

●症 例

線維性胸膜炎との鑑別に難渋した線維形成型胸膜中皮腫の1剖検例

小堀 朋子^a 川述 剛士^a 鈴木 祐平^a
鈴木 峻輔^a 大友 梨恵^b 河野千代子^a

要旨：症例は58歳男性。3週間前から咳嗽を自覚し、20XX年11月16日に当科を受診した。右胸水貯留を認めるも検査では診断に至らず、胸腔鏡下胸膜生検で線維性胸膜炎の診断であった。7ヶ月後に左胸水貯留も認め、胸水のコントロールはつかず、初診から1年後に死亡した。生前に確定診断に至らず、剖検で線維形成型胸膜中皮腫と診断した。中皮腫のなかでも稀な組織型であり、わが国での既報の検討を交えてここに報告する。

キーワード：線維形成型胸膜中皮腫, 線維性胸膜炎

Desmoplastic pleural mesothelioma, Fibrous pleuritis

緒 言

線維形成型胸膜中皮腫 (desmoplastic pleural mesothelioma) は、胸膜中皮腫のなかでも比較的稀な組織型であり、線維性胸膜炎との鑑別が問題となる。診断に胸腔鏡下胸膜生検を要することが多く、予後不良である。今回我々は剖検で線維形成型胸膜中皮腫と診断した1例を経験したので、わが国での既報の検討を交えて報告する。

症 例

患者：58歳，男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：28歳で禁煙。

職業歴：電気工事の現場管理，アスベストを使用した環境での作業歴あり。

現病歴：3週間前から咳嗽を自覚し、20XX年11月16日に当科を受診した。発熱および体重減少は認めなかった。胸部単純X線写真で右胸水貯留を認めた。9日後に右胸水が増加し、精査のため入院した。

初診時現症：身長170cm，体重68.2kg，体温36.6℃。脈拍102回/分。血圧153/98mmHg。呼吸数18回/分。SpO₂

95% (室内気)。呼吸音は右中下肺野領域で減弱あり。

初診時検査所見：血液生化学検査で、CRP 1.01 mg/dLと軽度上昇を認めた。腫瘍マーカーはCEA, CYFRA21-1, ProGRP, 可溶性メソテリン関連ペプチドは正常範囲内であった。胸水は、血性、滲出性、細胞診class IIで、細菌培養、抗酸菌塗抹・培養・結核菌PCRは陰性であった。ADAは17.6U/Lと低値で、ヒアルロン酸は26,300ng/mL、胸水の腫瘍マーカーは、CEAが1.1ng/mL、CYFRAが260ng/mLであった。

胸部単純X線写真：右胸水貯留を認めた (Fig. 1)。

胸部単純CT：右肺全体の虚脱と臓側胸膜の肥厚を認め、壁側胸膜の肥厚もみられた (Fig. 2)。

臨床経過：第1病日に右胸腔ドレーンを挿入したが、気漏が持続し、第12病日に胸腔鏡下に右肺瘻閉鎖術と胸



Fig. 1 Chest radiograph at the initial examination. A large right-sided pleural effusion was observed.

連絡先：小堀 朋子

〒151-8528 東京都渋谷区代々木2-1-3

^a JR東京総合病院呼吸器内科

^b 同 臨床検査科

(E-mail: tomoko-kobori@jreast.co.jp)

(Received 22 Mar 2023/Accepted 31 Aug 2023)

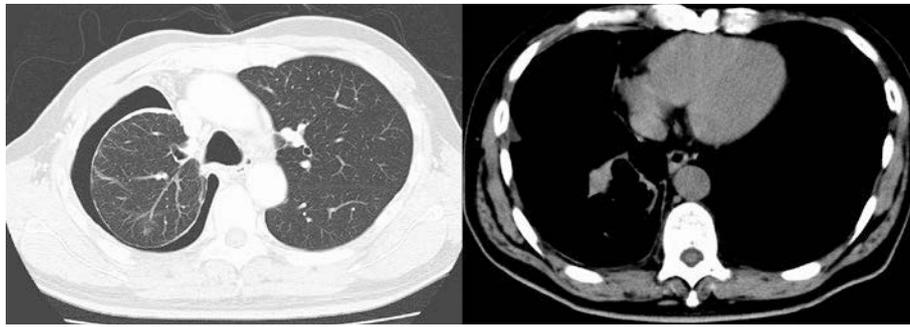


Fig. 2 Chest computed tomography scans after chest tube insertion. No lung expansion was noted after chest tube insertion and pleural effusion drainage; however, thickening of the visceral and parietal pleura could be observed.

膜生検を施行した。臓側・壁側胸膜は肉眼的に白色調で、びまん性に肥厚していたが、明らかな胸膜の腫瘤やプラークはなかった (Fig. 3)。右肺S⁶に気漏を認め、ネオパール[®]シートで閉鎖した。術後も気漏が持続し、第22病日の再手術で胸膜生検と胸郭形成術を行った。気漏は消失し、第30病日に退院した。

病理所見 (右胸膜生検)：2度の術検体いずれも壁側胸膜の表層から深層まで十分に含まれており、厚い硝子様の線維化組織で、異型中皮細胞は認めなかった。深部で細胞密度がやや減少傾向であり、線維性胸膜炎と診断された (Fig. 4)。

術後経過：組織学的に線維性胸膜炎の診断であったが、自己免疫性疾患を示唆する所見はなく、良性石綿胸水の可能性も考慮し無治療で経過観察とした。術後1ヶ月のPET-CTでは、右側胸郭や術後部位に¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) 集積を認めたが、術後変化で説明可能であった。しかしその後、胸水は右胸郭全体にまで増加した。リンパ球優位の胸水で、抗結核薬による診断的治療を行うも無効であった。結核菌に対するインターフェロン γ 遊離試験は陰性で、胸水中ADA低値も合わせて結核性胸膜炎は否定した。初診から7ヶ月後に左胸水貯留もみられ (Fig. 5)、呼吸困難の増悪と食欲不振、12kgの体重減少もあり再入院した。左胸水の検査も提出したが、診断には至らなかった。臨床所見から自己免疫性疾患による線維性胸膜炎も否定した。以降、左胸水も増加、全身状態も悪化し、最終的に中心静脈カテーテル感染症による敗血症性ショックにより、初診から1年後に永眠された。

剖検所見：肉眼的に壁側・臓側胸膜の表面は平滑で白色肥厚しており、肺の一部は胸壁と線維性に癒着していた。左腎と胸椎では2cm大の白色結節が認められた。組織学的に胸膜は臓側・壁側とも生検同様で線維性肥厚が顕著で深部に向かうにつれ細胞成分が増加するも、異型自体は目立たなかった。免疫組織化学的にはこれらの細



Fig. 3 Thoracoscopic findings. The visceral and lateral pleura appeared white in color and diffusely thickened, but there were no obvious pleural masses or plaques.

胞はAE1/3陽性、calretinin一部陽性、D2-40一部陽性で中皮細胞であった。一方で臓側に肥厚した胸膜は肺実質へと浸潤しており、中皮細胞は花むしろ状にやや密に増殖し、異型を認めた。左腎、胸椎の結節も組織学的に肺へ浸潤した中皮細胞と同様の像を示していた。以上から線維形成型胸膜中皮腫およびその転移と診断した。

考 察

中皮腫は主に胸膜に生じる悪性腫瘍である。BAP1遺伝子変異などの関与も明らかにされているが、多くはアスベストが発症の原因であり、本例は職業性曝露が要因と考えられた。

胸膜中皮腫は、従来は非悪性である高分化乳頭状中皮腫と区別するため「悪性」胸膜中皮腫と呼称されたが、2021年のWHO分類で高分化乳頭状中皮腫の名称変更により中皮腫と呼称されるものはすべて悪性となり、「悪性」をつけないことに決まった¹⁾。胸膜中皮腫のうちびまん性胸膜中皮腫の組織型は上皮型、肉腫型、二相型に分けられ、線維形成型は肉腫型に含まれる稀な組織型で

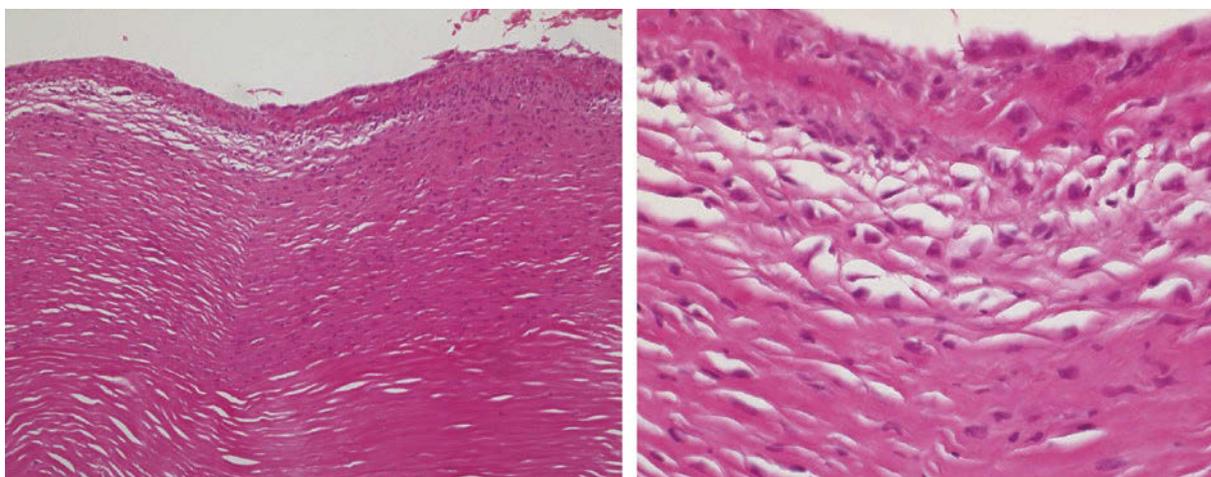


Fig. 4 Pathological findings from the right pleural biopsy. Thick hyalinized fibrosis with no atypical mesothelial cells was seen, and the cell density appeared to have decreased in the deeper sections.

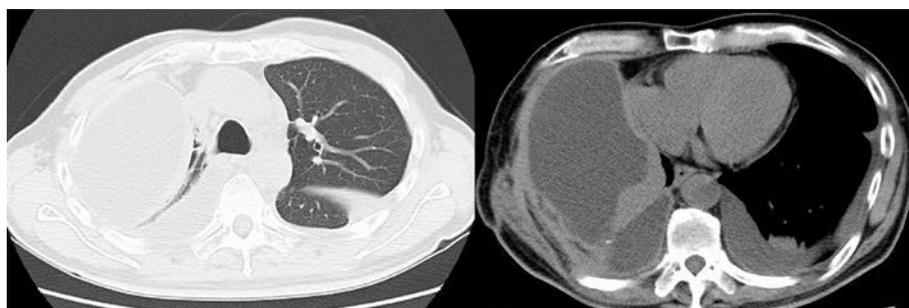


Fig. 5 Chest computed tomography scans 7 months after the initial visit. The right pleural effusion had significantly increased, and the lung parenchyma appeared collapsed due to compression by the pleural effusion. Additionally, a left pleural effusion was newly observed.

ある¹⁾。1995年以降、わが国の線維形成型胸膜中皮腫の報告は、検索しえた範囲で本例を含め14例〔平均年齢65.8歳、男性79% (11例)、胸水貯留93% (13例)、大量胸水64% (9例)〕であった (Table 1)^{2)~8)}。遠隔転移は線維形成型とそれ以外でそれぞれ60.1%と42.5%との報告があり、線維形成型では他の型より遠隔転移が多い可能性がある⁹⁾。また線維形成型は平均予後5.8~6.8ヶ月ときわめて不良である⁴⁾。

線維形成型胸膜中皮腫は組織学的に、花むしろ状または patternless pattern に配列された異型細胞により区切られた高密度な膠原線維が、少なくとも腫瘍全体の50%以上にみられるものと定義される¹⁾。Manganoらは、これらに加え、①胸壁や肺への腫瘍浸潤、②壊死病変の存在、③肉腫様成分の存在、④遠隔転移、の4項目中1項目以上を満たす場合に診断できるとしている¹⁰⁾。本例は、剖検検体で組織学的所見と前述の4項目のうち①、③、④の3項目を満たし線維形成型と診断したが、生前の組織検体では線維性胸膜炎との鑑別が困難であった。

線維形成型胸膜中皮腫では、一般的に経皮的生検による標本よりも外科的生検による大きな標本が診断に適しており、深層も含む検体を得ることが重要とされる¹¹⁾。従来の病理診断率は、細胞診0% (0/10例)、経皮的肺生検14% (1/7例)、CTガイド下生検75% (3/4例)、胸腔鏡下胸膜生検70% (7/10例) (Table 1) であり、線維性胸膜炎との鑑別が難しい場合があったが、近年は遺伝子変異検査の有用性が明らかとなっている。線維形成型では、*p16* のホモ接合性欠失を高頻度 (90~100%) に認め、線維性胸膜炎では認めず (特異度100%)、両者の鑑別に *p16* FISH (fluorescence *in situ* hybridization) は有用である¹²⁾。また、IHC (immunohistochemistry) 法での BAP1 欠損と MTAP (methylthioadenosine phosphorylase) 欠損も、両者を併用することで感度76.5%、特異度100%と鑑別に有用とされる¹³⁾。本例は遺伝子変異検出の有用性が解明される以前の症例であり、初診時から鑑別疾患として胸膜中皮腫を強く疑ったが、生検では線維性胸膜炎の診断となった。今回残存検体を用いて検査し

Table 1 A list of desmoplastic pleural mesothelioma case reports in Japan since 1995

Case	Age/ Sex	Asbestos	Pleural effusion	Other organs		Pleural effusion tests				Biopsy		
						Tumor makers			Cytology	Percutaneous	CT-guided	Thoracoscopy
				Initial	Autopsy	Hyaluronic acid (ng/mL)	CYFRA (ng/mL)	CEA (ng/mL)	Malignant	Malignant	Malignant	Malignant
1	70/M	(+)	Large	bone	heart, ad, lym, kid, liv, panc, abd cav	11,100	N/A	<0.5	(-)	(-)	N/A	N/A
2	80/M	(+)	Small	lym, bone	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(+)*3
3	79/F	(-)	(-)	lym	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(+)	N/A
4	71/M	(-)	Large	(-)	ad, scalp, heart	9,750	875.6	<0.5	(-)	(-)	(+)	N/A
5	64/M	(+)	Small	liv, bone	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(-)	N/A	(+)
6	66/M	(+)	Large	(-)	N/A	21,400	N/A	<0.5	(-)	N/A	(+)	(-)
7	70/M	(+)	Large	(-)	heart, liv	13,254	N/A	N/A	(-)	N/A	N/A	(+)
8	69/M	(-)	Small	(-)	N/A	10,695	N/A	N/A	(-)	N/A	N/A	(+)
9	43/M	(-)	Large	(-)	N/A	57,000	N/A	N/A	(-)	N/A	N/A	(+)
10	70/F	(-)	Large	(-)	abd cav	24,800	N/A	N/A	(-)	(-)	N/A	(-)
11	60/M	(+)	Large	liv	liv, lym	243,000	N/A	N/A	(-)*2	(-)	N/A	N/A
12	71/F	(-)	Small	(-)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(-)	(+)
13	43/M	(+)	Large	N/A	heart, liv, spl, panc, ad, bone, blad, thyr	<10,000	N/A	2.5	(-)	(+)	N/A	(+)
14*1	58/M	(+)	Large	(-)	kid, bone	26,300	260	1.1	(-)	(-)	N/A	(-)

M: male, F: female, ad: adrenal gland, abd cav: abdominal cavity, blad: bladder, kid: kidney, liv: liver, lym: lymph node, panc: pancreas, spl: spleen, thyr: thyroid gland.

*1: Current case, *2: Negative on multiple specimens, *3: Positive for the third time. N/A: not available.

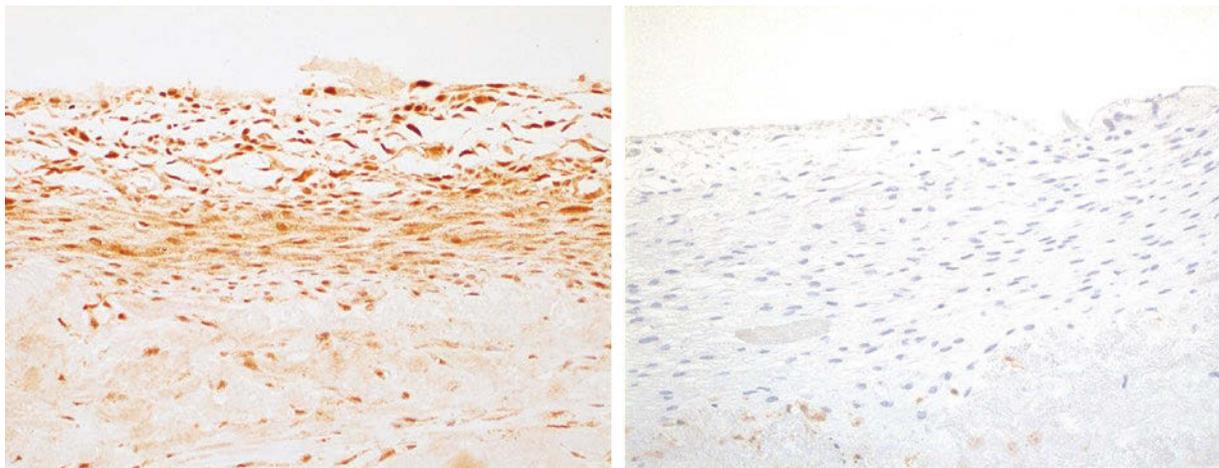


Fig. 6 Immunohistochemical staining revealed retained BAP1 (left) and loss of MTAP (right).

たところ、生前と解剖の検体いずれも BAP1 欠損はなく、MTAP 欠損が認められた (Fig. 6)。このことから本例は、最近の検索法を用いれば、早期に線維形成型と確定診断

が可能であったといえる。胸膜生検で十分な検体を採取しても、線維性胸膜炎と線維形成型の鑑別は困難な例が多かったため、遺伝子変異検査が登場したことは意義深

く、このことを認知することは非常に重要である。

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

引用文献

- 1) Sauter JL, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the pleura: advances since the 2015 classification. *J Thorac Oncol* 2022; 17: 608-22.
- 2) 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. *日呼吸会誌* 2012; 1: 251-5.
- 3) 本田宏幸, 他. 経気管支生検を施行した線維形成型悪性胸膜中皮腫の1剖検例. *肺癌* 2018; 58: 29-34.
- 4) 尾崎良智, 他. 結核性胸膜炎に合併した線維形成型胸膜中皮腫の1例. *日呼吸会誌* 2017; 6: 104-8.
- 5) 小林玄弥, 他. 血清CYFRA上昇を認めた線維形成型胸膜中皮腫の1例. *日呼吸会誌* 2016; 5: 13-7.
- 6) 石岡佳子, 他. PET-CTを参考にCTガイド下生検にて診断を得た線維形成型悪性胸膜中皮腫の1例. *日呼吸会誌* 2014; 3: 255-9.
- 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) 沖田理貴, 他. 術前化学療法, 胸膜肺全摘術後に再発をきたした線維形成性悪性胸膜中皮腫の1剖検例. *癌の臨* 2008; 54: 771-7.
- 9) Cantin R, et al. Desmoplastic diffuse mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 215-22.
- 10) 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.
- 11) Colby TV. The diagnosis of desmoplastic malignant mesothelioma. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 135-6.
- 12) Husain AN, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 89-108.
- 13) Hida T, et al. Immunohistochemical detection of MTAP and BAP1 protein loss for mesothelioma diagnosis: comparison with 9p21 FISH and BAP1 immunohistochemistry. *Lung Cancer* 2017; 104: 98-105.

Abstract

An autopsy case of desmoplastic pleural mesothelioma differentiated from fibrotic pleuritis

Tomoko Kobori^a, Takeshi Kawanobe^a, Yuhei Suzuki^a,
Shunsuke Suzuki^a, Rie Ohtomo^b and Chiyoko Kono^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, JR Tokyo General Hospital

^bDepartment of Clinical Laboratory, JR Tokyo General Hospital

Desmoplastic pleural mesothelioma is a rare histological type of diffuse pleural mesothelioma with a poor prognosis and distinguishing it from fibrous pleuritis is difficult. In the present case, a 58-year-old man presented to our institution with a three-week history of cough on November 16, 20XX. The patient also presented with right-sided pleural effusion; however, an exact diagnosis could not be determined on pleural fluid examination. Two pleural biopsies obtained using a video-assisted thoracoscopy revealed fibrous pleuritis. A left-sided pleural effusion was also observed seven months after the initial diagnosis. Due to bilateral pleural effusion, the patient experienced worsening respiratory distress and died one year after the initial visit. Although a definitive diagnosis was not made while the patient was alive, a diagnosis of desmoplastic pleural mesothelioma was made at autopsy. Due to the rarity of desmoplastic pleural mesothelioma, only thirteen cases have been reported in Japan. This study discusses a case of desmoplastic pleural mesothelioma and reviews previously published reports.