

CASE REPORT

肺原発 Epstein-Barr virus 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫・非特定型の 1 例

竹中裕史¹・川崎成章¹・石黒太志¹・
榎本 篤²・安部 崇³・重光希公生¹

A Case of Primary Pulmonary Epstein-Barr Virus-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma, Not Otherwise Specified

Hirofumi Takenaka¹; Naruaki Kawasaki¹; Futoshi Ishiguro¹;
Atsushi Enomoto²; Takashi Abe³; Kikuo Shigemitsu¹

¹Department of General Thoracic Surgery, Ogaki Municipal Hospital, Japan; ²Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, Ogaki Municipal Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Most patients with Epstein-Barr virus (EBV)-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (DLBCL, NOS) are over 50 years age and have no past medical history that indicates autoimmune diseases or immunodeficiency syndromes. The disease is rare and commonly occurs in the extralymphatic organs of elderly people. Moreover, the resemblance of its histological features to those of inflammatory disease makes it difficult to make a definitive diagnosis based on the pathological examination of tiny tissue biopsy specimens. **Case.** A 75-year-old man with an abnormal X-ray shadow of the chest was referred to our hospital. He had no history of immunodeficiency disorders. A CT scan showed a tumor in the right upper lobe of lung. We found no histological evidence of malignancy, despite performing repeated transbronchial biopsies of the primary lesion. Meanwhile, the tumor grew. The patient underwent right upper lobectomy because the possibility of lung carcinoma could not be excluded. A pathological examination revealed the lesion to be EBV-positive DLBCL, NOS. The lymphoma spread aggressively in spite of chemotherapy, and the patient died of the disease 5 months after surgery. **Conclusion.** We clinicians should know that EBV-positive DLBCL, NOS can occur primarily in the lung and that its histological features can make it difficult to definitively diagnose based on the pathological examination of small biopsy samples of the diseased tissue.

(JLCC. 2019;59:142-146)

KEY WORDS — Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS, Lung cancer, Immunohistochemistry

Corresponding author: Kikuo Shigemitsu.

Received October 15, 2018; accepted January 9, 2019.

要旨 — **背景.** Epstein-Barr virus (EBV) 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫・非特定型 (diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified : DLBCL, NOS) の患者のほとんどは、50 歳以上の成人で、自己免疫疾患や免疫不全を示唆する既往歴を持たない。この疾患は稀であり、高齢者では節外臓器に好発する。また、炎症性疾患と組織像が似ているため、生検からの少量検体にて病理学的確定診断を得ることが難しい症例にも遭遇する。**症例.** 75 歳、男性、胸部 X 線にて異常を指摘された。

免疫異常の既往なし。Computed tomography (CT) にて右上葉に腫瘤影を認めた。病巣に対して複数回、経気管支生検を施行したが、確定診断に至らなかった。腫瘍はその間にも増大を認めた。原発性肺癌の可能性が否定できなかったため右上葉切除術を施行した。病理検査で EBV 陽性 DLBCL, NOS と診断された。本症例の進行は激しく、化学療法を行ったにもかかわらず、術後 5 ヶ月で死亡した。**結論.** 我々臨床家は、EBV 陽性 DLBCL, NOS が肺に原発しうること、その組織学的特徴により生

¹大垣市民病院胸部外科；²名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍病理学；³大垣市民病院呼吸器内科。

論文責任者：重光希公生。

受付日：2018 年 10 月 15 日，採択日：2019 年 1 月 9 日。

検で得られた少量検体での病理検査では確定診断を得ることが困難であることを、認識しておくべきであろう。

背景

日本においてはほとんどの成人がEBVに既感染で、そのウイルスは生涯にわたり潜伏している。EBV陽性DLBCL, NOSは、免疫異常の既往症のないDLBCL全体の5~10%に発症する。好発年齢は50歳以上で、中高齢発症例は予後不良である。この疾患は我々肺を専門とする臨床家にはあまり知られていないが、中高齢発症例では節外臓器に好発する特徴があり、肺も原発臓器の一つであることから、社会の高齢化が進むとともに遭遇する機会が増えるものと推察される。我々は右上葉に発生したこの悪性リンパ腫の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歳男性。

主訴：胸部異常影。

既往歴：高血圧、狭心症。

喫煙歴：40本/日×50年間。

現病歴：検診の胸部X線写真にて右上肺野の腫瘍影を指摘された。複数回の気管支鏡下肺生検を施行したが、壊死性肉芽組織と類上皮細胞を認めるのみで悪性所見を認めなかった。他院での抗酸菌培養が陽性であったことから、3ヶ月間、結核治療(イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミド)が行われたが、腫瘍は増大した。原発性肺癌を否定できないため、診断的治療として肺切除を行う方針とした。

血液検査：白血球数、腫瘍マーカー(CEA, CYFRA, ProGRP, sIL-2R), LDHの上昇なし。CRPの微増あり。

画像所見：右肺門部に5.5×4.5 cmの腫瘍を認めた(Figure 1A)。PET/CTでは同部位に一致してSUVmax 14.35のFDG集積を認めた。

気管支鏡所見：右B³に周囲に発赤を伴う白色の腫瘍を認めた(Figure 1B)。経気管支生検では壊死性肉芽組織の病理像が得られた。

手術所見：腫瘍は上葉肺門部にあり、気管支、ascA3, ascA2分岐部、上大静脈に浸潤していた。右上葉切除術、気管支管状切除、肺動脈形成、上大静脈一部合併切除を施行した。肉眼的には完全切除であった。

切除肺断面の肉眼所見：5.5 cm大の白色腫瘍を認めた(Figure 2)。

病理組織学的所見：ヘマトキシリン・エオジン

索引用語—— Epstein-Barr virus 陽性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫・非特定型、肺癌、免疫染色

(HE)染色では結合組織の増生と高度の炎症細胞の浸潤および広範な壊死を認めた(Figure 3A)。領域によっては増生した結合組織の中に中型から大型の異型細胞が観察された。免疫染色にてそれらの細胞は、B細胞マーカーのCD20およびCD79に陽性、EBVマーカーのlatent membrane protein 1(LMP1)に陽性(Figure 3B)、CD30に陽性、T細胞マーカーのCD3に陰性、サイトケラチンに陰性であった。以上よりEBV陽性DLBCL, NOSと診断が確定した。また、腫瘍細胞および背景の炎症性細胞ともに免疫チェックポイント分子programmed cell death-1(PD-1)のリガンドであるPD-L1は陽性であった(Figure 3B)。そして、気管支、ascA3, ascA2分岐部(肺動脈形成部)、上大静脈の切離断端に病理学的腫瘍細胞露出は認めなかった。

術後経過：術後1ヶ月目にCHOP療法を1コース、R-CHOP療法を1コース施行したが、Grade 2の倦怠感により治療を中止した。術後4ヶ月目に全身の多臓器に転移・再発を認めた。R-Bendamustine療法を施行したが、その1ヶ月後に原病死した。

考察

EBVは、わが国では成人の90%以上が既感染しているウイルスである。初期感染後、EBVは潜伏感染として体内に残存する。臓器移植、HIV感染、関節リウマチに対する免疫抑制剤投与後など複数の要因により免疫能が低下した際に、EBVの再活性化が起り、感染B細胞が増殖してリンパ腫を発症することがある。しかし、免疫不全を伴わない場合でもEBV陽性B細胞リンパ腫を発症する事例がしばしば報告されている。加齢に伴う免疫機能の低下がこの病態の一因であると考えられ、悪性リンパ腫のWHO分類第4版で加齢性EBV陽性DLBCLとして新たに分類された。^{1,2}悪性リンパ腫のWHO分類改訂第4版では、年齢制限を外し、特定タイプのEBV陽性リンパ腫(lymphomatoid granulomatosis, EBV陽性plasmablastic lymphoma, EBV陽性mucocutaneous ulcer)を除外したNOSの記載を加えた(Figure 4)。本疾患は免疫機能不全や先行するリンパ腫の既往がなく、EBV陽性のB細胞性腫瘍を認めることで確定診断される。臨床的特徴として、発症に性差がなく、好発年齢は50歳以上で、発症年齢分布では80歳代に1つのピークを認めるが、近年、若年でも類似の症例が報告され、30歳代を中心に散発的に発生することが認識されている。

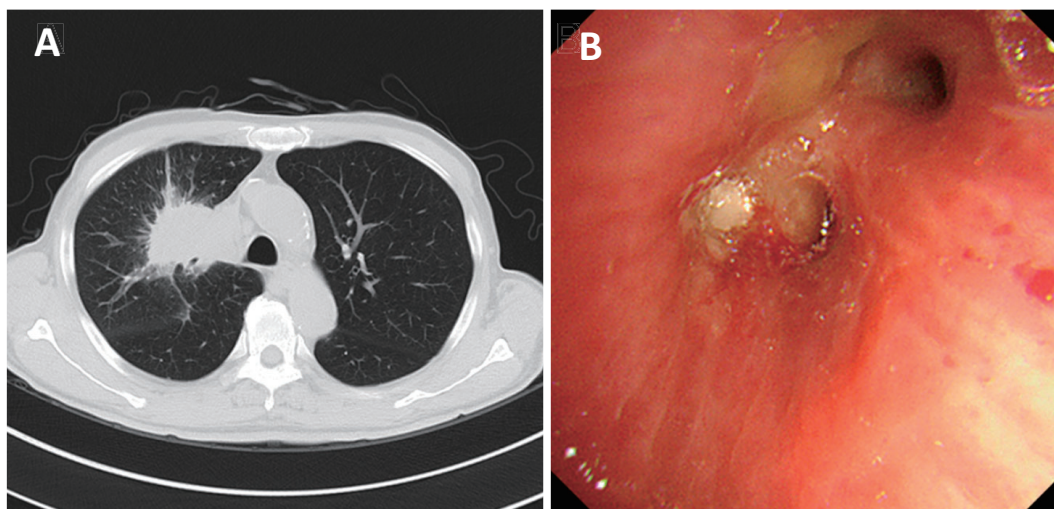


Figure 1. (A) Chest CT showed a mass lesion in the right upper lobe. (B) A bronchoscopic examination showed a tumor in the right B³.



Figure 2. The cut surface of the specimen showed an irregularly shaped white tumor.

中高年齢発症例では、約半数の症例に発熱、体重の減少、盗汗を伴うことが挙げられる。³ 非ホジキンリンパ腫において節外臓器発生の頻度は3.6%、肺原発は0.1%と稀だが、本疾患の中高年齢発症例では節外臓器に好発し、肺原発は全体の9%である。⁴ 若年発症例では節性病変が主体であり、節外浸潤は10%以下にしか認められない。病理組織学的には、広範な壊死、血管中心性・血管破壊性浸潤、リンパ球や好酸球の浸潤など多彩な反応性背景を呈することを特徴とする。^{4,5} それ故、経気管支あるいは経皮的に採取された小さな検体での病理学的検査では偽陰性が多くなり、本疾患の確定診断はしばしば困難となる。⁶ また、免疫染色ではB細胞由来のCD20、CD79a、活性化リンパ球マーカーのCD30、さらにEBV関連の膜タンパクであるLMP1、同核内抗原であるEBV-encoded

RNA (EBER) が陽性になることが多い。また最近、多くの非ホジキンリンパ腫においてPD-L1が高発現することが報告されているが、⁷ 本症例も陽性であった。非ホジキンリンパ腫におけるPD-L1の発現の意義については、今後の解析を待つ必要がある。

本疾患はaggressive lymphomaの1つであり、治療はDLBCLに準じて施行され、第一選択はR-CHOP療法である。⁸ 本治療法によるEBV陽性と陰性のDLBCLのCRとなる率はそれぞれ66%と91%であり、EBV陽性群では有意に低い。⁵ また、本疾患は若年例の予後は良好であり80%以上の症例で寛解するが、中高年齢発症例では生存期間中央値が2年と不良である。⁹

本症例は年齢75歳、自己免疫疾患および免疫不全を示唆する既往歴を認めないという点で、診断基準の2項目を満たしていた。しかし、術前に複数回経気管支生検を施行したものの、前述の組織学的特徴により腫瘍組織を得られず確定診断に至らなかった。切除標本の免疫染色によりB細胞性の異型細胞およびEBVに特異的膜タンパクであるLMP1の発現が確認され、ようやく本疾患の確定診断が得られた。肺癌を否定できない状況で肺切除術は不可避であり、それによりはじめてリンパ腫の診療が可能となった。

本症例は、DLBCLに対する標準的治療に不応で、術後わずか5ヶ月で患者は死亡した。中高年齢発症のEBV陽性DLBCL, NOSの典型例であったとみられる。

結 論

本症例においては生検による確定診断は得られず、肺癌を否定できない状況での外科治療は不可避であった。

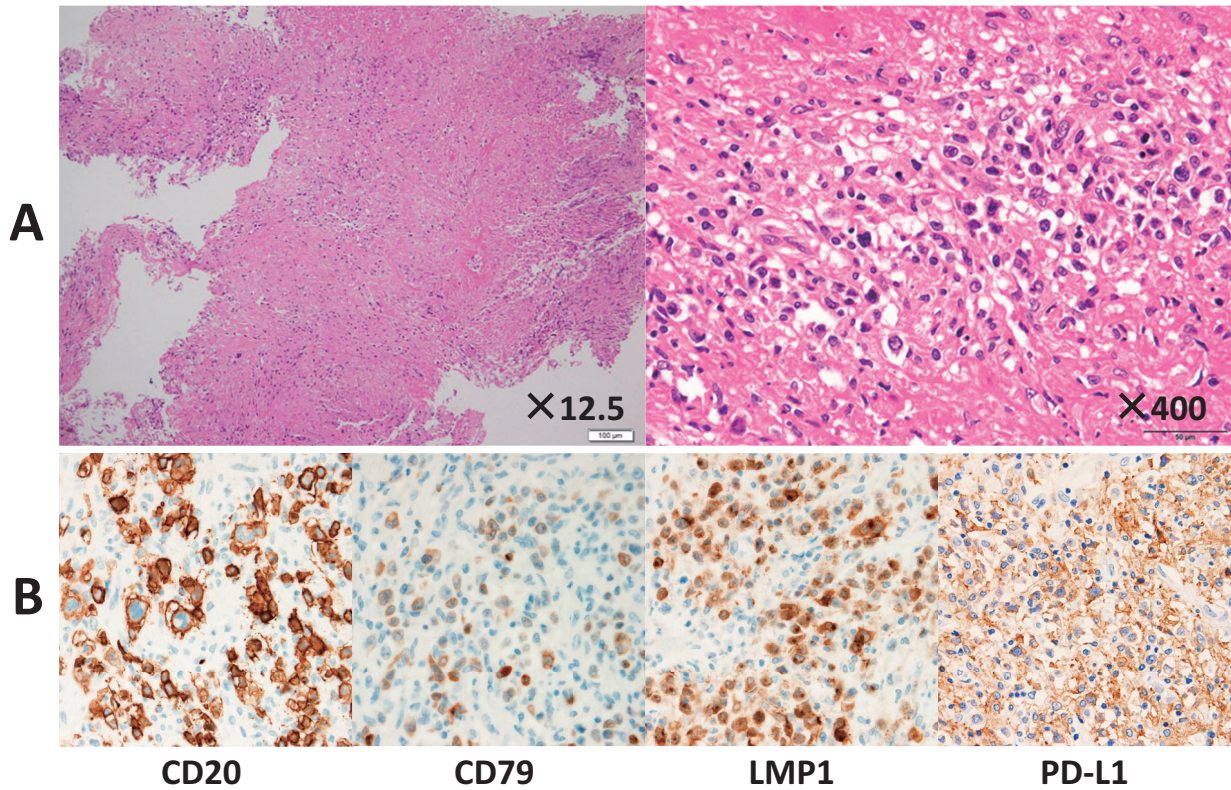


Figure 3. Histopathological findings of the tumor: (A) HE staining showed the widely spread connective tissue and inflammatory cell infiltration with massive necrosis ($\times 12.5$) and the proliferation of large atypical lymphoid cells ($\times 400$). (B) Positive immunohistochemical staining of tumor cells for CD20, CD79, LMP1 and PD-L1. Note that the expression of PD-L1 is also observed in cells that constitute the tumor microenvironment.

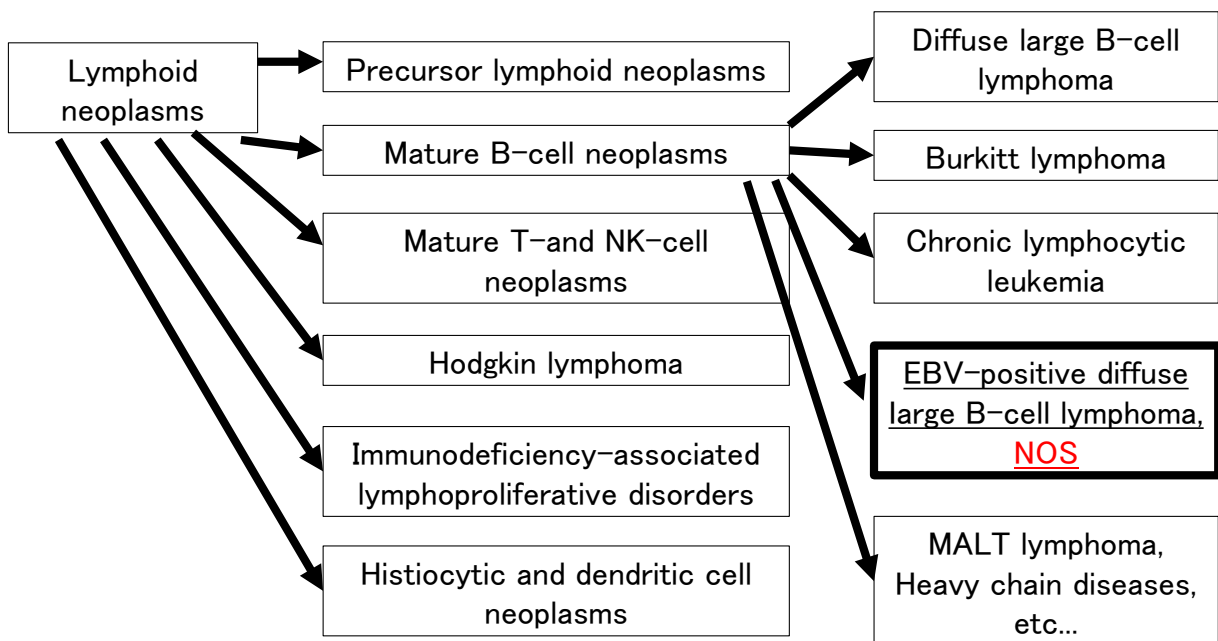


Figure 4. Classification of lymphoid neoplasms.

化学療法が施行されたものの、効果は乏しく術後短期間で死亡した。中高齢発症 EBV 陽性 DLBCL, NOS の典型例であったとみられる。今後の高齢化社会では本疾患の増加が予想されるため、我々肺の専門医は、免疫異常の既往症を持たない高齢者で、肺の悪性腫瘍が疑われるにもかかわらず生検で採取された検体に炎症性所見しか認められない場合には、鑑別の1つとしてこの悪性リンパ腫を念頭に置く必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理診断にあたり、名古屋大学大学院医学系研究科臓器病態診断学・病態構造解析学の中村栄男教授に多大なるご助言をいただいた。この場を借りて感謝申し上げます。

REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. International Agency for Research on Cancer Press; 2008.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-2405.
3. 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.
4. 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 clinicopathologic entity. *Pathol Int*. 2009;59:835-843.
5. 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.
6. 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.
7. Sakakibara A, Kohno K, Eladl AE, Klaisuwan T, Ishikawa E, Suzuki Y, et al. Immunohistochemical assessment of the diagnostic utility of PD-L1: a preliminary analysis of anti-PD-L1 antibody (SP142) for lymphoproliferative diseases with tumour and non-malignant Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS)-like cells. *Histopathology*. 2018;72:1156-1163.
8. 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.
9. 浅野直子. EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特定型. リンパ腫アトラス. 第 5 版. 文光堂; 2018:152-154.