

●症 例

悪性リンパ腫やIgG4関連呼吸器疾患との鑑別を要した結核性胸膜炎の1例

塩谷梨沙子 徐 東杰 川口 陽史
清水川 稔 三木 誠

要旨：症例は68歳女性，両側下部胸痛を主訴に受診した．胸部CTで両側胸水と左腋窩リンパ節腫大を認め，胸水ADAは105.9U/L，血清IgG4は261mg/dLとともに高値，血清sIL-2Rは1,870U/mLと軽度高値を示した．胸水検査，気管支鏡検査を施行したが，悪性リンパ腫やIgG4関連呼吸器疾患の所見は認めなかった．43日目に胸水の液体培養検査で抗酸菌陽性となり，PCR検査で結核菌が同定された．結核性胸膜炎において，診断の遅れを回避するため，積極的に悪性リンパ腫やIgG4関連呼吸器疾患との鑑別を行うべきと考える．

キーワード：結核性胸膜炎，可溶性IL-2受容体，IgG4関連疾患，結核性リンパ節炎

Tuberculous pleurisy, Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), IgG4-related disease, Tuberculous lymphadenitis

緒 言

結核性胸膜炎は癌性胸膜炎と並び，滲出性胸水貯留をきたす代表的な疾患である．しかし胸水からの結核菌検出率は低く，結核性胸膜炎で高値を示すとされている胸水アデノシンデアミナーゼ (adenosine deaminase: ADA) は，悪性リンパ腫や関節リウマチなどの膠原病，癌，IgG4関連疾患 (immunoglobulin G4-related disease) 等でも高値を示し得る．また，結核感染において可溶性IL-2受容体 (soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R) 高値を示した症例や，IgG4関連疾患に関与している可能性を示唆した報告もある．このため結核性胸膜炎の診断はしばしば困難である．

症 例

患者：68歳，女性．

主訴：両側下部胸痛．

既往歴：虚血性腸炎，脂質異常症，季節性アレルギー性鼻炎．肺結核の既往歴，家族歴はない．

生活歴：職業は温泉旅館の清掃員．喫煙歴なし．飲酒歴なし．海外渡航歴なし．

内服薬：ピタバスタチン (pitavastatin)．

現病歴：20XX年1月初旬より，吸気時や咳嗽時に増強する両側下部胸痛が出現し，1月下旬に近医を受診した．胸部単純X線写真で両側胸水を指摘され，精査目的に当科紹介となった．

初診時現症：身長155.0cm，体重51.1kg，体温36.2℃，脈拍数76回/分，血圧148/76mmHg，SpO₂ 99% (室内気)．胸部聴診で異常はない．頸部，腋窩にリンパ節を触知しない．

初診時胸部単純X線写真：右側優位に少量の両側胸水貯留を認めた．

初診時胸部CT：右肺上葉S²，S³末梢に気管支周囲の粒状影 (Fig. 1A)，両肺底部に線状索状影を認めた．両側胸水貯留に加え，左腋窩に最大2cmのリンパ節腫脹を認めた (Fig. 1B)．胸膜肥厚や縦隔リンパ節腫大はみられなかった．

胸腹部造影CT：右側優位に両側胸水貯留を認めた (Fig. 1C)．軽度の腹水を認めたが，肝臓，胆管，膵臓，腎臓には異常所見はなく，腹部大動脈周囲や鼠径部にリンパ節腫大はみられなかった．

初診時血液検査所見 (Table 1)：IgG4 261mg/dLと高値，sIL-2R 1,870U/mLと軽度高値を認めた．結核菌特異的IFN- γ 遊離試験 (interferon-gamma release assay: IGRA, T-SPOT.TB) は陰性であった．

喀痰抗酸菌検査：3回施行し，塗抹・PCR・培養検査ですべて陰性であった．

胸水検査 (Table 1)：8日目に右胸腔穿刺を施行した．リンパ球優位の滲出性胸水で，ADA 105.9U/Lと高値を認めた．抗酸菌検査で塗抹・PCRは陰性であった．病理

連絡先：塩谷 梨沙子

〒982-8501 宮城県仙台市太白区八木山本町2-43-3

仙台赤十字病院呼吸器内科

(E-mail: rshionoya86@gmail.com)

(Received 10 Mar 2021/Accepted 12 Aug 2021)



Fig. 1 Chest computed tomography (CT) findings. Panel A shows peribronchiolar nodules in the upper lobes of the right lung S² and S³ (black arrow). Panel B shows left axillary lymphadenopathy (white arrow). Panel C (contrast-enhanced CT) shows bilateral pleural effusion predominantly on the right side. No pleural thickening or mediastinal lymphadenopathy was observed.

Table 1 Blood test and pleural effusion test

Hematology					
Cell count		Biochemistry		Serology	
WBC	4,470/μL	TP	7.9 g/dL	IgG	2,082 mg/dL
Neut	64.2%	Alb	3.6 g/dL	IgG4	261 mg/dL
Eosino	4.9%	AST	20 U/L	CH ₅₀	69 U/mL
Lymph	23.3%	ALT	15 U/L	sIL-2R	1,870 U/mL
RBC	444 × 10 ⁴ /μL	LDH	189 U/L	ANA	40 times
Hb	12.3 g/dL	BUN	15.1 mg/dL	C-ANCA	<1.0 U/mL
Plt	30.6 × 10 ⁴ /μL	Cr	0.52 mg/dL	P-ANCA	<1.0 U/mL
		Na	139 mmol/L	ACE	10.6 U/L
		K	4.1 mmol/L	RF	Negative
		Ca	8.9 mg/dL	IGRA	Negative
		CRP	0.51 mg/dL		
		BNP	16.2 pg/mL		
Pleural effusion					
Cytology		Cell count		Biochemistry	
Cell block	Class II No malignancy	Erythrocyte	≥50/μL	Glu	95 mg/dL
READ system®	No malignancy	Neutrophil	1~5/μL	TP	5.4 g/dL
Color	Yellow, turbid	Macrophage	20~50/μL	CEA	1 ng/mL
Specific gravity	1.037	Lymphocyte	≥50/μL	Hyaluronic acid	59,100 ng/mL
Rivalta reaction	Negative	Mesothelial	0~1	ADA	105.9 U/L
		Atypical	Negative	LDH	429 U/L
				Amylase	60 U/L

A blood test showed high IgG4 and mildly elevated soluble IL-2 receptor levels. IGRA was negative. Pleural effusion showed lymphocyte-dominant exudative pleural effusion with a high ADA. No malignant cells were found by pathological cytology.

IGRA: interferon-gamma release assay.

細胞診はClass IIであった。セルブロックでは、免疫染色でCK AE1/AE3, CK7, カルレチニン, D2-40陽性, CK20, Ber-EP4, TTF-1陰性の反応性中皮細胞とCD45陽性のリンパ球が多くみられたが、単クローン性はみられず、形質細胞も混在していたが、IgG4免疫染色は陰性であった。

気管支鏡検査：右気管支B²洗浄液の抗酸菌塗抹・PCR・培養検査は陰性であった。右B²よりブラシ擦過を施行し、病理細胞診はClass IIであった。

臨床経過：20XX年3月初旬、38℃台の発熱、呼吸困難が出現し、胸部単純X線写真で胸水貯留は増悪しており、WBC 4,150/μL, CRP 5.5 mg/dLと炎症反応上昇を認め入院となった。この時点で悪性リンパ腫等の増悪を疑い、対症療法として右胸水の排液を行い、再度胸水検査を提出した。この2回目の胸水検査ではREAD system®（悪性リンパ腫総合解析）を施行したが、悪性リンパ腫を疑う所見を認めなかった。抗酸菌検査では塗抹・PCR・培養は陰性であった。左腋窩リンパ節生検や胸腔鏡下胸膜

生検, PET-CTを検討していたところ, 1回目の胸水検体の液体培養で35日後に抗酸菌陽性となったため, 結核性胸膜炎を疑い抗結核薬4剤併用療法 [イソニアジド (isoniazid : INH) 250mg/日+リファンピシン (rifampicin : RFP) 450mg/日+エタンブトール (ethambutol : EB) 750mg/日+ピラジナミド (pyrazinamide : PZA) 1.3g/日] を開始した. 液体培養陽性コロニーのPCR検査で結核菌が同定され, 結核性胸膜炎の診断に至った. 治療開始から1週間ほどで解熱しCRP 1.5mg/dLに改善, 胸水貯留, 胸痛は軽快して退院した. 20XX年4月末, IGRA再検で陽性となった. 細胞障害型の重症肝機能障害を認め, INH, PZAが被疑薬と考え, 3剤併用療法 [レボフロキサシン (levofloxacin : LVFX)+EB+RFP] に変更した. 20XX年8月, 右鎖骨上窩に圧痛を伴う3×5cm大の腫瘤を認め, 頸部MRIではT1強調像で低~高信号であった. 針生検による病理組織診で結核菌の検出や乾酪壊死は認めなかったが, 亜急性期の結核性リンパ節炎や免疫学的機序による初期悪化を疑い, プレドニゾロン (prednisolone) 20mg/日内服加療を行ったところ, 腫瘤は消滅した. 20XX年11月のCTで両側胸水や右肺上葉の粒状影, 左腋窩リンパ節腫脹は軽快し, 20XX+1年5月に抗結核薬は終了した.

考 察

結核性胸膜炎は胸水貯留をきたす疾患のなかで癌性胸膜炎と並んで頻度が高いが, 診断が困難なことが多い. 定義としては胸水貯留を認め, かつ①喀痰あるいは胸水あるいは胸膜の検体から結核菌が検出されたもの, または②胸膜生検で病理組織学的に特異的肉芽腫が証明されたものと定義される¹⁾. しかし胸水中の結核菌検出率は10~15%と低率であり¹⁾²⁾, さらに培養陽性が判明するまで平均約33日間と時間を要するという報告もある³⁾. 本症例では1回目の胸水培養検査で35日後に抗酸菌が検出されたが, 2回目の胸水検査では培養陰性であった. 胸膜生検での結核菌検出率は50~94%とされ¹⁾, 確定診断に至らなかった場合に考慮され得る. 補助的診断として胸水ADA, IGRA等が利用される他, 胸水の性状から結核性胸膜炎と考えられ, 抗結核薬の投与により臨床症状の改善が認められた場合, 臨床的に診断されることもある.

その他の補助診断としては胸水中IFN- γ の測定が有用であり¹⁾, 胸水中IFN- γ が140pg/mL以上ならば結核性胸膜炎に対する感度94%, 特異度92%との報告がある⁴⁾. しかし問題点として高コストであることや, 測定系によって値にばらつきがあることが挙げられ, 実際の臨床ではそれほど用いられておらず¹⁾, 本症例でも施行していない.

胸水の性状としては片側性 (右側>左側) が多く, 両側性は1.8~4.6%である⁵⁾ が, 本症例では両側胸水を認

め, 抗結核薬によりどちらも軽快したため, 両側性の結核性胸膜炎であったと考えられる. 一般的にリンパ球優位, 滲出性で胸水ADA高値が指標とされ, 胸水ADAのcut off値を47~60U/Lとすると95~100%の感度と95~96%の特異度がある⁴⁾⁶⁾. しかし胸水ADAが高値を示し得る疾患として, 悪性リンパ腫やIgG4関連呼吸器疾患, サルコイドーシス, 関節リウマチ・全身性エリテマトーデス, 癌, 胸膜中皮腫, ヒトT細胞白血病ウイルス1型関連疾患等も挙げられ, ADAが50~122U/Lと高値を示した悪性リンパ腫やIgG4関連呼吸器疾患の症例が報告されている^{7)~10)}.

また, 結核性胸膜炎では血清sIL-2R高値を示すことがあり, 抗原により活性化されたT細胞がIL-2受容体を発現させるときに細胞外に可溶性部分が遊離したものとされる¹¹⁾. 悪性リンパ腫との鑑別のためリンパ節生検, 胸腔鏡下胸膜生検, PET-CTが有用であるが, 本症例では結核性胸膜炎の診断に至ったため施行しなかった.

IgG4関連疾患は血清IgG4高値 (≥ 135 mg/dL) と, 涙腺・唾液腺, 睪, 腎, 後腹膜など多数の標的臓器におけるIgG4陽性形質細胞浸潤が特徴である. IgG4関連呼吸器疾患として炎症性偽腫瘍や間質性肺炎, 胸水を伴う胸膜病変等が報告されている⁹⁾¹⁰⁾. 本症例では血清IgG4 261mg/dLと高値であり, 胸水セルブロックでリンパ球と形質細胞を多数認め, IgG4関連呼吸器疾患を鑑別に挙げたが, IgG4免疫染色は陰性であった. 文献ではIgG4関連疾患に合併した結核性胸膜炎¹²⁾ や頸部リンパ節結核¹³⁾ の報告があり, 結核に対する異常な免疫反応がIgG4関連疾患の原因の一つである可能性が示唆されており¹³⁾, 本症例でも結核感染がIgG4高値を引き起こした可能性は考えられる.

活動性結核を対象にしたメタ解析でT-SPOT.TBでは感度88%, 特異度86%とされ, また結核感染が成立してからIGRAが陽性になるまで8~10週を要すると報告されており¹⁴⁾, 免疫抑制状態や, ヒト白血球抗原 (human leucocyte antigen : HLA) タイプの影響, 数日単位での個体内変動によっても偽陰性になり得る¹⁴⁾. 本症例ではIGRA (T-SPOT.TB) に関して初診時は陰性であったが3ヶ月後に陽性となっており, 初診時は感染初期のため陰性だった可能性がある.

本症例では, 胸膜炎症状と両側胸水貯留を認め, CT所見や胸水ADA高値により結核性胸膜炎を疑ったが, IGRA陰性で各検体から1ヶ月以上結核菌は検出されず, 血清sIL-2R軽度高値, 血清IgG4高値, 左腋窩リンパ節腫大の所見から悪性リンパ腫やIgG4関連呼吸器疾患を鑑別として挙げていた. 胸水培養検査より結核性胸膜炎の診断に至り, 抗結核薬を開始したところ, 両側胸水, 右肺上葉の粒状影, 左腋窩リンパ節腫脹は軽快し, 結核が

関連する病態であると考えられた。結核性胸膜炎の診断はしばしば困難であるが、抗酸菌検査を繰り返し行うことや、鑑別疾患の検索を積極的に行うことが重要であると考えられた。

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) 青江啓介, 他. 結核性胸膜炎の診断と治療 ―とくに胸水中サイトカイン測定の意義について―. 結核 2004 ; 79 : 289-95.
- 2) Yew WW, et al. Diagnosis of tuberculous pleural effusion by the detection of tuberculostearic acid in pleural aspirates. Chest 1991; 100: 1261-3.
- 3) Maartens G, et al. Tuberculous pleural effusions: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. Thorax 1991; 46: 96-9.
- 4) Valdés L, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. Chest 1993; 103: 458-65.
- 5) 井上哲郎, 他. 両側性の結核性胸膜炎の2例. 日胸臨 1999 ; 58 : 455-9.
- 6) Riantawan P, et al. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian analysis. Chest 1999; 116: 97-103.
- 7) 村田順之, 他. 胸水ADAが高値を示し, 結核性胸膜炎との鑑別を要した胸膜原発悪性リンパ腫の1例. 山口医 2016 ; 65 : 161-6.
- 8) 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.
- 9) 田中秀幸, 他. 胸水貯留を契機に診断された全身性IgG4関連疾患の1例. 日呼吸会誌 2011 ; 49 : 214-20.
- 10) 生山裕一, 他. IgG4関連疾患と診断した胸膜炎の1例. 日呼吸会誌 2017 ; 6 : 78-83.
- 11) 藤原裕矢, 他. 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. 日呼吸会誌 2004 ; 42 : 191-4.
- 12) 鈴木信明, 他. IgG4関連疾患に胸膜炎を合併した2症例の検討. 日呼吸会誌 2011 ; 49 : 97-102.
- 13) Kawano M, et al. A case of immunoglobulin G4-related chronic sclerosing sialadenitis and dacryoadenitis associated with tuberculosis. Mod Rheumatol 2009; 19: 87-90.
- 14) 藤原 宏, 他. QFTとT-SPOTについて. 小児臨 2013 ; 66 : 1689-97.

Abstract

A case of tuberculous pleurisy mimicking pleural malignant lymphoma and IgG4-related disease

Risako Shionoya, Xu Dongjie, Yoji Kawaguchi,
Minoru Shimizukawa and Makoto Miki

Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Sendai Hospital

A 68-year-old woman was admitted with a chief complaint of bilateral lower chest pain. Computed tomography showed bilateral pleural effusion and left axillary lymphadenopathy, with high pleural effusion adenosine deaminase (ADA), mildly elevated serum soluble IL-2 receptor, and high serum IgG4 levels. Interferon-gamma release assay was negative. She underwent pleural fluid analysis and bronchoscopy, but neither malignant lymphoma nor IgG4-related respiratory disease was diagnosed. The pleural effusion acid-fast bacillus liquid culture test collected on the 8th day was positive on the 43rd day, and *Mycobacterium tuberculosis* was identified by polymerase chain reaction test. Treatment with an anti-tuberculosis drug was initiated.

The detection rate of *M. tuberculosis* in pleural effusion is low, and the diagnosis of tuberculous pleurisy is often difficult. The levels of adenosine deaminase, which may be a marker in tuberculous pleural inflammation, can also be high in malignant lymphoma, rheumatoid arthritis, cancer, and IgG4-related diseases. In addition, there are reports of cases showing high soluble IL-2 receptor levels in tuberculosis that suggest that they may be involved in IgG4-related diseases.

In order to avoid delay in the diagnosis of tuberculous pleurisy, it is imperative to distinguish it from malignant lymphoma and IgG4-related respiratory disease.