

## ●症 例

## 形質細胞増多と ADA 高値の胸水貯留が初発症状であった 全身性エリテマトーデスの 1 例

向原 史晃 藤原 慶一 安東 千裕  
中須賀崇匡 岩本 佳隆 柴山 卓夫

要旨：症例は 45 歳，女性。労作時呼吸困難，左胸水貯留のため当院を受診した。胸水中の形質細胞増多と ADA 高値を認めたが，悪性細胞は検出されなかった。短期間で胸水が増量し，胸腔ドレナージを施行した。CT で造影される胸膜肥厚，結節が散在しており，胸腔鏡下胸膜生検では形質細胞浸潤を伴う非特異的胸膜炎の所見であった。抗核抗体陽性，抗 ds-DNA 抗体陽性，補体価低値などから全身性エリテマトーデス (SLE) による胸膜炎と診断した。形質細胞増多と ADA 高値を伴った胸水貯留で発症した SLE 症例は興味深いと考えられた。

キーワード：全身性エリテマトーデス，胸水貯留，初発症状，形質細胞，アデノシンデアミナーゼ  
Systemic lupus erythematosus (SLE), Pleural effusion, Initial presentation, Plasma cell,  
Adenosine deaminase (ADA)

### 緒 言

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) において，胸膜炎や胸水貯留はその臨床経過中しばしばみられるが，初発症状に限ると約 5% 程度とされている<sup>1)</sup>。また，胸水中の形質細胞増多やアデノシンデアミナーゼ (adenosine deaminase: ADA) 高値を伴い，多発性骨髄腫や結核性胸膜炎との鑑別を要した症例報告は見あたらない。胸水中の形質細胞増多と ADA 高値を伴い，急速に進行する片側大量胸水貯留で発症した SLE の 1 例について報告する。

### 症 例

患者：45 歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：特記事項なし。日光過敏症なし。

アレルギー歴：なし。

家族歴：祖母 大腸癌，父 高血圧。膠原病の家族歴なし。

喫煙歴：10 本×8 年間，28 歳時に禁煙。

職業歴：建築関係の事務職。アスベスト曝露歴なし。

現病歴：健診で異常を指摘されたことはなく，定期内服薬なし。201X 年 3 月頃より労作時呼吸困難を自覚するようになったが放置し，同年 4 月の健診で左胸水貯留を指摘され当科紹介受診となった。外来での精査中に急速に胸水貯留が増悪したため，5 月に入院となった。

入院時身体所見：体温 36.4°C，脈拍 89/min，血圧 93/45 mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 97% (室内気)。貧血なし，口腔内異常所見なし，心雑音なし，左肺呼吸音の減弱あり，ラ音聴取せず，関節腫脹なし，皮疹なし，体幹および四肢に紫斑なし，神経学的所見異常なし。

入院時検査所見 (表 1)：白血球は軽度減少，血沈亢進を認めたが CRP 上昇はなく，CA125，sIL-2R を除き腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。尿検査では腎障害を疑う所見なく，T-SPOT は陰性，免疫固定法で M 蛋白も認められず，遊離 L 鎖κ/λ比は 1.23 (基準値：0.26~1.65) と正常であった。IgG は軽度高値であったが，IgG4 の上昇は認めなかった。

入院時画像所見 (図 1A)：大量の左胸水の貯留を認め，初診時から入院時までの約 3 週間で著明に増加した。

胸水所見 (表 1)：性状が淡黄色の滲出性胸水であり，ADA は 64.3 U/L と高値であったが，一般細菌，抗酸菌とともに培養陰性であった。細胞診で形質細胞 (27%)，小型リンパ球の増多を認めた (図 2A)。形質細胞はフロー

連絡先：藤原 慶一

〒701-1192 岡山県岡山市北区田益 1711-1

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター呼吸器内科

(E-mail: kfujiwara0827@yahoo.co.jp)

(Received 16 Feb 2017/Accepted 25 May 2017)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Na	137 mEq/L	Urinalysis	
WBC	3,800/ $\mu$ l	K	4.2 mEq/L	pH	6.0
Neut	81.3%	Cl	106 mEq/L	Protein	(-)
Mon	6.6%	Serology		Glucose	(-)
Lym	10.0%	CRP	0.13 mg/dl	Occult blood	(-)
Eos	1.8%	IgG	1,855 mg/dl	Pleural fluid analysis	
Bas	0.3%	IgA	338 mg/dl	pH	7.8
RBC	$471 \times 10^4$ / $\mu$ l	IgM	91 mg/dl	Glucose	93 mg/dl
Hb	13.9 g/dl	IgG4	25.7 mg/dl	Protein	5.6 g/dl
Ht	39.9%	M-protein	0.0 g/dl	LDH	105 U/L
Plt	$18.6 \times 10^4$ / $\mu$ l	BNP (<18.4)*	8.6 pg/ml	Hyaluronic acid	50,700 ng/ml
ESR	35 mm/h	CEA (<5.0)*	0.7 ng/ml	ADA	64.3 U/L
Biochemistry		CA19-9 (<37.0)*	10.9 U/ml	CEA	0.7 ng/ml
T-Bil	0.3 mg/dl	CYFRA (<3.5)*	1.0 ng/ml	CA19-9	10.9 U/ml
AST	23 U/L	CA125 (<35.0)*	60.5 U/ml	Cell differentiation	
ALT	25 U/L	Pro-GRP (<46.0)*	20.9 pg/ml	Neut	4.0%
LDH	153 U/L	sIL-2R (127~582)*	769 U/ml	Lym	18.0%
ALP	264 U/L	RF (<15)*	3 U/ml	Mon	50.0%
$\gamma$ -GTP	40 U/L	ANA (< $\times 40$ )*	$\times 160$	Eos	1.0%
TP	7.2 g/dl		(Homo & Speckled)	Bas	0.0%
ALB	3.6 g/dl	T-SPOT		Plasma cells	27.0%
Cr	0.6 mg/dl	ESAT-6 (~4)*	0 spot	Cultures	negative
BUN	14 mg/dl	CFP-10 (~4)*	0 spot	Cytology	class III

\* ( ) 内は基準値.

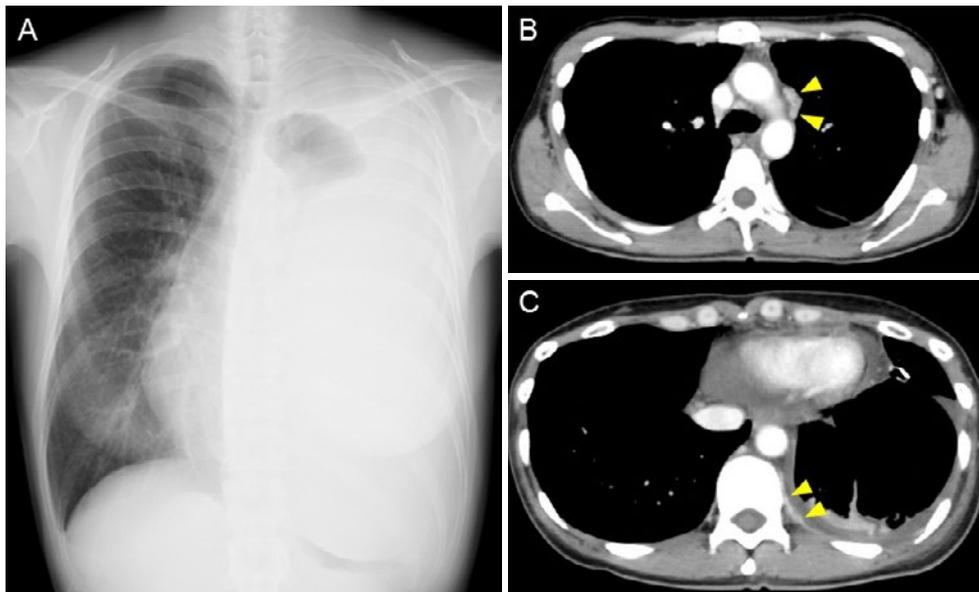


図 1 画像所見. (A) 入院時 X 線写真. 201X 年 4 月の初診時に大量の左胸水貯留を認めていたが、およそ 3 週間後の入院時にはさらに増量し、左肺は虚脱、縦隔は右側に変位している. (B, C) ドレナージ後の胸部造影 CT. 造影される小結節影 (▲) が左胸腔内に散在していた.

サイトメトリーで $\kappa$ ,  $\lambda$ が bitype であり、多クローン性が示唆された.

入院後経過：労作時呼吸困難が増悪したため胸腔ドレ

ナージを施行した. ドレナージ後の CT では造影される胸膜肥厚や結節が散在しており (図 1B, C), 悪性疾患の除外目的で胸腔鏡下に胸膜生検を実施した. 病理組織

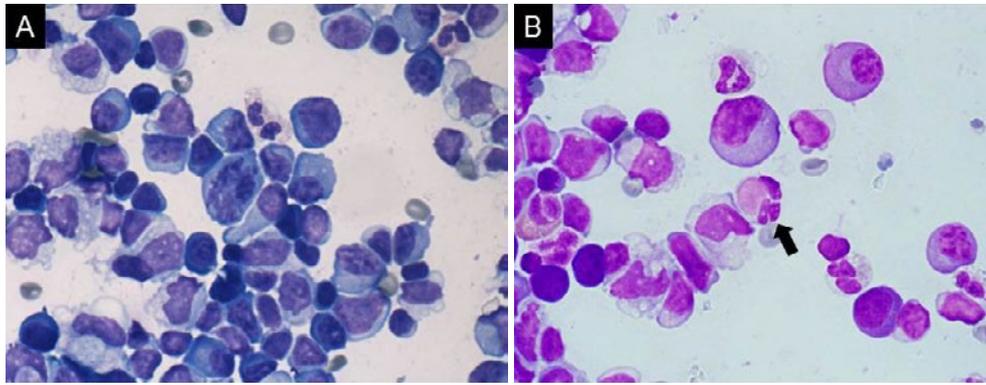


図 2 胸水細胞診所見. 形質細胞, 小型リンパ球を多数認めた. 形質細胞は 2 核や 3 核のものが散見され, 一部に核分裂像を認めた (A). 悪性細胞は認められず, 抗酸菌も含め細菌培養も陰性であった. SLE による胸膜炎と診断した後, 胸水細胞を再検討したところ, LE 細胞と思われる均一無構造な紫紅色物質を貪食した好中球 (↑) を認めた (B).

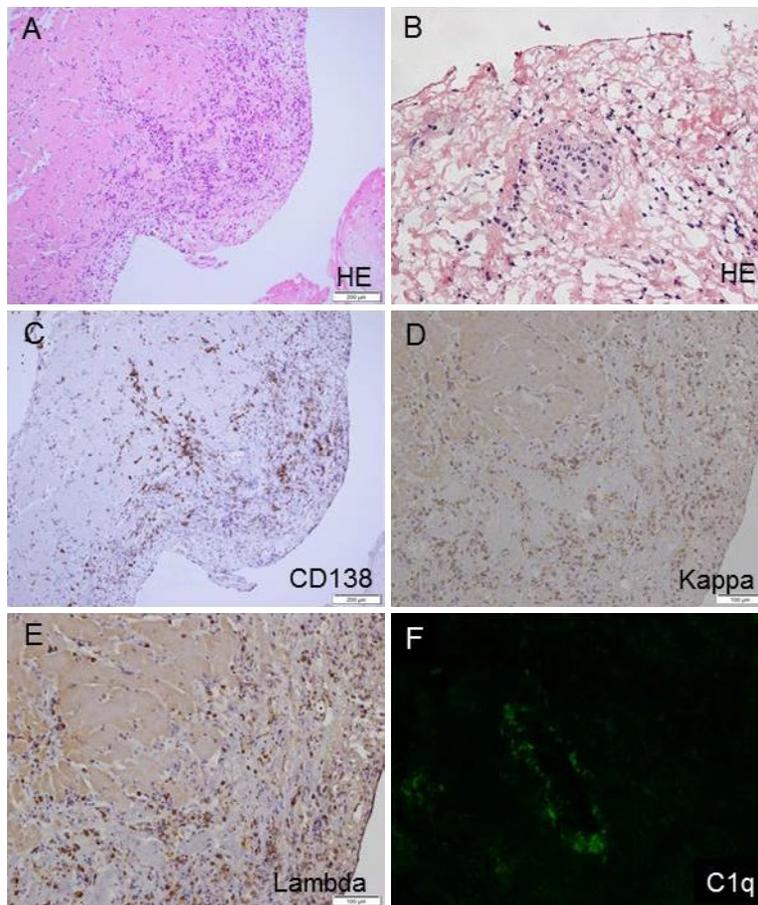


図 3 胸膜生検組織所見. 胸膜組織内には炎症細胞浸潤を認め, 膠原線維増生を伴って肥厚しており (A), 脈管周囲への細胞集簇も認めた (B). これらの炎症細胞は, 免疫染色で CD138 陽性の形質細胞が主体であり (C),  $\kappa$ ,  $\lambda$  は bitype であった (D, E). 免疫蛍光染色では C1q の動脈壁への沈着が疑われた (F).

所見では, 胸膜組織内に炎症細胞浸潤を認め, 膠原線維増生を伴う肥厚がみられた. 脈管周囲への集簇も認めら

れたがフィブリノイド壊死は明らかでなく, 非特異的な胸膜炎の像であった (図 3A, B). これらの炎症細胞は,

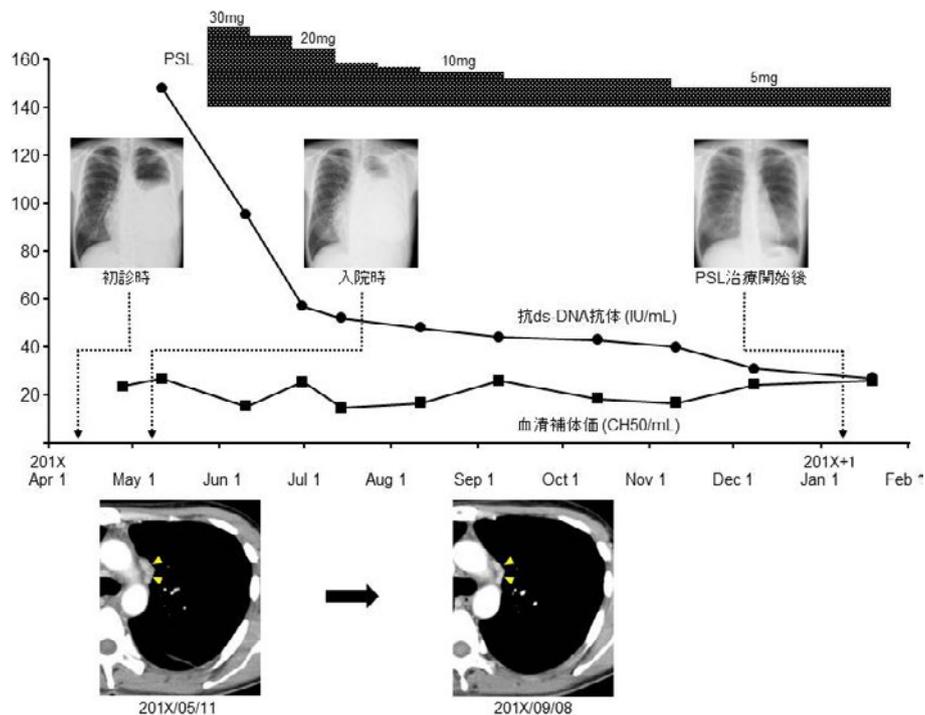


図4 臨床経過。初診時から入院時までの短期間で左胸水は急速に増加した。胸腔ドレナージ、胸膜生検施行の後、SLEに伴う胸膜炎および胸水貯留と診断し、5月末よりプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30 mg/day で治療を開始した。抗 ds-DNA 抗体は低下傾向となり、胸水再貯留も認められなかった。4ヶ月後の造影CTで造影される胸膜肥厚、結節の縮小を確認した。

免疫染色で CD138 陽性、 $\kappa$ ,  $\lambda$  は bitype の形質細胞が主体であった (図 3C~E)。

入院時の抗核抗体が陽性であったため自己抗体を追加測定したところ、抗 ds-DNA 抗体 148 IU/ml (基準値: <12 IU/ml), 血清補体価 23.6 CH50/ml (基準値: 25.0~48.0 CH50/ml), 直接クームスが陽性であった。そこで、採取した胸水を再検討したところ、胸水中の抗核抗体が  $\times 160$  (Homo & Speckled) で陽性であり、LE 細胞と思われる細胞を認めた (図 2B)。さらに、胸膜組織の免疫蛍光染色では、抗 IgM, 抗 IgG, および抗 C3 抗体では陰性であったが、C1q が動脈壁に沈着している所見を認めた (図 3F)。SLE に伴う胸膜炎および胸水貯留と診断し、ステロイド治療を開始した。抗 ds-DNA 抗体は低下傾向となり、胸水再貯留も認められなかった。4ヶ月後の造影 CT で胸膜肥厚、結節の縮小を確認した (図 4)。

## 考 察

SLE の臨床症状は多岐にわたるが、頻度の高い初発症状は発熱や関節痛などである。本症例では SLE 分類基準 2012<sup>2)</sup> に従い、臨床 11 項目のうち 2 項目、免疫 6 項目のうち 4 項目を満たし診断に至ったが、初診時には白血球減少はなく (4,000/ $\mu$ l), 胸水貯留以外に特徴的な臨床所見を認めなかったため、診断に至るまでに時間を要し

た。さらに、SLE では漿膜炎を伴わない場合には CRP は陰性であることが多いが、本症例のように漿膜炎を伴っているにもかかわらず、初診時に CRP が陽性化されなかったことも診断を困難にした一因であった。ただ、鳥袋らは右胸膜炎が初発症状の SLE を報告しており、その症例における CRP も 0.08 mg/dl と陰性であった。漿膜炎のみではそれほど CRP が上昇しない症例もある<sup>3)</sup>。また、SLE に伴う胸水貯留ではステロイドへの反応が良好で<sup>4)</sup>、ルーチンに抗核抗体を測定していれば胸腔ドレナージは避けられた処置と思われる。胸水貯留を伴う女性の場合には特に重要と考えられた。

胸水穿刺は日常診療で簡便にできる検査であるが、その解釈には十分に注意を払う必要がある。実際、胸水 ADA 高値であったことや核分裂像を伴う形質細胞の増多が著明であったことから、結核性胸膜炎や多発性骨髄腫をはじめとする悪性疾患の可能性も考えられた。Spriggs らは、5%以上の形質細胞を含む胸水 18 例を解析し、悪性疾患 4 例、結核 3 例、うっ血性心不全 3 例、肺塞栓 3 例、肺炎 2 例、敗血症 1 例、残りの 2 例は原因不明であったと報告している<sup>5)</sup>。本症例では、胸膜生検組織に関して免疫染色などの詳細な検討により悪性疾患、特に骨髄腫を否定できた。

SLE の胸膜病変の組織検討に関する報告は限られて

おり、経過中に組織検討された症例はほとんどなく、病理解剖により検討されたものが主体である。文献的には、剖検例のうち約 40% でリンパ球、形質細胞浸潤そして胸膜の線維化を特徴とした急性線維索性胸膜炎がみられるとの報告がある<sup>6)</sup>。また、Keane らの review でも、形質細胞を含むリンパ球浸潤が主体の胸膜の線維化としている<sup>7)</sup>。本症例でも同様に形質細胞浸潤主体の線維性肥厚を伴った非特異的な胸膜炎の所見を認めた。免疫蛍光染色も行っているが、一部に補体・免疫複合体の沈着を疑う所見もみられている。ただし、電顕所見では確認することはできていない。

SLE における抗 ds-DNA 抗体は短命あるいは長命形質細胞から産生され、特に前者は病勢の flare に関与しているとの報告がある<sup>8)</sup>。本症例における胸水中の形質細胞増多は SLE の活動性を反映している可能性がある。前述のように胸膜組織で胸膜炎は形質細胞浸潤が主体であり、胸水中にも多量の形質細胞が検出され、したがって胸水が短期間に急速に増量したのも納得できる。我々が検索したかぎりでは、初発症状として胸水中の形質細胞増多と病理組織検査で形質細胞浸潤主体の胸膜炎を示した症例報告は認められず、非常に貴重な症例と考えられた。

一方、胸水 ADA のカットオフ値を 45 U/L とした場合、結核性胸膜炎診断において感度 100%、特異度 97% との報告がある<sup>9)</sup>。本症例ではこれを上回っており、結核性胸膜炎の可能性も十分に考えられた。SLE 症例でも胸水 ADA 高値を示すが、検索したかぎりにおいて結核性胸膜炎のそれよりは低く、一番高値を示した症例でも 50 U/L 程度であった<sup>10)</sup>。本症例は SLE としては若干高値と思われる。ほかに胸水 ADA 高値を示す疾患としてリンパ腫、膿胸、リウマチ性疾患、悪性中皮腫などもあり<sup>11-13)</sup>、胸水所見で種々の疾患を鑑別する必要がある、示唆に富む症例と考えられた。

胸水の形質細胞増多や ADA 高値を認めた場合、SLE も鑑別に入れる必要がある。

謝辞：胸腔鏡下胸膜生検を施行いただきました当院呼吸器外科 安藤陽夫先生、平見有二先生、病理組織診断につきご指導いただきました臨床検査科 神農陽子先生に深謝いたします。

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

## 引用文献

- 1) Ferreiro L, et al. Systemic diseases and the pleura. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 361-70.
- 2) Petri M, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-86.
- 3) 島袋活子, 他. 右胸膜炎が初発症状の全身性エリテマトーデス (SLE) の 1 例. *呼吸* 2011; 30: 1092-5.
- 4) 浅田純子, 他. 心膜炎, 胸膜炎を初発症状として発症した全身性エリテマトーデスの 1 女子例. *小児臨* 2003; 56: 2143-48.
- 5) Spriggs AI, et al. *The Cytology of Effusions*, 2nd ed. New York: Grune & Stratton. 1968.
- 6) Bouros D, et al. Pleural involvement in systemic autoimmune Disorders. *Respiration* 2008; 75: 361-71.
- 7) Keane MP, et al. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Torax* 2000; 55: 159-66.
- 8) Hiepe F, et al. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 170-8.
- 9) Ocana I, et al. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84: 51-3.
- 10) Fontan-Bueso J, et al. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusions. *Chest* 1988; 93: 303-7.
- 11) 加藤史照, 他. 胸水中 ADA 高値を示し診断に苦慮した primary effusion lymphoma の 1 例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 786-91.
- 12) Ungerer JP, et al. Molecular forms of adenosine deaminase in pleural effusion. *Enzyme* 1988; 40: 7-13.
- 13) Ocana I, et al. Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 394-7.

**Abstract****A case of systemic lupus erythematosus with pleural effusion containing many plasma cells with elevated adenosine deaminase levels at the initial presentation**

Fumiaki Mukohara, Keiichi Fujiwara, Chihiro Ando,  
Takamasa Nakasuka, Yoshitaka Iwamoto and Takuo Shibayama

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Okayama Medical Center

A 45-year-old woman complaining of exertional dyspnea consulted at our hospital because of massive left pleural effusion, which contained many plasma cells with elevated adenosine deaminase (ADA) levels. No malignant cells were detected in pleural effusion. The condition progressed rapidly within only three weeks and was removed by chest drainage. Computed tomography scans of the chest showed enhanced pleural thickenings and nodules. A pathological examination of the biopsied specimen obtained by video-assisted thoracoscopic surgery showed nonspecific pleurisy with plasma cell infiltration in the pleura and arterial walls. The antinuclear antibody test result was positive, double-stranded deoxyribonucleic acid specific antibody levels were elevated, and the serum complement titer was decreased. Therefore we diagnosed the patient with systemic lupus erythematosus (SLE) accompanied by pleurisy and pleural effusion. We described an interesting case of SLE with massive and rapidly progressive unilateral pleural effusion containing many plasma cells with elevated ADA levels at the initial presentation.