

胸水中に多数のLanghans巨細胞を認め胸水IL-6濃度が高値であった*Mycobacterium avium*症に伴う胸膜炎の1例

瀧倉 輝実 埴淵 昌毅 豊田 優子 近藤 真代
香西 博之 福家 麻美 西岡 安彦

要旨：症例は76歳男性，X-1年に両側胸水と右下葉浸潤影にて紹介受診し，経過観察されていた。X年Y月に呼吸困難感が出現し，胸部X線上左胸水の増加を認めた。左胸水は滲出性で細胞分類にてリンパ球優位，ADA高値であったが抗酸菌塗抹・培養・PCRはいずれも陰性であり確定診断には至らなかったため，胸腔鏡下左肺および胸膜生検を施行した。病理組織学的には胸膜肥厚と炎症性細胞浸潤のみであったが，術中に採取した胸水中に多数のLanghans巨細胞を認めた。胸水の抗酸菌培養検査は陰性であったが，喀痰および気管支洗浄液培養では*Mycobacterium avium*が陽性であったことから*M. avium*症とそれに伴う胸膜炎と診断した。CAM + RFP + EBにて治療を開始したところ左胸水は減少傾向を認めた。本症例では胸水IL-6濃度が高値であり，巨細胞形成への関与が示唆された。非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) 症に伴う胸膜炎の頻度は結核性胸膜炎と比較して稀であるが，胸膜炎の鑑別診断としてNTM症を考慮する必要がある，胸水中のLanghans巨細胞はNTM症による胸膜炎の診断の一助になると考えられた。

キーワード：*Mycobacterium avium*症，胸膜炎，Langhans巨細胞，IL-6

はじめに

胸水貯留をきたす疾患の中で，結核性胸膜炎は癌性胸膜炎と並んでその頻度が高い¹⁾。一方，非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) 症に胸膜炎が合併することは少ないと認識されてきたが²⁾，近年のNTM症罹患率の増加とともに日本では報告が増加している。今回われわれは胸水中に多数のLanghans巨細胞を認めた*Mycobacterium avium*症に伴う胸膜炎の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例：76歳，男性。

主 訴：呼吸困難感，血痰。

家族歴：甥10年前に肺結核。

既往歴：2型糖尿病，脳梗塞（右片麻痺），高血圧，脂

質異常症。

喫煙歴：40本/日×50年，72歳で禁煙。

飲酒歴：ビール1L/日，日本酒2合/日。

現病歴：X-1年に両側胸水と右下葉浸潤影 (Fig. 1-a, Fig. 2-a) の精査のため当院紹介となり，経過観察されていた。X年Y月に呼吸困難感と血痰が出現し救急受診した。胸部CTにて右下葉浸潤影は著変なかったが左胸水が増加し，左下葉の一部に無気肺を認めたため精査目的に入院となった。

入院時現症：身長172 cm，体重60 kg，体温36.9℃。血圧139/94 mmHg，脈拍127/分・整，SpO₂ 95% (nasal 3 L/分)，呼吸音右肺野にrhonchiを聴取，左呼吸音の減弱あり，心音清，腹部異常所見なし，両側下肢浮腫あり。

入院時検査所見：血液検査では血算・生化学に明らかな異常を認めなかったが，血糖，HbA1c，IgG，RF，抗核抗体が高値であった。また，左胸水は滲出性で細胞分類

にてリンパ球優位 (67%), ADA 高値を認めたが, 抗酸菌塗抹・培養・PCRはいずれも陰性, 一般細菌培養陰性, 細胞診はclass IIであった。胸水細胞分類および胸水細胞診においてLanghans巨細胞は指摘されなかった。喀痰と気管支洗浄液の抗酸菌培養では*M. avium*が陽性であった (Table 1)。胸水中のサイトカイン濃度を測定した結果, IL-6の高値が示唆された (Table 2)。サイトカインの測定は, IFN- γ はEIA法, IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-3, TNF- α , GM-CSFはELISA法, IL-4, IL-6はCLEIA法にて外部検査受託機関にて測定した (株式会社エスアールエル, 東京, 日本)。

入院時画像所見: 胸部X線にて左優位の両側胸水貯留を認めた (Fig. 1-b)。胸部CTでは, 初診時には右下葉の浸潤影と両側胸水をごくわずかに認める程度であったが (Fig. 2-a), 入院時 (左胸水1300 ml排液後)には両側胸水と左下葉の無気肺を認めた (Fig. 2-b)。

経過: 右下葉浸潤影の経気管支肺生検や複数回の胸水穿刺を行ったが確定診断には至らず, 原因精査のために左胸腔の胸腔鏡検査を施行した。胸腔鏡所見としては, 胸水貯留を認め, 胸膜は全域に血管増生が著明であった。左下葉および壁側胸膜生検を施行したところ, 肺および胸膜組織では胸膜肥厚と炎症性細胞浸潤がみられ

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Serology		[Bronchoalveolar lavage fluid]	
RBC	487×10 ⁴ / μ l	CRP	0.1 mg/dl	Acid-fast bacteria	
Hb	15.7 g/dl	CEA	0.9 ng/ml	Smear	(-)
WBC	5900 / μ l	CYFRA	<0.1 ng/ml	Culture	<i>M. avium</i> (+)
neut.	84.4 %	ProGRP	55 pg/ml	PCR	
lymph.	6.3 %	CA19-9	5 U/ml	<i>M. tuberculosis</i>	(-)
mono.	6.4 %	KL-6	130 U/L	<i>M. avium</i>	(-)
eos.	1.5 %	sIL-2R	465 U/ml	<i>M. intracellulare</i>	(-)
baso.	0.2 %	IgG	1605 mg/dl	Cytology	class II
Plt.	25.8×10 ⁴ / μ l	C3	91 mg/dl		
		C4	21 mg/dl	[Pleural effusion]	
		CH50	54 mg/dl	Protein	7.19 g/dl
Biochemistry		ANA	160 folds	Glucose	152 mg/dl
GOT	25 U/L	RF	32 IU/ml	LDH	96 U/L
GPT	17 U/L	anti-dsDNA antibody	10 IU/ml	ADA	64 U/L
LDH	214 U/L	BNP	11.6 pg/ml	Cell fraction	
T-bil	1.1 mg/dl	ACE	9.3 IU/L	Neutrophil	0.3 %
ALP	208 U/L	T-SPOT	(-)	Lymphocyte	67.0 %
γ -GTP	34 U/L			Macrophage	30.8 %
CK	249 U/L	[Sputum]		Acid-fast bacteria	
TP	7.2 g/dl	Acid-fast bacteria		Smear	(-)
Alb	3.4 g/dl	Smear	(-)	Culture	(-)
BUN	9 mg/dl	Culture	<i>M. avium</i> (+)	PCR	
Cr	0.66 mg/dl	PCR		<i>M. tuberculosis</i>	(-)
Na	142 mEq/l	<i>M. tuberculosis</i>	(-)	<i>M. avium</i>	(-)
K	3.8 mEq/l	<i>M. avium</i>	(-)	<i>M. intracellulare</i>	(-)
Cl	104 mEq/l	<i>M. intracellulare</i>	(-)	Cytology	class II
Glucose	321 mg/dl				
HbA1c: NGSP	6.7 %				

Table 2 Cytokine concentrations in pleural effusions on admission

Cytokine	This case	Past data in patients with TB
IFN- γ	0.2 IU/ml	* \approx 85 IU/ml ³⁵⁾
IL-1 α	\leq 3.9 pg/ml	n.t
IL-1 β	12 pg/ml	*7.97 pg/ml ³⁶⁾
IL-1RA	0.383 ng/ml	**3.070 \pm 0.62 ng/ml ³⁷⁾
IL-3	\leq 31 pg/ml	n.t
IL-4	8.3 pg/ml	*0 pg/ml ³⁶⁾
IL-6	2980 pg/ml	**493.75 \pm 219.37 pg/ml ³⁸⁾
TNF- α	4.3 ng/L	**45.55 \pm 15.85 ng/L ³⁹⁾
GM-CSF	\leq 8 pg/ml	n.t

TB: Tuberculosis n.t: not tested

*Data are expressed as median.

**Data are expressed as mean \pm SD.

るのみであったが、術中に採取した胸水（200 ml）は、リンパ球優位（90%）でその中に多数のLanghans巨細胞を認めた（Fig. 3-a, b）。胸水の抗酸菌塗抹・培養・PCRはいずれも陰性であったが、喀痰および気管支洗浄液培養で*M. avium*が陽性であったこと、Langhans巨細胞が陽

性となる他の疾患（結核，サルコイドーシス）は否定的であったことから*M. avium*症とそれに伴う胸膜炎と診断した。clarithromycin+rifampicin+ethambutolの3剤による治療を開始したところ左胸水は減少傾向を認めた（Fig. 4-a, b）。

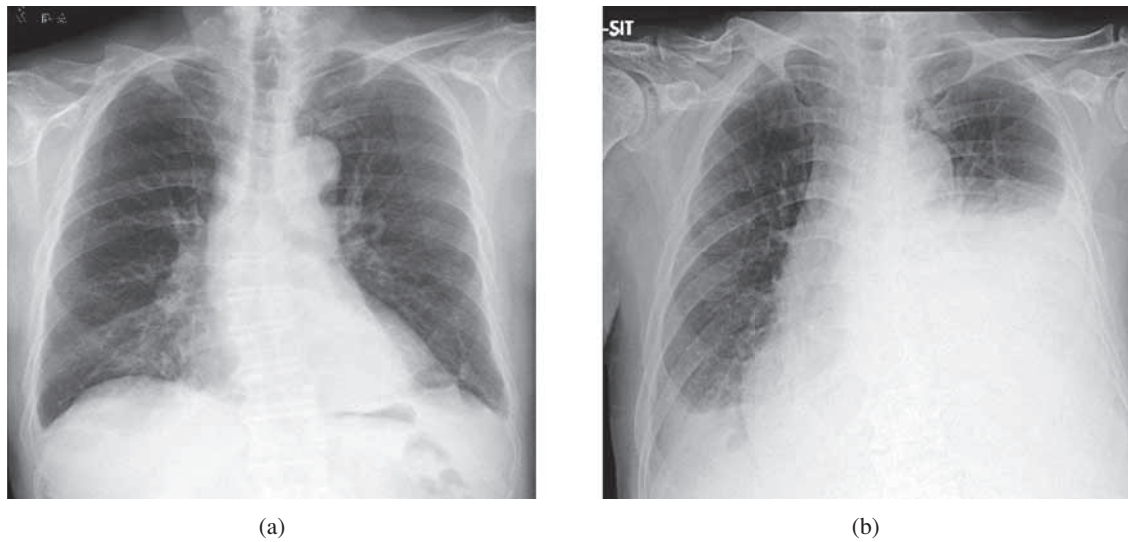


Fig. 1 (a) Chest radiograph taken on X-1 year showing infiltrative shadow in the right lower lung field, and little bilateral pleural effusion. (b) Chest radiograph taken on admission showing massive pleural effusion with the left side predominance.

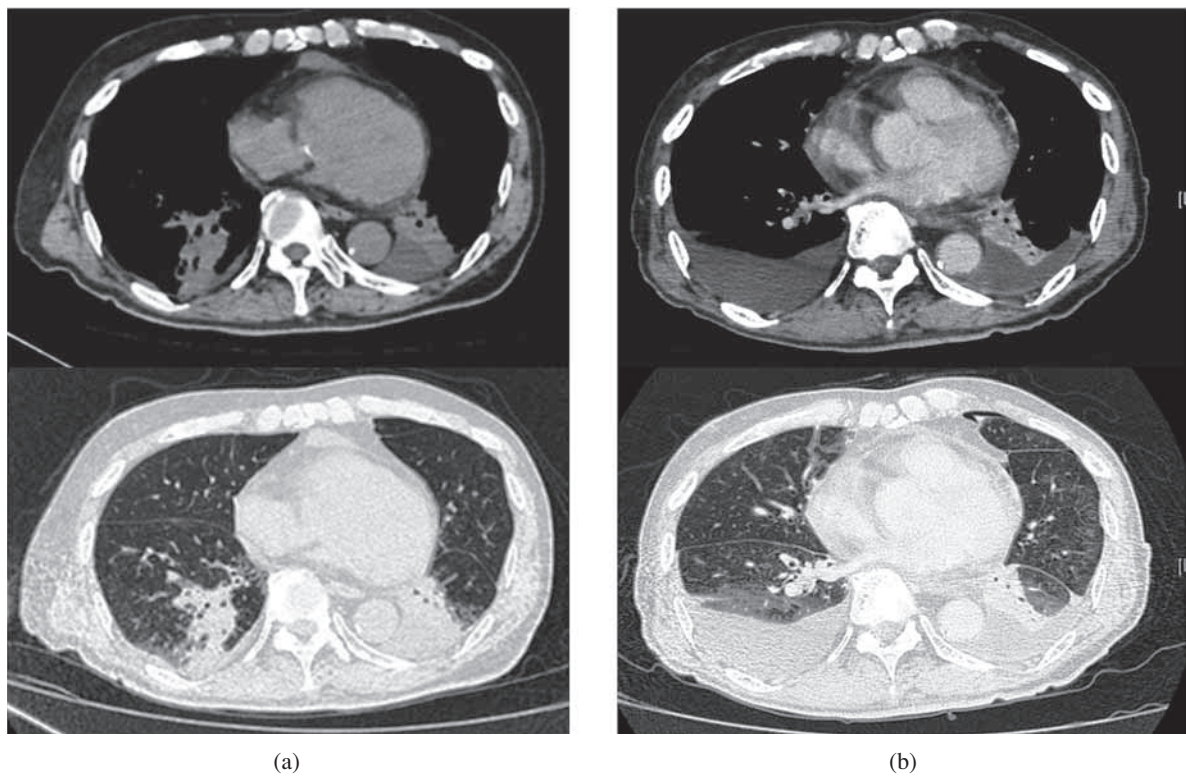


Fig. 2 (a) Chest CT taken on X-1 year showing infiltrative shadow in the right inferior lobe, and little bilateral pleural effusion. (b) Chest CT after drainage of left pleural effusion after the hospitalization showing bilateral pleural effusion, and left lower lobe atelectasis.

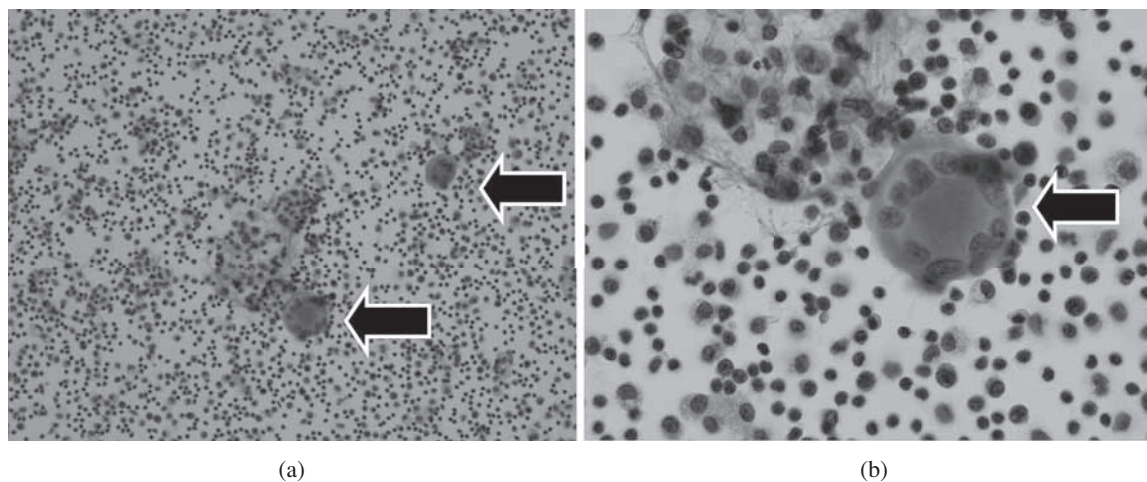


Fig. 3 Langhans' giant cells in pleural effusion obtained by video-assisted thoracic surgery (arrows). (a) Papanicolaou stain, $\times 20$, (b) Papanicolaou stain, $\times 40$

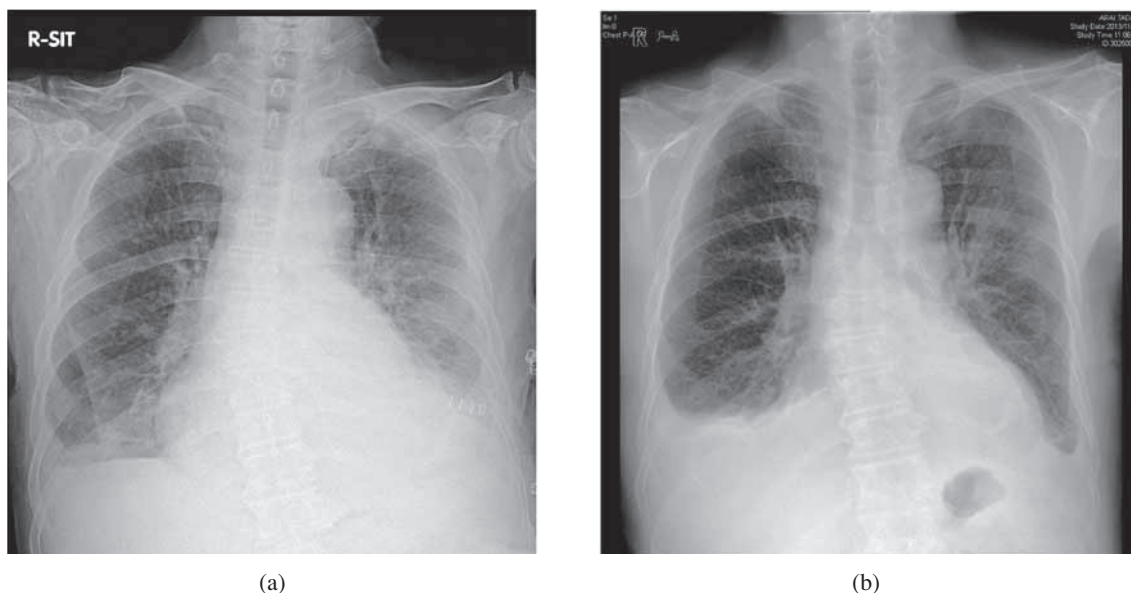


Fig. 4 (a) Chest radiograph before treatment with clarithromycin+rifampicin+ethambutol showing infiltrative shadow in the right lower lung field, and bilateral pleural effusion with the left side predominance. (b) Chest radiograph taken on two months after treatment. Left pleural effusion was decreased.

考 察

近年、日本ではNTM症は増加傾向にあり、2014年に日本呼吸器学会認定病院の入院患者と外来患者を対象に行われた全国調査では、NTM症の人口10万人あたりの推定罹患率は14.7と急増しており、菌陽性結核の罹患率12.9を超えている³⁾。

NTM症は、結核菌群とライ菌を除いた抗酸菌による感染症で、その多くは慢性呼吸器感染症の病態を呈する。NTMは、自然界では水系や土壌、家屋内では浴室などに広く生息しており、これまで150種類以上の菌種が報告されている。このうち*M. avium*と*M. intracellulare*の2

菌種によるNTM症が本邦のNTM症の8割強を占めており、これらは生化学的性状も酷似していることから、*M. avium* complex (MAC) と一括され、MACによる肺感染症は肺MAC症と呼ばれている⁴⁾。

肺NTM症における胸水貯留の頻度は3~5%程度と少ない²⁾⁵⁾が、少量の胸水貯留例は臨床的に問題にならず報告されていない可能性があるとする報告もある⁶⁾。肺MAC症に合併した報告が多いが⁷⁾⁸⁾、本邦報告例では一側肺野の2分の1以上を占める大量胸水貯留例は、*M. avium*症5例、*M. intracellulare*症1例、*M. kansasii*症1例と少数であり^{2)6)7)9)~14)}、両側胸水貯留例についてはわれわれが調べた範囲では*M. scrofulaceum*症に伴う1例の

みであった¹⁵⁾。

NTM症の一般的な男女比に比べると胸膜炎合併例は男性に多い傾向にあり²⁾、胸膜炎発症のリスク因子としてステロイド投与、血液疾患、腎疾患、糖尿病、陳旧性肺結核、脳血管疾患、心疾患などがあり、宿主の免疫能の低下との関連が示唆されている⁶⁾。本症例においても基礎疾患として2型糖尿病と脳梗塞があり、これらの基礎疾患が誘因となった可能性は否定できない。

結核による胸膜炎はその発症機序により、①初感染原発巣からリンパ行性に胸膜に波及して発症する特発性胸膜炎型、②結核菌が血行性に散布し、両側胸膜、心膜、腹膜などを侵す多発漿膜炎型、③肺実質病巣の炎症が胸膜に直接波及して生じる随伴性胸膜炎型の3つに分類される¹⁶⁾。これまでの報告では類縁疾患である非結核性抗酸菌による胸膜炎の発症機序もこの分類に準じて検討されており、特発性胸膜炎型は報告例が少なく^{12) 14)}、多発漿膜炎型は後天性免疫不全症候群等の免疫不全が基礎にある場合の全身播種型のNTM症に伴うものが報告されており^{17) 18)}、随伴性胸膜炎型は報告例が多い^{2) 19) ~ 21)}。本症例は、胸膜直下の感染巣から菌体が胸腔内に漏出して胸膜炎を発症したと推測され、随伴性胸膜炎型と判断した。

NTM症による胸膜炎の診断基準は、報告によって様々である。Gribetzらは、NTMが胸水から検出されるだけでは原因菌とはいえず、他部位に同一菌種による感染症を認める場合に原因菌と判断できると述べている²²⁾。一方、胸水からNTMが分離され、それ以外の胸水貯留の原因がない場合に原因菌とする報告もある¹⁰⁾。中西らは、胸水抗酸菌培養は陰性であるが、胸膜生検にて抗酸菌感染に矛盾しない肉芽腫性変化を認め、喀痰抗酸菌培養検査にて*M. intracellulare*が検出されNTMによる胸膜炎と診断した1例を報告している²³⁾。

本症例では、胸水の抗酸菌塗抹・培養・PCRは陰性であり、肺および胸膜の病理組織所見でも抗酸菌感染を示唆する所見を認めなかったが、術中に採取した胸水中に多数のLanghans巨細胞を認めた。Langhans巨細胞は多核巨細胞の一つであり、類上皮細胞が融合し、馬蹄形に核が配列する。結核結節に定型像をみるがサルコイドーシス、異物肉芽腫でも出現する²⁴⁾。胸水中にLanghans巨細胞を認めた症例は、われわれが調べた範囲ではNTM症による胸膜炎の1例のみであった²⁵⁾。

今回、複数回の胸水穿刺時の検体(20~50 ml)ではLanghans巨細胞がみられず、胸腔鏡検査中に採取した胸水で初めてLanghans巨細胞が指摘されている。その要因の一つとして検査に使用された胸水量の差が考えられる。胸水細胞分類および細胞診検査では、それぞれ約50 mlおよび約20 ml、胸腔鏡検査中に採取した胸水の細胞診には200 mlが使用されており、後者の細胞検査が

より多い胸水量からの回収細胞であった。一方で、初回の胸水検査から約2週間後に行われた胸腔鏡検査時の胸水ではリンパ球比率が67%から90%へ増加していたことから、Langhans巨細胞形成に至るリンパ球性の免疫反応がさらに進行したことや胸水の濃縮等の要因も考えられる。

これまでに*in vitro*にてIFN- γ 、IL-3、IL-4、IL-6、TNF- α 、GM-CSF等のサイトカインが多核巨細胞を誘導すると報告されている^{26)~32)}。さらに、胸膜炎においては種々のサイトカインの関与が報告されており、胸水中のサイトカイン測定が診断に有用とされているが詳細は不明な点も多い^{33)~37)}。本症例は胸水中にLanghans巨細胞を認めており、その関連性を検討するため胸水中のサイトカインを測定した(Table 2)。NTM症に伴う胸水中のサイトカイン濃度を測定した報告はなく、測定結果の判定については結核性胸膜炎患者の胸水中のサイトカイン濃度を参考に考察した。結核性胸膜炎に伴う胸水においては、滲出性胸水や癌性胸膜炎患者の胸水に比較してIFN- γ やTNF- α の高値が報告されている^{35)~41)}。本症例の胸水では、これらの結核性胸膜炎で上昇するとされるサイトカインの増加は認められなかったが、一方でIL-6の高値を認めた。

Seitzerらはサルコイドーシス患者のリンパ節やBAL液を使用した*ex vivo*研究において、主にサルコイド肉芽腫に存在するLanghans巨細胞でIL-6が陽性であり、BAL液中の巨細胞が一時的なIL-6の産生を行うことを示している³⁰⁾。また、大きく集簇した肉芽腫に巨細胞が存在しIL-6が陽性であることから、IL-6は肉芽腫の成長と維持に必要であると述べている。さらに、ヒト末梢血単核球と*Nippostrongylus brasiliensis*を共培養し誘発した*in vitro*肉芽腫モデルにてIL-6の効果を検討しており、IL-6の上昇が別の細胞群にも影響しながら細胞数に関連して肉芽形成を進めると述べている。細胞数の変化が、巨細胞形態を導く融合に影響し、結果的に巨細胞中の核の数は減り、大きさは小さくなるが、肉芽腫に対する巨細胞数を増やすことを示している。本症例においては、胸水中のIL-6以外の*in vitro*にて多核巨細胞を誘導するとされるサイトカインの有意な上昇はなく、IL-6が異常高値であったことが巨細胞形成の主な要因と考えられた。一方で、IL-6が巨細胞を伴う肉芽腫形成に広く関連することを考えると、これらの肉芽腫性疾患の鑑別診断における有用性という観点からは、今後さらなる検討が必要である。

本症例では、胸水の抗酸菌塗抹・培養・PCRはいずれも陰性であったが、喀痰および気管支洗浄液培養で*M. avium*が陽性であったこと、結核、サルコイドーシスなどの他疾患が否定的であったことから*M. avium*症とそれに伴う胸膜炎と診断した。既報²⁵⁾と同様に、胸膜直下

の病変からの直接穿破により胸水貯留をきたすとともに胸水中のLanghans巨細胞も陽性となったと推測された。

NTM症による胸膜炎では胸水細胞分画でリンパ球優位や胸水中ADA高値(50 U/ml以上)を認めることが多く、このような胸水所見を伴っている場合には鑑別疾患としてNTM胸膜炎も考慮する必要があるとされる⁶⁾⁴²⁾。また、佐渡らは、胸水中から菌が検出されない場合にも、他疾患の関与を否定したうえで、NTMの加療にて胸水が減少し臨床的にNTM症による胸膜炎と診断した症例について報告している⁴²⁾。本症例は診断に苦慮したが、胸水の性状においても上述のNTM症による胸膜炎の特徴を満たしており、治療反応性も良好であった。

今回、われわれは胸水中に多数のLanghans巨細胞とIL-6高値を認めた*M. avium*症に伴う胸膜炎の1例を経験した。頻度は稀であるが、胸膜炎の鑑別診断としてNTM症を考慮する必要があるが、胸水中のLanghans巨細胞はNTM症による胸膜炎の診断の一助になると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本症例の診断および治療に多大な御協力をいただきました当院呼吸器外科 吉田光輝先生、川上行奎先生、当院病理部 坂東良美先生、上原久典先生、泉啓介先生に深謝致します。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 青江啓介, 平木章夫, 村上智之: 結核性胸膜炎の診断と治療. 結核. 2004; 79: 289-295.
- 2) 市木 拓, 植田聖也, 渡邊 彰, 他: 胸膜炎を合併した肺非結核性抗酸菌症の検討. 日呼吸会誌. 2011; 49: 885-889.
- 3) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. Emerg Infect Dis. 2016; 22: 1116-1117.
- 4) 菊地利明: 遺伝子解析を用いた非結核性抗酸菌症の診療. 日内会誌. 2013; 102: 2902-2907.
- 5) Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH, et al.: Pulmonary Manifestation of *Mycobacterium intracellulare*. AJR. 1979; 133: 59-66.
- 6) 石黒 卓, 高柳 昇, 齊藤大雄, 他: *Mycobacterium avium* complexによる胸膜炎の2例. 日呼吸会誌. 2010; 48: 151-156.
- 7) 揚塩文崇, 松井秀記, 香川浩之, 他: *Mycobacterium kansasii*による胸膜炎の1例. 日呼吸誌. 2015; 4: 413-416.
- 8) Shu C-C, Lee L-N, Wang J-T, et al.: Non-tuberculous mycobacterial pleurisy: an 8-year single-centre experience

- in Taiwan. Int J Tuberc Lung Dis. 2010; 14: 635-641.
- 9) Yanagihara K, Tomono K, Sawai T, et al.: *Mycobacterium avium* Complex Pleuritis. Respiration. 2002; 69: 547-549.
 - 10) Okada Y, Ichinose Y, Yamaguchi Y, et al.: *Mycobacterium avium-intracellulare* pleuritis with massive pleural effusion. Eur Respir J. 1995; 8: 1428-1429.
 - 11) Nagaia T, Akiyama M, Mita Y, et al.: *Mycobacterium avium* complex pleuritis accompanied by diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2000; 48: 99-104.
 - 12) 石川成範, 矢野修一, 徳田佳之, 他: 活動性肺病変を伴わない*Mycobacterium intracellulare*による胸膜炎と考えられた1例. 結核. 2008; 83: 27-31.
 - 13) 木村陽介, 黒澤隆行, 保坂公徳: 胸水貯留を伴い肺結核・結核性胸膜炎との鑑別を要した肺*Mycobacterium kansasii*症の1例. 結核. 2014; 89: 737-741.
 - 14) 川本 仁, 山肩満徳, 中島英勝, 他: 右胸水で発症した*Mycobacterium avium* Complex症の1例. 日呼吸会誌. 2000; 38: 706-709.
 - 15) 布施川久恵, 大久保泰之, 西海麻依, 他: 胸膜炎を呈した肺*Mycobacterium scrofulaceum*症の1例. 結核. 2005; 80: 469-473.
 - 16) 石井秀樹: 結核性胸膜炎. 「結核」, 第3版, 富岡洋海編, 医学書院, 東京, 2006, 229-233.
 - 17) 後藤武近, 藤井恒夫, 平盛法博, 他: 多発性気管支ポリープを認めた全身播種型非定型抗酸菌症の1例. 日胸疾会誌. 1990; 28: 1628-1634.
 - 18) 福元重太郎, 猪島一郎, 藤田昌樹, 他: 気胸・胸膜炎を合併した肺*Mycobacterium intracellulare*症の1例. 結核. 2005; 80: 571-575.
 - 19) 藤田哲雄, 坂入祐一, 寺田二郎, 他: 気管支充填術が有用であった*Mycobacterium avium* complexによる気胸・胸膜炎の1例. 日呼吸誌. 2012; 1: 609-613.
 - 20) 清水哲也, 氏田万寿夫, 沼田尊功, 他: TNF阻害剤使用中に*Mycobacterium avium*による気胸を呈した1例. 日呼吸会誌. 2011; 49: 583-587.
 - 21) 小林賀奈子, 矢野修一, 加藤和宏, 他: 胸膜炎を合併した*Mycobacterium avium*の1例. 結核. 2002; 77: 725-728.
 - 22) Grietz AR, Damsker B, Marchevsky A, et al.: Non-tuberculous Mycobacteria in Pleural Fluid. Chest. 1985; 87: 495-498.
 - 23) 中西徳彦, 塩尻正明, 井上考司, 他: アスベスト曝露歴のある患者に発症した非結核性抗酸菌による胸膜炎の1例. 結核. 2015; 90: 503-506.
 - 24) 増田弘毅, 朝長万左夫, 栗山一孝, 他: 「カラーアトラス病理組織の見方と鑑別診断」, 第4版, 赤木忠厚編, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2002, 103-105.
 - 25) 齊藤美和子, 新妻一直: 肺炎および胸膜炎にて発症した非結核性抗酸菌症の1例. 感染症学雑誌. 2001; 75: 504-506.
 - 26) Enelow RI, Sullivan GW, Carper HT, et al.: Induction of multinucleated giant cell formation from *in vitro* culture of human monocytes with interleukin-3 and interferon- γ : comparison with other stimulating factors. Am J Respir Cell Mol Biol. 1992; 6: 57-62.

- 27) Binder F, Hayakawa M, Choo MK, et al.: Interleukin-4-induced β -catenin regulates the conversion of macrophages to multinucleated giant cells. *Mol Immunol.* 2013 ; 54 : 157–163.
- 28) Helming L, Gordon S: Macrophage fusion induced by IL-4 alternative activation is multistage process involving multiple target molecules. *Eur J Immunol.* 2007 ; 37 : 33–42.
- 29) Moreno JL, Mikhailenko I, Tondravi MM, et al.: IL-4 promotes the formation of multinucleated giant cells from macrophage precursors by a STAT6-dependent, homotypic mechanism: contribution of E-cadherin. *J Leukoc Biol.* 2007 ; 82 : 1542–1553.
- 30) Seitzer U, Haas H, Gerdes J: A human *in vitro* granuloma model for the investigation of multinucleated giant cell and granuloma formation. *Histol Histopathol.* 2001 ; 16 : 645–653.
- 31) Maltesen HR, Nielsen CH, Dalbøge CS, et al.: Methylprednisolone prevents tumour necrosis factor- α -dependent multinucleated giant cell formation. *Rheumatology.* 2010 ; 49 : 2037–2042.
- 32) Takashima T, Ohnishi K, Tsuyuguchi I, et al.: Differential regulation of formation of multinucleated giant cells from concanavalin A-stimulated human blood monocytes by IFN- γ and IL-4. *J Immunol.* 1993 ; 150 : 3002–3010.
- 33) 大塚盛男, 石川博一, 佐藤浩昭, 他: 胸膜炎における胸水中サイトカイン測定の臨床的意義. *結核.* 1997 ; 72 : 565–572.
- 34) 平木章夫, 青江啓介, 村上知之: 結核性胸膜炎における胸水中サイトカイン測定の臨床的意義. *日胸.* 2005 ; 64 : 442–448.
- 35) Ogawa K, Koga Y, Hirakata K, et al.: Differential diagnosis of tuberculous pleurisy by measurement of cytokine concentrations in pleural effusion. *Tubercle and Lung Disease.* 1997 ; 78 : 29–34.
- 36) Chen KY, Feng PH, Chang CC, et al.: Novel biomarker analysis of pleural effusion enhances differentiation of tuberculous from malignant pleural effusion. *Int J Gen Med.* 2016 ; 9 : 183–189.
- 37) Yanagawa H, Yano S, Haku T, et al.: Interleukin-1 receptor antagonist in pleural effusion due to inflammatory and malignant lung disease. *European Respiratory Journal.* 1996 ; 9 : 1211–1216.
- 38) Zamzam MA, El-Aziz AAA, El Wahsh RA, et al.: Role of interleukin-6 in diagnosis of pleural effusion. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2016 ; 65 : 173–177.
- 39) Li M, Wang H, Wang X, et al.: Diagnostic accuracy of tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, interleukin-10 and adenosine deaminase 2 in differential diagnosis between tuberculous pleural effusion and malignant pleural effusion. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2014 ; 9 : 118.
- 40) Ghayumi MA, Mojtahedi Z, Fattahi MJ: Th1 and Th2 cytokine profiles in malignant pleural effusion. *Iran J Immunol.* 2011 ; 8 : 195–200.
- 41) Yamada Y, Nakamura A, Hosoda M, et al.: Cytokines in pleural liquid for diagnosis of tuberculous pleurisy. *Respir Med.* 2001 ; 95 : 577–558.
- 42) 佐渡紀克, 中村保清, 北 英夫: 肺非結核性抗酸菌症に合併した胸膜炎の臨床的検討. *結核.* 2014 ; 89 : 821–824.

Case Report

A CASE OF *MYCOBACTERIUM AVIUM* PLEURISY
WITH A LOT OF LANGHANS' GIANT CELLS AND HIGH LEVEL IL-6
IN PLEURAL EFFUSIONSTerumi TAKIKURA, Masaki HANIBUCHI, Yuko TOYODA, Mayo KONDO,
Hiroyuki KOZAI, Asami FUKUYA, and Yasuhiko NISHIOKA

Abstract A 76-year-old man was referred to our hospital for further examination of infiltrative shadow in the right lower lung field, bilateral pleural effusion and he got a follow-up examination. One-year after the first admission, he emergently admitted to our hospital for dyspnea. Massive pleural effusion with the left side predominance was observed on chest X-ray. Left pleural effusion was exudative with lymphocyte predominance and high adenosine deaminase level, but acid-fast bacteria were negative. Bacteriological examination and cytology of left pleural effusion were also negative. As transbronchial lung biopsy of infiltrative shadow in the right inferior lobe did not yield the definitive diagnosis, we performed left lung and pleural biopsy via video-assisted thoracic surgery. Histopathological examination showed pleural hypertrophy and inflammatory cell infiltration, but Langhans' giant cells were found in pleural effusion. Although acid-fast bacteria culture of pleural effusion was negative, the culture of the sputum and the bronchoalveolar lavage fluid were positive for *M. avium*. Taken together, the diagnosis of pleurisy due to *M. avium* was made. After treatment with clarithromycin+rifampicin+ethambutol, left pleural effusion was decreased. Past studies showed that

several cytokines induced multinucleated giant cells *in vitro*. This case showed the elevated level of IL-6 in pleural effusion, indicating the involvement in the giant cell formation. While the frequency of pleurisy in patients with nontuberculous mycobacteriosis (NTM) is much rarer than those with pulmonary tuberculosis, we should consider NTM as the putative cause of pleurisy. The appearance of Langhans' giant cells in pleural effusion would assist the diagnosis of pleurisy due to NTM.

Key words: *Mycobacterium avium* infection, Pleurisy, Langhans' giant cells, IL-6

Department of Respiratory Medicine and Rheumatology,
Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University
Graduate School.

Correspondence to: Yasuhiko Nishioka, Department of
Respiratory Medicine and Rheumatology, Institute of Bio-
medical Sciences, Tokushima University Graduate School,
3-18-15, Kuramoto-cho, Tokushima-shi, Tokushima 770-
8503 Japan. (E-mail: yasuhiko@tokushima-u.ac.jp)