

心タンポナーデを合併した原発性 体腔性リンパ腫の1例

Primary Effusion Lymphoma Complicating Cardiac Tamponade: A Case Report

柚木 佳
 成子 隆彦
 大橋 潤子
 藤本 浩平
 嶋村 浩市
 白井 直哉
 小松 龍士
 坂上 祐司
 久保 勇記*
 裏 英洙*
 井上 健*
 伊藤 彰
 土師 一夫

Kei YUNOKI, MD
 Takahiko NARUKO, MD, FJCC
 Junko OHASHI, MD
 Kohei FUJIMOTO, MD
 Koichi SHIMAMURA, MD
 Naoya SHIRAI, MD
 Ryushi KOMATSU, MD
 Yuji SAKANOUÉ, MD
 Yuhki KUBO, MD*
 Eishu HAI, MD*
 Takeshi INOUE, MD*
 Akira ITOH, MD, FJCC
 Kazuo HAZE, MD, FJCC

Abstract

A 76-year-old woman was admitted to our hospital because of exertional dyspnea and leg edema during the previous month. Her systolic blood pressure on admission was 80mmHg with 12mmHg of pulsus paradoxus, and her pulse rate was 110 beats/min. Chest radiography revealed marked cardiomegaly and echocardiography showed massive pericardial effusion mainly behind the left ventricle and collapse of the right ventricle. The initial diagnosis was pericardial tamponade. Pericardiocentesis and pericardial drainage revealed bloody pericardial effusion. After drainage, her vital signs improved and her symptoms immediately disappeared. The cytological analysis of the pericardial effusion revealed numerous lymphoma cells. Computed tomography of the neck, chest and abdomen showed no evidence of tumor masses, lymph node enlargement, or hepatosplenomegaly. Infectious disease, collagen disease and aortic dissection were excluded. The final diagnosis was primary effusion lymphoma. The prognosis of primary effusion lymphoma is generally unfavorable because it is frequently accompanied by immunodeficiency disease. However, there was no human immunodeficiency virus infection in this patient. Fortunately, the effect of chemotherapy was excellent and the patient is doing well 1 year after the diagnosis.

J Cardiol 2007 Apr; 49(4): 205 - 210

Key Words

Neoplasms(lymphoma)

Cardiac tamponade

Echocardiography, transthoracic

はじめに

原発性体腔性リンパ腫は胸腔や心腔などの体腔に原

発するまれなB細胞型の非ホジキンリンパ腫と位置づけられている。

後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency

大阪市立総合医療センター 循環器内科, *病理部: 〒534 - 0021 大阪市都島区都島本通 2 - 13 - 22

Departments of Cardiology and * Pathology, Osaka City General Hospital, Osaka

Address for correspondence: NARUKO T, MD, FJCC, Department of Cardiology, Osaka City General Hospital, Miyakojima-hondori 2 - 13 - 22, Miyakojima-ku, Osaka 534 - 0021; E-mail: tmnaruko@msic.med.osaka-cu.ac.jp

Manuscript received October 12, 2006; revised December 5, 2006 and January 10, 2007; accepted January 11, 2007

syndrome: AIDS)に多く発症することが報告されているが、非免疫不全例に発症したまれな1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例 76歳，女性

主 訴: 労作時の息切れ，下腿浮腫。

既往歴: 1989年から高血圧の加療。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2005年7月初旬より労作時の息切れを自覚するようになったが，放置していた。7月25日頃より37℃台の発熱が続き，両下腿の浮腫が出現するようになった。8月1日に息切れが強く動けなくなったため，当院を受診し，心不全の疑いで入院となった。

入院時現症: 身長 138.1 cm，体重 69 kg。意識清明，脈拍 110/min，整。血圧 80/42 mmHg，12 mmHgの奇脈あり，左右差なし。体温 36.4℃。呼吸数 25/min。SpO₂ 90%(室内気)。頸静脈怒張があり。心音は1音，2音の減弱なく，心雑音は聴取されなかった。呼吸音は両側下肺野背部に湿性ラ音を聴取した。腹部は平坦で右季肋下に肝を2横指触知した。脾腎は触知せず。両側下腿，足背に浮腫が認められた。神経学的に異常所見はなかった。

入院時血液検査所見(Table 1): 白血球数は4,300/mm³と正常で，C反応性蛋白が1.20 mg/dlと軽度上昇していた。また，乳酸脱水素酵素が432 IU/l，尿酸値が7.5 mg/dlと上昇しており，脳性ナトリウム利尿ペプチドは303 pg/mlであった。室内気での血液ガス分析では酸素分圧が61.3 mmHgと低酸素血症がみられた。

心電図所見: 洞調律，心拍数105/min，不完全左脚ブロックであった。

入院後経過: 入院時の胸部X線写真では，著明な心拡大がみられた(Fig. 1)。心エコー図検査上，左室後方を中心に大量の心膜液貯留と右室の拡張早期虚脱所見(Fig. 2)がみられた。心タンポナーデと診断し，同日，心膜穿刺を施行した。心嚢ドレナージにより約1,300 mlの血性の心膜液が排出され，心拍数と血圧，自覚症状は速やかに改善した。心膜液の性状(Table 2)は血性で，リンパ球優位の細胞数の増多と乳酸脱水素酵素の上昇が認められた。血性心膜液の原因として悪性疾患，結核を含めた感染症，膠原病などの自己免疫

Table1 Laboratory data on admission

| | | | |
|-------|---|--------------------------------|------------|
| WBC | 4,300/mm ³ | LDH | 432 IU/l |
| RBC | 419 × 10 ⁴ /mm ³ | CK | 46 IU/l |
| Hb | 12.1 g/dl | Na | 141 mEq/l |
| Ht | 37.3% | K | 4.0 mEq/l |
| Plt | 26.3 × 10 ⁴ /mm ³ | Cl | 104 mEq/l |
| TP | 6.5 g/dl | T-Chol | 140 mg/l |
| Alb | 3.3 g/dl | TG | 72 mg/dl |
| T-Bil | 0.7 mg/dl | HbA _{1c} | 6.0% |
| BUN | 21.2 mg/dl | BNP | 303 pg/ml |
| Cre | 0.86 mg/dl | Arterial blood gas(room air) | |
| UA | 7.5 mg/dl | pH | 7.450 |
| CRP | 1.20 mg/dl | Pco ₂ | 36.0 mmHg |
| AST | 23 IU/l | Po ₂ | 61.3 mmHg |
| ALT | 9 IU/l | HCO ₃ ⁻ | 24.6 mEq/l |
| ALP | 181 IU/l | BE | 1.0 mEq/l |



Fig. 1 Chest radiograph revealing marked cardiomegaly

疾患，大動脈解離などを疑い，鑑別診断を行った。8月2日の心エコー図検査では，心膜液はほぼ消失しており，その後も心膜液の排出はなかったため，8月4日に心嚢ドレナージを抜去した。心膜液の細胞診の結果，核濃染傾向を示し，核・細胞質比の高い異型細胞が多数検出された。免疫染色で，腫瘍細胞はB細胞表面抗原であるCD20(L26)が陽性で，T細胞表面抗原であるCD3は陰性でB細胞リンパ腫と考えられる所見であった(Fig. 3)。入院後に測定した可溶性インターロイキン(interleukin: IL)-2レセプター抗体は842 U/ml

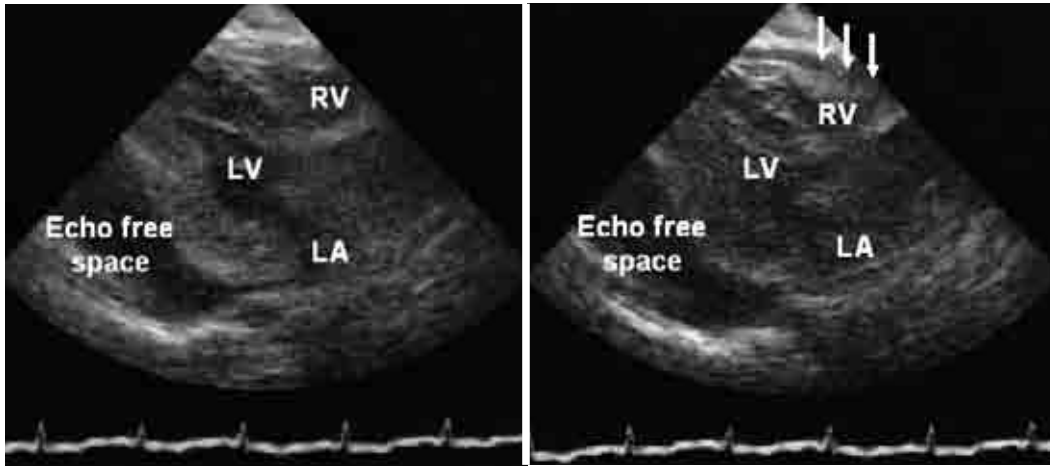


Fig. 2 Echocardiograms(parasternal long-axis view)on admission showing massive pericardial effusion mainly behind the left ventricle

There was no evidence of tumor masses and wall thickness around the ascending aorta and pericardium.

Left: Systole. Right: Diastole.

Arrows indicate collapse of the right ventricle at diastole.

RV = right ventricle; LV = left ventricle; LA = left atrium.

Table 2 Laboratory data of pericardial effusion

| | | | |
|-------|-------------------------|-----|-------------|
| Pro | 4,522 mg/dl | ADA | 168.4 U/l |
| LDH | 10,310 U/l | CEA | 0.88 ng/ml |
| pH | 7.60 | SCC | 28.4 ng/ml |
| RBC | 960,000/mm ³ | NSE | 465.4 ng/ml |
| Cell | 18,610/mm ³ | | |
| Lym. | 72% | | |
| Seg. | 18% | | |
| Eos. | 2% | | |
| Hist. | 8% | | |

と上昇していた。血液検査上、その他の腫瘍マーカーや抗核抗体などでは有意な上昇はなく、造影コンピュータ断層撮影(computed tomography: CT)で大動脈解離は否定された。喀痰や胃液の抗酸菌培養は陰性で、血中や心膜液中のアデノシンデアミナーゼの有意な上昇もなかったことより、結核性心膜炎も否定された。頸部から骨盤部にかけての造影CT検査で、腫瘍性病変やリンパ節腫大、肝脾腫はなく、ガリウムシンチグラムでもドレーン挿入部の心膜に一致したわずかな取り込みの増加が認められるのみであった。ガリウムシンチグラムでのわずかな取り込みは、CTや心エコー図検査で同部位に腫瘍や壁肥厚といった異常所見は認められず、ドレーン挿入部に一致していること

より外傷性の集積であると考えられた。上下部消化管内視鏡検査で異常所見はなく、胃粘膜の生検所見も正常であった。これらの検査結果より、最終的に本例は心膜液原発の体腔性リンパ腫と診断し、化学療法を開始した。化学療法中、心膜液の増加はなく、経過良好のため退院となった。退院時、可溶性IL-2レセプター抗体は303 U/mlまで低下していた。

考 察

原発性体腔性リンパ腫は、1990年に Walts ら¹⁾によって AIDS 例に合併した悪性リンパ腫として初めて報告された。その後、症例報告の累積から本症の特徴や予後が次第に明らかとなり、最近では Epstein-Barr (EB)ウイルスやカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: KSHV; human herpesvirus 8)^{2,3)}などの感染との関連も明らかになってきた。

原発性体腔性リンパ腫は、主に胸腔や心腔、腹腔などの体腔内に体液として原発する B 細胞型の非ホジキンリンパ腫であり、その他のリンパ腫と異なって、腫瘤を形成しないのが特徴である。胸水や心膜液貯留に伴う呼吸困難が初発症状となることが多いが、本例は心タンポナーデが契機となり、心膜液の細胞診によって診断することができた。

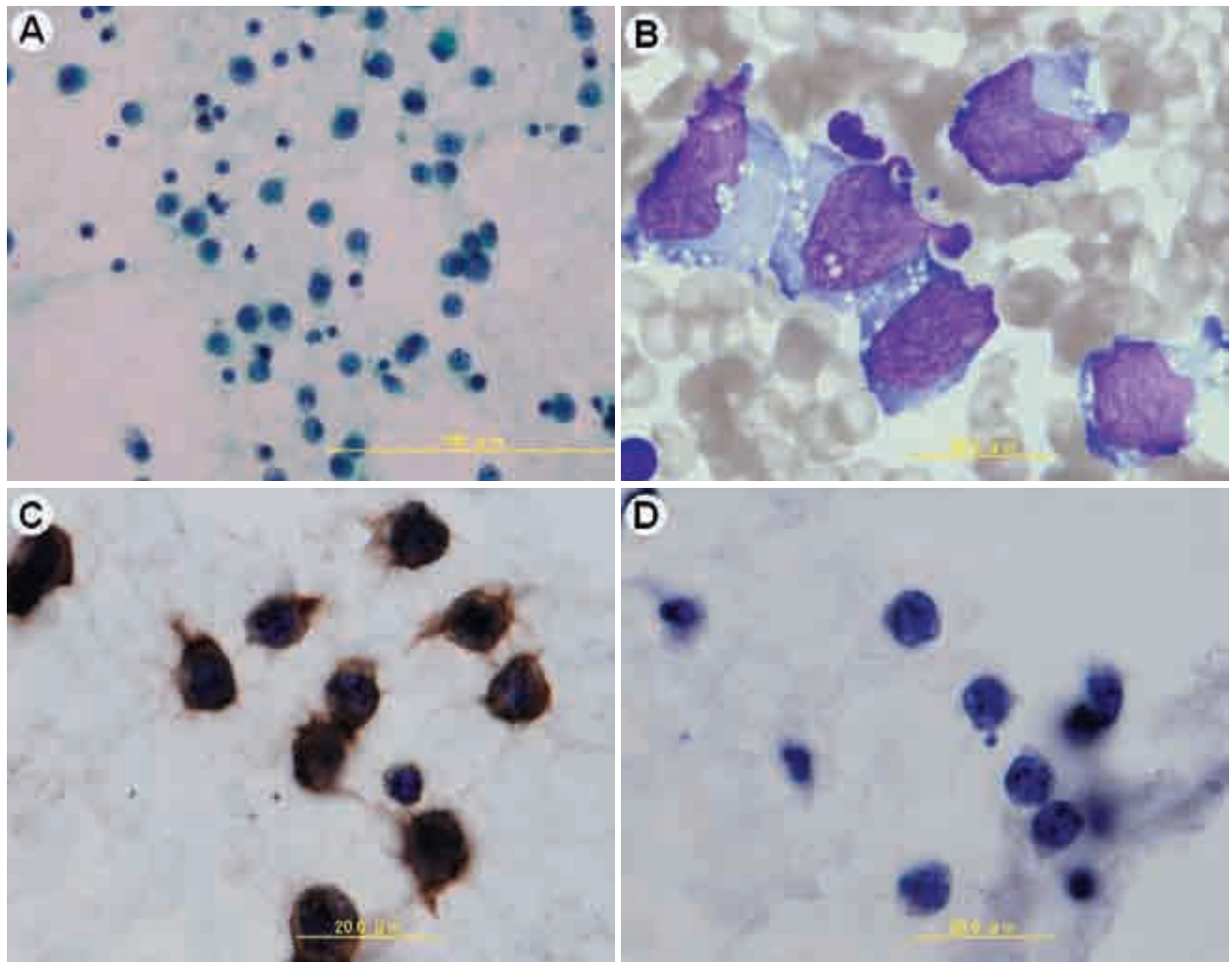


Fig. 3 Cytological examination of the pericardial effusion showing large and medium lymphoid cells which contained one or more prominent nucleoli and some round vacuoles in the cytoplasm
 A: Papanicolaou's staining. B: Giemsa staining. C: Anti-CD20 antibody staining revealing that these blast-like cells are B-cells. D: Anti-CD 3 antibody revealing absence of T cells in the pericardial effusion.
 Bar: A, 100 μ m; B - D, 20 μ m.

一般に悪性リンパ腫は、臨床像と病理組織診断、フローサイトメトリー検査などの結果を合わせて、World Health Organization(WHO)分類に従った診断を行うことが提唱されている。現在では、それまで使用されてきた Revised European-American Lymphoma classification(REAL)分類が改定され、2001年に発表された新WHO分類⁴⁾が広く浸透している。それによるとび慢性大細胞型B細胞リンパ腫は、臨床的亜型として前縦隔(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫に分類されている。原発性体腔性リンパ腫は、び慢性大細胞型B細胞リンパ腫の一亜型であり、腫瘍細胞が腫瘤を形成

せず、心膜液や胸腹水中などに浮遊しながら増殖していく病型と定義されている。ただ厳密にいうと、原発巣が心膜や胸腹膜なのか心膜液や胸腹水なのかは画像上、鑑別できない例が多い。本例は、やや不明瞭ではあるものの、心エコー図検査や造影CT、ガリウムシンチグラムで心膜腔の中、あるいは心臓の壁周囲に腫瘤形成を認めず、心膜液のみからリンパ腫細胞が多数検出されたことより臨床的に心膜液原発と考えた。画像上、腫瘤形成が認められず、体液のみからリンパ腫細胞が検出される例は一般に原発性体腔性リンパ腫に分類されるようである。

心膜液貯留の基礎疾患として特発性、感染症(ウイ

ルス, 結核, 細菌, 真菌), 膠原病, 悪性腫瘍, 大動脈解離, 外傷などが考えられるが, 各種画像検査や心膜液の検査から特発性以外の疾患は除外することができ, 最終的には細胞診から診断するに至った. 本例のように多くの例で胸水や心膜液の細胞診でリンパ腫細胞が同定され, B細胞系表面抗原であるCD19やCD20, CD45が陽性となり, T細胞系表面抗原であるCD3などが陰性となることが多い⁵⁾. 本例は, 心膜ドレナージ術直後に約1,300mlの血性心膜液が排出されたものの, 2日目以降は心膜液の排出はなく, 心膜液のポリメラーゼ連鎖反応法によるKSHVの同定を行うことはできなかった. 一般に本症の約70-80%の例でEBウイルスが陽性で, また多くの例でKSHV感染が報告されており, 本例もEBウイルス陽性であった.

最近の報告でFakhariら⁶⁾は, KSHV関連腫瘍が, B細胞に発現して腫瘍抑制因子p53およびRBと結合し, さらにはグリコーゲン合成酵素キナーゼ3と結合する蛋白質, KSHV潜伏感染関連核抗原(LANA)を発現することを明らかにしている. また, トランスジェニック法を用いて, KSHVがリンパ増殖性疾患の発生をもたらす機序を検討し, LANA発現が二次シグナルとしてRas-MAPK経路を通じて細胞活性化の可能性を

高めることを示唆している⁶⁾. このように, ウイルスが悪性腫瘍を引き起こす機序は多種多様かつ複雑であるが, KSHVがリンパ増殖性疾患をもたらす機序が次第に明らかになってきている.

原発性体腔性リンパ腫はAIDSなどの免疫不全に合併することが多く, 一般に予後不良とされている. Boulangerら⁷⁾の調査ではヒト免疫不全ウイルス感染例が, 本症と診断されてからの平均生存期間は6.2ヵ月で, 1年生存率は39.3%と報告されている. ただ, 非免疫不全例への化学療法の効果は良好で, 高い寛解率が得られることも報告されており⁸⁾, 免疫不全疾患の合併の有無が予後を規定する大きな因子となっている. 本例も免疫不全をきたす疾患の合併はなく, 化学療法が著効し, 診断から現在に至るまで約1年間良好に経過している.

治療法は, 通常の悪性リンパ腫に対する化学療法に加えて, インターフェロン- γ ⁹⁾や抗CD20モノクローナル抗体¹⁰⁾の有効性が報告されている.

原発性体腔性リンパ腫は非免疫不全例での発生はまれであり, 心タンポナーデを契機に診断された症例を経験したので, 文献的考察を加えて報告した.

要 約

症例は76歳, 女性. 約1ヵ月間持続する労作時の息切れ, 下腿浮腫の症状で当院を受診した. 来院時, 収縮期血圧80mmHgで12mmHgの奇脈が認められ, 脈拍110/minであった. 胸部X線写真上, 著明な心拡大があり, 心エコー図検査で左室後方を中心に約30-40mmの心膜液貯留が検出された. 原因不明の心タンポナーデと診断し, 心嚢ドレナージを施行した. 血性心膜液が約1,300ml排出され, 心膜液の細胞診でリンパ腫細胞が多数みられた. 各種検査から心タンポナーデの原因となる感染症や膠原病, 大動脈解離は否定された. コンピューター断層撮影で悪性腫瘍を疑わせる腫瘍やリンパ節の腫大, 肝脾腫はなく, 最終的に心膜液原発の体腔性リンパ腫と診断した. 原発性体腔性リンパ腫は免疫不全例に合併することが多く, 一般的に予後不良とされているが, 本例は免疫不全をきたす疾患の合併はなく, 化学療法が著効し, 診断から現在に至るまで約1年間良好に経過している.

J Cardiol 2007 Apr; 49(4): 205-210

文 献

- 1) Walts AE, Shintaku P, Said JW: Diagnosis of malignant lymphoma in effusions from patients with AIDS by gene rearrangement. *Am J Clin Pathol* 1990; **94**: 170-175
- 2) Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1186-1191
- 3) Dotti G, Fiocchi R, Motta T, Facchinetti B, Chiodini B, Borleri GM, Gavazzeni G, Barbui T, Rambaldi A: Primary effusion lymphoma after heart transplantation: A new entity associated with human herpesvirus-8. *Leukemia* 1999; **13**: 664-670
- 4) Chan JKC, Jaffe ES, Ralfkiaer E: Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *in Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues* (ed by Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW). IARC Press,

- Lyon, 2001; pp 204 - 207
- 5) Fujisawa S, Tanioka F, Matsuoka F, Ozawa T: CD5 + diffuse large B-cell lymphoma with c-myc/IgH rearrangement presenting as primary effusion lymphoma. *Int J Hematol* 2005; **81**: 315 - 318
 - 6) Fakhari FD, Jeong JH, Kanan Y, Dittmer DP: The latency-associated nuclear antigen of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus induces B cell hyperplasia and lymphoma. *J Clin Invest* 2006; **116**: 735 - 742
 - 7) Boulanger E, Gerard L, Gabarre J, Molina JM, Rapp C, Abino JF, Cadranet J, Chevret S, Oksenhendler E: Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 4372 - 4380
 - 8) Ariad S, Benharroch D, Lupu L, Davidovici B, Dupin N, Boshoff C: Early peripheral lymph node involvement of human herpesvirus 8-associated, body cavity-based lymphoma in a human immunodeficiency virus-negative patient. *Arch Pathol Lab Med* 2000; **124**: 753 - 755
 - 9) Monini P, Carlini F, Sturzl M, Rimessi P, Superti F, Franco M, Melucci-Vigo G, Cafaro A, Goletti D, Sgadari C, Butto S, Leone P, Chiozzini C, Barresi C, Tinari A, Bonaccorsi A, Capobianchi MR, Giuliani M, di Carlo A, Andreoni M, Rezza G, Ensoli B: Alpha interferon inhibits human herpesvirus 8 (HHV-8) reactivation in primary effusion lymphoma cells and reduces HHV-8 load in cultured peripheral blood mononuclear cells. *J Virol* 1999; **73**: 4029 - 4041
 - 10) Perez CL, Rudoy S: Anti-CD20 monoclonal antibody treatment of human herpesvirus 8-associated, body cavity-based lymphoma with an unusual phenotype in a human immunodeficiency virus-negative patient. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; **8**: 993 - 996