

●症 例

胸水貯留が発見契機となり胸膜生検で診断した 成人リンパ芽球性白血病/リンパ腫の1例

早福はるか^a 朝川 勝明^a 筒井 裕一^a
吉澤 和孝^a 寺田 正樹^a 難波重矢子^b

要旨：59歳の女性が呼吸困難と咳嗽を伴う右胸水貯留で当院を紹介受診した。造影CTで右胸膜の肥厚像を認め、軟部影は脊柱管内および下行大動脈周囲まで連続していた。診断目的に胸腔鏡下胸膜生検が行われ、B細胞性急性リンパ芽球性白血病/リンパ腫と診断された。ビンクリスチン (vincristine), ダウノルビシン (daunorubicin), シクロホスファミド (cyclophosphamide), L-アスパラギナーゼ (L-asparaginase), プレドニゾロン (prednisolone) を併用した寛解導入療法が開始され、胸水、胸膜・縦隔病変は急速に消失した。本例のような胸水貯留が発見契機となる成人B細胞性急性リンパ芽球性白血病/リンパ腫はきわめて稀である。
キーワード：リンパ芽球性白血病/リンパ腫, 胸水, 胸膜生検

Lymphoblastic leukemia/lymphoma, Pleural effusion, Pleural biopsy

緒 言

滲出性胸水の原因として悪性胸水は肺炎随伴性胸水に次いで頻度が高く、その予後は不良とされている。2018年にATS/STS/STRが発表した悪性胸水の臨床指針では、医療経済面・患者中心アウトカムを重視した視点から、胸水に関連した症状の有無や肺拡張の可能性をふまえて胸水穿刺やドレナージ、胸膜癒着術の適応を検討すべきとされている¹⁾。一方、悪性リンパ腫が原疾患である場合は化学療法での寛解導入によって悪性胸水の消失が期待できるため、迅速な診断が望まれる。今回我々は胸水貯留に起因する呼吸器症状が発見契機となり、胸腔鏡下胸膜生検でB細胞性急性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 (B acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: B-ALL/LBL) と診断した症例を経験した。B-ALL/LBLの成人発症例、胸水貯留例は稀であり、貴重な症例と考えられたため報告する。

症 例

患者：59歳，女性。

主訴：呼吸困難，乾性咳嗽。

連絡先：朝川 勝明

〒950-1104 新潟県新潟市西区寺地280-7

^a 社会福祉法人恩賜財団済生会新潟病院呼吸器内科

^b 同 血液内科

(E-mail: asakawa.k@ngt.saiseikai.or.jp)

(Received 15 Jan 2021/Accepted 16 Feb 2021)

既往歴：糖尿病で内服治療中。結核や粉塵曝露および化学療法や放射線被曝の既往はなし。

家族歴：父：脳梗塞，前立腺癌，胃癌，糖尿病。母：肺癌。

喫煙歴：20～30歳 8～10本/日。

現病歴：20XX年6月中旬より呼吸困難，咳嗽を自覚し，近医から抗アレルギー薬と気管支拡張薬の処方を受けたが症状は改善しなかった。同院再診時に胸部単純X線検査 (Fig. 1A) で右胸水を指摘されて当院に紹介され，精査目的に6月24日当科入院となった。

入院時現症：身長152.6cm。体重50.6kg。意識清明。血圧143/91mmHg。脈拍104回/min・整。体温36.1℃。呼吸回数16回/min。SpO₂ 97% (室内気)。体重減少や盗汗，胸痛はなし。胸部腫瘍や表在性リンパ節は触知しない。胸部聴診で心雑音を認めず，右呼吸音は減弱していた。腹部は平坦・軟で肝・脾は触知せず。浮腫や発疹はなし。

入院時検査所見：血算に異常なし。LDH, CRP, sIL-2Rの軽度の上昇を認めた (Table 1)。胸水穿刺では黄色調の滲出性胸水を認め，ADA 71.7U/Lと高値だが，培養は一般菌・抗酸菌ともに陰性で，結核菌PCRも陰性であった。細胞診では異型リンパ細胞を多数認め，セルブロックでTdT, CD79a, CD20, CD10が陽性であった。

胸水ドレナージ後の造影CT (Fig. 1B) では，右胸膜に不規則な肥厚を認め，脊柱管内や下行大動脈周囲に進展する縦隔軟部影と連続していた。鎖骨上，縦隔，右腋窩に軽度のリンパ節腫大を認めたが，腹部骨盤には子宮

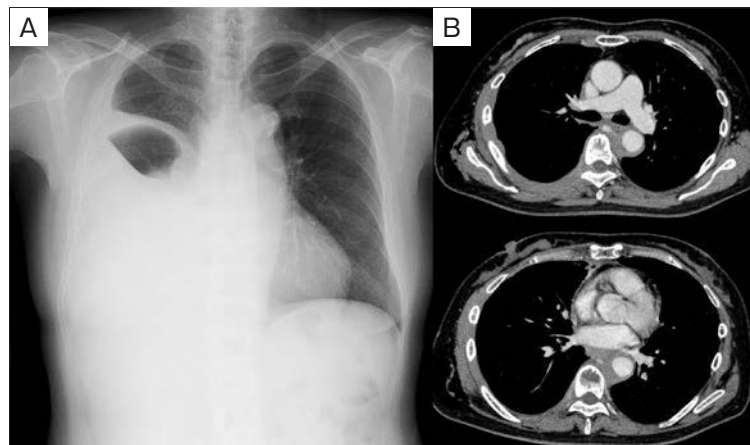


Fig. 1 Chest X-ray and contrast-enhanced computed tomography (CT) images. (A) Chest X-ray showing a massive right pleural effusion that is also present in the interlobar space. (B) Contrast-enhanced CT image showing the right pleural thickening extending into the spinal canal, and continuing around the descending aorta.

Table 1 Laboratory data on admission

Complete blood count		Blood chemistry		Pleural effusion	
WBC	5,500/ μ L	TP	7.1 g/dL	Color	yellow
Stab	1 %	Alb	3.9 g/dL	Cells	6,783/ μ L
Seg	77 %	AST	20 U/L	pH	7.558
Lym	15 %	ALT	19 U/L	TP	5.5 g/dL
Mono	5 %	LDH	233 U/L	LDH	320 U/L
Eos	1 %	ALP	228 U/L	Glu	193 mg/dL
Bas	1 %	γ -GTP	36 U/L	ADA	71.7 U/L
RBC	443×10^4 / μ L	T-bil	0.55 mg/dL	Hyaluronic acid	56,401 ng/mL
Hb	13.5 g/dL	BUN	7.4 mg/dL	Culture	negative
Plt	35.6×10^4 / μ L	Cre	0.5 mg/dL	Tb PCR	negative
Serology		Tumor markers		Cytology	atypical lymphoid cells
CRP	1.08 mg/dL	CEA	0.7 ng/mL	Cell block	lymphomatoid cells
HIV ab	(-)	CYFRA	0.69 ng/mL		$\left(\begin{array}{ll} \text{TdT +} & \text{CD79a +} \\ \text{CD20 +} & \text{CD10 +} \\ \text{EBER -} & \end{array} \right)$
HTLV-1 ab	(-)	ProGRP	30.2 pg/mL		
EBV EA IgG	$< \times 10$	CA19-9	22.4 U/mL		
VCA IgG	$\times 320$	CA125	95.8 U/mL		
EBNA	$\times 160$	sIL-2R	853 U/mL		
DNA	$< 2 \times 10^2$ copies				
HHV-8 DNA	$< 2 \times 10^2$ copies				

HIV: human immunodeficiency virus, HTLV-1: human T-cell leukemia virus type 1, EBV: Epstein-Barr virus, HHV-8: human herpesvirus 8, PCR: polymerase chain reaction.

筋腫以外の病変は認められなかった。

臨床経過：胸水検査および造影CTから悪性リンパ腫と考えられたが、組織検体での精査が望ましいと判断し、7月6日に全身麻酔下胸腔鏡検査を行った。右胸腔内を観察したところ、胸腔内はフィブリンの析出を伴って全面癒着していたが、手動的に剥離可能であった。壁側胸膜は浮腫状に肥厚し、易出血性であった。第5肋骨上および肺底部縦隔側に白色結節病変を認めたため、それぞれ電気メスで切除し、径1cm弱の検体を採取した。

胸膜生検組織標本は2検体ともに同様の所見で、線維性胸膜内の全体にわたって異型リンパ球が浸潤し、一部で密な集簇像が認められ (Fig. 2A), 腫瘍細胞はTdT (Fig. 2C), CD79a (Fig. 2D), CD10 (Fig. 2E), CD20, Bcl-2が陽性, CD4 (Fig. 2B), CD8, CD5, CD56が陰性であった。以上よりB細胞性急性リンパ芽球性リンパ腫と診断された。なお、EBERは陰性であった (Fig. 2F)。胸膜組織検体での染色体G分染法は分裂細胞数不足で解析不能であったが、胸水検体の解析でPhiladelphia染色体は認

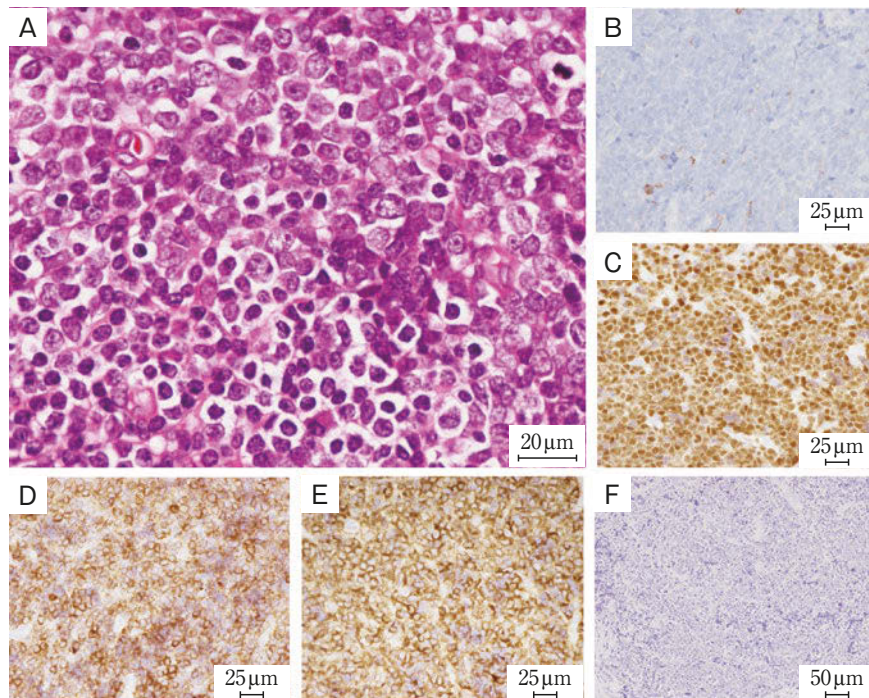


Fig. 2 Histopathological and immunohistochemical findings from the right pleural materials. (A) Hematoxylin-eosin staining showing diffuse infiltration of atypical lymphocytes with bare-nucleated, cytoplasm-poor, small- to medium-sized cells, some with nucleoli [original magnification: $\times 600$]. Atypical lymphocytes showed negative for CD4 (B) and nuclear positivity for TdT (C). The infiltrating cells demonstrated membranous positivity for CD79a (D), CD10 (E). B-E: original magnification: $\times 400$. (F) EBER is negative [original magnification: $\times 200$].

めなかった。骨髄検査および髄液検査でリンパ腫細胞は検出されなかった。血液内科に転科となり、寛解導入療法としてビンクリスチン (vincristine), ダウノルビシン (daunorubicin), シクロホスファミド (cyclophosphamide), L-アスパラギナーゼ (L-asparaginase), プレドニゾロン (prednisolone) の併用療法が開始された。治療開始後、胸水は速やかに消失、胸膜・縦隔病変も消退し、現在も治療継続中である。

考 察

悪性リンパ腫における胸水貯留に関して、ホジキンリンパ腫では胸管閉塞によるリンパ還流不全が、非ホジキンリンパ腫では胸膜への直接浸潤が主な機序と考えられており、経過中に胸水貯留をきたす頻度は20~30%と報告されている²⁾。一方、肺や胸膜が初発病変であるリンパ腫は0.7%と稀である³⁾ことから、悪性リンパ腫における胸水貯留は全身性リンパ腫の一症状として出現することが大半で、胸膜原発の胸水貯留、あるいは胸水貯留が初発症状となるリンパ腫はごく少数と考えられる。

胸壁を原発とするリンパ腫は、①膿胸関連リンパ腫 (pyothorax-associated lymphoma: PAL)⁴⁾、②原発性滲出液リンパ腫 (primary effusion lymphoma: PEL)⁵⁾、③

非膿胸関連リンパ腫 (non-pyothorax-associated lymphoma: NPAL)⁶⁾の3つのタイプに分類される。PALは結核治療のための人工気胸やエプスタイン・バーウイルス (Epstein-Barr virus: EBV) 感染に関連した慢性結核性膿胸で慢性的な炎症が生じた症例で、PELはヒトヘルペスウイルス8 (human herpesvirus 8: HHV-8) 感染を背景に通常 HIV 感染者などの免疫不全症例で発症することから、両者のような背景を有する胸水貯留をみた場合にリンパ腫を鑑別に挙げるのは比較的容易である。NPALは我々が検索しえた限り1981年の報告⁷⁾を端緒として現在までに58例の成人例が報告されている^{6)~11)}が、その組織型は比較的多様で、びまん性大細胞性Bリンパ腫が4割程度と最も多く、mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫がこれに次いでいる (Table 2)。患者背景に共通する特徴はみられず、NPALは一つの疾患単位としては捉えられないと考えられる。

上皮系腫瘍における悪性胸水は、ほとんどの症例で完治困難な進行期を意味しており、胸水への治療介入は症状緩和や肺の拡張の可否、予後を考慮して選択すべきとされている¹⁾。対照的に、悪性リンパ腫は化学療法で治癒可能な腫瘍であるため、臨床の場で遭遇する機会は稀ではあるが、悪性胸水の原疾患として未診断・未治療のり

Table 2 Summary of reported non-pediatric cases of primary malignant lymphoma of the chest wall without persistent pyothorax (N=58)^{(6)~(11)}

Age (years)		Symptoms (n=57*)		Histopathology	
Median	77	Free	8	DLCL, B type	23
Range	17-86	Chest pain	29	MALT lymphoma	16
		Mass	22	Follicular lymphoma	3
Sex		Dyspnea	16	Hodgkin's lymphoma	3
Male	40	Cough	7	DMCL	3
Female	18	Fever	6	DMeCL	2
		Body weight loss	4	DSCL	1
The side of disease		Night sweats	2	DLCL anaplastic	1
Right	34	Hemoptysis	1	DLCL (no details)	1
Left	18	Paralysis	1	DHL	1
Bilateral	1			PTCL	1
Others	1	Diagnosis method		PEL like lymphoma	1
(anterior thorax)		VATS biopsy	17	Lymphomas (no details)	2
Unknown	4	Excision biopsy	14		
		Percutaneous biopsy	13	EBV	
Pleural effusion		CT-guided biopsy	5	Negative	19
(+)	34	Incision biopsy	4	ISH or PCR	15
(-)	17	Thoracentesis	2	only antibody testing	4
Unknown	7	Fine needle aspiration	2	N.D.	38
		Autopsy	1	LMP +/-	1
Pleural fluid cytology					
Positive	8				
Negative	18				

VATS: video-assisted thoracoscopy, DLCL: diffuse large cell lymphoma, MALT: mucosa-associated lymphoid tissue, DMCL: diffuse mixed cell lymphoma, DMeCL: diffuse medium-sized cell lymphoma, DSCL: diffuse small cell lymphoma, DHL: double hit lymphoma, PTCL: peripheral T-cell lymphoma, PEL: primary effusion lymphoma, ISH: *in situ* hybridization, N.D.: not described, LMP: latent membrane protein. *: 1 case not mentioned.

ンパ腫を疑う症例をみた場合は早期に病型（病理）診断および病期診断を試みて治療方針を決定することが肝要である。悪性リンパ腫の胸水細胞診の陽性率は22~94%とばらつきがあり²⁾、陰性例における胸腔鏡下胸膜生検の有用性も報告されている¹²⁾ため、必要に応じて侵襲的な検査手技も考慮すべきである。本症例は胸水細胞診が陽性であったが、比較的若年齢であること、TdT陽性所見より成人では稀な組織型であるALL/LBLが疑われたことから、胸腔鏡下胸膜生検まで行い、診断を確定した。

ALL/LBLはリンパ球前駆細胞の腫瘍性疾患であり、骨髓中の腫瘍細胞が25%以上ならALL、25%未満ならLBLとされるが、現在は形態的・免疫学的に同一の疾患と認識され、ALL/LBLと併記されている¹³⁾。ALL/LBLは非ホジキンリンパ腫の2%と少なく、その約90%をT細胞系が占めている。節外性病変に関しては、T-ALL/LBLの大部分に縦隔病変を認め、胸水などの呼吸器合併症を伴うことが少なくない。一方、B-ALL/LBLでは骨・皮膚・皮下組織・縦隔を主として多彩な部位が侵されるが、胸膜を初発病変とする症例はWilliamsらが報告した2例の小児例のみである¹⁴⁾。本例は初発病変が胸膜である

可能性のほか、下行大動脈周囲の縦隔病変を初発病変として胸腔内に進展した可能性も考えられた。成人におけるこれまでの報告例を検索すると胸膜初発例はみあたらず、前縦隔腫瘤を伴って胸膜肥厚・胸水貯留をきたした1例が報告されている¹⁵⁾ことから、本例も縦隔病変が初発症状と判断するのが妥当かもしれない。

ALL/LBLの初回治療は抗癌剤多剤併用療法が主体となるが、t(9;22)(q34;q11);BCR-ABL1(Philadelphia染色体)が認められた場合はイマチニブ(imatinib)を代表とするチロシンキナーゼ阻害薬を含む治療が推奨される。本例ではG染色法による染色体検査を胸膜および胸水検体で行い、前者では分裂細胞が認められなかったため解析不可であったが、後者は解析可能でPhiladelphia染色体は検出されなかったため、多剤併用化学療法が選択された。G染色法は細胞分裂像が得られなければ解析できないため、標的となる遺伝子の転座などがある場合は間期核でも解析可能なfluorescence *in situ* hybridization (FISH)法などを追加することも検討すべきである。

本例のような成人発症で胸水貯留が発見契機となるB-ALL/LBLはきわめて稀であることより、ここに報告した。

本症例の要旨は第85回呼吸器合同北陸地方会〔2020年10月、福井（オンライン開催）〕にて発表した。

謝辞：本症例の診断についてご検討、ご教授くださいました当院心臓血管外科 登坂有子先生、病理診断科 西倉 健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申告なし。

引用文献

- 1) Feller-Kopman DJ, et al. Management of malignant pleural effusions. An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 839-49.
- 2) Das DK. Serous effusions in malignant lymphomas: a review. *Diagn Cytopathol* 2006; 34: 335-47.
- 3) Mian M, et al. B cell lymphoma with lung involvement: what is it about? *Acta Haematol* 2015; 133: 221-5.
- 4) Iuchi K, 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* 1989; 19: 249-57.
- 5) Nador RG, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996; 88: 645-56.
- 6) Keung YK, et al. Non-pyothorax-associated primary pleural lymphoma with complex karyotypic abnormalities. *Leuk Lymphoma* 1996; 23: 621-4.
- 7) Levine BW, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 42—1981. An 82-year-old man with recurrent fever and pleural effusion. *N Engl J Med* 1981; 305: 939-47.
- 8) Iwasa Y, et al. Primary malignant lymphoma originating from the chest wall without preceding pleural disease. *Intern Med* 2017; 56: 681-6.
- 9) 山田敦子, 他. 胸膜原発MALTリンパ腫. *臨血* 2013; 54: 463-7.
- 10) Kamachi K, et al. Primary chest wall MYC/BCL6 double-hit lymphoma with t (3;7) (q27;p12) and t (8;14) (q24;q32) translocations. *Intern Med* 2019; 58: 2073-7.
- 11) 近藤祐介, 他. 胸水貯留を契機に胸腔鏡検査で診断した胸膜原発と考えられたMALTリンパ腫の1例. *肺癌* 2020; 60: 54-9.
- 12) Wang Z, et al. Diagnostic value of medical thoracoscopy in malignant pleural effusion induced by non-Hodgkin's lymphoma. *Oncol Lett* 2017; 14: 8092-9.
- 13) Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-405.
- 14) Williams MS, et al. Primary pleural precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. *Clin Case Rep* 2015; 3: 858-61.
- 15) Pei SN, et al. Mediastinal mass and malignant pleural effusion in an aleukemic case with pre-B acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 139-41.

Abstract

A case of adult lymphoblastic leukemia/lymphoma diagnosed by pleural biopsy following pleural effusion

Haruka Sofuku^a, Katsuaki Asakawa^a, Yuichi Tsutsui^a, Kazutaka Yoshizawa^a, Masaki Terada^a and Ayako Nanba^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saiseikai Niigata Hospital

^bDepartment of Hematology, Saiseikai Niigata Hospital

A 59-year-old woman was referred to our hospital for a right pleural effusion with shortness of breath and cough. Contrast-enhanced computed tomography (CT) showed thickening of the right pleura and soft tissue lesions extending into the spinal canal and around the descending aorta. Video-assisted thoracoscopic pleural biopsy revealed B-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Remission induction therapy with a combination of vincristine, daunorubicin, cyclophosphamide, L-asparaginase, and prednisolone was started, and the pleural effusion and pleural lesions rapidly disappeared. This is a rare case of adult B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma in which pleural effusion led to its detection.