

非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を伴ったホジキンリンパ腫の1例

安東 優¹⁾, 伊東猛雄¹⁾, 横山 敦¹⁾, 大久保俊之¹⁾, 徳永裕一¹⁾, 濡木真一¹⁾, 松野 治¹⁾,
深見徹二郎¹⁾, 宮崎英士¹⁾, 熊本俊秀¹⁾, 渡辺哲生²⁾, 鈴木正志²⁾, 杉崎勝教³⁾

【要旨】

症例は51歳の女性。頸部リンパ節腫大を主訴に某病院耳鼻咽喉科を受診した。針生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められたため、サルコイドーシスと診断され、ステロイド治療が開始された。リンパ節は一旦縮小したが、ステロイド減量に伴い増大したため、他病院に転院し、外科にて局所麻酔下リンパ節生検を施行されたが、結果は同様に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫であった。ステロイドや免疫抑制剤を追加投与されたが、リンパ節は次第に増大するため当院当科に転院となった。全身麻酔下に施行したリンパ節生検の病理組織像では非乾酪性類上皮細胞肉芽腫は観察されず、小型リンパ球様細胞を背景として、大型で異型の強いホジキン細胞を認めた。ホジキンリンパ腫と診断し、放射線化学療法を施行。リンパ節は著明に縮小した。

サルコイド反応を伴うホジキンリンパ腫を正確に診断するには、リンパ節生検は大切片あるいは数箇所から施行する必要があると考えられた。

[日サ会誌 2007; 27: 75-79]

キーワード：ホジキンリンパ腫，非乾酪性類上皮細胞肉芽腫，サルコイド反応

A Case of Hodgkin's Lymphoma Associated with Non-caseating Epithelioid Cell Granuloma

Masaru Ando¹⁾, Takeo Ito¹⁾, Atsushi Yokoyama¹⁾, Toshiyuki Okubo¹⁾, Yuichi Tokunaga¹⁾,
Shin-ichi Nureki¹⁾, Osamu Matsuno¹⁾, Tetsujiro Fukami¹⁾, Eishi Miyazaki¹⁾, Toshihide Kumamoto¹⁾,
Tetsuo Watanabe²⁾, Masashi Suzuki²⁾, Katsunori Sugisaki³⁾

【ABSTRACT】

A 51-year old female came with left cervical lymph node swelling which had been growing over the past year. Cervical lymph node biopsies were performed two times and the specimens demonstrated non-caseating epithelioid cell granulomas. As a result, the patient was diagnosed as having sarcoidosis. Although treatment with corticosteroid and immunosuppressants was started, the size of the cervical lesions repeatedly fluctuated from smaller to larger. Therefore, a third lymph node biopsy was performed under general anesthesia. The last biopsy specimens revealed numerous Hodgkin cells without any non-caseating epithelioid cell granulomas. The patient was thus finally diagnosed as having Hodgkin's lymphoma. The presence of non-caseating epithelioid cell granulomas in association with Hodgkin's lymphoma has been recognized (so-called sarcoid reaction). Occasionally, it may be difficult to make a correct diagnosis for Hodgkin's lymphoma in cases where the pathological findings reveal a sarcoid like reaction. This is an instructive case to consider when making a diagnosis of sarcoidosis.

[JJSOG 2007; 27: 75-79]

keywords ; Hodgkin's lymphoma, Non-caseating epithelioid cell granuloma, Sarcoid reaction

- 1) 大分大学医学部第三内科
2) 大分大学医学部耳鼻咽喉科
3) 国立病院機構西別府病院

- 1) Third Department of Internal Medicine, Oita University Faculty of Medicine
2) Division of Otolaryngology, Department of Immunology and Allergy, Oita University Faculty of Medicine
3) Department of Internal Medicine, Nishibeppu National Hospital

著者連絡先：安東 優
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1
大分大学医学部第三内科
TEL : 097-586-5814
FAX : 097-586-6502
E-mail : mando@med.oita-u.ac.jp

はじめに

サルコイドーシスは、主として肺とリンパ組織に病変がみられる全身性肉芽腫性疾患であり、その診断には本症に合致する臨床像、典型的な類上皮細胞肉芽腫を1箇所以上認め、さらに他の肉芽腫を形成する疾患を除外しなくてはならない¹⁾。今回我々は、サルコイドーシスと初期診断されたのちにホジキンリンパ腫と確定診断された症例を経験したので報告する。

症例提示

- 症例**：51歳，女性
- 主訴**：左頸部腫瘍
- 既往歴**：24歳 切迫流産
- 家族歴**：父が肝細胞癌，母が心不全にて死亡，兄が肺結核，第1子，第2子とも気管支喘息
- 喫煙歴**：なし
- 現病歴**：2002年9月頃，左側頸部に小豆から大豆大の無痛性腫瘍を自覚した。1年の経過で腫瘍が増大し数珠上に連なってきたため，2003年10月に近医を受診。頸部腫瘍針生検でリンパ節組織に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められ，頸部リンパ節のサルコイドーシス病変と診断された。全身精査はされず，ステロイド薬（プレドニン）40mg/dayの連日内服が開始された。頸部リンパ節は若干縮小がみられたが，30mg/day連日より漸減すると腫瘍が増大した。その後，ステロイドの増減により結節の縮小増大を繰り返していたが，2004年10月，頸部腫瘍がさらに増大してきたため別の病院を受診した。一旦ステロイド薬を中止し，同年12月に局所麻酔下でリンパ節生検が施行されたが，組織学所見は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫であり，腫瘍成分は認められなかった。組織の組織染色，培養では抗酸菌，真菌は認めず，悪性細胞も認めなかった（Figure 1）。ステロイド薬に加え，メトトレキサート，アザチオプリン，シクロスポリンAなどの免疫抑制薬をそれぞれ単独で追加されたが，肝機能障害，発熱などの副作用のため免疫抑制薬は継続投与できず，ステロイド薬の内服のみで経過観察された。しかし，腫瘍の縮小が得られず，次第に増大するため，2005年6月30日大

分大学付属病院呼吸器内科入院となった。

●**入院時現症**：身長158cm，体重61.2kg，血圧125/70 mmHg，脈拍86 /分，整，体温 36.0℃，意識清明，眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄疸を認めなかった。左側頸部に30mm×35mm大，弾性硬で可動性のある無痛性の腫瘍を認めた。心音は清で心雑音はなく，また呼吸音は正常で副雑音は聴取しなかった。腹部および神経学的には異常所見を認めなかった。

●**入院時検査成績**（Table 1）：血算では軽度の貧血と好中球分画の増加を認めた。生化学検査ではLDH およびγ-GTPの増加を認め，免疫血清検査では，CRPの軽度上昇を認めた。可溶性インターロイキン2受容体（sIL-2R）は1110 U/mlと高値を示し，アンギオテンシン変換酵素（ACE）とリゾチームはいずれも正常範囲内であった。

●**画像所見**：当科入院時の胸部単純X線写真，胸部CT写真では，肺門縦隔リンパ節腫大は明らかではなかった。頸部CTでは，左頸部に10mmから35mm大までの累々と腫大し集簇したリンパ節を多数認めた（Figure 2）。ガリウムシンチグラフィでは，左頸部から鎖骨上部にかけてGa-citrateの異常集積が認められたが，他の部位に集積はみられなかった（Figure 3）。

●**臨床経過**：当科入院時は，ステロイド薬（プレドニン20mg/日連日内服）投与中であつた。経過中2回の生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められたものの，治療抵抗性であり，悪性腫瘍にともなうサルコイド反応を考慮して全身麻酔下での腫瘍生検を施行した。その病理組織像で，小型リンパ球様細胞を背景として，大型で異型性の強いホジキン細胞を多数認めたため，ホジキンリンパ腫と診断した。この際に得られた標本では，非乾酪性類上皮細胞肉芽腫は認められなかった（Figure 4）。ホジキンリンパ腫（Stage IB）の診断のもと，当院耳鼻咽喉科にて放射線治療（39Gy）とABVG療法（doxorubicin, bleomycin, vinblastine, gemcitabine）が5クール施行された。その結果，左頸部のリンパ節腫大は消失し，可溶性IL-2R，LDHともに正常化した（Figure 5）。

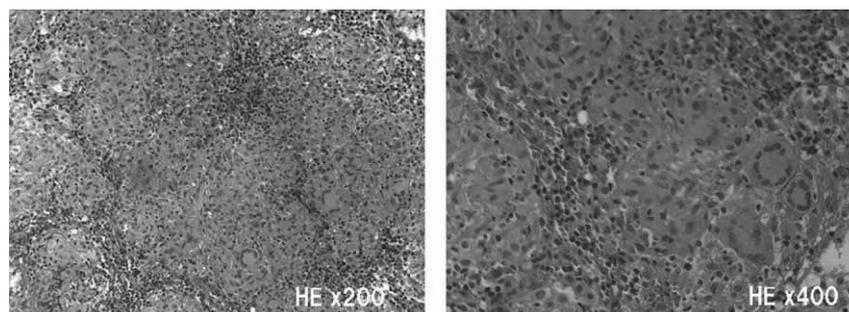
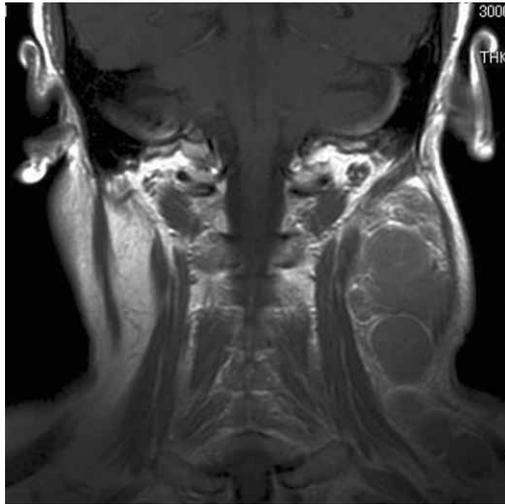


Figure 1. A specimen from a cervical lymph node biopsy demonstrates non-caseating epithelioid cell granuloma.



MRI (Jun 2005)

Figure 2. Cervical MRI, shows multiple cervical lymph nodes swelling on the left side.

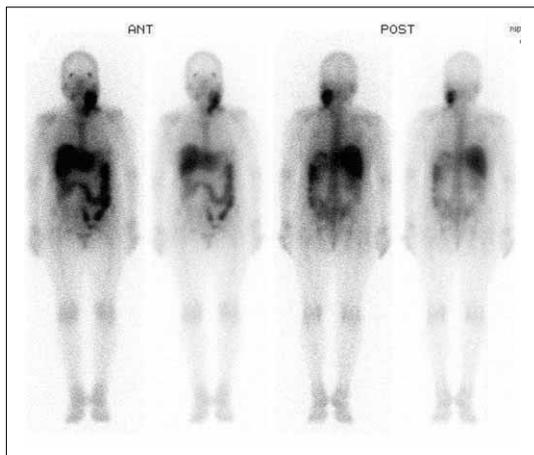


Figure 3. ⁶⁷Ga scintigram shows an abnormal accumulation on the left cervical and supraclavicular lymph nodes.

Table 1. Laboratory data on admission

Hematology		BUN	16.5 mg/dl
WBC	9400 / μ l	Cre	0.46 mg/dl
Neut	92.1 %	Na	136.5 mEq/l
Ly	4.9 %	K	3.75 mEq/l
Mo	2.9 %	Cl	98.3 mEq/l
Eo	0.1 %	Serology	
Ba	0 %	CRP	2.27 mg/dl
RBC	396×10^4 / μ l	FBS	115 mg/dl
Hb	10.5 mg/dl	IgG	1120 mg/dl
Ht	32.3 %	IgA	140 mg/dl
Plt	33.9×10^4 / μ l	IgM	91 mg/dl
Coagulation		IgE	57.2 U/ml
PT	11.8 s	ANA	$\times 40$
APTT	113.2 s	sIL-2R	1110 U/ml
Fib	719 mg/dl	CEA	1.3 ng/ml
FDP	75.8 ng/ml	NSE	7.0 ng/ml
AT III	131 %	ProGRP	14.7 pg/ml
Blood chemistry		EB-VCA IgM	<10
TP	6.38 mg/dl	EB-VCA IgG	320
Alb	3.81 mg/dl	EB-VCA IgA	<10
α 1 glob	3.4 %	EADR IgG	<10
α 2	12.7 %	EADR IgA	<10
β	9.9 %	EBNA	40
γ	19.9 %	ACE	6.1 IU/L
T-bil	0.48 mg/dl	Lysozyme	8.0 μ g/ml
AST	12.6 IU/l		
ALT	22.5 IU/l		
γ -GTP	132.1 IU/l		
LDH	308 IU/l		
	(119-229 IU/l)		

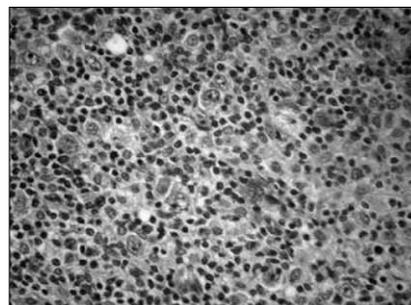


Figure 4. A specimen from a cervical lymph node biopsy reveals some Hodgkin cells.

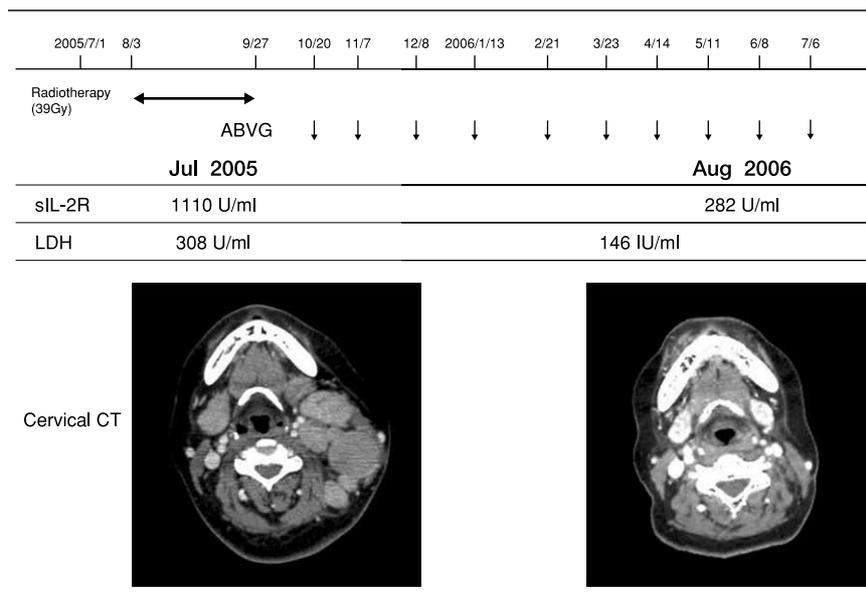


Figure 5. The clinical course.

考察

サルコイドーシスは非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を形成する原因不明の全身性疾患である^{1,2)}。サルコイドーシスでは特にリンパ網内系組織への親和性が強く、大多数の症例が両側肺門縦隔リンパ節腫大を呈し、診断のために経気管支肺生検の他に縦隔リンパ節生検、時に前斜角筋リンパ節生検が行われる。しかし、ここで注意すべきは、リンパ節内の壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫の存在はサルコイドーシスに特徴的所見ではあるが特異的所見ではないことである^{1,2)}。悪性新生物の局所リンパ節には、転移とともに、あるいは転移を伴わずに類上皮細胞肉芽腫を認めることがあり、サルコイドーシス肉芽腫と悪性新生物に伴うサルコイドーシス反応は非常に類似した組織所見を呈し、鑑別は難しい^{1,4)}。悪性新生物におけるサルコイドーシス反応の頻度は、悪性腫瘍4.4%、ホジキンリンパ腫13.8%、非ホジキンリンパ腫7.3%と報告されており、特にホジキンリンパ腫におけるサルコイドーシス反応の合併頻度が高い^{1,4)}。

一方、ホジキンリンパ腫と類上皮細胞肉芽腫との関連に関しては、サルコイドーシス反応以外に、サルコイドーシス観察中に悪性リンパ腫を発症するサルコイドーシス—リンパ腫症候群の概念がある⁵⁾。サルコイドーシスでは悪性リンパ腫発生が、期待値と比べ11倍高いとの報告もある⁶⁾。なお、著明な頸部腫瘤にて発見されたサルコイドーシス症例が本邦より報告されているが⁷⁾、臓器病変を伴っている点が本症例とは異なる。本症例は、頸部リンパ節以外の臓器病変を伴っておらず、ステロイド反応性が乏しい点より、サルコイドーシス

とは考えがたく、サルコイドーシス—リンパ腫症候群の概念は該当しないと思われる。またサルコイドーシスを呈した悪性腫瘍全国症例中には、サルコイドーシスで認める典型的な非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を呈するタイプの他に肉芽腫を構成する類上皮細胞の数が少なく、肉芽腫と周囲との移行が鮮明でないタイプや両方が混在するタイプがあり⁸⁾、本症例は前者のタイプであると考えられる。

Brinckerらは、過去に報告されたサルコイドーシス反応を合併したホジキンリンパ腫をまとめ、切除病理標本内に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫とホジキンリンパ腫とともに認めたのは、796例中70例(8.8%)であり、一方ホジキンリンパ腫を伴わない非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を呈していたのは、713例中85例(12%)であることを明らかにした⁴⁾。つまり、本症例でみられたようにホジキンリンパ腫であっても、病理標本中にホジキン細胞を認めず、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫のみを認めることは稀ならずあり、その際にはサルコイドーシスと誤診してしまう可能性があると考えられる。なお、日本で、サルコイドーシスを呈した悪性腫瘍全国症例集計中には悪性リンパ腫記載がなく⁹⁾、サルコイドーシスを呈した悪性リンパ腫については、上記集計後に1例報告があるが¹⁰⁾稀であり、留意すべきである。

ホジキンリンパ腫における、リンパ節内での肉芽腫の分布は、時には血管あるいは胚中心の近傍に認めることがあるが、一般的にはリンパ節内にランダムに分布する^{4,11)}。しかし、ホジキンリンパ腫では、リンパ腫病変と共に、あるいはリンパ腫病変のない病理組織標本にも肉芽腫を認め^{4,11)}、またサルコイドーシスを呈

した悪性腫瘍全国症例集計中でも悪性腫瘍原発巣に接して非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認める症例もあるが、局所リンパ節に転移なくサルコイド反応のみを認める症例がある⁹⁾。またサルコイド反応外国報告例では肉芽腫は腫瘍部位、腫瘍近接部位、および腫瘍転移のない局所あるいは遠隔リンパ節にも形成されることがある^{4,12)}。その機序は、腫瘍細胞由来の可溶性の腫瘍抗原がリンパ管を通してリンパ節に流入し、サルコイド反応が起こるためと推測されている^{4,8,12)}。またこのサルコイド反応は、肉芽腫病巣内の宿主対腫瘍反応であり、その働きにより局所での腫瘍の発育が抑制されるのではないかと推察されるが^{4,12)}、実際にサルコイド反応を示すホジキンリンパ腫症例は予後良好との成績がある¹¹⁾。

最後に、本症例の診断における問題点を考えると、まず、サルコイドーシスが全身性疾患であるという疾患概念が認識されていなかったと思われる点が挙げられる。これについては、疾患概念、診断基準を、非専門医、特に内科以外の医師に広く浸透させる必要がある。すなわち、組織生検（リンパ節、皮膚など）で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められた場合には全身精査が必須であり、除外診断がなされなければならない。鑑別には、結核、非結核性抗酸菌症、ブルセラ症、トキソプラズマ症、木村氏病、ネコひっかき病、癌関連サルコイド反応、ホジキン病、非ホジキン病、GLUS症候群など多彩な疾患が挙げられる¹⁾。結核、非結核性抗酸菌の除外には生検材料の特殊染色、培養、PCR、さらにはクォンティフェロンが有用で¹³⁾、悪性リンパ腫については、通常の病理組織染色の他に、表面マーカー、染色体・遺伝子解析に供される必要がある。さらに重要なことは、生検に際しては、生検材料を複数個所採取するか、あるいは組織を出来るだけ大きく切除するなどの工夫が必要であると考えられた。

結論

ホジキンリンパ腫の中には、本症例のように類上皮細胞肉芽腫を豊富に含有している症例があることを認識し、診断の際は同一病巣を数箇所あるいは大きく生検する工夫が必要である。また、本症例は、サルコイドーシスの診断において、除外診断が重要であることを再認識させる貴重な症例と思われたので報告した。

引用文献

- 1) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al: ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:149-173.
- 2) Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. *N Engl J*

- 3) Brincker H: Sarcoid reactions and sarcoidosis in Hodgkin's disease and other malignant lymphomata. *Br J Cancer* 1972; 26:120-123.
- 4) Brincker H: Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev* 1986; 13:147-56.
- 5) Brincker H: The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986; 54:467-473.
- 6) Brincker H, Wilbek E: The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. *Br J Cancer* 1974; 29:247-251.
- 7) 田村信司, 椿尾忠博, 玉置俊治, 他: 前頸部巨大腫瘤を主症状としたサルコイドーシスの1例. *日内会誌* 1983; 72: 308-314.
- 8) Murata Y, Tachibana T, Yugawa E, et al: Pathological study of sarcoid-like lesions associated with malignant neoplasms. In: Iwai K, Hosoda Y ed. *Proceeding of the VI international conference on sarcoidosis*. Univ Tokyo Press, Tokyo, 1974; 146-151.
- 9) 立花暉夫: サルコイドーシスの全国臨床統計. *日本臨牀* 1994; 52:1508-1515.
- 10) 坪井永保, 長濱博行, 川畑雅照, 他: 著しいsarcoid-like reactionを呈した悪性リンパ腫の一例. *日サ会誌* 1995; 14: 130-131.
- 11) Sacks EL, Donaldson SS, Gordon J, et al: Epithelioid granulomas associated with Hodgkin's disease: clinical correlations in 55 previously untreated patients. *Cancer* 1978; 41:562-567.
- 12) Bässler R, Birke F: Histopathology of tumour associated sarcoid-like stromal reaction in breast cancer. An analysis of 5 cases with immunohistochemical investigations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988; 412:231-239.
- 13) Mori T, et al: Detection of tuberculosis infection with an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:59-64.

