

## 異時性に結核後膿胸関連リンパ腫を発症した1例

神宮 大輔 矢島 剛洋 生方 智 庄司 淳  
小西 一央 高橋 洋

**要旨：**〔背景〕膿胸関連リンパ腫（pyothorax-associated lymphoma: PAL）は慢性結核性膿胸，結核性胸膜炎，人工気胸術後20年以上を経た患者の胸腔内に発生するびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL）であるが，詳細な発症経過を確認した報告はない。〔症例〕78歳，男性。18歳で結核性胸膜炎に罹患し，61歳で右胸壁腫瘍に対して胸壁腫瘍切除術が施行された。その後，他院で画像検査も含め定期経過観察となっていた。78歳時に右胸痛，血痰のため当科を受診した。右胸壁腫瘍を認め，DLBCLの組織像を認めPALと診断し，61歳時の病理標本を再検討し，DLBCLの組織像を確認した。〔結語〕異時性にPALを発症し，画像および病理学的検討も含め詳細な臨床経過を把握できた貴重な1例と考え，報告した。

**キーワード：**膿胸関連リンパ腫（PAL），結核，びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL），EBウイルス（EBV），悪性リンパ腫，異時性

### 緒 言

膿胸関連リンパ腫（pyothorax-associated lymphoma: PAL）は慢性結核性膿胸，結核性胸膜炎，人工気胸術後20年以上を経た患者の胸腔内に発生するびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL）で，組織学的にはDLBCL associated chronic inflammationとされる。局所制御例も報告されているが<sup>1)~4)</sup>，長期観察例の報告は少ない。今回，われわれは初回手術後から10年以上を経て異時性にPALを発症した1例を経験したので報告する。

### 症 例

患 者：78歳，男性。

主 訴：右胸痛，血痰。

既往歴：18歳で結核性胸膜炎に罹患し，内服で加療された。61歳時（1994年）に右側胸部から背部にかけての痛みが出現し，右胸壁腫瘍が認められた。術前の経皮生検で脂肪肉腫が疑われ，右第4～第9肋骨切除を含む胸壁腫瘍切除および広背筋充填術が実施された。肋骨を

切除し，腫瘍を観察したところ，腫瘍に癒着した被包化腔が認められた。被包化腔は石灰化し，陳旧性胸膜炎後の変化と判断された。腫瘍との一塊切除が試みられたが，被包化腔と胸壁の癒着が強固であり，被包化腔を全て摘出することは困難であった。被包化腔は脂肪肉腫と無関係で，腫瘍切除を優先すべきと判断され，被包化腔の一部は胸腔内に遺残することとなった。腫瘍および被包化腔との癒着剥離時に被包化腔から異臭を伴う膿汁が確認され，陳旧性胸膜炎後の膿胸腔と判断されたが，膿汁は抗酸菌および好気性菌・嫌気性菌いずれも培養されなかった。また，手術検体の病理診断でも脂肪肉腫と診断され，摘出病変の断端は脂肪肉腫としては陰性であったことから，完全切除と判断された。術後経過も良好で，陳旧性胸膜炎後の膿胸腔の一部は遺残した状態であり，かかりつけ医にて慎重経過観察となった。血液検査およびCT検査が定期的に行われていたが，炎症反応は正常であった。

喫煙歴：ex-smoker，40本/日×50年（20～75歳）。

現病歴：2011年10月初旬より感冒様症状，11月下旬より右胸痛，血痰を呈し当院を紹介受診し，精査加療目的

に当科入院となった。

入院時身体所見：血圧117/71 mmHg，脈拍88回/分・整，体温36.6度，呼吸数16回/分，SpO<sub>2</sub> 95%（室内気）。心音・呼吸音に異常なし。右側胸部から上腹部にかけて広範な手術痕あり（61歳の手術創）。その他特記なし。

入院時検査所見（Table）：CRP 2.05 mg/dL，LDH 366 IU/L，可溶性IL-2受容体1790 U/mLと軽度上昇あり。EBV抗体価は既感染パターンを呈した。

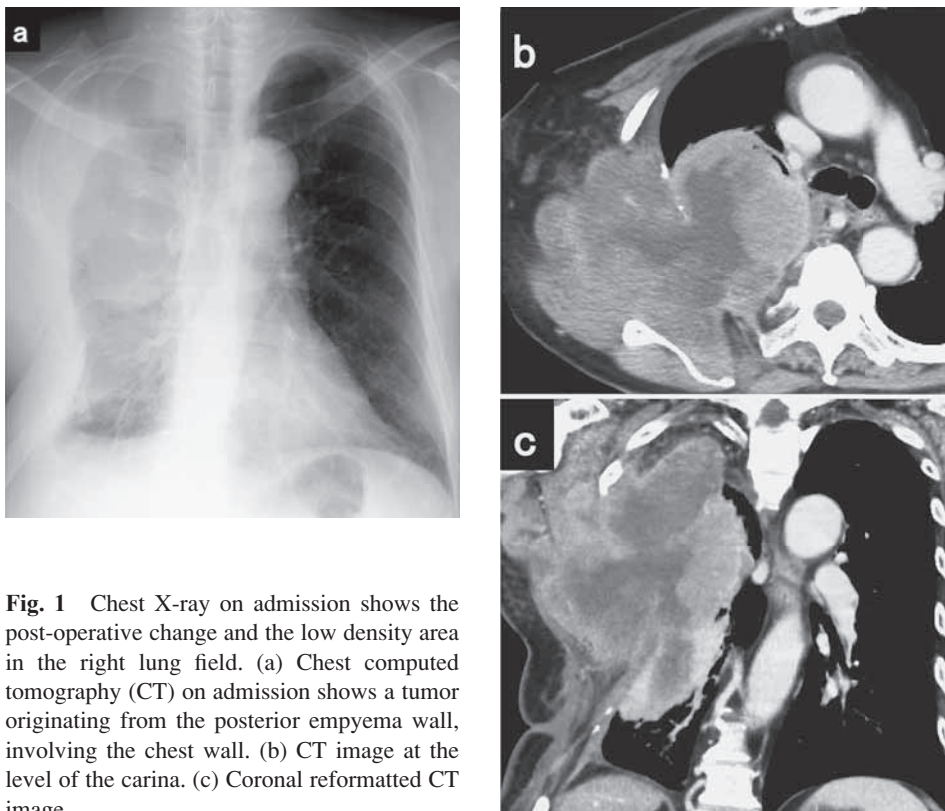
入院時画像所見（Fig. 1）：胸部X線では右肺野の透過

性低下を認め，胸部CTでは右胸腔内外に突出し，不均一に造影される腫瘤影を認めた。腫瘤の肺内浸潤および右腋窩リンパ節転移も示唆された。

入院後経過：右胸壁腫瘤に対し，エコーガイド下経皮針生検を実施した。病理組織所見（Fig. 2a）ではCD20陽性の大型異型リンパ球のびまん性増殖像がみられたことから，DLBCL cStage II A期と診断された。EBER-ISH法でEBER陽性細胞が確認され，臨床経過と併せ，PALと判断した。腫瘍径は大きく，手術および放射線での局

**Table** Laboratory data on admission

Hematology		ALP	296 IU/L
WBC	2900 / $\mu$ L	LDH	366 IU/L
Neut	58.6 %	CK	77 IU/L
Lymph	22.5 %	Na	141 mEq/L
Mono	14.1 %	K	3.8 mEq/L
Eo	4.8 %	Cl	105 mEq/L
RBC	391 $\times 10^4$ / $\mu$ L	BUN	11.3 mg/dL
Hb	12.5 g/dL	Cre	0.7 mg/dL
Ht	35.8 %	TP	6.9 g/dL
Plt	17.3 $\times 10^4$ / $\mu$ L	Alb	3.9 g/dL
Biochemistry		Serology	
CRP	2.05 mg/dL	sIL-2R	1790 U/mL
AST	35 IU/L	EBV EA-DR IgG	< $\times 10$
ALT	21 IU/L	EBV VCA IgM	< $\times 10$
T-Bil	0.9 mg/dL	EBV VCA IgG	$\times 320$
		EBNA IgG	$\times 160$



**Fig. 1** Chest X-ray on admission shows the post-operative change and the low density area in the right lung field. (a) Chest computed tomography (CT) on admission shows a tumor originating from the posterior empyema wall, involving the chest wall. (b) CT image at the level of the carina. (c) Coronal reformatted CT image.

所治療は困難であることから、化学療法の方針となった。

同年12月初旬よりR-CHOP療法（Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone）を開始した。治療後、一時的に腫瘍は縮小したが、3コース終了時点で再増大した。2012年3月中旬よりサルベージ療法としてPEP-C療法（Prednisone, Cyclophosphamide, Etoposide, Procarbazine）にレジメンを変更したが、7月上旬に脳転移、8月下旬にGrade 4の血液毒性が出現し、治療継続困難となった。以後、Best Supportive Careの方針となり、11月下旬に死亡した。ご家族にご了承いただき、病理解剖を行った。

病理解剖所見：右胸腔内から側胸壁、右腋窩、肺内、縦隔に広がる白色均質で柔軟な腫瘍を認めた。腫瘍の壁は石灰化し、内部は壊死組織で充満しており、被包化された膿胸で矛盾しないと判断した。肉眼所見でも腫瘍と膿胸は近接し、顕微鏡所見でも膿胸腔内には壊死組織と好中球が認められ、腫瘍細胞が膿胸腔に接して存在していることが確認された（Fig. 3）。その他、左前頭葉、肝、両側副腎、胸椎、右鎖骨下リンパ節および縦隔リンパ節に生検時と同様のDLBCLを確認した（Fig. 2b）。

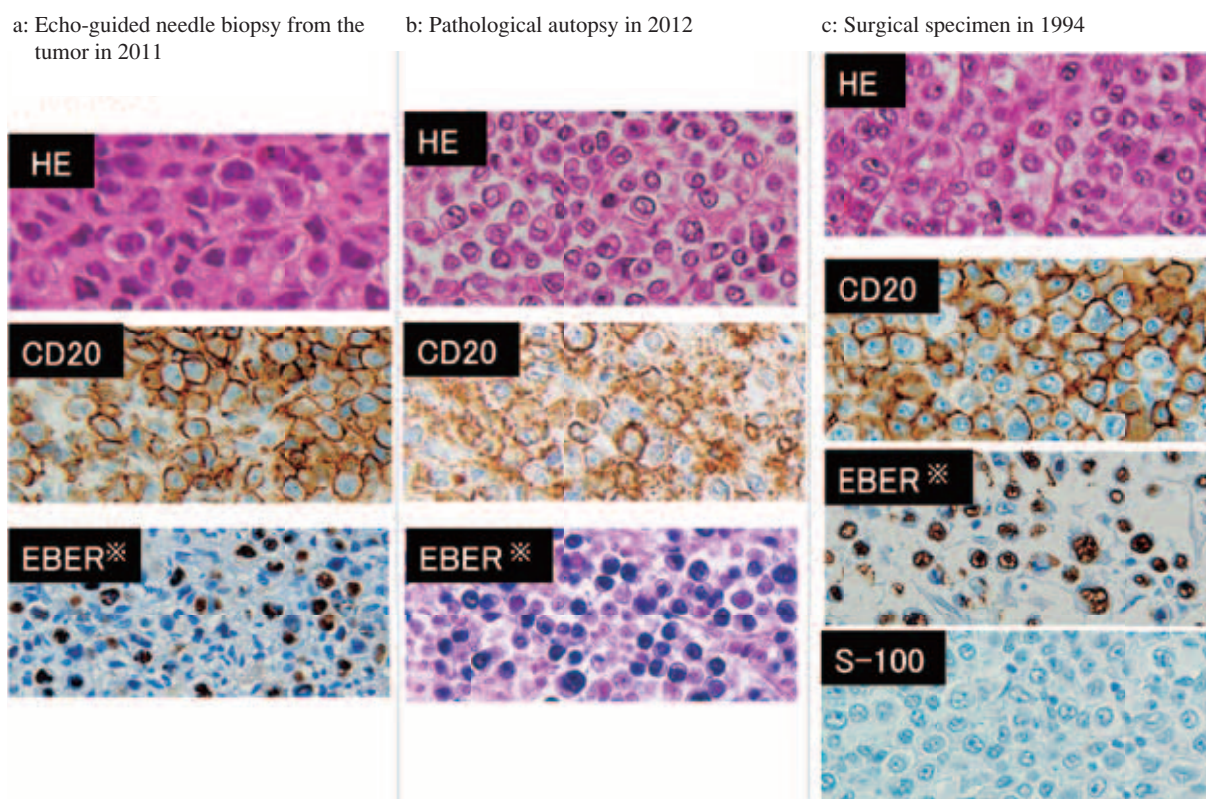
今回の検討において、前回手術後の経過観察のCTを

後方視的に検討した（Fig. 4）。61歳（1994年）の初回手術前の画像は残存していなかったが、術後の1995年のCTから保管されており、1995年のCTで遺残膿胸腔が確認された（Fig. 4a）。膿胸腔は経過観察のCTでは著変なく経過していたが、2009年に遺残膿胸腔内部の低吸収領域が消失し、膿胸腔の境界が不明瞭となっていた。2010年以降、膿胸腔に接する腫瘍影の存在が疑われ、膿胸腔も徐々に増大した。2011年7月から11月にかけて腫瘍影は急速に増大し、胸腔内外に浸潤したことが判明した。

さらに、1994年の手術時の組織標本の再検討を実施したところ、CD20およびEBER-ISH陽性の大型腫瘍細胞のびまん性増殖像を示す部分も認められ（Fig. 2c）、以前の腫瘍もPALであったことが判明した。胸壁浸潤を呈していたが、肺浸潤および他臓器転移は認められないことから、pStage I期であったと考えられた。

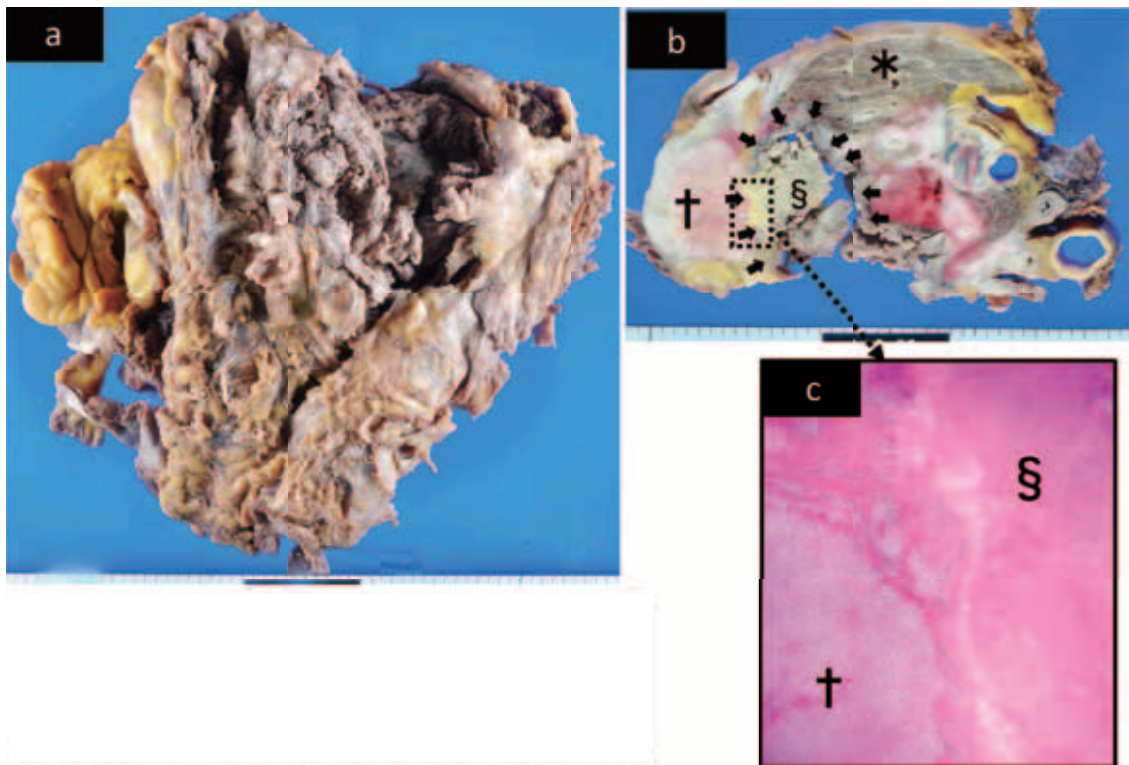
## 考 察

膿胸関連リンパ腫は慢性膿胸の約2%に合併する悪性リンパ腫として1987年に報告された<sup>6)</sup>。Nakatsukaらの106例の検討では平均発症年齢64歳、男女比12.3:1で、患者の80%で結核に対する人工気胸術既往、17%で結核

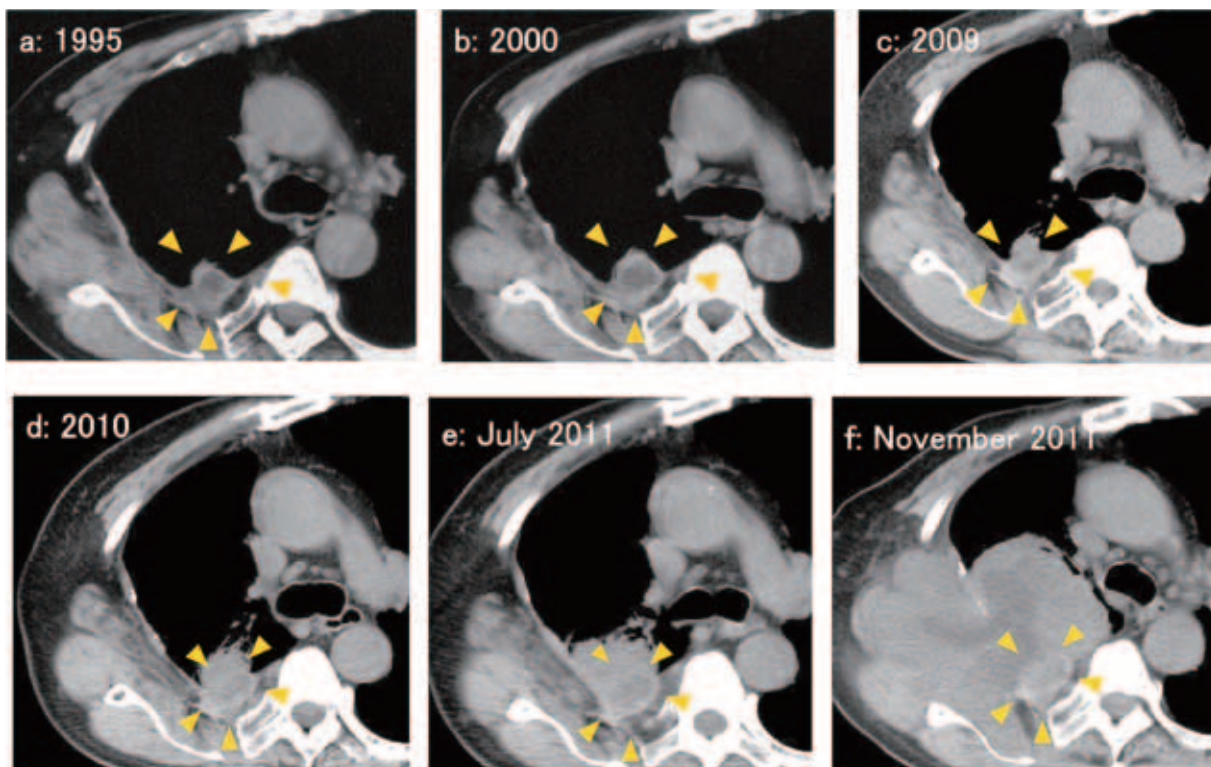


**Fig. 2** Pathological findings. (a) Histology of echo-guided needle biopsy from the tumor in 2011 shows diffuse proliferation of large atypical lymphocytes, stained positively by CD20 and EBER in situ hybridization. (b, c) The specimen of pathological autopsy in 2012 and the surgical specimen in 1994 show the same pathological findings as echo-guided biopsy. The histology of surgical specimen in 1994 stained negatively by S-100. (※The staining method of EBER in situ hybridization in 2012 was different from the other methods.)





**Fig. 3** Autopsy findings. (a) The right lung, thoracic wall, and mediastinum were resected en bloc. (b) There were necrotic tissues in the empyema cavity. Horizontal slice showed the tumor (†) in contact with the empyema cavity (arrow and §) and the right lung (\*). (c) Microscopic findings also identified the tumor (†) in contact with the empyema cavity (§).



**Fig. 4** Chest CT scan for follow-up after surgery, at the level of the carina. (a) The empyema cavity (arrow head) remained in 1995. (b, c) No remarkable change was detected until 2009, but the empyema cavity disappeared at that time. (d, e) The tumor in contact with the empyema cavity had been growing gradually from 2010 to July 2011. (f) The tumor grew rapidly within four months.

慢性膿胸を認め、人工気胸術後または結核性膿胸治療後から20年以上を経て発症していた<sup>1)</sup>。

組織学的には2008年のWHO分類でDLBCL associated chronic inflammationに位置付けられている。PAL患者において腫瘍細胞内のEBER陽性率は70%程度<sup>2)</sup>であり、EBVに感染したBリンパ球が外因性の慢性炎症を背景に腫瘍化するとも考えられている<sup>7)</sup>。本症例でも、1994年の手術検体、今回のエコーガイド下生検検体および病理解剖検体のすべてにおいてEBER陽性であり、EBV感染が示唆された。

自験例では1994年の組織標本を用いた検討で、パラフィンブロックの保存状態も良好とはいえず、病理学的検討の問題も懸念されたが、1994年の手術検体でもエコー下穿刺および病理解剖時と同様の組織像がhematoxylin-eosin染色で確認され、免疫組織化学染色においても同様の染色パターンを呈しており、長期保存後ではあったが、病理学的な診断に問題はないと判断した。

PALの治療法は確立されておらず、Stage I-II期の中には化学療法のみで長期寛解例や外科的治療による根治例も報告されている<sup>2)3)</sup>が、一般的には5年生存率はStage I期47%、II期35%、III-IV期15%<sup>4)</sup>で、他の非Hodgkinリンパ腫と比較して予後不良である。また、放射線治療の有効性も示唆されている<sup>1)7)</sup>が、自験例では78歳の腫瘍診断時およびR-CHOP 2コース終了時いずれも腫瘍径が大きく、放射線療法は困難であった。

本症例は17年の期間において同一の腫瘍組織が確認された。われわれが医中誌およびPubMedで検索したかぎりでは過去にPALが異時性に発症した例は確認できず、自験例も生前に膿胸の確定診断には至らなかった。しかし、18歳で結核性膿胸に罹患し、1994年の手術時に内部に膿汁を伴う石灰化胸膜腔が確認され、術後のCTでも被包化腔が確認され、死後の病理解剖時にも腫瘍に接して膿胸腔が確認されたことから、臨床的に結核性胸膜炎後の慢性膿胸腔が長期間遺残していたと判断した。

自験例において2011年のDLBCLが1994年のDLBCLの遺残として長期経過で増大して顕在化したか、1994年の時点で完全切除され遺残膿胸腔を発生母地として新規に出現したかの判断は難しい。1994年の手術検体でDLBCLが完全切除されているかどうかの検討を試みたが、残存検体が一部のみであるため、DLBCLの完全切除が達成できていたかは分からなかった。また、2011年6月以前も1995年からわずかではあるが画像上も腫瘍影に変化が認められてはいた。しかし、1994年の腫瘍切除術の際、DLBCLが残存していれば、10年以上無症候で経過するとは考えにくく、今回の入院時のDLBCLは遺残膿胸腔を発生母地として、異時性に新たにDLBCL

が発症したと判断した。また、1994年の手術時に腫瘍が完全切除され、遺残膿胸腔から新規にDLBCLが発症したと考えた場合の発症時期も検討した。しかし、2011年7月 (Fig. 4e) では腫瘍増大は明らかであるが、2009年 (Fig. 4c) も腫瘍辺縁は不明瞭となり、周囲への増大傾向が認められた。従って、2009年頃に新規にDLBCLが出現した可能性はあるが、残存情報で発症時期を断定することは困難であった。

腫瘍摘出術と膿胸腔全摘術による長期生存例が報告されている<sup>2)3)5)</sup>。自験例においても1994年の手術時に膿胸腔が全摘できていれば、PALの異時性発症を防げたかもしれない。また、1994年の術後の経過観察中は自覚症状および血液検査における炎症反応上昇も認められず、遺残した膿胸は被包化されたまま制御されていると考えられた。従って、膿胸の制御のみでは不十分であり、PALに対し手術療法を行う場合、発生母地となる膿胸腔を含め全て摘出することの重要性が示唆された。

## 謝 辞

本例の治療および病態検討に際し多大なご尽力をいただきました当院呼吸器科 渡辺洋先生、東北大学血液内科 藤原亨先生、病理学的見地からご指導いただきました当院病理部 伊東干城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) Nakatsuka S, Yao M, Hoshida Y, et al.: Pyothorax-Associated Lymphoma: A Review of 106 Cases. *J Clin Oncol.* 2002 ; 20 : 4255-4260.
- 2) 中島由槻, 輪久宋明, 小島 玲, 他: 慢性結核性膿胸由来の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.
- 3) 伊藤博通, 遠藤勝幸: 膿胸関連リンパ腫の1手術例. *日呼外会誌.* 2002 ; 16 : 645-649.
- 4) Narimatsu H, Ota Y, Kami M, et al.: Clinicopathological features of pyothorax-associated lymphoma; a retrospective survey involving 98 patients. *Annals of Oncology.* 2007 ; 15 : 122-128.
- 5) 河岡 徹, 松井洋人, 長島 淳, 他: 放射線治療ならびに外科切除で局所制御し得た膿胸関連リンパ腫の1例. *癌と化学療法.* 2009 ; 36 : 2127-2129.
- 6) Aozasa K: Pyothorax-associated Lymphoma. *J Clin Exp Hematopathol.* 2006 ; 46 : 5-10.
- 7) 黒崎敦子: 胸膜, 胸壁のリンパ腫. *日本胸部臨床.* 2011 ; 20 : 560-569.

## Case Report

A CASE OF HETEROCHRONIC PYOTHORAX-ASSOCIATED LYMPHOMA  
WITH PAST HISTORY OF TUBERCULOUS PYOTHORAX

Daisuke JINGU, Takehiro YAJIMA, Satoshi UBUKATA, Makoto SHOJI,  
Kazuhisa KONISHI, and Hiroshi TAKAHASHI

**Abstract** [Background] This is a report of pyothorax-associated lymphoma (PAL), a diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) that developed in the pleural cavity after more than a 20-year history of pyothorax resulting from artificial pneumothorax treatment for pulmonary tuberculosis or tuberculous pleuritis. The clinical course of PAL is not clear.

[Case] A 78-year-old man with right chest pain and bloody sputum entered our hospital. He had past history of tuberculosis pleuritis at age 18, and resection of a right chest wall tumor at age 61. Chest computerized tomography (CT) on admission revealed a tumor of the right chest wall. A biopsy was performed, and was diagnosed as DLBCL, which we diagnosed as PAL. In addition, we reexamined the specimen collected at age 61, and identified the same histopathological features in the new specimen.

[Conclusions] This is the first case report of heterochronic PAL, from which we could observe the process of PAL development for a 17-year period.

**Key words:** Pyothorax-associated lymphoma: PAL, Tuberculosis, Diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL, Epstein-Barr virus: EBV, Malignant lymphoma, Heterochronic

Department of Respiratory Medicine, Saka General Hospital

Correspondence to: Daisuke Jingu, Department of Respiratory Medicine, Saka General Hospital, 16-5, Nishiki-cho, Shiogama-shi, Miyagi 985-8506 Japan.

(E-mail: d.jinguu@gmail.com)