

●症 例

経食道的超音波内視鏡下穿刺吸引術によって診断した悪性胸膜中皮腫の1例

猿渡 功一^{a,b,*} 今村 文哉^b 津守 香里^b
 浦田 孝広^c 福田 精二^d 興梠 博次^a

要旨：症例は79歳，男性．主訴は背部痛と呼吸苦で，造影CTにて食道と胸部下降大動脈を取り囲む縦隔腫瘍および両側胸水を認めた．胸水中ヒアルロン酸の高値，class Vの異型細胞を検出し，経食道的超音波内視鏡下穿刺吸引術（endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration：EUS-FNA）にて大型で上皮性の異型細胞を認めた．免疫染色ではcarletininとD2-40が陽性，thyroid tissue factor-1（TTF-1）とCEAが陰性であることから，上皮型悪性胸膜中皮腫と診断した．胸膜癒着術を行い，carboplatin+pemetrexed療法にて腫瘍縮小を認めた．本症例は食道・大動脈周囲に進展した悪性胸膜中皮腫で，EUS-FNAが確定診断と治療方針に有用であった．

キーワード：悪性胸膜中皮腫，超音波内視鏡下穿刺吸引術

Malignant pleural mesothelioma, Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA)

緒 言

悪性胸膜中皮腫は，胸腔の中皮細胞から発生する腫瘍であり，胸水細胞診では診断率が低く，CTガイド下生検や胸腔鏡検査により検体を採取し診断されることが多い．一方，経食道的超音波内視鏡下穿刺術（endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration：EUS-FNA）は，主に膵疾患などの消化管病変を対象に超音波内視鏡画像の観察下に病変を穿刺し，病理診断を行う方法である¹⁾．今回，EUS-FNAにて悪性胸膜中皮腫の診断に至った，貴重な1例を経験したので報告する．

症 例

患者：79歳，男性．
 主訴：背部痛，呼吸困難．
 既往歴：気管支喘息．
 家族歴：特記事項なし．
 職業歴：林業，1年間造船業に従事（アスベスト曝露

あり）．

喫煙歴：current smoker 20本/日．

現病歴：2ヶ月前から背部痛，呼吸苦が出現し増悪するため，2011年1月近医を受診した．胸部X線にて左胸水を指摘され，精査・加療目的で15日後熊本赤十字病院入院となった．

入院時現症：身長154.0cm，体重58.9kg，体温36.2℃，血圧112/75mmHg，脈拍80/min，SpO₂93%（room air），performance status（PS）2，表在リンパ節は触知せず，左肺の呼吸音減弱あり，心音に異常なし，腹部は異常なし，四肢は異常なし．

入院時検査所見（表1）：好中球分画とCRPが上昇しており，腫瘍マーカーではCYFRA，Pro-GRP，sIL-2Rの軽度上昇を認めた．胸水ではヒアルロン酸，CYFRAの上昇，class Vの異型細胞を検出した．

入院時胸部X線写真（図1）：胸部X線では左肺門部腫瘍，左胸水を認めた．

入院時胸部CT（図2a）：左房背側に食道および胸部下降大動脈を取り囲む80mmの腫瘍影を認めたが，気管分岐部および主気管支とは接していなかった．明らかな縦隔リンパ節腫大はなく，胸膜プラークも確認できなかった．両側に胸水を認めた．

臨床経過：入院後，胸腔穿刺にて胸水を採取した．胸水はリンパ球優位の滲出性胸水でヒアルロン酸，CYFRAが上昇しており，Papanicolaou染色による細胞診では，類円形の核を有する異型細胞が大小の集塊を伴って認められたことから悪性胸膜中皮腫を疑い，

連絡先：猿渡 功一

〒860-8556 熊本市中央区本荘1-1-1

^a熊本大学医学部附属病院呼吸器内科

^b熊本赤十字病院呼吸器内科

^c同 消化器内科

^d同 病理部

*現 国立がん研究センター東病院呼吸器内科
 (E-mail: ksaruwat@east.ncc.go.jp)

(Received 29 Mar 2013/Accepted 2 Sep 2013)

表 1 入院時検査所見

Hematology		LDH	211 IU/L	Pleural effusion	
WBC	9,090 / μ l	BUN	144 mg/dl	Appearance	sanguineous
Neutrophils	73.9%	Cr	0.63 mg/dl	Cell differentiation	
Lymphocytes	18%	Na	138 mEq/L	Neutrophils	1%
Monocytes	6.5%	K	4 mEq/L	Lymphocytes	97%
Eosinophils	1.2%	Cl	101 mEq/L	Monocytes	2%
Basophils	0.4%	Serology		Eosinophils	0%
RBC	467×10^4 / μ l	CRP	3.76 mg/dl	TP	4.2 g/dl
Hb	15.3 g/dl	Tumor markers		LDH	562 IU/L
Ht	45.5%	CEA	1.7 ng/ml	Sugar	117 mg/dl
Plt	23.0×10^4 / μ l	SLX	1.3 U/ml	ADA	20.7 IU/L
Biochemistry		CYFRA	4 ng/ml	CEA	1.1 ng/ml
TP	6.7 g/dl	SCC	1.3 ng/ml	CYFRA	90 ng/ml
Alb	4 g/dl	Pro-GRP	47 pg/ml	Hyaluronic acid	319,000 ng/ml
T-bil	0.8 mg/dl	AFP	6 ng/ml	Cultures	negative
AST	22 IU/L	β -hCG	0 ng/ml	Cytology	class V
ALT	24 IU/L	sIL-2R	656 U/ml		



図 1 入院時胸部 X 線写真. 左肺門部腫瘤影と左胸水を認めた.

EUS-FNA で縦隔腫瘍への生検を試みた. 病変は食道中部に比較的均一な腫瘍として描出され, 同部位から穿刺吸引生検した (図 2b). 病理検査では hematoxylin-eosin 染色にて大型で上皮性の異型細胞を認め, 免疫染色にて carletinin と D2-40 が陽性, TTF-1 と CEA が陰性を示すことから, 上皮型悪性胸膜中皮腫と診断した (図 3). 診断後, 左胸水に対して低浸透圧シスプラチン (hypotonic cisplatin : CDDP) による胸膜癒着術とカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) + ペメトレキセド (pemetrexed : PEM) 療法 2 コース施行し, 腫瘍縮小と胸水の消失を認めた (図 4).

考 察

悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露によって発生する悪

性腫瘍であり, 我が国では, 労働者災害補償保険法に基づく補償や石綿健康被害救済法による救済制度が整えられているため, 適切に診断を行うことが重要である²⁾.

悪性胸膜中皮腫は, 診断時に胸水を認める頻度が高いが, 胸水細胞診からの診断率は 40% 未満と低いため, 胸水中ヒアルロン酸, CEA, CYFRA, soluble mesothelin-related peptides (SMRP) などを測定し鑑別診断を行うことが多い³⁾. 本症例では胸水細胞診で class V の異型細胞を検出し, 胸水中ヒアルロン酸は 31.9×10^4 ng/ml, CYFRA は 90 ng/ml と上昇が認められ, CEA は 1.1 ng/ml と低値であった. Pettersson らにより胸水中ヒアルロン酸は 10×10^4 ng/ml 以上を cut off 値とすると悪性胸膜中皮腫の 73% が陽性となることが報告されており⁴⁾, また, Paganuzzi らは胸水中 CYFRA 41.9 ng/ml, CEA 5.0 ng/ml 以上を cut off 値とすると, それぞれ感度は 87.5% と 3.1% が陽性で, 胸水にて CYFRA 上昇, そして CEA 低値の場合には悪性胸膜中皮腫が強く疑われることを報告している⁵⁾. 本症例は class V の異型細胞を認め, 胸水中ヒアルロン酸, CYFRA の上昇, CEA 低値より悪性胸膜中皮腫の可能性が高いと考え, 病変部位からの病理組織学的生検を検討することとした.

悪性胸膜中皮腫の生検は主に CT ガイド下や胸腔鏡下生検で行われ, それぞれ診断率は 86.0%, 98.4% といずれも非常に高い⁶⁾⁷⁾. しかし, 本症例は高齢で, PS が不良であること, 病変部位が左房背側で大血管近傍にあることから, CT ガイド下や胸腔鏡下生検, 超音波気管支鏡ガイド下針生検では到達しにくく合併症の危険性や侵襲度が高いと考えられた. そこで EUS-FNA にて組織生検を実施した.

EUS-FNA は, 主に痔疾患などの消化管病変を対象に

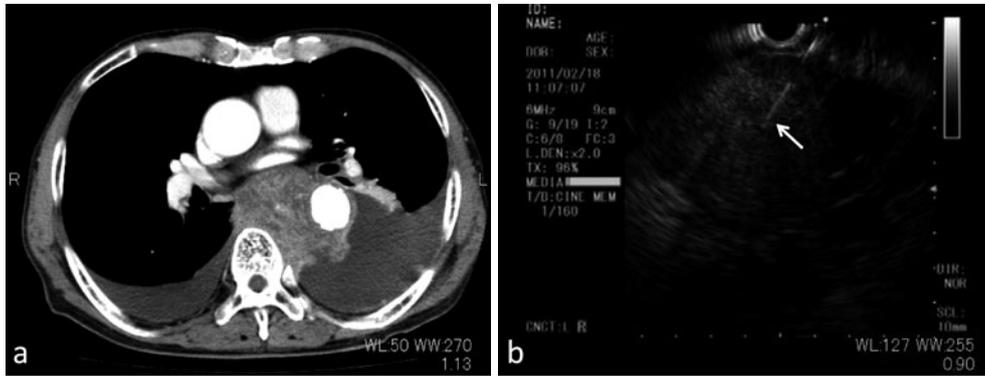


図2 (a) 胸部造影 CT 検査所見. 左房背側に食道と胸部下降大動脈を取り囲み不均一に造影される 80 mm の腫瘍と両側胸水を認めた. (b) 縦隔腫瘍に対する EUS-FNA 穿刺時の超音波内視鏡画像. 均一な低エコー腫瘍内に穿刺針が確認できる (矢印).

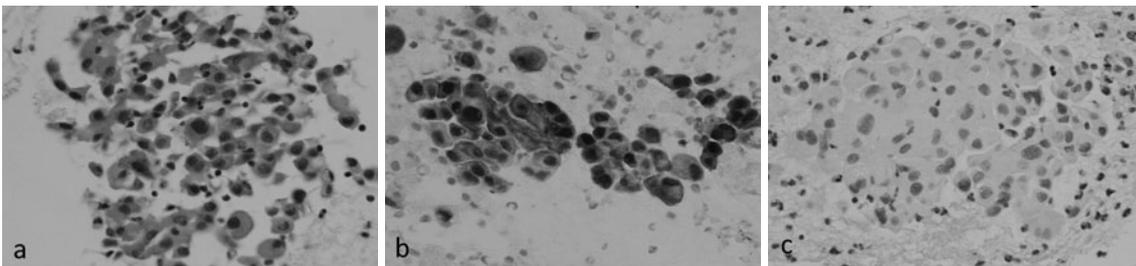


図3 EUS-FNA 病理組織所見. (a) hematoxylin-eosin 染色, 400 倍. 大型で上皮性の異型細胞を認める. (b) 免疫組織化学染色. carletinin に陽性, 400 倍. (c) 免疫組織化学染色. TTF-1 に陰性, 400 倍.



図4 CBDCA + PEM 2コース治療後の胸部CT検査所見. 入院時と比較して食道・大動脈周囲の腫瘍は縮小し, 両側胸水の消失を認める.

超音波内視鏡画像の観察下に病変を穿刺し病理診断を行う方法であり¹⁾, 肺癌やサルコイドーシスの診断にも用いられている⁸⁾⁹⁾. 肺癌の縦隔リンパ節に対する EUS-FNA のメタアナリシスでは感度 83%, 特異度 97%, 陽性的中率 98%, 陰性的中率 78% と高い診断率であり, 偶発症の発症率は 0.8% で, その内訳は発熱, 喘鳴, 咽

頭痛, 悪心・嘔吐, 咳嗽などである¹⁰⁾. さらに, 悪性胸膜中皮腫の縦隔リンパ節転移に対しても感度 80%, 特異度 100%, 陽性的中率 100%, 陰性的中率 94% と術前病期診断にも有用であることが報告されている¹¹⁾. このように EUS-FNA は呼吸器・縦隔病変に対しても低侵襲で診断率もきわめて高いことから, 縦隔, 特に食道に隣接する病変を認める場合には非常に有用な検査である. 本症例は縦隔リンパ節に病変は認めなかったが, 腫瘍病変が食道を取り囲むように存在していたため, EUS-FNA での検体採取が可能となった.

EUS-FNA で採取した検体から大型で上皮性の異型細胞を認めた. 悪性胸膜中皮腫の診断には免疫組織学的な検討が必要となる. 悪性胸膜中皮腫は calretinin, cyto-keratin 5/6, mesothelin, Wilms tumor protein-1 (WT-1), D2-40 などが陽性となり, CEA, MOC-31, TTF-1 などが陰性となり鑑別に有用である¹²⁾¹³⁾. 本症例では carletinin と D2-40 が陽性, TTF-1 と CEA が陰性であることから, 上皮型悪性胸膜中皮腫と診断した.

今回, 胸水からセルブロックを作製し免疫染色を行うことにより, EUS-FNA を行わなくても診断に至った可能性もあるが, 腫瘍が後縦隔に位置し縦隔腫瘍との鑑別を要すること, EUS-FNA により安全に病変に到達する

ことが予想できたことから、同検査に踏み切った。しかし、セルブロックによる診断はより非侵襲的であることから、胸水細胞診が陽性である場合には試みるべき検査と考える。

診断後、左胸水に対して hypotonic CDDP による胸膜癒着術を行い、CBDCA+PEM による化学療法を施行した。悪性胸膜中皮腫に対する化学療法は CDDP+PEM が標準治療として位置づけられている¹⁴⁾。しかし、本症例は 79 歳と高齢で、PS 2 であることから上記治療は困難と考え、CBDCA+PEM 療法を選択し腫瘍の縮小を得た。CBDCA+PEM 療法は phase II 試験において、奏効率 18.6%、生存期間中央値 12.7ヶ月と比較的良好な成績が得られており¹⁵⁾、本症例のように高齢者や PS 不良例などには CBDCA+PEM 療法は有用である可能性が示唆された。

まとめ：本症例において EUS-FNA は食道、大動脈を取り囲む悪性胸膜中皮腫の確定診断に有用であった。胸壁側、気管支から到達しにくい悪性胸膜中皮腫の生検において経食道的に到達可能な場合には、EUS-FNA を試みる事が重要と考えられた。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 入澤篤志. 超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA). 山雄健次, 他編. EUS 下穿刺術. Interventional EUS の基礎と実践テクニック. 東京: 南江堂 2011; 7-10.
- 2) 石井義脩, 他. 胸膜中皮腫診療ハンドブック. 岸本卓巳編. 東京: 中外医学社 2007; 189-98.
- 3) 岸本卓巳, 他. 悪性胸膜中皮腫. 貫和敏博, 他編. 呼吸器疾患最新の治療 2013-2015. 東京: 南江堂 2013; 434-35.
- 4) Pettersson T, et al. Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic acid for malignant mesothelioma. *Chest* 1988; 94: 1037-9.
- 5) Paganuzzi M, et al. Diagnostic value of CYFRA 21-1 tumor marker and CEA in pleural effusion due to mesothelioma. *Chest* 2001; 119: 1138-42.
- 6) Adams RF, et al. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2001; 120: 1798-802.
- 7) Boutin C, et al. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a perspective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer* 1993; 72: 389-93.
- 8) Fritsher-Ravens A, et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000; 117: 339-45.
- 9) Fritsher-Ravens A, et al. Diagnosing sarcoidosis endosonography-guided fine-needle aspiration. *Chest* 2000; 118: 928-35.
- 10) Micames CG, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2007; 131: 539-48.
- 11) Tournoy KT, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration in the preoperative staging of malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6529-63.
- 12) Ordóñez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1031-51.
- 13) Chu AY, et al. Utility of D2-40, a novel mesothelial marker, in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Mod Pathol*. 2005; 18: 105-10.
- 14) 日本肺癌学会肺癌診療ガイドライン委員会. 悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン. 2007: 38-47.
- 15) Ceresoli GL, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1443-8.

Abstract**A case of the malignant pleural mesothelioma diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration**

Koichi Saruwatari^{a,b,*}, Fumiya Imamura^b, Kaori Tsumori^b, Takahiro Urata^c,
Seiji Fukuda^d and Hirotsugu Kohroggi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Kumamoto Red Cross Hospital

^cDepartment of Gastroenterology, Kumamoto Red Cross Hospital

^dDepartment of Pathology, Kumamoto Red Cross Hospital

A 79-year-old man presented for back pain and dyspnea. An enhanced CT scan showed mediastinal mass attaching the esophagus and descending aorta with bilateral pleural effusion. The pleural effusion showed an elevation of hyaluronic acid and an atypical class V cell. We performed an endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) for a mediastinal mass. A histopathological examination showed large atypical epithelial cells and immunohistochemically positive for carletinin and D2-40, but negative for thyroid tissue factor-1 (TTF-1) and CEA. Therefore we diagnosed it as epithelioid malignant mesothelioma. The patient underwent pleurodesis and was then administered with carboplatin + pemetrexed, and the tumor size was reduced. EUS-FNA was a useful procedure for definitive diagnosis for malignant pleural mesothelioma situated along the esophagus and aorta.