

●症 例

肉腫型悪性胸膜中皮腫の術後1年後に上皮型悪性胸膜中皮腫が顕在化した1例

吉井 肇^a 松尾 潔^a 藤原 慶一^a 米井 敏郎^a
佐藤 利雄^a 山鳥 一郎^b 安藤 陽夫^c

要旨：症例は69歳の男性。2008年9月、左胸痛、労作時の息切れのために近医を受診し、左胸水を指摘され当センター呼吸器科に紹介となった。胸部CTにて左胸水とともに左横隔膜上に造影効果に乏しい8 cm超の腫瘤を認めた。MRIではT1で低信号、T2で高信号を呈した。胸腔鏡下に左横隔膜上の腫瘤と壁側胸膜上の結節を切除した。複数の病理医により免疫組織化学的手法を用いて切除病変を検討したが、確定診断には至らなかった。約1年後に同側の胸腔内に胸膜の肥厚像が出現し急速な増大傾向を認め、胸腔鏡下に胸膜生検を施行した。その病理像は上皮型中皮腫であった。術後、cisplatin+pemetrexedによる化学療法を施行した。最初に摘出した腫瘍との異同が問題となり、免疫組織化学染色の詳細な再検討により、最初の腫瘍は肉腫型中皮腫との診断に至った。本症例は中皮腫の手術後、短期間に異なる組織型の中皮腫が同側胸腔内に顕在化しており、このような症例の報告は過去にはなく、中皮腫の進展、診断を考えるうえで貴重な症例と考えられた。

キーワード：肉腫型悪性胸膜中皮腫，上皮型悪性胸膜中皮腫，胸腔鏡下手術，免疫組織化学染色

Sarcomatoid malignant pleural mesothelioma, Epitheloid malignant pleural mesothelioma,
Video-assisted thoracic surgery, Immunohistochemical staining

症 例

患者：69歳，男性。

主訴：左胸痛，労作時呼吸困難。

既往歴：肺結核（20歳代），虫垂炎。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。

職業歴：耐火レンガ会社の事務職を約40年間。明らかなアスベスト曝露歴はなし。

現病歴：2008年9月中旬，左胸痛，労作時の息切れのため近医を受診し胸部異常陰影を指摘され，当科に紹介された。多量の左胸水を認めたため同日，精査加療の目的に入院となった。

現症：身長159 cm，体重51 kg，体温36.7℃，血圧130/72 mmHg，脈拍100/min，貧血黄疸なし，左呼吸音の低下あり，心雑音なし，腹部：平坦・軟，表在リン

パ節触知せず，浮腫なし，神経学的所見に異常を認めず。

入院時検査所見：炎症反応の上昇を認め，腫瘍マーカーは正常範囲内であった。第1病日に胸腔ドレーンを挿入した。胸水は血性・滲出性であり培養，細胞診とともに陰性であった（Table 1）。

胸部単純X線（Fig. 1）：入院時の胸部単純X線写真にて多量の左胸水貯留を認め，縦隔影の右方変位を伴っていた。右肺尖には陳旧性肺結核の陰影を認めた。

胸部CT（胸水ドレナージ後）（Fig. 2）：胸壁に石灰化を伴う結節影，左横隔膜上に造影効果に乏しい腫瘤影を認めた。胸膜プラークを疑う所見は認めなかった。

胸部MRI（Fig. 3）：MRIでは左横隔膜上にT1でlow，T2でhighの境界明瞭な腫瘤を認めた。

経過：画像上，左横隔膜由来のsolitary fibrous tumorなどを疑い，全身麻酔下に胸腔鏡手術にて腫瘍摘出を行った。胸腔鏡手術時に壁側胸膜に孤立性の結節を認め，切除した（Fig. 4）。胸腔内には胸膜プラークを認めなかった。左横隔膜上の腫瘍と壁側胸膜上の結節の病理像は同様であり，HE染色にて紡錘形細胞の増殖を認め，免疫組織化学染色では中皮系細胞マーカーであるcalretinin，D2-40が陽性であり，上皮系マーカーのCAM5.2，AE1/AE3は陰性であった。その他のマーカーとしてα-SMA，vimentinは陽性で，S-100，CD34，NSEは陰性であった（Fig. 5）。複数の病理医にて検討を重ね，平滑筋肉腫，

連絡先：松尾 潔

〒701-1192 岡山市北区田益1711-1

^a 国立病院機構岡山医療センター呼吸器科

^b 同 臨床検査科

^c 同 呼吸器外科

(E-mail: coupe.117@live.jp)

(Received 18 Mar 2011/Accepted 6 Jan 2012)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Tumor marker	
RBC	404×10 ⁴ /μl	CEA	1.0 ng/ml
Hb	12.3 g/dl	CYFRA	1.0 ng/ml
WBC	8,700/μl	CA19-9	8.2 U/ml
Nt	78.7%	Pulmonary function test	
Ly	11.6%		
Mo	7.7%		
Eo	1.8%		
Bas	0.2%	VC	3,010 ml
PLT	40.9×10 ⁴ /μl	%VC	94.7%
Biochemistry		FEV1.0	2,520 ml
		Pleural effusion examination	
T-Bil	0.8 mg/dl	Cell count	1,400/μl
AST	20 IU/L	Nt	12%
ALT	27 IU/L	Ly	35%
ALP	270 IU/L	Mo	48.5%
LDH	160 IU/L	Eo	4%
BUN	21 mg/dl	Bas	0.5%
CRE	0.87 mg/dl	CEA	0.8 ng/ml
TP	7.3 g/dl	CYFRA	6.4 ng/ml
ALB	3.9 g/dl	ADA	12.8 IU/L
CRP	7.1 mg/dl	Hyaluronic acid	8,090 ng/ml
Na	140 mEq/L	Culture	negative
K	4.2 mEq/L	Cytology	negative
ESR	77 mm/h		

**Fig. 1** A chest radiograph on admission showing left massive pleural effusion.**Fig. 2** (a) A chest CT scan showing tumor in contact with the left chest wall. (b, c) A chest CT scan showing a smoothly margined tumor abutting the left diaphragm with a moderate pleural effusion.

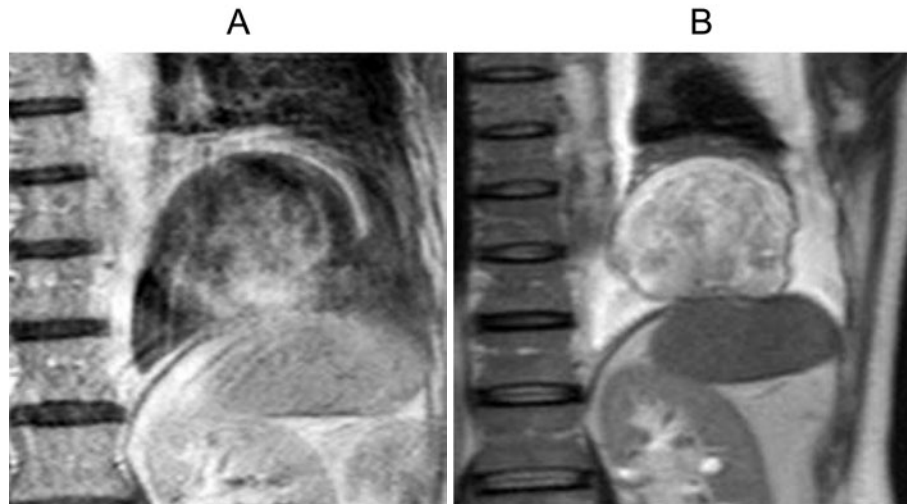


Fig. 3 An MRI scan showing tumor that is low signal by T1-weighted (A) image and high signal by T2-weighted (B) image.

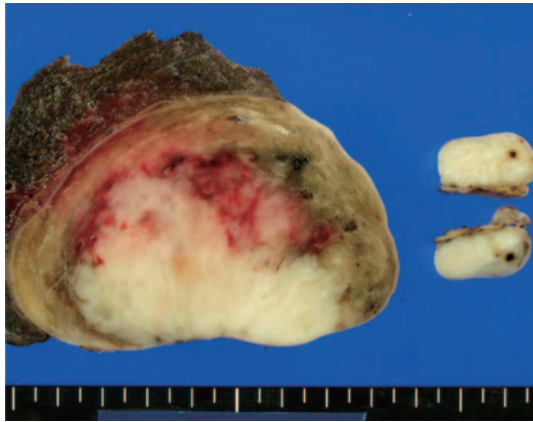


Fig. 4 Postoperational specimens obtained from chest wall and diaphragm.

悪性末梢神経鞘腫瘍、肉腫型悪性胸膜中皮腫など鑑別に挙げたが確定診断をつけることができなかった。無治療で経過観察としたが、1年後に同側の胸腔内に胸膜の肥厚像が出現し、急速な増大を認めた (Fig. 6)。胸腔内の観察、組織学的な診断目的に胸腔鏡下に再手術を施行した。胸膜に多数の小結節を認め (Fig. 7)、根治的手術は無理と判断し、壁側胸膜の小結節を生検し終了とした。その組織像は、上皮型悪性胸膜中皮腫に合致する所見であった (Fig. 8)。治療としてシスプラチン (cisplatin: 75 mg/m^2) + ペメトレキセド (pemetrexed: 500 mg/m^2) による化学療法を3コース施行し、画像上ほぼ不変であった (SD)。最初の左横隔膜上の腫瘍との異同が問題となり、免疫組織化学染色を詳細に再検討した。最初の腫瘍にも間葉系マーカーに加え上皮細胞系マーカー (CAM5.2, AE1/AE3) が陽性となる部分の存在するこ

とが判明し (Fig. 9)、肉腫型中皮腫との確定診断に至った。肉腫型中皮腫として発症し、術後1年で上皮型中皮腫が顕在化した経過と考えられた。

考 察

悪性胸膜中皮腫の病理像は多彩であり、組織型の違いにより鑑別に挙がる疾患も異なり、その診断はしばしば困難を伴う。しかしながら近年、免疫組織化学染色の進歩により、正確な診断が可能となりつつある。中皮腫の診断には種々の免疫組織化学染色を行い、中皮腫の陽性マーカー、陰性マーカーの検討を行う必要がある。陽性マーカーとして、calretinin, cytokeratin, WT1, thrombomodulin, mesothelin, D2-40 などがあり、陰性マーカーとして CEA, CA19-9, TTF-1 などが有用である¹⁾²⁾。陽性となるマーカーのうち、calretinin, WT1, thrombomodulin, mesothelin, D2-40 は間葉系のマーカーであり、cytokeratin (AE1/AE3, CAM5.2) は上皮系のマーカーである。しかし各々のマーカーは、感度と特異度が単一のマーカーで確定診断できるほど高くないため、種々のマーカーの組み合わせにより総合的に判定することが重要となってくる。またその際に使用されるマーカーについては、感度と特異度が80%以上あるものが推奨されている³⁾。上皮型中皮腫の場合、上皮系マーカーは鑑別として挙げられる肺癌でも高率に陽性となる。そのため特異度が低下し、間葉系マーカーが鑑別の際に有用となってくる。しかしながら肉腫型中皮腫の診断において有用となるマーカーは上皮型中皮腫とは異なっており、上皮系のマーカーである cytokeratin (AE1/AE3 や CAM5.2) が感度、特異度とも優れており、他の肉腫との鑑別に非常に有用である⁴⁾。そのためこれらのマーカー

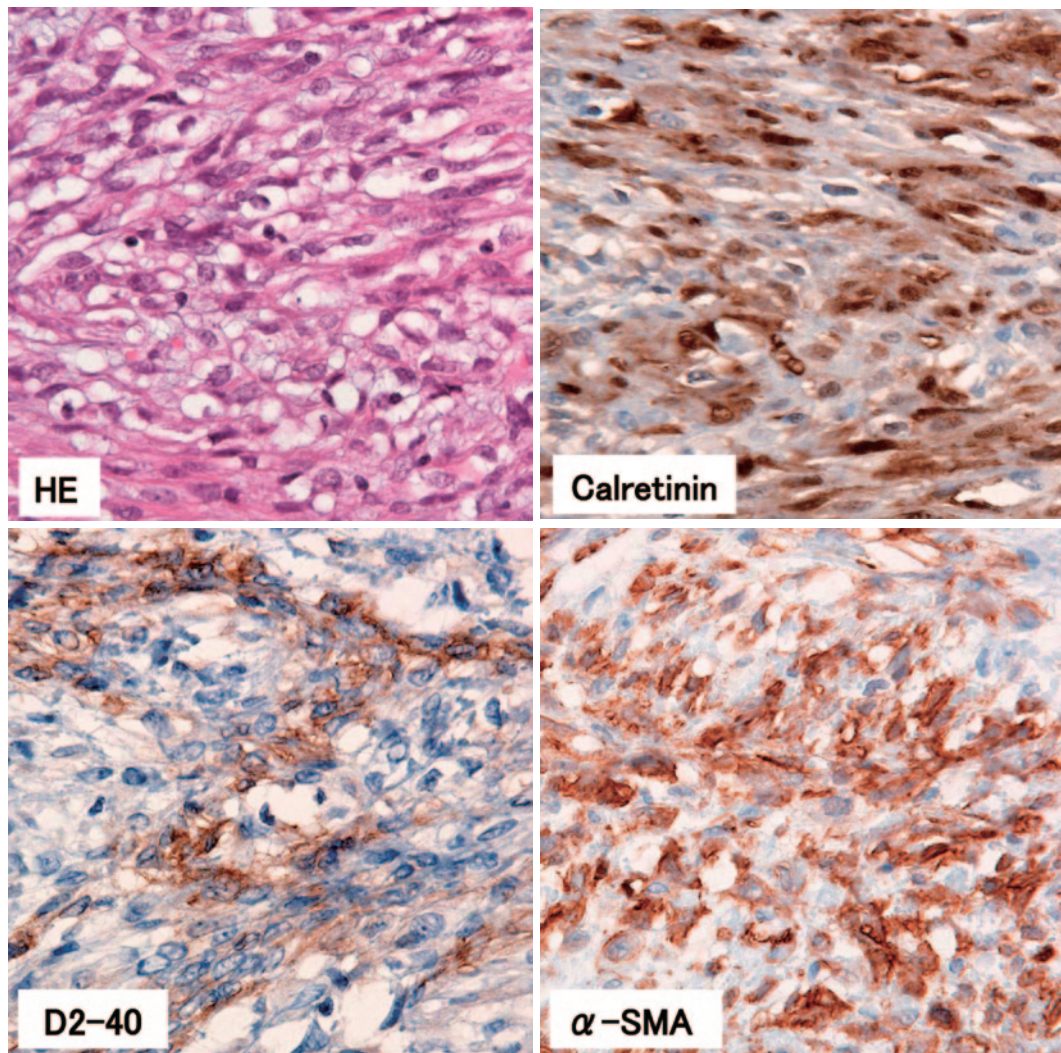


Fig. 5 Histopathological examination showing spindle cell tumor (HE stain, $\times 400$). Positive stain for calretinin, D2-40, and α -SMA immunohistochemically.

が陰性であれば、他疾患のマーカーも検討すべきである。しかし、まれではあるが肉腫型中皮腫であっても陰性となったり、本症例のように部分的に陽性となったりすることがあるので、その判定には経験を要し注意が必要である⁵⁾。

calretinin は、中皮腫では一般に核に陽性、細胞質に弱陽性となることが多く⁶⁾、本症例において初発時の腫瘍細胞の核に calretinin が陽性であったため、中皮腫も当初から鑑別には挙がったが確定診断には至らなかった。さらなる検討を行ったところ、当初陰性とされた上皮系マーカーである CAM5.2, AE1/AE3 が一部ではあるものの陽性であることが判明し、また未検討であった間葉系マーカーである WT1, thrombomodulin もともに陽性であった。以上より、初発時の腫瘍は肉腫型中皮腫との診断に、最終的に至った。また左横隔膜上の腫瘍、壁側胸膜上の結節は同様の組織像であったが、後者は骨

化を伴っていた。肉腫型中皮腫に時に骨化を伴うことが報告されており^{7)~9)}、本症例も部分的ではあるが骨化を伴う肉腫型中皮腫であった。

1年後、同側胸腔内に新たな病変が出現した際、まずは最初の腫瘍（この時点では肉腫型中皮腫との診断に至っていない）の再発を疑った。再手術に踏み切った理由として、最初の手術時は病変が2ヶ所あったとはいえ限局しており、今回もまずは胸腔鏡で観察し、可能であれば病変をすべて切除する方向で検討した。さらに全身状態が PS 1 で良好であったこと、またこの時点では診断が不確定なため、内科的治療をするとしても化学療法のレジメンが定まらないこと、できれば今回の手術で確定診断に至りたいことなどを考えあわせ、手術に踏み切った。

中皮腫の手術後、異なる組織型の中皮腫が顕在化したという報告は、過去 25 年間の医学中央雑誌, Medline

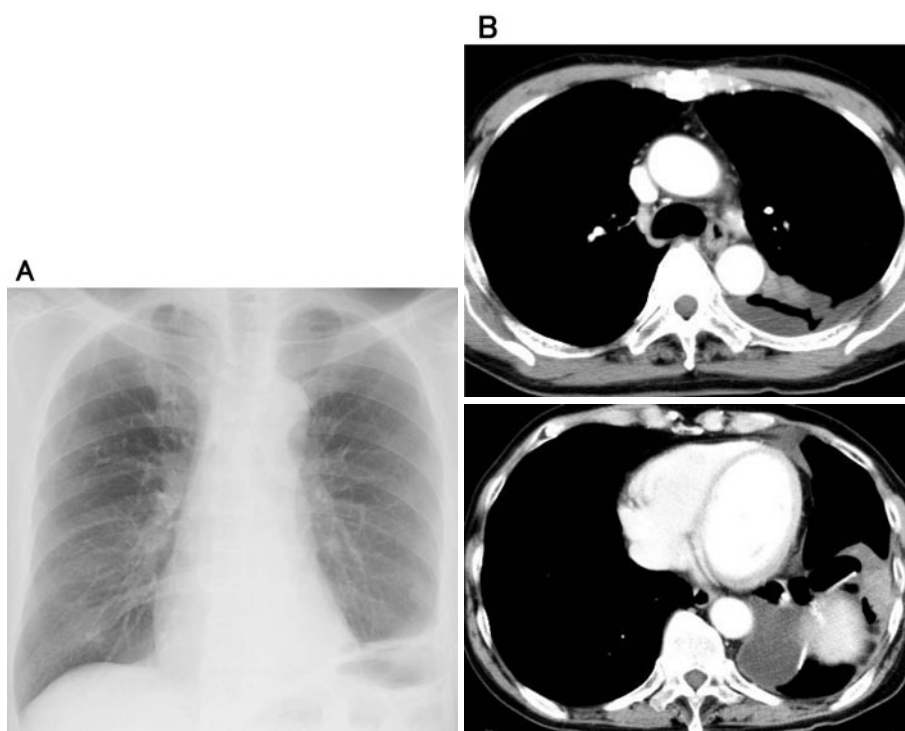


Fig. 6 (A) A chest radiograph showing a new lesion at the left lower lung field one year after the first surgery. (B) A CT scan showing tumor that extends along the left chest wall and that is slightly enhanced.

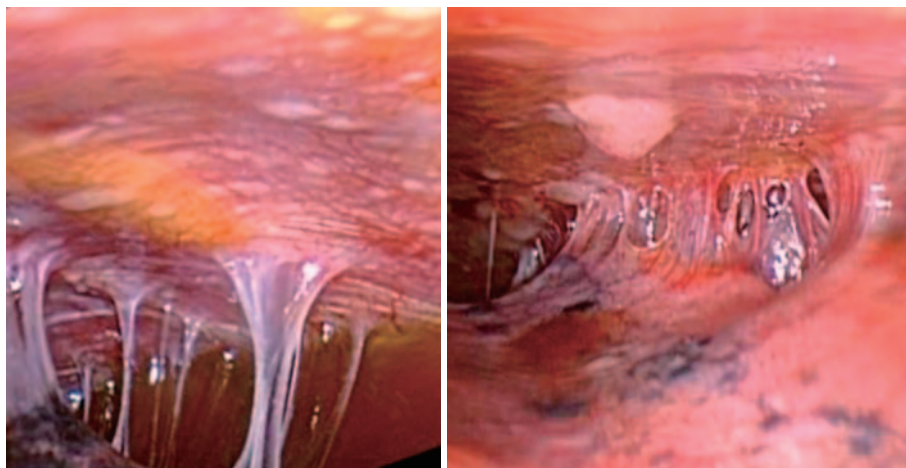


Fig. 7 Pictures during the operation showing many nodules along the parietal pleura.

での検索で報告されていなかった。肉腫型中皮腫の切除後に上皮型中皮腫が顕在化したことに関しては、中皮細胞の多分化能により、もとは同一の腫瘍から組織型の異なる腫瘍として具現化された、といったことが推察される。免疫組織化学染色は中皮腫の病理診断に多大な進歩をもたらしたが、本症例のように診断に難渋する中皮腫が時に存在する。今後中皮腫はさらに増加することが予

想され、その診断には臨床病理学的に慎重かつ詳細な検討が必要と思われる。以上、本症例は臨床病理学的な検討を重ねた結果、肉腫型中皮腫として発症した1年後に、上皮型中皮腫が顕在化した経過を確認することが可能となった。中皮腫の診断、治療を考えるうえで示唆に富む貴重な症例と考え報告した。

本論文の要旨は第45回日本呼吸器学会中国四国地方会

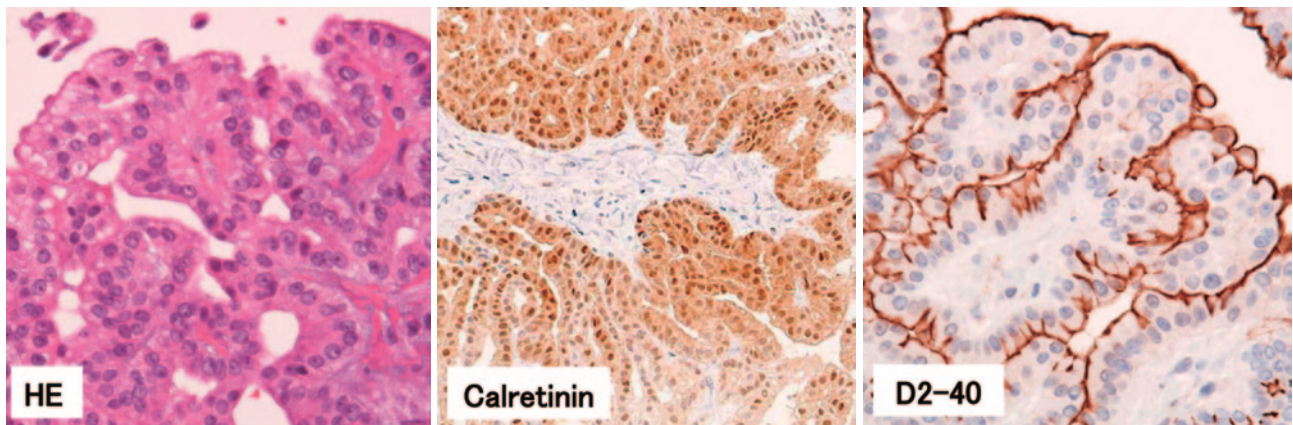


Fig. 8 Histopathological examination showing atypical cells proliferated papillary (HE stain, $\times 400$). Positive stain for calretinin and D2-40 immunohistochemically.

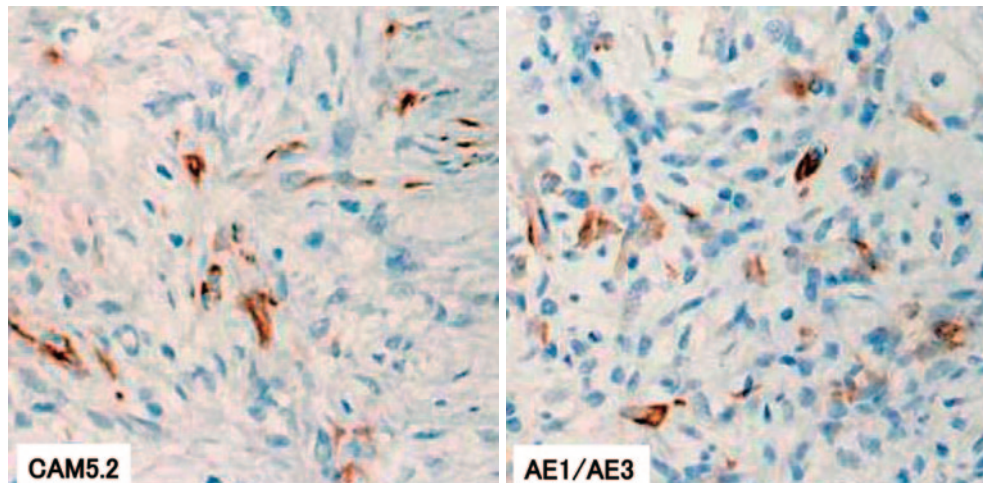


Fig. 9 Positive stain for CAM5.2 and AE1/AE3 immunohistochemically in the first resected tumor.

(2010年7月17日, 徳島市), 第11回中皮腫パネル(2010年10月2日, 広島市)にて発表した。

謝辞: 病理所見について指導をいただいた広島大学大学院医薬学総合研究科病理学 武島幸男准教授, 井内康輝教授に深謝いたします。

引用文献

- 1) 廣島健三, 由佐俊和, 岸 宏久, 他. 悪性胸膜中皮腫の病理 UPDATE. 臨床病理 2010; 28: 174-80.
- 2) 井内康輝. 中皮腫の病理診断の精度向上. 肺癌 2007; 47: 945-50.
- 3) Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med 2009; 133: 1317-31.
- 4) 井内康輝. 中皮腫の病理. 肺癌 2007; 47: 223-32.
- 5) Litzky LA, Skarin AT, Nicholson A, et al. Pathology of malignant mesothelioma. UpToDate 18.3: 2011.
- 6) 井内康輝. 中皮腫の鑑別診断. 日職災医学会誌 2009; 57: 183-9.
- 7) 濱井宏介, 江川博彌, 坂口 文, 他. 骨肉腫に分化した悪性胸膜中皮腫の1例. 肺癌 2007; 47: 897-902.
- 8) Yousem SA, Hochholzer L. Malignant mesothelioma with osseous and cartilaginous differentiation. Arch Pathol Lab Med 1987; 111: 62-6.
- 9) 岡本隆司, 横田総一郎, 新川邦浩, 他. 骨, 軟骨及び横紋筋への分化を伴った悪性胸膜中皮腫の1例. 日呼吸会誌 1998; 36: 696-701.

Abstract

Epitheloid malignant pleural mesothelioma relapse one year after surgery of sarcomatoid malignant pleural mesothelioma

Hajime Yoshii^a, Kiyoshi Matsuo^a, Keiichi Fujiwara^a, Toshiro Yonei^a, Toshio Sato^a,
Ichiro Yamadori^b and Akio Andou^c

^a Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Okayama Medical Center

^b Department of Clinical Pathology, National Hospital Organization, Okayama Medical Center

^c Department of Chest Surgery, National Hospital Organization, Okayama Medical Center

A 69-year-old man presented with left chest pain and exertional dyspnea. The chest X-ray showed massive left pleural effusion. The CT showed left pleural effusion and a tumor on the left diaphragm that was more than 8 cm and did not enhance. The MRI showed a tumor that was a low signal by T1-weighted image and a high signal by T2-weighted image. The tumor that was on the left diaphragm and along the chest wall was resected by the video-assisted thoracoscopic surgery. A postoperative histological examination revealed that this tumor was malignant. We thought it to be a leiomyosarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor or a sarcomatoid malignant pleural mesothelioma, but no conclusion has been reached. One year after surgery, a new lesion appeared and rapidly proliferated. A biopsy under the thoracoscope was performed. As a result, the patient was diagnosed with epitheloid malignant mesothelioma, and the chemotherapy that was begun consisted of cisplatin and pemetrexed. We again examined the first resected tumor in detail, and we concluded that it was sarcomatoid malignant mesothelioma. We considered this to be a rare case of malignant pleural mesothelioma.