

血清および胸水中のNSEが高値であったEBウイルス陽性膿胸関連悪性リンパ腫の1例

橋詰 寿律 藤本 博行

要旨：症例は72歳，男性。左背部痛を主訴に来院。胸部X線写真上，左胸部に石灰化を伴った慢性膿胸の壁がみられ，胸部CTでは，その慢性膿胸壁に連続しかつ胸壁に浸潤したと考えられる小児手拳大の腫瘤陰影が認められた。またGaシンチ検査で腫瘤に一致した異常集積像が認められた。血清および胸水中のNSEが高値であった。経皮針生検では，悪性腫瘍と診断された。以上より膿胸関連悪性リンパ腫を疑い，摘出術を行い摘出病理標本で膿胸関連悪性リンパ腫と診断された。術後化学療法および放射線療法を行った。本疾患は比較的多く見られる疾患でありその診断も困難とされているが，慢性膿胸の存在と血清中および胸水中のNSEおよびLDHが高値であったことが本疾患を疑う根拠となった。また血清中のNSEおよびLDHが腫瘍の摘出とともに正常化し，腫瘍が再発すると再上昇した。結核性慢性膿胸の患者では本疾患を常に念頭におき，血清中のNSEおよびLDHが高値の際には積極的に本疾患を疑い検査を進める必要があると考えられた。

キーワード：膿胸関連リンパ腫，結核性慢性膿胸，悪性リンパ腫，NSE，EBウイルス

はじめに

膿胸関連悪性リンパ腫(Pyothorax-associated lymphoma: PAL)は，結核性胸膜炎や肺結核の治療としての人工気胸術後の慢性膿胸壁に発生する悪性リンパ腫であり，まれな疾患である。今回われわれは人工気胸術後47年目に発生し，血清中のNSEおよびLDHが高値で胸水中のNSEが高値であったことがその診断を行うのに有用であった膿胸関連悪性リンパ腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：72歳，男性。

主 訴：左胸背部痛。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：25歳時に肺結核のため人工気胸術施行。

現病歴：2000年7月頃より左胸背部痛が出現し，同年12月に背部腫瘤に気づき近医受診。

2001年1月16日当院に精査加療目的で紹介され入院

となった。

入院時現症：身長165.8 cm，体重50.4 kg，眼瞼結膜に貧血を認めず，眼球結膜に黄疸を認めなかった。表在リンパ節を触知しなかったが，左背部に疼痛および同部位に小児手拳大のなだらかな皮膚の膨隆を認めた。

入院時検査所見 (Table)：末梢血検査では異常はみられなかったが，生化学検査でLDHが712 IU/lと高値を示し，腫瘍マーカーではNSEが84 ng/mlと高値であった。

入院時胸部X線写真 (Fig. 1)：左胸部に胸膜の肥厚を認め石灰化した膿胸壁をもった慢性膿胸の像がみられた。

入院時胸部CT写真 (Fig. 2)：石灰化した膿胸壁から連続した小児手拳大の腫瘤陰影が左胸壁にみられた。

入院時ガリウムシンチ検査 (Fig. 3)：CT写真でみられた腫瘤影と一致して異常集積像がみられた。

胸腔穿刺により得られた胸水では (Table) NSEが130 ng/mlと高値を示し，LDHは7155 IU/lと高値であった。

腫瘤の経皮針生検では確定診断には至らなかったが悪

Table Laboratory findings on admission

Hematology		Tumor markers	
WBC	7460 /mm ³	CEA	1.0 ng/ml
RBC	507 ×10 ⁴ /mm ³	SCC	0.9 ng/ml
Hb	15.5 g/dl	NSE	84 ng/ml
Plt	21.5 ×10 ⁴ /mm ³		
Biochemistry		EBV antibody	
TP	7.5 g/dl	EBV-VCA IgG	×320
Alb	4.1 g/dl	EBV-VCA IgA	×20
LDH	712 IU/l	EBV-VCA IgM	<×10
GOT	18 IU/l	EBV-EBNA Ab	×80
GPT	24 IU/l	Pleural effusion	
BUN	12.5 mg/dl	CEA	1.1 ng/ml
CRE	0.8 mg/dl	SCC	0.6 ng/ml
Na	141 mEq/l	NSE	130 ng/ml
K	4.7 mEq/l	LDH	7155 IU/l

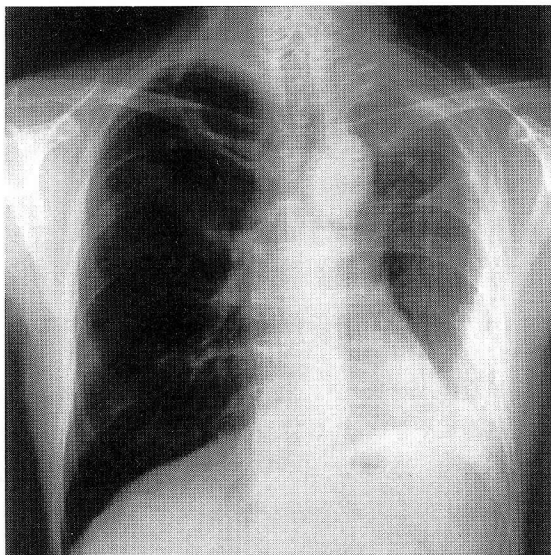


Fig. 1 Chest X-ray film on admission
Chest X-ray film showed left pleural thickening with calcification.

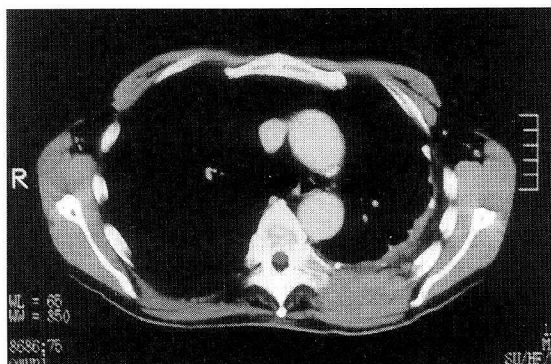


Fig. 2 Chest CT on admission
Chest CT on admission showed the tumor developing from the thickened chronic pyothorax wall.

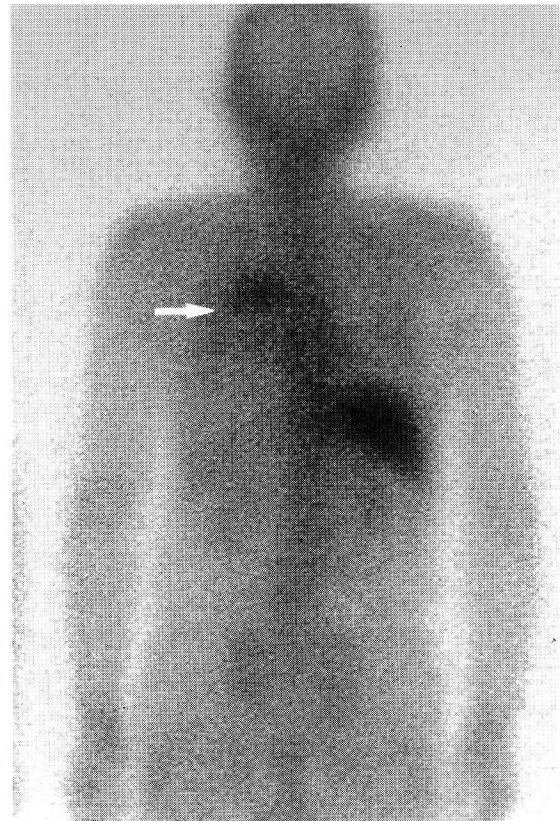


Fig. 3 Gallium scintigram viewed from backside
Gallium scintigram showed focal uptake at the tumor (arrow).

性腫瘍との診断を得た。

入院後経過 (Fig. 4)：以上の検査結果および臨床経過より膿胸関連悪性リンパ腫を疑い、2001年2月20日手術を行った。

手術は左後側方切開に肋骨弓下切開を加え、第4、5、6、7肋骨を含めた胸壁を腫瘍と膿胸嚢を共に一塊として摘出し肺剥皮術を施行した。手術時間は7時間14分で、出血量は2045 mlであった。

切除標本：腫瘍の大きさは7.2×7.0×3.0 cmで第4、5、6、7肋骨へも浸潤していた。

病理組織：HE染色 (Fig. 5) では大型で不整形かつ異型性の強い核および明瞭な核小体をもった細胞がびまん性にみられ、免疫組織化学染色ではLCAおよびCD 79aで陽性であり、NSE染色でも陽性像が得られた。in situ hybridization法を用いて検討したところ、腫瘍細胞の核内にEBER-1 (encoded small RNAs) の発現が確認された (Fig. 6)。切除断端には腫瘍細胞はみられなかった。

以上より本疾患をnon-Hodgkin's lymphoma diffuse large cell, B-cell typeと診断した。

術後CHOP療法 (Cyclophosphamide, Pirarubisin, Vincristine, PSL) を3コース施行し、血清NSEおよび

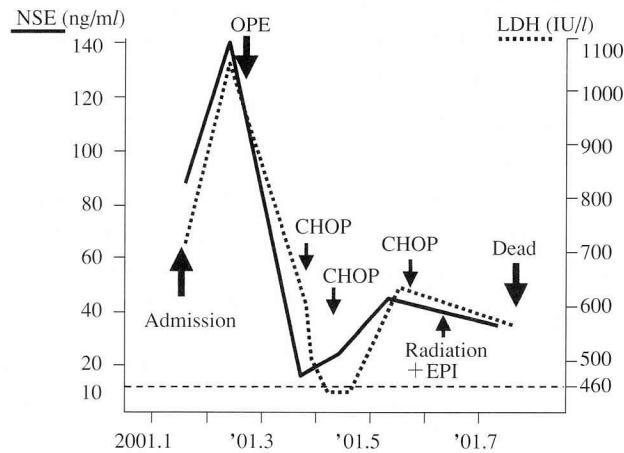


Fig. 4 Clinical course

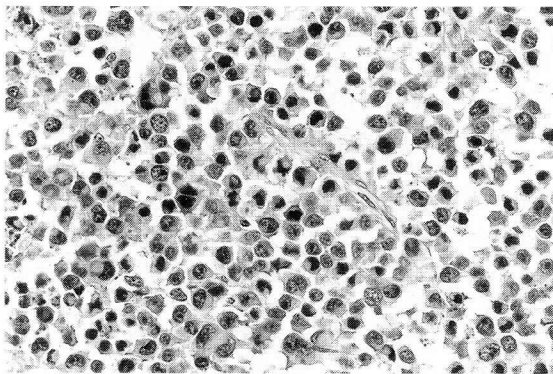


Fig. 5 Histological picture of the tumor <H.E.; X200> Histological findings revealed large cell lymphoma.

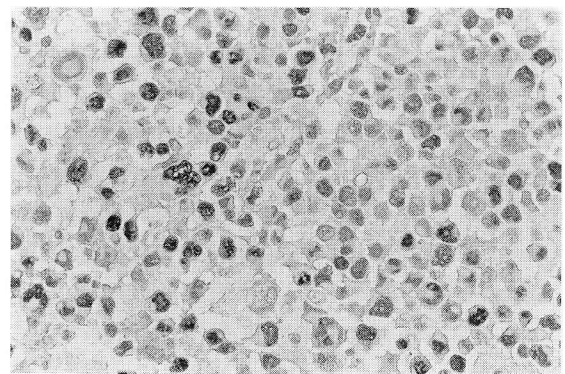


Fig. 6 Epstein-Barr virus positive lymphoma cells EB virus detected in the lymphoma cells by in situ hybridization.

LDHは正常化したがる、2001年5月頃よりNSEおよびLDHがともに再上昇し、両側肺および胸椎への再発転移が確認されたため、さらにEPI療法 (Etoposide, Carboplatin, Ifosfamide) および胸壁に対して放射線療法 (total 37 Gy) を行ったが、再発転移により2001年7月25日、術後5カ月で永眠した。

考 察

膿胸関連リンパ腫 (Pyothorax-associated lymphoma: PAL) とは結核性胸膜炎や人工気胸術後の慢性膿胸壁に発生する悪性リンパ腫である。本疾患はまれではあるが日本人に多く、欧米人には少ないとされている¹⁾。

その発生原因について1993年Fukayamaら²⁾、およびSasajimaら³⁾がEpstein-Barr virus (EBV) と本疾患との関連を報告した。西欧においても12例の本疾患のうち解析できた11例全例でEBVが腫瘍細胞内に確認されたと報告されている⁴⁾。2001年に青笹¹⁾は慢性炎症と本疾患の発生について詳細に検討し、肺結核の治療として施行

された人工気胸術に際しての繰り返すX線写真撮影がp53遺伝子の変異を惹起し、PAL細胞がEBVに感染することにより宿主のcytotoxic T-lymphocyte (CTL) による免疫監視から逸脱し、さらに慢性炎症巣から分泌されるサイトカインIL-6がPAL細胞の腫瘍促進に関与していることが示唆されたと報告している。

本疾患の既往には慢性膿胸が基礎にあることもあり早期診断は必ずしも容易ではない。症状は胸背部痛 (57%)、発熱 (43%)、胸壁の膨隆 (40%)、湿性咳嗽、血痰および呼吸困難などの呼吸器症状 (24%) など多様である⁵⁾。画像検査ではCTスキャンで腫瘍陰影を確認することと、Gaシンチグラフィが有用である⁶⁾⁷⁾。さらに血清および胸水中のNSE (neuron specific enolase) の値が診断に際して有用であると思われる⁸⁾。本症例においても47年前に人工気胸術を施行された慢性膿胸を基礎にもち、胸痛を主訴に来院した。さらにCTスキャンで背部に慢性膿胸壁に連続した腫瘍陰影を確認し、Gaシンチで同部位に一致して異常集積像を認めたことより、PALを強く

疑った。さらに血清のNSEが84 ng/ml、胸水のNSEが130 ng/mlと高値であったこと、生検で悪性腫瘍との診断を得たことより、PALを強く疑い手術を施行し、切除病理標本で確定診断が得られた。また術前に高値であった血清中のNSEおよびLDHはともに腫瘍摘出後は正常化し腫瘍の再発とともに再上昇した。腫瘍の増殖と血清NSEとLDHの変動はよく相関した。NSEは神経細胞に含有される酵素であり、肺小細胞癌や神経芽細胞腫など神経内分泌系腫瘍で上昇することが知られているが、正常組織では中枢神経組織の他、赤血球、リンパ球、血小板などの血液細胞にも存在している。本疾患での血清および胸水中のNSEの上昇は、リンパ球が異常増殖し、腫瘍細胞の旺盛なturn overによりリンパ球由来のNSEが血清および胸水に逸脱したことが考えられた⁹⁾。

本疾患は症例数が少ないことと全身状態がよくないことが多く、また治療抵抗性であるとの報告^{10)~12)}もあり標準的治療法は確立されていない。中島ら¹³⁾は本疾患に対して胸膜肺全摘術を11例に施行しその5年生存率は85.7%ときわめて良好な成績であったが非切除例の7例は全例1年以内に死亡しており、外科療法の重要性を報告している。またNakatsukaら⁵⁾は最近本邦報告例106例を分析し、化学療法および放射線療法では57%でCRまたはPRが得られたが、全体の中間生存期間は9カ月であり、1年、3年および5年生存率は48.6%、27.0%、21.6%と報告している。以上より現時点では全身状態が良好で肺機能的に外科療法の行いえる症例では、積極的に外科療法を行い、さらに放射線治療、化学療法を組み合わせた集学的治療法を行うことが最も良好な予後が期待できるものと考えられる。

本症例でも、全身状態は比較的良好であったことより、病理学的確定診断をつける目的もあり外科療法を先行し、さらに化学療法および放射線療法を追加した。本症例は術後5カ月で再発転移により失ったが今後症例を重ねいかなる治療法が標準治療となりうるのか検討が必要であると考えられた。

結 語

膿胸関連悪性リンパ腫の1例を報告した。本症例はまれな疾患であるが、慢性膿胸に合併することがあることを常に念頭に置く必要があると思われた。また本疾患の診断および再発、寛解の判定には血清中のNSEとLDHが有用である。

本症例の要旨は第42回日本肺癌学会総会(2001年、

大阪)で発表した。病理学的検討に多大なる御指導を頂きました東海大学病理学教室の梅村しのぶ先生に深謝致します。

文 献

- 1) 青笹克之:慢性炎症を基盤に発生する悪性リンパ腫. 日病会誌. 2001; 90: 19-38.
- 2) Fukayama M, Ibuka T, Hayashi Y, et al.: Epstein-Barr virus in pyothorax-associated pleural lymphoma. Am J Pathol. 1993; 143: 1044-1049.
- 3) Sasajima Y, Yamabe H, Kobashi 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.
- 4) Petitjean B, Jardin F, Joly B, et al.: Pyothorax-associated Lymphoma. A peculiar clinicopathologic entity derived from B cells at late stage of differentiation and with occasional aberrant dual B- and T-cell phenotype. Am J Surg Pathol. 2002; 26: 724-732.
- 5) Nakatsuka S, Yao M, Hoashida Y, et al.: Pyothorax-associated Lymphoma. A Review of 106 cases. J Clin Oncol. 2002; 20: 4255-4260.
- 6) 橋詰寿律, 菊地敬一, 深井志摩夫, 他: 呼吸器外科領域における²⁰¹Tlシンチグラフィの有用性の検討—⁶⁷Gaシンチグラフィとの比較検討—. 日呼外会誌. 1999; 13: 10-14.
- 7) 斎藤一浩, 藤井博史, 菅原章友, 他: ガリウムシンチグラフィが有用であった慢性膿胸に合併した悪性リンパ腫の2例. 臨床放射線. 1998; 43: 855-858.
- 8) 山田 洋, 末永豊邦, 山口昭彦, 他: 人工気胸術後38年を経て発症し胸水中NSEが著明高値を示した胸壁悪性リンパ腫の1例. 日胸. 1995; 54: 160-165.
- 9) 松下葉子, 鈴木克洋, 倉澤卓也, 他: 人工気胸術後の慢性膿胸壁に発生した悪性リンパ腫の1例. 肺癌. 1992; 32: 427-432.
- 10) 塩谷 茂, 壇原幹生, 高野康雄: 右胸壁部に巨大腫瘍を呈し, CHOP療法が無効であったMalignant Lymphomaの1例. 北里医学. 1996; 26: 193-195.
- 11) 橋詰寿律, 菊地敬一, 安田政実: EBウイルス陽性T細胞型膿胸関連悪性リンパ腫の1例. 肺癌. 1998; 38: 153-157.
- 12) 釋舎竜司, 余田栄作, 平塚純一, 他: 慢性結核性膿胸に合併した胸壁原発悪性リンパ腫の1治療例—初期化学療法無効後の放射線治療の経験—. 川崎医会誌. 1999; 25: 105-111.
- 13) 中島由槻, 和久宗明, 小島 玲, 他: 慢性結核性膿胸壁由来悪性リンパ腫に対する胸膜肺全摘術の11例の治療成績. 日胸外会誌. 1996; 44: 484-492.

Case Report

PYOTHORAX ASSOCIATED LYMPHOMA WITH INCREASED NEURON-SPECIFIC ENOLASE LEVEL IN SERUM AND PLEURAL EFFUSION: A CASE REPORT

Toshinori HASHIZUME and Hiroyuki FUJIMOTO

Abstract A 72-year-old male with a past history of artificial pneumothorax for pulmonary tuberculosis at the age of 25 was referred to our hospital for the clinical signs of pain and swelling of the back. His neuron-specific enolase values were high in both serum and pleural effusion. The computed tomography image showed a tumor mass arising from the wall of chronic pyothorax. The tumor was resected including the wall of the chronic pyothorax and right chest wall with several ribs. The tumor was $7.2 \times 7.0 \times 3.0$ cm in size and the pathological diagnosis was non-Hodgkin's lymphoma diffuse large cell, B-cell type. Postoperative chemotherapy and radiation therapy were performed but he died of recurrence and metastasis of the tumor 5 months later after the operation.

Key words : Pyothorax-associated lymphoma, Tuberculous chronic pyothorax, Malignant lymphoma, NSE (neuron-specific enolase), Epstein-Barr virus

Department of the Respiratory Surgery, National Kanagawa Hospital

Correspondence to : Toshinori Hashizume, Department of Surgery, National Hospital Organization Ibarakihigashi National Hospital, 825 Terunuma, Tokai-mura, Naka-gun, Ibaraki 319-1113 Japan. (E-mail: tosinori@seiransou.hosp.go.jp)