

CASE REPORT

胃病変で発症し長い経過を辿って診断し得た リンパ腫様肉芽腫症の1例

蓮実健太¹・田中浩一¹・村岡修二²・
後藤田裕子²・市原 真²・岩口佳史²

Lymphomatoid Granulomatosis That Initially Manifested as a Gastric Lesion and Which Was Diagnosed After Long-term Follow-up: a Case Report

Kenta Hasumi¹; Koichi Tanaka¹; Shuji Muraoka²;
Hiroko Gotouda²; Shin Ichihara²; Yoshifumi Iwaguchi²

¹Department of Surgery, ²Department of Surgical Pathology Medicine, JA Sapporo Kousei General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lymphomatoid granulomatosis is classified as a “lymphoproliferative disease” in the General Rule for Clinical and Pathological Record of Lung Cancer. It is a rare disease and its concept, pathogenesis and treatment are yet to be clearly established. **Case.** The patient was a 63-year-old woman at the time of her first visit to our hospital. In July 2009, an upper gastrointestinal series showed an abnormality. Biopsies were obtained by upper gastrointestinal endoscopy; however, no diagnosis could be made. Thereafter, the gastric lesion spontaneously regressed. In January 2015, computed tomography (CT) revealed multiple lung masses and abdominal lymphadenopathy. In March 2015, thoracoscopic partial resection of the left lower lobe was performed for diagnostic purposes, and a histopathological examination of the resected specimen revealed features that were consistent with a diagnosis of lymphomatoid granulomatosis. A review of the gastric biopsy specimens showed similar histopathological features, suggesting that the gastric lesion was also a part of the same pathological process as lymphomatoid granulomatosis. In October 2015, CT revealed multiple nodular shadows in the lungs and liver, and combination chemotherapy was started in November 2015. In January 2016, 3 courses of chemotherapy had been completed and the lesions in the lungs, liver and lymph nodes had decreased in size (partial response). **Conclusion.** There are few reported cases of lymphomatoid granulomatosis with gastric lesions; thus, our case can be considered rare. When selecting treatment, it should be kept in mind that lymphomatoid granulomatosis lesions are not necessarily limited to the lung.

(JJLC. 2017;57:18-22)

KEY WORDS — Lymphomatoid granulomatosis, Lung, Stomach, Liver metastasis

Corresponding author: Kenta Hasumi.

Received March 19, 2016; accepted November 7, 2016.

要旨 — **背景.** リンパ腫様肉芽腫症は、肺癌取扱い規約において「リンパ組織増殖性疾患」に分類されている。リンパ腫様肉芽腫症は稀な疾患であり、病態や疾患概念、治療法が十分確立されていない。 **症例.** 症例は初診時 63 歳の女性。2009 年 7 月に上部消化管造影検査にて異常を指摘された。上部消化管内視鏡検査で複数回生検を行ったが診断がつかず、その後胃病変は自然退縮した。2015 年 1 月の CT にて多発肺腫瘍と腹部リンパ節腫大が出現

した。2015 年 3 月に診断目的で胸腔鏡下左下葉部分切除術を施行し、病理組織学的にリンパ腫様肉芽腫症の診断を得た。胃生検の検体を再検したところ類似した組織像であり、胃病変もリンパ腫様肉芽腫症の一連の病態と考えられた。2015 年 10 月の CT で肺および肝臓に多発結節影が出現し、多剤化学療法を 2015 年 11 月より開始した。2016 年 1 月現在 3 コース終了し、肺・肝・リンパ節とも縮小した(部分奏功)。 **結論.** 胃病変を伴ったリンパ

腫様肉芽腫症の報告は数例にとどまり、本症例は稀な症例といえる。リンパ腫様肉芽腫症は、必ずしも肺に限局

した疾患ではないことを念頭におき対応すべきである。
索引用語——リンパ腫様肉芽腫症, 肺, 胃, 肝転移

はじめに

リンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis : 以下 LYG) は、肺癌取扱い規約において「リンパ組織増殖性疾患」に分類され記載されている、主に肺を主座とする腫瘍性疾患である。LYG は非常に稀な疾患であり、その病態や疾患概念は不明な点が多く治療は十分確立されていない。今回我々は胃病変で発症し、約 6 年の経過のち肺病変が出現し、さらにその後肝病変が出現した LYG 症例を経験した。長期経過と多発腹腔内病変という点で非常に珍しく、過去の文献的考察を交えて報告する。

症 例

症例：初診時年齢 63 歳，女性。

主訴：上部消化管造影検査異常。

既往歴：シェーグレン症候群（68 歳から）、左乳癌（LYG の全身の精査目的の PET 検査で発見され、2015 年 5 月に手術施行した。病理所見は硬癌、腫瘍浸潤径 0.6 cm、リンパ節転移なし）。

生活歴：喫煙歴 20 本/日×24 年（35～59 歳）。

家族歴：兄 胃癌。

アレルギー歴：なし。

現病歴：2009 年 7 月に検診の上部消化管造影検査にて異常を指摘され、当院を紹介され受診した。消化器内

科で上部消化管内視鏡検査を行ったところ、胃体中～下部大弯側を中心に広範な隆起性病変を認めた。胃原発悪性リンパ腫などを疑い胃生検されたが診断はつかず、1 年に 1 回の CT 撮影と 4 ヶ月に 1 回の上部消化管内視鏡検査を 5 年にわたり施行し、計 18 回の胃生検では診断がつかず、その後胃病変は自然退縮した (Figure 1A, 1B)。2015 年 1 月の CT 検査にて肺腫瘍影と腹部リンパ節腫大が出現し、悪性リンパ腫の一連の病態と考えられ、肺腫瘍の生検目的に当科紹介となった。

外科入院時現症：意識清明，身長：155.0 cm，体重：51.5 kg，体温 36.0℃，血圧 144/70 mmHg，脈拍 71/分，SpO₂ 99% (room air)，シェーグレン症候群による口渇あり。表在リンパ節は触知せず，呼吸音心音異常なし，皮疹なし，下腿浮腫なし。神経学的に明らかな異常所見は認めなかった。

検査所見：血液検査所見で血算および生化学的に大きな異常はなかった。Epstein-Barr virus (以下 EBV) 抗体検査は、Table 1 に示した通り EBV の既感染を示唆する結果であった。

血液検体による遺伝子検査で、TCR (T-cell receptor) に対するクロナリティーでは Cβ1 には遺伝子再構成を認めず、G-banding 法による核型分析でも異常は検出されなかった。

2015 年 3 月の胸部 CT で左肺 S¹⁰ に 1.9 cm の充実性

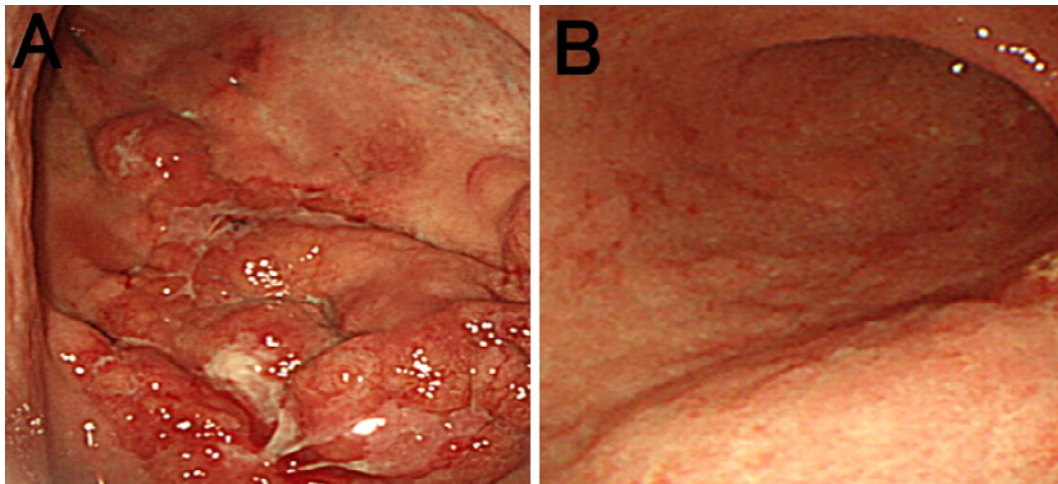


Figure 1. A) In May 2013, upper gastrointestinal endoscopy revealed an extensive protruded lesion that was predominantly located in the greater curvature of the middle to lower body of the stomach. B) In October 2014, the gastric lesion regressed spontaneously.

Table 1. A Test Using EBV Antibodies (IU/ml)

EBV VCA-IgG	80 H
EBV VCA-IgA	10 H
EBV VCA-IgM	0.0 (-)
EBV EA-DR-IgG	10 H
EBV EBNA	20 H
EBV EA-IgG	0.2 (-)

The results suggest Epstein-Barr virus infection.

不整形結節影があり、右肺 S²に 1.0 cm、右肺 S⁵に 0.9 cm の同様の結節を認めた (Figure 2)。腹部 CT で腹部大動脈周囲リンパ節が短径 1.5 cm と腫大し、胃噴門部リンパ節は短径 0.8 cm と軽度腫大していた。FDG-PET 検査において左肺 S¹⁰ 結節に SUVmax delay : 7.0、腹部大動脈周囲リンパ節に同 10.2、胃噴門部リンパ節に同 10.0 の集積を認めた。

入院後経過：2015 年 3 月、肺腫瘍の診断目的に胸腔鏡下左肺下葉部分切除を行った。

標本の固定後の断面で、2.0×1.4 cm 大の不整形灰白色腫瘍を認めた (Figure 3A)。組織学的には肺のリンパ組織増殖性疾患で、腫瘍内にリンパ球や形質細胞などの高度の細胞浸潤、線維化がみられた。リンパ球は小型の T-cell が主体でやや B-cell も散在していた。これらのリンパ球や形質細胞が病巣内の筋性血管や静脈に浸潤し、血管周囲性あるいは血管破壊性の組織像を示した (Figure 3B, 3C)。EBV-encoded small RNA (以下 EBER) の *in situ* hybridization を行うと、比較的大型の細胞に少数の陽性像が認められた (Figure 3D)。以上より LYG と診断した。また、EBER 陽性細胞が 1 視野 5 個以下未満で壊死を認めず、浸潤細胞多彩、かつ B-cell, T-cell とともに遺伝子再構成を認めないことから、grade 1 と診断した。この肺の病理所見を踏まえて、以前の胃生検標本を再検したところ、血管周囲性、血管破壊性のリンパ球、形質細胞の浸潤像がみられ、また EBER 陽性細胞も出現しており、LYG の一連の病態と考えられた。

その後 2015 年に乳癌手術を受けたことや、以前の胃病変が自然退縮したことを考慮し、全身薬物療法は行わず経過観察とした。しかし、2015 年 10 月の CT で右肺 S⁵ に 1.6×1.0 cm を最大径とする新たな結節影が複数個出現し、さらに肝にも多発結節影 (Figure 4) が出現したことから、WHO の治療指針を参考にし、血液内科にて B 細胞悪性リンパ腫の治療 R-THP-COP (リツキシマブ、ビラルビン、エンドキサン、ピンクリスチン、プレドニゾン) を 2015 年 11 月より開始した。2016 年 1 月現在 3 コース終了し、肺・肝・リンパ節とも縮小した (partial

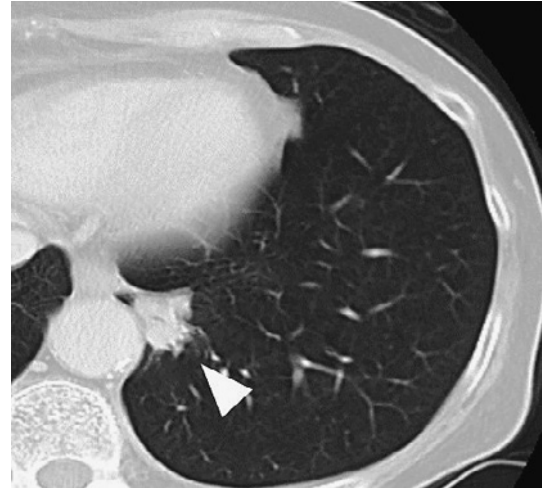


Figure 2. In March 2015, chest CT showed a solid, irregular nodular shadow measuring 1.9 cm in diameter in S¹⁰ of the left lung.

response : 以下 PR)。

考 察

LYG は、1972 年に Liebow らによって初めて報告された疾患概念である。¹ 主に血管に浸潤する細胞は T 細胞が主体であったため、以前は T 細胞リンパ腫と考えられていたが、中心病態は EBV に感染した B 細胞であることが判明した。² また、EBV 陽性細胞数と組織学的な grade が相関することが報告されている。³

LYG の障害臓器としては肺が高頻度 (100%) で、次いで皮膚 (39~50%)、中枢神経系 (25~30%)、腎臓 (0~10%)、肝臓 (12%)、脾臓 (18%) が多いとされる。^{1,4,6} 消化管が障害されることは非常に稀であり、胃病変を伴った LYG の報告は数例にとどまる。^{7,8} 特に、本症例のように胃病変で発症し 5 年半もの長期経過の後肺病変が出現した報告は認めない。

LYG は 40~60 歳代の男性に多く (男女比 2 : 1~3 : 1)、発熱 (58%)、咳嗽 (56%)、皮疹 (25%)、倦怠感 (35%)、体重減少 (35%)、呼吸困難 (29%)、神経学的異常 (21%)、胸痛 (13%) などの症状を呈することが多く、無症状 (3%) のものは稀である。⁴ 本症例ではシェーグレン症候群の口渇感 は認められたものの、LYG としては無症状であった。胃病変を LYG の前駆病変と考えると肺の結節影が生じたのが実に 5 年目のことであり、その経過が極めて長く、その間症状を認めず、稀少な経過を辿った症例と考えられる。

診断に関して、Pisani ら⁵ は経気管支肺生検での診断率 27% に対し、開胸肺生検の診断率は 100% であったと報告している。本症例では上部消化管内視鏡検査では 18

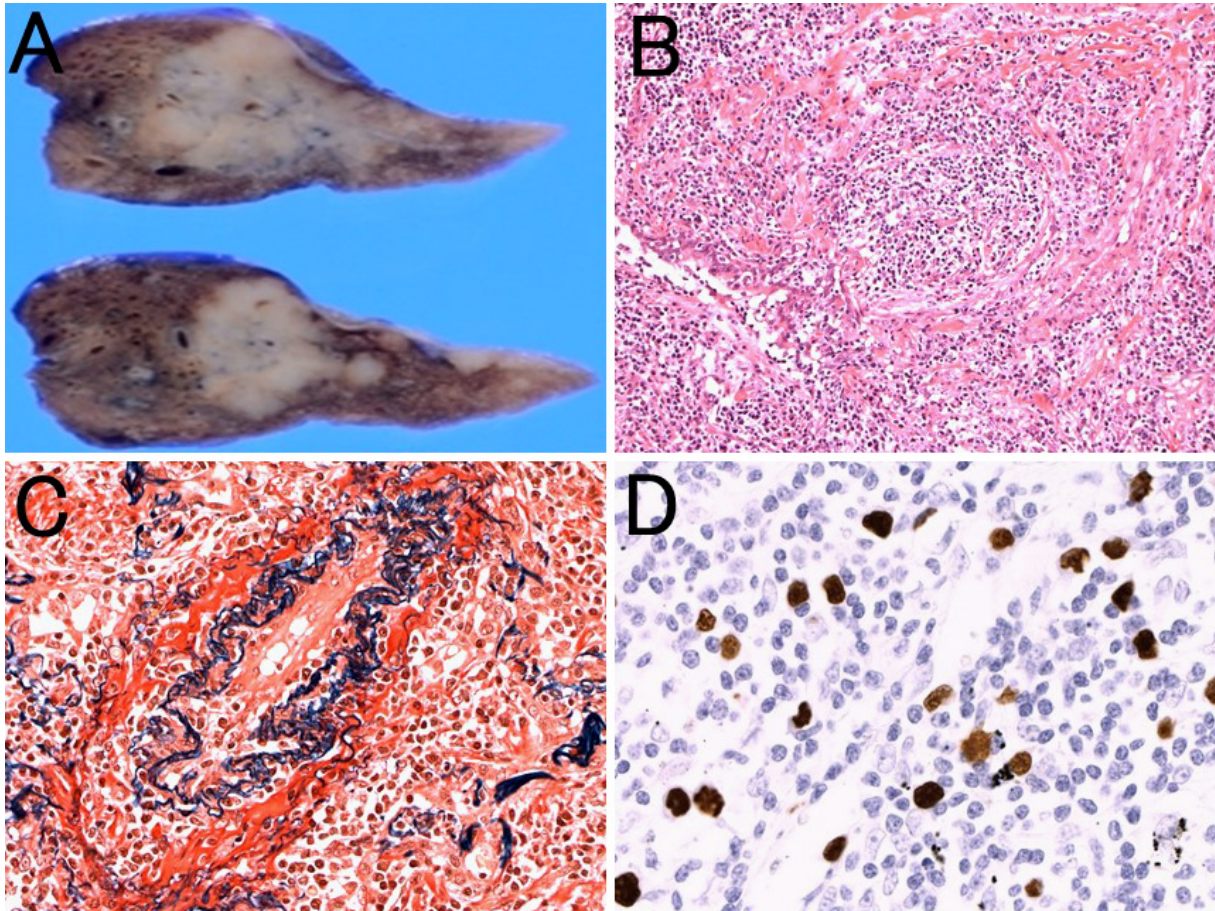


Figure 3. A) An irregular grayish-white mass measuring 2.0×1.4 cm was seen on the cut surface of the resected specimen after fixation. B, C) Histologically, the features of the lesion were consistent with a diagnosis of lymphoproliferative disease of the lung: there was marked cellular infiltration with lymphocytes, plasma cells, and other infiltrates, and areas of fibrosis were observed within the lesion. The lymphocytes mainly consisted of small T-cells, admixed with a small number of B-cells. The lymphocytes and plasma cells invaded the muscular arteries and veins in the lesion, which was suggestive of a perivascular or angiodestructive histology. D) *In situ* hybridization revealed EBV-encoded small RNA (EBER) in a small number of relatively large cells.

回行っても診断を得ることができなかったが、胸腔鏡下による肺生検でLYGの確定診断を得ることができた。これは、LYGが病理組織学的にリンパ球や形質細胞、組織球など多彩な浸潤細胞が病変周辺に非特異的な反応を示すため診断がつきにくく、診断確定には比較的大きな検体を必要とするためと考えられる。上部消化管内視鏡による生検でも、ESDやEMRにより大きな組織を採取すれば診断できた可能性がある。また、確定診断に至るまでは比較的長期であり、症状の出現から診断までの期間は平均約8.5ヶ月との報告もあり、⁹ 迅速な確定診断を得るためにも、十分な量の検体が採取できる開胸や胸腔鏡による肺生検が必要である。

LYGの予後は、14~27%は無治療で軽快するとの報告もある。しかし異型細胞の多いgrade 2, 3は生存期間中央値は14ヶ月、⁴ 5年生存率は約20%と予後不良な経過

をとる。^{4,6,10} Grade 3では積極的な多剤併用化学療法が推奨されているが、^{11,12} 治療法は依然として確立されておらず、病理学的gradeに基づいて経過観察されることもある。

EBVとの関連性より、近年interferon- $\alpha 2b$ による治療が試され有効性が示されている。¹¹ また、B細胞リンパ増殖性疾患という特徴から、CD20を標的分子とするリツキシマブが効果的との報告がある。¹²

本症例はgrade 1であったが、最近になり多発肺病変、多発肝病変が認められたため、化学療法を行うこととした。Interferon- $\alpha 2b$ という選択肢もあったが、保険適応の問題と病変が短期間に多発してきたことを考慮し、リツキシマブを用いた多剤併用化学療法を選択した。治療効果としてはPRを得られているが、引き続き注意深い観察が必要である。

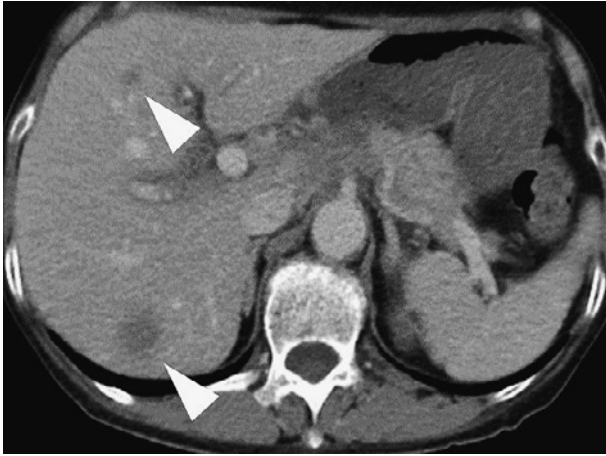


Figure 4. In October 2015, CT showed multiple opacities, including a new nodular shadow measuring 1.6×1.0 cm, in S⁵ of the right lung and multiple nodular shadows in the liver.

結語

今回我々は、腹腔内病変を伴い長期間診断がつかなかったLYG症例を経験した。LYGは必ずしも肺に限局した疾患とは限らず、全身疾患である可能性を念頭におき対応するべきである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理組織診断について貴重なご助言をいただきました。北海道大学病理部松野吉宏教授に深謝いたします。

本稿の要旨は第56回日本肺癌学会学術集会において報告した。

REFERENCES

1. Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol.* 1972;3:457-558.
2. Guinee D Jr, Jaffe E, Koss M. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:753-764.
3. Myers JL, Kurtin PJ, Katzenstein AL, Tazelaar HD, Colby TV, Strickler JG, et al. Lymphomatoid granulomatosis. Evidence of immunophenotypic diversity and relationship to Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:1300-1312.
4. Katzenstein AL, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer.* 1979;43:360-373.
5. Pisani RJ, DeRemee RA. Clinical implications of the histopathologic diagnosis of pulmonary lymphomatoid granulomatosis. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:151-163.
6. Jaffe ES, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis: pathogenesis, pathology and clinical implications. *Cancer Surv.* 1997;30:233-248.
7. 石田 勉, 水谷保幸, 平井節子, 今井純生, 能登屋久志, 田垣 茂, 他. 多彩な胃病変を伴ったLymphomatoid granulomatosis(LYG)の1例. 胃と腸. 1985;20:1141-1147.
8. 清水 崇, 手塚貴文, 伊藤和彦, 齋藤泰晴, 塚田弘樹, 大平徹郎. メトトレキサート関連リンパ増殖性肺疾患が疑われた2例. 日呼吸誌. 2014;3:245-250.
9. Vahid B, Salerno DA, Marik PE. Lymphomatoid granulomatosis: a rare cause of multiple pulmonary nodules. *Respir Care.* 2008;53:1227-1229.
10. Saldana MJ, Patchefsky AS, Israel HI, Atkinson GW. Pulmonary angiitis and granulomatosis. The relationship between histological features, organ involvement, and response to treatment. *Hum Pathol.* 1977;8:391-409.
11. Lundell RB, Weenig RH, Gibson LE. Lymphomatoid granulomatosis. *Cancer Treat Res.* 2008;142:265-272.
12. Gitelson E, Al-Saleem T, Smith MR. Review: lymphomatoid granulomatosis: challenges in diagnosis and treatment. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2009;7:68-70.