

●症 例

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

太田 宏樹^a 佐藤 敬太^a 磯部 和順^a
 秦 美暢^b 渋谷 和俊^c 本間 栄^a

要約：症例は64歳，男性。2009年春頃から労作時呼吸困難が出現し近医受診。胸部単純X線・CTにて右胸水・胸膜肥厚を指摘されるも陳旧性胸膜肥厚の診断で経過観察していた。同年12月腰痛が出現し，胸腹部CTを再検したところ，右肺全周性の胸膜肥厚と肝内結節，腰椎MRIでは腰椎圧迫骨折を認めた。経皮的胸膜生検を行うも確定診断には至らず，2010年3月胸腔鏡下胸膜生検にてstoriform patternを呈する腫瘍細胞を認め，肝・多発骨転移を伴う線維形成型悪性胸膜中皮腫（cT4N0M1，stage IV）と診断した。初回治療としてシスプラチン（cisplatin）とペメトレキセド（pemetrexed）併用療法，2次治療としてゲムシタビン（gemcitabine）単剤を投与するも腫瘍縮小効果は認めず，病勢が進行し死亡した。線維形成型悪性胸膜中皮腫は悪性胸膜中皮腫のなかで，最も診断に難渋する非常にまれな組織型であり，報告する。

キーワード：悪性胸膜中皮腫，線維形成型悪性胸膜中皮腫，転移性肝腫瘍

Malignant pleural mesothelioma, Desmoplastic malignant pleural mesothelioma,
 Metastatic liver tumor

緒 言

線維形成型悪性胸膜中皮腫は，胸膜中皮腫のなかでもまれな組織型であり，腫瘍内の線維成分が非常に多く，炎症性変化との鑑別がきわめて困難とされている。

今回我々は，肝転移を契機に発見された線維形成型悪性胸膜中皮腫を経験したので，報告する。

症 例

患者：64歳，男性。

主訴：呼吸困難。

現病歴：2009年3月頃から労作時に呼吸困難が出現し近医受診した。胸部単純X線写真・CTにて右胸水および右胸膜肥厚を指摘されたが，陳旧性胸膜肥厚と考えられ経過観察していた。同年12月重量物を持ったときに腰痛が出現したため再受診。胸腹部CTにて胸膜肥厚とともに肝内に結節影を認めた。さらに，腰椎MRIにてL2およびL5に圧迫骨折を認めた。悪性胸膜中皮腫

を疑い経皮的胸膜生検を行うも確定診断に至らず，2010年2月に精査目的で当院に入院となった。

喫煙歴：10本×30年間（25年前から禁煙）。

職業歴：建築業，15歳から49年間のアスベストの曝露歴がある。

入院時現症：意識清明，体温36.9℃，呼吸数18回/min，脈拍60回/min，血圧138/68mmHg，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，心雑音なし，右肺呼吸音減弱，ラ音聴取せず，腹部異常所見なし，肝脾触知せず，下肢浮腫なし，表在リンパ節触知せず，神経学的異常所見なし。

入院時検査所見（Table 1）：血算ではHb 12.0g/dlと軽度貧血を認めた。そのほか，生化学や腫瘍マーカーには異常は認められなかった。胸水は滲出性で培養は陰性であった。

入院時胸部単純X線写真・胸腹部造影CT所見：入院時の胸部単純X線写真では縦隔の拡大，右肋骨横隔膜角の鈍化を認めた（Fig. 1）。胸腹部CTでは全周性の右胸膜肥厚を認めた（Fig. 2A）。また，腹部では肝S3ならびにS7領域に辺縁不整で造影効果を伴う10mm大の結節影を認め，転移性肝腫瘍が疑われた（Fig. 2B）。腰椎MRIのT1強調像にてL2の椎体前方およびL5の上縁付近に造影効果を伴う低信号域を認め，腰椎転移および圧迫骨折と診断し，腰痛の原因と考えられた。以上より，悪性胸膜中皮腫が疑われ，確定診断のために胸腔鏡下胸膜生検を施行した。

連絡先：磯部 和順

〒143-0015 東京都大田区大森西 6-11-1

^a 東邦大学医療センター大森病院呼吸器センター内科

^b 同 外科

^c 同 病院病理

(E-mail: kazutoshiisobe@aol.com)

(Received 24 Aug 2011/Accepted 16 Dec 2011)

Table 1 Laboratory data on admission

Blood count		Blood chemistry		Tumor marker	
WBC	6,400/ μ l	CRP	2.7 mg/dl	CEA	3.3 ng/ml
Neut	72%	ALB	3.1 g/dl	SCC	0.6 ng/ml
Lymph	13.70%	UN	12 mg/dl	CYFRA	1.2 ng/ml
Eosino	0.80%	CRE	0.55 mg/dl	NSE	8.7 ng/ml
Mono	10.50%	GOT	18 IU/L	ProGRP	8.2 pg/ml
RBC	3.91×10^6 / μ l	GPT	18 IU/L	<u>ICTP</u>	<u>8.4 ng/ml</u>
Hb	12.0 g/dl	LDH	174 IU/L		
PLT	23×10^4 / μ l				
		Blood gas analysis (room air)		Pleural effusion	
		pH	7.393	Specific gravity	1.016
		PaCO ₂	47.1 Torr	Rivalta reaction	(-)
		PaO ₂	81.0 Torr	ADA	6.8 IU/L
		HCO ₃ ⁻	28.1 mEq/L	Hyaluronic acid	31,000 ng/ml

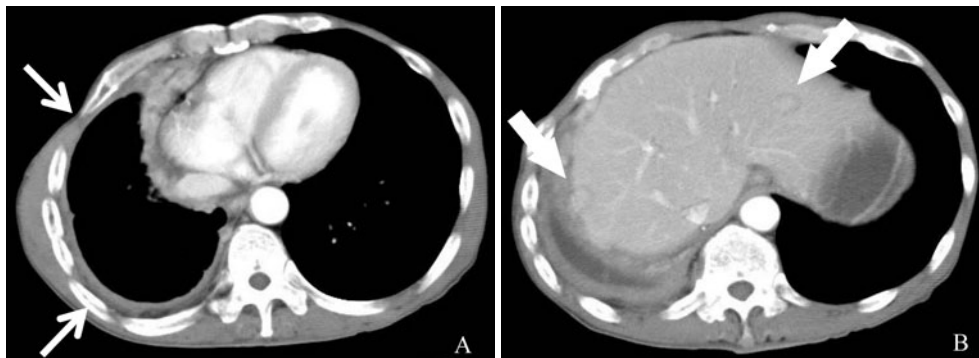


Fig. 2 (A) June 2009. A chest CT scan shows pleural thickening and effusion. (B) February 2010. A chest CT scan shows progressive pleural thickening and effusion and reveals liver tumors (arrow).



Fig. 1 A chest radiograph reveals diffuse pleural and mediastinal widening in the right lung field.

胸腔鏡所見 (Fig. 3): 胸腔内には黄褐色の胸水を認めた。壁側ならびに臓側胸膜は白色調で一様に肥厚し、腫瘤形成は明らかではなかった。切開創より硬く肥厚した壁側胸膜を一部肋間筋をつけて全層で採取した。

病理組織所見: 胸膜は、異型性の乏しい紡錘形細胞が

介在する、密な膠原線維増生により肥厚していた (Fig. 4A)。細胞密度の高い部位が散在し、やや浮腫性の背景に紡錘形細胞が storiform pattern をとって増殖していた (Fig. 4B)。細胞密度や核異型は部分により差はあるものの少なく、色調がやや明るい線維組織が周囲の組織に対して圧排性に増殖しており、expansile stromal nodule (Fig. 4C)、規則性のない膠原線維の増生 (Fig. 4D) を呈し、この線維組織が周囲平滑筋や脂肪組織へ侵潤する像 (Fig. 4E) も認めた。免疫染色では vimentin 陽性、AE1/AE3 一部陽性、D2-40 一部陽性、WT-1 も少数の細胞に弱陽性なるも cytokeratin 陰性、calretinin 陰性、HBME-1 陰性、CEA 陰性であった。以上の所見から線維形成型悪性胸膜中皮腫と確定診断した。

臨床経過: 2010年3月から、腰椎転移に対し疼痛緩和目的の放射線治療を施行した。同年4月からシスプラチン (cisplatin, 75 mg/m²) + ペメトレキセド (pemetrexed, 500 mg/m²) 併用療法を開始したが1コースで progressive disease (PD) となり、同年6月から2次治療のゲムシタビン (gemcitabine, 1,000 mg/m²) を投

与するも腫瘍縮小効果は認めず同年8月腫瘍死した。

考 察

悪性胸膜中皮腫は組織型により上皮型・肉腫型・二相型の3種類に大別される¹⁾。しかし、1980年にKannersteinらが腫瘍内の線維組織が非常に多く、炎症性変化と鑑別がきわめて困難なものを、線維形成型悪性胸膜中皮腫と提唱した²⁾。線維形成型悪性胸膜中皮腫はWHOの定義では線維性結合織の増生の強い肉腫型中皮腫であり、腫瘍全体の50%以上を線維形成が占めるものと定義されている¹⁾。欧米の報告では、この線維形成型悪性胸膜中皮腫は悪性胸膜中皮腫の8~12%を占めるとされているが、我が国での165例の検討では5例(3%)と報告され、きわめてまれである³⁾⁴⁾。

線維形成型悪性胸膜中皮腫の特徴は、病理学的に炎症性疾患との鑑別が困難なこともさることながら、遠隔転移が多いことが挙げられる。Cantinら⁵⁾によると線維形成型悪性胸膜中皮腫とそれ以外の型で遠隔転移の頻度を比較すると、線維形成型悪性胸膜中皮腫が有意に高頻度である(42.5% vs. 60.1%)と報告されている。線維形成型悪性胸膜中皮腫の遠隔転移部位としては、リンパ節(33%)が最も多く、次いで肝臓(27.8%)、肺(16.6%)、副腎(16.6%)、腎臓(16.6%)の順に多いとされている⁵⁾。

本症例でも、肝臓、骨への遠隔転移を認め、肝転移の発見が線維形成型悪性胸膜中皮腫を疑う契機となった。

我が国での線維形成型悪性胸膜中皮腫の報告例は検索しえた限りでは、本症例を含め7例であった(Table 2)^{6)~11)}。年齢は43~69歳で、男性が5例、女性が2例であった。アスベスト曝露歴は7例中3例に認められた。

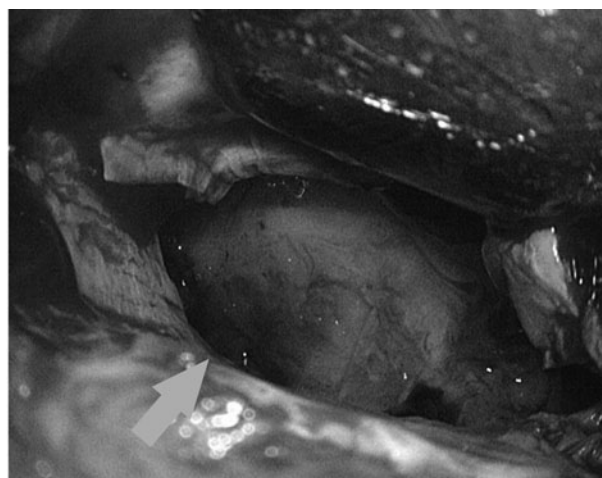


Fig. 3 Surgical findings of the right thoracic cavity revealed diffuse thickening of the parietal pleura (arrow).

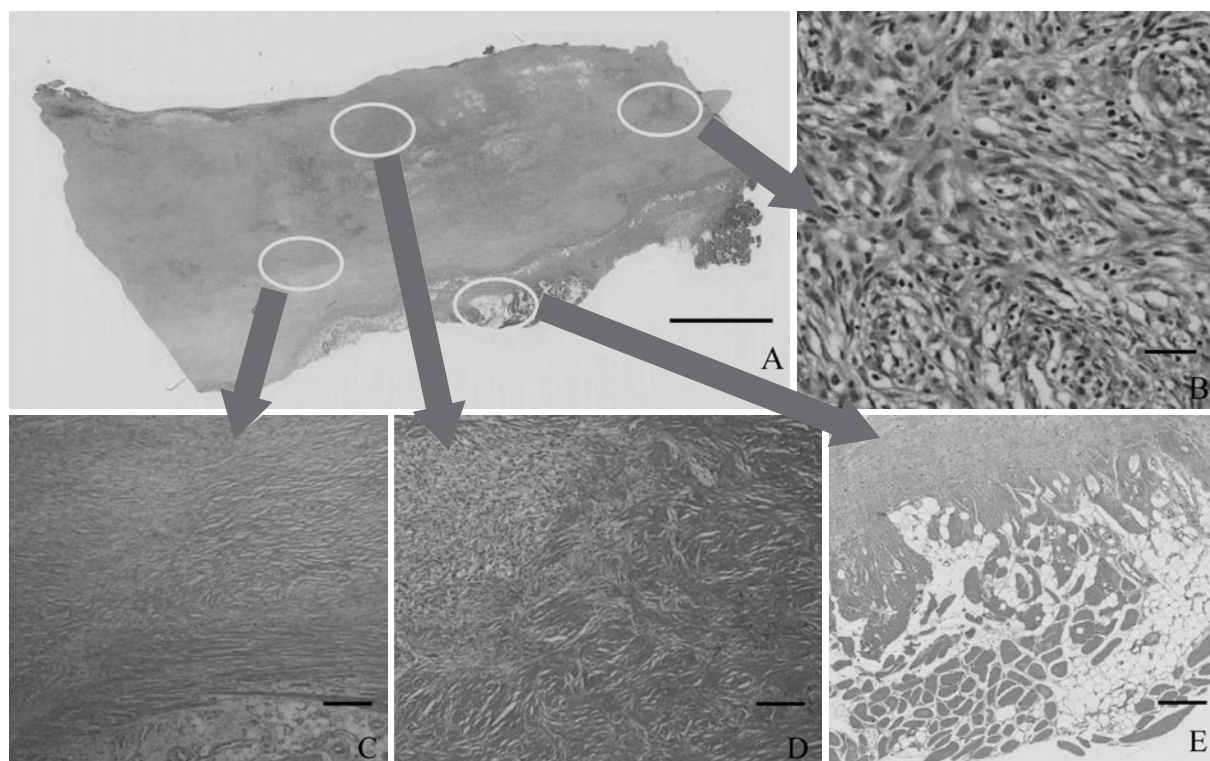


Fig. 4 (A-E) Microscopic findings of the resected pleura (A) show storiform pattern (B), expansile stromal nodule (C), increased collagen fibers with an irregular pattern (D), and fibrous tissue extension to smooth muscles and fat tissue (E) (HE stain, scale bar: A, 4 mm; B, 150 μ m; C, 250 μ m; D, 250 μ m; E, 250 μ m).

Table 2 Reported cases of desmoplastic malignant mesothelioma in Japan

No.	Year	Author	Age/Sex	Exposure to asbestos	Symptom	Diagnosis	Metastasis	Therapy	Prognosis
1	1995	Matsuzawa ⁶⁾	43/M	+	chest pain	VATS	-	EPP	died (2M)
2	2001	Tominaga ⁷⁾	71/F	-	back pain	VATS	vertebrae	CTx, RTx	-
3	2002	Nakagomi ⁸⁾	60/M	+	dyspnea	Autopsy	liver	BSC	died (2M)
4	2002	Nakamura ⁹⁾	70/F	-	dry cough	Autopsy	bone, mesenterium	BSC	died (8M)
5	2003	Nishi ¹⁰⁾	43/M	-	chest pain	VATS	-	EPP	alive (16M)
6	2005	Shimizu ¹¹⁾	69/M	-	chest pain	VATS	-	CTx → EPP	died (12M)
7	2011	Present case	64/M	+	dyspnea	VATS	bone, liver	CTx	died (4M)

初発症状は胸痛・背部痛が4例で、次いで呼吸困難が2例であった。診断方法は胸腔鏡下肺生検が5例、剖検が2例であった。遠隔転移は7例中4例に認め、骨および肝転移が2例ずつに認められた。治療は胸膜肺全摘術が3例、化学療法が3例に施行されていた。予後はきわめて不良で診断後、2~12ヶ月で5/7例が死亡した。

線維形成型悪性胸膜中皮腫が診断困難な理由は、腫瘍内の線維線分が非常に多いので、反応性胸水やリウマチ性胸膜炎、線維性胸膜炎との鑑別が困難である点が挙げられる。Manganoら¹²⁾によると、膠原線維の storiform pattern に加え、①胸壁や肺への浸潤、②壊死巣の消失、③肉腫部の存在、④遠隔転移のうち1項目以上該当すれば本症と診断できると報告している。本症例では、胸膜生検組織の storiform pattern と壊死巣の消失に加え、肝転移を伴っていることが診断根拠になった。さらに診断を困難にしている理由は、検体量が十分にないと診断できない点にある。我が国の報告例の7例は、全例経皮的胸膜生検・CT下生検・胸水穿刺では確定診断が得られず、胸腔鏡下肺生検や剖検で診断されていた。本症例も遠隔転移を認めた後胸腔鏡下肺生検による診断であった。予後はきわめて不良であるがCase 5のように、早期発見し胸膜肺全摘術を行えば長期生存する可能性もあり、本疾患の早期診断が望まれる。

以上、肝転移を契機に診断に至った線維形成型悪性胸膜中皮腫を報告した。本症例を教訓として、悪性胸膜中皮腫を疑う場合には早期により確実な診断を行うために、積極的に胸腔鏡検査を行うべきと考える。

謝辞：本症例の病理診断に関しご協力をいただいた東邦大学医療センター大森病院病理の根本哲生博士、東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科の廣島健三博士に感謝する。

引用文献

1) Travis WD, Brambillia E, Muller-Hermelink HK, et al. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press, 2004; 128-42.

2) Kannerstein M, Churg J. Desmoplastic diffuse malignant mesothelioma. In: Fenoglio CM, Wolff M ed. Progress in Surgical Pathology Vol II. New York: Masson Publishing, 1980; 19-29.

3) Travis WD. Sarcomatoid neoplasms of the lung and pleura. Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 1645-58.

4) 岸本卓巳. 岡山労災病院および山口宇部医療センターにて診断した中皮腫の臨床的検討に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業 悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立とアスベスト暴露の実態に関する研究. 平成21年度総括研究報告書 2010; 23-30.

5) Cantin R, Al-Jabi M, McCaughey WT. Desmoplastic diffuse mesothelioma. Am J Surg Pathol 1982; 6: 215-22.

6) 松澤邦明, 濱田 薫, 徳山 猛, 他. 職業的石綿暴露が推察される Desmoplastic malignant mesothelioma の1症例. 日胸疾会誌 1995; 33: 1288-92.

7) 富永正樹, 田中将英, 福岡麻美, 他. 背部痛を初発症状とした Desmoplastic malignant pleural mesothelioma の1例. 日呼吸会誌 2001; 39: 347-50.

8) 中込隆之, 北田 修, 中村 仁, 他. Desmoplastic malignant mesothelioma の1剖検例. 日呼吸会誌 2002; 40: 697-702.

9) 中村 仁, 北田 修, 宮田 茂, 他. CYFRA 21-1の上昇を認めた Desmoplastic malignant mesothelioma の1例. 日呼吸会誌 2002; 40: 337-40.

10) 西 英行, 間野正之. 肺炎, 膿胸と鑑別を要した Desmoplastic malignant mesothelioma の1例. 日呼外会誌 2003; 17: 672-76.

11) 清水克彦, 平田信太郎, 宮崎 満, 他. Desmoplastic malignant pleural mesothelioma に対し術前化学療法後, 胸膜肺全摘術を施行した1例. 肺癌 2005; 45: 851-6.

12) Mangano WE, Cagle PT, Churg A, 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.

Abstract**A case of desmoplastic malignant pleural mesothelioma diagnosed by liver metastasis**

Hiroki Ota^a, Keita Sato^a, Kazutoshi Isobe^a, Yoshinobu Hata^b, Kazutoshi Shibuya^c and Sakae Homma^a

^a Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center

^b Department of Chest Surgery, Toho University Omori Medical Center

^c Department of Surgical Pathology, Toho University Omori Medical Center

A 64-year-old man was admitted to his local hospital complaining of dyspnea, which began in spring 2009, during exercise. He was diagnosed with old pleural thickness, though a chest X-ray and CT scan revealed pleural thickness and effusion. Lumbago developed in December the same year, at which point chest-abdominal CT showed diffuse right pleural thickening and nodular lesions in the liver, and lumbar MRI showed pressure fractures of the lumbar vertebrae. A percutaneous pleural biopsy was performed, but no final diagnosis was reached. During the pleural biopsy under video-assisted surgery a thoracoscope revealed tumor cells with a storiform pattern, which led to the diagnosis of stage IV desmoplastic malignant pleural mesothelioma (cT4N0M1). Chemotherapy with cisplatin and pemetrexed and second-line treatment with gemcitabine were performed. However, the treatment was not effective in reducing the tumor, and the patient died as a result of tumor progression. We are reporting this case because desmoplastic malignant pleural mesothelioma is one of the most difficult malignancies to diagnose and also a very rare pathological subtype of malignant mesothelioma.