

●症 例

胃胸腔瘻による膿気胸で発症した胃原発びまん性大細胞型
B細胞性リンパ腫の1例野末 剛史^a 横村 光司^a 赤堀 大介^a
阿部 岳文^a 秋山 訓通^a 須田 隆文^b

要旨：症例は67歳，男性．関節リウマチ治療中に左胸痛があり，肺虚脱と胸腔内の複数の液面形成から膿気胸が疑われた．胸水はpH低値で好中球増多を伴い，グラム染色では酵母様真菌を認め，*Candida*属が培養同定され，膿気胸の原因は胸腔へ穿破する潰瘍を伴う胃弓隆部のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫と診断された．胸腔内からの*Candida*属の検出は消化管との瘻孔形成を疑うべき重要な所見として認識する必要があり，報告した．

キーワード：胃胸腔瘻，膿胸，気胸，カンジダ，悪性リンパ腫

Gastropleural fistula, Pyothorax, Pneumothorax, *Candida*, Malignant lymphoma

緒 言

胸痛を訴える患者に肺の虚脱と胸腔内液体貯留が確認された場合，血気胸や膿気胸，食道破裂などが鑑別としてあげられるが，胃胸腔瘻はきわめてまれである．胃胸腔瘻の成因としては，食道裂孔ヘルニア，消化性潰瘍，横隔膜損傷を伴う外傷や手術に加えて胃癌，悪性リンパ腫といった悪性疾患が報告されている¹⁾．今回，関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）の治療中に胃胸腔瘻による膿気胸で発症した，びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）の1例を経験したため報告する．

症 例

患者：67歳，男性．

主訴：左胸痛・発熱．

既往歴：RA（56歳）．

喫煙歴：10本/日×37年間（ex-smoker）．

現病歴：RAに対し入院14ヶ月前よりメトトレキサート（methotrexate：MTX）8mg/週，入院3週間前よりプレドニゾロン（prednisolone：PSL）10mg/日，エソ

メプラゾール（esomeprazole）20mg/日の内服継続中に左側胸部痛と発熱があり，胸部X線で左胸水を，また血液検査でWBC 13,100/μl，CRP 30.1 mg/dlの炎症反応を指摘され前医に入院した．ドリベネム（doripenem）0.25g×4回/日の投与で解熱し，炎症反応も低下傾向となったが専門施設での治療が必要との判断で入院12日目に当院へ転院した．

現症：身長150cm，体重40.0kg，体温36.0℃，血圧118/78 mmHg，脈拍110回/min，SpO₂ 98%（室内気）．左肺の呼吸音減弱．腹部平坦軟で明らかな圧痛や腫瘍なし．

検査所見：血算ではHb 11.2 g/dl，Ht 33.5%と軽度の貧血を認め，WBCは8,700/μl（好中球87.9%）に改善していたが，CRPは7.9 mg/dlと炎症反応が残存していた．腫瘍マーカーではcarcinoembryonic antigen（CEA），carbohydrate antigen（CA）19-9は基準範囲内であったが，可溶性IL-2レセプターは883 U/mlと上昇していた．β-Dグルカンの上昇はなくカンジダ抗原は2倍であった（表1）．前医入院時の胸部X線では，左肺に軽度の虚脱があり，左胸腔内には中等量の胸水と液面像の形成が確認されていた．転院5日前の胸部X線（図1a）および胸部CT（図2）検査では左肺の虚脱が高度となり，胸腔内に複数の液面形成を伴うようになっていた．

臨床経過：免疫抑制状態の患者に発熱と左胸痛で発症しており，前医での経過および画像所見から気胸を伴う胸膜炎・膿気胸を疑い，ドレナージが必要と判断した．胸部X線を再検したところ，肺虚脱はさらに高度となり，縦隔は右側へ偏位していたが胸水は著明に減少していた（図1b）ため，胸腔と消化管もしくは腹腔内臓器との間

連絡先：横村 光司

〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町 3453

^a 聖隷三方原病院呼吸器内科

^b 浜松医科大学呼吸器内科

(E-mail: yo.koshi@sis.seirei.or.jp)

(Received 8 Aug 2014/ Accepted 21 Jan 2015)

表1 検査所見

Hematology		Pleural fluid	
WBC	8,700/ μ l	Cell count	6,800/ μ l
Neu	87.9%	Neu	96%
Lym	5.3%	Lym	4%
Mon	6.3%	pH	7.016
Eos	0.3%	Specific gravity	1.031
Bas	0.2%	TP	4.5 g/dl
Hb	11.2 g/dl	Glu	18 mg/dl
Ht	33.5%	LDH	5,853 IU/L
Plt	36.9×10^4 / μ l	AMY	1,346 IU
		CEA	68.2 ng/ml
		ADA	80.1 U/L
Biochemistry		Culture	
TP	7.1 g/dl	<i>Candida albicans</i>	(+)
Alb	2.6 g/dl	<i>Candida glabrata</i>	(+)
ALT	16 IU/L		
AST	10 IU/L		
ALP	454 IU/L		
γ GTP	55 IU/L		
ChE	109 IU/L		
LDH	249 IU/L		
CPK	41 IU/L		
Cre	0.44 mg/dl		
T-Bil	0.5 mg/dl		
Glu	117 mg/dl		
Serology			
CRP	7.9 mg/dl		
CEA	3.5 ng/ml		
CA19-9	<2.0 U/ml		
sIL-2R	883 U/ml		
β -D-glucan	10.5 pg/ml		
<i>Candida</i> antigen	$\times 2$		

CEA : carcinoembryonic antigen, CA19-9 : carbohydrate antigen 19-9, sIL-2R : soluble interleulin-2 receptor, ADA : adenosine deaminase.

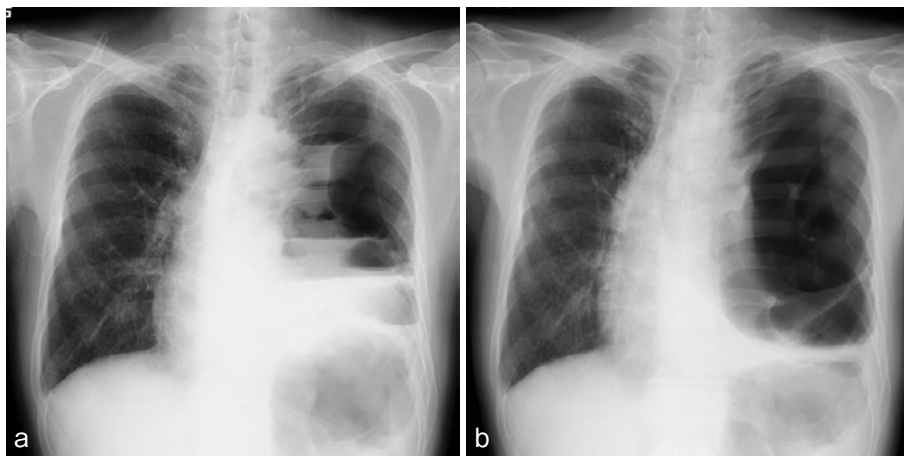


図1 胸部X線写真。(a) 転院直前。(b) 転院直後。胸腔ドレナージは施行していないが5日の経過で胸水は急速に減少していた。

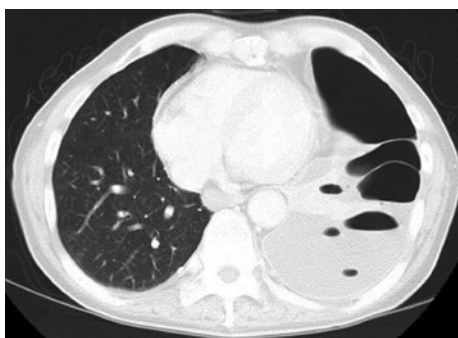


図2 転院直前の胸部CT. 左肺が虚脱しており、胸腔内に多数のニボーを認める。

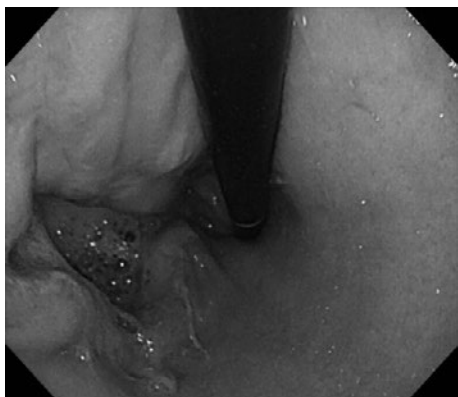


図4 胃内視鏡所見. 胃体上部から底部の大弯側に大きな潰瘍と周堤を伴う腫瘤性病変が確認される。

で瘻孔を形成している可能性を疑った。胸腔ドレナージ後の肺の拡張は良好で、流出した少量の黄橙色の胸水はpH 7.016, 糖 18 mg/dl と低下, TP 4.5 g/dl, LDH 5,853 U/L, AMY 1,346 IU/L と上昇し, 好中球優位の細胞増多を伴っていた (表1)。グラム染色で *Candida* 様真菌が認められ, 培養で *Candida albicans* と *Candida glabrata* が検出された。胸腔ドレナージ後の胸腹部CT冠状断 (図3) では胃弓隆部を主体に広範な壁肥厚があり, 背側では脾尾部, 脾臓, 脾動静脈に, また頭側では左横隔膜に浸潤する大きな腫瘤を形成しており, 進行期の胃腫瘍が疑われた。上部消化管内視鏡検 (図4) では胃体上部～胃底部にかけての大弯側に大きな潰瘍底を伴う腫瘤が確認され, 透視下に潰瘍部の造影を行うと左胸腔内へ造影剤の流出が確認された。病変部の生検でDLBCLの診断が得られ, 胃原発悪性リンパ腫が壁外進展し, 横隔膜浸潤から左胸腔に瘻孔を形成し, 左肺の虚脱と膿胸をきたしたと判断した。当院入院後は胸腔ドレナージとメロペネム (meropenem) 1 g×4 回/日の投与で肺の拡張が得られ, 炎症反応は低下した。第15病日に外科的治療 (胃全摘, 横隔膜・脾・脾尾部・Gerota筋膜合併切除) を

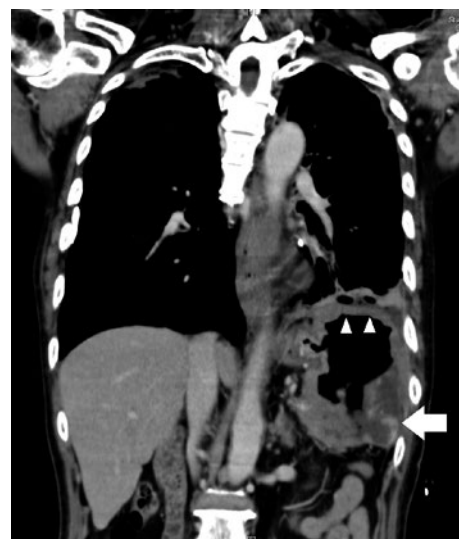


図3 胸腹部CTの冠状断. 胃弓隆部を主体に広範な壁肥厚を認め, 背側 (矢印) では脾尾部, 脾臓, 脾動静脈に, 頭側 (矢頭) では左横隔膜に浸潤する大きな腫瘤を形成している。

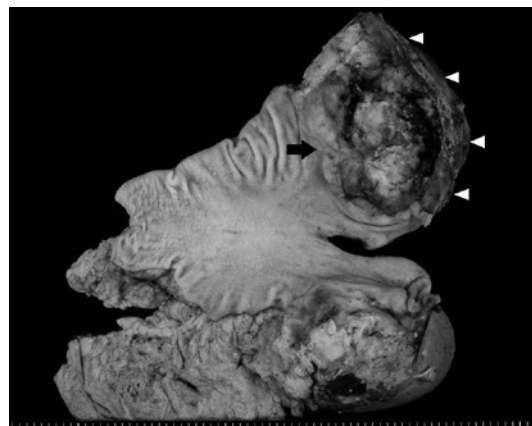


図5 摘出標本の胃粘膜面. 大きな潰瘍面 (16×10 cm) を伴う腫瘍性病変 (矢印) があり, 広範に横隔膜への浸潤を認めている。矢頭は合併切除された横隔膜。

施行し, 腫瘍径は19×12 cm (潰瘍16×10 cm) で広範に横隔膜に浸潤しており, 潰瘍底は左胸腔へ穿孔していることが確認された (図5, 6)。後に行った摘出標本の免疫病理学的検討では Epstein-Barr virus (EBV) encoded small RNA (EBER) を標的とした *in situ* hybridization (ISH) 法で陽性細胞の存在が確認され, 発症にEBVとの関連性が示唆された。術後は脾液瘻が遷延したこともあり, MTX関連リンパ増殖性疾患 (MTX-associated lymphoproliferative disorders: MTX-LPD) に準じてMTXの中止のみで経過観察したが, 約半年で皮膚や腹腔内リンパ節転移で再発した。その後化学療法を

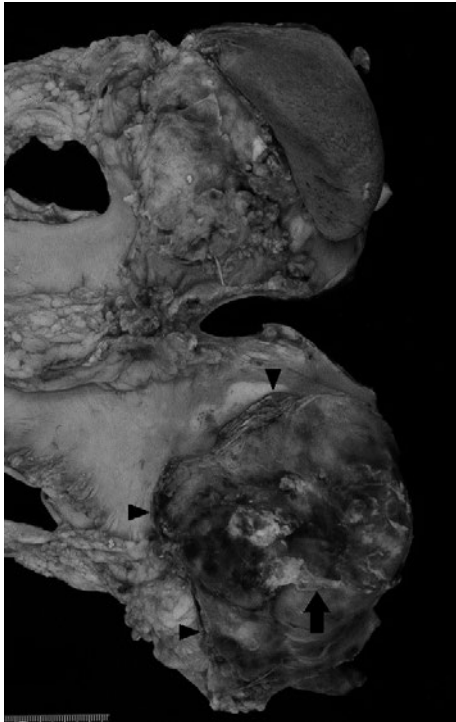


図6 摘出標本の胃漿膜面。矢頭は合併切除された横隔膜を示す。腫瘍の横隔膜への浸潤部では広い範囲で横隔膜組織が消失し、潰瘍部が左胸腔へ穿破している(矢印)。

行ったが、術後約1年の経過で死亡した。

考 察

胃胸腔瘻はまれな病態で、古くは1960年にMarkowitzらにより、①食道裂孔ヘルニアの胸腔内脱出部での胃穿孔、②外傷による急性の胃胸腔瘻の形成や外傷後に生じた横隔膜ヘルニアの胸腔内に脱出部での胃穿孔、③胃穿孔に続発した腹腔内膿瘍の胸腔内への穿破の3つの機序が報告された²⁾。それ以外にはまとまった報告はなく、胃潰瘍や胃悪性リンパ腫の胸腔内への直接穿破での報告が散発的に行われてきた。Adachiらは胃悪性リンパ腫の自験例を報告するとともに、過去に報告された25例の胃胸腔瘻の症例をまとめ、その原因は消化性潰瘍11例、外傷7例、膿胸4例、悪性リンパ腫3例、手術もしくは放射線治療合併症2例、胃癌1例であった(3例は重複あり)と報告している³⁾。本例の手術所見と組織学的な検討では、胃は腹腔内に存在し、弓隆部に存在する胃悪性リンパ腫が広範に横隔膜に浸潤することで横隔膜組織が4×3cmの範囲で消失し、左胸腔内と胃内の交通を生じたと判断した。

悪性リンパ腫の合併症としての消化管穿孔の頻度は0~25%で、多くは化学療法中の腫瘍縮小に伴うもので⁴⁾

自然穿孔はまれとされている。砂川らは、自然穿孔をきたした自験例を含む16例の報告をまとめ、肉眼形態では佐野分類で潰瘍型と決壊型が各8例で、腫瘍径の平均は99.4mm、穿孔径の平均は14.4mmと腫瘍自体が大きく、組織学的にはDLBCLが14例(87.5%)であったと報告しており⁵⁾、本例もこれに一致していた。

本例は瘻孔を形成するほどの潰瘍を生じていたにもかかわらず、消化器症状は伴わなかった。安達らは胃潰瘍穿孔に伴う胃胸腔瘻の65歳RA患者を報告しているが⁶⁾、その症例はnonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)のエトドラク(etodolac)400mg/日、PSL4mg/日、MTX6mg/週、ファモチジン(famotidine)40mg/日の内服中に呼吸困難と背部痛で発症した。NSAIDsは消化性潰瘍の原因となる一方で、その鎮痛作用により腹痛などの症状をマスクする可能性がある。また、抗潰瘍薬も胃癌などの悪性疾患の症状をマスクする可能性が指摘されている。本例もesomeprazole20mg/日により消化器症状が抑制されていた可能性があり、これらの使用に際して注意が必要と思われた。

本例では胸水が短期間で減少したことから胸腔と消化管との瘻孔形成を疑ったが、胸水中からの*Candida*属の検出も注目すべき所見であった。Ishiguroらは128例の培養陽性の膿胸症例を検討し、7例の食道もしくは胃胸腔瘻による膿胸のうち5例は*Candida*属が起因菌であったのに対し、残り121例で*Candida*属が原因であった症例はなく、膿胸腔からの*Candida*属検出は消化管穿孔を疑う重要な所見であると強調している⁷⁾。

本症例はMTX内服中にDLBCLを発症しており、いわゆるMTX-LPDの範疇に含まれる⁸⁾と考えられた。リンパ腫の発症におけるMTXの関与は明らかにされていない部分が多いが、MTX関連のホジキンリンパ腫においては高率にEBVの活性化が示されており、本症例も腫瘍組織内にEBVが陽性であった。MTX-LPDはMTX中止により、腫瘍が退縮し寛解する症例があることも特徴である。特にEBV陽性例で寛解率が高く、MTX中止後1~2週間で腫瘍の退縮傾向がみられる例が多いとされているが、寛解が得られた場合でも約半数は再燃するため、慎重な経過観察が必要とされている。一方、胃原発悪性リンパ腫では臓器温存の点からも化学療法を主体とする治療が第一選択とされており、本症例も消化管穿孔がなければまずMTXの中止のみで経過観察し、改善の有無により化学療法を検討する方針が選択される状況であった。ただ、消化管閉塞・穿孔・出血をきたした場合には手術が必要であり⁹⁾、本症例では消化管穿孔を合併していたため、最初から手術を行った。

本論文の要旨は、第105回日本呼吸器学会東海地方学会(2014年6月、名古屋)において報告した。

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

引用文献

- 1) Warbunton CJ, et al. Gastropleural fistula due to gastric lymphoma presenting as tension pneumothorax and empyema. *Eur Respir J* 1997; 10: 1678-9.
- 2) Markowitz AM, et al. Gastropleural fistula as a complication of esophageal hiatus hernia. *Ann Surg* 1960; 152: 129-34.
- 3) Adachi Y, et al. Gastropleural fistula derived from malignant lymphoma. *J Gastroenterol* 2002; 37: 1052-6.
- 4) 境 雄大, 他. 悪性リンパ腫の化学療法中に胃穿孔による腹膜炎をきたした1例. *癌の臨* 2003; 49: 427-9.
- 5) 砂川真輝, 他. 胃悪性リンパ腫による自然穿孔の1例. *日臨外会誌* 2012; 73: 2830-4.
- 6) 安達康子. 胃悪性リンパ腫による自然穿孔の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 620-4.
- 7) Ishiguro T, et al. Isolation of *Candida* species is an important clue for suspecting gastrointestinal tract perforation as a cause of empyema. *Intern Med* 2010; 49: 1957-64.
- 8) Mariette X, et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002; 99: 3909-15.
- 9) 吉田啓紀, 他. 胃悪性リンパ腫 診療の現状と展望. *日臨* 2012; 70: 1253-62.

Abstract

A case of gastropleural fistula resulting from diffuse large B-cell lymphoma of the stomach

Tsuyoshi Nozue^a, Koshi Yokomura^a, Daisuke Akahori^a, Takefumi Abe^a,
Norimichi Akiyama^a and Takafumi Suda^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Respiratory Disease Center, Seirei Mikatahara Hospital

^bSecond Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

We report a rare case of gastropleural fistula as a result of diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. A 67-year-old male with rheumatoid arthritis was admitted to the hospital because of left chest pain and fever. Chest radiography and CT showed left pneumothorax and multiple air-fluid levels in the left pleural cavity. Although pyopneumothorax was suspected, the fluid in the pleural cavity was rapidly decreased before insertion of the chest drain. The left lung expanded easily after the chest tube insertion, and *Candida* species were cultured from the pleural effusion. Gastrointestinal endoscopy revealed that the cause of left pyopneumothorax was diffuse large B-cell lymphoma of the stomach that perforated to the left pleural cavity. We must be aware that gastropleural fistula is one of the causes of pyothorax, and isolation of *Candida* species from pleural fluid is an important clue for suspecting gastrointestinal tract perforation as a cause of empyema.