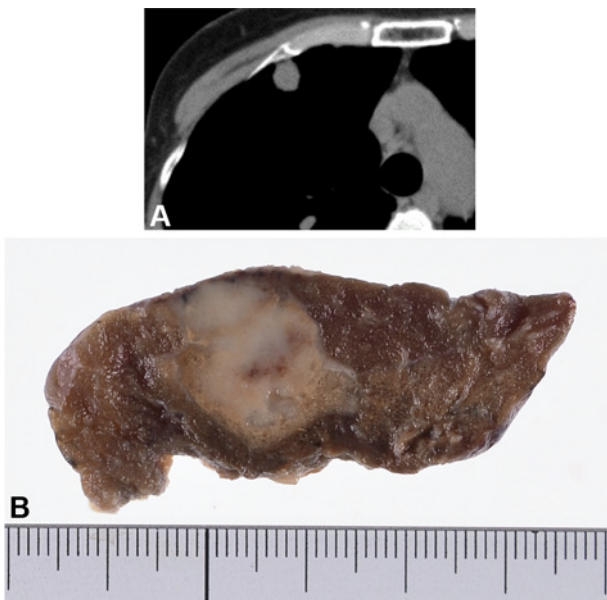


Figure 3. A CT picture of resected nodule (A) and its gross picture (B). Well defined white nodule with scattered small necrotic foci was found in the subpleural area.

l, FEV_{10%} 70.1%であった。臨床的には転移性肺腫瘍、特発性器質性肺炎、抗酸菌感染症、真菌感染症、肺アミロイドーシスの増悪などが鑑別疾患にあり精査が進められたが、腹部造影CTにて明らかな粗大病変は認められず、主な腫瘍マーカーはほぼ陰性であった(CA19-9 5.1 U/ml, CA125 40.2 U/ml, CEA 4.9 ng/ml, sIL-2R 360 U/ml)。また感染症についても T-spot TB, クリプトコッカス抗原, アスペルギルス抗原, β-D グルカンいずれも陰性

であった。気管支鏡検査では腫瘍による気管支閉塞所見を認め、また生検検体では少数の Hodgkin 細胞様大型異型リンパ球と多数の小型リンパ球浸潤を認めたため、悪性リンパ腫が疑われ VATS が施行された。

切除標本肉眼所見：境界やや明瞭、散在性に壊死を伴う 20 mm 大の白色結節が採取された (Figure 3)。

病理組織所見：組織学的には血管の破壊像を伴う高度のリンパ球浸潤の見られる病変であり (Figure 4)、浸潤する Hodgkin 細胞様大型異型細胞は B リンパ球マーカー陽性、小型リンパ球の多くは T リンパ球マーカー陽性で CD4 >> CD8 であった (Figure 5)。EBV-encoded small RNA (EBER) および CD20 あるいは CD8 との二重染色により、Hodgkin 細胞様大型異型細胞は EBER⁺、CD20⁺であること、また CD4⁺ T リンパ球も EBER⁺であることが判明した (Figure 6)。免疫グロブリン遺伝子および T-cell receptor (TCR) 遺伝子に対するクロナリティー解析を施行したところ、IgH, Igκ, Igλ に clonal signal は得られなかったが、TCRβ 鎖に微弱ながら clonal signal が検出されたことから (Figure 7)、T リンパ球のクローナルな増殖を伴う LYG 様病変、grade 2 相当の診断となった。なお切除検体内にアミロイドの沈着は明らかではなかった。臨床・病理で協議し患者同意のもと、悪性リンパ腫として治療することとなり、R-CHOP 療法、DEVIC 療法が施行されたが、腫瘍は増大新出し (Figure 8)、また閉塞性肺炎の併発も反復し、治療開始から 23 ヶ月後に呼吸不全により死亡となった。病理解剖は行われなかったが、臨床的に肺外病変は明らかではなかった。

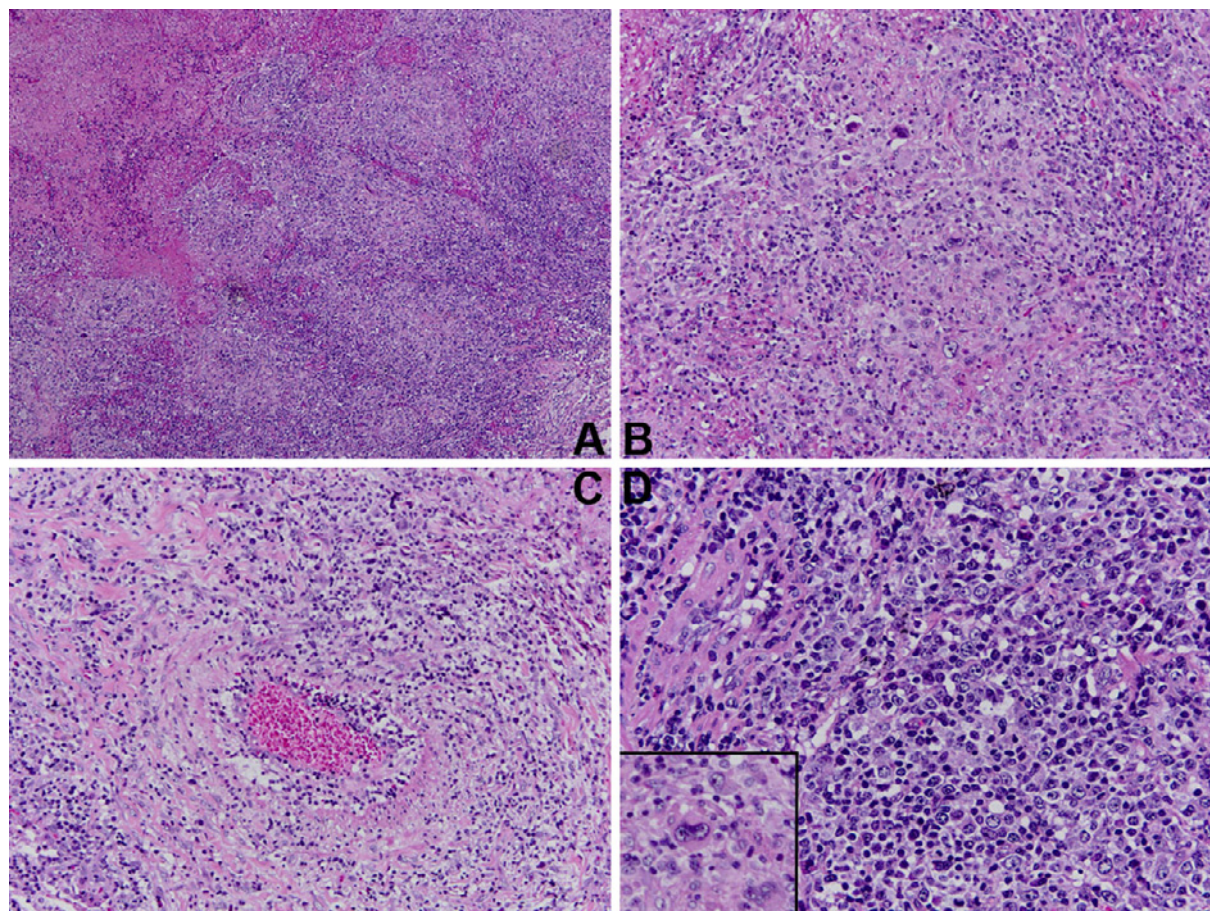


Figure 4. Microphotographs of the resected nodular lesion. The nodule contained necrotic foci (upper left corner of **A**) and consisted of conspicuous infiltration of polymorphous inflammatory cells (**B**). Vascular involvement of polymorphous inflammatory cells was noted (**C**). Infiltrating cells were composed of small-sized lymphocytes and scattered large-sized atypical lymphocytes that occasionally showed Hodgkin or Reed-Sternberg cell-like morphology (inset) (**D**). HE staining, $\times 40$ (**A**), $\times 100$ (**B**), $\times 100$ (**C**), $\times 200$ (**D**).

考 察

LYGは1972年Liebowらにより最初に報告された疾患であり,¹ KatzensteinらによるLYGの総説によれば,² ①中年発症例が多く、またやや男性に多く、高率に両側多発性の浸潤影ないし結節影として出現する、②血液疾患の既往や何らかの免疫異常の関与がある、治療法については、③悪性リンパ腫に準じた治療やその後の造血幹細胞移植により延命できたとの報告があるが一般に治療は困難,^{3,5} とある。

LYGの組織学的特徴は、種々の単核球浸潤により肺実質が置換され結節が形成されることであり、壊死や単核球の血管壁浸潤像を伴う。また浸潤する単核球は多彩でしばしばCD4⁺ Tリンパ球浸潤が優位であり、これにEBVの感染した大型異型Bリンパ球を種々の割合で混じている。病変は肺のみならず皮膚や神経、腎臓に出現

することもあるが、リンパ節が侵されることは少ない。WHO分類によれば、EBV感染大型異型Bリンパ球が高倍視野あたり5個未満のものをgrade 1、5~20個のものをgrade 2、シート状にmonotonousに増生しているものをgrade 3と分類し、grade 3はびまん性大細胞B細胞性リンパ腫として扱われるとされている。⁶ WHO分類に本例を当てはめると、組織学的所見はLYGに合致するものであり、またEBV感染大型異型Bリンパ球の数からはgrade 2相当となるが、浸潤するCD4⁺ Tリンパ球においてもEBER⁺であった点が極めて特異な点である。また通常のLYGであれば25~100%の症例でIgHの再構成シグナルが検出されるとあるが、本例ではIgHおよびIgLの再構成シグナルは検出されず、T細胞受容体β鎖に微弱な再構成シグナルが検出された。このような事実は本例におけるEBER⁺CD4⁺ T細胞が少なくともoligoclonalに増殖していることを示唆しており、T細胞

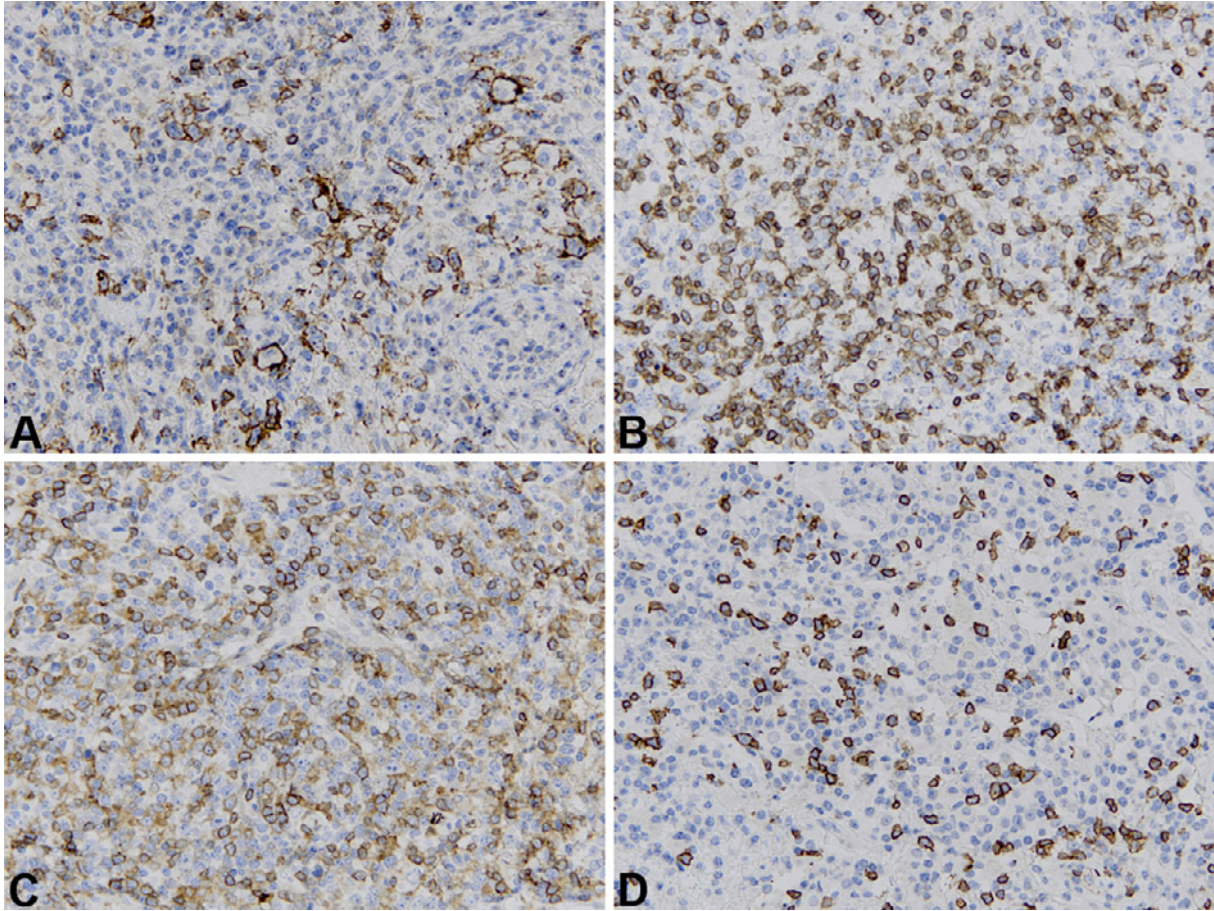


Figure 5. Immunohistochemical microphotographs using anti-CD20 (A), anti-CD3 (B), anti-CD4 (C), and anti-CD8 (D) antibody as primary antibodies (DakoCytomation, Glostrup, Denmark), an EnVision detection system (DakoCytomation), and 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride for colorization (DakoCytomation). Nuclei were counterstained with hematoxylin. Large-sized atypical lymphocytes were positive for CD20 suggesting B-cells (A). However, infiltrating lymphocytes mainly consisted of T-cells (B), and CD4⁺ T-cells were much abundant compared with CD8⁺ T-cells (C, D). $\times 200$ (A-D).

性リンパ腫への移行が強く疑われる。しかし本例において病変は最期まで両側肺に局限していたことから、真の悪性腫瘍であるとの断定は極めて困難であると思われる。

Katzenstein らの総説にも言及されているが,² LYG と酷似した組織像を呈する疾患として methotrexate (MTX)-associated lymphoproliferative disorder (LPD),⁷ post-transplant LPD,⁸ LPD-associated with primary immune disorders⁹ が存在する。組織像の類似はしばしば病態の類似性を反映しており、WHO 分類上 MTX-associated LPD, post-transplant LPD, LPD-associated with primary immune disorders の3疾患は immunodeficiency-associated LPD に括られているように、背景因子として免疫異常状態の存在と、それに伴う EBV の再燃が深く病態に寄与している。本例においては

既往に肺に局限した AL アミロイドーシスがあることから、免疫機能あるいは免疫担当細胞に何らかの異常が存在していた可能性がある。また post-transplant LPD や MTX-associated LPD には、自然寛解現象という奇妙な病態を呈する症例が少なからず存在しており、¹⁰ LYG においても無治療のまま自然寛解する症例が 14~37% 存在する。⁶ このような事実は、LYG 診療に際し、病変が腫瘍性ないし腫瘍様病変なのか、あるいは反応性病変なのかを正確に見極めることが重要であることを示唆している。しかしその判断は本例においてもそうであったように、しばしば困難と言わざるを得ないのが現状と思われる。

本例では EBV 感染が B リンパ球のみならず CD4⁺ T リンパ球にも見られていたが、CD4⁺ T リンパ球への EBV 感染による疾患として慢性活動性 EBV 感染症があ

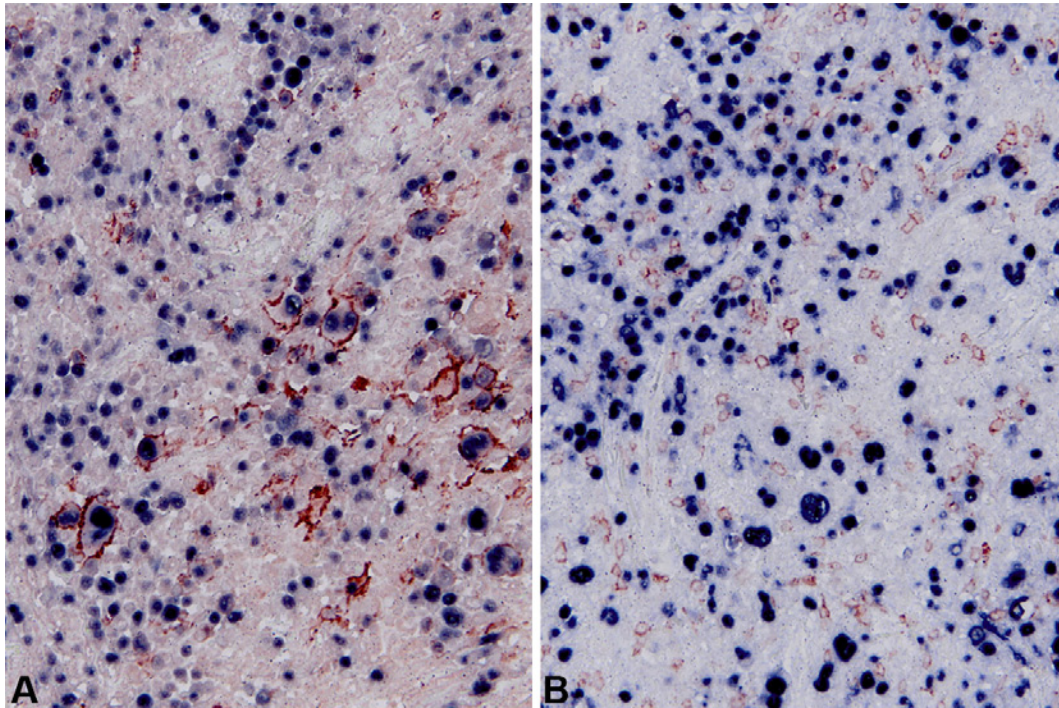


Figure 6. Double staining of CD20 using immunohistochemistry (DakoCytomation) and EBER using in situ hybridization (Dako Japan, Kyoto, Japan) (A) and double staining of CD8 using immunohistochemistry (DakoCytomation) and EBER using in situ hybridization (Dako Japan) (B). Large-sized mononuclear or binuclear atypical cells were positive for CD20 (brown color signal) and EBER (dark-blue color signal) (A). Small-sized lymphocytes were also frequently positive for EBER (dark-blue color signal) but negative for CD20 or CD8 (brown color signal) (A, B), suggesting existence of abundant numbers of EBV-infected CD4⁺ T-cells. $\times 400$ (A, B).

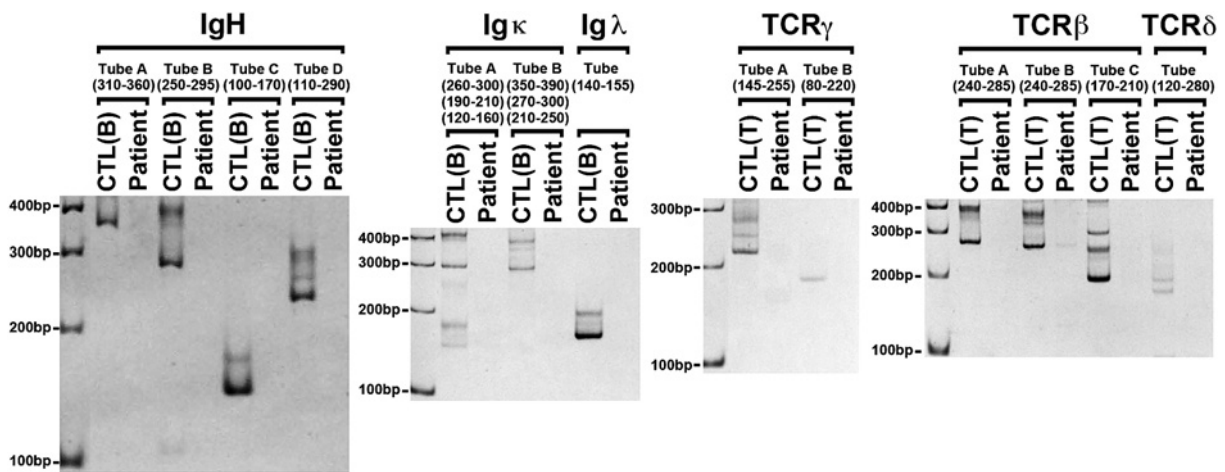


Figure 7. Multiplex PCR-based clonality assays of the VH-JH region of immunoglobulin heavy chain (IgH), kappa and lambda chain of immunoglobulin light chain (Ig κ and Ig λ), and γ , β , and δ chains of T-cell receptor (TCR γ , TCR β , TCR δ , respectively) were conducted using genomic DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples and BIOMED-2 primer sets.¹² No positive signals for rearranged IgH, Ig κ and Ig λ , TCR γ , TCR β , or TCR δ were observed. However, a weak rearranged signal was detected in the amplified TCR β gene product. The numbers below the tube names indicate the desired size of the PCR products. CTL (B): positive control of B-cell lymphoma, CTL (T): positive control of T-cell lymphoma, bp: base pair.

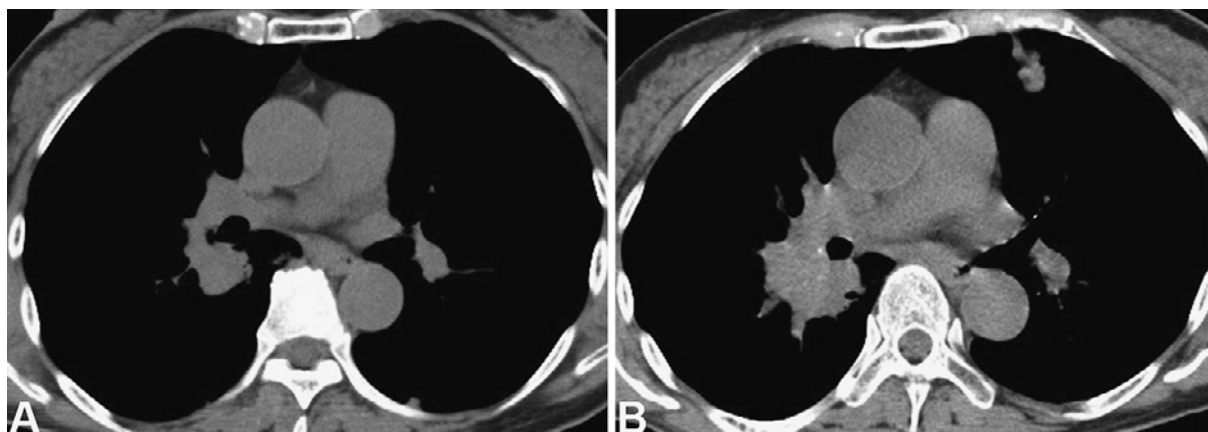


Figure 8. CT pictures obtained before chemotherapy (A) and 4 months after starting chemotherapy (B). Lung lesions were progressing with forming new nodular lesions in spite of chemotherapy.

る.¹¹ 通常慢性活動性 EBV 感染症では、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などの伝染性単核球症様症状が持続的あるいは再発するとされるが、本例ではそのような症状は出現していなかった。このことから、CD4⁺ T リンパ球への EBV 感染が LYG 様病変の出現するかなり以前から存在していた可能性は低いと考えられる。本例のように LYG 様であるにもかかわらず、病変に浸潤していた CD4⁺ T リンパ球にもびまん性に EBV 感染が見られたとする報告はこれまでに認められないことから、我々は、本報告を機に同様の症例が集積され、効果的な治療法が確立されていくことを強く望む。

結 語

肺限局型 AL アミロイドーシス発症から約 11 年後に、特異な像を呈する多発性 LYG 様病変が出現した症例を報告した。LYG 様病変に浸潤する B リンパ球のみならず CD4⁺ T リンパ球にもびまん性に EBV 感染が見られ、クローナルな増殖が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol.* 1972;3:457-558.
- Katzenstein AL, Doxtader E, Narendra S. Lymphomatoid granulomatosis: insights gained over 4 decades. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:e35-e48.
- Johnston A, Coyle L, Nevell D. Prolonged remission of refractory lymphomatoid granulomatosis after autologous hemopoietic stem cell transplantation with post-transplantation maintenance interferon. *Leuk Lymphoma.* 2006;47:323-328.
- Cohen JI, Kimura H, Nakamura S, Ko YH, Jaffe ES. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008. *Ann Oncol.* 2009;20:1472-1482.
- Jung KH, Sung HJ, Lee JH, Lee KY, Shin JS, Kim KM, et al. A case of pulmonary lymphomatoid granulomatosis successfully treated by combination chemotherapy with rituximab. *Chemotherapy.* 2009;55:386-390.
- Nicholson AG, Jaffe ES, Guinee D. Lymphomatoid granulomatosis. In: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, eds. *World Health Organization Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* Lyon: WHO Press; 2015:138-140.
- Gaulard P, Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, Sundstrom C. Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, eds. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th ed. Lyon: WHO Press; 2008:350-351.
- Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, eds. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th ed. Lyon: WHO Press; 2008:343-349.
- van Krieken JH, Onciu M, Elenitoba-Johnson KS, Jaffe ES. Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, eds. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th ed. Lyon: WHO Press; 2008:336-339.
- Koji H, Yazawa T, Nakabayashi K, Fujioka Y, Kamma H, Yamada A. CD8-positive T-cell lymphoproliferative disorder associated with Epstein-Barr virus-infected B-cells in a rheumatoid arthritis patient under methotrexate treatment. *Mod Rheumatol.* 2014 [Epub ahead of print]
- Kasahara Y, Yachie A, Takei K, Kanegane C, Okada K, Ohta K, et al. Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated he-

- mophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Blood*. 2001;98:1882-1888.
12. van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M, Evans PA, Hummel M, Lavender FL, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*. 2003;17:2257-2317.