

症例報告

慢性結核性膿胸に併発した胸壁原発悪性リンパ腫の1例

吉田 亜由美・松本 博之・飯田 康人
 高橋 啓・藤田 結花・辻 忠克
 藤兼 俊明・清水 哲雄

国立療養所道北病院呼吸器内科

小笠原 英紀

旭川市立病院呼吸器内科

斉藤 義徳

旭川医科大学第一病理

受付 平成7年11月27日

受理 平成8年3月5日

A CASE OF CHRONIC TUBERCULOUS PYOTHORAX
 ASSOCIATED MALIGNANT LYMPHOMA

Ayumi YOSHIDA*, Hiroyuki MATSUMOTO, Yasuto IIDA, Toru TAKAHASHI,
 Yuka FUJITA, Tadakatsu TUJI, Toshiaki FUJIKANE, Tetsuo SHIMIZU,
 Hidenori OGASAWARA and Yoshinori SAITO

(Received 27 November 1995/Accepted 5 March 1996)

The patient was 69-year-old male. He had a history of treatment for tuberculosis by artificial pneumothorax about 47 years ago. He was admitted an another hospital under the diagnosis of tuberculous pyothorax. He was transferred to our hospital because of chest pain and fever. Laboratory findings on the admission were as follows : ESR was 120 mm/hr, CRP was 20.22 mg/dl and other data were almost within normal limits. Chest X-ray showed a massive shadow in the right lower lung field, adjacent to the chest wall. Computed tomography (CT) showed tumor shadow with low density and invasions into the adjacent chest wall. Histological examination of surgically excised tumor biopsy revealed malignant lymphoma. The patient's condition improved and the size of tumor decreased temporarily by chemotherapy. Then, he began to complain of chest pain and high fever, and tumor in the chest wall invaded into the whole chest wall. He died of disseminated intravascular coagulation despite continuing chemotherapy. Postmortem examination revealed the following findings : the tumor existed mainly in the parietal pleura or the chest

* From the Division of Respiratory Disease National Dohoku Hospital, 7 Hanasaki-cho, Asahikawa City, Hokkaido 078 Japan.

wall, adjacent to the lesion of pyothorax, and immunohistochemical examination showed that tumor was malignant lymphoma, diffuse, large B-cell type. Recent studies have shown a close association between EBV infection and pyothorax-associated lymphoma. We have to keep in mind the possible development of malignant lymphoma following tuberculous pyothorax, when we see patients complaining of fever or chest pain with tuberculous pyothorax.

Key words : Malignant lymphoma, Chronic tuberculous pyothorax, Pleura, Artificial pneumothorax

キーワード : 悪性リンパ腫, 慢性結核性膿胸, 胸膜, 人工気胸

はじめに

肺および胸膜原発悪性リンパ腫はまれな疾患である。その中で、肺結核による膿胸、胸膜炎あるいは人工気胸術などの既往を有する患者に悪性リンパ腫が発生することが知られている¹⁾²⁾。今回、われわれは人工気胸およびその後の膿胸の既往をもつ悪性リンパ腫の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：69歳，男性。

主 訴：右側胸部痛。

既往歴：22歳時に肺結核にて右側人工気胸術，63歳には結核性膿胸で約1年の治療歴を有するが詳細は不明である。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1994年6月頃より右側胸部痛が出現したため6月20日に近医を受診し，結核性膿胸の悪化が疑われた。抗結核剤（INH, RFP, EB）の投与を受けたが，

8月上旬より，胸痛の増悪と38°C台の発熱を認めるようになり，1994年8月31日に精査加療目的で当院に紹介され，入院した。

入院時現症：身長167cm，体重67kg，体温37.6°C，呼吸数27/分，脈拍89/分，整，血圧148/80mmHg。胸部では視診上，右側前胸部から側胸部にかけて軽度膨隆があり，同部位の圧痛が認められ，聴診上では右側呼吸音の減弱を認めた。腹部所見に異常はなかった。表在リンパ節は触知しなかった。

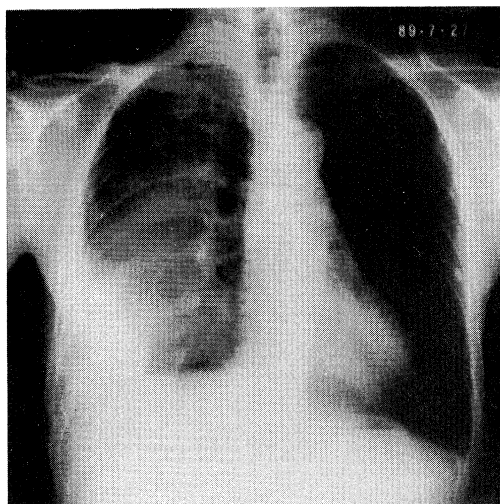
入院時検査所見（Table 1）：入院時検査所見では赤沈値が1時間値120mmと亢進し，CRP 20.22mg/dlと高値を示した。白血球数の増加は認めないが，軽度の左方移動を認めた。生化学的検査ではALPおよびγ-GTPが軽度増加していたが，他に異常を認めなかった。血中電解質ではNaが119mEq/lと低下していた。血液凝固系は正常であった。免疫学的検査（Table 2）ではIgG, IgM, IgAともやや低下していた。血清学的にはATL抗体は陰性，またEBウイルスカプシド抗原EBV IgG 320倍，IgM<10倍，核内抗原EBNA 80倍，

Table 1 Laboratory Findings on Admission I

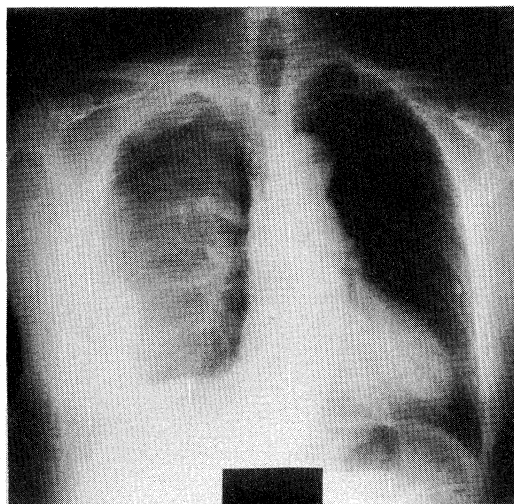
WBC	5000 /mm ³	TP	7.0 g/dl
Neu	75.9 %	Alb	3.8 g/dl
Eo	0.3 %	T-Bil	0.35 mg/dl
Baso	0.2 %	GOT	20 IU/l
Mo	13.4 %	GPT	11 IU/l
Ly	10.2 %	LDH	429 IU/l
RBC	436×10 ⁴ /mm ³	ALP	293 IU/l
Hb	12.1 g/dl	γ-GTP	101 IU/l
Ht	36.4 %	BUN	8.9 mg/dl
Plt	29.3×10 ⁴ /mm ³	Cr	0.47 mg/dl
		Na	119 mEq/l
ESR	120 mm/hr	K	4.4 mEq/l
CRP	20.22 mg/dl	Cl	87 mEq/l

Table 2 Laboratory Findings on Admission II

IgG	1190 mg/dl		
IgA	196 mg/dl		
IgM	100 mg/dl		
M-protein	(-)		
		比重	1.034
		リバルタ	(+)
CEA	2.2 ng/ml	蛋白	5.9 g/dl
SCC	0.3 ng/ml	細胞数	$2.0 \times 10^6 / \text{mm}^3$
CA19-9	0.0 U/ml	LDH	4863 IU/l
NSE	11.28 ng/ml	CEA	2.3 ng/ml
		SCC	0.4 ng/ml
EBV VCA IgG	320 倍	CA19-9	2.5 U/ml
EBV VCA IgM	<10 倍	NSE	77.61 ng/ml
EBV EA-DR IgG	160 倍	ADA	118.5 U/l
EBV EBNA	80 倍		
HTLV-1	<16 倍		



1989. 7. 27 P→A



1994. 9. 1 A→P

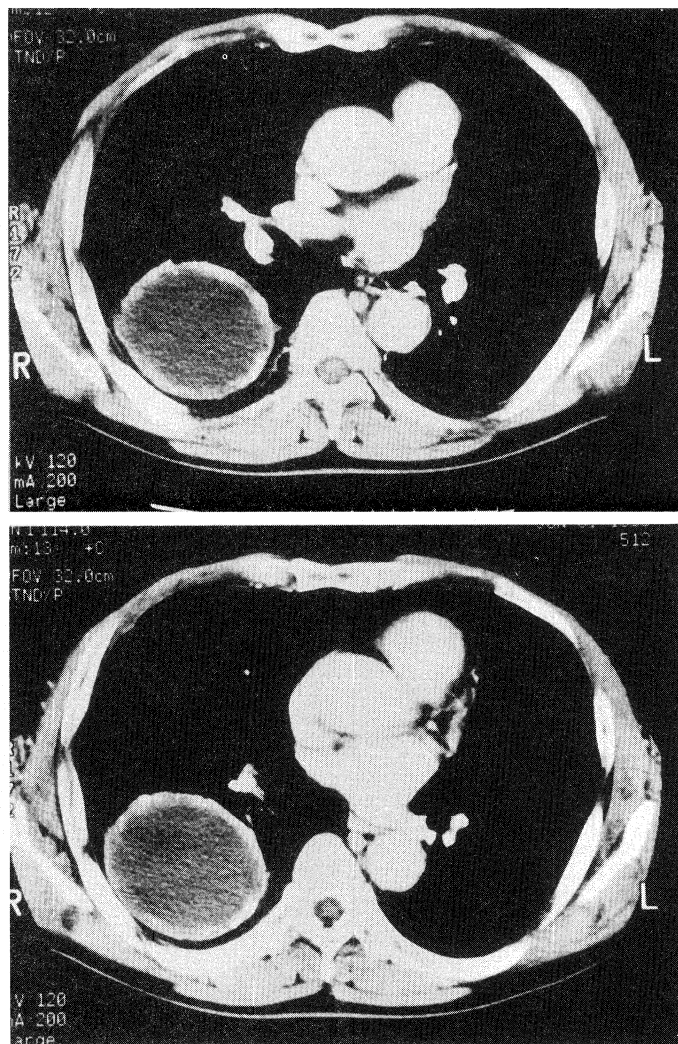
Fig. 1 Chest X-ray films on July 1987 and September 1994. Chest X-ray on 1994 shows a massive shadow in the right lower lung field.

早期抗原 EA-DR IgG 160 倍であった。腫瘍マーカーは NSE のみが 11.28 ng/ml と軽度上昇していた。

胸部画像所見：入院時胸部単純正面像 (Fig. 1 右) では 1989 年 7 月 27 日 (Fig. 1 左) に比較して右胸壁に接する不透明部分が増大し、肺尖部まで及んでいる。心臓は左側へやや偏位していた。右側に胸水の貯留も見られた。胸部 CT 像 (Fig. 2) では、1 年前 (1993 年 6 月 8 日) には最大 $13.5 \text{ cm} \times 7.0 \text{ cm}$ の被包化された膿胸嚢を 20 スライス (20 cm) にわたって認めた。被膜 (5 mm) は石灰化を伴っていた。しかし、腫瘍影は

認めていない。両側肺尖部には胸膜肥厚および石灰化像が認められた。今回入院時 (Fig. 3) には膿胸嚢の外側で比較的 low density で内部構造の均一な腫瘍影 ($9.0 \times 7.0 \text{ cm}$) の出現を認めている。腫瘍は内側では膿胸嚢を圧迫し隣接しているが膿胸嚢の被膜は破壊されず保たれている。外側では肋骨を破壊して、側胸部皮下まで到達していた。縦隔リンパ節の腫大は認められなかった。 ^{67}Ga による腫瘍シンチグラムでは右側胸部の腫瘍に一致して集積像を認めた。

入院後の経過：入院後、短期間に胸痛が増悪し、右側



1993. 6. 8

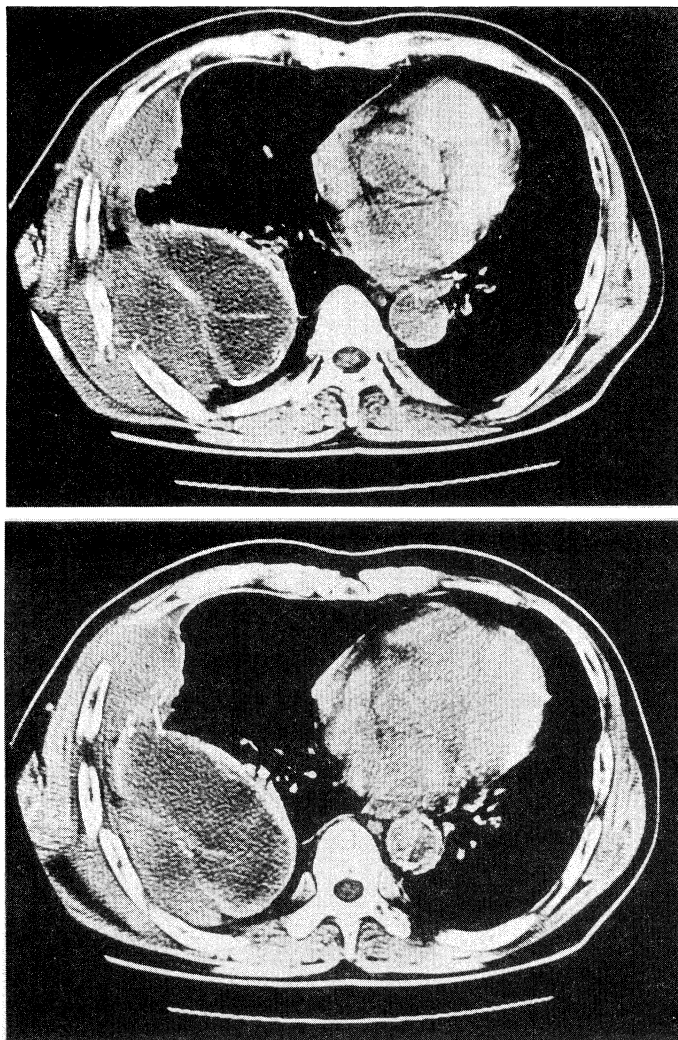
Fig. 2 Chest CT on June 1993 does not show any mass shadows except the finding of pyothorax.

前胸部から側胸部の腫瘍も増大した。また、 38°C 台の発熱が持続した。入院第2病日に胸水穿刺を施行した。胸水は茶褐色の細胞成分に富む浸出液で、LDHが4,863 IU/l, NSEが77.61 ng/mlと高値を示し、また、ADAも118.5 U/Lと高い値を示した。結核菌、悪性細胞および一般細菌は検出できなかった。その後、数回の腫瘍の経皮的組織生検においても確定診断が得られず、入院第14病日に右側肩甲骨下を切開、腫瘍の一部を生検し、悪性リンパ腫の診断を得た。

治療経過：CHOP (Cyclophosphamide 1200 mg, Adriamycin 50 mg, Vincristin 2.5 mg, Predoni-

solone 100 mg) による化学療法を施行した。1クール治療4週間には胸部腫瘍は70%まで縮小した。しかし、全身状態の悪化とともに、肺炎による呼吸不全のため、一時は人工呼吸管理を余儀なくされた。その後、第82病日に播種性血管内凝固症候群で死亡した。

病理解剖所見：腫瘍は黄白色で弾性硬で、壁側胸膜は腫瘍に置き換えられていた。胸壁側に存在する腫瘍は膿胸嚢に接し、膿胸嚢を圧迫していた。腫瘍と膿胸嚢の関係では一部膿胸嚢との剥離が困難であったが、剥離可能であり、膿胸嚢の被膜も保たれていた。外側は肋骨を越え前胸壁の皮下に達し、内側は一部臓側胸膜に及び肺内



1994. 9. 1

Fig. 3 Chest CT on admission shows mass shadows and invasions into the adjacent chest wall and ribs.

にも浸潤していた。腫瘍は壁側胸膜を伝わり、右鎖骨上にまで及んでいた。これら腫瘍の存在部位と進展様式は腫瘍が膿胸嚢に隣接した壁側胸膜あるいは胸壁組織より発生したことを推測させた。肺内および縦隔リンパ節に病変はなく、また、他の臓器にも腫瘍の原発巣となる病変を認めなかった。

組織学的所見 (Fig. 4) : 胸壁側には横紋筋組織への腫瘍の浸潤が認められている。強拡大では、腫瘍細胞の細胞質は胞体に乏しく、大型の核と明瞭な核小体を持つ。

免疫組織学的所見 : LCA (リンパ球共通抗原), L-26 (B細胞抗原), UCHL-1 (T細胞抗原) を用いて免

疫染色を行い、LCA と L-26 で陽性所見を得た。また遺伝子解析ではB細胞性悪性腫瘍を表す IgJH の再構成を認めたが、T細胞性悪性腫瘍を表す TCR の再構成は認めなかった。

以上より non-Hodgkin, diffuse, large cell type のB細胞性悪性リンパ腫と確認された。

考 案

結核性膿胸後に発生する悪性リンパ腫は、節外リンパ節の5%、非ホジキンリンパ腫の1.5%を占めているとの報告がある³⁾。現在までの報告は日本国内からのもの

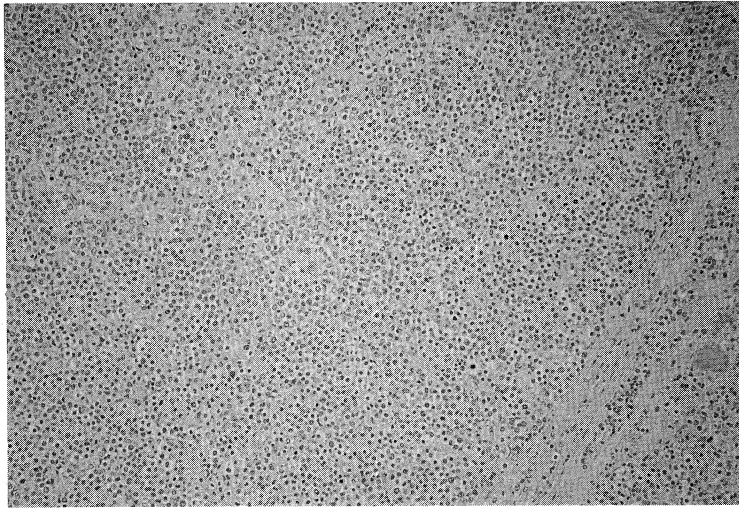


Fig. 4 Autopsy specimen of the chest wall tumor. Histological pictures (H-E stain×40) reveal diffuse large cell lymphoma.

がほとんどで、1970年代以降次々報告されるようになり⁴⁾⁵⁾、膿胸関連胸膜リンパ腫として概念が確立されつつある⁶⁾⁷⁾。

慢性結核性膿胸から悪性リンパ腫の発生機序として、慢性甲状腺炎やシェーグレン症候群における悪性リンパ腫の発生にみられるように慢性炎症との関わりが示唆されていたが、その詳細は不明であった。Iuchiら²⁾は、膿胸に併発したリンパ腫において人工気胸術の既往が81%、結核性胸膜炎の既往が16%に見られたとしており、とくに人工気胸術との関連を重視している。一方、Fukayamaら⁸⁾およびSasajimaら⁹⁾は、免疫組織学的、分子生物学的検索を行い、膿胸関連胸膜リンパ腫全例にEBVが関わっていることを明らかにした。

本例では、局所のEBV感染については検討し得なかったが、血清学的にEBVに対する抗体価が高くEBVの感染の既往が考えられた。しかし、全身的なEBV感染リンパ球の増加は他の原因による慢性膿胸患者、あるいは肺疾患のない患者でも検出される。したがって、全身的なEBV感染は本症を疑う必要条件であっても十分条件ではない。

最近、Fukayamaら⁸⁾は発生機序について以下のごとく推論している。EBV感染B細胞が慢性膿胸患者のsubclinicalな免疫不全を背景に増加、膿胸腔内で腫瘍化・増殖をする。また、慢性膿胸に伴う慢性炎症による豊富なサイトカインの関与や、肥厚した胸膜が免疫系の攻撃を防御してしまう可能性を指摘している。さらに、深山⁷⁾は、臨床的にリンパ腫のない慢性膿胸患者の膿胸腔内除去物の検討から、EBV感染細胞が増殖を始める

のは膿胸腔内であると結論している。つまり、局所的な因子としての膿胸腔の存在が膿胸関連胸膜リンパ腫の発生に関わっていることを意味する。

本症例での剖検所見における腫瘍の存在部位と進展様式を見る限り、発生部位は膿胸嚢の外側で壁側胸膜あるいは胸壁組織からと考えるのが妥当と思われる。つまり、慢性結核性膿胸における炎症の存在部位の近傍から発生したことになる。本症例の1年前の胸部CT像と入院時のCT像では膿胸部位に関しては変化を認めなかったが、慢性膿胸が活動性であったかの判定はできなかった。潜在的に活動性の慢性膿胸が存在し、リンパ腫の発生に関わっていたかもしれない。

病理組織学的には、大細胞性ないしは免疫芽球性のものがほとんどである。リンパ球の表面マーカーではIuchiら²⁾は37例中32例はB cell type、4例は判定不能そして1例のT cell typeを認めている。過去の報告の多くはB cell由来のものが圧倒的に多いが²⁾⁴⁾⁵⁾、EBV感染B細胞が起源だとすれば膿胸関連胸膜リンパ腫にB細胞由来のものが多くことも説明がつく。しかし、T細胞性悪性リンパ腫の報告も見られるが、一方でT細胞にEBVが感染しうることも報告されており興味深い¹⁰⁾。

Iuchiら²⁾の統計によれば本疾患の平均余命は8カ月である。腫瘍の進展が速く、多くの患者が呼吸機能障害や結核性病変を伴うことから外科的治療が困難なことが多い。本症例も1年前のCTでは腫瘍は存在しないが、症状の出現から腫瘍の進展が極めて速く、外科的治療および放射線治療ができず、治療の選択として化学療法を

行ったが、十分な効果は得られなかった。

結 語

結核性膿胸後に発症した胸壁原発の悪性リンパ腫の1例について報告した。

膿胸関連胸膜リンパ腫は早期診断が必須となる。しかし、結核性膿胸がすでに存在しているため、胸部X線写真では新たなリンパ腫の発生を早期に診断することは困難である。慢性結核性膿胸例では本症の発生を念頭において、胸痛や胸部X-Pの変化があれば積極的検査が必要である。また、EBV関連リンパ腫を予測あるいは早期診断するための検査法の確立と特異的治療法の確立が急がれる。今後、膿胸後悪性リンパ腫とEBV感染の関連についてさらにデータの集積が必要であると思われる。

文 献

- 1) Iuchi K, Ichiyama A, Akashi A, et al. : Non-Hodgkin's lymphoma of the pleural cavity developing from long-standing pyothorax. *Cancer*. 1987 ; 60 : 1771-1775.
- 2) Iuchi K, Aozasa K, Yamamoto S, et al. : Non-Hodgkin's lymphoma of the pleural cavity developing from long-standing pyothorax. Summary of clinical and pathological findings in thirty-seven cases. *Jan J Clin Oncol*. 1989 ; 19 : 249-257.
- 3) Ibuka T, Fukayama M, Hayashi Y, et al. : Pyothorax-associated pleural lymphoma. A case evolving from T-cell-rich lymphoid infiltration to overt B-cell lymphomas in association with Epstein-Barr virus. *Cancer* 1994 ; 73 : 738-744.
- 4) 塩原順四郎, 初鹿野浩, 塩沢正俊 : 陳旧性穿孔性結核性膿胸と共存した原発性細網肉腫の1例. *日胸*. 1970 ; 29 : 115-123.
- 5) 藤吉康明, 加治木章, 堀内雅彦, 他 : 結核性慢性膿胸の後, 胸壁に発生したB細胞性非ホジキンリンパ腫の1例. *呼吸*. 1995 ; 14 : 443-446.
- 6) 笹島ゆう子, 森 茂郎 : 膿胸後リンパ腫. *最新医学*. 1994 ; 49 : 1962-1965.
- 7) 深山正久 : Epstein-Barr Virus と膿胸関連胸膜リンパ腫. *日胸*. 1995 ; 54 : 9-18.
- 8) Fukayama M, Ikuba T, Hayashi Y, et al. : Epstein-Barr virus in pyothorax-associated pleural lymphoma. *Am J Pathol*. 1993 ; 143 : 1044-1049.
- 9) Sasajima Y, Yamabe H, Kobayashi Y, et al. : High expression of the Epstein-Barr virus latent protein EB nuclear antigen-2 on pyothorax-associated lymphomas. *Am J Pathol*. 1993 ; 143 : 1280-1285.
- 10) Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Zhou X, et al. : The association of Epstein-Barr virus with T-cell lymphoproliferations and Hodgkin's disease : two new developments in the EBV field. *Adv. Cancer Res*. 1993 ; 62 : 179-239.