



症例報告

組織学的にlymphoepithelioma-like carcinomaと類似した肺癌の1例

谷口隆介*1, 山田崇央*1, 和泉宏幸*2, 川端健二*3

*1松下記念病院呼吸器内科 (〒570-8540 大阪府守口市外島町5-55), *2同外科, *3同臨床検査科

要旨

肺原発リンパ上皮腫様癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma : LELC) は上咽頭癌の一種であるリンパ上皮腫と類似した組織形態を呈する稀な腫瘍である。2015年に改訂されたWHO分類第4版ではLELCと診断するためにはEpstein-Barr Virus (EBV) 感染を示す必要があることが記載された。症例は54歳, 男性。健診で胸部異常陰影を指摘され, 当院に紹介された。右上葉切除術を施行し, 組織学的にLELCと診断した。抗VCA IgG抗体及び抗EBNA IgG抗体は陽性で, EBV感染の既往を示す結果ではあったが, その後に施行したEBV-encoded RNA in situ hybridization (EBER-ISH) は陰性であった。

Keywords : 肺癌, lymphoepithelioma-like carcinoma, Epstein-Barr Virus, EBV-encoded RNA in situ hybridization / lung cancer, lymphoepithelioma-like carcinoma, Epstein-Barr Virus, EBV-encoded RNA in situ hybridization

はじめに

2015年に改訂されたWHO分類第4版¹⁾では肺原発リンパ上皮腫様癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma : LELC) と診断するためにはEpstein-Barr Virus (EBV) の感染を示すことが必要となった。しかし肺癌においてEBV感染の臨床病理学的意義は不明な点が多い。これまで組織形態学的に肺原発LELCと報告されていた日本人症例で腫瘍細胞内のEBV感染が証明された頻度は高くはない。今回, hematoxylin-eosin (HE) 染色ではLELCと同じ組織形態であったが, その後に施行したEBV-encoded RNA in situ hybridization (EBER-ISH) は陰性であった症例を経験したために, 文献的考察を加えて報告する。

症例

症例 : 54歳, 日本人男性。

主訴 : 胸部異常陰影。

既往歴 : 特記事項なし。

家族歴 : 特記事項なし。

喫煙歴 : 15本/日を34年間。

現病歴 : 2013年1月の健診の胸部X線で異常陰影を指摘され, 3月初旬に前医を受診した。精査で手術適応のある右上葉肺癌と考え, 当院外科に紹介となり, 4月中旬に手術目的に入院した。

身体所見 : 特記所見なし。

検査所見 (表1) : 血液・生化学検査に異常を認めず, 腫瘍マーカー (CEA, CYFRA, ProGRP) はいずれも正常範囲内であった。EBV抗体価では抗VCA IgG抗体および抗EBNA IgG抗体が陽性であり, EBV感染の既

表1 検査所見

<Hematology>		<Biochemistry>			
WBC	5700 / μ l	TP	6.7 g/dl	CEA	1.4 ng/ml
Neut	70.2 %	ALB	4.3 g/dl	SCC	0.6 ng/ml
Eos	1 %	T-Bil	0.5 mg/ml	CYFRA	1.8 ng/ml
Bas	0.5 %	AST	14 IU/L	ProGRP	53.3 pg/ml
Lym	22.7 %	ALT	12 IU/L	EB抗VCA IgG	9.8 (+)
Mono	5.6 %	LDH	154 IU/L	EB抗EBNA IgG	1.9 (+)
RBC	474×10^4 / μ l	BUN	11 mg/dl	<Pulmonary function>	
Hb	14.7 g/dl	Cre	0.71 mg/dl	VC	4.22 L
Plt	16.8×10^4 / μ l	Na	143 mEq/L	%VC	116.3 %
		K	4.4 mEq/L	FEV ₁	2.7 L
		Cl	108 mEq/L	%FEV ₁	90 %
		CRP	0.04 mg/dl	FEV ₁ %	62.93 %



図1 胸部X線写真
右中肺野末梢に結節影あり。

往を示す結果であった。また肺機能検査は%VC 116.3%, FEV₁% 62.9%と閉塞性肺障害を認めた。

胸部X線写真(図1)：右中肺野末梢に結節影あり。

胸部CT(図2)：右肺S²に境界明瞭な19mm大の分葉状結節影あり。有意に腫大したリンパ節は指摘できず、胸水貯留なし。肺

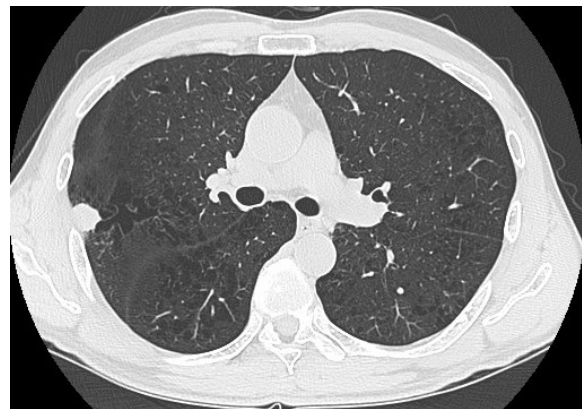


図2 胸部CT
右肺S²に境界明瞭な結節影あり。

に気腫性変化あり。

PET-CT(図3)：右肺S²末梢の結節影に一致して強いFDG集積(SUVmax=10.1)あり。その他リンパ節や遠隔臓器に明らかな集積は指摘できず。

手術術式と所見：胸腔鏡下右肺上葉切除およびリンパ節郭清(ND2a-1)を行った。腫瘍は13×12mm大で比較的境界明瞭な灰白色調結節であった。

切除標本病理組織所見(図4)：切除標本では胸膜下に境界明瞭な結節様腫瘍が認められ、異型細胞が充実胞巣状配列を示しながら、間質にリンパ球浸潤を伴い、密に浸潤増

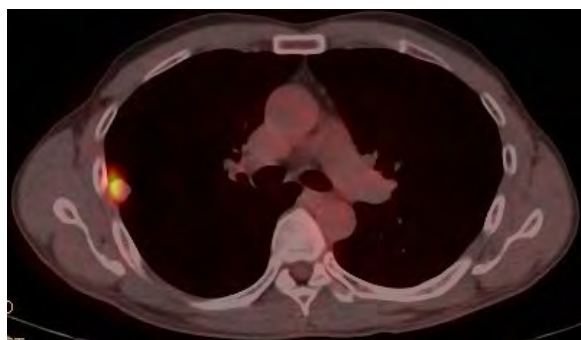


図3 PET-CT
右肺S²の結節に一致して強いFDG集積あり。

生をしていた。免疫組織化学染色では、異型細胞はCK7陽性、CK20陰性、CK5/6陰性、TTF-1陽性、CK (AE1/AE2) 陽性、CD56陰性であった。病理所見から肺原発LELCと診断し、病理病期はpT1aN0M0, stage I Aであった。

術後経過：術後は合併症なく経過し、術後6年経過した現在も再発を認めていない。本例は当初LELCと診断したが、2015年のWHO分類の改訂に伴ってEBER-ISH法での評価を追加したところ腫瘍核内のEBER-ISHは陰性であった。本例では腫瘍細胞の核内にEBV感染を証明できず、これまでの免疫組織化学染色では腺癌への分化を認めており、充実型腺癌の診断となった。

考察

リンパ上皮腫 (lymphoepithelioma) は上咽頭癌の中で周囲に著しい反応性のリンパ球浸潤を伴う低分化の扁平上皮癌または未分化癌と定義される。上咽頭以外の臓器で、リンパ上皮腫の組織形態を示す癌はリンパ上皮腫様癌と呼ばれる。唾液腺、胸腺、肺、皮膚、子宮頸部、胃、胆嚢、膀胱、乳腺などで報告例が散見されるが、肺原発LELCに関してはま

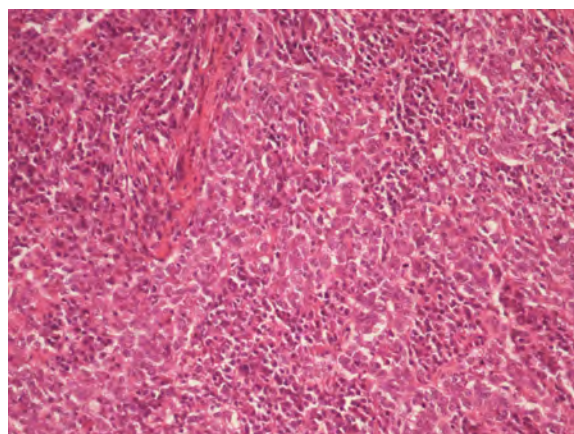


図4 病理組織所見
HE染色：異型細胞が充実胞巣状配列を示しながら間質にリンパ球浸潤を伴い密に浸潤増生をしている。

れであり報告が少ない。肺原発LELCはBegin²⁾らによって1987年に初めて報告された。現在までの報告の多くが東アジアからであるが、好発地域と言える中国南部や台湾においてもLELCの頻度は全肺癌の0.9%³⁾、本邦では0.2%⁴⁾と報告がある。2015年に改訂されたWHO分類第4版¹⁾では肺原発LELCの診断に腫瘍細胞内のEBV感染を示す必要があることが記載された。これまでの報告でも本例のように腫瘍細胞内にEBV感染が証明されていない症例も散見され、さらに肺原発LELCの頻度は少ないものと考えられる。

肺原発LELCは乳幼児の大半がEBVに感染する東アジアに多いとされ、中国の報告では組織形態学的に肺原発LELCと考えられた症例は腫瘍細胞内のEBV感染も証明されることがほとんどであり、32例中30例 (94%)⁵⁾、あるいは23例中全例³⁾に証明されている。一方欧米人では組織形態学的に肺原発LELCと考えられた症例でも腫瘍細胞内にEBV感染が証明された例は少なく⁶⁾、また本邦ではEBER-ISHが陽性であったのは約半数程度で

表2 肺原発LELCとLELCに類似した肺癌の症例の臨床病理所見

Author	Year	Age/ Sex	Stage	EBER- ISH	treatment	recurrence	outcome
Shikada ⁹⁾	2010	74/M	I A(T1aN0M0)	-	lobectomy	no	22m AW
Iwanaga ¹⁰⁾	2010	65/F	II B(T3N0M0)	+	lobectomy→CRT	no	5m AW
Shotsu ¹¹⁾	2011	76/M	I A(T1bN0M0)	-	lobectomy	no	30m AW
Imamura ¹²⁾	2012	60/F	II B(T3N0M0)	+	lobectomy	yes(24m)→ CRT	10y AW
Tanaka ¹³⁾	2012	71/F	III A(T3N1M0)	+	lobectomy→CT	no	6m AW
Nii ¹⁴⁾	2012	73/M	III A(T1N2M0)	-	partial resection→CT	yes→CT	1y death
Kobayashi ¹⁵⁾	2012	71/M	IV(T2aN3M1b)	-	CT	yes→CT	8m death
Inoue ¹⁶⁾	2012	77/F	I A(T1aN0M0)	-	lobectomy	no	AW
Oshikata ¹⁷⁾	2013	73/F	IV(unknown)	+	supportive care	-	2w death
Yaginuma ⁷⁾	2014	83/F	II A(T1aN1M0)	+	lobectomy	no	29m AW
	2014	84/F	I A(T1aN0M0)	-	segmentectomy	no	4m AW
Atsumi ¹⁸⁾	2016	68/M	I A(T1aN0M0)	-	lobectomy	no	3y AW
	2016	75/M	II B(T1bN1M0)	-	lobectomy→CT	no	8m AW
Iwabuchi ¹⁹⁾	2017	71/M	I A (T1aN0M0)	-	lobectomy	no	AW
Shibuya ²⁰⁾	2017	65/M	I A(T1aN0M0)	-	lobectomy	no	15m AW
Our case		54/M	I A(T1aN0M0)	-	lobectomy	no	6y AW

EBER-ISH: EBV-encoded RNA-1 in situ hybridization, CT: chemotherapy, CRT: chemo-radiotherapy, AW: alive and well, AWD: alive with disease

あった⁷⁾。腫瘍細胞への感染は起こったがEBV増殖が非常に微小で検出感度以下であった可能性もあるが、EBV感染以外の他の発癌要因が存在することも考えられる。

また、肺原発LELCは比較的予後良好とされ、LiangらはEBER-ISH陽性の肺原発LELCの5年生存率は62%と報告している⁸⁾。またHanらは他の肺癌組織型と比較を行っているが、肺原発LELCで比較的予後良好と報告している(5年生存率88%、Ⅲ期とⅣ期を合わせたものでも60.6%)⁵⁾。これらの報告からも肺原発LELCと低分化癌では予後が大きく異なると考えられるが、問題となってくるのは組織形態学的にLELCであるが腫瘍細胞内にEBV感染を証明できなかった症例の扱いである。最近10年の本邦報告で組織形態学的に肺原発LELCであった報告は検索しえた範囲で本例もいれて16例あり、うち腫瘍細胞内に

EBV感染が証明できなかった症例は11例あった(表2)⁷⁾⁹⁾⁻²⁰⁾。それらも比較的予後良好と言えるが、症例数が少なく何とも言えない。今後も症例を蓄積し、組織形態学的にはLELCであるがEBV陰性の症例をどのように扱っていくかを検討していく必要がある。腫瘍細胞内のEBV感染の有無で差がないと言えるのなら、それらを厳密に区別する必要はないのかもしれない。

利益相反：本論文について申告する利益相反はない。

Abstract**A case of lung cancer with similar pathological features to pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma**Ryusuke Taniguchi*¹, Takahiro Yamada*¹, Hiroyuki Izumi*², Kenji Kawabata*³**1Department of Respiratory Medicine,***2Department of Surgery, ***3Department of Clinical Pathology, Matsushita Memorial Hospital, Osaka*

Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) of the lung is a rare tumor that has similar features to lymphoepithelioma-like undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. According to the World Health Organization classification (4th edition), a diagnosis of LELC requires Epstein-Barr virus (EBV) infection. A 54-year-old man was admitted to our hospital with an abnormal chest shadow detected during a medical checkup. Lung cancer was suspected, and right upper lobectomy was performed. Histological examination with hematoxylin-eosin staining revealed features similar to LELC of the lung. However, Epstein-Barr virus-encoded RNA in situ hybridization (EBER-ISH) was negative. Antibodies against VCA and EBNA were both positive, suggesting that the patient had a past history of EBV infection.

文献

- 1) Travis WD, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, 4th ed. Lyon: IARC Press, 2015: 95-6.
- 2) Begin LR, et al. Epstein-Barr virus related lymphoepithelioma-like carcinoma of lung. *J Surg Oncol.* 1987; 36: 280-3.
- 3) Chang YL, et al. New aspects in clinicopathologic and oncogene studies of 23 pulmonary lymphoepithelioma-like carcinomas. *AM J Surg Pathol.* 2002; 26: 715-23.
- 4) 東山聖彦, ほか. Epstein-Barr ウイルス (EBV) 関連肺癌の臨床病理学的特徴の検討: 特に肺原発リンパ上皮腫様癌の予後について. *肺癌の臨床.* 1999; 2: 409-19.
- 5) Han AJ, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung with a better prognosis. A clinicopathologic study of 32 cases. *Am J Clin Pathol.* 2001; 115: 841-50.
- 6) Castro CY, et al. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. *Hum Pathol.* 2001; 32: 863-72.
- 7) 柳沼裕嗣, ほか. 高齢者に発症した肺原発リンパ上皮腫様癌の2例. *日呼外会誌.* 2014; 28: 102-8.
- 8) Liang Y, et al. Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: fifty-two patients with long-term follow-up. *Cancer.* 2012; 118: 4748-58.
- 9) 鹿田康紀, ほか. 肺原発リンパ上皮腫様癌の一切除例. *日呼外会誌.* 2010; 24: 162-5.
- 10) 岩永幸一郎, ほか. 心嚢合併切除を要した肺原発リンパ上皮腫様癌の一例. *日臨外会誌.* 2010; 71: 2305-9.
- 11) 正津晶子, ほか. 腫瘍周囲にリポイド肺炎像を伴った肺原発リンパ上皮腫様癌の一切除例. *日呼外会誌.* 2011; 25: 568-72.
- 12) 今村史人, ほか. 肺原発リンパ上皮腫様癌の一例. *日呼外会誌.* 2012; 26: 524-8.
- 13) Tanaka S, et al. Pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma with rapid progression. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 60: 164-7.
- 14) 新居和人, ほか. 肺原発リンパ上皮腫様癌の1例. *日呼外会誌.* 2012; 26: 547-52.
- 15) 小林大起, ほか. 肺原発リンパ上皮腫様癌の1例. *日胸.* 2012; 71: 1046-52.
- 16) 井上 尚, ほか. 肺原発リンパ上皮腫様癌. *胸部外科.* 2012; 65: 1123-6.
- 17) 押方智也子, ほか. リンパ腫様肉芽腫症様の画像経過をたどった肺原発リンパ上皮腫様癌の1例. *日呼吸誌.* 2013; 2: 316-20.
- 18) 渥実 潤, ほか. 肺原発lymphoepithelioma-like carcinoma および組織学的に類似した肺癌. *肺癌.* 2016; 56: 130-1.
- 19) 岩渕 裕, ほか. 肺原発リンパ上皮腫様癌の一例. *日呼外会誌.* 2017; 31: 42-5.
- 20) 渋谷幸見, ほか. 肺原発リンパ上皮腫様癌と鑑別を要した非角化型扁平上皮癌の1例. *肺癌.* 2017; 57: 118-23.

受付日：2019年4月9日

掲載日：2019年7月23日

© Ryusuke Taniguchi, et al. 本論文はクリエイティブ・コモンズ・ライセンスに準拠し，CC-BY-SA（原作者のクレジット[氏名，作品タイトルなど]を表示し，変更した場合には元の作品と同じCCライセンス[このライセンス]で公開することを主な条件に，営利目的での二次利用も許可されるCCライセンス）のライセンシングとなります。詳しくはクリエイティブ・コモンズ・ジャパンのサイト（<https://creativecommons.jp/>）をご覧ください。