

原 著

非特異的組織像を示す胸膜炎の鑑別診断における  
胸膜下单核細胞浸潤の意義

永田忍彦・瓦田裕二  
高山浩一・重松信昭

九州大学医学部胸部疾患研究施設

石橋凡雄

国立療養所大牟田病院

受付 平成元年12月4日

THE SIGNIFICANCE OF SUBPLEURAL MONONUCLEAR CELL  
INFILTRATION IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS  
OF PLEURISY SHOWING NONSPECIFIC  
HISTOLOGICAL FINDINGS

Nobuhiko NAGATA\*, Yuji KAWARADA, Koichi TAKAYAMA,  
Nobuaki SHIGEMATSU and Tsuneo ISHIBASHI

(Received for publication December 4, 1989)

To determine whether or not patients who showed abundant lymphocytes in pleural effusion without any specific findings by pleural biopsy could be histopathologically differentiated between those with tuberculous and nontuberculous origin, we reexamined histology of pleural biopsies of all patients whose pleural effusion showed predominantly lymphocytes and did not contain malignant cells from January, 1984 to March, 1989. A total of 45 patients with a nonspecific histology of pleural biopsy were categorized based on their final diagnosis into three groups; tuberculous (n=20), carcinomatous (n=10) and nontuberculous, benign pleurisy (n=15). Pleural biopsy of patients with nontuberculous, benign pleurisy frequently showed band-like infiltration of mononuclear cells in the subpleural adipose tissue (11 out of 15 patients), while the finding was significantly less frequent in those with tuberculous pleurisy (1 out of 20,  $p<0.01$ ) and pleurisy associated with carcinoma (3 out of 10,  $p<0.05$ ). Based on these findings, the presence of band-like infiltration of mononuclear cells in the subpleural adipose tissue in pleural biopsy of patients with abundant lymphocytes in pleural effusion strongly suggests that the pleurisy is nontuberculous origin.

---

\* From the Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashiku, Fukuoka 812 Japan.

**Key words :** Pleural biopsy, Tuberculous pleuritis, Carcinomatous pleuritis, Non-tuberculous pleuritis, Diagnosis

**キーワード :** 胸膜生検, 結核性胸膜炎, 癌性胸膜炎, 非結核性胸膜炎, 診断

## はじめに

リンパ球優位の胸水を来す疾患には結核, 癌の他にいくつかの非結核性良性疾患がある<sup>1)~3)</sup>。わが国ではリンパ球優位の胸水をみた場合, それが結核性か否かという鑑別が問題となることが多い。原因不明の胸水の診断に胸膜生検が有用であることについてはすでに多くの報告がある<sup>2)4)~8)</sup>。しかしながら胸膜生検の所見が非特異的であった患者が最終的には結核であることが判明することもあり<sup>2)9)</sup>, 胸膜生検が非特異的所見を示す場合も結核の可能性は否定できない。このような場合, 胸水や胸膜生検材料の結核菌培養の結果を待つと時間がかかるため, ツ反応や胸水の adenosine deaminase の値<sup>10)</sup>, tuberculostearic acid の存在の有無<sup>11)</sup>などの臨床所見を参考として, 結核が疑われる場合には抗結核剤の投与を開始することが多い。われわれは, 今回初診時の胸水検査がリンパ球優位で悪性細胞が認められず, 胸膜生検が非特異的であったが, 最終的に結核, 癌, 非結核性良性と診断された症例を集め, それら症例の胸膜生検を retrospective に見直してみると, 従来非特異的所見として一括されていた所見のなかに結核性と非結核性とで異なる所見のあることに気づき, これが結核性, 非結核性胸膜炎の鑑別の一助となることを見出したので報告する。

## 材料および方法

初診時の胸水検査がリンパ球優位で悪性細胞が認められず, 胸膜生検が非特異的所見を示した症例で, 1984年1月から89年3月の期間に九州大学医学部附属病院呼吸器科および国立大牟田病院内科に入院した患者を検討の対象とした。該当する患者は45名で, これら症例の胸水細胞診標本, 胸膜生検標本, 胸部X線フィルムおよびカルテを検討した。最終的な臨床診断にもとづいてこれら症例を結核性, 癌性および非結核性良性に分類した。

結核性とした症例は20例で, 15例は胸水あるいは胸膜生検材料の培養にて結核菌が検出されており, 5例は結核菌は検出されなかったが, 抗結核剤投与により胸水およびその他の臨床所見が改善し結核性と考えられた (Diagnosis ex juvantibus)。癌性と考えられた症例は10例で, 初診時の胸水には癌細胞はみられなかったが, その後の経過において胸水中に癌細胞が検出され癌

性と診断された。

非結核性良性と考えられたのは15例で, その理由および基礎疾患は以下のごとくである。(1) 胸水や他の臨床所見が抗結核剤投与 (三者併用, 6カ月以上) によっても改善しなかった (6症例)。このうち臨床的に2例は膠原病症例, 1例はアスベストosis症例と最終的に考えられたが, 3例の原因は不明であった。(2) 利尿剤投与により胸水が消失し, 臨床的に心不全が胸水貯留の原因と考えられた (3症例)。(3) 胸水や他の臨床所見が抗結核剤以外の抗生剤により改善し, 臨床的に肺炎後の胸水と考えられた (2症例)。(4) ツ反応陰性で胸水は自然に改善し, その後3~5年の経過観察にて結核病巣の出現がみられない (2症例)。このうち臨床的に1例は腹部手術後の胸水貯留症例と最終的に考えられたが, 1例の原因は不明であった。(5) 開胸するも胸膜肥厚のみで結核の所見はみられず, 臨床的にアスベストosisが原因と考えられた (2症例)。

これら15症例はいずれも胸水あるいは胸膜生検材料の培養では結核菌は検出されていない。これらの症例の胸膜生検標本について肉芽腫以外に結核性と非結核性の症例で異なる組織学的所見があるかいか検討した。統計学的検討は $\chi^2$ 検定により行った。

## 結 果 (Table)

### 1. 結核性胸膜炎

いずれの胸膜生検標本にも肉芽腫はみられなかった。胸膜の組織像より非特異的組織所見を2つのパターンに分類することが可能であった。1つは胸膜にフィブリンの析出, 沈着あるいは肉芽組織の形成がみられるもので, 組織学的に比較的新しい炎症所見が胸膜にみられるものである。このようなパターンを示したのは14例で, このうち1例の胸膜生検において胸膜直下の脂肪組織にリンパ球を主体とした単核細胞浸潤がみられたが, その他の症例の胸膜生検にはかかる所見はみられなかった。

もう1つのパターンは胸膜が線維性結合組織による肥厚のみを示すもので, 組織学的に新しい炎症所見がみられないものである。このようなパターンを示したのは6例であり, いずれの症例においても胸膜下の炎症細胞浸潤はみられなかった (Fig. 1)。

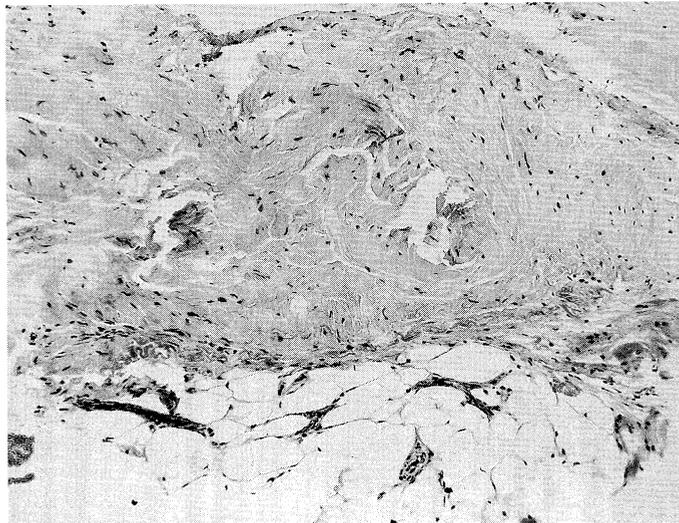
結局胸膜生検において非特異的組織所見を示した20例の結核性胸膜炎症例のうち, 胸膜下の炎症細胞浸潤がみられたのは1例のみであった (5%)。

**Table** Final clinical diagnosis and histopathological findings in needle pleural biopsies of patients showing lymphocyte-predominant pleural effusion without malignant cells.

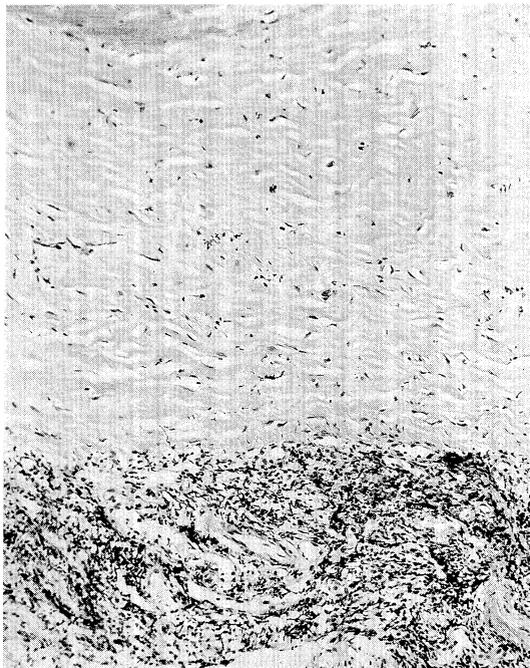
No. of patients examined	45							
	Tuberculosis	Carcinoma	Nontuberculous, benign*					
Final clinical diagnosis	20	10	Asbestosis	CHF	CVD	Postpneumonic	Postsurgical	Idiopathic
			3	3	2	2	1	4
Band-like infiltration of mononuclear cells in the subpleural adipose tissue	1	3	1	3	2	2	1	2

\* The incidence of subpleural mononuclear cell infiltration in band-like fashion in patients with nontuberculous, benign pleuritis is significantly more frequent, when compared with that in patients with tuberculous ( $p < 0.01$ ) and carcinomatous pleuritis ( $p < 0.05$ ).

CHF : Congestive heart failure  
 CVD : Collagen-vascular disease



**Fig.1.** Photomicrograph of the needle pleural biopsy of a patient with tuberculous pleuritis. The pleura is thickened with fibrosis. No inflammatory infiltrate is found in the subpleural adipose tissue (Hematoxylin and eosin,  $\times 98$ ).



**Fig.2.** Photomicrograph of the needle pleural biopsy of a patient with nontuberculous, benign pleuritis. The pleura is thickened with fibrinous exudate and fibrous tissue. Mononuclear cells infiltrate in the subpleural adipose tissue in band-like fashion, while inflammatory infiltrate is minimal in the pleura (Hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ).

## 2. 癌性胸膜炎

いずれの胸膜生検標本においても癌細胞はみられなかった。胸膜は線維性に肥厚しておりフィブリンの沈着を伴うものと伴わないものがみられた。10例中3例の胸膜生検標本において胸膜直下の脂肪組織の単核細胞浸潤所見がみられた(30%)。他の2例ではリンパ球を主体とする単核細胞が胸膜および胸膜下脂肪組織にびまん性に浸潤していた。

## 3. 非結核性良性胸膜炎

いずれの症例の胸膜生検標本にも、肉芽腫や腫瘍組織などの特異的組織所見はみられなかった。15例のうち11例の胸膜生検において、胸膜直下の層状のリンパ球を主体とする円形細胞浸潤がみられた(73.3%)。この非結核性良性胸膜炎症例において胸膜下の層状円形細胞浸潤がみられる頻度は、結核性胸膜炎、癌性胸膜炎の場合に比し、各々  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$  で、統計学的に有意に高頻度であった。

結核性胸膜炎の場合と同様に、非特異所見を2つのパ



**Fig.3.** Photomicrograph of the needle pleural biopsy of a patient with nontuberculous, benign pleuritis. The pleura is slightly thickened with fibrosis. Band-like infiltration of mononuclear cells is evident in the subpleural adipose tissue (Hematoxylin and eosin,  $\times 160$ ).

ターンに分けることができた。1つは胸膜にフィブリンの析出や沈着、あるいは肉下組織の形成がみられるもので、6症例がかかるパターンを示した。このうち4例に胸膜下の層状円形細胞浸潤がみられた(Fig.2)。

もう1つは胸膜が線維組織により肥厚したもので、9例がこのパターンを示し、そのうち7例に胸膜下の層状円形細胞浸潤所見がみられた(Fig.3)。

基礎疾患別に胸膜下層状円形細胞浸潤所見の見られる頻度をみると、アスベストosis 1/3, 心不全 3/3, 膠原病 2/2, 肺炎後胸水貯留 2/2, 腹部手術後胸水貯留 1/1, 原因不明 2/4であった。

## 考 察

結核性胸膜炎の診断に胸膜針生検は有用な診断手段であるが、結核性胸膜炎の診断に有用な類上皮細胞肉芽腫は臓側胸膜面に散在性に分布していると考えられ、肉芽腫と肉芽腫の間の組織は非特異的組織像を示すと考えられる。したがって、結核性胸膜炎症例の胸膜生検の一部のものは非特異所見のみを示すと考えられる。実際に胸

膜生検で特異的所見のみられなかった症例が後になり結核と判明することも少なくない<sup>2)9)</sup>。

胸水や胸膜生検材料の結核菌培養結果を待っていると時間がかかるため、実際には臨床所見を総合的に判断して結核の可能性が高い場合には抗結核剤の治療を開始することが多い(診断的治療)<sup>12)</sup>。その際、胸水中の adenosine deaminase (ADA) の活性値やリゾチームの値<sup>10)</sup>あるいは tuberculostearic acid (TSA) の有無<sup>11)</sup>が、結核性か否かを判断するのに有用であることが最近報告されている。しかしこれらの1つ1つには結核性と非結核性胸水の間重複がみられ、これらのデータを総合的に判断する必要がある。

今回の検討の結果、胸膜生検における胸膜下の層状円形細胞浸潤所見が、非結核性良性胸膜炎症例において結核性および癌性胸膜炎よりも有意に高頻度に見られることが明らかとなった。この所見もこれ1つで結核性と非結核性胸膜炎を完全に分けることはできないが、ADA、リゾチーム、TSAとともに結核性および非結核性胸膜炎の鑑別の一助となり得ると思われる。また本所見は日常行われている通常の組織標本検査から得ることのできる情報であり、特別な器械も必要としないので広く利用することが可能と思われる。

今回の検討では、臨床的に非結核性良性胸膜炎と考えられた15例のなかに原因不明の症例が4例みられ、これら症例のなかに結核性のものが含まれている可能性は完全には否定できないが、このうち1例はツ反陰性であり、胸水自然消失後3~5年の経過観察にても結核病巣の出現がみられなかったことから、臨床的に結核性とは考えにくい。残りの3例は抗結核剤治療にまったく反応がみられなかった症例であり、このような症例も臨床的に結核とは考えにくいと思われる。非特異的胸膜生検所見を呈した胸膜炎を扱った他の報告をみても、非結核性良性胸膜炎症例の30~40%は原因不明と報告されており<sup>2)9)</sup>、だいたい今回の検討(原因不明26.7%)でも同じであった。

非結核性良性胸膜炎のうち3例は臨床的に心不全が原因と考えられ2例の胸水は濾出液であったが、1例の胸水は滲出液であった。本例は胸水の原因検索中に心筋症の存在が明らかとなり利尿剤投与により胸水が減少したことから、胸水が滲出液ではあるが心不全が胸水貯留の原因と考えられたものであり、胸水が滲出液であった理由については膠原病などの何か別の疾患が併存していた可能性も否定できないが、他疾患の存在を示唆する臨床所見はなく、その点についての詳細は不明である。

胸膜下の層状円形細胞浸潤が非結核性良性胸膜炎になぜ多くみられるのかは不明であるが、非結核性良性胸膜炎症例のなかに2例の膠原病症例があり、そのいずれも本所見を示していたこと、胸膜下の脂肪組織には小血管

があり、それを取り巻くようなリンパ球の浸潤所見を呈する症例がみられたことなどから、何か不明の全身的要因が関与している可能性も考えられる。いずれにしても本所見の成立機序の解明には、さらに今後症例を蓄積して検討する必要があると思われる。

## 結 語

初診時の胸水検査においてリンパ球優位で悪性細胞を認めず、胸膜生検が非特異的であったが、最終的に結核性、癌性あるいは非結核性良性胸膜炎と診断された症例の胸膜生検組織像を再検討した。その結果、胸膜下の脂肪組織層における層状円形細胞(リンパ球が主体)浸潤所見が、非結核性良性胸膜炎症例の73.3%に認められたのに対し、癌性および結核性胸膜炎症例ではそれぞれ30%、5%にしかみられなかった。したがって胸膜生検における上記組織所見は結核性胸膜炎と非結核性胸膜炎(特に非結核性良性胸膜炎)を鑑別する際の参考として有用と考えられた。

## 文 献

- 1) Brason, F. W. : Cytologic, examination, In : Pleural effusion, edited by Vladutiu A. O., New York, Futura Publishing Co., Inc., p.83-109, 1986.
- 2) Leslie, W. K., Kinasewitz, G. T. : Clinical characteristics of the patient with nonspecific pleuritis, *Chest*, 94 : 603-08, 1988.
- 3) Spieler, P. : The cytologic diagnosis of tuberculosis in pleural effusions, *Acta Cytol*, 23 : 374-79, 1979.
- 4) Abrams, L. D. : A pleural punch biopsy, *Lancet*, 1 : 30-31, 1958.
- 5) Cope, C. : New pleural biopsy needle : preliminary study, *JAMA*, 167 : 1107-08, 1958.
- 6) Donohoe, R. F., Katz, S., Matthews, M. J. : Pleural biopsy as an aid in the etiologic diagnosis of pleural effusion : review of the literature and report of 132 biopsies, *Ann Intern Med*, 48 : 334-62, 1958.
- 7) Levine, H., Cugell, D. W. : Blunt-end needle biopsy of pleura and rib, *Arch Intern Med*, 109 : 516-25, 1962.
- 8) Poe, R. H., Israel, R. H., Utell, M. J. et al. : Sensitivity, specificity and predictive values of closed pleural biopsy, *Arch Intern Med*, 144 : 325-28, 1984.
- 9) Scerbo, J., Keltz, H., Stone, D. J. : A prospective study of closed pleural biopsies,

- JAMA, 218 : 377-80, 1971.
- 10) Bueso, J. F., Hernando, H. V., Garcia-Buela, J. P. et al. : Diagnostic value of simultaneous determination of pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusions, *Chest*, 93 : 303-07, 1988.
  - 11) 村西寿一, 中島道夫, 恒松英明他 : ガスクロマトグラフィー/質量分析装置を用いたツベルクロスチアリン酸検出による肺結核症の迅速診断, *結核*, 62 : 627-33, 1987.
  - 12) Winterbauer, R. H. : Nonneoplastic pleural effusions, In : *Pulmonary diseases and disorders*, edited by Fishman, A. P., New York, McGraw-Hill Book Company, p.2139-57, 1988.