

## ●症 例

## 血胸で発症し診断に苦慮した肉腫型悪性胸膜中皮腫の1剖検例

小倉 裕美<sup>1)</sup> 猶木 克彦<sup>1)</sup> 富樫 郁子<sup>1)</sup> 国兼 浩嗣<sup>1)</sup>  
 岡本 浩明<sup>1)</sup> 檜田 直也<sup>1)</sup> 成田 裕介<sup>1)</sup> 加瀬 昌弘<sup>2)</sup>  
 大沢 宏至<sup>2)</sup> 大森 隆広<sup>2)</sup> 渡辺古志郎<sup>1)</sup>

要旨：症例は61歳男性。胸部圧迫感を主訴に来院。血胸を認め、胸腔ドレナージ後のCTで両肺野に多発性結節影と軽度の胸膜の肥厚を伴う胸水貯留を認めた。開胸胸膜生検の病理組織所見で肉腫様増殖を示す腫瘍を認めたが明らかな上皮性パターンは認めず、免疫染色では当初、ケラチンおよびカルレチニンは陰性で筋原性マーカーであるデスミンが陽性であり横紋筋肉腫が疑われた。対症療法を行い約2カ月で全身状態の悪化で死亡、病理解剖での肉眼的進展型式から胸膜中皮腫が強く示唆され、再度、胸膜生検組織のケラチンおよびカルレチニンの免疫染色を施行したところ陽性所見を認め、肉腫型の悪性胸膜中皮腫と診断した。肉腫型胸膜中皮腫と横紋筋肉腫の鑑別は免疫染色によりなされるが、しばしば鑑別困難で診断に苦慮することがあると考えられた。

キーワード：血胸，悪性胸膜中皮腫，肉腫型中皮腫，横紋筋肉腫

Hemothorax, Malignant pleural mesothelioma, Sarcomatoid mesothelioma,  
Rhabdomyosarcoma

## 緒 言

悪性胸膜中皮腫は近年増加傾向であり、その診断、治療は今後の課題である。胸膜中皮腫は胸水貯留による労作時呼吸困難や胸壁浸潤による胸痛の出現といった症状を契機に発見される事があるが無症状のこともあり、また、胸水所見、血液検査所見や画像所見では特異的なものがなく、確定診断には開胸胸膜生検あるいは胸腔鏡下胸膜生検が必要となる事が多い。鑑別のためには各種免疫染色が行われるが、特異度、感度が様々であり、時に鑑別が非常に困難なことがある。

今回我々は胸部圧迫感を主訴に来院し、血胸を伴う多発性肺結節と胸膜肥厚を認め、胸膜生検による免疫染色で横紋筋肉腫との鑑別に苦慮した悪性胸膜中皮腫の1例を経験した。横紋筋肉腫と悪性胸膜中皮腫の免疫学的鑑別について若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

症例：61歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難，胸部圧迫感。

生活歴：職業歴；技術者（アスベスト曝露歴あり），喫煙歴；20本×40年。

既往歴：高血圧，糖尿病，顔面神経麻痺，大腸ポリープ，虫垂炎。

現病歴：某年6月初旬より労作時呼吸困難あり。6月中旬，胸部圧迫感を認めるため当院循環器科を受診，胸部レントゲン写真で左胸水貯留を認めたため呼吸器科を紹介受診し入院となる。

入院時現症：血圧114/62mmHg，意識清明，貧血軽度あり，黄疸なし，表在リンパ節触知せず，左下肺野呼吸音低下，心音正常，心雑音なし。腹部膨満，右季肋部圧痛あり，肝3横指触知，四肢浮腫なし，バチ状指なし。

入院時検査所見（Table 1）：白血球上昇，貧血およびγGTP，ALP，LDHの上昇を認めた。血中腫瘍マーカー，胸水中マーカーは正常範囲内であった。

胸部単純レントゲンおよびCT写真（Fig. 1, 2）：入院時の胸部レントゲン写真で左胸水貯留を認めた。胸腔ドレナージ後のCTでは両肺野に多発性結節影と軽度の胸膜肥厚を伴う胸水貯留を認めた。入院後状態の進行した8月の胸部単純レントゲン写真及び胸部CTでは多発結節影の増大と胸膜肥厚の増悪を認めた。

入院後経過：胸腔ドレナージを施行したところ血性胸水を認め，貧血が進行するため開胸止血，胸膜生検，胸膜癒着術を行った。出血源としては明らかな血管の破綻はなく，臓側胸膜の悪性腫瘍の播種と思われる小結節か

〒240-8555 横浜市保土ヶ谷区岡沢町56

<sup>1)</sup>横浜市立市民病院呼吸器科

<sup>2)</sup>同 呼吸器外科

（受付日平成17年8月11日）

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Tumor markers	
WBC	16,070/ $\mu$ l	CEA	0.8 ng/ml
Hb	7.9 g/dl	SCC	0.8 ng/ml
PLT	37.7 万/ $\mu$ l	SLX	14.6 U/ml
Biochemistry		Pro GRP	27.0 pg/ml
Na	136 mEq/l	NSE	9.9 ng/ml
K	4.9 mEq/l	Pleural Fluid	
Ca	8.2 mg/dl	ADA	38.9 U/l
CRP	3.7 mg/dl	CEA	0.6 ng/ml
T-Bil	0.5 mg/dl	Hyaluronic acid	< 10 $\mu$ g/ml
$\gamma$ GTP	196 IU/l		
ALP	1,006 IU/l		
AST	25 IU/l		
ALT	27 IU/l		
LDH	241 IU/l		
TP	5.8 g/dl		
BUN	21.7 mg/dl		
Cr	1.06 mg/dl		



Fig. 1 Chest X-ray film on admission showing left pleural effusion. Chest CT scan after pleural drainage showing bilateral multiple pulmonary nodules with pleural thickening.

らの出血であった。全身検索にて多発性肺結節、縦隔リンパ節腫大、多発性肝腫瘍、腎腫瘍、腸腰筋腫瘍を認めしたが、悪性胸水の原発巣は明確ではなかった。胸膜生検の結果、横紋筋肉腫が疑われたが、画像所見から肉腫型中皮腫も考えられ、多発性転移のある進行した状態であ

り対症療法となった。8月より下腿筋力低下・感覚障害、膀胱直腸障害が出現し、骨転移を認めたため腰椎へ放射線照射を行い一時軽快した。徐々に酸素化が悪化し、疼痛が増悪したためモルヒネ持続静注を開始した。約1週間状態は安定したが、その後呼吸状態が急激に悪化し8

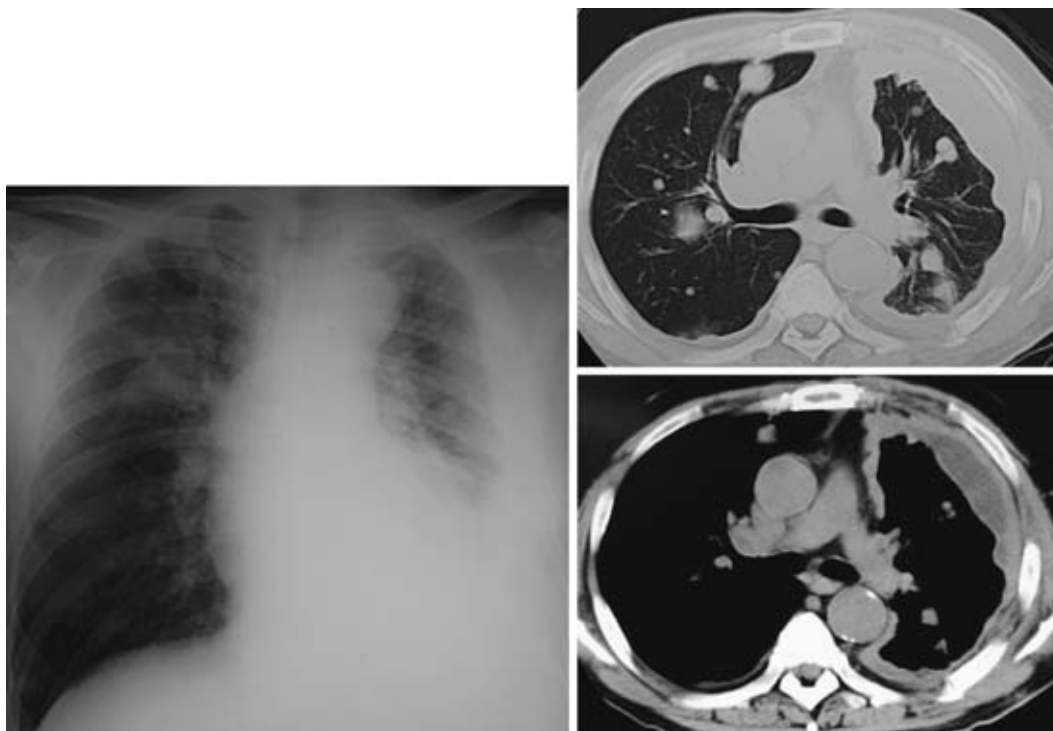


Fig. 2 Chest X-ray and CT films on 2 months after admission showing worsening of multiple pulmonary nodules and pleural thickening.

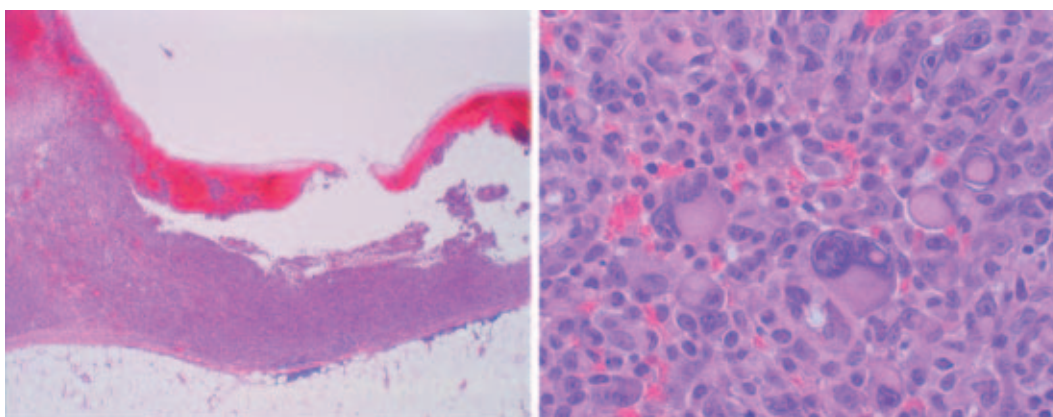


Fig. 3 Pleural biopsy specimen showing dense tumor cells composed of spindle-shaped cells with sarcomatoid proliferation. (HE stain)

月下旬に死亡確認となった。家族の同意のもと病理解剖を行なった。

病理組織学的所見 (Fig. 3) : 胸膜生検組織のH-E染色の弱拡大では、胸膜は腫瘍細胞の密な増殖による板状肥厚を示し、表面に出血を認めた。強拡大では、腫瘍細胞は円形から紡錘形で強い多型性を示し、大型で好酸性の細胞質を有するラブドイド細胞を含む肉腫様増殖を認め、明らかな上皮性パターンは認めなかった。胸膜生検組織の免疫染色所見では当初、ケラチンおよびカルレチ

ニンは陰性で、筋原性マーカーであるデスミンが陽性であり (Fig. 4)、横紋筋肉腫が疑われた。病理解剖の肉眼所見 (Fig. 5, 左肺水平断) では、胸膜の著明な肥厚と胸膜に沿って進展する腫瘍を認め、一部、出血を伴っていた。進展型式から胸膜中皮腫が強く示唆された。再度、胸膜生検組織のケラチンおよびカルレチニンの免疫染色を施行したところ部分的に陽性であり (Fig. 6)、肉腫型の悪性胸膜中皮腫と診断した。剖検時の腫瘍の広がりとしては、左胸膜を主病巣として、左肺上葉、右肺上下葉・

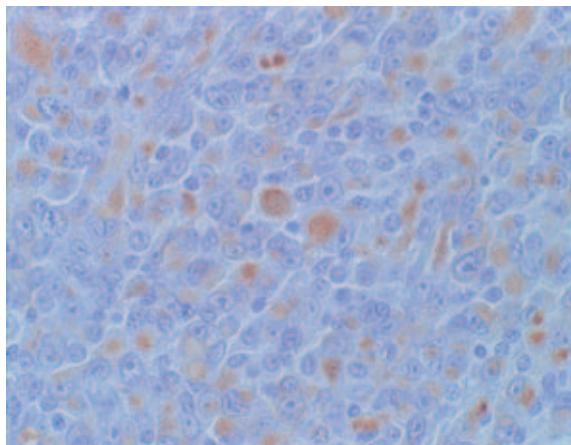


Fig. 4 Positive staining for desmin.

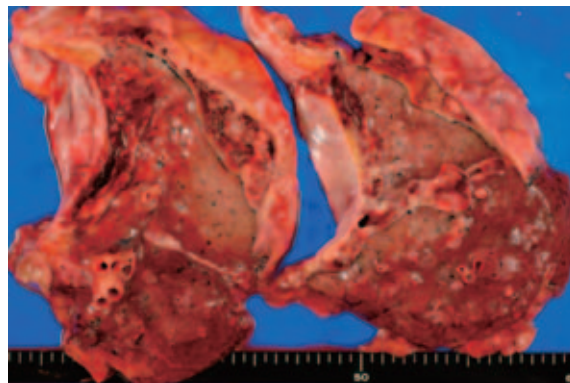


Fig. 5 Autopsy specimens showing marked pleural thickening and tumors extending along with pleural surface.

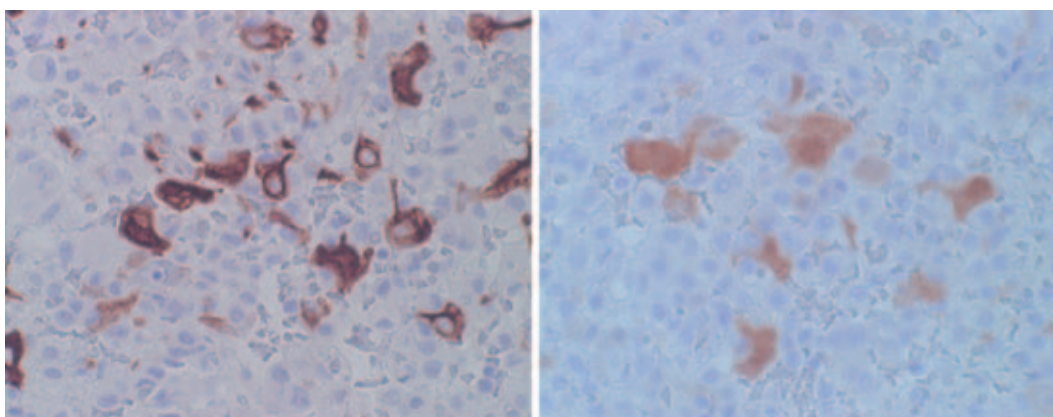


Fig. 6 Positive staining for AE1/AE3 (pankeratin, left panel) and for calretinin (right panel).

胸膜、肝、脊椎、左腸腰筋内、右肺門リンパ節、大動脈下リンパ節に転移を認めた。

### 考 察

胸膜中皮腫の発症要因として、アスベスト曝露歴<sup>1)</sup>、SV40 ウイルス<sup>2)</sup>との関連が指摘されており、本例も職業歴においてアスベスト曝露を認めた。わが国では第二次大戦後、アスベストは多量に輸入され、とくに1970年から1980年代が輸入のピークであり、曝露から中皮腫までの潜伏期間が平均約40年とされることから、今後、中皮腫患者が急速に増加するものと考えられている<sup>1)</sup>。

悪性中皮腫は上皮型、肉腫型、二相型に分類される<sup>3)</sup>。このうち上皮型は50%、肉腫型は15%を占める。肉腫型は病理的には紡錘形細胞が特徴的であり、臨床的には、上皮型や二相型と比べ予後が悪いとされている<sup>2)</sup>。胸膜を這うように増殖し、胸壁や縦隔や心膜に直接浸潤し、間隙を通過して対側胸腔や腹腔へ進展する。画像では胸膜

肥厚、結節陰影、胸水貯留が見られるが、胸水所見、血液検査所見や画像所見では特異的なものはなく、確定診断には開胸胸膜生検あるいは胸腔鏡下胸膜生検が必要となる事が多い。

症状としては悪性胸膜中皮腫は胸水貯留による労作時呼吸困難や胸壁浸潤による胸痛の出現で発見される事が多い。本例でも胸部圧迫感を契機に発見され、胸部レントゲン写真で胸水貯留を認め、血胸であった。胸膜中皮腫はしばしば胸水貯留をとめない、胸水は滲出性で淡黄色である事が多いがときに血性胸水である。Garridoらの報告<sup>4)</sup>では胸膜中皮腫の19%で血性胸水を認めている。胸膜中皮腫の頻度が増加していることを考慮すると、血性胸水の際には胸膜中皮腫も重要な鑑別疾患の一つに挙げる必要がある。マーカーとしては、本症例では腫瘍マーカー、胸水中のヒアルロン酸は正常であった。胸膜中皮腫の腫瘍マーカーはCEAの陽性率は4%と低いが、CYFRAの陽性率は63~80%と高く経時的に上昇する傾向があると報告されている<sup>5)~7)</sup>。ただし、上皮型

あるいは二相型ではCYFRA 高値を示すことが多いのに対し、肉腫型では低値を示す事が多いとの報告がある<sup>8)</sup>。胸水所見として、ヒアルロン酸は100 $\mu$ g/ml以上に上昇することが多いとされているが、中皮腫に特異的なものではなくカットオフ値も決められていない。カットオフ値を100 $\mu$ g/mlとすると感度は73~93%、特異度は90~100%であると報告されている<sup>9)10)</sup>。胸腔鏡所見が多発結節型であるものに対し、胸膜肥厚型のものである胸水ヒアルロン酸が低値のことが多いとの報告がある<sup>8)</sup>。本症例は肉腫型であり、胸膜肥厚所見を認めていることから、腫瘍マーカーおよび胸水中のヒアルロン酸の上昇が認められなかったことは報告に一致する。このように胸水所見は非特異的のことがあり、職業歴からアスベスト曝露が疑われる場合はもちろんのこと、他の原因が明らかでない胸水貯留の場合には、積極的に胸腔鏡下胸膜生検や開胸胸膜生検により病理組織学的に確定診断をつけるようにすべきと考える。

本症例では、病理学的には肉腫型胸膜中皮腫と横紋筋肉腫の鑑別が困難であった。横紋筋肉腫は非上皮性悪性腫瘍で、発生頻度は肺癌の0.01~2%とまれである。特徴的な症状はなく、気管・気管支発生の中枢型ではポリープ状の気道内発育を呈し、肺野末梢型では既存の肺構築を破壊することなく圧排増殖する。画像所見において中枢型では肺門部腫瘍や気管支内腔に発育し気道を閉塞するために無気肺や閉塞性肺炎像が見られる事が多く、末梢型では孤立性で円形・分葉状の辺縁明瞭な腫瘤陰影が見られる事が多い。

組織学的には、肉腫型中皮腫は異型の紡錘形細胞の増殖からなり、線維肉腫や悪性末梢神経鞘腫瘍などの紡錘形細胞肉腫に類似する場合や、核の多形が目立ち悪性線維性組織球腫や平滑筋肉腫などの多形性肉腫に類似する場合があるため鑑別は困難である。本例では、未分化多形細胞型肉腫で部分的に筋系への分化が見られ、横紋筋への分化を示す肉腫型中皮腫か横紋筋肉腫かの診断が困難であった。中皮細胞の有する多分化能により骨・軟骨形成や横紋筋の形成を認めたと考えられた症例の報告があり<sup>11)</sup>、本例のような症例での診断困難さを裏付けるものと考えられる。

免疫組織学的な鑑別診断としては、肉腫型中皮腫ではpancytokeratin、カルレチニンの陽性率が70%であるのに対し、肉腫ではそれらの陽性率は17%であり、さらに横紋筋肉腫ではデスミン、HHF35、ミオグロビン、MyOD1が陽性になるとされている<sup>12)</sup>。他の報告では肉腫型中皮腫では横紋筋肉腫よりも、サイトケラチン、カルレチニン、thrombomodulinの陽性率が高いとされており、肉腫型中皮腫での陽性率は77%、39%、29%であるのに対し、横紋筋肉腫では22%、0%、22%であっ

たとされている<sup>9)</sup>。本症例の胸膜生検組織では、当初、筋原性マーカーのデスミンが陽性でケラチンおよびカルレチニンは陰性であり、横紋筋肉腫が疑われたが、剖検の結果、生検標本の再検討で、部分ながらケラチン陽性、カルレチニン陽性を認め、肉腫型中皮腫と確定診断された。免疫組織化学での染色パターンが本例においては部分的であったことが診断を困難にした一因と考えられた。

胸膜中皮腫の治療としては、シスプラチン+ゲムシタビンによる治療が限定的ながら一定の効果をあげており<sup>2)</sup>、手術+放射線+抗癌剤のmultimodality therapyの有用性の報告<sup>13)</sup>、さらに将来的には新規抗癌剤であるpemetrexedを含むcombination chemotherapyも期待されている<sup>2)</sup>。胸膜中皮腫における免疫組織化学的診断の特徴に留意し、より早期の段階で悪性胸膜中皮腫を診断することが治療の適切な選択につながるものと考えられ、報告した。

なお、本論文の要旨は、第141回日本肺癌学会関東部会において発表した。

謝辞：本例に対し貴重な御助言を賜りました横浜市立市民病院病理部、佐野仁勇先生、中村宣生先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 森永謙二. 中皮腫の疫学. 病理と臨床 2004;22:660—666.
- 2) Pistolesi M, Rusthoven J. Malignant pleural mesothelioma: update, current management, and newer therapeutic strategies. Chest 2004; 126: 1318—1329.
- 3) 井内康輝, 武島幸男, 櫛谷 桂. 中皮腫の病理. 病理と臨床 2004;22:681—686.
- 4) Garrido VV, Encuentra AL, Echave-Sustaeta, et al. Pleural mesothelioma: experience with 62 cases in 9 years. Arch Bronchoneumol 2004; 40: 203—208.
- 5) Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. Diagnostic value of CYFRA21-1 tumor marker and CEA in pleural effusion due to mesothelioma. Chest 2001; 119: 1138—1142.
- 6) 眞城美穂, 中野孝司, 戸川直樹, 他. 悪性胸膜中皮腫における血清CYFRA21-1, TPA値およびその免疫組織学的検討. 肺癌 1997;37:667.
- 7) 塚田義一, 石渡康夫, 神 靖人, 他. 悪性胸膜中皮腫患者におけるCYFRA21-1(シフラ)についての検討. 肺癌 1997;37:667.
- 8) 金田衣代, 塩田雄太郎, 肥山淳一郎, 他. 開胸胸膜生検で診断された悪性胸膜中皮腫の1例. 日胸 1998;57:1010—1014.
- 9) Petterson T, Froseth B, Riska H, et al. Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. Chest 1988;94:

- 1037—1039.
- 10) 岸本卓巳. 中皮腫の臨床診断と治療の現状. 病理と臨床 2004;22:675—680.
- 11) 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.
- 12) Attanoos RL, Dojcinov SD, Webb R, et al. Anti-mesothelial markers in sarcomatoid mesothelioma and other spindle cell neoplasms. *Histopathology* 2000;37:224—231.
- 13) Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:138—146.

### Abstract

#### An autopsy case of sarcomatoid malignant pleural mesothelioma

Hiromi Ogura<sup>1)</sup>, Katsuhiko Naoki<sup>1)</sup>, Ikuko Togashi<sup>1)</sup>, Hiroshi Kunikane<sup>1)</sup>, Hiroaki Okamoto<sup>1)</sup>, Naoya Hida<sup>1)</sup>, Yuusuke Narita<sup>1)</sup>, Masahiro Kase<sup>2)</sup>, Hiroshi Oosawa<sup>2)</sup>, Takahiro Oomori<sup>2)</sup> and Koshiro Watanabe<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, and

<sup>2)</sup>Department of Pulmonary Surgery, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

A 61-year-old man with a sensation of chest compression was admitted to our hospital. He had hemothorax. After drainage with a chest tube, chest CT scan revealed multiple bilateral pulmonary nodules with slight pleural thickening. Open pleural biopsy was performed and the biopsy specimens showed tumor cells with sarcomatoid proliferation, but no definite epithelial pattern. Initial immunohistochemical staining was negative for keratin and carletinin, but positive for desmin, suggesting rhabdomyosarcoma. After supportive care, he died due to progression of the disease. Autopsy revealed extensive invasion suggesting mesothelioma, so the immunohistochemical staining was repeated. Because it revealed patchy staining for keratin and carletinin, this case was diagnosed as sarcomatoid mesothelioma. Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma or rhabdomyosarcoma is made by immunohistochemical staining, but it is sometimes difficult. For the selection of the best treatment strategy for mesothelioma especially in the early stage, we should be aware of this difficulty.