

症 例

末梢血可溶性インターロイキン2レセプター (sIL-2R) が
著明高値を示した結核性胸膜炎の1例藤原 裕矢^{1,2)} 高橋 直嗣^{1,3)} 古藤 洋^{1,3)} 野上 裕子^{1,3)} 横田 欣司¹⁾
下田 照文¹⁾ 庄司 俊輔¹⁾ 西間 三馨¹⁾ 久保 千春²⁾

要旨：症例は56歳男性。左側胸水のために入院となった。胸水は滲出液でリンパ球優位，アデノシンデアミナーゼ濃度も113.3 U/Lと高値であり結核性胸膜炎が疑われたが，喀痰・胸水の抗酸菌塗抹検査・PCRでは菌を検出することはできなかった。胸腹部CTでは肺野病変を認めず，縦隔に単発性のリンパ節腫大，脾腫，腹水を認めた。血清可溶性インターロイキン(IL)-2受容体(sIL-2R)が8,460 U/mlと著明に高値であり，悪性リンパ腫との鑑別が必要と考えられた。胸腔鏡による胸膜生検と縦隔鏡による縦隔リンパ節生検を施行，抗酸菌を伴う肉芽腫性病変を検出し，結核性胸膜炎と診断した。抗結核薬の投与を行い，胸・腹水の改善とともにsIL-2Rも低下した。肺結核をはじめとする良性疾患においてもsIL-2Rが上昇することは知られているが，今回認められたような著明高値の報告はない。本症例は，必ずしも血液悪性疾患でなくともsIL-2Rの著明上昇が起こりうることを示すと同時に，診断困難な胸膜炎例における鏡視下生検の有用性を改めて確認させるものである。

キーワード：血清可溶性IL-2レセプター，胸腔鏡，縦隔鏡，結核性胸膜炎

sIL-2R, Thoracoscopy, Mediastinoscopy, Tuberculosis pleuritis

はじめに

結核性胸膜炎では胸水検査が頻用される検査であるに関わらず，十分な感度を持つ特異的マーカーが存在せず，治療前に確定診断に至らない例もある。今回我々は，弧発性の縦隔リンパ節腫大・リンパ球優位の血性胸水・脾腫・腹水の存在に加えて，末梢血可溶性インターロイキン2レセプター(sIL-2R)の著明高値より，悪性リンパ腫との鑑別を必要とし，早期に胸腔鏡および縦隔鏡を用いた生検により確定診断に至った結核性胸膜炎の一例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：56歳，男性。

主訴：盗汗，微熱。

既往歴：12歳肝炎，50歳胆石，胆摘。

家族歴：兄：舌癌。

生活歴：喫煙40本/day×30年，飲酒1合/day。

現病歴：数年来，咳・痰を自覚するも病院は受診しな

かった。2002年4月より盗汗，微熱，倦怠感が出現。さらに，1カ月で約4kgの体重減少，その後，息苦しさも自覚してきたため，5月2日近隣保健所を受診。胸部レ線左胸水を認め，同日当院紹介入院となった。

入院時現症：身長166cm，体重61kg，血圧122/87mmHg，脈拍92/min整，体温35.5であった。栄養状態は不良。頭頸部は異常所見なし。心音は清。呼吸音では，副雑音は聴取しないが左下肺野で呼吸音の減弱を認めた。腹部は軟で著明に膨隆していたが波動は触知しなかった。四肢に浮腫は認めなかった。表在リンパ節は触知しなかった。神経系にも異常は認めなかった。

入院時検査所見(Table 1)：末梢血では，白血球2,910と軽度の減少を認めた。分類は好中球優位で明らかな異型細胞は認めなかった。生化学ではCRP 6.69 mg/dlと上昇。また軽度の肝障害およびLDH 439 IU/lと上昇を認めた。入院時胸部レ線(Fig. 1)では左側に胸水を認め，左胸腔ドレナージ後，左胸水は消失。しかし，その後の胸部CT上(Fig. 2)にて，右胸水および，上縦隔(#2)に径1cm大の弧発性のリンパ節腫大を認めた。リンパ節の内部は均一，石灰化は認めなかった。さらに，腹部CTおよび腹部超音波検査にて，腹水と脾腫を認めた。腹水，脾腫，LDH上昇，縦隔リンパ節腫大より悪性リンパ腫を疑い，末梢血可溶性IL-2レセプターを測定したところ，8,460 U/mlと著明な上昇を認めた。喀

〒811 1394 福岡県福岡市南区屋形原4 39 1

¹⁾ 国立療養所南福岡病院呼吸器科

²⁾ 九州大学大学院医学研究院心身医学

³⁾ 九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設

(受付日平成15年8月18日)

Table 1

CBC		Serum chemistry		Pleural effusion	
WBC	2,910/ μ l	Alb	3.4 g/dl	Serous, bloody	
Neut.	77.0%	BUN	21.0 mg/dl	Protein	4.0 g/dl
Lymph.	11.7%	Creat	1.03 mg/dl	Sugar	120 mg/dl
Mono.	10.7%	T. bil	1.4 mg/dl	Rivalta	140/200
Eos.	0.3%	GOT	41 IU/l	ADA	113.3 IU/l
Baso.	0.3%	GPT	15 IU/l	Neut	15.5%
RBC	360 \times 10 ⁴ / μ l	LDH	439 IU/l	Lymph	78.5%
Hb	11.7 g/dl	ALP	368 IU/l	Hist	5.0%
Hct	35.4%	γ -GTP	37 IU/l	Meso	1.0%
Plt	19.1 \times 10 ⁴ /dl	ChE	84 IU/l	Cytology	class II
		T-Chol.	124 mg/dl	Bacteria	(-)
ESR	18/55 mm	CRP	6.69 mg/dl	Tbc	(-)
		CEA	1.4 ng/ml	Tbc PCR	(-)
PPD	11 \times 12/22 \times 22 mm	SCC	0.5 ng/ml 以下	Tbc culture	(-)
		CA 19-9	7 U/ml		
		sIL-2R	8,460 U/ml	sIL-2R	not examined
		ATLA-Ab	not examined		



Fig. 1 A chest radiograph taken on admission, showing bilateral pleural effusions.

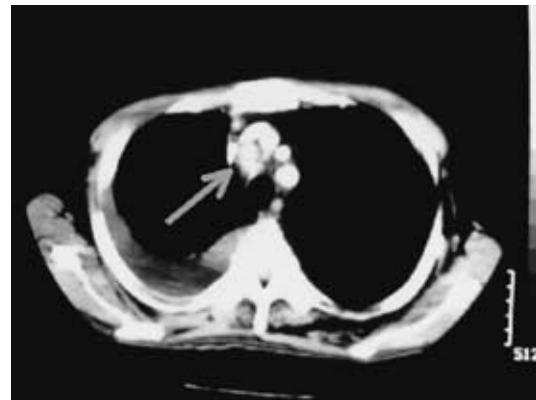


Fig. 2 Chest CT scan taken two weeks after admission, showing right pleural effusions and solitary mediastinum lymph node swelling.

痰の抗酸菌塗抹は陰性，結核菌及び *M. avium* , *M. intracellulare* の PCR もそれぞれ陰性であった．入院時の左胸水は淡血性，リンパ球優位の浸出液で ADA 113.3 U/L と上昇を認めた．胸水にても抗酸菌は塗抹・培養・PCR 共に陰性で，細胞診では異型細胞は検出されなかった．右胸水も同様の所見であった．骨髓穿刺では悪性細胞は認めず，肉芽腫性病変も検出されなかった．

臨床経過：入院時，左胸腔ドレナージを施行したが，その直後より右胸水が著明に増加し，両側ドレナージを施行した．排液は一日量 1,300 ml 前後と一向に減少しなかった．CT 上肺野病変なく，喀痰からも排菌ないため，この時点での気管支鏡検査は行わなかった．腹部 CT，腹部超音波検査ともに，脾腫および脾臓内に low

density area , hypoechoic area を認め，脾臓結核を疑わせる所見を認めた．さらに，胸水中の ADA は高値であり，結核性胸膜炎を疑いながらも，肺野に明らかな病変がないこと，孤立性の縦隔リンパ節腫大および腹水と脾腫を認めること，可溶性 IL-2 レセプターが高値 (8460) であったことなどから，悪性リンパ腫との鑑別が問題となった．また胸腔ドレーンからの約 1,300 ml/日の胸水排液により，蛋白の喪失が著明なため，早期の治療が必要であると判断し，胸腔鏡および縦隔鏡下生検を施行した．胸腔鏡では壁側および臓側胸膜に白色の小結節が散在しており，同部の生検で巨細胞と類上皮細胞を伴う肉芽腫性病変を認めた (Fig. 3) . 縦隔鏡による縦隔リンパ節生検からも同様な肉芽腫病変を認め，またチールニールセン染色で抗酸菌を検出した．

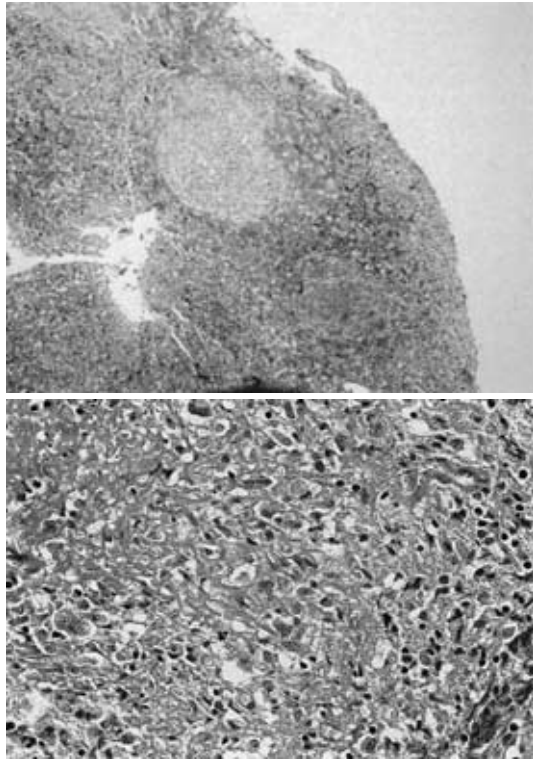


Fig. 3 Microscopic findings in a lymph node, showing a granulomatous lesion with aggregates of epithelioid histiocytes. (HE stain $\times 40$, $\times 200$)

結核性胸膜炎と診断後、抗結核薬 4 剤 (RFP, INH, EB, PZA) の投与を開始した。胸水は抗結核薬投与 3 週目頃より減少、ドレーンも治療開始後第 16 日で抜去し、両側ともに再貯留は認めていない。入院時 8,460 と著明な上昇を認めた末梢血清の可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2R) は、退院時には 1,630 と著減、 β カ月後には 1,100 とさらに減少を認め外来治療継続中である。

考 察

sIL-2R は、非ホジキンリンパ腫、ATL 等の腫瘍マーカーとして臨床的に活用されている。一般に抗原により活性化された T 細胞が IL-2R を発現させるときに細胞外にその可溶性部分が遊離したものとされるが、B 細胞や単球などからも産生され、その測定値は病巣局所での免疫担当細胞の活性化の状態を反映している。腫瘍性疾患以外に結核、サルコイドーシスなどで上昇することが知られている¹⁾。

過去の報告では、結核において、病巣が拡大していればしているほど²⁾³⁾、また排菌が多いほど³⁾sIL-2R が上昇するとされている。一方、結核性胸膜炎では胸水中sIL-2R は高値を示すが、血清sIL-2R はむしろ低値を示すという報告もある³⁾。

本症例においては、結核性胸膜炎であるにもかかわらず血清sIL-2R が 8,460 U/ml と、過去の報告²⁾⁻⁶⁾と比して著明高値を示した。政家⁷⁾らも同様にsIL-2R 高値症例の報告を行っているが、血清sIL-2R は 4,000 U/ml 程度であった。

結核性胸膜炎は、試験穿刺による胸水の臨床検査を基に診断されることが多い。しかし一般に胸水の塗抹・培養といった細菌学的検査法では感度は 20% 前後といわれ⁸⁾、確定診断が得られることはむしろ少ない。胸水中の Adenosine deaminase (ADA) が高値であれば結核性胸膜炎を疑う。一般に ADA が 40 U/L 以上を cut off 値として用いた報告が多く⁹⁾¹⁰⁾、感度が 90~95%⁹⁾ともいわれ、安価で、診断率の高い検査である。しかし ADA は、膿胸・慢性関節リウマチ・悪性リンパ腫・胸膜中皮腫などの疾患でも上昇を示し、ADA のみでは結核性胸膜炎の診断は偽陽性となりうる可能性がある。更に経皮的胸膜生検にても、診断率は細胞診と組み合わせても 50~80%⁸⁾¹¹⁾¹²⁾といわれ、診断が確定しないまま治療が開始されることもしばしばである。

本症例では、血清sIL-2R の著明高値や、脾腫、腹水などから悪性リンパ腫との鑑別が問題となった。上記のように、胸膜生検では結核性胸膜炎の診断率も高くなく、悪性リンパ腫を完全に否定することは不可能であるため、あえて経皮的胸膜生検を試行せず、胸腔鏡下生検を施行した。結果的にはこれらの検査にて早期に確定診断に至ったことより、難治性胸水の迅速なコントロールが得られた。本症例のように他疾患との鑑別が困難でかつ消耗が著しい例では、鏡視下生検を積極的に施行すべきであると考えられた。

今回我々は、血清sIL-2R の著明高値などから悪性リンパ腫との鑑別に苦慮した結核性胸膜炎の一例を経験した。診断には鏡視下生検が有用であった。

本論文の要旨は第 49 回日本呼吸器学会九州地方会 (平成 14 年 11 月、長崎市) において発表した。

文 献

- 1) Rubin LA, Nelson DL: The Soluble Interleukin-2 Receptor: Biology, Function, and Clinical Application. *Ann Intern Med* 1990; 113: 619-627.
- 2) Takahashi S, Setoguchi Y, Nukina T, et al: Soluble Interleukin-2 Receptor in Sera of Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Chest* 1991; 2: 310-314.
- 3) 多田淳彦, 河原 伸, 堀田尚克, 他: 肺抗酸菌症患者における血清可溶性インターロイキン 2 受容体. *結核* 1999; 74: 499-505.
- 4) Kim YK, Lee SY, Kwon SS, et al: Gamma-Interferon and Soluble Interleukin 2 Receptor in Tuberculous

- Pleural Effusion. *Lung* 2001 ; 179 : 175 - 184.
- 5) Chan CHS, Lai CKW, Leung JCK, et al: Elevated interleukin-2 receptor level in patients with active pulmonary tuberculosis and the changes following anti-tuberculosis chemotherapy. *Chest* 1995 ; 8 : 70 - 73.
- 6) 伊藤正巳, 神代尚芳, 森脇優司, 他: 肺結核患者における血清可溶性インターロイキン2レセプター. *日胸疾会誌* 1989 ; 27 : 25 - 28.
- 7) 政家寛明, 南 武志, 大森美和, 他: 腹水が自然軽快を示し, 血清および胸腹水中のsIL-2Rが著明に高値を示した結核性胸膜炎と考えられる1症例. *総合臨床* 2001 ; 50 : 182 - 185.
- 8) 千酌浩樹, 清水英治: 胸水, 胸膜生検の診断的意義. *日本内科学会雑誌* 2000 ; 89 : 874 - 883.
- 9) Lee YCG, Rogers JT, Rodriguez RM, et al: Adenosine Deaminase Levels in Nontuberculous Lymphocytic Pleural Effusions. *Chest* 2001 ; 120 : 356 - 361.
- 10) Katarina YP, Khurshid I, Greenville NC: Adenosine Deaminase in the Diagnosis of Tuberculosis Pleural Effusion. *Chest* 2001 ; 120 : 334 - 335.
- 11) 木村一博, 杉野圭史, 佐野 剛, 他: 当院における結核性胸膜炎の臨床的検討. *感染症学会雑誌* 2002 ; 76 : 18 - 22.
- 12) 河地英昭, 下方 薫: 結核性胸膜炎の臨床的研究. *結核* 1985 ; 60 : 567 - 571.
- 13) Yu CT, Wang CH, Huang TJ, et al: Relation of bronchoalveolar lavage T lymphocyte subpopulations to rate of regression of active pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1995 ; 50 : 869 - 874.
- 14) 今泉忠芳: 肺結核例の末梢血リンパ球表面マーカーの解析. *結核* 1998 ; 71 : 615 - 618.

Abstract

A case of tuberculosis pleuritis with high serum soluble IL-2 receptor

Yuya Fujiwara^{1,2)}, Naotsugu Takahashi^{1,3)}, Hiroshi Koto^{1,3)},
Hiroko Nogami¹⁾, Kinji Yokota¹⁾, Terufumi Shimoda¹⁾,
Shunsuke Shoji¹⁾, Sankei Nishima¹⁾ and Chiharu Kubo²⁾

¹⁾Department of Respiratory Disease, National Minami-Fukuoka Hospital,
4-39-1, Yakatabaru, Minami-ku, Fukuoka-city, Fukuoka, Japan

²⁾Department of Psychosomatic Medicine and ³⁾Research Institute for Diseases of the Chest,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Japan

A 56-year-old man was admitted to our hospital because of bilateral pleural effusion. Computed tomography revealed solitary mediastinal lymphadenopathy, splenomegaly and a small amount of ascites. No lung parenchymal lesion was seen. Although lymphocyte predominance without atypia and a high adenosine deaminase concentration in the pleural fluid were compatible with tuberculous pleurisy, no mycobacteria could be detected either with Ziehl-Nielsen stain or with PCR. Because the serum soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) level was unexpectedly high (> 8,000 U/ml), and a level not previously reported in benign diseases, we performed thoracoscopy and mediastinoscopy-assisted biopsies, both of which eventually confirmed the diagnosis of tuberculosis. After a 4-drug anti-tuberculous regimen was initiated, pleural effusion and ascites subsided, with a marked decrease in the sIL-2R level. This case indicates that in tuberculous pleurisy, serum sIL-2R can rise to a level suggestive of hematological malignancies, it and also illustrates the validity of thoracoscopy-assisted pleural biopsy in such situations.