症 例

膿胸治療中に早期発見され放射線治療と 胸膜肺全摘術により根治しえた 膿胸関連悪性リンパ腫の1例

奥村明之進*, 吉川 智, 後藤 正志, 田村 光信, 佐々木秀文
 田中 寿一, 松村 晃秀, 井内 敬二

要 旨

肺結核治療の人工気胸術や結核性胸膜炎後の慢性膿胸に合併する悪性リンパ腫, いわゆる膿胸関連悪性リンパ腫 pyothorax-associated lymphoma に対する外科治療を経験したので報告する。症例は71歳, 女性。既往歴として19歳時, 肺結核に対し人工気胸術を施行されている。慢性膿胸として他院にて経過観察中, 血痰, 咯血が出現し, 有癭性膿胸と診断され当院へ紹介された。開窓術後, 胸壁胸膜に悪性リンパ腫の小病巣が発見され, 放射線治療にて画像上の寛解が得られ, 胸膜肺全摘術を施行した。切除肺および胸膜に悪性リンパ腫は認められなかった。術後1年8ヵ月現在, 再発無く健在である。

索引用語: 膿胸, 悪性リンパ腫, 膿胸関連悪性リンパ腫, 胸膜肺全摘術

pyothorax, empyema, malignant lymphoma, pyothorax-associated lymphoma, pleuropneumectomy

はじめに

肺結核治療のための人工気胸術や結核性胸膜炎後の慢性膿胸に高頻度で合併する悪性リンパ腫, いわゆる膿胸関連悪性リンパ腫 pyothorax-associated lymphoma (以下, PAL) は, 慢性膿胸下の長期間の慢性炎症が発癌の原因と考えられるまれな病態で¹⁻³⁾, 主として本邦から多数例が報告されてきた。PALは通常は胸壁腫瘍あるいは肺腫瘍として発見されるが, 慢性膿胸の影にかくれ, 発見時にはすでに進行病期であることが多く予後不良の疾患である⁴⁾。

今回われわれは, 有癭性膿胸に対する開胸術中に発見された早期のPALに対し, 放射線治療にて腫瘍の寛解後, 胸膜肺全摘術によりPALと膿胸ともに根治しえた症例を経験したので報告する。

症 例

症 例: 71歳, 女性。

主 訴: 血痰, 咯血。

既往歴: 19歳時, 肺結核に対し人工気胸術を施行されている。

現病歴: 62才頃から慢性膿胸として他院にて経過観察されていたが, 2002年, 血痰, 咯血が出現し, 有癭性膿胸と診断され当院へ紹介された。

入院時現症: 身長144cm, 体重50kg。体温36.8度 C。脈拍70/分, 呼吸数14回/分。右肺の呼吸音は減弱していた。頸部・腋窩に表在リンパ節の腫大を認めず。

入院時検査所見: 末梢血液検査にて白血球 6200/mm³, 赤血球 426×10⁴/mm³, Hb 13.1g/dl, Ht 38%, 血小板 22.9×10⁴/mm³で異常なく, 血液生化学検査上も特記すべき異常はなく, CRP も陰性であった。

入院時胸部 X 線写真: 右胸腔に胸水貯留と niveau 像を伴う有癭性全膿胸を認めた。(Fig. 1)

入院時胸部 CT: 右胸腔ほぼ全体を占める膿胸であ

国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 外科

*現 大阪大学大学院 臓器制御外科 (第一外科)

原稿受付 2005年1月6日

原稿採択 2005年5月25日

り、膿胸腔内に niveau 像を認めた。胸膜の限局的な肥厚は有るものの明らかな腫瘍病変を認めなかった。

(Fig. 2)

ガリウムシンチ：膿胸壁には異常集積を認めず。

入院後経過：右胸腔ドレナージを施行し、茶褐色泥状の内容物を認めた。細菌培養検査では *staphylococcus epidermidis* を検出したが、結核菌は検出されなかった。持続ドレナージを行ったが膿胸腔内の感染が続くため、3ヵ月後、全身麻酔下に開胸にて膿胸膿膜の搔爬、瘻孔閉鎖術を施行した。この際、一部の膿

膿膜組織に1cm大のポリープ様の腫瘍病変を認め切除した。病理組織学的検索により悪性リンパ腫が疑われた。術後、CT画像上の変化を観察していたが、特記すべき腫瘍など認められなかった。しかしながら肺の再膨張不良、瘻孔も残存したため、4ヵ月後、膿胸腔の開窓術を施行した。この際には腫瘍病変は確認できず、腔内の消毒処置を続けながら膿胸腔内を観察していたところ、3週後に再び、前回と同じ部位に1cm大の腫瘍を認めた (Fig. 3A)。同部を生検したところ、病理組織上、大小不同の異型性の強い細胞からなり、クロマチンの乏しい明るい核内に明瞭な核小体を持つ細胞が認められ、免疫組織染色では CD20陽性であり非ホジキン型悪性リンパ腫、Diffuse large B cell type

Fig. 1 Chest X-ray on admission.

Fig. 2 Chest CT on admission.

Fig. 3 Macroscopic appearance of intrathoracic cavity after fenestration. (A) A lesion of pyothrax-associated lymphoma (PAL) is denoted by the arrow. (B) The tumor was not recognized after radiation therapy.

Fig. 4 Microscopic appearance of the lesion of PAL.

の診断を得た (Fig. 4).

胸部 CT スキャンでは胸壁の腫瘍は限局しており、全身検索でも遠隔転移は認められなかった。胸膜肺全摘術による完全切除は可能と考えられたが、切除術の根治性上昇を期待して術前放射線治療後に胸膜肺全摘術を施行する方針とした。放射線治療を計40Gy 施行したところ、腫瘍は消失していた (Fig. 3B)。慢性膿胸およびPALの根治術の目的で、右胸膜肺全摘術を施行した。腫瘍は認められず、病理学的検索でも悪性リンパ腫の病変を認められなかった。術後経過は良好であり、術後1年8ヵ月現在、再発無く健在である。

考 察

膿胸関連リンパ腫 pyothorax-associated lymphoma (PAL) は、慢性膿胸に合併する悪性リンパ腫である。肺結核に対する人工気胸術の既往のあることが多いのが特徴で、胸壁腫瘍あるいは肺腫瘍として発症することが多い。本疾患は、1970年の塩原らによる「膿胸に合併した原発性細網肉腫」が最初の報告症例と考えられ⁵⁾、その後、Iuchi らによる多数例の報告および全国集計により、慢性膿胸に合併する悪性リンパ腫の概念が確立された³⁾。本疾患の報告は主として本邦からなされており本邦特有の疾患とも考えられたが、近年、欧州における多数例の報告が見られるようになった^{6,7)}。

1989年の Iuchi らによる本邦の37例の集計では、人工気胸術あるいは結核性胸膜炎後22から55年 (平均33年) の罹患歴の後に発症することが報告されており、

欧州の12例の報告においても30から67年の長期の慢性膿胸の経過中の発症が確認されており、本邦での経験とはほぼ同様である⁶⁾。長期の慢性炎症の発癌への関与が強く示唆される。

2002年の Nakatsuka らによる本邦の106例の集計では、発症年齢は46から82歳 (平均64歳) で、そのうち男性が92%を占めていた⁴⁾。基礎疾患としては、肺結核に対する人工気胸術後が80%、結核性胸膜炎後が17%と結核との関連が強いが、非結核性膿胸からのPAL発症も少数ながら (3%) みられた。もっとも頻度の高い症状として、胸・背部痛が57%に認められており、腫瘍による局所症状と考えられる。腫瘍による局所症状が高頻度に認められることに一致して、腫瘍径10cm 以上の症例が45%を占めていた。一方、自験例のように有膿性膿胸の症状としての湿性咳嗽・血痰も24%に認められたとしている。

病理組織学的検索では、Iuchi ら³⁾、Nakatsuka ら⁴⁾の本邦の集計、Petijtjean ら⁶⁾のヨーロッパからの報告すべてに共通して、PALは主として非ホジキン型のdiffuse large B cell リンパ腫である。詳細な免疫組織学的検討によれば、CD10⁻BCL6⁻MUM⁺CD138⁺/phenotypeであり、diffuse large B cell リンパ腫の中でlate germinal center ないし post germinal center の分化段階にあるリンパ腫の特定の一群であることが明らかにされている⁶⁾。Sasajima らは4例のPALにおいてEpstein-Barr virus 由来の latent membrane protein-1 (LMP-1) と EBV-encoded nuclear antigen-2 (EBNA-2) の発現を報告し⁸⁾、その後のFukayama ら⁹⁾、Ohsawa ら¹⁰⁾、Petijtjean ら⁶⁾の報告においても大多数の症例でEpstein-Barr virus の関与が確認されている。Kanno らは、PAL由来の cell line により IL-6 受容体の発現と IL-6 による増殖亢進¹¹⁾、さらに IL-10 の産生を報告している¹²⁾。これらの事実から、膿胸病変内でのBリンパ球のEpstein-Barr virus 感染に伴う transformation、慢性炎症下での IL-6 による腫瘍細胞増殖、IL-10 の局所的免疫抑制作用による細胞傷害性T細胞の監視からの離脱などが複合してPALが発症するものと推測される¹³⁾。

Nakatsuka らの106例の集計では外科的切除術を施行されたのは19例 (18%) のみであり、84例が化学療法、放射線療法、放射線+化学療法を施行されていた⁴⁾。これは、PAL症例が発見時にすでに進行病期で

あることや腫瘍が大きく根治的な外科切除困難と判断されることが多いことによると推測される。Nakatsukaら⁴⁾によれば化学療法によりPR以上が57%に得られ、化学療法に反応する場合の5年生存率は49%と報告している。

一方、外科治療の有効性の報告もあり、中島ら¹⁴⁾によれば19例中11例に対して胸膜肺全摘術が施行され、術後ARDSで死亡した1例を除く10例では5年生存率87.5%と良好であった。したがって、胸膜肺全摘術の耐術性および根治性が保たれる場合には外科治療の意義が示唆されている。一般的には悪性リンパ腫に対する治療原則は化学療法であるが、中島らの報告の11例には術前後とも補助化学療法が行われていない。また、11例中4例で術前に放射線治療が施行され、2例では腫瘍細胞の消失を認めたものの、残りの2例では腫瘍の残存が認められていたと報告されており、放射線治療は有効ではあるものの単独では根治的治療と考えられない。以上より、切除可能なPALに対しては外科治療が適切であること、さらに化学療法は必ずしも必須ではないことが示唆されている。

自験例は膿胸の掻爬術時に偶然に発見された切除可能なPALであり、胸膜肺全摘術により膿胸治療とPALの療法の根治性の見込みが高いと判断し外科治療を選択した。自験例では術前放射線治療により腫瘍が病理学的にも消失しており、高齢および右肺全摘術後であることを考慮し、術後の化学療法は行わなかった。

高橋らは、画像上腫瘍形成が明らかでなく早期の発見により外科治療にて根治しえたPALの1例を報告しているが¹⁵⁾、自験例を含めこのような経験はまれなものと考えられる。慢性膿胸で特に人工気胸術の既往がある場合には、CT画像上の腫瘍形成はなくともPALの合併も考えて治療にあたり、早期発見に努めるとともに根治性のある場合には放射線治療を併用しながらの積極的の外科治療を検討すべきと考えられる。

以上、膿胸治療のための掻爬術時に偶然に発見された早期のPALに対して、放射線治療後の胸膜肺全摘術により、PALおよび有癭性膿胸両者の根治的治療が施行しえた1例を経験したので、若干の文献的考察とともに報告した。

最後に、病理診断・所見につきご指導賜りました、近畿中央胸部疾患センター病理部山本暁先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Iuchi K, Ichimiya A, Akashi A, et al: Non-Hodgkin's lymphoma of the pleural cavity developing from long-standing pyothorax. *Cancer* **60**(8): 1771-5, 1987.
- 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. *Jpn J Clin Oncol* **19**(3): 249-57, 1989.
- 3) Aozasa K, Ohsawa M, Iuchi K, et al: Artificial pneumothorax as a risk factor for development of pleural lymphoma. *Jpn J Cancer Res* **84**(1): 55-7, 1993.
- 4) Nakatsuka S, Yao M, Hoshida Y, et al: Pyothorax-associated lymphoma: a review of 106 cases. *J Clin Oncol* **20**(20): 4255-60, 2002.
- 5) 塩原順一郎, 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細網肉腫の1例. *日胸* **29**: 115-123, 1970.
- 6) 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* **26**(6): 724-32, 2002.
- 7) Androulaki A, Drakos E, Hatzianastassiou D, et al: Pyothorax-associated lymphoma (PAL): a western case with marked angiocentricity and review of the literature. *Histopathology* **44**(1): 69-76, 2004.
- 8) 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* **143**(5): 1280-5, 1993.
- 9) Fukayama M, Ibuka T, Hayashi Y, et al: Epstein-Barr virus in pyothorax-associated pleural lymphoma. *Am J Pathol* **143**(4): 1044-9, 1993.
- 10) Ohsawa M, Tomita Y, Kanno H, et al: Role of Epstein-Barr virus in pleural lymphomagenesis. *Mod Pathol* **8**(8): 848-53, 1995.
- 11) Kanno H, Yasunaga Y, Iuchi K, et al: Interleukin-6-mediated growth enhancement of cell lines derived from pyothorax-associated lymphoma. *Lab Invest* **75**(2): 167-73, 1996.
- 12) Kanno H, Naka N, Yasunaga Y, et al: Production of the immunosuppressive cytokine interleukin-10 by Epstein-Barr-virus-expressing pyothorax-associated lymphoma: possible role in the development of overt lymphoma in immunocompetent hosts. *Am J Pathol* **150**(1): 349-57, 1997.
- 13) Kanno H, Aozasa K: Mechanism for the development of pyothorax-associated lymphoma. *Pathol Int* **48**(9): 653-64, 1998.
- 14) 中島由槻, 和久宗明, 小島 玲, 他. 慢性結核性膿胸壁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* **44**: 484-492, 1996.
- 15) 高橋政明, 松本博之, 藤田結花, 他. 腫瘍形成を欠いた膿胸関連リンパ腫の1例. *日呼外会誌* **10**: 792-796, 2000.

A case report of pyothorax-associated lymphoma successfully treated by pleuropneumonectomy following radiation therapy

*Meinoshin Okumura, Satoshi Yoshikawa, Masashi Goto, Mitsunobu Tamura, Hidefumi Sasaki
Hisaichi Tanaka, Hideaki Matsumura, Keiji Iuchi*

Department of Surgery, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

A 71-year-old female with a history of artificial pneumothorax for pulmonary tuberculosis at the age of 19 was admitted to our hospital because of hemoptysis. She had empyema with bronchopleural fistula. Although tube drainage of the thoracic cavity was performed, the empyema cavity remained and infection persisted. Fenestration of the empyema cavity was done, and a tumor of 1cm diameter was recognized in the pleural cavity. Diagnosis of pyothorax-associated malignant lymphoma (PAL) was obtained by pathological examination. After radiation therapy with a total dose of 40 Gy was performed, pleuropneumonectomy was carried out. The malignant lymphoma did not remain in the resected specimen. The patient is alive with no evidence of tumor recurrence or empyema at 1 year and 8 months after the operation.