

症例報告

超音波気管支鏡ガイド下針生検（Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : EBUS-TBNA）時の迅速細胞診検体で推定しえた縦隔ホジキンリンパ腫の一症例

上越総合病院、検査科；臨床検査技師¹⁾、呼吸器外科；呼吸器外科医²⁾、
長岡中央総合病院、病理部；臨床検査技師³⁾、病理医⁴⁾、県立中央病院、病理診断科；病理医⁵⁾

大瀧 直也¹⁾、近藤 正¹⁾、山田 恭子¹⁾、小池 芳一¹⁾、本間 崇浩²⁾、
山本 優²⁾、戸田 誠二³⁾、五十嵐俊彦⁴⁾、酒井 剛⁵⁾

背景：EBUS-TBNA は肺門・縦隔病変に対する低侵襲で精度の高い生検法である。今回、EBUS-TBNA 時の迅速細胞診と病理組織検体回収後の残検体より作製した LBC 標本により早期にホジキンリンパ腫と推定しえた症例を経験したので報告する。

症例内容：34歳男性。検診にて胸部異常陰影を指摘され受診。CT および MRI にて右上縦隔に腫瘤性病変が認められた。画像所見から胚細胞性腫瘍や悪性リンパ腫が疑われたため、鑑別診断の目的で EBUS-TBNA が施行された。細胞像と免疫染色の結果よりホジキンリンパ腫が疑われたため治療目的で転院。転院先での胸腔鏡下による縦隔腫瘍生検でホジキンリンパ腫と確定診断された。

細胞所見：リンパ球や好酸球を背景に核小体の目立つ単核および2核の大型異型細胞が認められた。免疫染色で CD15（-）、CD30（+）であった。以上の所見よりホジキンリンパ腫を疑った。

結論：ホジキンリンパ腫は化学療法や放射線療法が主体となるため、外科的治療が有効とされる腫瘍と早期に鑑別することが重要である。

キーワード：Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)、ホジキンリンパ腫、細胞診、Liquid-based cytology (LBC)

背 景

超音波気管支鏡ガイド下針生検（Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : EBUS-TBNA）は肺門・縦隔病変に対する低侵襲で精度の高い生検法とされており^{1)~4)}、目的としては、肺癌での肺門・縦隔リンパ節転移の診断や転移性肺腫瘍のリンパ節転移の評価、また、縦隔腫瘍やサルコイドーシスの診断^{5)~6)}があげられる。

今回我々は、縦隔腫瘍に対し EBUS-TBNA を行い、迅速細胞診および病理組織検体回収後の残検体より作製した液状検体細胞診（Liquid-based cytology : LBC）標本よりホジキンリンパ腫（Hodgkin Lymphoma : HL）を推定しえた症例を経験したので報告する。

症 例

34歳男性。検診にて胸部異常陰影を指摘され受診。縦隔腫瘍が疑われ、CT および MRI 検査で右上縦隔に約43×52×52mm の腫瘤性病変が認められた。画像所見から胚細胞性腫瘍や悪性リンパ腫が疑われたため、鑑別診断の目的で EBUS-TBNA が施行された。採取検体の評価を目的に迅速細胞診が行われ、細胞像と免疫染色の結果より HL が疑われた。治療目的で転院され、転院先で行われた胸腔鏡下による縦隔腫瘍生検により HL と確定診断された。

検 体 処 理 法

EBUS-TBNA 施行後、スタイレットを穿刺針に挿入し検体を一滴押し出す。検体量に応じて、すり合わせ法もしくは引きガラス法にて乾燥標本を作製した。乾燥標本を Diff-Quik 染色し、迅速細胞診にて検体の適否や悪性細胞の有無、組織型の推定を行った。残りの検体は生理食塩水（以下、生食）の入ったスピッツに押し出した。迅速細胞診にて検体不十分と判定した場合には再度穿刺を行った。その後、生食中の組織片を回収して病理組織検体とし、微小すぎて回収できなかった残検体を LBC として細胞診標本を作製した。

細 胞 所 見

Diff-Quik 染色ではリンパ球と好酸球を背景に大型で核小体の目立つ単核および2核の異型細胞が孤在性

に見られた(写真1)。Papanicolaou (以下、Pap) 染色でも同様の大型異型細胞を認めたため、LBC 標本を追加作製して免疫染色を実施。大型異型細胞は CD15 (－)、CD30 (＋) であった(写真2)。以上の所見より HL を疑った。

組 織 所 見

EBUS-TBNA : 少数のリンパ球と上皮様細胞が見られた。他に脂肪細胞や類軟骨も見られたが検体不十分の判定であった。

縦隔腫瘍生検 : 転院先にて実施。リンパ球、好中球を背景に大型異型細胞が比較的多数散在して観察された(写真3)。繊細な線維化はみられるが、band-like な線維化は認めない。免疫染色で上記異型細胞は、CD3 (－)、CD5 (－)、CD10 (－)、CD20 (－)、CD43 (－)、CD79 (－)、bcl-2 (＋)、CD15 (－)、CD30 (＋)、EBER (＋) であった(写真4)。以上より Classical Hodgkin Lymphoma, mixed cellularity と診断された。

考 察

縦隔腫瘍は非常に稀であり、全腫瘍における発生頻度は成人で1%未満とされている。成人において最も発生頻度の高い縦隔腫瘍は胸腺腫であり、これに悪性リンパ腫、胚細胞性腫瘍、神経原性腫瘍が続く(7)。縦隔は臨床的に上、前、中、後の4領域に亜分類され、腫瘍により好発部位が異なる。その為、発生部位により腫瘍を推定し画像診断等に有用な情報となり得る(8)。本症例も画像診断で悪性リンパ腫や胚細胞性腫瘍が鑑別診断に挙げられたが、良悪の鑑別および治療方針や術式を決定するには病理学的な診断が必要不可欠である。

HL は欧米では悪性リンパ腫の20～30%を占めているが、日本では10%以下とされている(9)。異型のないリンパ球を中心とする様々な炎症性細胞を背景に単核および多核の大型異型細胞が散在性に出現するのが特徴で、単核の大型異型細胞を Hodgkin (H) 細胞、多核の大型異型細胞を Reed-Sternberg (RS) 細胞と呼び、両者を合わせて HRS 細胞とも呼ばれる。病理組織学的に HL は古典的ホジキンリンパ腫 (Classical Hodgkin lymphoma : CHL) と結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫 (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma : NLPHL) に大別され、CHL はさらに結節硬化型 (nodular sclerosis : NS)、混合細胞型 (mixed cellularity : MC)、リンパ球豊富型 (lymphocyte-rich : LR)、リンパ球減少型 (lymphocyte depletion : LD) の4つの亜型に分類される(表1)。

今回、EBUS-TBNA 時の組織診では診断に至らなかったが、細胞診では診断的価値が高い鏡面像 (mirror image) を呈する大型異型細胞が観察された(10)。さらに免疫染色により CD30 の免疫形質発現を確認できたため、HL の可能性を指摘する事が出来た。組織学的亜型については、組織像、背景の構成細胞、腫瘍の細胞形態、数により分類されるため細胞像から分類

する事は大変困難である。しかし、細胞診でも、大型異型細胞の有無と合せて、免疫染色と背景の炎症性細胞の有無から亜型を推定できる可能性について考えた(図1)。今回の症例を図1に当てはめると、鏡面像 (mirror image) を呈する大型異型細胞が観察され、CD30 が陽性、背景に好酸球を認めたため、NSCHL か MCCHL とまでは推定できるのではないかと考えられた。

今回は細胞診で大型異型細胞を確認する事が出来たため HL の可能性を指摘できたが、HL の特徴である HRS 細胞の腫瘍組織中に占める比率は少数で0.1～10%とされている(11)。HRS 細胞が観察されず背景の異型のないリンパ球や炎症性細胞のみ観察された場合は細胞像のみからは反応性の変化との鑑別は不可能とされている(12)。また、HRS 細胞類似の大型異型細胞が出現する悪性リンパ腫も存在するため、HL 以外の悪性リンパ腫との鑑別も念頭において検査を進めなければならない(13)。悪性リンパ腫が疑われた場合、免疫組織化学的な検索は必要不可欠である。細胞診で LBC を併用することは高い細胞回収性と複数枚の標本作製が可能となり、さらに免疫染色等にも転用できるため(14)、組織型推定など診断率向上に有用になると考えられた。

ま と め

HL は適切な治療を施せば予後の良好な疾患であり(15)、病期にもよるが化学療法や放射線療法が有効とされているため(16)、外科的治療が有効とされている腫瘍と早期に鑑別することが重要である。

参 考 文 献

1. Centinkaya, E., Seyhan, E.C., Ozgul, A. Gencoglu, A., Ozgul, G., Cam, E., et al. Efficacy of convex probe endobronchial ultra-sound (CP-EBUS) assisted transbronchial needle aspiration for Mediastinal staging in non-small cell lung cancer cases with mediastinal lymphadenopathy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17: 236–42.
2. Song, J. U., Park, H. Y., Jeon, K., Kho, W.J., Suh, G. Y., Chung, M. P., et al. The role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal and hilar lymph node metastases in patients with extrapulmonary malignancy. *Intern Med* 2011; 50: 2525–32.
3. Yasufuku, Y., Nakajima, T., Motoori, K., Sekine, Y., Shibuya, K., Hiroshima, K., et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006; 130: 710–18.
4. Ohnishi, R., Yasuda, I., Kato, T., Tanaka, T., Kaneko, Y., Suzuki, T., et al. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration for mediastinal nodal staging of lung cancer. *Endoscopy* 2011; 43: 1082–9.
5. Oki, M., Saka, H., Kitagawa, C., Tanaka, S., Shimokata, T., Kawata, Y., et al. Real time endobronchial

ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarcoidosis. *Respirology* 2007; 12: 863-8.

6. Oki, M., Saka, H., Kitagawa, C., Kogure, Y., Murata, N., Ichihara, S., et al. Prospective study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 1324-9.
7. Muller-Hermelink, H. K., Engel, P., Kuo, T. T. et al. : Tumours of the thymus : introduction. *World Health Organization Classification of Tumours : Pathology & Genetics : Tumours of the lung, Pleura, Thymus and Heart* (Travis, W. D., Brambilla, E., Muller-Hermelink, H. K. et al. eds), IARC Press, Lyon, 2004, 143-51.
8. 森下由紀雄, 深澤政勝, 馬場正樹, 石黒和也, 菊池和徳, 野口雅之. 7. 縦隔. *病理と臨床*2013; 31: 臨時増刊号: 216-24.
9. 田丸淳一. ホジキンリンパ腫. 菊池昌弘, 森茂朗, 編. 最新・悪性リンパ腫アトラス. 東京: 文光堂; 2004. 281-92.
10. 東守洋, 田丸淳一. (Hodgkin リンパ腫と中間型リンパ腫)Hodgkin リンパ腫. *病理と臨床*2010; 28: (8): 798-805.
11. Stein H, Roppema S, Weiss LM, et al : Hodgkin lymphoma. In : *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and lymphoid Tissues*, 4th ed (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. ed) IARC Press, Lyon. pp321-34, 2008
12. 足守直樹, 釣田美奈子, 山元理恵子, 武林悟, 峯田周幸. 悪性リンパ腫における穿刺吸引細胞診の検討. *耳鼻臨床*100: 569-74, 2007.
13. 浅野重之, 小島勝, 田丸淳一. 反応性リンパ節炎の細胞診. *Medical Technology* 2008; 36(10): 1083-8.
14. 井村譲二, 内田好明, 富田茂樹, 市川一仁, 藤盛孝博. 液状細胞診 (Liquid-based Cytology) の現状と今後. *病理と臨床*2009; 27: (12): 1144-51.
15. Ansell SM, Armitage JO. Management of Hodgkin lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 416-26.
16. 徳永隆之, 永井宏和. ホジキンリンパ腫の治療.

日本臨床2014; 72: (3): 538-541.

英文抄録

Case report

A case of mediastinal Hodgkin Lymphoma diagnosed by cytology at the time of Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)

Joetsu General Hospital, Department of clinical examination ; Medical technologist¹, Department of Respiratory surgery ; Respiratory surgeon², Nagaoka Central General Hospital, Department of pathology ; Medical technologist³, Pathologist⁴, Prefectural Central Hospital, Department of Diagnostic Pathology ; Pathologist⁵, Naoya Ohtaki¹, Tadashi Kondou¹, Kyoko Yamada¹, Yoshikazu Koike¹, Takahiro Honma², Yutaka Yamamoto², Seiji Toda³, Toshihiko Ikarashi⁴, Tsuyoshi Sakai⁵

Background: EBUS-TBNA is very valuable cytological examination for mediastinal lesions. We could diagnose Hodgkin lymphoma in LBC specimen by EBUS-TBNA.

Case report: Our case of male 34-year-old was presented by abnormal imaging in right upper mediastinum. EBUS-TBNA was done for pathological diagnosis. LBC cytology showed large lymphoid cells with prominent nucleoli, mirror imaging nuclei, and many lymphocytes and eosinophils. Large lymphocytes were positive for CD30 immunohistochemically. Our case was diagnosed as Hodgkin lymphoma.

Conclusion: LBC cytology in EBUS-TBNA was useful for diagnosing Hodgkin lymphoma.

Key words: endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA), Hodgkin disease, cytology, Liquid-based cytology (LBC)

超音波気管支鏡ガイド下針生検（Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration :
EBUS-TBNA）時の迅速細胞診検体で推定しえた縦隔ホジキンリンパ腫の一症例

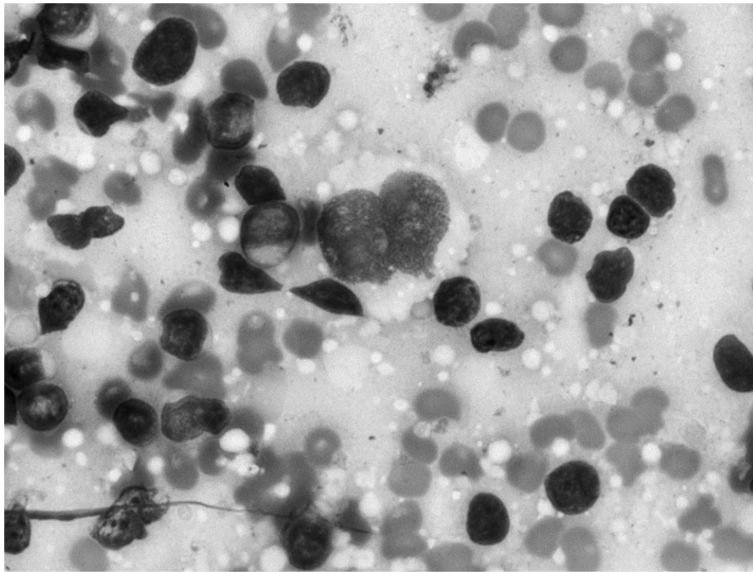


写真 1．術中迅速細胞診標本

リンパ球を背景に核小体の目立つ 2 核の大型異型細胞を認める（Diff-Quik 染色、 $\times 600$ ）

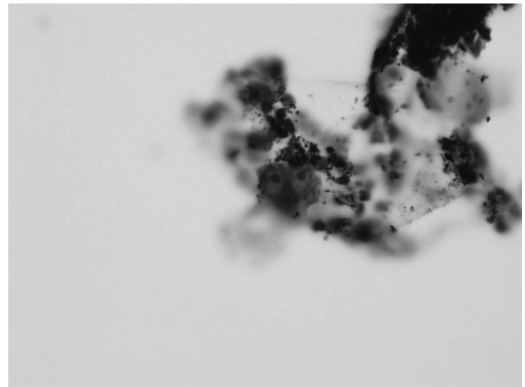


写真 2．LBC 標本

左：リンパ球を背景に核小体の目立つ 2 核の大型異型細胞を認める（Pap 染色、 $\times 400$ ）

右：2 核の大型異型細胞に CD30 の陽性像を認める（免疫染色、 $\times 400$ ）

LBC : Liquid-based cytology, Pap : Papanicolaou.

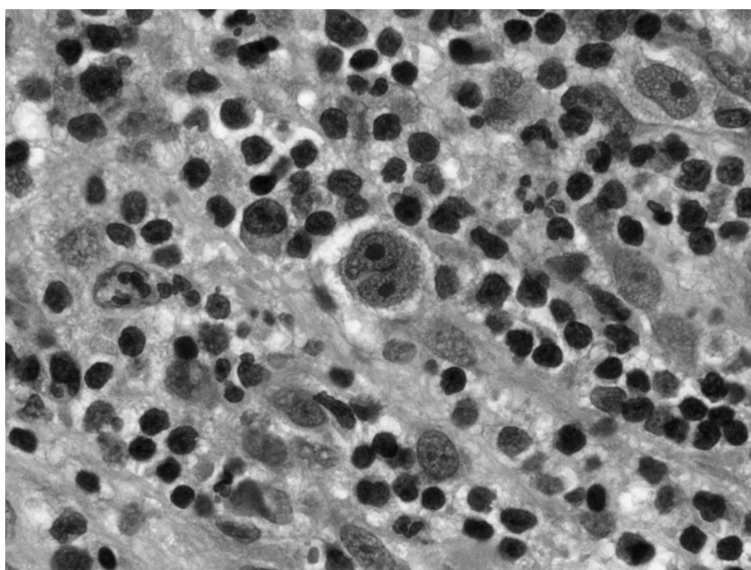


写真3．縦隔腫瘍生検

リンパ球や好中球を背景に核小体の目立つ単核および2核の大型異型細胞を認める (HE 染色、 $\times 600$)

HE : Hematoxylin-Eosin.

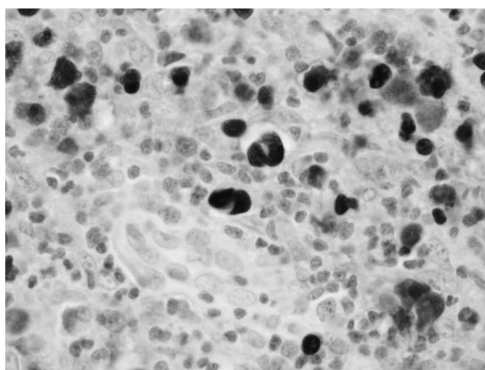
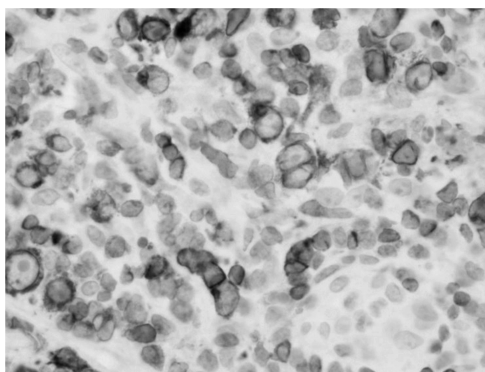
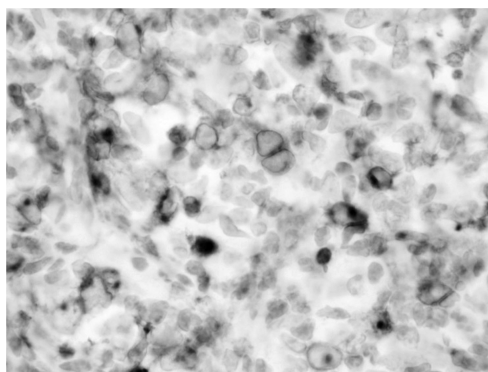


写真4．免疫組織化学染色

CD30、bcl-2、EBER に陽性像を示す。

(左 : CD30、右 : bcl-2、右下 : EBER、 $\times 400$)

表 1．WHO 分類における Hodgkin リンパ腫（2008、第 4 版）

結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫	NLPHL(nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma)
古典的ホジキンリンパ腫	CHL(Classical Hodgkin lymphoma)
結節硬化型	NSCHL(nodular sclerosis Classical Hodgkin lymphoma)
混合細胞型	MCCHL(mixed cellularity Classical Hodgkin lymphoma)
リンパ球豊富型	LRCHL(lymphocyte-rich Classical Hodgkin lymphoma)
リンパ球減少型	LDCHL(lymphocyte depletion Classical Hodgkin lymphoma)

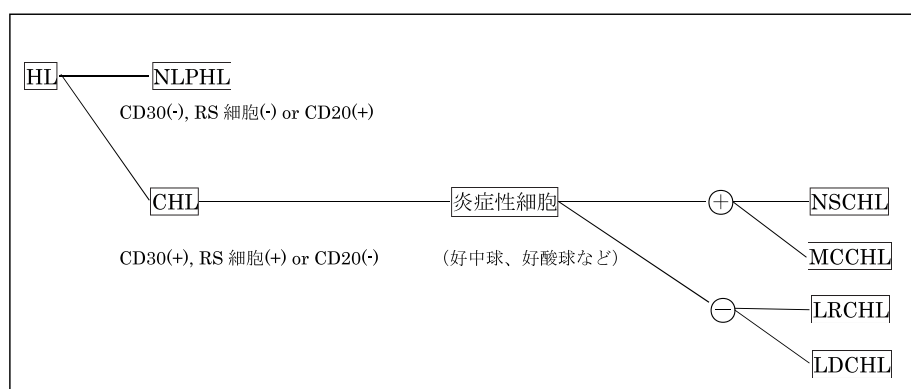


図 1．細胞診における亜型推定の簡易フローチャート

略語一覧表

HL : Hodgkin Lymphoma, NLPHL : nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, CHL : Classical Hodgkin lymphoma, NSCHL : nodular sclerosis Classical Hodgkin lymphoma, MCCHL : mixed cellularity Classical Hodgkin lymphoma, LRCHL : lymphocyte-rich Classical Hodgkin lymphoma, LDCHL : ymphocyte depletion Classical Hodgkin lymphoma, RS : Reed-Sternberg.

(2015/09/18受付)