症 例

肺原発悪性リンパ腫の一切除例

昭和大学医学部第1病理学教室

国村 利明 大池 信之 宮坂 信雄 荒川 昭子
上倉 恵子 永井 智子 福田ミヨ子 諸星 利男

肺原発の悪性リンパ腫の一切除例を経験した。症例は59歳の女性で、微熱と体重減少を主訴に来院した。胸部画像検査にて右肺上葉に内部が不均一な径5 cm程度の腫瘍が確認され、気管支内視鏡施行時に行われたブラッシング細胞診にて、リンパ球を背景に泡沫状の胞体を有する腫瘍細胞が散在性に認められた。腫瘍細胞の核はきわめて大きく、切れ込みを有しており、大型の核小体が目立ち、クロマチン分布は不規則であった。これらの所見から腺癌が疑われ、右肺全摘術が施行された。摘出標本の断面にて、B³に連続して径5 cm程度の中心部壊死が著明な腫瘍が認められ、組織学的にはびまん型、大細胞型の悪性リンパ腫で、免疫組織学的にはB細胞性と診断された。さらに *in situ* hybridization により腫瘍細胞へのEBウイルスの感染が確認された。

Key words : Lung—Cytology—Malignant lymphoma—EB virus

I. はじめに

肺原発の悪性リンパ腫は全原発性肺腫瘍の0.3%を占めるに過ぎないまれな腫瘍であり、細胞診の領域で経験されることは必ずしも多くはない。その多くは小細胞型が占めており、大細胞型は少数である。今回、われわれは術前の気管支ブラッシング細胞診にて低分化型腺癌と判定され、外科的手術材料の検索にてびまん型、大細胞型、B細胞型の悪性リンパ腫と診断された1症例を経験したので、若干の文献的検索と合せて報告する。

II. 症 例

年齢、性別：59歳、女性

主 訴：微熱、体重減少

既往歴：特記すべきことなし

喫煙歴：なし

飲酒歴：なし

現病歴：平成7年11月中旬頃より微熱、体重減少が出現し、近医で撮影された胸部レントゲン写真にて右肺門の異常陰影を指摘され、当院紹介受診となった。

入院後検査所見：血液検査および生化学検査にて著変は認められなかったが、胸部レントゲン写真にて右肺S₃に大型の腫瘍陰影が確認された (Fig. 1)。胸部CT検査にて右肺上葉に径5 cm程度の辺縁が不規則で、内部が不均一な腫瘍が認められたが、所属リンパ節の腫脹は確認されなかった (Fig. 2)。また、CTを用いた全身諸臓器の画像的検索にて肺以外に腫瘍性病変は確認されず、原発性肺癌が疑われた。

細胞所見：気管支内視鏡施行時に行われたB³気管支のブラッシング細胞診にて、リンパ球を背景に大型

A resected case of pulmonary malignant lymphoma
Toshiaki KUNIMURA, M.D., Nobuyuki OOIKE, M.D.,
Nobuo MIYASAKA, M.D., Akiko ARAKAWA, C.T., J.S.C.,
Keiko KAMIKURA, M.T., Tomoko NAGAI, C.T., I.A.C.,
Miyoko FUKUDA, C.T., I.A.C., Toshio MOROHOSHI, M.D.
First Department of Pathology, Showa University School
of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 142 東京都品川区旗の台1の5の8 昭和
大学医学部第1病理学教室 国村利明

平成8年12月17日受付

平成9年2月14日受理

Fig. 1 Chest roentgenogram. An irregular tumor mass is present in the right lung.

Fig. 2 Computed tomogram of the lung. The tumor mass in the right lung shows cavity formation.

Fig. 3 Cytological findings of specimen obtained at bronchoendoscopy. Scattered large tumor cells with prominent nucleoli are seen, and lymphocytic infiltration is noted for the background. (Papanicolaou stain, $\times 200$)

Fig. 4 Resected specimen from the right lung. A necrotic tumor mass is seen in the upper lobe of the right lung. The tumor is continuous with the bronchus of segment B³. Swelling of lymph nodes at the pulmonary hilus is not seen.

の腫瘍細胞が孤立散在性に認められた。腫瘍細胞の核はきわめて大きく、切れ込みを有しており、核縁はやや肥厚し、大型の核小体が目立ち、クロマチンの分布は不規則であった。細胞質は泡沫状で、細胞境界は不明瞭であった (Fig. 3)。これらの細胞所見より悪性細胞と判定され、低分化型腺癌が疑われた。なお、同時に採取された組織標本には壊死物質と炎症細胞浸潤がみられたのみで、異型細胞は確認されなかった。

以上より、原発性肺癌の臨床診断で平成8年3月に右肺全摘術が施行された。

摘出標本：摘出標本の剖面にて径5 cmの黄白色調の腫瘍がB³の気管支に連続して認められた (Fig. 4)。腫瘍の中心部には壊死傾向が目立ち、腫瘍の境界は比較的明瞭であった。所属リンパ節の腫脹はみられ

なかった。腫瘍剖面から採取された塗抹擦過細胞標本では気管支内視鏡施行時に得られた細胞標本と同様に、きわめて大型で核小体の目立つ腫瘍細胞がリンパ球を背景に孤立散在性に認められた (Fig. 5 a)。さらに多核を示す腫瘍性巨細胞も確認されたが (Fig. 5 b)、明らかな上皮性結合を示す腺癌細胞は認められなかった。

組織所見：腫瘍中心部には好中球浸潤を伴った広範な壊死が認められ (Fig. 6 a)、辺縁部には大型で核小体が目立つ単核或多核の腫瘍細胞が上皮様の結合を示

Fig. 5 Cytological findings of the cut surface of the pulmonary tumor. a : Large, round tumor cells with prominent nucleoli are seen, and mature lymphocytes are present in the background. (Papanicolaou stain, $\times 200$), b : Multinucleated giant tumor cells are seen. (Giemsa stain, $\times 200$)

Fig. 6 Histopathologic findings of the tumor. a : Necrotic tumor mass (*) is seen on the left, and lymphocytic infiltration is noted around the tumor. (H-E stain, $\times 2.5$), b : Irregularly shaped tumor cells show diffuse proliferation and some show multi-nucleated giant tumor cells (arrow). (H-E stain, $\times 200$)

さずびまん性に認められ、背景にはリンパ球や好酸球の浸潤を伴っていた (Fig. 6 b). SAB 法による免疫組織学的検索にて腫瘍細胞は LCA (CD 45) (Fig. 7 a) および L 26 (CD 20) (Fig. 7 b) に陽性を示し B リンパ球由来であることが確認された。さらに Ki-1 (CD 30) (Fig. 7 c) に弱陽性を示したが、UC HL-1 (CD 45 RO) には陰性で、keratin や EMA などの上皮性マーカーにも陰性であった。また、*in situ* hybridization にて腫瘍細胞の核に EBER-1 陽性所見が認められた (Fig. 8)。以上より、他臓器およびリンパ節に腫瘍性病変が確認されないことから、EB ウイルス感染を伴った肺原発のびまん型、大細胞型、B 細胞型の悪性リンパ腫と診断された。

なお、平成 8 年 12 月現在、腫瘍の再発は認められておらず、患者は外来にて経過観察中である。

III. 考 察

肺原発の悪性リンパ腫はまれであり、原発性肺悪性腫瘍の 0.3% を占めるに過ぎない¹⁾。また、全悪性リンパ腫のうち肺に原発するものは 0.4% とされている²⁾。文献的には、肺原発悪性リンパ腫の平均発症年齢は 58.4 歳、男女比はほぼ 1 : 1 で、ほとんどの症例は非喫煙者であり³⁾、特徴的な臨床症状はみられないが、微熱や体重減少はしばしばみられ、受診する契機となることが多い⁴⁾。肺原発悪性リンパ腫では胸部レントゲン写真にて単発性或多発性の結節状もしくは浸潤性陰影がほとんどの症例で確認されるものの、肺癌を含む他の肺疾患との鑑別は困難なことが多く⁵⁾、臨床的立場からは確定診断を行ううえで、細胞学的もしくは組織学的検索がきわめて重要な位置を占めると考えられる。

今回のわれわれの症例も微熱を契機に受診となり、

Fig. 7 Immunohistologic findings of the tumor. a : The tumor cells are positive for LCA (CD 45), b : The tumor cells are positive for L26 (CD 20), c : The tumor cells are focally positive for Ki-1 (CD 30). (SAB method, $\times 200$)

胸部レントゲン検査およびCT検査にて肺癌が疑われ、気管支内視鏡検査施行時に細胞学的検索が行われた。結果的には検出された腫瘍細胞を悪性リンパ腫とは診断し得ず、低分化型腺癌を疑ったが、retrospectivelyに標本を見直すと、背景にリンパ球が目立ち、きわめて大型の腫瘍細胞には結合性がみられず、細胞境

Fig. 8 *in situ* hybridization findings of the tumor. The tumor cells are positive for EBER-1 (probe for Epstein-Barr virus). (*in situ* hybridization, $\times 200$)

界が不明瞭であるなど、上皮性腫瘍の細胞所見とは一致しない点が指摘される。

肺原発の悪性リンパ腫のうち、自験例のように大細胞型を示す症例は比較的まれであるが⁶⁾、細胞学的にN/Cが高く、核小体が明瞭で、不規則なクロマチン分布を示す不整な核を有するきわめて大型の腫瘍細胞が認められることから悪性の判定は比較的容易と考えられる。しかし、大細胞型悪性リンパ腫と低分化な上皮性悪性腫瘍、特に大細胞癌との鑑別を要する症例も一部に存在する。形態学的に腫瘍細胞の結合性、細胞質や核の所見および背景が目立つのは当然であるが、keratinに代表される上皮性マーカーに対する免疫細胞学的な検索が両者の鑑別を行ううえで有効と考えられている⁷⁾。自験例では臨床的に肺癌が疑われていたこともあり、検出された大型の悪性細胞が肺癌のいずれの組織型に属するのかが検討され、悪性リンパ腫との鑑別が行われなかった点が反省される。

一方、肺原発悪性リンパ腫の大半を占める小細胞型では³⁾、細胞学的には小型リンパ球様の腫瘍細胞がびまん性に認められ、炎症性のリンパ球浸潤との鑑別は必ずしも容易ではなく、良悪性の判定に困難を伴うことも多い⁸⁾。このため免疫細胞学的に腫瘍細胞のmonoclonarityを確認することが診断を行う上で有用と考えられている。肺原発悪性リンパ腫ではB細胞マーカーに陽性を示す症例がほとんどであるが⁶⁾、診断確定のためには積極的な上皮系マーカーやCD 45, CD 20, CD 45 ROなどのリンパ球系マーカーを用いた免疫細胞学的検索の必要性が示唆されている。

肺腫瘍の形態学的診断を行う上で組織学的診断が得られず、細胞学的診断が最終診断となる症例が少なく

ない。自験例でも気管支内視鏡施行時の組織診では壊死組織が確認されたのみで、異型細胞は確認されておらず、ブラッシングにより得られた細胞標本により悪性と判定されたが、悪性リンパ腫とは確定し得なかった。肺原発悪性リンパ腫は原発巣の切除により肺癌以上の良好な予後が期待されるが⁷⁾、転移性の肺悪性リンパ腫では外科的切除よりも化学療法が優先され、治療法や予後は両者で大きく異なる。自験例では肺以外の臓器やリンパ節の腫瘍は確認されず、幸運にも肺原発の悪性リンパ腫であったが、検査および治療方針を確定するためにも、肺の細胞診断を行ううえで悪性リンパ腫は念頭に置くべき疾患の一つと理解された。

病理学的には自験例は腫瘍細胞にEBウイルスの感染が*in situ* hybridizationにより確認されているが、腫瘍に合併した悪性リンパ腫の多くにEBウイルスが感染していることは広く知られているものの⁹⁾、肺原発の悪性リンパ腫にEBウイルスの感染を認めた症例は検索した範囲では確認されなかった。一般にT細胞性リンパ腫の30%程度、B細胞性リンパ腫の7%程度にEBウイルス感染が認められ、これらの多くは大細胞型であるとされている¹⁰⁾。自験例はEBウイルス感染が確認されたきわめてまれな肺原発の悪性リンパ腫と考えられた。

ご指導頂いた昭和大学医学部第2病理学教室、太田秀一教授に深謝致します。また、臨床的所見をご教示いただいた本学放射線科柳橋民生講師、第1外科門倉光隆講師に深謝致します。

本論文の要旨は第35回日本臨床細胞学会秋期大会(三重)にて発表した。

Summary

A rare case of pulmonary malignant lymphoma is reported herein. A 59-year-old female was admitted to our hospital complaining of low-grade fever and weight loss. A chest roentgenogram revealed a large tumor mass in the right S³. Chest computed tomography revealed an irregular, non-homogenous tumor mass about 5 cm in diameter. Cytologic specimen obtained by transbronchial brushing revealed scattered giant tumor cells associated with extremely large nuclei accompanied by prominent nucleoli. These findings suggested adenocarcinoma. Under a diagnosis of lung cancer, right pneumonectomy was performed. Macroscopically, a yellowish-white necrotic tumorous lesion, measuring 5 cm in diameter, was seen in the right S³ on the cut surface of the lung. Microscopically, both multinucleated and mononucleated

giant tumor cells were seen in the tumorous lesion, and eosinophils and lymphocytes were noted in the stroma. Immunohistologically, tumor cells were positive for CD 45, CD 20 and CD 30, but were negative for CD 45 RO, and CD 15. Moreover, *in situ* hybridization revealed the nuclei of the tumor cells to be positive for EBER-1 (probe to Epstein-Barr virus). On the basis of these findings, this case was diagnosed as diffuse large B-cell malignant lymphoma, associated with Epstein-Barr virus.

文 献

- 1) Miller, D.L., Allen, M.S. Rare pulmonary neoplasms. Mayo Clin. Proc. 1993; 68: 492~498.
- 2) Rosenberg, S.A., Diamond, H.D., Jaslowitz, B., Craver, L.F. Lymphosarcoma: A review of 1269 cases. Medicine 1961; 40: 31~84.
- 3) Cordier, J.F., Chailleux, E., Lauque, D., Gaubert, M. R., Molard, A.D., Dalphin, J.C., et al. Primary pulmonary lymphomas: a clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. Chest 1993; 103: 201~208.
- 4) Kennedy, J.L., Nathwani, B.N., Burke, J.S., Hill, L.R., Rappaport, H. Pulmonary lymphomas and other pulmonary lymphoid lesions: a clinicopathologic and immunologic study of 64 patients. Cancer 1985; 56: 539~552.
- 5) Lewis, E.R., Caskey, C.I., Fishman, E.K. Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients. ARJ 1991; 156: 711~714.
- 6) Tamura, A., Komatsu, H., Yanai, N., Honma, J., Nagase, A., Nemoto, E., et al. Primary pulmonary lymphoma: relationship between clinical features and pathologic findings in 24 cases. Jap. J. Clin. Oncol. 1995; 25: 140~152.
- 7) Ritter, J.H., Wick, M.R., Reyes, A., Coffin, C.M., Dehner, L.P. False-positive interpretation of carcinoma in exfoliative respiratory cytology: report of two cases and a review of underlying disorders. Am. J. Clin. Pathol. 1995; 104: 133~140.
- 8) Kuruvilla, S., Gomathy, D.V., Shanthi, A.V., Thanasekharaan, V., Deivanayagam, C.N. Primary pulmonary lymphoma: report of a case diagnosed by fine needle aspiration cytology. Acta Cytologica 1994; 38: 601~604.
- 9) Fukayama, M., Ibuka, T., Hayashi, Y., Ooba, T., Koikd, M., Mizutani, S. Epstein-Barr virus in pyothorax-associated pleural lymphoma. Am. J. Pathol. 1993; 1044~1049.
- 10) 山元紀子, 徳永正義. 非ホジキンリンパ腫とEBウイルス. 病理と臨床 1995; 13: 1079~1085.