Cyclophosphamide・Prednisolone内服の後、 CHOP療法を施行した Lymphomatoid Granulomatosisの1例

鹿児島大学第二内科

呉 建 魚住公治 菊池 晃 大渡五月 辻 隆宏
原口浩一 徳永雅仁 徳永真弓 鈴木紳介 有馬暉勝

概要 症例は54歳の男性。突然の背部痛を主訴に受診。胸部X線写真で多発性の腫瘤陰影を指摘され、胸腔鏡下肺生検でlymphomatoid granulomatosis (LYG)と診断された。Cyclophosphamide (CPA) 50 mg (隔日)とPrednisolone (PSL) 10mg (連日)の内服で治療を開始、3カ月で腫瘤は著明に縮小し、その後CHOP療法を3コース追加して病変は消失した。丸二年を経過し無再発生存中である。LYGは希な疾患で、治療法が確立しておらず、治療方針を考える上で有意義な症例と思われた。

〔日内会誌 93：774～776, 2004〕

Key words : lymphomatoid granulomatosis, CHOP, cyclophosphamide, prednisolone

症例：54歳，男性。主訴：背部痛。既往歴：1964年リウマチ熱，1984年大動脈弁置換術，1993年僧帽弁置換術。現病歴：2001年9月，突然背部痛が出現し，胸部X線写真で両肺の多発性腫瘤陰影（図1）を認めたため，11月当院第二外科に入院した。諸検査の結果，原発性・転移性肺癌は否定的で，感染症の可能性もないため，11月30日胸腔鏡下肺生検を行った。病理学的にlymphomatoid granulomatosis (LYG)が疑われたため2002年1月10日当科に紹介された。入院時身体所見：身長159 cm，体重45 kg，血圧120/88 mmHg，脈拍72/分，不整，第3肋間胸骨左縁に汎収縮期雑音（grade II）を聴取した。肝・脾腫なし。表在リンパ節腫脹なし。入院時検査：末梢血に異常なし。生化学検査ではLDH 1,022 IU/Lと上昇，CRP 2.65 mg/dlと高値を示した。

可溶性IL-2 レセプターは883 IU/mlと軽度の上昇であった。EBV-VCA-IgG 10,240 倍，EBV-VCA-IgM<10 倍，EBV-EADR IgG 5,120 倍，EBV-EADR-IgA 160 倍，EBV-EBNA 80 倍とEBウイルス関連抗体価は高値を示した。C-ANCAは陰性であった。胸腔鏡で径14～16 mmの境界明瞭な黄白色腫瘤が認められた。病理組織学的には，腫瘤の中心部に壊死，血管壁には単核球の強い浸潤が見られた。肉芽腫は認められなかった。大型の異型細胞（Bリンパ球）の増殖とともに反応性に非腫瘍性のTリンパ球が散在していた（図2）。残念ながら免疫グロブリン・T細胞受容体の遺伝子再構成とEBER-1の検索は行えなかったが，異型細胞は免疫組織化学的に，EBウイルス特異的抗原の一つであるLMP-1が陽性であった。これらの所見よりLYGと診断した。また，壊死・

〔平成15年2月8日 第260回九州地方会推薦〕

Lymphomatoid granulomatosis treated with oral cyclophosphamide and prednisolone followed by CHOP

Takeshi Kure, Kimiharu Uozumi, Akira Kikuchi, Satsuki Owatari, Takahiro Tsuji, Koichi Haraguchi, Masahito Tokunaga, Mayumi Tokunaga, Shinsuke Suzuki and Terukatsu Arima : Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima

図 1. 入院時胸部X線写真
左右両肺に大小不同の腫瘤陰影が多発している。

図 2. 病理組織像 (HE染色)

A: 血管壁への細胞浸潤が著しい (×60).

B: 大型の異型細胞の周囲に非腫瘍性のT細胞が認められ、腫瘍細胞の単一な増殖ではないことがわかる (×200).

異型性・大型異型細胞の浸潤の程度より、血管中心性リンパ増殖性疾患のgrade IIIと考えられた。鑑別すべき疾患としてもっとも問題となる、Wegener肉芽腫症は、C-ANCA陰性であり、肉芽腫や壊死性血管炎の所見がないことから否定した。

臨床経過

2002年1月24日から、Cyclophosphamide (CPA) 50 mgの隔日内服を始め、さらに2月7日からPrednisolone (PSL) 10mgの連日内服を12週間追加した。腫瘍は著明に縮小したが、残存したので、治癒を目指すために4月30日からCHOP療法(CPA 1,000 mg, Doxorubicin 60 mg, Vincristine 1.9 mg, PSL 100 mg 5日間)を3コース追加し、6月13日で治療を終了した。CHOP療法後、残存していた病変はすべて消失し、以後約2年間経過したが再発なく経過は良好である。

考 察

LYGは、Liebowらにより『主に肺を侵す血管中心性かつ血管破壊性の特徴を持つリンパ増殖性疾患』として1972年に報告された疾患概念である¹⁾。LYGとEBウイルスには悪性度を含めて因果関係が示唆されており²⁾本症例でもEBウイルス抗体価の高値とLMP-1の発現が認められ興味深い。LYGは、全年齢層に発症し男女比は1.7:1と男性に多いが、比較的希な疾患であり、他に多数例の報告がないため、標準的な治療法は確立していない^{3,4)}。これまでに、CPA⁵⁾、PSL^{4,5)}、Cyclosporine⁶⁾、インターフェロン^{2,3)}、放射線治療⁷⁾、多剤併用化学療法³⁾、さらには幹細胞移植併用大量化学療法⁸⁾、が有効であったと報告されている。また、Lipfordらは、LYGの治療にあたっては初期の寛解導入の成否が予後につながるため、gradeとは無関係に最初から多剤併用化学療法を施行した方が良いとしている⁹⁾。本例は、これらの点をふまえて、CPAとPSLの内服とこれに引き続いてのCHOP療法を行った。LYGの治療成績は、生存期間の中央値が14カ月であったとの報告⁴⁾以降も、これ以外にはほとんど見られない。この成績を考慮すると本例の治療は、有効と考えられるので、今後LYGの治療法を決定する際の、参考になると思われる。

文 献

- 1) Liebow AA, et al : Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 3 : 457-558, 1972.
 - 2) Wilson WH, et al : Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood* 87 : 4531-4537, 1996.
 - 3) Jaffe ES, Wilson WH : Lymphomatoid granulomatosis : pathogenesis, pathology and clinical implications. *Cancer Surv* 30 : 233-248, 1997.
 - 4) Katzenstein AL, et al : Lymphomatoid granulomatosis : a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 43 : 360-373, 1979.
 - 5) Fauci AS, et al : Lymphomatoid granulomatosis. prospective clinical and therapeutic experience over 10 years. *N Engl J Med* 306 : 68-74, 1982.
 - 6) Raez LE, et al : Successful treatment of lymphomatoid granulomatosis using cyclosporine-A after failure of intensive chemotherapy. *Am J Hematol* 53 : 192-195, 1996.
 - 7) Petrella TM, et al : Radiotherapy to control CNS lymphomatoid granulomatosis : a case report and review of the literature. *Am J Hematol* 62 : 239-241, 1999.
 - 8) Lemieux J, et al : Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory lymphomatoid granulomatosis. *Hematology* 7 : 355-358, 2002.
 - 9) Lipford EH Jr, et al : Angiocentric immunoproliferative lesions : a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood* 72 : 1674-1681, 1988.
-