

CASE REPORT

短期間での増大と索状陰影を伴った pulmonary nodular lymphoid hyperplasia

砂川大輝¹・三島 修¹・三澤賢治¹・
小野 靖²・高田宗武³・牛山俊樹⁴

A Case of Pulmonary Nodular Lymphoid Hyperplasia That Increased in Size Over a Short Period and Developed a Pleural Tag

Taiki Sunakawa¹; Osamu Mishima¹; Kenji Misawa¹;
Yasushi Ono²; Munetake Takada³; Toshiki Ushiyama⁴

¹Department of Surgery, ²Department of Chemotherapy, ³Department of Respiratory Medicine, ⁴Department of Health Center, Aizawa Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Nodular lymphoid hyperplasia (NLH) is a rare benign disease that is classified as a reactive pulmonary lymphoproliferative disorder. Due to a lack of specific imaging features, NLH is difficult to differentiate from lung cancer. We herein report a case in which lung cancer was suspected in a patient with NLH based on the imaging findings. **Case.** A 61-year-old man was referred to our department due to the detection of a solitary pulmonary nodule of approximately 7 mm in diameter on chest computed tomography (CT). Ten months later, chest CT revealed that the nodule had nearly doubled in volume and showed a pleural tag. Lung cancer was suspected, and a surgical biopsy was performed. It was histopathologically diagnosed as NLH. **Conclusion.** NLH is a rare benign disease that is difficult to distinguish NLH from lung cancer before surgical biopsy because NLH shows various imaging findings. We presented a case of NLH which grew during short term and showed a pleural tag. It shows a significant CT finding in a case of NLH. The accumulation of further cases is needed in order to improve the diagnosis of NLH.

(JLCC. 2020;60:169-173)

KEY WORDS — Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia, Lung cancer, Tumor volume doubling time, PET-CT, Pleural tag

Corresponding author: Osamu Mishima.

Received October 13, 2019; accepted February 17, 2020.

要旨 — **背景.** Nodular lymphoid hyperplasia (NLH) は反応性肺リンパ増殖性疾患に分類される稀な良性結節であり、様々な画像所見を示すため肺癌との鑑別が困難である。今回、画像所見で悪性を疑った NLH を経験したので報告する。**症例.** 61 歳男性。検診の胸部 CT で結節影を指摘された。10 ヶ月後の再検査で体積が約 2 倍に増大し、胸膜方向への索状陰影の出現を認めた。悪性腫瘍を疑い、外科的生検で NLH と診断した。**結論.** NLH

は稀な良性結節だが、画像所見が多岐にわたり一定の特徴がないため、肺癌との鑑別が困難である。本症例は悪性腫瘍を疑うような短期間での増大傾向および索状陰影を伴う結節影を認めた。NLH が呈する画像所見の 1 例として重要であり、今後の症例の蓄積が期待される。

索引用語 — Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia, 肺癌, 腫瘍倍化時間, PET-CT, 索状陰影

相澤病院¹外科センター, ²化学療法科, ³呼吸器内科, ⁴健康センター.

論文責任者: 三島 修.

受付日: 2019 年 10 月 13 日, 採択日: 2020 年 2 月 17 日.

背景

Nodular lymphoid hyperplasia (NLH) は、反応性肺リンパ増殖性疾患に分類される稀な良性結節である。様々な画像所見を示すため、肺癌との鑑別が困難である。今回、短期間で増大し、胸膜方向への索状陰影を伴う結節影で指摘された NLH を経験したので報告する。

症例

症例：61 歳男性。

主訴：なし。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：1 日 20 本を 40 年間、喫煙継続中。

現病歴および経過：検診の胸部 CT で異常を指摘され、当院を紹介受診した。初診時の胸部 CT で結節影を認めしたが、悪性所見に乏しく経過観察となった。10 ヶ月後の胸部 CT 検査で結節影の増大および胸膜方向に延びる索状陰影を認めた。肺癌が否定できず、診断的治療目的

で胸腔鏡下右肺下葉部分切除術を行った。

身体所見：特記所見なし。

胸部 X 線単純写真：異常所見なし。

胸部 CT：

初診時：右肺下葉 S¹⁰ の胸膜直下に 7 mm 大の境界明瞭な結節影を認めた (Figure 1a)。

10 ヶ月後：同結節影が 11 mm 大へ増大した。また、胸膜方向に索状陰影を認めた (Figure 1b)。

PET-CT：有意な FDG 集積は認めなかった。

肉眼所見：右肺下葉 S^{10c} 胸膜下に最大径 1.1 cm、灰白色、境界明瞭な結節性病変を認めた (Figure 2)。また、3 mm 大の主病変と同様の組織像を示す結節を認めた。

組織学的所見：胚中心を伴うリンパ濾胞が多数出現し、濾胞間には形質細胞浸潤が高度であった (Figure 3)。リンパ上皮病変や Dutcher body は明らかではなかった。免疫染色で B-cell および T-cell に腫瘍性増殖は認めず、NLH と診断した。索状陰影にあたる組織像は病変から胸膜へ連続する線維化であり、線維化の腫瘍連続部では末梢に向かうリンパ球の増殖を認めていた (Figure 4)。また IgG4 陽性形質細胞は少なく、IgG4 関連疾患との関連性はなかった。

術後経過は良好で、術後 5 日目に退院した。

考察

肺の NLH は 1983 年に提唱された疾患概念で、¹ 以前は偽リンパ腫とみなされていた。現在は反応性肺リンパ増殖性疾患に分類される良性結節であり、手術治療が推

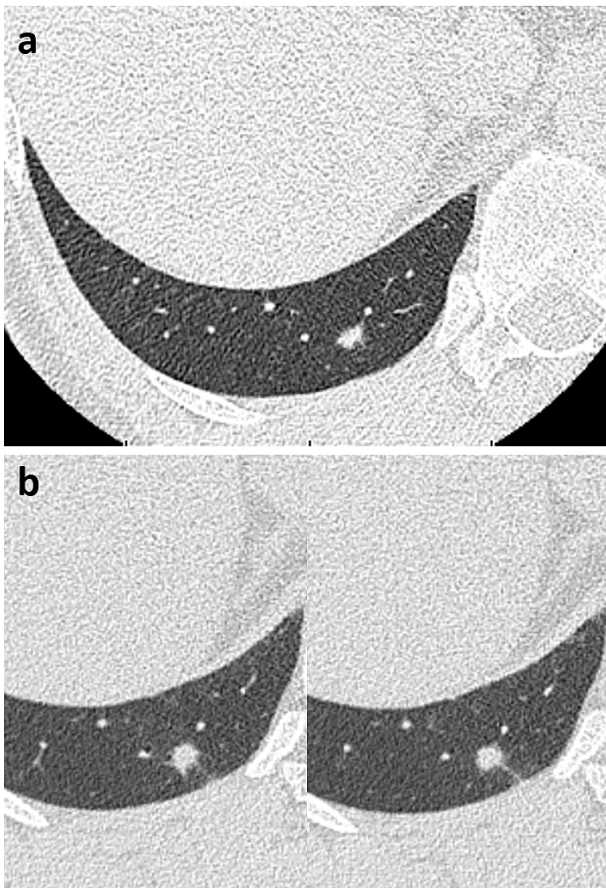


Figure 1. Chest CT showed a nodule of 7 mm in diameter in the right lower lobe (a). Ten months later, the nodule had grown to 11 mm in diameter and a pleural tag had developed (b).



Figure 2. The cut surface of the right lower lung showed a well-circumscribed gray-whitish nodule of 11 mm in diameter (arrow). A 3 mm nodule which showed the same histopathological characteristics was present (arrowhead).

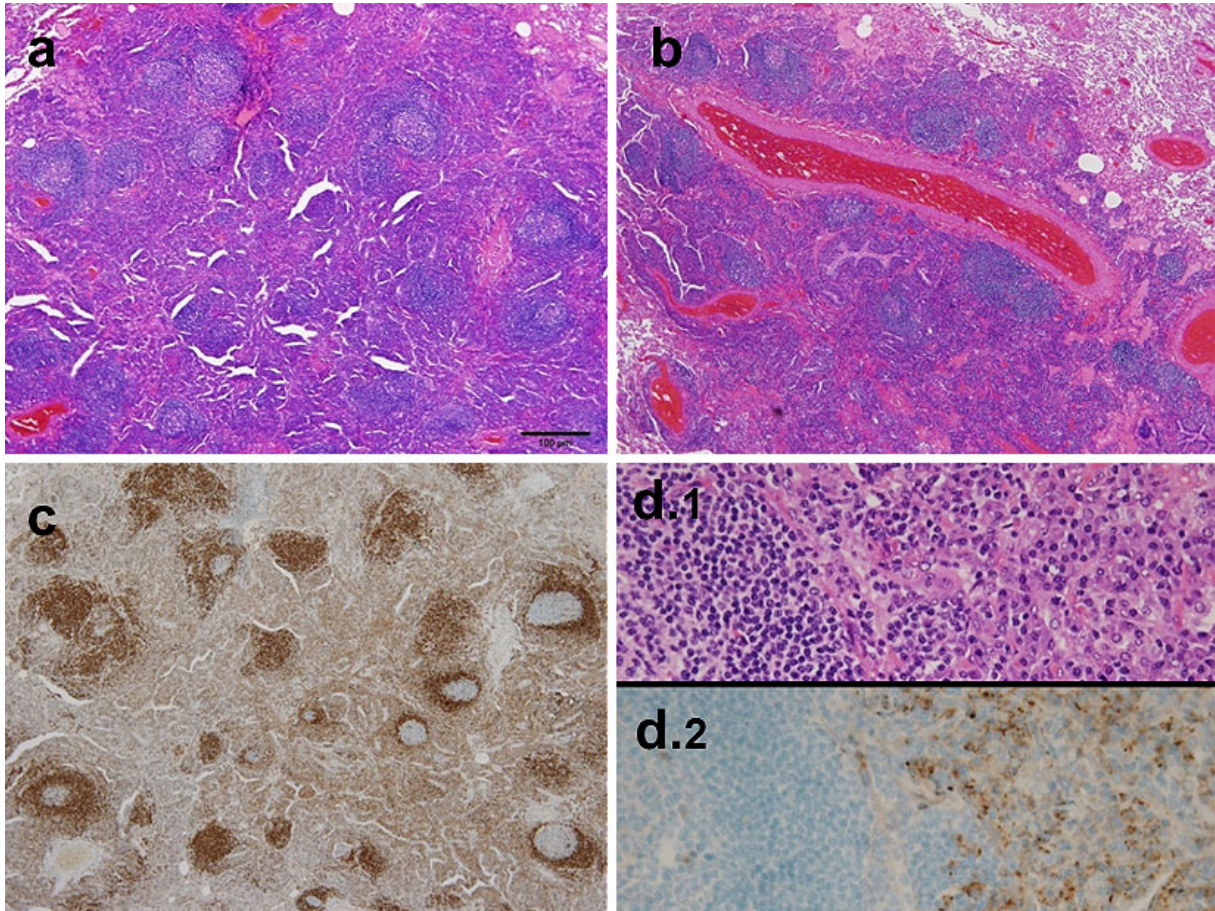


Figure 3. Microscopic findings: (a) Abundant reactive germinal centers were observed. Interfollicular fibrosis was also present (hematoxylin and eosin staining, $\times 20$). (b) Lymphoid follicles tended to exist around the vessels (hematoxylin and eosin staining, $\times 20$). (c) Bcl-2 positivity was observed within the marginal zones but not within the germinal center ($\times 20$). (d) Lymphocytes and numerous plasma cells in the interfollicular lesion ($\times 400$, 1: hematoxylin and eosin staining, 2: CD138).

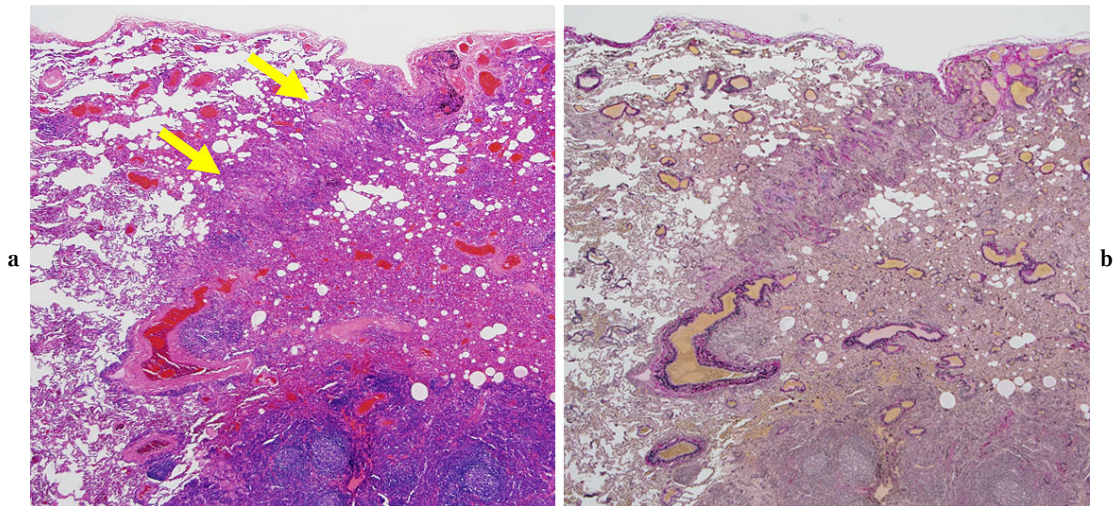


Figure 4. Reactive fibrotic change towards the pleura appeared to be continuous to the lesion of NLH (arrow) ($\times 20$, a: hematoxylin and eosin staining, b: Elastica van Gieson staining).

奨されている。²

肺のNLHの多くは無症状であり、画像検査で偶発的に発見されることが多い。² 画像所見に一定の特徴はないため、生検前の診断は困難である。鑑別診断として肺癌やMALTリンパ腫、濾胞性リンパ腫、IgG4関連疾患などが挙げられ、免疫組織化学染色による検索が必要である。

今回、索状陰影を伴う増大傾向の結節影で発見されたNLHを経験した。NLHの多くは境界明瞭な孤立性結節影を示すが、多発する結節影を認めることがある。²⁴ また、肺門部や縦隔などのリンパ節腫脹の併存、air-bronchogramを伴うすりガラス影を認める報告もある。²⁵ 自験例のCT画像では孤立性の結節影を認めたが、生検組織で主病変の近傍に同様の組織像を示す小結節病変を認め、多発性のNLHであった。

病変生検前の画像所見では肺癌との鑑別が問題となり、結節影の直径や体積および増大速度が鑑別において重要となる。直径が10 mm以上、体積が300 mm³以上、腫瘍倍化時間(tumor volume doubling time)が400日未満であることが肺癌の高リスクとなるが、⁶ 自験例は結節影の最大径が10 mmを超えており、また約300日後の再検査で直径が約25%増大していることから、400日未満で腫瘍体積は2倍程度に増大したものと判断した。⁷

Parkらは、自験例のようにCT画像で経時的に結節影が増大したNLHの症例を報告している。⁸ 加えて両肺に多発する新たな病変の出現を認め、一部の生検のみで経過観察となっている。自験例のCT所見では単一の病変であったが、組織診断では2つの病変が指摘された。生検の時期が遅くなっていた場合には、複数の病変が出現していた可能性があり、早期での切除によって治癒できたものと考えられる。しかし、CTで指摘できない微小な病変の存在は否定できず、それらが今後増大する可能性がある。術後のフォロー期間についても一定の見解はない。NLHで切除後に再発した症例の報告はなく、² 自験例も無再発生存中であるが、再度病変が出現した場合には再発および異なる疾患も考慮し、精査を進める必要があると考える。

また胸膜に延びる索状構造はpleural tagと呼ばれ、腫瘍の浸潤、炎症性変化、線維形成反応などによる肺小葉間隔壁の線維化を表しているものと考えられ、良性・悪性に関わらず認められる。⁹ 悪性であれば胸膜浸潤が示唆される所見であり、早期の治療介入が望ましい。自験例の切除生検組織におけるCT画像で索状構造に該当する組織像は、NLHの周囲への増殖傾向を認めており、これに対する反応性線維化と考えた。悪性腫瘍や炎症性疾患と同様に、NLHでもpleural tagがCT所見として認められることが示唆される所見であった。

PET-CT所見でFDGの集積を認めるNLHも報告されているが、^{3,5} 自験例ではFDG集積は認めなかった。充実成分のみの結節影では、PET-CTでFDG集積を認めた場合、悪性腫瘍の感度は90%以上、特異度は80%以上と報告されている。¹⁰ しかし、結節のサイズが小さい場合や呼吸性変化の大きい下葉の結節では集積が低く見積もられることがあり、また陰性であっても悪性の否定にはならない。¹¹ 自験例では画像所見上、良性疾患を示唆する所見もあるが、肺癌との鑑別は困難であり、唯一の診断および治療法である外科的生検を行い、病理学的にNLHと診断された。

NLHの病理学的所見の特徴としては多数の反応性胚中心を伴う境界明瞭な腫瘍であり、よく保たれたマントルゾーンを認める。濾胞間には成熟形質細胞が多くみられるが、Dutcher bodyやリンパ上皮病変、アミロイド病変は認めない。免疫染色像において、NLHではリンパ球や形質細胞のクローン性を示す所見は認めない。病理組織学的にMALTリンパ腫との鑑別が重要となる。MALTリンパ腫では胸膜や気管支軟骨に浸潤するびまん性の増殖性病変、およびDutcher bodyやリンパ上皮病変などを認める。² 自験例は典型的なNLHの病理組織像を示していた。

CTで索状陰影を示した組織像は、病変から胸膜へ連続した線維化組織であった。病変部から線維化組織への移行部近傍にもリンパ濾胞の形成を認めた。索状陰影が経過中に出現したことも踏まえ、病変の胸膜側への増殖を反映したものであることが示唆された。

NLHのIgG4関連疾患との関連性については議論が分かれている。^{12,13} IgG4関連疾患の病理組織学的な診断基準は著明なリンパ球および形質細胞の浸潤と線維化に加え、IgG4陽性細胞/IgG陽性細胞の割合(IgG4+/IgG+ ratio)が40%以上かつIgG4陽性細胞が10/HPFを超えるものとされている。自験例ではIgG4陽性細胞/IgG陽性細胞の割合は4割未満であり、IgG4関連疾患との関連はないと判断した。

肺のNLHは様々な画像所見を示すため、生検前に肺癌と鑑別することは困難である。自験例の画像所見において、短期間で結節が増大した経過から悪性が示唆されたが、病理結果から肺のNLHと診断した。肺のNLHは稀な良性結節で外科的切除によって治癒する疾患であり、適切な時期での外科的介入が重要である。自験例は肺のNLHにおける画像所見の1例として貴重な症例であり、今後さらなる類似症例の蓄積により診断の一助になることが期待される。

結 論

短期間で増大した、索状構造を伴うNLHを経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本論文作成にあたり，資料の提供および終始適切な指導をして下さった相澤病院病理科伊藤信夫先生に感謝の意を表します。

REFERENCES

1. Kradin RL, Mark EJ. Benign lymphoid disorders of the lung, with a theory regarding their development. *Hum Pathol.* 1983;14:857-867.
2. 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.
3. Nakamura H, Miwa K, Haruki T, Adachi Y, Fujioka S, Taniguchi Y. Multifocal nodular lymphoid hyperplasia of the lung differently identified by 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET). *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57:439-440.
4. Suga K, Yasuhiko K, Hiyama A, Hori K, Tanaka N, Ueda K. F-18 FDG PET/CT findings in a case of multifocal nodular lymphoid hyperplasia of the lung. *Clin Nucl Med.* 2009;34:374-376.
5. Karube Y, Chida M, Honma K, Araki O, Kobayashi S, Miyoshi S. Nodular lymphoid hyperplasia: rare case of lymphoproliferative disease in the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57:324-327.
6. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Scholten ET, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol.* 2014;15:1332-1341.
7. Truong MT, Ko JP, Rossi SE, Rossi I, Viswanathan C, Bruzzi JF, et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics.* 2014;34:1658-1679.
8. Park JY, Park SY, Haam S, Jung J, Koh YW. Pulmonary Nodular Lymphoid Hyperplasia in a 33-Year-Old Woman. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;51:133-137.
9. Hsu JS, Han IT, Tsai TH, Lin SF, Jaw TS, Liu GC, et al. Pleural Tags on CT Scans to Predict Visceral Pleural Invasion of Non-Small Cell Lung Cancer That Does Not Abut the Pleura. *Radiology.* 2016;279:590-596.
10. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology.* 2008;246:772-782.
11. Groheux D, Quere G, Blanc E, Lemaignier C, Vercellino L, de Margerie-Mellon C, Merlet P, et al. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97:1003-1017.
12. Bois MC, Sekiguchi H, Ryu JH, Yi ES. No definite clinical features of immunoglobulin G4-related disease in patients with pulmonary nodular lymphoid hyperplasia. *Hum Pathol.* 2017;59:80-86.
13. Guinee DG Jr, Franks TJ, Gerbino AJ, Murakami SS, Acree SC, Koss MN. Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia (pulmonary pseudolymphoma): the significance of increased numbers of IgG4-positive plasma cells. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:699-709.