

症例報告

胸水ADAが高値を示し、結核性胸膜炎との鑑別を要した
胸膜原発悪性リンパ腫の1例

村田順之^{1, 2)}, 青江啓介³⁾, 宇都宮利彰^{2, 3)}, 坂本健次¹⁾, 大石景士²⁾, 神徳 濟¹⁾,
近森研一³⁾, 前田忠士³⁾, 岡部和倫⁴⁾, 村上知之⁵⁾, 矢野雅文²⁾, 上岡 博⁶⁾

国立病院機構山口宇部医療センター呼吸器内科¹⁾ 宇部市東岐波685 (〒755-0241)
山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学(内科学第二)²⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)
国立病院機構山口宇部医療センター腫瘍内科³⁾ 宇部市東岐波685 (〒755-0241)
国立病院機構山口宇部医療センター呼吸器外科⁴⁾ 宇部市東岐波685 (〒755-0241)
国立病院機構関門医療センター病理診断科⁵⁾ 下関市長府外浦1-1 (〒752-8510)
中国中央病院内科⁶⁾ 福山市御幸町大字上岩成148-13 (〒720-0001)

Key words : 胸膜原発悪性リンパ腫, 胸腔鏡下胸膜生検, びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

和文抄録

症例は73歳女性。入院2ヵ月前から咳嗽と体重減少があり、入院3日前に近医にて胸部単純X線写真で右胸水を指摘され、当院に入院となった。胸腔穿刺の結果はリンパ球優位の滲出性胸水であったが、胸水細胞診は3回とも陰性であった。抗酸菌塗抹や結核菌PCRは陰性だが、ADAが50.1IU/Lと高値であり、結核性胸膜炎を疑って抗結核薬の投与を開始した。しかし治療開始後も胸水は減少せず血清の可溶性IL-2受容体が3030IU/Lと高値で、胸部造影CTで右下葉縦隔側に腫瘤様陰影を認めたため、悪性リンパ腫を疑って胸腔鏡下胸膜生検を施行した。壁側胸膜に顆粒状の結節、右下葉臓側胸膜に手拳大の腫瘤を認め、同部位の生検にて、CD20陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)と診断され、PET-CTでは縦隔リンパ節や胸膜に集積を認めたが、他臓器には明らかな集積は無く、胸膜原発と考えた。化学療法としてR-CHOPを施行したところ、胸水や腫瘤は消退し、治療終了後2年以上経過しているが、寛解を維持している。

平成28年6月22日受理

緒言

リンパ球優位の滲出性胸水における胸水アデノシンデアミナーゼ(ADA)高値は結核性胸膜炎の診断に有用であるが、癌性胸膜炎やリンパ腫での高値も時に報告されている。今回、我々は胸水ADA高値から結核性胸膜炎を疑って加療したが胸水の改善が乏しく、胸腔鏡下胸膜生検を行って胸膜原発悪性リンパ腫と診断した症例を経験したため報告する。

症例

症例 : 73歳女性。主訴 : 咳嗽。
内服薬 : ベザフィブラート。職業歴 : 洋裁関係。
既往歴 : 53歳時に胆石、脂質異常症。結核や膿胸の既往は無い。喫煙歴は無い。
現病歴 : X-1年7月に近医で受けた胸部単純X線写真では特に異常を指摘されなかった。X-1年11月頃より右側臥位で乾性咳嗽が出現し、咳嗽が徐々に増悪するため、X年1月に近医を受診した。胸部単純X線写真で右胸水を指摘され、精査のため当院に入院となった。発熱なし。盗汗なし。
入院時現症 : 身長142cm, 体重35kg (入院前3ヵ

月で3 kg減少), performance status 1. 体温36.8°C, 脈拍93/分, 血圧131/89mmHg, 呼吸数20/分, SpO₂ 95% (室内気). 聴診上, 心音は異常なく, 右下肺野で呼吸音減弱を認めた. 表在リンパ節は触知せず, 浮腫も認めなかった.

入院時検査所見: 血液検査 (表1) ではCRP 2.58mg/dlと軽度上昇を認め, Albumin 3.2g/dlと低アルブミン血症を認めた. 肺癌に関する腫瘍マーカーには著明な上昇を認めなかった. 胸腔穿刺の結果 (表2) では, LDHが416IU/lと高値であり, 細胞

分画はリンパ球81%と, リンパ球優位の滲出性胸水であった. 細胞診は3回提出したがいずれも陰性であり, 細菌培養も陰性, 抗酸菌も塗抹・培養・結核菌PCRとも陰性であった. ADAは50.1IU/lと高値であった. 胸部単純X線写真 (図1左) では右の胸水貯留を認めた.

臨床経過: 結核性胸膜炎を疑って抗結核薬の投与を開始したが, 治療開始2週間後の胸部単純X線写真では, 胸水の減少は認めなかった (図1右). その後, 血清の可溶性インターロイキン2 (IL-2) 受容体が3030IU/lと高値であることが判明し, 胸部造影CTで右下葉縦隔側に腫瘤陰影を認めたため (図2), 悪性リンパ腫なども鑑別に考え, 気管支鏡検査を施行したが, 確定診断はできなかった. そのため入院38日目に全身麻酔下で胸腔鏡下右胸膜生検を施行した. 右下葉の臓側胸膜に手拳大の軟らかい腫瘤を認め, また壁側胸膜面には顆粒状の結節を認めたため同部位を生検した (図3). HE染色では類円形の異型細胞がびまん性に増殖しており, 免疫染色でCD20・CD79aが陽性であったが, CD3・CD5・CD10・CD30は陰性であった. 以上の病理所見から, びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) と診断した. PET-CT (図4) では縦隔リンパ節や右下葉付近の腫瘤にFDGの高集積を認めたが, 他臓器

表1 入院時の血液検査所見

Hb	12.3 g/dl	Total protein	6.9 g/dl
Ht	35.7%	Albumin	3.2 g/dl
WBC	8590 /μl	T-Bil	0.40 mg/dl
Neutro	75.5%	AST	37 IU/l
Lymph	8.5%	ALT	13 IU/l
Plt	59.7 万/μl	LDH	288 IU/l
PT	87%	ALP	109 IU/l
APTT	28.3 sec	CRP	2.58 mg/dl
Fib	217 mg/dl	BUN	26 mg/dl
CEA	4.8 ng/ml	Cr	1.05 mg/dl
SLX	41.7 U/ml	Na	147 mmol/l
SCC	1.1 ng/ml	K	3.7 mmol/l
CYFRA	1.8 ng/ml	Ca	9.0 mg/dl
ProGRP	42.8 pg/ml	HbA1c (NGSP)	5.9%
NSE	16.8 ng/ml	可溶性 IL-2 受容体	3030 IU/l
BNP	187.8 pg/ml		

表2 胸腔穿刺の所見

TP	6.0 g/dl	CEA	3.1 ng/ml
Albumin	2.8 g/dl	SCC	1.7 ng/ml
LDH	416 IU/l	CYFRA	2.0 ng/ml
AMY	59 IU/l	ProGRP	25.2 pg/ml
T-chol	104 mg/dl	ヒアルロン酸	46135 ng/ml
Glucose	136 mg/dl	細菌	グラム染色(-), 培養(-)
ADA	50.1 IU/l	抗酸菌	塗抹(-)
pH	7.8		結核・MAC PCR(-)
Neutro	19%		培養(-)
Lymph	81%	細胞診	Class II

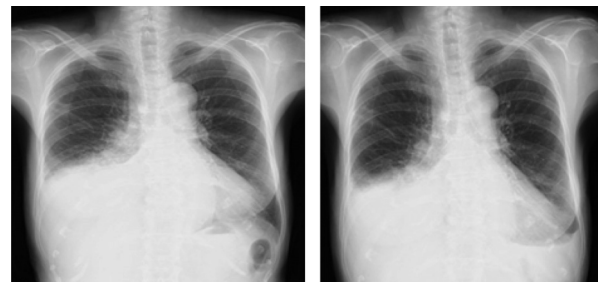


図1 胸部単純X線写真

左:入院時. 右の大量胸水と, 縦隔の左側への圧排を認める. 右:抗結核薬による治療2週間後. 右胸水は減少していない.

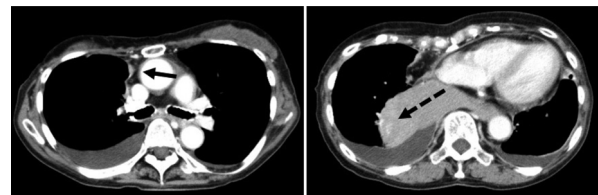


図2 胸部造影CT

右上葉縦隔側の胸膜に結節 (実線矢印), 右下葉は無気肺様の腫瘤陰影 (点線矢印) と右胸水を認めるが, 胸水周囲の全周性胸膜肥厚は認めない.

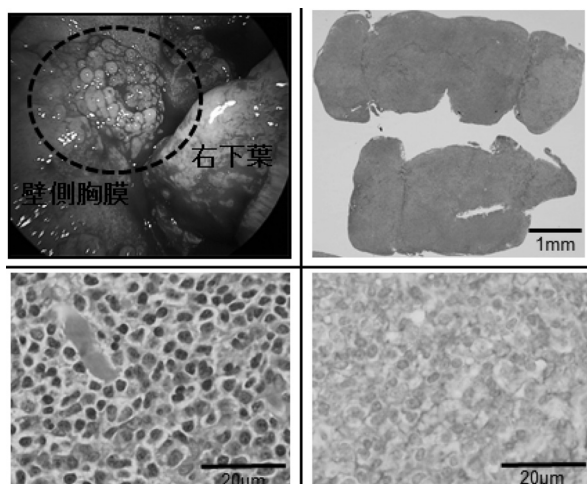


図3 胸腔鏡下右胸膜生検と生検結果

胸腔鏡での観察所見（左上）：壁側胸膜に顆粒状の結節を多数認める（点線囲み）。
HE染色（右上10倍，左下400倍）：類円形異型細胞がびまん性に増殖している。
抗CD20抗体による免疫染色（右下400倍）：陽性細胞を認める。



図4 PET-CT

右下葉の無気肺と思われた部分にFDGの高集積（SUV max 9.55）を認めた。右胸膜にも多発性の胸膜肥厚（SUV max 3.55），縦隔リンパ節にもFDG集積を認めた。他臓器には有意なFDG集積を認めなかった。

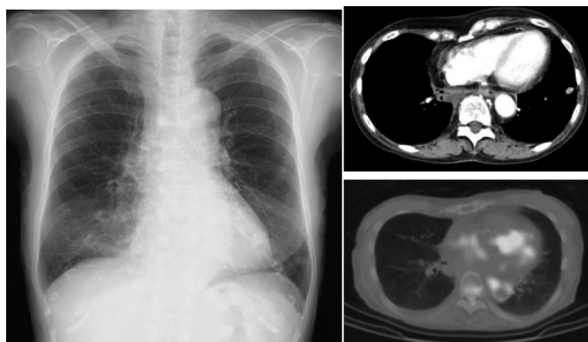


図5 治療終了後の胸部単純X線写真，胸部造影CT，PET-CT

右胸水，右下葉の腫瘍も消失している。PET-CTでもFDG集積は認めなかった。

には明らかな集積は無く，胸膜原発と考えた。Ann Arbor/Costwolds分類でstageIV（胸膜），extranodal, revised IPI (international prognostic index) poorであり，化学療法としてR-CHOP（リツキシマブ・シクロフォスファミド・ドキソルビシン・ビンクリスチン・プレドニゾロン）を6コース行った。治療終了後，右胸水は消失しPET-CTでもFDG集積を認める部分はなく（図5），完全寛解と判断した。その後2年以上経過しているが寛解を維持できている。

考 察

胸壁，胸膜の腫瘍における悪性リンパ腫の頻度は4.5%と稀であり¹⁾，結核性膿胸や人工気胸術の既往がある患者に発生する膿胸関連リンパ腫（PAL；pyothorax-associated lymphoma），胸水に浮遊しているのみで腫瘍を形成しない原発性体腔液性リンパ腫（PEL；primary effusion lymphoma）と，本症例のように基礎疾患を伴わない胸壁・胸膜原発悪性リンパ腫が報告されている²⁾。

本症例では，胸水ADAが高値であったことから，当初は結核性胸膜炎を考慮して抗結核薬で治療を行った。結核性胸膜炎では胸水の結核菌培養陽性は38.3%と高くなく³⁾，結核性胸膜炎の診断には胸水ADAが有用と考えられており，ADA > 35IU/lでは感度93%，特異度90%と報告されている⁴⁾。本症例でも50.1IU/lと高値であり，結核性胸膜炎と診断した。しかしリウマチ性胸水，肺癌や胸膜中皮腫，リンパ腫などでも胸水ADAが高値をとることもあるため⁵⁻⁸⁾，その鑑別に注意が必要である。ADAはアデノシンを加水分解してイノシンとアンモニアを生成する酵素で，リンパ系組織で高値を示すため⁹⁻¹⁰⁾，悪性リンパ腫による胸水でも，胸水中のリンパ球細胞増加によってADAが上昇した可能性がある。結核性胸膜炎のその他の鑑別方法として，青江らは胸水インターフェロングがROC (receiver operating characteristic) 曲線で曲線化面積が1.0とADAよりも結核性胸膜炎の診断に有用であったと報告しているが^{11, 12)}，コストや保険適応などの問題もあり，本症例では測定していない。

本症例では血清の可溶性IL-2受容体が高値であり，悪性リンパ腫も鑑別の一つに挙げられた。しか

し結核性胸膜炎でも血清可溶性IL-2受容体が非常に高値を示した症例が報告されており¹³⁾、血清可溶性IL-2受容体高値のみで結核性胸膜炎と悪性リンパ腫の鑑別は困難である。本症例では血清可溶性IL-2受容体高値に加え、抗結核薬治療にも関わらず胸水の減少がないため、悪性リンパ腫の可能性も考慮して胸膜生検を施行した。

胸膜原発のリンパ腫では全身麻酔下あるいは局所麻酔下の胸腔鏡が診断確定に有用と報告されており、本症例でも診断確定のために全身麻酔下で胸腔鏡を施行した。胸腔鏡下での観察所見は、腫瘤状から多発する小結節状と様々な所見が報告されており、本症例同様に非常に軟らかい腫瘤との報告もあ

れば¹⁴⁾、一方でMALTリンパ腫では硬い組織であったとの報告もある¹⁵⁾。

胸壁・胸膜原発の悪性リンパ腫の本邦でのこれまでの報告は検索しえた限りで25例であり¹⁴⁻²⁹⁾、びまん性B細胞リンパ腫が12例であった。胸水貯留が明らかかなものは9例であった。新城らは、胸壁の中でも胸壁軟部組織と胸膜はいずれもリンパ腫の発生母地になりえるため、胸壁軟部組織由来か胸膜由来かを画像的に判別しているが²⁹⁾、本症例のように胸壁や皮下への浸潤が乏しく、胸膜由来と考えられる症例は25例中12例のみであった(表3)。年齢は44-86歳と幅広く、組織型はMALTリンパ腫が7例、胸水貯留は9例であった。胸壁軟部組織由来と考えられる胸壁・胸膜原発悪性リンパ腫では経皮生検を選択された症例が多いが、胸膜由来の場合には12例中8例が胸腔鏡により切除あるいは生検が行われていた。

1991年の報告では、胸膜の悪性リンパ腫の予後は2年生存率30%とされていたが³⁰⁾、最近ではR-CHOPを含めた化学療法により、長期寛解を維持できている症例が多く、びまん性大B細胞リンパ腫では手術や放射線のみではなく、全身化学療法が必要と考えられる。本症例でも胸腔鏡下胸膜生検で生検を行い免疫染色でCD20陽性を確認したこと、結節や腫瘤が多発していることから、手術や放射線療法ではなく、リツキシマブを加えた化学療法を選択して治療を行い、長期の寛解を得ることができた。

結 語

胸水ADAが高値を示し、結核性胸膜炎との鑑別を要した胸膜原発悪性リンパ腫の1例を経験した。胸水ADAは結核性胸膜炎の診断には有用であるが、時として他疾患でもADA上昇を認めることがあり、胸腔鏡下胸膜生検など診断確定に努める必要がある。

付記 尚、本症例報告の要旨は、第49回日本呼吸器学会中国・四国地方会(平成25年7月19-20日)において発表した。

引用文献

- 1) Hsu PK. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as a large chest wall mass. *Ann Thorac Surg*

表3 本邦での胸膜原発悪性リンパ腫の症例

報告者	年齢/性別	胸水	組織型	診断方法	治療方法	予後
橋爪 ¹⁶⁾	54歳男性	あり	DMBCL	経皮生検	THP-COPE	死亡
山下 ¹⁷⁾	44歳男性	なし	DSBCL	胸腔鏡下生検	CHOP	寛解
神野 ¹⁸⁾	63歳女性	あり	DLBCL	経皮生検	CHOP	寛解
Hirai ¹⁹⁾	72歳男性	あり	MALT	手術	手術後、 化学療法	不明
河野 ¹⁴⁾	67歳女性	あり	EMBL	胸腔鏡下生検	リツキシマ ブ+クラド ピリピン	寛解
石井 ¹⁵⁾	84歳男性	あり	MALT リンパ腫	胸腔鏡下生検	不明	不明
Kawahara ²¹⁾	79歳女性	あり	MALT リンパ腫	胸腔鏡下切除	手術のみ	不明
真本 ²⁴⁾	55歳女性	あり	濾胞 リンパ腫	経皮生検	R-CHOP	寛解
Nakatsuka ²⁵⁾	86歳男性	なし	MALT リンパ腫	胸腔鏡下切除	手術のみ	不明
須藤 ²⁶⁾	84歳男性	なし	MALT リンパ腫	胸腔鏡下 腫瘍切除	術後放射線 療法	寛解
山田 ²⁷⁾	68歳女性	あり	MALT リンパ腫	胸腔鏡下生検	R-CHOP	寛解
井上 ²⁸⁾	76歳男性	あり	MALT リンパ腫	胸腔鏡下生検	R-CHOP	寛解

DMBCL : diffuse mixed B-cell lymphoma.

DSBCL : diffuse small B-cell lymphoma.

DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma.

MALT : mucosa-associated lymphoid tissue.

EMBL : extranodal marginal zone B-cell lymphoma.

- 2006 ; 81 : 1214-9.
- 2) 黒崎敦子. 胸膜, 胸壁のリンパ腫. 日本胸部臨床 2011 ; 70 : 560-569.
 - 3) Luis V. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax* 1995 ; 50 : 600-603.
 - 4) Porcel JM. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid : a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med* 2010 ; 21 : 419-423.
 - 5) Ogata Y. Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with intermediate incidence of tuberculosis? *Acta Med Okayama* 2011 ; 65 : 259-263.
 - 6) 和田 広. 胸膜炎が関節症状に先行し, 胸水中のADA高値が見られた両側リウマチ性胸膜炎の1例. 気管支学 2014 ; 36 : 147-152.
 - 7) 三戸晶子. 胸水中ADA高値を示し, 診断に苦慮したNK cell lymphoma胸膜炎の1例. 日呼吸会誌 2005 ; 43 : 360-364.
 - 8) 加藤史照. 胸水中ADA高値を示し診断に苦慮したprimary effusion lymphomaの1例. 日呼吸会誌 2011 ; 49 : 786-791.
 - 9) 林隆司郎. アデノシンデアミナーゼ (ADA). 呼吸 1988 ; 7 : 167-171.
 - 10) 倉田矩正. 結核性胸水中のADAおよびLDHの活性とアイソザイム. 臨床病理 1992 ; 40 : 670-672.
 - 11) Aoe K. Diagnostic significance of interferon- γ in tuberculous pleural effusions. *Chest* 2003 ; 123 : 740-744.
 - 12) 青江啓介. 結核性胸膜炎の診断と治療. 結核 2004 ; 79 : 289-295.
 - 13) 藤原裕矢. 末梢血可溶性インターロイキン2レセプター (sIL-2R) が著明高値を示した結核性胸膜炎の1例. 日呼吸会誌 2004 ; 42 : 191-194.
 - 14) 河野裕子. 局所麻酔下胸腔鏡で確定診断が得られた悪性リンパ腫の1例. 日呼吸会誌 2005 ; 43 : 622-625.
 - 15) 石井 聡. 局所麻酔下胸腔鏡にて診断に至ったMALTリンパ腫の1例. 日呼吸会誌 2013 ; 2 : 193-198.
 - 16) 橋爪敏彦. 対麻痺をきたした胸膜悪性Bリンパ腫の1例. 日胸疾会誌 1997 ; 35 : 205-209.
 - 17) 山下 賢. 結核性胸膜炎の既往のない胸膜原発悪性リンパ腫の1例. 呼吸 1999 ; 18 : 431-434.
 - 18) 神野正敏. 慢性膿胸を伴わない胸膜原発非Hodgkinリンパ腫. 臨床血液 1999 ; 8 : 678-684.
 - 19) Hirai S. Primary malignant lymphoma arising in the pleura without preceding long-standing pyothorax. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004 ; 10 : 297-300.
 - 20) 長田陽子. 基礎疾患を有さない胸壁原発悪性リンパ腫の一治験例. 日呼外会誌 2007 ; 1 : 70-75.
 - 21) Kawahara K. Pleural MALT lymphoma diagnosed on thoracoscopic resection under local anesthesia using an insulation-tipped diathermic knife. *Pathol Int* 2008 ; 58 : 253-256.
 - 22) 境澤隆夫. 慢性膿胸の既往のない胸壁原発悪性リンパ腫の1例. 日呼外会誌 2009 ; 7 : 105-108.
 - 23) 丸塚 孝. 胸壁に生じた濾胞辺縁帯リンパ腫の1例. 肺癌 2010 ; 50 : 371-376.
 - 24) 真本卓司. 胸壁発生の濾胞性リンパ腫の1例. 日胸臨床 2012 ; 71 : 487-493.
 - 25) Nakatsuka S. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type arising in the pleura with pleural fibrous plaques in a lathe waorker. *Ann Diagn Pathol* 2012 ; 16 : 224-229.
 - 26) 須藤学拓. 壁側胸膜に発生したと考えられたMALTリンパ腫の1切除例. 日呼外会誌 2012 ; 26 : 184-8.
 - 27) 山田敦子. 胸膜原発MALTリンパ腫. 臨床血液 2013 ; 54 : 463-467.
 - 28) 井上 尚. 壁側胸膜原発粘膜濾胞辺縁帯 (MALT) リンパ腫の1例. 胸部外科 2014 ; 67 : 165-168.
 - 29) 新城恵子. 胸壁発生の悪性リンパ腫の1例. 肺癌 2000 ; 40 : 139-142.
 - 30) Aozasa K. Prognostic factors for pleural lymphoma patients. *Jpn J Clin Oncol* 1991 ; 21 : 417-421.

A Case of Primary Pleural Malignant Lymphoma Accompanied with High ADA Level in Pleural Effusion.

Yoriyuki MURATA^{1, 2)}, Keisuke AOE³⁾,
Toshiaki UTSUNOMIYA^{2, 3)}, Kenji SAKAMOTO¹⁾,
Keiji OISHI²⁾, Wataru KOHTOKU¹⁾,
Kenichi CHIKAMORI³⁾, Tadashi MAEDA³⁾,
Kazunori OKABE⁴⁾, Tomoyuki MURAKAMI⁵⁾,
Masafumi YANO²⁾ and Hiroshi UEOKA⁶⁾

1) Department of Respiratory Medicine, NHO Yamaguchi Ube Medical Center, 685 Higashikiwa, Ube, Yamaguchi 755-0241, Japan 2) Department of Medicine and Clinical Science (Internal Medicine II), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 3) Department of Medical Oncology, NHO Yamaguchi Ube Medical Center, 685 Higashikiwa, Ube, Yamaguchi 755-0241, Japan 4) Division of Thoracic Surgery, NHO Yamaguchi Ube Medical Center, 685 Higashikiwa, Ube, Yamaguchi, 755-0241, Japan 5) Department of Pathology, NHO Kanmon Medical Center, 1-1 Chofusotouracho, Shimonoseki, Yamaguchi 752-8510, Japan 6) Department of Internal Medicine, Chugoku Central Hospital, 148-13 Miyukimachi, Fukuyama, Hiroshima 720-0001, Japan.

SUMMARY

A 73-year-old woman was hospitalized due to cough and weight loss. Chest radiograph revealed a right pleural effusion. The pleural effusion was exudative, predominantly consisting of lymphocytes. Cytological examination of pleural effusion revealed no malignant cells. As adenosine deaminase levels in of pleural effusion were elevated (50.1 IU/l), we suspected that the patient had tuberculous pleurisy and initiated anti-tuberculosis therapy, however the pleural effusion did not resolve. Subsequently, high levels of serum soluble interleukin-2 receptor (3030 IU/l) were observed. Chest computed tomography (CT) revealed a mass in the lower lobe of the right lung, suggesting malignant lymphoma. Thoracoscopy was then performed under general anesthesia; granular nodules on the parietal pleura and a fist-sized tumor in the visceral pleura were observed. Histopathological examination established the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma consisting of CD20-positive cells. Positron emission tomography-CT revealed 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose accumulation in the mediastinal lymph nodes, right pleura, and the mass on the right lower lobe, with no obvious accumulation in other organs. We diagnosed primary pleural malignant lymphoma and achieved complete remission after treatment with R-CHOP. No recurrence has been observed for more than 2 years.