

症例報告

## 大腸癌に合併した肝 reactive lymphoid hyperplasia の1例

名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態外科学

高橋 広城 松尾 洋一 山本 稔 沢井 博純  
佐藤 幹則 岡田 祐二 竹山 廣光 真辺 忠夫

症例は77歳の女性で、上行結腸癌の診断で他院から紹介され当院を受診された。術前の腹部CTで肝S3に若干造影される直径約1cmの腫瘤を指摘され、腹部USでは低エコーであった。腹部MRIではT1-low, T2-highでsuperparamagnetic iron oxideの取り込みは認められなかった。転移性肝腫瘍と診断し、右半結腸切除術と肝S3部分切除術を施行した。肝臓の腫瘤は白色で被膜を有しており、比較的柔らかく境界は明瞭であった。病理組織学的検索では肝臓の病変はリンパ濾胞の増生を認めるのみで、転移は認められなかった。また、リンパ球にも異形性は認められず、免疫染色の結果を含めてreactive lymphoid hyperplasiaと診断された。本症例では術前の検索では転移性肝腫瘍と判断したが、画像診断による鑑別は非常に困難であり、正診率の向上のために今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

### はじめに

肝臓に発生するreactive lymphoid hyperplasia (以下、RLHと略記)は非常にまれであり、その画像診断はいまだ確定的なものはない。今回、我々は上行結腸癌に合併し、転移性肝腫瘍との鑑別に困難を要した肝RLHの1例を経験したので、症例を提示し若干の文献的考察を加え報告する。

### 症 例

症例：77歳、女性

主訴：上腹部痛

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2004年9月初旬より上腹部痛を自覚し近医を受診された。注腸造影X線検査、大腸内視鏡検査で上行結腸に2型の腫瘍を指摘された。生検の結果Group-V(中分化腺癌)であったため、手術目的で当科に入院した。

入院時現症：身長155cm、体重51kg。眼球・眼瞼結膜に貧血・黄疸を認めず。腹部は平坦で腫瘍は触知しなかった。

入院時検査所見：総コレステロールが軽度高値を示す以外、腫瘍マーカーを含めて特記すべき異常を認めなかった。また、肝炎ウイルスマーカーもすべて陰性であった。

注腸造影X線検査所見：上行結腸にapple core signを認めた。

大腸内視鏡検査所見：上行結腸に約2/3周の2型の腫瘍を認めた。

腹部CT所見：単純CTでは肝S3に1.5cmの均一なlow density areaを認め(Fig. 1a)、造影CTでは内部は淡く造影された。さらに、平衡相では腫瘤の辺縁にのみ造影効果が認められた(Fig. 1b)。

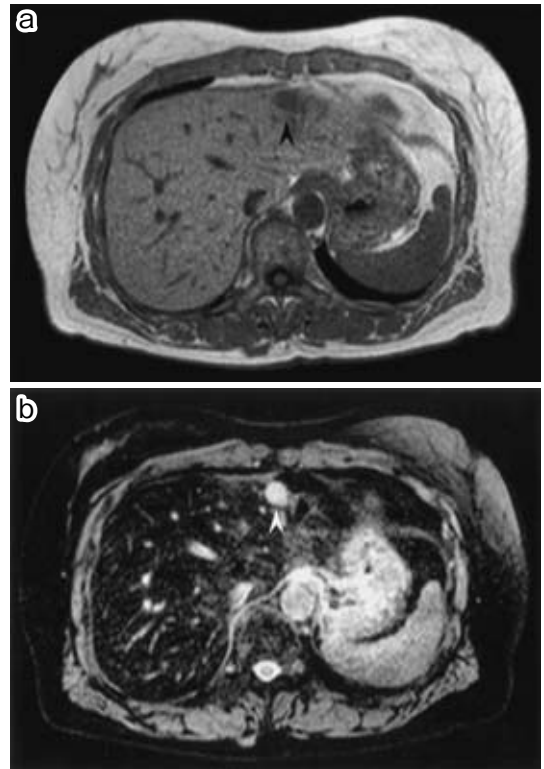
腹部超音波検査所見：肝S3の表面に1.5cmの低エコー領域を認めた。表面は平滑で境界は比較的明瞭であった。

腹部MRI所見：腫瘍はT1強調画像で若干低信号(Fig. 2a)、T2強調画像で高信号を示した。さらに、superparamagnetic iron oxide (以下、SPIOと略記)を投与すると腫瘤にSPIOは取り込まれず、T2強調画像で著明な高信号を示した(Fig. 2b)。その他の部位には異常所見を認めなかった。

Fig. 1 a : Abdominal CT shows the 1.5-cm diameter low density mass in size in the S3. b : This lesion was slightly enhanced, and its periphery was noticeably enhanced on equilibrium phase.



Fig. 2 a : MRI shows a low-intensity lesion on the T1-weighted image. b : The border of the lesion was clearly visualized on the T2-weighted image with SPIO.



以上の所見から、上行結腸癌とそれに合併した転移性肝腫瘍と診断し、肝転移が単発であることから同時に手術を行うこととした。

手術所見：開腹すると肝臓の表面近くに腫瘤を認めたが、肝臓外に露出はしていなかった。術中エコーにて他の部位に異常がないことを確認し、肝 S3 部分切除を行った。上行結腸癌に対しては D3 リンパ節郭清を伴う右半結腸切除術を行った。

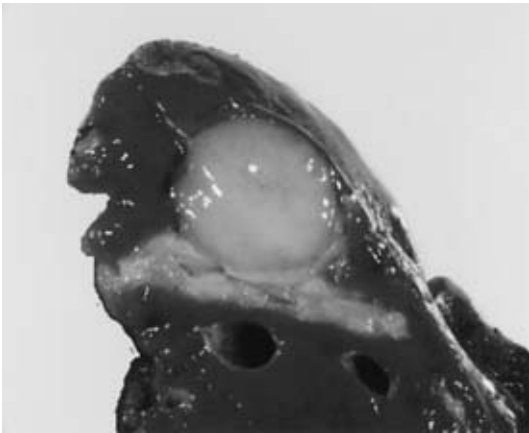
摘出標本肉眼検査所見：腫瘍は腸管の 2/3 周を占める 2 型の腫瘍であった。また、肝腫瘍は黄白色で弾性軟であり、境界は明瞭で被膜が存在していた (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：上行結腸の腫瘍は中分化腺癌で、深達度は ss で ly2, v2 であった。肝腫瘍は結合織性の被膜に包まれており、多数のリン

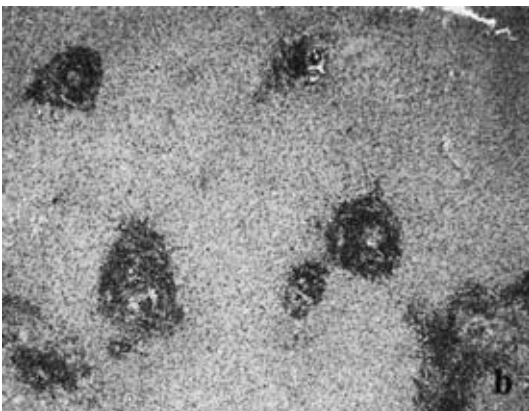
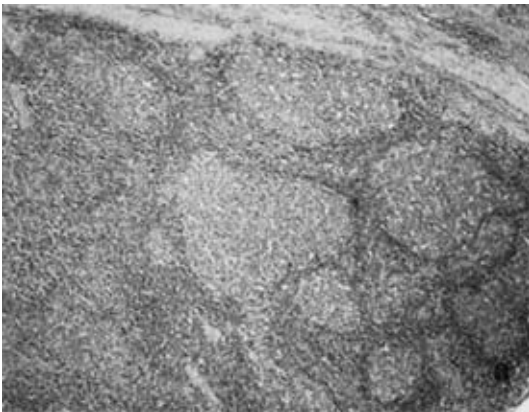
パ濾胞の形成が認められた。大腸癌の転移を疑わせる所見はなく、リンパ球には異型性も認められなかった (Fig. 4a)。さらに、この腫瘤の近傍の portal area にはリンパ球浸潤を認め、胚中心の形成も認められたが (Fig. 4b)、腫瘤から離れた部位にはリンパ球浸潤は認められなかった。大腸癌取扱い規約に準ずると ss, n (-), ly2, v2, P0, H0, M (-), stage II であった。

免疫組織染色検査所見：腫瘤に存在する胚中心は Pan B 細胞マーカー CD-20 陽性、抗アポトーシス分子 Bcl-2 陰性細胞で構成されており (Fig. 5 a)、interfollicular area の細胞は Pan T 細胞マーカー CD-3 と Bcl-2 が陽性であった (Fig. 5b)。これらの結果から、Pan T, Pan B 陽性のリンパ球の分布が正常リンパ節に類似していることが判明し

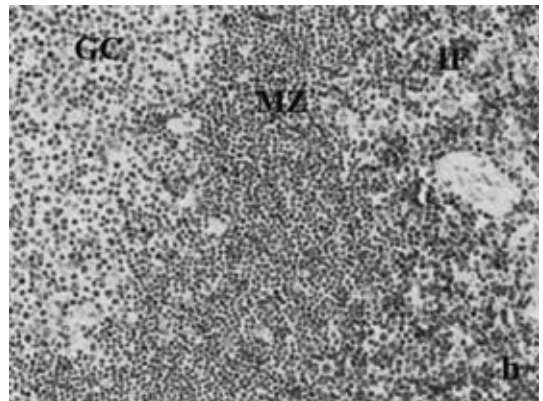
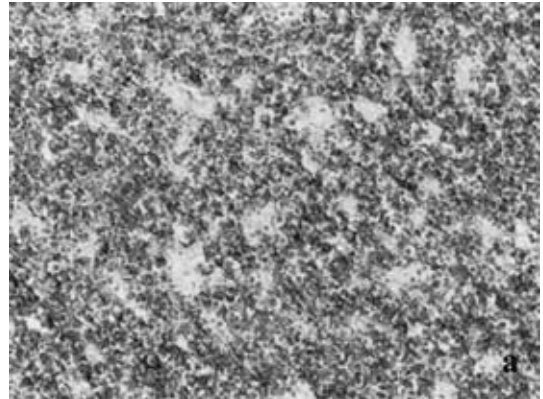
**Fig. 3** A cut section of the resected liver shows a well-circumscribed, yellowish-white mass in S3.



**Fig. 4** Many lymphoid follicles with germinal centers were seen in the nodule (a:  $\times 40$ ), and remarkable lymphoid infiltration with germinal centers was seen in the portal area around the nodule (b:  $\times 40$ ), HE staining.



**Fig. 5** Immunohistochemical studies: Lymphocytes within germinal centers were positive for CD-20 (a:  $\times 200$ ) and negative for Bcl-2. Lymphocytes surrounding germinal centers and in the interfollicular areas were positive for CD-3 (b:  $\times 200$ ) and Bcl-2. GC: Germinal center, MZ: Mantle zone, IF: interfollicular area.



た。さらに、B細胞には $\kappa$ 鎖と $\lambda$ 鎖を同程度に認め、これらの細胞の polyclonal な増殖が示された。以上の所見から、この腫瘤は腫瘍性ではなく、反応性病変と判断され、肝原発のRLHと診断された。

術後経過：術後経過は良好で術後18日で退院し、18か月を経過したが再発兆候を認めていない。

#### 考 察

RLHは消化管<sup>1)</sup>、皮膚<sup>2)</sup>、肺<sup>3)</sup>、甲状腺<sup>4)</sup>、眼窩<sup>5)</sup>、膵臓<sup>6)</sup>などに発生することが知られているが、RLHが肝臓に発生することは非常にまれである。

Table 1 Reported cases of reactive lymphoid hyperplasia of the liver

Reactive lymphoid hyperplasia of the liver					
Author/Year	Age	Sex	Segment	Size (cm)	Association
Isobe <sup>18)</sup> /1993	59	F	Lt. lobe	0.9	DM
Tanizawa <sup>20)</sup> /1996	67	F	left lobe	2	—
Nagano <sup>11)</sup> /1999	47	F	S7	1.7	Hashimoto's thyroiditis
Pantanowitz <sup>14)</sup> /2001	69	F	Rt. post. lobe	1.7 * 1.0 * 0.9	7 years after RCC
Nodular lymphoid lesion of the liver					
Author/Year	Age	Sex	Segment	Size (cm)	Association
Sharifi <sup>13)</sup> /1999	52	F	Rt. lobe	0.4	primarily biliary cirrhosis
Sharifi <sup>13)</sup> /1999	56	F	Lt. lobe	1.5	primarily biliary cirrhosis
Sharifi <sup>13)</sup> /1999	56	M	—	0.7	CREST synd. chronic diverticular
Pseudolymphoma of the liver					
Author/Year	Age	Sex	Segment	Size (cm)	Association
Snover <sup>7)</sup> /1981	15	F	—	—	primary immunodeficiency synd.
Tanabe <sup>17)</sup> /1991	30	F	S7	1.5 * 2.5	—
Ohtsu <sup>19)</sup> /1994	42	F	S6, S3	S3 : 1.1 S6 : 1.6	chronic hepatitis B, IFN- $\alpha$
Okubo <sup>9)</sup> /2001	49	F	Rt. post. lobe	2	Sjögren's synd.
Mori <sup>15)</sup> /2002	49	F	S7-8	2.5	chronic hepatitis B
Okuhama <sup>16)</sup> /2003	70	M	S6	4.5	—
Shiozawa <sup>12)</sup> /2004	51	F	S3	2.0 * 1.5	—
Pseudolymphoma of the liver (Reactive lymphoid hyperplasia)					
Author/Year	Age	Sex	Segment	Size (cm)	Association
Katayanagi <sup>8)</sup> /1994	66	F	Rt. lobe	1.0 * 1.0	DM
Kim <sup>10)</sup> /1997	72	M	S3	2.1 * 1.4	chronic hepatitis C early gastric cancer

我々が医学中央雑誌, PubMed を用い 1984 年から 2006 年の期間に「liver」「reactive lymphoid hyperplasia」「pseudolymphoma」「肝臓」「偽リンパ腫」をキーワードとして会議録を除いて検索しえたかぎりでは, 詳細を述べた報告は自験例を含めて 17 例のみ<sup>7)~20)</sup>であった (Table 1)。しかし, 検索を進めるうちに, 明らかに本症例と同一の疾患と思われる病態がさまざまな名称で呼ばれていることが判明した。Table 1 に示したように RLH, nodular lymphoid lesion of the liver, pseudolymphoma of the liver などと呼ばれており, 統一していないのが現状である。我々は RLH という名称が最も適切に病態を表現していると考え, RLH という名称を使用した。

組織学的には反応性の胚中心を伴ったリンパ濾胞を認め, リンパ球に異形がなく polyclonal な反応性の増殖を認めるものとされている<sup>19)</sup>。その診断には HE 染色に加え, 免疫組織染色や遺伝子検索を併用することにより, lymphoma との鑑別を進める必要がある。CD-20 や CD-3 の免疫染色により B, T リンパ球の分布を確認し, HE 染色により細胞異型の有無を確認する。Bcl-2 は RLH では胚中心で陰性だが, interfollicular area では陽性となる。しかし, 濾胞性リンパ腫では胚中心でもほぼすべて陽性となるために鑑別に有用である。さらに, 遺伝子検索でリンパ球の polyclonal な増殖を確認することで診断はより確実なものとなる。

RLHの原因ははっきりとはしていないが、これまでの症例を検討すると、中年の女性に多く、さらに慢性肝炎・慢性甲状腺炎・シェーグレン症候群などのさまざまな慢性炎症性疾患に合併していることから、なんらかの自己免疫機構が関与していることが推測される。本症例は中年女性で腫瘍の周囲の portal area にもリンパ球の浸潤が認められることから、同様な機序も考えられなくはない。しかし、腫瘍から離れた部位ではリンパ球の浸潤は認められず全く正常であることから、この病変がびまん性ではなく局所的なものであると推測される。さらに、自己免疫疾患などの慢性炎症性疾患の合併がないことも含めると、これまで報告されている症例とは発症機序が異なる可能性があり貴重と思われる。

これまでに異時発生も含め悪性疾患に合併したRLHは自験例を含めると3例ある。これらの悪性疾患とRLHを結びつける直接的な証拠は得られていないが、今後さらなる症例の蓄積によりなんらかの関係が明らかになるかもしれない。このような症例における問題は転移性肝腫瘍との鑑別である。肝RLHの画像上の特徴としては、1) USで低エコー、2) 単純CTで低吸収、3) 造影CTでは造影効果のあるものとなないものが存在する、4) MRIではT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号、5) 血管造影検査ではhypervascular, などである。本症例でもほぼ同様の所見ではあったが、SPIOを用いたMRIは自験例がはじめてであった。その結果、SPIOはRLHの病変には取り込まれないことが判明し、クッパー細胞が腫瘍内に存在していないことが判明したが、正常肝細胞が腫瘍内に残存している症例<sup>15)</sup>も報告されていることから、今後さらなる報告が待たれる。しかし、これまでの報告から肝RLHの多くは20mm以下であり、画像診断のみでは肝細胞癌や転移性肝腫瘍との鑑別は非常に困難と考えられる。実際にほとんどの症例で肝細胞癌と術前診断しており、腎癌術後症例<sup>14)</sup>では我々と同様に転移性肝腫瘍と診断していた。最終的には針生検が確定診断に必要と思われ、実際に塩澤ら<sup>12)</sup>が報告するように針生検のみで診断は可能と思われる。肝RLHの予後

は良好であり、これまでに再発例の報告はない。そのため針生検で肝RLHと診断されれば、嚴重な経過観察でよいと思われる。しかし、本症例のように進行大腸癌に合併した場合にはやはり転移性肝腫瘍を第1に疑ってしまうため、播種を危くして針生検は施行されないものと思われる。そのため、現時点では臨床上肝細胞癌や転移性肝腫瘍が疑われる症例では悪性に準じた治療を行い、否定的な症例においてのみ確定診断のために針生検を行うべきと思われる。

## 文 献

- 1) Torigian DA, Levine MS, Gill NS et al : Lymphoid hyperplasia of the stomach : radiographic findings in five adult patients. *AJR* **177** : 71—75, 2001
- 2) Arai E, Shimizu M, Hirose T : A review of 55 cases of cutaneous lymphoid hyperplasia : reassessment of the histopathologic findings leading to reclassification of 4 lesions as cutaneous marginal zone lymphoma and 19 as pseudolymphomatous folliculitis. *Hum Pathol* **36** : 505—511, 2005
- 3) Abbondanzo SL, Rush W, Bijwaard KE et al : Nodular lymphoid hyperplasia of the lung : a clinicopathologic study of 14 cases. *Am J Surg Pathol* **24** : 587—597, 2000
- 4) Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T et al : Pseudolymphoma of the thyroid gland. A case report. *Pathol Res Pract* **192** : 166—169, 1996
- 5) Westacott S, Garner A, Moseley IF et al : Orbital lymphoma versus reactive lymphoid hyperplasia : an analysis of the use of computed tomography in differential diagnosis. *Br J Ophthalmol* **75** : 722—725, 1991
- 6) Nakashiro H, Tokunaga O, Watanabe T et al : Localized lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma) of the pancreas presenting with obstructive jaundice. *Hum Pathol* **22** : 724—726, 1991
- 7) Snover DC, Filipovich AH, Dehner LP et al : A case associated with primary immunodeficiency disease and polyglandular failure syndrome. *Arch Pathol Lab Med* **105** : 46—49, 1981
- 8) Katayanagi K, Terada T, Nakanuma Y et al : A case of pseudolymphoma of the liver. *Pathol Int* **44** : 704—711, 1994
- 9) Okubo H, Maegawa H, Ogawa K et al : Pseudolymphoma of the liver associated with Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* **30** : 117—119, 2001
- 10) Kim SO, Hayashi Y, Kang KB et al : A case of pseudolymphoma of the liver with chronic hepatitis C. *J Hepatol* **26** : 209—214, 1997

- 11) Nagano K, Fukuda Y, Nakano I et al : Case report : Reactive lymphoid hyperplasia of liver coexisting with chronic thyroiditis : radiographical characteristics of the disorder. *J Gastroenterol Hepatol* **14** : 163—167, 1999
- 12) 塩澤 健, 木下秀樹, 鶴田英夫ほか : 診断に生検が有用であった肝偽リンパ腫の1例. *日消誌* **101** : 772—778, 2004
- 13) Sharifi S, Murphy M, Loda M et al : Nodular lymphoid lesion of the liver. An immune-mediated disorder mimicking low-grade malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* **23** : 302—308, 1999
- 14) Pantanowitz L, Saldinger PF, Kadin ME : Pathologic quiz case : hepatic mass in a patient with renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* **125** : 577—578, 2001
- 15) 森 倫人, 古賀靖大, 大楽耕司ほか : 肝 pseudolymphoma の1例. *肝臓* **43** : 376—380, 2002
- 16) 奥濱幸博, 兼城隆雄, 大嶺 稔ほか : 肝 pseudolymphoma の1例—本邦報告例の検討—. *消外* **26** : 1557—1562, 2003
- 17) 田辺雄一, 矢野和浩, 吉田嬉策ほか : 肝原発 pseudolymphoma の一切除例. *日消誌* **88** : 2477, 1991
- 18) Isobe H, Sakamoto S, Sasaki H et al : Reactive lymphoid hyperplasia of the liver. *J Clin Gastroenterol* **16** : 240—244, 1993
- 19) Ohtsu T, Sasaki Y, Tanizaki H et al : Development of pseudolymphoma of the liver following interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. *Intern Med* **33** : 18—22, 1994
- 20) Tanizawa T, Eishi Y, Kamiyama R et al : Reactive lymphoid hyperplasia of the liver characterized by an angiofollicular pattern mimicking Castleman's disease. *Pathol Int* **46** : 782—786, 1996

### Reactive Lymphoid Hyperplasia of the Liver in a Patient with Ascending Colon Cancer : Report of a Case

Hiroki Takahashi, Yoichi Matsuo, Minoru Yamamoto, Hirozumi Sawai,  
Mikinori Satoh, Yuji Okada, Hiromitsu Takeyama and Tadao Manabe

Department of Gastroenterological Surgery, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

A 77-year-old woman admitted for upper right abdominal pain was found in a barium enema and colonoscopy to have an ulcerative tumor of the ascending colon and moderately differentiated adenocarcinoma diagnosed from a biopsy. A hepatic left-lobe tumor concurrently found in abdominal ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging suggested liver metastasis by its appearance. Right hemicolectomy and partial hepatectomy were done. On histopathological examination, lymphoid follicles with germinal centers were seen in the tumor-like hepatic lesion, and remarkable lymphoid infiltration with germinal centers was seen in the portal area around the nodule. Immunohistochemical studies showed polyclonality of the infiltrating lymphocytes, suggesting that this lymphoid lesion was reactive rather than neoplastic. The nodular lesion was thus diagnosed as reactive lymphoid hyperplasia of the liver (RLH). Such a diagnosis is possible from histological, immunohistochemical, and/or genetic studies, but it remains very difficult to completely rule out malignancies such as HCC, metastatic liver tumors, or malignant lymphomas based solely on diagnostic imaging findings. Preoperative biopsy is ultimately essential for diagnosis.

**Key words** : reactive lymphoid hyperplasia, liver, colon cancer

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **40** : 331—336, 2007]

**Reprint requests** : Hiroki Takahashi Department of Gastroenterological Surgery, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, 467-8601 JAPAN

**Accepted** : July 26, 2006