

表 題 結核性腹膜炎の診断における腹水アデノシンデアミナーゼの有用性に関する研究

論文の区分 論文博士

著者名 隈部 綾子

所 属 自治医科大学 地域医療学センター 総合診療部門

2021年2月15日 申請の学位論文

紹介教員 自治医科大学大学院医学研究科 地域医療学系 地域医療学  
畠山 修司 教授

## 目次

1. はじめに	3
2. 目的	5
3. 方法	5
4. 結果	6
5. 考察	18
6. おわりに	23
7. 謝辞	25
8. 引用文献	26

## 1. はじめに

大学病院における総合診療科は、原因不明の様々な症状から診断をつけるという役割を担うことがある。原因不明であった患者の最終診断の1つに結核や悪性リンパ腫があり、患者の状況によっては確定診断のための生検の侵襲が高く、診断に難渋することや、検査の結果が出るまでに時間を要し、その結果、診断にも時間がかかることも少なくない。

結核は、世界の死因の上位10位に入る疾患である<sup>1)</sup>。世界保健機関(WHO)の報告によると、2018年の新規結核患者は、世界全体で10万人あたり132人であり<sup>1)</sup>、日本では15,590人(人口10万人あたり12.3人)の患者が報告されている<sup>2)</sup>。2019年には、日本の結核患者は、14,460人(人口10万人あたり11.5人)と前年に比べると1,130人(0.8ポイント)減少しており<sup>3)</sup>、2000年以降経年的に減少を続けている<sup>4)</sup>。しかし、わが国は先進国であるにもかかわらず、現在も人口10万人あたりの結核患者は10人を超えており、結核の中蔓延国に該当する<sup>2)</sup>。結核の中でも、結核性腹膜炎は1%未満と頻度は少ないが<sup>5)</sup>、わが国を始め、結核の中～高蔓延国においては、低蔓延国に比較すると結核性腹膜炎の遭遇率は高いため、検査や診断の遅れが患者の不利益につながることもあるので注意が必要である。さらに、結核性腹膜炎は様々な臨床症状を呈し、腹水の抗酸菌培養や結核菌 polymerase chain reaction (PCR) の陽性率が低いことから、診断が

難しい。

これまで、脳脊髄液や胸水、心嚢液の adenosine deaminase (ADA) の結核診断における有用性についてはいくつかの研究がある<sup>6), 7)</sup>。心嚢液、胸水、腹水の検体で結核と診断がついているものを他疾患の ADA 値と比較した研究では、カットオフ値を  $0.71 \mu\text{kat/L}$  ( $42.6 \text{ IU/L}$ ) とすると、感度 100%、特異度 92%と報告されている<sup>6)</sup>。結核性髄膜炎における脳脊髄液 ADA 値のカットオフ値は、 $0.15 \mu\text{kat/L}$  ( $9 \text{ IU/L}$ ) で、感度 89%、特異度 99%と報告されている<sup>6)</sup>。また胸水 ADA のカットオフ値は、40-60 IU/L とされているものが多く、結核性胸膜炎の診断に対する感度は 90-100%、特異度は 89-100%と報告されていた<sup>7-9)</sup>。その他、スペインからの報告では、結核性胸膜炎に対する胸水 ADA のカットオフ値を 35 IU/L とすると、感度 93%、特異度 90%であった<sup>10)</sup>。台湾からの報告では、胸水 ADA のカットオフ値を 30 IU/L とすると感度 70.8%、特異度 95.2%であった<sup>11)</sup>。胸水の ADA は、結核以外の疾患では、癌や白血病、悪性リンパ腫などの悪性腫瘍、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス (SLE) で上昇することがあると報告されている<sup>7)</sup>。しかし、結核性腹膜炎の診断について腹水 ADA の有用性を評価した論文は少ない<sup>12), 13)</sup>。Dwivedi らの報告によると、腹水の貯留した 49 人の腹水 ADA を測定したところ、結核性腹膜炎 (n=19) では ADA の平均値  $\pm$  標準偏差は、 $98.8 \pm 20.1 \text{ IU/L}$ 、肝硬変 (n=20) では  $14.0 \pm 10.6 \text{ IU/L}$ 、悪性腫瘍 (n=10) では  $14.6 \pm$

6.7 IU/L であり、カットオフ値を 33 IU/L とした場合の感度は 100%、特異度は 96.6%、陽性的中率は 95%、陰性的中率は 100%であった<sup>12)</sup>。また Riquelme らの報告では、結核性腹膜炎における過去の 4 つの前向きメタアナリシス研究をもとに ROC 曲線を作成した結果、腹水 ADA のカットオフ値を 39IU/L とした場合の感度は 100%、特異度は 97.2%であった<sup>13)</sup>。

## 2. 目的

本研究では、腹水 ADA の精度(感度, 特異度)を算出し、結核性腹膜炎の診断における有用性について検討することを目的とした。

## 3. 方法

2006 年 1 月から 2015 年 12 月の 10 年間に、自治医科大学附属病院(1,132 床の 3 次医療機関)の小児科を除く診療科に入院した患者のうち、腹水 ADA を測定した患者の腹水検査の結果(ADA 値, 一般検査, 培養検査, PCR 検査, 細胞診), 最終診断, 診断根拠および転帰を、診療録から後ろ向きに抽出した。腹水一般検査については、細胞数, 細胞分画, 腹水-血清アルブミン差が含まれる。腹水の ADA 値を同一患者で同時期または同一理由で、複数回測定した場合には、最も高い値を採用した。腹水 ADA のカットオフ値は、過去の文献を参考に 40 IU/L と

した<sup>7),13),14)</sup>。また、血清可溶性インターロイキン(IL)-2 レセプターは、悪性リンパ腫のほか、固形癌、膠原病、感染症等、さまざまな疾患で高値をとることが知られていることから<sup>15-19)</sup>、本研究においても解析対象とした。

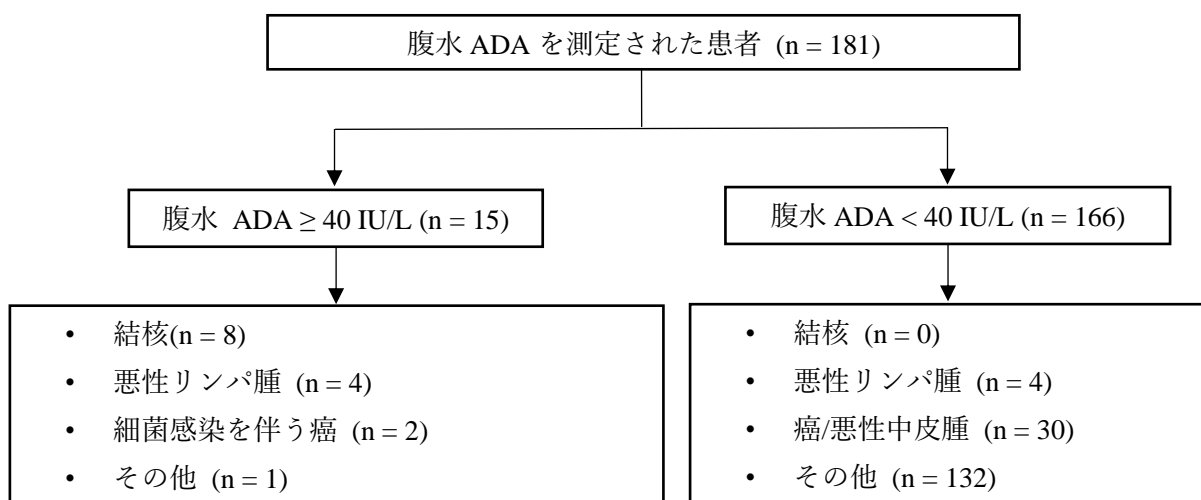
結核性腹膜炎の診断根拠は、病理学的所見、細菌学的所見、臨床所見を組み合わせ判断した。これらのデータを元に、腹水 ADA の結核性腹膜炎における感度、特異度、有用性を検討した。本研究は自治医科大学の倫理委員会で承認された研究である(承認番号:A17-038)。患者の同意については、後ろ向きの研究であるため、ホームページ上でオプトアウトとした。

## 4. 結果

### 4.1 腹水 ADA を測定した患者の内訳

10 年間に腹水 ADA を測定された患者は 181 人であった(図 1)。患者の年齢は 18 歳～85 歳であり、中央値は 62 歳であった。男性が 55.2%であった。98.9%が日本人であり、中国人が 1 人、タイ人が 1 人であった。181 人のうち、腹水 ADA 値が 40 IU/L 以上であったのは 15 人であり、中央値(範囲)は 87.2 IU/L(44.0-176.1 IU/L)であった。

図 1. 腹水 ADA を測定した患者の内訳



#### 4-2 腹水 ADA が上昇していた患者の特徴

腹水 ADA が 40 IU/L 以上に上昇していた患者のうち、8 人(53.3%)は結核性腹膜炎、4 人(26.7%)は悪性リンパ腫、2 人(13.3%)は細菌感染を伴う癌性腹膜炎、1 人(6.7%)はクラミジアによる骨盤内炎症性疾患であった(表 1)。腹水 ADA 値の中央値(範囲)は、結核性腹膜炎では 81.8 IU/L(44.0-176.1 IU/L)であり、悪性リンパ腫関連腹水では 60.8 IU/L(45.5-157.9 IU/L)、その他の疾患では 97.2 IU/L(87.2-153.0 IU/L)であった(表 1)。



表 1 : 腹水 ADA 値が上昇 ( $\geq 40$  IU/L) していた患者の特徴

	抗酸菌			結核 PCR	腹水検査			IGRA (T-SPOT/QFT)	診断	転帰	
	塗抹	培養			細胞数 (分画)	SAAG < 1.1	細胞診 (class)				ADA (IU/L)
<b>結核</b>											
1	(-)	(-)	(-)		1,090/ $\mu$ L (N 24%, L 69%)	no	II	44.0	NT	腹膜炎 腹膜の病理所見	フォロー ー中断
2	(-)	(-)	(-)		130/ $\mu$ L (L 99%)	yes	II	76.1	T-SPOT(+)	腹膜炎, 胸膜炎 胸水の結核 PCR 陽性	改善
3	(-)	(+)	(-)		700/ $\mu$ L (N 1%, L 96%)	yes	I	87.4	NT	腹膜炎 腹水培養陽性	治癒
4	(-)	(-)	(-)		740/ $\mu$ L (N 2%, L 90%)	yes	U	102.2	T-SPOT 判定保留	播種性 精巢の病理所見及び精巣と 尿の結核 PCR 及び培養陽性	治癒
5	(-)	(-)	NT		1,640/ $\mu$ L (N 12%, L 56%)	yes	I	138.2	T-SPOT(-)	腹膜炎, 胸膜炎 腹膜結節と喀痰の結核 PCR 陽性	改善
6	(-)	(-)	NT		46,400/ $\mu$ L (N 96%, L 3%)	NT	I	176.1	QFT(-)	腹膜炎 臨床経過	治癒
7	(-)	(-)	(-)		290/ $\mu$ L (N 51%, L 40%)	NT	NT	57.3	NT	腹膜炎, 肺結核 腹膜と喀痰の結核 PCR 及び 培養陽性	死亡
8	(-)	(+)	(-)		190/ $\mu$ L (N 10%, L 83%)	NT	I	64.9	NT	腹膜炎, 胸膜炎 胸水, 尿及び喀痰の結核 PCR 及び培養陽性	改善

表 1 : 腹水 ADA 値が上昇 ( $\geq 40$  IU/L) していた患者の特徴 (続き)

	腹水検査			細胞数 (分画)	SAAG < 1.1	細胞診 (class)	ADA (IU/L)	診断	転帰	
	抗酸菌 塗抹	抗酸菌 培養	結核 PCR							
<b>悪性リンパ腫</b>										
9	NT	NT	NT	7,000/ $\mu$ L (N 3%, A 97%)	NT	V	50.0	NK/T 細胞 リンパ腫	腹水細胞診	死亡
10	(-)	(-)	(-)	12,400/ $\mu$ L (N 8%, L 9%, A 83%)	yes	V	71.6	B 細胞 リンパ腫	腹水細胞診	死亡
11	(-)	(-)	(-)	570/ $\mu$ L (N 29%, L 22%, A 41%)	yes	V	157.9	NK/T 細胞 リンパ腫	腹水細胞診及び皮膚, リンパ節の病理所見	死亡
12	NT	NT	NT	8,500/ $\mu$ L (N 14%, L 9%, A 73%)	NT	V	45.5	T 細胞 リンパ腫	腹水細胞診及びリンパ節の 病理所見	死亡
<b>その他</b>										
13	NT	NT	NT	5,790/ $\mu$ L (N 79%, L 2%, A 1%)	NT	IV	97.2	癌性+細菌 性腹膜炎	腹水細胞診と腹水細菌培 養, 肝生検	死亡
14	NT	NT	NT	84,250/ $\mu$ L (N 81%, L 9%)	NT	V	153.0	癌性+細菌 性腹膜炎	腹水細胞診と腹水細菌培養	死亡
15	(-)	(-)	(-)	112,000/ $\mu$ L (N 54%, L 22%)	NT	I	87.2	骨盤内炎症 性疾患	膣分泌物によるクラミジア PCR	治癒

PCR, polymerase chain reaction; SAAG, serum-to-ascites albumin gradient; ADA, adenosine deaminase; IGRA, Interferon gamma release assay; QFT, Quantiferon; NT, not tested; N, neutrophils; L, lymphocytes; A, atypical cell; U, unclassifiable; NK, natural killer

#### 4-3 腹水 ADA が上昇していなかった患者の特徴

腹水 ADA が上昇していなかった患者は、4 人が悪性リンパ腫、30 人は癌や腹膜中皮腫関連であった。45 人が肝硬変、16 人が低アルブミン血症、12 人は SLE、その他が 59 人であった(図 1)。

#### 4-4 結核性腹膜炎の腹水 ADA 値の診断精度

結核性腹膜炎の患者においては 8 人全員、腹水 ADA が上昇していた。これらの結果から、本研究における腹水 ADA の感度は 100%、特異度は 96%であり、陽性的中率は 53.3%、陰性的中率は 100%であった。

結核性腹膜炎患者のうち、腹水の抗酸菌塗抹検査、PCR 検査が陽性になったのは、0 人であり、8 人中 2 人(25%)で抗酸菌培養が陽性であった。患者の転帰として、8 人中 6 人(75%)が治癒もしくは改善を得られ、1 人が死亡、1 人は通院中断により転帰不明であった(表 1)。

結核性腹膜炎の診断根拠として、8 人のうち 5 人は、細菌学的所見と臨床所見で診断していたが、そのうち腹水の抗酸菌培養が陽性であった 2 人を除いた残りの 3 人は、胸水、尿、喀痰、精巣といった腹水以外の抗酸菌検査陽性を診断根拠としていた。症例 4 は、病理学的所見、細菌学的所見、臨床所見を総合的に判断して診断しており、症例 1 は、病理学的所見と臨床所見で診断、症例 6 は腹水

の抗酸菌検査が陰性であり，手術にて虫垂漿膜面へのリンパ球浸潤と肉芽組織を認めたが，一般細菌培養は陰性であり，臨床的に結核性腹膜炎と判断し，診断的治療を行っていた(表 1). Interferon gamma release assay (IGRA) を測定していたのは，8 人中 4 人であり，うち症例 2 のみ T-SPOT 陽性，症例 4 は T-SPOT 判定保留で症例 5, 6 は陰性であった(表 1).

#### 4-5 悪性リンパ腫の腹水 ADA

腹水 ADA が上昇 (40 IU/L 以上) していた 15 人のうち，結核性腹膜炎(8 人，53.3%)について，悪性リンパ腫(4 人，26.7%)が多かった．悪性リンパ腫関連腹水の患者(8 人)において，腹水 ADA の上昇がみられたのは 4 人(50%)であった．悪性リンパ腫の病型は，腹水 ADA が上昇していたグループ(4 人)では，T 細胞系が 75%(3 人)，B 細胞系が 25%(1 人)であり，上昇がみられなかったグループ(4 人)では，B 細胞系が 75%(3 人)，T 細胞系が 25%(1 人)であった．また転帰については，腹水 ADA が上昇していた悪性リンパ腫患者は 100%死亡し，腹水 ADA の上昇がなかった悪性リンパ腫患者では死亡率は 50%であった(表 1，表 2)．

表 2: 腹水 ADA 値が上昇していない(<40 IU/L)悪性リンパ腫患者の特徴

	腹水検査			細胞数 (分画)	SAAG < 1.1	細胞診 (class)	ADA (IU/L)	診断	転帰	
	抗酸菌 塗抹	抗酸菌 培養	結核 PCR							
<b>腹水 ADA が上昇していない悪性リンパ腫(ADA &lt; 40 IU/L)</b>										
16	NT	NT	NT	1,650/ $\mu$ L (N 1%, L 95%)	NT	II	8.0	濾胞性 リンパ腫	腹水フローサイトメトリー 及びリンパ節, 骨髄の病理	寛解
17	(-)	(-)	NT	2,690/ $\mu$ L (N 12%, L 70%)	NT	III	15.4	末梢性 T 細 胞リンパ腫	リンパ節と骨髄の病理	死亡
18	NT	NT	NT	7,960/ $\mu$ L (N 8%, L 42%, A 35%)	NT	V	20.1	B 細胞 リンパ腫	腹水細胞診	寛解
19	NT	NT	NT	1,150/ $\mu$ L (N 10%, L 25%, A 51%)	yes	V	17.2	B 細胞 リンパ腫	腹水細胞診及びリンパ節の 病理	死亡

PCR, polymerase chain reaction; SAAG, serum-to-ascites albumin gradient; ADA, adenosine deaminase; NT, not tested; N, neutrophils; L, lymphocytes; A, atypical cell

#### 4-6 結核性腹膜炎と悪性リンパ腫の比較

腹水 ADA が上昇していた結核性腹膜炎の患者の、腹水 ADA の中央値(範囲)は、81.75 IU/L(44.0-176.1 IU/L)だった。一方、悪性リンパ腫の患者の腹水 ADA の中央値(範囲)は、60.8 IU/L(45.5-157.9 IU/L)であった(表 3)。血清可溶性 IL-2 レセプターは、結核性腹膜炎 8 人中 4 人で測定されており、悪性リンパ腫では全ての患者で測定されていた。そのうち、すべての結核性腹膜炎および悪性リンパ腫の患者において(12 人)、血清可溶性 IL-2 レセプター値は 3,000 U/mL 以上(基準値 157-474 U/mL)に上昇していた(表 3)。結核性腹膜炎の患者の血清可溶性 IL-2 レセプターの中央値(範囲)は、6,815 U/mL (6,500-12,800 U/mL)であり、悪性リンパ腫の患者の可溶性 IL-2 レセプターの中央値(範囲)は、8,090 U/mL(3,250-17,900 U/mL)であった。

表 3 : 結核性腹膜炎と悪性リンパ腫関連腹水における, 腹水細胞診, ADA, および血清可溶性 IL-2 レセプター

腹水検査		血清可溶性 IL-2 レセプター	
細胞診(Class)	ADA (IU/L)	(U/mL)	
<b>結核</b>			
1	II	44.0	NT
2	II	76.1	6,500
3	I	87.4	NT
4	U	102.2	6,590
5	I	138.2	7,040
6	I	176.1	NT
7	NT	57.3	NT
8	I	64.9	12,800
<b>悪性リンパ腫</b>			
1	V	50.0	17,900
2	V	71.6	5,970
3	V	157.9	11,700
4	V	45.5	5,430
5	II	8.0	8,580
6	III	15.4	13,000
7	V	20.1	7,600
8	V	17.2	3,250

ADA, adenosine deaminase; IL, interleukin; NT, not tested; U, unclassifiable

#### 4-7 悪性腫瘍における腹水 ADA

腹水 ADA を測定され、悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫、中皮腫を含む)と診断された患者は 40 人であり、消化器系腫瘍(胃癌、膵癌、胆管癌、肝細胞癌)や悪性リンパ腫、婦人科腫瘍(子宮癌、卵巣癌、卵管癌)、腹膜癌、肺癌、原発不明癌、乳癌、腹膜中皮腫、後腹膜腫瘍が含まれていた(表 4)。40 人のうち、腹水 ADA が上昇していたのは 6 人(15%)であった。6 人のうち、4 人は悪性リンパ腫であり、2 人は細菌感染を伴う癌性腹膜炎であり、原疾患は 1 人が卵巣癌、もう 1 人は原発不明癌であった。悪性腫瘍の種類別にみると、悪性リンパ腫と診断された患者(8 人)の 50%で腹水 ADA が上昇し、卵巣癌と診断された患者(4 人)の 25%(1 人)で腹水 ADA は上昇していた(表 4)。



表 4: 悪性腫瘍における腹水 ADA

悪性腫瘍の種類	患者数(人)	
	腹水 ADA $\geq$ 40 IU/L	腹水 ADA $<$ 40 IU/L
悪性リンパ腫	4	4
卵巣癌	1	3
胃癌	0	6
膵癌	0	4
腹膜癌	0	4
肺癌	0	3
胆管癌	0	2
乳癌	0	1
子宮癌	0	1
卵管癌	0	1
肝細胞癌	0	1
腹膜中皮腫	0	1
後腹膜腫瘍	0	1
原発不明癌	1	2
計	6	34

## 5. 考察

結核性腹膜炎は、多彩な臨床症状を呈することに加えて、腹水検体の培養検査や PCR の感度が低いため、診断が難しい。主な症状は、腹痛や発熱、体重減少であるが、これらの症状は結核性腹膜炎に特異的ではない。腹水の抗酸菌塗抹や培養検査の感度は、それぞれ 0-6%、20%程度と報告され、非常に低い<sup>20-22)</sup>。さらに抗酸菌培養検査については、培養に 3-4 週間以上の時間を要する点も問題である。外科的な腹膜生検による検体は、培養や PCR の陽性率がより高く(それぞれ約 26~71%<sup>23-25)</sup>および 25%<sup>23)</sup>)、病理学的診断にも有用とされているが、侵襲性が高いことから、患者の状態によっては腹膜生検を施行できないこともある。本研究では、腹水 ADA と臨床所見に基づいて診断された例が 1 人あったものの、腹水 ADA 値は結核性腹膜炎の全ての患者で上昇していた。すなわち、感度 100%、特異度 96%であった。そのため、抗酸菌塗抹・PCR 検査や腹膜生検が困難で診断根拠が得られなかった場合、もしくは腹水以外に採取しうる検体が少ない場合には特に、腹水 ADA は結核性腹膜炎の高感度な診断マーカーとして有用であると考えられる。一方、腹水 ADA の結核性腹膜炎における陽性的中率は 53.3%と低く、陰性的中率は 100%であった。本研究では、結核性腹膜炎以外で腹水 ADA 値の上昇を呈したもののうち、57%を悪性リンパ腫が、29%を細菌感染合併癌性腹膜炎が占めた。腹水 ADA の結核性腹膜炎における陽性的中率を示した研究は少

ない。インド(結核高流行地域, 人口 10 万人あたり 199 人, 2018 年)における報告では, 腹水 ADA のカットオフ値を $>40$ IU/L とした場合の陽性的中率は 90%以上であったと示されており<sup>12), 13)</sup>, 本研究と比べ顕著に高い。結核性胸膜炎の場合, 結核の有病率が低いスペイン(人口 10 万人あたり 9.4 人, 2018 年)においては, 胸水 ADA のカットオフ値を 35 IU/L とした時, 結核性胸膜炎に対する感度は 93%, 特異度は 90%であったが, 陽性的中率は 7%と非常に低く, 陰性的中率は 99.9%であったと報告されている<sup>10)</sup>。結核の有病率が高い台湾(人口 10 万人あたり 43 人, 2016 年)からの報告では, 胸水 ADA のカットオフ値を 30 IU/L とした場合, 感度 70.8%, 特異度 95.2%, 陽性的中率 89.5%, 陰性的中率は 85.1%であった<sup>11)</sup>。陽性的中率は, 有病率の高い地域, 国では高値になるため, このような研究結果の解釈の際には注意が必要である。腹水 ADA 上昇がみられた場合, 結核性腹膜炎を想起するだけでなく, わが国では陽性的中率が低い点を考慮して, 他の疾患(特に悪性リンパ腫や卵巣癌など)もあわせて検討する必要がある。特に悪性リンパ腫は, 臨床的特徴(リンパ節腫大, 不明熱, 肉芽腫形成など)も結核性腹膜炎と類似することがあることから, 鑑別が必要な第一の疾患である。

そこで, 腹水の ADA 上昇が見られた 15 例のうち, 今回, 診断根拠が臨床所見のみであった 1 例を除いて, ADA 上昇かつリンパ球優位の細胞分画を指標として再評価した。その結果, 腹水 ADA 上昇かつリンパ球優位の細胞分画(異形細胞を

除く)であった場合、結核性腹膜炎における感度 85.7%、特異度 100%、陽性的中率 100%、陰性的中率 87.5%と、陽性的中率は上昇した。ただし、リンパ球優位の腹水の際に ADA が検査されやすい可能性があることから、本研究の選択バイアスの影響が出やすくなることに注意が必要である。

ADA はプリン体の分解に必要な酵素で、全身の組織や体液に分布している。腹水の ADA は結核性腹膜炎の診断における潜在的マーカーとして報告されている。ADA は T 細胞の増殖や分化の活動性を反映していると言われており、T 細胞の ADA 活性は B 細胞のおよそ 10 倍高いと言われている<sup>6),12),13)</sup>。従って理論的には、T 細胞が関係する疾患・病態である、感染(特に結核)、リンパ増殖性疾患、リウマチ性疾患などによる体液貯留の場合に上昇することが予想される。本研究では、結核性腹膜炎、悪性リンパ腫、癌性腹膜炎と細菌性腹膜炎の合併例、骨盤内炎症性疾患で上昇していた。大規模な研究はないが、腹水 ADA が上昇する疾患として、非ホジキンリンパ腫<sup>26),27)</sup>、卵巣癌<sup>28)</sup>、細菌性腹膜炎<sup>29)</sup>が報告されている。

本研究における悪性リンパ腫(8人)のうち、腹水 ADA が上昇していたグループ(4人)では T 細胞系が、逆に上昇していなかったグループでは B 細胞系のリンパ腫が多い傾向にあったが、症例数が少なく、断定はできない。また腹水細胞診は腹水中のリンパ腫細胞を検出するのに有用な検査であると考えられたが、細胞

診のみでは治療方法を決定する病型の診断までは難しいこともあり，リンパ節や骨髄の生検の追加を要していた．

本研究では，腹水 ADA の上昇がみられた固形癌は，卵巣癌（および原発不明癌）であった．固形癌のなかでも特に卵巣癌や腹膜癌で腹水 ADA が上昇することが報告されている<sup>25), 30)</sup>．

血清の可溶性 IL-2 レセプターは，多くの血液・リンパ悪性腫瘍で上昇することが知られている．それ以外にも固形癌（肺癌，消化器癌，乳癌，胸腺癌，甲状腺癌や腎細胞癌）や感染症（細菌性肺炎，ウイルス感染など），自己免疫性疾患，川崎病<sup>16), 18), 19), 31), 32)</sup>，さらに結核性胸膜炎や腹膜炎でも上昇することが報告されている<sup>32)</sup>．

可溶性 IL-2 レセプターは T リンパ球の活動性や増殖を表し，炎症性の CD4 陽性 T 細胞の活性化に伴って上昇することが知られている<sup>32)</sup>．可溶性 IL-2 レセプターのカットオフ値を 3,000 IU/L とすると悪性リンパ腫以外の固形癌は，全例 3,000 未満であったという報告もあるが<sup>16)</sup>，悪性リンパ腫も全例で 3,000 IU/L 以上になるわけではなく，また本研究（結核性腹膜炎）における可溶性 IL-2 レセプター値は 3000 IU/L を超えていた．結核性腹膜炎では，腹水 ADA と血清可溶性 IL-2 レセプターともに上昇を認め，悪性リンパ腫では，50%で腹水 ADA の上昇を認め，100%で血清可溶性 IL-2 レセプターの上昇を認めた．従って，可溶性

IL-2 レセプターも結核と悪性リンパ腫の鑑別に用いることはできない。

症例数が少ないため断定は困難だが、腹水 ADA が上昇していた悪性リンパ腫患者では、腹水に異型細胞の出現及び細胞診陽性所見を得られていたことから、悪性リンパ腫と結核性腹膜炎の鑑別の際には、腹水 ADA の上昇に加え、細胞分画や細胞診の結果を加味すると有用であると考えられる。

本研究には、いくつか研究の限界(limitation)がある。まず、後ろ向きの単施設でのコホート研究であり、患者数が少ないことである。また臨床医が結核性腹膜炎を鑑別疾患として想起した場合ほど(例えば腹水の細胞分画でリンパ球優位であった場合など)、腹水 ADA 値を測定する蓋然性が高いため、選択バイアスおよび診断バイアスが存在している可能性が考えられる。さらに大学病院の患者というバイアスが存在する可能性もある。また、1人は組織学的もしくは細菌学的所見なしに臨床的に結核性腹膜炎と診断されていた。この患者については、腹水細胞分画は好中球優位であり、他患者と違う傾向を示したが、一般細菌培養は陰性で、腸管漿膜面の病理組織でリンパ球浸潤と肉芽組織がみられたことから、臨床的に結核性腹膜炎として治療がなされ、改善が得られたことから、結核性腹膜炎の患者として含めているが、その他の診断根拠には乏しい。また腹水 ADA が上昇していなかった患者の腹水貯留の原因について、可能な限り診療録で検査結果や臨床経過、主治医の判断を確認したが、原因不明なものも含まれてい

た。従って、腹水 ADA の感度及び陰性的中率が若干過大評価されている可能性がある。悪性リンパ腫の予後については、診療録確認時点での評価であり、長期予後を反映していない可能性が考えられる。

## 6. おわりに

カットオフ値を 40 IU/L とした場合、腹水 ADA の結核性腹膜炎における感度・特異度は高いが、陽性的中率は低い結果であった。腹水 ADA のみでの確定診断は困難であるが、腹水 ADA が上昇していた場合、主に結核と悪性リンパ腫を想起すべきである。また、これらは臨床症状や検査特性(血清可溶性 IL-2 レセプターの上昇)にも類似点が多いことから、診断する際は慎重な判断が必要である。抗酸菌塗抹や培養検査、結核菌 PCR 検査については本研究でもやはり先行文献と同様に、陽性率が低いため、患者の状況に応じて腹膜生検を積極的に考慮する必要がある。腹水 ADA に加えて、細胞分画(リンパ球優位、異型細胞出現の有無)や細胞診の結果をあわせると、結核性腹膜炎と悪性リンパ腫の鑑別に有用である。

悪性リンパ腫という観点から腹水 ADA の上昇の有無をみると、患者数が少ないために断定はできないが、ADA 上昇がみられた患者の方が予後が悪い可能性があるため、可能な限り早期に確定診断を行い、治療につなげていくことが臨床医

に求められる.



## 7. 謝辞

本研究及び本稿作成にあたり，自治医科大学畠山修司教授には，丁寧にご指導いただきました。また，自治医科大学松村正巳教授には多大なご助言を賜りました。厚く御礼申し上げます。

自治医科大学地域医療学センター総合診療部門の皆様に様々な機会にご協力いただき，深く感謝いたします。

また本論文を完成させるために協力し，励ましてくれた，大切な家族に感謝します。

## 8. 引用文献

1) World Health Organization, Global Tuberculosis Report, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2019,

[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).

2) Tuberculosis Surveillance Center, 3e Research Institute of Tuberculosis/JATA. Tuberculosis in Japan: Annual Report,

Tuberculosis Surveillance Center, Tokyo, Japan, 2019,

<http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/en/statistics-of-tb/>.

3) Tuberculosis Surveillance Center, 3e Research Institute of Tuberculosis/JATA. Tuberculosis in Japan: Annual Report,

Tuberculosis Surveillance Center, Tokyo, Japan, 2020,

<http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/en/statistics-of-tb/>.

4) Tuberculosis Surveillance Center, 3e Research Institute of Tuberculosis/JATA. Tuberculosis in Japan: Annual Report,

Tuberculosis Surveillance Center, Tokyo, Japan, 2016,

<http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/en/statistics-of-tb/>.

5) Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis--presenting features, diagnostic strategies and treatment. Aliment

Pharmacol Ther. 2005;22(8):685-700.

6) Segura RM, Pascual C, Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Ribera E, Ruiz I, et al. Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool in tuberculosis. Clin Biochem. 1989;22(2):141-8.

7) Laniado-Laborín R. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion: is it really an ideal test? A word of caution. Chest. 2005;127(2):417-8.

8) Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. N Engl J Med. 2002;346(25):1971-7.

9) Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanaraweewong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian analysis. Chest. 1999;116(1):97-103.

10) Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. Eur J Intern Med. 2010;21(5):419-23.

11) Liu YC, Shin-Jung Lee S, Chen YS, Tu HZ, Chen BC, Huang TS. Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleurisy using

pleural fluid adenosine deaminase and interferon gamma in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(2):88-94.

12) Dwivedi M, Misra SP, Misra V, Kumar R. Value of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculous ascites. *Am J Gastroenterol.* 1990;85(9):1123-5.

13) Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(8):705-10.

14) Ribera E, Martínez Vásquez JM, Ocaña I, Ruiz I, Jiménez JG, Encabo G, et al. Diagnostic value of ascites gamma interferon levels in tuberculous peritonitis. Comparison with adenosine deaminase activity. *Tubercle.* 1991;72(3):193-7.

15) Murakami J, Arita K, Wada A, Mihara H, Origasa H, Kigawa M, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor levels for screening for malignant lymphomas and differential diagnosis from other conditions. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(5):474-82.

16) Nakase K, Tsuji K, Tamaki S, Tanigawa M, Ikeda T, Miyanishi E, et

al. Elevated levels of soluble interleukin-2 receptor in serum of patients with hematological or non-hematological malignancies. *Cancer Detect Prev.* 2005;29(3):256-9.

17) Lobo-Yeo A, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Vergani D. Soluble interleukin 2 receptors in autoimmune chronic active hepatitis. *Gut.* 1990;31(6):690-3.

18) Ito M, Kojiro N, Shirasaka T, Ikeda T, Tachibana I, Mima T, et al. Soluble interleukin-2 receptors in pulmonary tuberculosis. *Jpn J Med.* 1990;29(6):583-6.

19) Yasuda N, Takamatsu T, Kanoh T, Uchino H. Serum levels of soluble interleukin 2 receptor in patients with non-haematological disorders. *Br J Haematol.* 1988;69(4):573.

20) Shakil AO, Korula J, Kanel GC, Murray NG, Reynolds TB. Diagnostic features of tuberculous peritonitis in the absence and presence of chronic liver disease: a case control study. *Am J Med.* 1996;100(2):179-85.

21) Nafeh MA, Medhat A, Abdul-Hameed AG, Ahmad YA, Rashwan NM, Strickland GT. Tuberculous peritonitis in Egypt: the value of laparoscopy in

diagnosis. *Am J Trop Med Hyg.* 1992;47(4):470-7.

22) Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(7):989-99.

23) Cavalli Z, Ader F, Valour F, Saison J, Bousset L, Dumitrescu O, et al. Clinical Presentation, Diagnosis, and Bacterial Epidemiology of Peritoneal Tuberculosis in Two University Hospitals in France. *Infect Dis Ther.* 2016;5(2):193-9.

24) Shakil AO, Korula J, Kanel GC, Murray NG, Reynolds TB. Diagnostic features of tuberculous peritonitis in the absence and presence of chronic liver disease: a case control study. *Am J Med.* 1996;100(2):179-85.

25) Sathar MA, Simjee AE, Coovadia YM, Soni PN, Moola SA, Insam B, et al. Ascitic fluid gamma interferon concentrations and adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis. *Gut.* 1995;36(3):419-21.

26) Buyukberber M, Sevinc A, Cagliyan CE, Gulsen MT, Sari I, Camci C. Non-Hodgkin lymphoma with high adenosine deaminase levels mimicking peritoneal tuberculosis: an unusual presentation. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(3):565-8.

- 27) Weng SC, Wu CY. Lymphoma presenting as peritoneal lymphomatosis with ascites. *J Chin Med Assoc.* 2008;71(12):646-50.
- 28) Urunsak IF, Gulec UK, Paydas S, Seydaoglu G, Guzel AB, Vardar MA. Adenosine deaminase activity in patients with ovarian neoplasms. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(1):155-9.
- 29) Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders GP. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology.* 1996;24(6):1408-12.
- 30) Adali E, Dulger C, Kolusari A, Kurdoglu M, Yildizhan R. Pelvic-peritoneal tuberculosis simulating peritoneal carcinomatosis: high clinical suspicion and a minimally invasive procedure. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(5):867-8.
- 31) Teraura H, Kotani K, Minami T, Takeshima T, Shimooki O, Kajii E. The serum concentration of soluble interleukin-2 receptor in patients with Kawasaki disease. *Ann Clin Biochem.* 2017;54(2):209-13.
- 32) Kuno Y, Iyoda M, Aoshima Y, Hosaka N, Sanada D, Hirai Y, et al. A case of tuberculous peritonitis in a hemodialysis patient with high serum soluble interleukin-2 receptor and CA-125 levels. *Intern Med.*

2010;49(16):1783-6.