

結核性膿胸壁に合併した悪性リンパ腫の1例

谷口 夏子 福岡 篤彦 天野 逸人 岡村 英生
 竹中 英昭 森井 武志 岡本 行功 吉川 雅則
 古西 満 塚口 勝彦 濱田 薫 米田 尚弘
 成田 亘啓

要旨：われわれは膿胸関連リンパ腫の症例を経験したので報告する。患者は67歳男性で左側胸部腫脹と疼痛で受診した。既往としては6歳時に肺結核、24歳時に結核性胸膜炎に罹患していた。生検標本の組織学的検査の結果、悪性リンパ腫びまん性大細胞B細胞型と診断した。THP-COP (THP, CY, VCR, PSL) による化学療法を施行し徐々に胸痛と腫脹は改善し、現在維持療法継続中である。また、分子生物学的見地から膿胸壁のEBウイルス感染を証明した。悪性リンパ腫を併発した結核性慢性膿胸症例の全例にEBウイルスの感染が証明されたとの報告があり、EBウイルス陽性の結核性膿胸の患者ではより注意深く検査を進める必要がある。

キーワード：慢性膿胸、結核性胸膜炎、悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、EBウイルス

はじめに

結核性胸膜炎や人工気胸術後数十年経た慢性膿胸に悪性リンパ腫（非ホジキンびまん性大細胞B細胞型）を発症することがあり、近年膿胸関連リンパ腫という1つの概念として確立している。今回われわれは結核性胸膜炎発病後43年目に膿胸関連リンパ腫を発症した1例を経験し、最近注目されているEpstein-Barr (EB) ウイルスとの関連も検討したので報告する。

症 例

患 者：67歳、男性。

主 訴：左側胸部腫脹、疼痛。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：6歳時、肺結核。24歳時、結核性胸膜炎。

現病歴：平成11年9月左側胸部に鈍痛を伴う長径2 cmの腫瘤を認め他院で精査したが、診断に至らなかった。腫瘤は徐々に増大、胸水貯留も認め穿刺胸水はADAが63.4 U/lと高値で、結核性膿胸を強く疑われ、平成12年2月1日当院心臓呼吸器外科紹介、受診した。

入院後の経皮胸壁腫瘤生検で悪性リンパ腫 (diffuse large B-cell type) と診断、当科に転科した。

入院時現症：身長159 cm、体重68 kg、%IBW 121%。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸認めず、表在リンパ節は触知しなかった。胸部では視診上左側胸部に発赤、疼痛を伴う径12 cmの弾性硬な胸壁に固定された腫瘤を認めた。心音は清で、心雑音は聴取されなかった。呼吸音では副雑音は聴取しないが、左下肺後面呼吸音は減弱していた。腹部は膨隆、軟で肝、脾、腎は触知しなかった。神経系に異常は認めなかった。

入院時検査所見 (Table)：生化学検査ではLDH 1329 IU/lと高値でアイソザイムではLDH 2とLDH 3が優位で、ALP 375 IU/l、CRP 5.6 mg/dlと上昇していた。喀痰検査では結核菌、非定型抗酸菌は陰性であった。可溶性IL-2 レセプターは5340 U/mlと高値を示していた。EBウイルス抗体検査では抗VCA IgG抗体が640倍と高値であった。

入院時胸部X線所見 (Fig. 1)：左胸膜の石灰化を伴う肥厚と連続する胸郭外胸壁に12 cmの腫瘤を認めた。

入院時胸部CT所見 (Fig. 2)：左胸壁に第5～7肋骨の

Table Laboratory examination on admission

Hematology		GPT	15 IU/l	ABG analysis	(room air)
WBC	8500 / μ l	LDH	1329 IU/l	pH	7.376
Neu	62.6 %	ChE	387 mg/dl	PaCO ₂	47.5 mmHg
Eos	6.2 %	T-ch	171 mg/dl	PaO ₂	70.3 mmHg
Bas	0.5 %	Glu	80 mg/dl	IL-2receptor	5340 U/ml
Lym	24.5 %	BUN	18 mg/dl	EBVantibody	
Mon	6.2 %	CRE	0.8 mg/dl	AntiEBNA Antibody	$\times 10$
RBC	445×10^4 / μ l	T-bil	0.5 mg/dl	AntiEA-DR IgG	$< \times 10$
Hb	14.0 g/dl	ALP	375 IU/l	AntiEA-DR IgA	$< \times 10$
Ht	40.8 %	LDH isozyme		AntiVCA IgM	$< \times 10$
Plt	24.6×10^4 / μ l	LDH 1	7.6 %	AntiVCA IgG	$\times 640$
Serology		LDH 2	39.8 %	AntiVCA IgA	$< \times 10$
CRP	5.6 mg/dl	LDH 3	37.6 %	Sputum examination	
Biochemistry		LDH 4	11.9 %	<i>M. tuberculosis</i>	—
TP	7.2 g/dl	LDH 5	3.0 %	Atypical mycobacterium	—
GOT	22 IU/l				

ABG analysis: arterial blood gas analysis

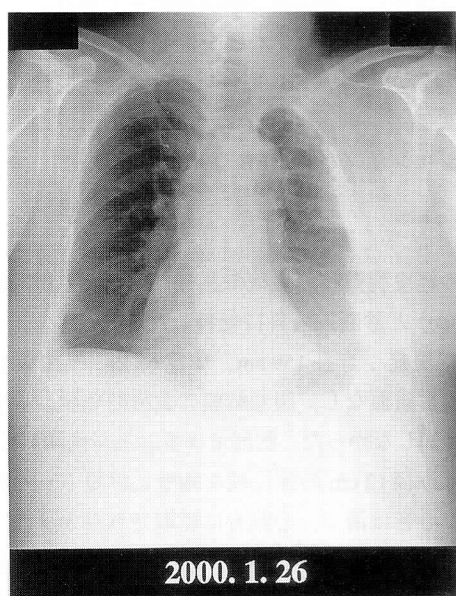
M. tuberculosis: *Mycobacterium tuberculosis*

Fig. 1 Chest X-ray film on admission
Chest X-ray film showed left pleural thickening with calcification and extra-growing mass.

破壊を伴う径12×12×8 cmの軟部腫瘍がみられ、造影後は辺縁に不均一な濃染を認めた。また左胸膜の石灰化と胸水貯留も認めた。

腫瘍部の組織所見：大型の lymphoid cell のびまん性増生を認め、核異型、分裂像が目立ち (Fig. 3), 免疫検査では LCA 陽性、B-cell マーカーが陽性であり Malignant lymphoma diffuse large B-cell type と診断した。

潜在 EB Virus (EBV) 関連遺伝子検査 (Fig. 4) : in situ hybridization で大半の腫瘍核に低分子 RNA の EBV-encoded small RNA 1 (EBER 1) が発現し、免疫組織染色では latent membrane protein 1 (LMP-1) 陽性、EBV-encod-

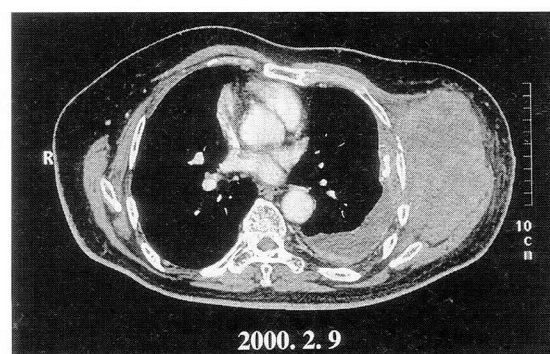


Fig. 2 Chest CT on admission
Chest CT on admission showed chronic pyothorax and extra-growing mass.

ed nuclear antigen 2 (EBNA 2) 陽性と EB ウイルスの持続感染が認められた。

入院後経過 (Fig. 5) : 左側胸部痛に徐放性硫酸モルヒネ 20 mg を投与し、同時に他臓器への浸潤の有無を確認するため全身検索を行ったが、原発巣以外に病変は認めなかった。悪性リンパ腫に3月8日より THP-COP 療法を80%規準量 (塩酸ピラルビシン 70 mg, シクロホスファミド 1000 mg, 硫酸ピンクリスチン 2 mg, プレドニゾロン 60 mg) で3クール、60%規準量を1クールの合計4クールを施行し、同時に G-CSF 製剤を併用した。施行後徐々に腫瘍は縮小し、同時に疼痛も軽減し徐放性硫酸モルヒネの内服は終了可能となった。5月8日の胸部CTでは腫瘍は10×5×5 cm と縮小し、腫瘍の辺縁部のみ増強され、中心部は低濃度を呈し壊死性変化を認めた。また、入院時の可溶性 IL-2 レセプターが 5340 U/ml であったが化学療法後の5月12日には 732 U/ml にまで減

少した。自覚症状、全身状態が改善したため5月31日退院、外来でTHP-COP療法50%規準量で維持療法中である。

考 察

今回われわれは43年前に結核性胸膜炎に罹患後慢性膿胸となり膿胸壁から悪性リンパ腫を発症した67歳男性の1症例を経験した。

結核性胸膜炎や肺結核に対する人工気胸術後の慢性膿胸に合併する胸膜リンパ腫の報告は1970年の塩原ら¹⁾の報告が本邦では最初である。1994年に大澤ら²⁾は慢性膿胸に発症するリンパ腫37例を集計、年齢は46歳から81歳(平均63歳)、男女差はなく、既往歴は81%に肺結核、6%に結核性胸膜炎があり、59%に人工気胸術が施行さ

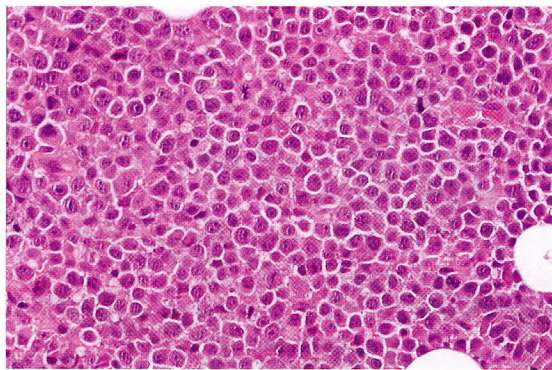


Fig. 3 Malignant lymphoma with hematoxylin-eosin stain $\times 100$. Histological findings revealed large cell lymphoma.

れている。その後慢性膿胸に移行し、22～55年(平均33年)を経て膿胸壁に発症したリンパ腫が診断されているとしている。case control study²⁾で人工気胸術がもっとも強い危険因子であり、人工気胸術で慢性炎症が持続し悪性リンパ腫の発症の準備状況を構成している可能性が示唆されたとしている。本例は人工気胸術の経験はないが、結核性胸膜炎発病から43年後にリンパ腫を発症し慢性膿胸で炎症の持続が、リンパ腫発症の要因となっている可能性がある。

胸膜リンパ腫診断時の症状の主なものは胸部、背部、肩の痛み、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸壁腫瘍、食思不振であるが、慢性結核性膿胸と比べて本疾患の特徴的なものは胸痛である²⁾。本例でも胸壁腫瘍と疼痛とが出現して診断されており、慢性膿胸患者に疼痛が出現した場合、本疾患も念頭におき精査を行うべきと考えられる。また、病理学的に沢田ら⁴⁾は調査した症例の中で非ホジキンびまん性大細胞型または免疫芽球型が多いとしている(22/34)。その表面マーカーで大部分がB細胞型(20/23)、T細胞型は3例のみであった。本症例もB細胞型である。

基本的治療は外科療法後に化学療法、放射線療法、両者の併用などが行われているが、患者は高齢者が多く、膿胸があり残存肺機能低下などのためRiskを伴い十分な治療を行えない症例もあることが指摘されている⁴⁾。一方、本疾患の組織型はびまん性大細胞型または免疫芽球型が大部分なのでアドリマイシンを含む強力な多剤併用化学療法が有効な可能性が高い。それに加え本症例では化学療法にG-CSF製剤を併用して、骨髄抑制の程度、期間を軽減し重篤な副作用を合併せずに治療ができた。辻ら⁵⁾も高齢、全身状態不良などの危険因子のある

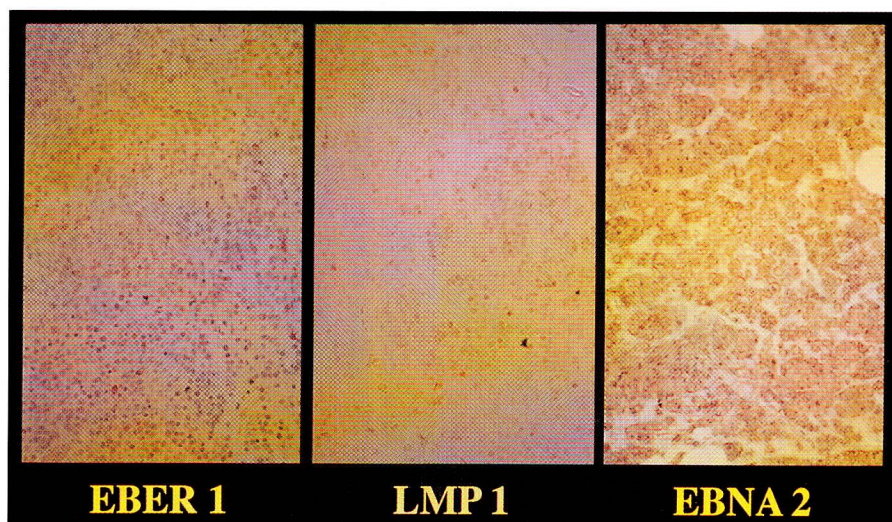


Fig. 4 EBV associated gene examination
EB virus related gene examination revealed positive. EBV encoded small RNA 1 (EBER 1) expression.

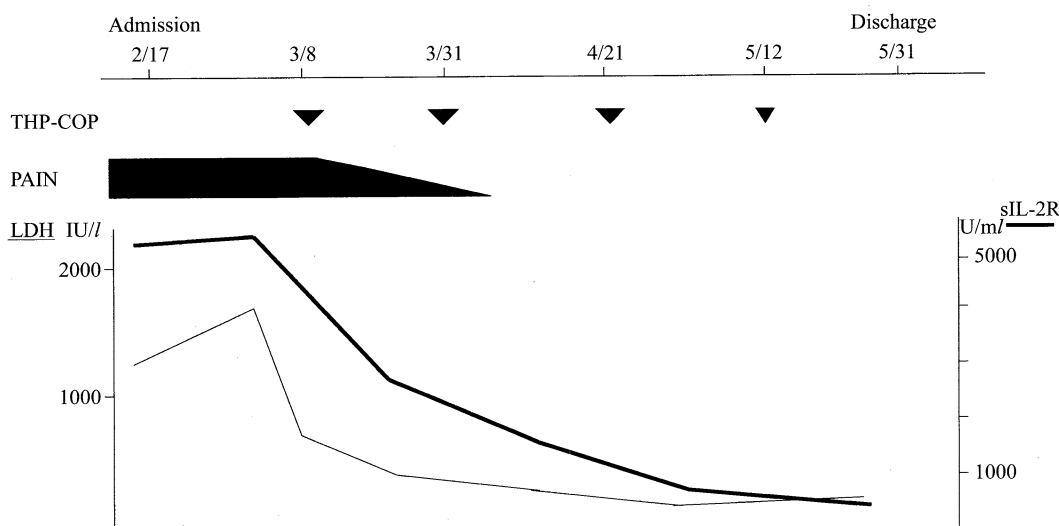


Fig. 5 Clinical course

THP-COP therapy include pirarubicin hydrochloride, cyclophosphamide, vincristine sulfate and prednisolone.

症例に対しては積極的に G-CSF 製剤を併用することが予後の改善につながるとしている。

予後に関する報告としては、吉富ら⁶⁾の報告では2年生存率31.4%, 中間生存期間8カ月と不良でその原因として、患者が高齢で慢性膿胸により肺機能が低下していること、局所浸潤性が強く胸壁、縦隔、大血管へ浸潤しやすいこと、膿胸の合併により化学療法に限界があることなどが挙げられている。

最近の発生機序の知見に EB ウイルスと胸膜リンパ腫との関連を示唆する報告³⁾がある。青笹³⁾らは胸膜リンパ腫の全例に EB ウイルスゲノム陽性を証明したが慢性膿胸のみの病変では陰性であったと報告し胸膜リンパ腫発症に EB ウイルスの関与が考えられるとしている。一般に EB ウイルスの腫瘍原性はヒト B リンパ球へ EB ウイルスを感染させたときに最も明瞭に示される。B リンパ球は通常 *in vitro* では数回の分裂で死滅するが、EB ウイルス感染で無限の増殖能を獲得する(トランスフォーム細胞)といわれている。以上の事実などから慢性結核性膿胸などの慢性炎症に EB ウイルスの感染が伴うとリンパ腫発症の可能性のあることが指摘されている。深山ら⁷⁾は148例の節外性リンパ腫で EB ウイルスの存在を *in situ hybridization* 法と Southern blot 法を用いて検討し、鼻腔リンパ腫と膿胸壁とに EB ウイルスが集中していることを示している。本症例でも VCA-IgG 抗体が640倍、抗 EBNA が10倍と高値、免疫染色で LMP-1 陽性、EBNA 2 陽性であったので EB ウイルス持続感染状態であったことが証明されている。

以上から、EB ウイルスの持続感染が胸膜リンパ腫発

症の危険因子である可能性が示唆される。結核性慢性膿胸患者には胸膜 EB ウイルスを検索することにより、胸膜リンパ腫の high risk group を設定でき、胸痛等が出現した場合、積極的に胸膜リンパ腫を疑い早期発見に結びつくと考えられる。

本症例の要旨は第86回日本結核病学会近畿地方会(2000年、京都)にて発表した。*in situ hybridization* と免疫組織染色とは東京大学医科学研究所の癌・細胞増殖大部門、森茂郎先生の御協力によることを併記し深謝致します。

文 献

- 1) 塩原順四郎, 初鹿野浩, 塩沢正俊, 他: 陳旧性穿孔性結核性膿胸と共存した原発性肺細網肉腫の1例. 日胸. 1970; 29: 115-123.
- 2) 大澤政彦, 青笹克之: 慢性結核性膿胸を基盤として発症する胸膜リンパ腫. 病理と臨床. 1994; 12: 205-208.
- 3) 青笹克之, 井内敬二: 慢性膿胸患者に発症した胸膜リンパ腫について. 日胸. 1990; 49: 722-727.
- 4) 沢田海彦: 膿胸に伴う悪性リンパ腫. 日本内科学会雑誌. 1994; 83: 87-89.
- 5) 辻 和江, 佐野文明, 国香則文, 他: 陳旧性結核性膿胸壁に発症した非ホジキンリンパ腫の1例. 聖マリアンナ医科大学雑誌. 1994; 22: 185-190.
- 6) 吉富 淳, 千田金吾, 須田隆文, 他: 胸壁開窓術後に化学療法を施行した膿胸関連リンパ腫の一例. 日呼吸会誌. 1999; 37: 619-622.
- 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.

Case Report

A CASE OF PLEURAL MALIGNANT LYMPHOMA ASSOCIATED
WITH CHRONIC TUBERCULOUS PYOTHORAX

Natsuko TANIGUCHI, Atsuhiko FUKUOKA, Itsuto AMANO, Hideo OKAMURA,
Hideaki TAKENAKA, Takeshi MORII, Yukinori OKAMOTO, Masanori YOSHIKAWA,
Mitsuru KONISHI, Katsuhiko TSUKAGUCHI, Kaoru HAMADA, Takahiro YONEDA,
and Nobuhiro NARITA

Abstract We report a case of pleural malignant lymphoma associated with chronic tuberculous pyothorax. A 67-year-old male was hospitalized because of left lateral chest swelling and pain. He had suffered from pulmonary tuberculosis at the age of six and tuberculous pleurisy at the age of 24.

We made a histologic diagnosis of malignant lymphoma diffuse large B-cell type. He was medicated THP-COP (THP, CY, VCR, PSL) therapy and his chest pain and swelling has improved gradually.

From the view point of molecular biology, we detected Epstein-Barr virus (EBV) infection in the pyothorax wall.

In conclusion, we should be more careful about medical examination in patients with EBV positive tuberculous pyo-

thorax considering the complication of malignant lymphoma.

Key words: Chronic pyothorax, Tuberculous pleuritis, Malignant lymphoma, Non-Hodgkin's lymphoma, Epstein-Barr virus

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Correspondence to : Natsuko Taniguchi, Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, 840 Shijocho, Kashihara-shi, Nara 634-8522 Japan. (E-mail: afukuoka@nmu-gw.naramed-u.ac.jp)