症 例

類上皮細胞を多数認めた肺の MALT リンパ腫の 1 例

土田 秀¹⁾ 小島 勝³⁾ 町田 浩美⁴⁾ 神山 晴美¹⁾
 中里 宜正³⁾ 飯島 美砂²⁾ 杉原 志朗⁵⁾ 正和 信英³⁾

群馬県立がんセンター検査課¹⁾, 同 病理部²⁾, 獨協医科大学病理学³⁾, 獨協医科大学病院病理⁴⁾,
 群馬健康づくり財団病理⁵⁾

背景：節外性濾胞辺縁帯 B 細胞リンパ腫，粘膜関連リンパ組織型（extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue：MALT）リンパ腫は，時に類上皮細胞の反応を伴うことが知られている．今回，多数の類上皮細胞反応を伴った MALT リンパ腫を経験したので報告する．

症例：76 歳，男性．右肺上葉の異常陰影を指摘され受診したところ，positron emission tomography-computed tomography で 18F-fluorodeoxyglucose の中等度の集積が認められた．経気管支穿刺吸引細胞診標本では線毛円柱上皮細胞や多数の類上皮細胞の集簇に混在してリンパ球や形質細胞様細胞などが認められた．組織標本でも多数のリンパ球，形質細胞様細胞や形質細胞と類上皮細胞が認められリンパ上皮性病変も確認された．

結論：本症例のように MALT リンパ腫は類上皮反応を伴うことがあるので，肺において多数の類上皮細胞を伴いリンパ球が認められた場合は，サルコイドーシス等とともに MALT リンパ腫を考慮する必要があると思われる．

Key words : MALT lymphoma, Epithelioid cell, Lung tumor, Cytology, Case report

I. はじめに

節外性濾胞辺縁帯 B 細胞リンパ腫，粘膜関連リンパ組織型（extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue：MALT）リンパ腫は，時に類上皮

細胞の反応を伴うことが知られている¹⁾．今回，経気管支穿刺吸引細胞診標本において多数の類上皮細胞反応を伴った MALT リンパ腫を経験したので報告する．

II. 症 例

症 例：76 歳，男性．

主 訴：右肺上葉の異常陰影．

既往歴：シェーグレン症候群，完全房室ブロック，糖尿病．

現病歴：完全房室ブロックの経過観察中に右肺上葉の異常陰影を指摘された．精査目的に施行された positron emission tomography-computed tomography で 18F-fluorodeoxyglucose の中等度の集積が認められ肺癌や肺炎が考えられ，確定診断のため気管支鏡による穿刺吸引細胞診が施行された．

A case of pulmonary MALT lymphoma with many epithelioid cells

Shigeru TSUCHIDA¹⁾, C. T., J. S. C., Masaru KOJIMA³⁾, M. D., Hiromi MACHIDA⁴⁾, C. T., I. A. C., Harumi KAMIYAMA¹⁾, C. T., J. S. C., Yoshimasa NAKAZATO³⁾, M. D., Misa IJIMA²⁾, M. D., Shiro SUGIHARA⁵⁾, M. D., Nobuhide MASAWA³⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Pathology, Gunma Prefectural Cancer Center

³⁾Department of Pathology, Dokkyo University School of Medicine

⁴⁾Department of Pathology, Dokkyo University Hospital

⁵⁾Department of Pathology, Gunma Foundation of Health

論文別刷請求先 〒373-8550 群馬県太田市高林西町 617 の 1 群馬県立がんセンター検査課 土田 秀

平成 23 年 12 月 14 日受付

平成 24 年 9 月 5 日受理

Photo. 1 Needle aspiration cytology of the tumor is positive for many epithelioid cells featuring circular and spindle-shaped nuclei and extensive cytoplasm (Pap. staining, $\times 40$).

Photo. 2 Cytology is positive for various scattered cells, including small lymphocytes, plasmacytes, plasmacytoid cells, and CCL cells (Pap. staining, $\times 100$).

Photo. 3 a) Histology of the chest wall is positive for CCL cells, plasmacytes, plasmacytoid cells, and Dutcher bodies (HE staining, $\times 40$).
b) Histology is partially positive for lymphoepithelial lesions with plasmacytoid cells in epithelial cells (HE staining, $\times 40$).
c) Immunohistochemistry of epithelial cells in lymphoepithelial lesions is positive for AE1/AE3 ($\times 40$).

III. 細胞所見

穿刺吸引材料の Papanicolaou (Pap.) 染色標本では赤血球, 線毛円柱上皮細胞や小型リンパ球に混在して, 比較的大型で類円形や紡錘形の核と淡明で広い細胞質を有する類上皮細胞が集簇を形成して出現していた。核クロマチンは細顆粒状で比較的均等に分布し, 明瞭な小型の核小体が認

められた (Photo. 1)。また, 中型リンパ球大で核にくびれがみられ, 繊細な核クロマチンに中型の核小体を認める胚中心細胞様 (centrocyte-like : CCL) 細胞や核偏在性でクロマチンが粗く顆粒状に分布した形質細胞様細胞も散在性に出現していたため (Photo. 2), MALT リンパ腫を含めたりンパ増殖性疾患を推測した。

IV. 組織所見

多数の形質細胞, 形質細胞様細胞, 単球様 B 細胞や CCL 細胞が出現し Dutcher body が認められた (Photo. 3a)。また, 形質細胞様細胞が腺上皮に浸潤し, 破壊したリンパ上皮性病変 (lymphoepithelial lesion : LEL) も認められた (Photo. 3b, c)。周囲には類円形や楕円形の核と比較的広い細胞質を有する細胞が散見された。免疫組織化学的検索では CCL 細胞と形質細胞様細胞は CD20 (Photo. 4a) が陽性を示し, CD5 (Photo. 4b), CD3, CD10, CyclinD1 は陰性であった。また, 形質細胞様細胞は Kappa 鎖 (Photo. 4c) が陽性で Lambda 鎖 (Photo. 4d) が陰性であったことから, 形質細胞への分化傾向が目立つ MALT リンパ腫と診断された。類円形や楕円形の核と淡明な細胞質を有する細胞は CD68 が陽性で AE1/AE3 は陰性であったことから類上皮細胞と考えた (Photo. 5a, b)。

V. 考 察

肺原発悪性リンパ腫は節外性リンパ腫の 3~4%, 非 Hodgkin リンパ腫の 1%以下で, 肺の全悪性腫瘍の 0.5~1%とその頻度はまれである²⁾。また, MALT リンパ腫の発

Photo. 4 Immunohistochemistry is positive for CD20 (a) and negative for CD5 (b) in CCL and plasmacytoid cells, and is positive for κ chain (c) and negative for λ chain (d) in plasmacytoid cells ($\times 40$).

Photo. 5 a) Histology is positive for plasmacytoid cells, mixed with epithelioid cells featuring circular and spindle-shaped nuclei (HE staining, $\times 40$).
b) Immunohistochemistry is positive for CD68 ($\times 40$).

Photo. 6 a) Cytology is positive for plasmacytoid cells among adhesive epithelial cells.
b) Immunohistochemistry of adhesive cells is positive for AE1/AE3 ($\times 40$).

症臓器別の頻度は消化管が 50~70% と多いが、肺は 4~10% 程度で眼付属器、甲状腺に次ぐ頻度である³⁾。

MALT リンパ腫の多くは自己免疫性疾患や慢性感染症などの慢性炎症と関連して発生し、シェーグレン症候群の患者では唾液腺 MALT リンパ腫の発生リスクが 44 倍と考えられている⁴⁾。肺においても自己免疫疾患や慢性炎症により後天的に発生した気管支関連リンパ組織が発生母地の一つと考えられ、本症例も既往歴にシェーグレン症候群があったことから、同様の機序で MALT リンパ腫が発生したものと考えられる。

MALT リンパ腫は CCL 細胞、単球様 B 細胞、小型リンパ球に加え免疫芽球や胚中心芽球などの多彩な B 細胞で構

成され、形質細胞への分化が多く症例で認められる。本症例も形質細胞への分化が目立つ症例であったが、CCL 細胞とともに形質細胞様細胞を認識することが重要と思われる。形質細胞様細胞は類円形で偏在性の核で形質細胞に類似するが、核クロマチンは粗い網状あるいは顆粒状で凝集傾向は著明ではない。細胞質は中等量で好塩基性に濃染するが核周明庭は明らかではない。本症例でも中型リンパ球大で核のくびれた CCL 細胞に加えて、形質細胞よりも細胞質がやや豊富で偏在性の核をもち、核クロマチンが顆粒状に増量した細胞を認め、この細胞を形質細胞様細胞と認識したことで MALT リンパ腫を含むリンパ増殖性疾患を推測することが可能であった。

組織診断を考慮し標本を再鏡検したところ、上皮性の結合を示す細胞に形質細胞様細胞が混在する集塊を認め、免疫組織化学的検索で結合性を示す細胞は AE1/AE3 が陽性を示したことから、LEL を反映する集塊⁵⁾と考えた (Photo. 6a, b)。LEL は炎症性疾患でも時にみられるが、肺の MALT リンパ腫では特徴的な所見の一つであることから、細胞診標本でも LEL 様の集塊が認識できた場合は MALT リンパ腫を推測する所見の一つになると思われた。

本症例は細胞診標本に類円形や紡錐形の核と淡明で広い細胞質を有する類上皮細胞が集簇を形成し多数出現していた。類上皮細胞は細胞質が豊富で核が類円形のものと紡錐形のものが存在し、類上皮細胞が集簇でみられた場合には上皮細胞との鑑別が問題となることがある⁶⁾。類円形核の類上皮細胞は上皮細胞との鑑別が困難であるが、紡錐形核の細胞を認識することで類上皮細胞を推測することが可能と思われた。類上皮細胞の確定には CD68 や AE1/AE3 の

免疫組織化学的検索が必要であるが, 呼吸器領域で CD68 は肺胞上皮細胞も陽性となるため, 形態的に紡錘形核を有する細胞を認識することは重要と思われる。

本症例のように細胞診標本でリンパ球や形質細胞に多数の類上皮細胞を伴った場合, サルコイドーシスやトキソプラズマ感染症などの特異性炎症とともに MALT リンパ腫やいわゆる Lennert リンパ腫, ホジキンリンパ腫を考慮する必要がある。類上皮細胞の出現様式はサルコイドーシスやホジキンリンパ腫では肉芽腫を形成することが多いが, トキソプラズマ感染症や Lennert リンパ腫では小さな集簇を形成することが多い。MALT 型リンパ腫での出現様式の記載は少なく症例の蓄積が必要と思われる¹⁾。また, 形質細胞が多数みられる肺疾患も鑑別する必要があるが, 非腫瘍性疾患として多中心性 Castleman 病⁷⁾や IgG4 関連疾患⁸⁾があるが, これらの病変には CCL 細胞や LEL はみられない。悪性腫瘍では髄外性形質細胞腫があがるが, 髄外性形質細胞腫の多くは極端に形質細胞に分化した MALT リンパ腫と考えられている⁹⁾。

VI. 結 語

多数の類上皮細胞反応を伴った肺の MALT リンパ腫を経験した。肺の MALT リンパ腫の頻度は高くないが, MALT リンパ腫に類上皮細胞反応を伴うことがあり, 診断には円形および紡錘形核の類上皮細胞を認識すると共に, 形質細胞様細胞や CCL 細胞, LEL 様の集塊を認識することが重要と思われた。

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) may be accompanied by epithelioid cells. We herein report on a case of MALT lymphoma with many epithelioid cells.

Case : A 76-year-old male with an abnormal shadow in the right upper lobe visited our hospital. Positron emission tomography/computed tomography revealed a moderate accumulation of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose.

Transbronchial needle aspiration cytology was positive for lymphocytes and plasmacytoid cells, mixed with ciliated columnar epithelial cells and many epithelioid cells. Histology was positive for lymphoepithelial lesions with many lymphocytes, plasmacytoid cells, and epithelioid cells.

Conclusions : MALT lymphoma may be accompanied by many epithelioid cells. Thus, MALT lymphoma as well as sarcoidosis should be considered in patients with lymphocytes and many epithelioid cells in the lung.

文 献

- 1) Patsouris, E., Noël, H., Lennert, K. Lymphoplasmacytic/lymphoplasmacytoid immunocytoma with a high content of epithelioid cells. Histologic and immunohistochemical findings. *Am J Surg Pathol* 1990 ; 14 : 660-670.
- 2) Zucca, E. Extranodal lymphoma : a reappraisal. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 77-80.
- 3) 半田幸助, 岡本昌隆. 7-7 肺リンパ腫. 吉野 正, 中峯寛和, 岡本昌隆, 新津 望, 編著. 悪性リンパ腫 臨床と病理 WHO 分類 (第 4 版) に基づいて. 東京 : 先端医学社 ; 2009. 305-310.
- 4) 稲垣 宏, 山田勢至, 滝野 寿. 粘膜関連リンパ組織型辺縁帯リンパ腫 (MALT リンパ腫). *病理と臨床* 2010 ; 28 : 731-735.
- 5) Kaba, S., Tokoro, Y., Washiya, K., Tokairin, T., Ono, I., Tsuchida, S., et al. Cytology of pulmonary marginal zone B-cell lymphoma of MALT type : lessons learned for intra-operative diagnosis. *Cytopathology* 2011 ; 22 : 346-349.
- 6) Murayama, K., Kojima, M., Fujishiro, Y., Akashi, K., Tamaki, Y. Imprint cytology of primary thyroid gland B-cell lymphoma prominent epithelioid cell reaction : a case report. *Diagn Cytopathol* 2008 ; 36 : 763-765.
- 7) Kojima, M., Nakamura, N., Otsuki, Y., Itoh, H., Ogawa, Y., Kobayashi, H., et al. Pulmonary lesion of idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia appears to be a cause of lymphoplasmacytic proliferation of the lung. A report of five cases. *Pathol Res Pract* 2008 ; 204 : 185-190.
- 8) Zen, Y., Inoue, D., Kitao, A., Onodera, M., Abo, H., Miyayama, S., et al. IgG4-related lung and pleural disease : A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009 ; 33 : 1886-1893.
- 9) Hussong, J. W., Perkins, S. L., Schnitzer, B., Hargreaves, H., Frizzera, G. Extramedullary plasmacytoma. A form of marginal zone cell lymphoma? *Am J Clin Pathol* 1999 ; 111 : 111-116.