

●症 例

結核性胸膜炎に合併した線維形成型胸膜中皮腫の1例

尾崎 良智^a 井上 修平^a 大内 政嗣^a
上田 桂子^a 和田 広^b 坂下 拓人^b

要旨：症例は80歳代の男性。8年前に肺結核の治療歴があった。労作時息切れ、右胸痛を主訴に前医を受診し、結核性胸膜炎の診断で抗結核薬の投与が開始された。胸部単純CTで壁側胸膜の肥厚を認めたため胸膜中皮腫を疑われ、当科紹介となった。局所麻酔下胸腔鏡検査による壁側胸膜生検で、肉芽腫性炎症と抗酸菌を検出した。結核治療を継続したが、右胸膜肥厚の悪化およびPETで多発リンパ節・骨転移を認めた。再度の胸膜生検で紡錘形異型細胞の増殖を認め、腫瘍細胞のp16遺伝子ホモ接合性欠失を確認し線維形成型胸膜中皮腫の診断が確定した。

キーワード：線維形成型中皮腫，結核性胸膜炎，局所麻酔下胸腔鏡検査，p16遺伝子ホモ接合性欠失
Desmoplastic malignant mesothelioma, Tuberculous pleurisy,
Local anesthetic thoracoscopy, p16 gene homozygous deletion

緒 言

線維形成型胸膜中皮腫 (desmoplastic malignant mesothelioma: DMM) は、胸膜中皮腫のなかでもまれな組織型であり、線維性胸膜炎との鑑別が困難となることが多い。今回、結核性胸膜炎に合併し診断に苦慮したDMMの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：80歳代，男性。

主訴：右胸痛。

既往歴：2006年肺結核の診断で、抗結核薬 [イソニアジド (isoniazid: INH)/リファンピシン (rifampicin: RFP)/エタンブトール (ethambutol: EB)] による9ヶ月間の治療を受けた。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20～40歳 (20本×20年)。

職業歴：大工。アスベスト曝露歴あり。

現病歴：2014年8月下旬ごろより労作時息切れ、右胸

痛を自覚し前医で右胸水貯留を指摘された。抗菌薬を投与されたが改善なく、結核性胸膜炎の診断で同年11月より抗結核薬3剤 (イソニアジド/リファンピシン/エタンブトール) の投与が開始された。しかし胸痛は改善せず、胸部単純CTで右横隔膜角部に限局性の胸水貯留と壁側胸膜の肥厚を認めたため、胸膜中皮腫などの悪性疾患を疑われ12月当科紹介となった。

初診時現症：身長162cm，体重45kg，performance status (PS) 2，体表リンパ節は触知せず，右呼吸音はやや減弱していた。心音に異常は認めなかった。

初診時検査所見：血算生化学所見では異常所見はなく，CRP 0.82であった。T-SPOTは陽性であった。腫瘍マーカーはCEA，CA19-9，SCC，CYFRA21-1，proGRP，SLX およびNSEのいずれも正常範囲であった。

初診時胸部X線所見 (図1A)：右胸膜肥厚と右胸水貯留を認めた。

初診時胸部単純CT (図1B)：右横隔膜上の限局した胸水貯留と壁側胸膜の肥厚を認めた。

治療経過：確定診断のため，右局所麻酔下胸腔鏡検査を施行した (図1C)。胸腔内上部の癒着は高度で壁側胸膜とも白色びまん性に肥厚していた。肥厚した壁側胸膜を生検した。好中球やリンパ球などの炎症細胞浸潤および組織球に取り囲まれた壊死組織を伴う肉芽腫性炎症を認め，抗酸菌染色 (Ziehl-Neelsen) で抗酸菌を検出した (図1D)。結核性胸膜炎と診断し，さらに抗結核薬の投与を継続の方針として前医へ転医した。組織の抗酸菌培養は陰性であった。しかし治療継続にもかかわらず

連絡先：尾崎 良智

〒527-8505 滋賀県東近江市五智町 255

^a 独立行政法人国立病院機構東近江総合医療センター呼吸器外科

^b 同 呼吸器内科

(E-mail: inoue-syuhei@shiga-hosp.jp)

(Received 25 Oct 2016/Accepted 21 Nov 2016)

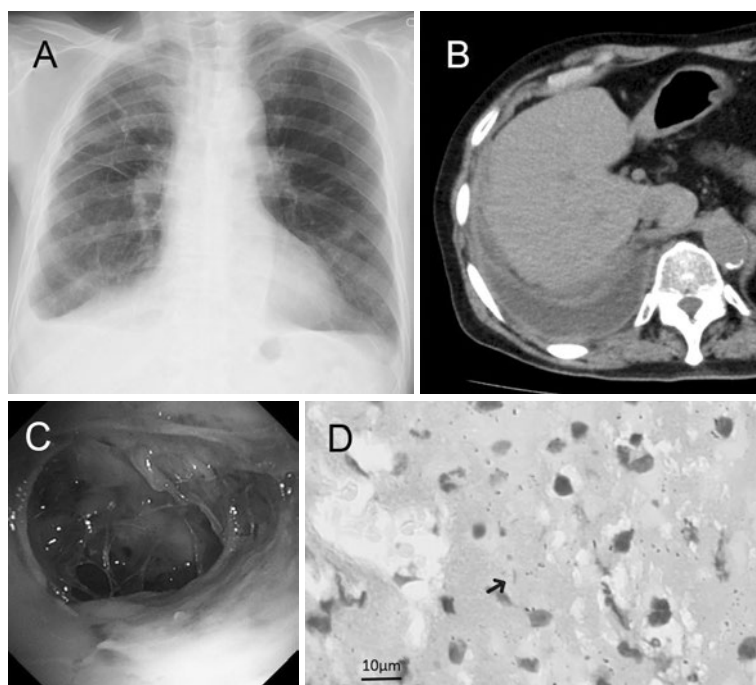


図1 (A) 初診時胸部X線写真. 右胸膜肥厚および肋骨横隔膜角の鈍化を認めた. (B) 胸部単純CT所見. 右横隔膜上の限局した胸水貯留と壁側胸膜の肥厚を認めた. (C) 局所麻酔下胸腔鏡所見. 胸腔内は高度の癒着を認め, 壁側臓側胸膜ともに白色びまん性に肥厚していた. (D) 初回壁側胸膜生検所見. 抗酸菌染色 (Ziehl-Neelsen) で抗酸菌が検出された (矢印).

ず, 右胸痛症状の増悪および2015年4月の胸部単純CTで右胸膜肥厚の悪化を認めたため, 再度の生検目的で当科再入院となった (図2A). 同月, 全身麻酔下に右胸膜生検を施行した. 右第5肋間部より白色に肥厚した壁側胸膜全層を採取した. 病理組織検査では軽度のリンパ球系炎症細胞浸潤を伴う線維組織が主体で, 特異的な炎症反応や明らかな異型細胞は認めなかった. 免疫染色では mesothelin, calretinin, CK (AE1/AE3), CK5/6, D2-40, desmin, EMA, TTF-1 および CD34 のすべてにおいて陰性であった. 胸膜結核腫などの胸膜肥厚をきたす病態も考えられたが, 抗酸菌染色は陰性で, fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) では右壁側胸膜に沿ってまだらな FDG 集積を認め, さらにリンパ節転移や多発骨転移も認めた (図2B). 臨床的に胸膜中皮腫の疑いが濃厚であり, 翌月3回目の生検を行った. 生検部位として FDG 集積の強い右第9肋間部を選定した. 同肋間直上を4cm皮膚切開し肋間筋を露出させ, 壁側胸膜とあわせて全層を複数箇所採取した (図3A).

病理所見: HE染色では紡錘形異型細胞が不規則な増殖を示し (図3B), 一部は肋間筋層内に浸潤していた. 胸膜炎で見られる層構造 (zonation) は明らかではなく, 抗酸菌染色は陰性であった. 免疫染色では mesothelin,

calretinin, CK (AE1/AE3), CK5/6, desmin, EMAは陰性であったが, Glut-1陽性 (図3C), D2-40弱陽性 (図3D)であった. さらにFISH法で腫瘍細胞のp16遺伝子のホモ接合性欠失 (homozygous deletion) が確認され (図3E), 線維形成型胸膜中皮腫, International Mesothelioma Interest Group (IMIG) 分類 T3N2M1 stage IVと診断された. 3回すべての生検標本ではアスベスト小体は確認されなかった.

診断後経過: 急速に全身状態が悪化し, PS不良のため緩和治療の方針となり再び前医へ転医となった.

考 察

DMMは肉腫型中皮腫の亜型であり, 密集した膠原組織と異型性細胞が花むしろ状, もしくは型をなさない状態で腫瘍全体の50%以上を占めているものと定義される¹⁾. 胸膜中皮腫におけるDMMの占める割合は1~2%²⁾と比較的まれであり, 肉腫型の10%を占めるとされる³⁾. Wilsonら⁴⁾のDMM17例の報告によると, 16例中12例に職業的にアスベストの曝露歴があり, 平均予後は5.8~6.8ヶ月ときわめて予後不良である.

DMMはしばしば線維性胸膜炎との鑑別が臨床的に問題となることが多く, 鑑別には外科的に採取された大きな標本が必要であり, 経皮的に採取された小さな標本で

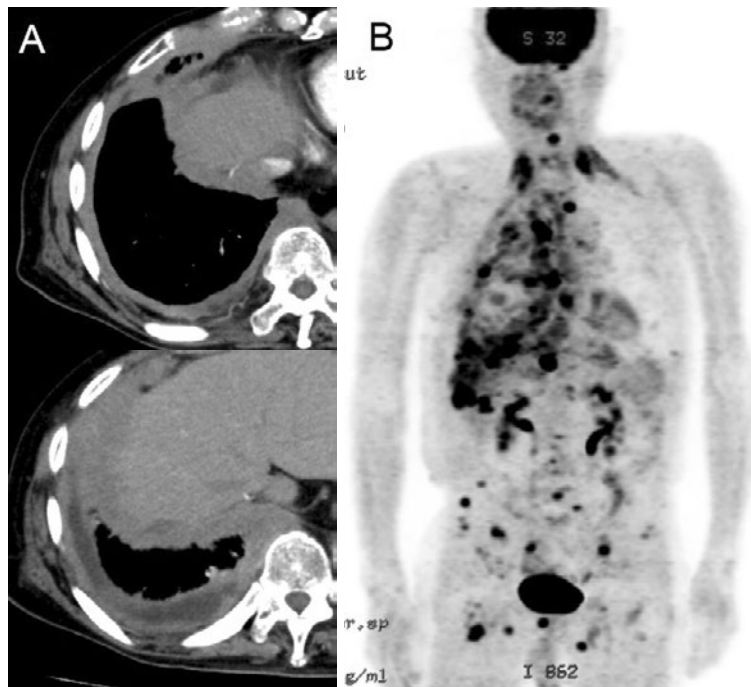


図2 (A) 初診から3ヶ月経過後の胸部単純CT所見. 右胸膜肥厚の悪化を認めた. (B) FDG-PET所見. 肥厚した右壁側胸膜に沿ってまだらなFDG集積を認め, さらにリンパ節転移や多発骨転移も認めた.

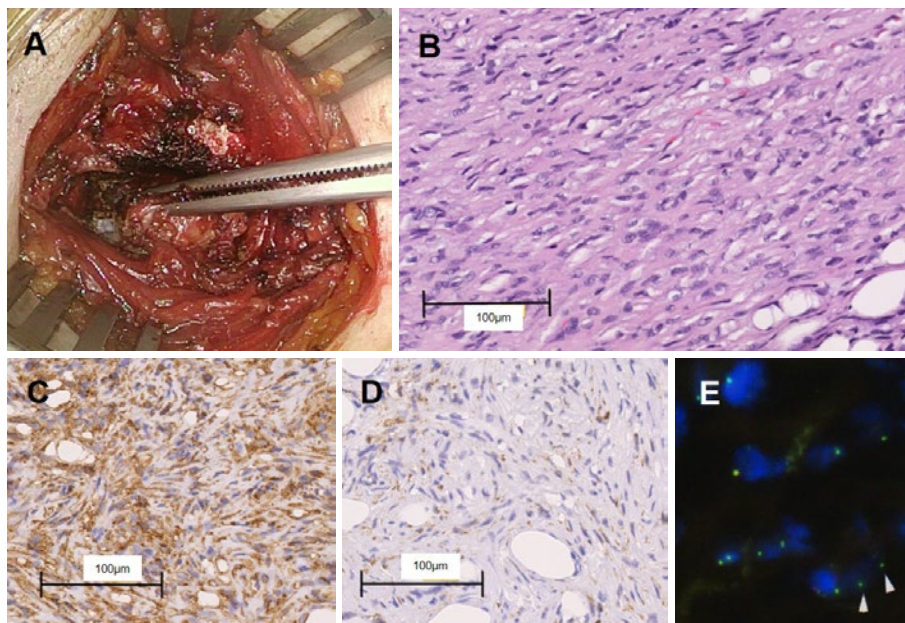


図3 (A) 3回目生検所見. 右第9肋間筋を開き, 全層にわたり肥厚した壁側胸膜を採取した. (B) 病理所見 (HE染色). 紡錘形異型細胞の不規則な増殖を認めた. (C) 免疫組織化学染色. Glut-1に陽性. (D) D2-40に弱陽性. (E) FISH所見. 腫瘍細胞のp16遺伝子のホモ接合性欠失 (赤色シグナルの欠損) が確認された (矢頭).

は診断が困難である⁵⁾. そのため胸腔鏡検査において insulation-tipped diathermic knife (IT ナイフ) による全層胸膜生検が DMM の診断に有用とされている⁶⁾. また

DMM の診断にあたっては十分量の検体採取に加え, 生検部位の選定も重要な要素である. 本症例では1回目および2回目の生検では腫瘍細胞が検出されず, 3回目に

PETでのFDG高集積部位を生検することで腫瘍細胞を確認し診断に至った。DMMでは細胞成分が乏しく、しばしば単なる壊死組織のみが認められる場合も多い⁴⁾。したがって腫瘍細胞密度の高い部位を生検部位として選定するに際し、FDG-PETは通常のCT画像とあわせ参考になると考えられた。またManganoら³⁾のDMMと線維性胸膜炎の鑑別基準においては、浸潤性増殖・壊死を伴う明らかな肉腫用成分の存在と遠隔転移巣の存在が重要とされている。本症例と同様に局所麻酔下胸腔鏡で確定診断に至らず、経過観察中に悪化し最終的にDMMの診断に至った川辺ら⁷⁾の報告例や、線維性胸膜炎との鑑別が困難で転移が契機となってDMMの診断に至った例もあり⁸⁾⁹⁾、本症の早期診断の困難さを物語っている。一方DePewら¹⁰⁾は非特異的胸膜炎と診断された64例中3例(4.7%)が、その後の経過観察中に中皮腫と診断されたと報告しており、少なくとも1年間は厳重な経過観察が必要としている。

近年、p16遺伝子欠失が中皮細胞の早期癌化に関与している可能性が指摘され¹¹⁾、FISHによるp16遺伝子のホモ接合性欠失(homozygous deletion)の検討が線維性胸膜炎とDMMとの鑑別において推奨されている⁵⁾。本症例では複数箇所からの生検検体の検索を行い、筋層内に浸潤する紡錘形異型細胞の不規則な増殖が確認され、しかもzonationの欠如といった組織学的特徴からDMMが支持される所見であったが、最終的に免疫染色の所見とあわせp16遺伝子のホモ接合性欠失(homozygous deletion)が確定診断の決め手となった。

結核性胸膜炎の化学療法中に胸膜腫瘤病変(胸膜結核腫)をきたすことがあり、時に胸膜中皮腫との鑑別を要することもある。本症例もこのような病態の可能性も疑われたが、通常胸膜結核腫は化療後2~3ヶ月後に発症し、その後1~2ヶ月で腫瘤は最大となり化療の継続で数ヶ月後には縮小するため、臨床経過が中皮腫との鑑別のポイントとなる¹²⁾。臨床的に結核性胸膜炎が疑われ、抗結核薬を投与されたものの最終的に胸膜中皮腫と診断された症例報告も散見される¹³⁾¹⁴⁾が、本症例のように結核性胸膜炎に胸膜中皮腫が合併・混在したと考えられる報告はない。一方で、慢性膿胸に関連し発症したと考えられる胸膜中皮腫の報告はあり、慢性炎症が中皮腫発症に関与している可能性は否定できない¹⁵⁾。本症例はアスベスト曝露歴があり、中皮腫発症との因果関係が示唆されることから、結核感染との関連は不明であるが、胸膜生検で抗酸菌を検出し結核感染と中皮腫が併存したきわめてまれな病態と考えられた。しかしながらそのため診断が複雑化し、早期の診断確定が困難であったことから、DMMの診断にあたっては、既存の胸膜病変に合併する可能性も念頭に置く必要があると思われた。

謝辞：本症例の病理組織所見についてご指導いただきました滋賀医科大学付属病院病理診断科の九嶋亮治先生、森谷鈴子先生に深謝いたします。

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) Travis WD, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press. 2004; 126-36.
- 2) Inai K. Pathology of mesothelioma. Environ Health Prev Med 2008; 13: 60-4.
- 3) Mangano WE, et al. The diagnosis of desmoplastic malignant mesothelioma and its distinction from fibrous pleurisy: a histologic and immunohistochemical analysis of 31 cases including p53 immunostaining. Am J Clin Pathol 1998; 110: 191-9.
- 4) Wilson GE, et al. Desmoplastic malignant mesothelioma: a review of 17 cases. J Clin Pathol 1992; 45: 295-8.
- 5) 日本肺癌学会中皮腫ガイドライン小委員会. 胸膜悪性中皮腫病理診断の手引き第1.0版. 2013.
- 6) Sasada S, et al. An electrocautery pleural biopsy for the diagnosis of desmoplastic malignant mesothelioma during semirigid thoracoscopy. J Thorac Oncol 2008; 3: 803-4.
- 7) 川辺梨恵, 他. 局所麻酔下胸腔鏡による胸膜生検で診断できなかった悪性胸膜中皮腫の1例. 日胸臨 2012; 71: 1157-62.
- 8) Machin T, et al. Bony metastases in desmoplastic pleural mesothelioma. Thorax 1988; 43: 155-6.
- 9) 太田宏樹, 他. 肝転移を契機に診断された線維形成型悪性胸膜中皮腫の1例. 日呼外会誌 2012; 1: 251-5.
- 10) DePew ZS, et al. Nonspecific pleuritis: optimal duration of follow-up. Ann Thorac Surg 2014; 97: 1867-71.
- 11) 辻村 亨, 他. 早期胸膜中皮腫—病理診断の問題点と対策—. 肺癌 2009; 49: 376-9.
- 12) 鈴木恒雄, 他. 当院における過去3年間の胸膜結核腫の臨床的検討. 結核 1994; 69: 345-50.
- 13) 杉野圭史, 他. 細気管支肺胞上皮癌様の肺内進展を呈した悪性胸膜中皮腫の1例. 肺癌 2006; 46: 215-20.
- 14) 矢野敬文, 他. 両側にびまん性斑状、網状影を呈した悪性胸膜中皮腫の1症例. 日胸疾患会誌 1984; 22: 690-5.
- 15) Kodama Y, et al. Malignant mesothelioma associated with chronic empyema with elevation of serum

CYFRA19: A case report. *BioSci Trends* 2008; 2:
250-4.

Abstract

Desmoplastic malignant mesothelioma accompanied with tuberculous pleurisy, report of a case

Yoshitomo Ozaki^a, Shuhei Inoue^a, Masatsugu Ouchi^a,
Keiko Ueda^a, Hiroshi Wada^b and Takuto Sakashita^b

^aDepartment of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Higashiohmi General Medical Center

^bDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashiohmi General Medical Center

An octogenarian male who had a treatment history of pulmonary tuberculosis 8 years ago was admitted to his local hospital with chief complaints being shortness of breath on exertion and right chest pain. He was diagnosed with tuberculous pleurisy, and medication with antituberculous drugs was initiated. Because the CT scan showed parietal pleural thickening, he was admitted to our hospital with suspicion of malignant mesothelioma. Granulomatous inflammation and acid-fast bacteria were detected in the pleural specimens obtained by thoracoscopy under local anesthesia. Although the antituberculous treatment was continued, the aggravation of the right pleural thickening was seen on the CT scan, and the multiple lymph nodes and bone metastasis were found on the FDG-PET. The reiterated pleural biopsy revealed the increase of the spindle-shaped atypical cells accompanied by the p16 gene homozygous deletion of the tumor cells, which confirmed the diagnosis of desmoplastic malignant mesothelioma.