

●症 例

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

石岡 佳子^a 中川 英之^a 山本 勝丸^a 下山亜矢子^a 八木橋法登^b

要旨：症例は 71 歳，男性．咳嗽・胸痛で発症．胸水検査や盲目的胸膜生検などを繰り返したが，診断に至らなかった．PET-CT で集積が認められた，胸膜の一部をねらった CT ガイド下生検により，線維形成型悪性胸膜中皮腫（desmoplastic malignant mesothelioma：DMM）と診断された．DMM は胸水検査や胸膜生検による診断が困難で，これまでの国内例では，胸腔鏡下生検や病理解剖などで診断がつけられている．本症例では PET-CT を参考にすることで，より負担の少ない CT ガイド下生検を有効に用いることができた．

キーワード：線維形成型悪性胸膜中皮腫，PET-CT，CT ガイド下生検

Desmoplastic malignant mesothelioma, PET-CT, CT-guided biopsy

緒 言

線維形成型悪性胸膜中皮腫（desmoplastic malignant mesothelioma：DMM）は，悪性胸膜中皮腫のなかでもまれな組織型であり，腫瘍細胞に乏しく線維成分が非常に多いため，生検では炎症性変化などと鑑別が困難で診断がつきにくいとされている．また，他の組織型に比べ予後不良とされている．今回我々は，PET-CT の画像を参考に生検部位を決定したうえで CT ガイド下生検を行い，DMM の確定診断を得ることができた 1 例を経験したため報告する．

症 例

患者：71 歳，男性．

主訴：咳嗽，胸痛．

現病歴：2011 年 11 月頃から咳嗽が出現．12 月 25 日からは胸痛が出現したため，前医を受診したところ，胸部 X 線異常を指摘され，12 月 16 日，精査加療のため国立病院機構弘前病院呼吸器科紹介入院となった．

喫煙歴：なし．

職業歴：建築業．アスベスト曝露歴ははっきりしない．

入院時現症：意識清明．身長 158.8 cm，体重 49.2 kg．

連絡先：中川 英之

〒036-8545 青森県弘前市大字富野町 1

^a 独立行政法人国立病院機構弘前病院呼吸器科

^b 同 臨床検査科

(E-mail: nakahide@hirosaki-lan.hosp.go.jp)

(Received 12 Aug 2013/Accepted 21 Nov 2013)

表 1 入院時の主な検査所見

Peripheral blood		K	3.4 mEq/L
WBC	4,700/μl	Cl	99 mEq/L
RBC	445×10 ⁴ /μl	BS	95 mg/dl
Hb	11.5 g/L	CRP	2.5 mg/dl
Plt	42.1×10 ⁴ /μl	Tumor markers	
Blood chemistry		CEA	2.7 ng/ml
TP	7.6 g/dl	CYFRA21-1	1.8 ng/ml
Alb	3.5 g/dl	ProGRP	32.7 pg/ml
AST	30 U/L	Pleural effusion	
ALT	24 U/L	TP	1.2 g/dl
LDH	187 U/L	LDH	1,248 U/L
BUN	13.0 mg/dl	Glucose	<10 mg/dl
CRN	0.60 mg/dl	AMY	16 U/L
Na	141 mEq/L	CEA	<0.50 ng/ml

体温 36.5℃．脈拍 79/min，血圧 118/96 mmHg．SpO₂（自発呼吸，室内気）94%．胸部聴診所見では心雑音なし．右肺呼吸音減弱．ラ音は聴取しなかった．

入院後検査経過と所見：入院時の採血では特に異常所見は認めなかった（表 1）．入院時の胸部 X 線では大量の右胸水を認めた（図 1）．右胸腔ドレナージ後の胸部 CT 検査では，右臓側・壁側胸膜に不正な肥厚を広範囲に認めた．胸水は浸出性で，細胞診は class III，CEA，ADA はともに上昇を認めなかった．気管支鏡検査では右 B6 が圧排されているほかは可視範囲に異常はなく，経気管支鏡的肺生検でも悪性所見は認められなかった．結核も否定しきれなかったため，診断的治療を行ったが改善は認められなかった．胸水の再検査にて，CYFRA 875.6 ng/ml，CEA<0.50 ng/ml，ヒアルロン酸 9,750 ng/

ml となり, CYFRA 高値, CEA 感度以下と悪性中皮腫を疑う結果となったが, エコーガイド下経皮針生検で得

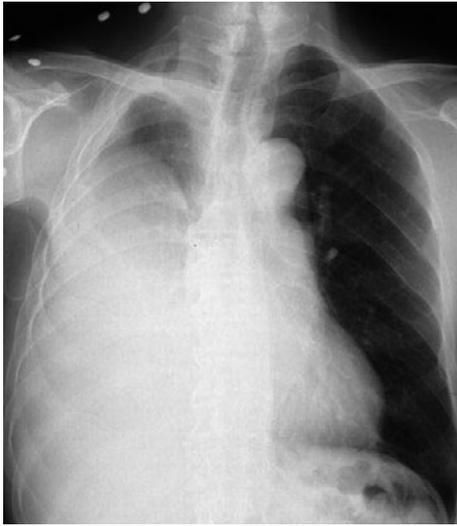


図1 入院時の胸部X線写真. 大量の右胸水を呈していた.

られた検体は硝子様線維増殖を認めるものの細胞成分が非常に乏しく, 悪性中皮腫の診断をつけることはできなかった. その後も胸膜吸引細胞診などを施行したが診断には至らなかった. PET-CT を施行したところ, 特に肺尖部~縦隔側胸膜の肥厚した部分に強い集積を認めた. なかでも強い集積が認められ, かつ生検可能な右胸膜をねらって CT ガイド下生検を行った (図2).

CT ガイド下生検病理組織所見: 胸膜は高度に肥厚しており, 膠原線維の増殖が著明で, 紡錘形の腫瘍細胞数は少ないが, 花むしろ様構造がみられた (図3). Elastica van Gieson 染色では胸膜部と同様の増殖成分が連続性に肺実質に及び, 弾性線維の破壊が伴っていた (図4). 胸膜増殖部には zonation や表面に垂直で細長い毛細血管はみられなかった (図3a). 腫瘍細胞は AE1/AE3, cytokeratin 7, vimentin が多くの部位で陽性, D2-40, calretinin は一部が陽性で, calretinin は肺実質部のみで陽性細胞がみられた. 細胞成分が少ないにもかかわらず MIB-1 標識の高い領域がみられた.

生検からは膠原線維増殖が著明な, 上皮マーカー陽性

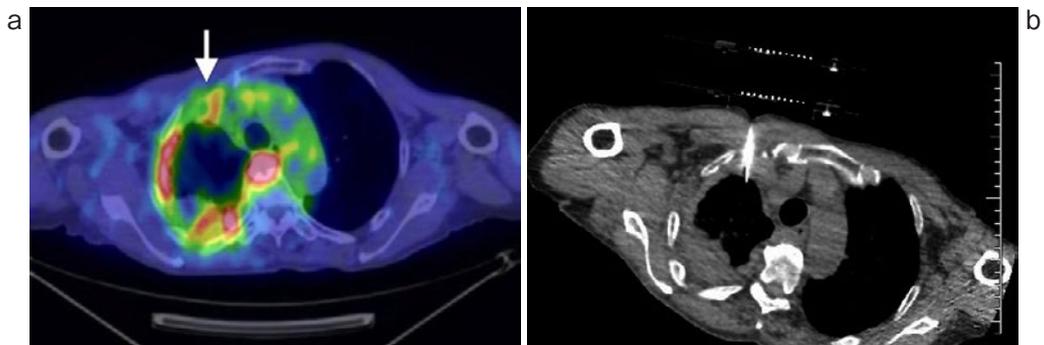


図2 (a) 胸部 PET-CT. 肥厚した胸膜の一部に SUV の集積が認められた. (b) a の矢印の部位をねらい, CT ガイド下生検を施行した.

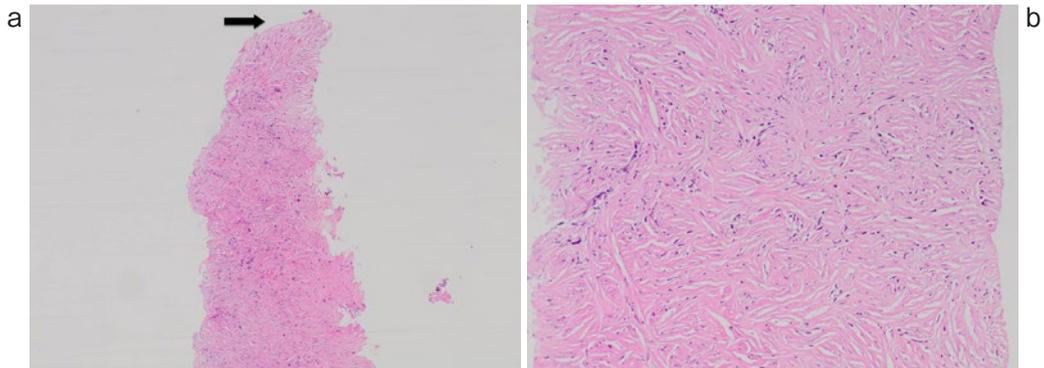


図3 (a) CT ガイド下生検で得られた検体 [hematoxylin-eosin (HE) 染色, 弱拡大]. 矢印は臓側胸膜表面で, zonation や胸膜面に垂直で細長い毛細血管はみられない. (b) CT ガイド下生検で得られた検体 (HE 染色, 強拡大). 紡錘形の腫瘍細胞は密度が低く, 膠原線維の増殖が著明で花むしろ様構造がみられる.

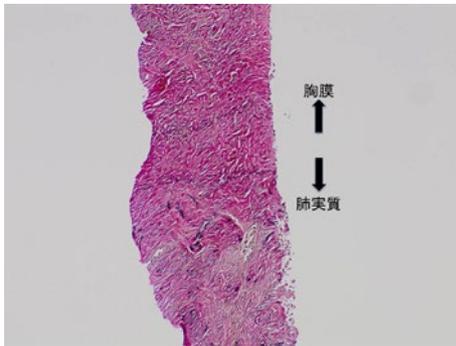


図4 CTガイド下生検で得られた検体 (Elastic van Gieson 染色)。胸膜部と同様の増殖成分が連続性に肺実質に及び、弾性線維の破壊を伴っている。

の紡錘形細胞の増殖性病変が考えられた。鑑別として線維性胸膜炎、線維形成型中皮腫、solitary fibrous tumor、肉腫様癌などがあげられるが、CT、PET-CT 所見から胸膜原発のびまん性増殖性病変が考えられ、線維性胸膜炎と線維形成型中皮腫が残る。Zonation がなく、花むしろ様構造、肺実質へ増殖が及んでいること、MIB-1 標識の高い部分が存在することなどから線維形成型中皮腫と診断した。

臨床経過：2012年2月22日から、カルボプラチン (carboplatin, AUC : 5) + ペメトレキセド (pemetrexed, 500 mg/m²) 併用療法を開始した。最良総合効果は stable disease で、4コース施行後に progressive disease となり、同年6月5日腫瘍死した。

病理解剖所見：右胸膜は白く線維性に肥厚し、胸郭や肺を覆い、右肺、右胸壁、心膜、横隔膜、縦隔、上下大静脈、気管、右気管支、大動脈に浸潤していた。遠隔転移は両側副腎、頭皮、心臓に認められた。組織病理学所見としては、腫瘍は線維成分に富み、部分的に肉腫様を呈する部分が混在していた。アスベスト小体は認められなかった。

考 察

1980年に Kannerstein らは、悪性中皮腫のうち線維成分が非常に多いものを DMM と提唱した¹⁾。また、Mangano らは、線維性組織の storiform pattern または patternless pattern に加え、胸壁や肺への浸潤、壊死病変の存在、肉腫所見の存在、遠隔転移の存在の4項目のうち、1項目以上を満たすものを DMM と定義している²⁾。WHO 肺ならびに胸膜腫瘍組織型分類では悪性中皮腫を上皮型、肉腫型、線維形成型、二相型に分類し、線維形成型は密な線維性組織が少なくとも腫瘍の50%以上認められるのが特徴であり、微量の生検標本では良性の胸膜炎との鑑別が難しいとしている³⁾。本症例では、生検

で認められた組織学的特徴と肺実質への浸潤、CT や PET-CT の所見より DMM と診断し、死後の病理解剖でも浸潤や遠隔転移の確認、肉腫様病変の混在を認め、DMM と確認された。

悪性胸膜中皮腫の診断においては、胸水中 CYFRA 高値、CEA 陰性は一つの根拠になりうるが⁴⁾、確定診断には細胞診または生検が求められる。DMM は一部に腫瘍細胞の多い肉腫様病変を認めるものの、大部分は細胞成分が少なく線維成分に富んでいるため、同様の変化をきたしうる炎症性疾患などとの鑑別がつきにくいとされる。これまで我が国で文献報告された DMM は、検索しえた限りでは本症例を除き7例あるが、いずれも胸腔鏡下生検、腫瘍摘出時に得られた病巣の病理診断または解剖によって診断が得られている^{5)~11)}。本症例でも、エコーガイド下経皮針生検では硝子様変化を認めるものの、細胞が非常に乏しく、診断に至らなかった。PET-CT では胸膜の不整な肥厚は全体的に認められたが、集積は肺尖部～縦隔側胸膜で強い傾向があり、生検を行った右腋窩では強い集積は認められなかった。

盲目的経皮的針生検で診断に至らない場合、CT ガイド下生検、胸腔鏡下生検などへと診断を進めるのが一般的である。CT ガイド下生検は標準的な盲目的経皮針生検と比べ、胸水細胞診で悪性所見が得られなかった場合において、より優れた診断能を有している¹²⁾。胸水細胞診で診断がつかなかった患者に対し、CT ガイド下生検 (abrams 針) と胸腔鏡下生検を行った文献によると、悪性中皮腫の検出率は CT ガイド下生検が 80%、胸腔鏡下が 94% で、後者で高い傾向はあったものの有意差は認められなかった¹³⁾。針生検によって得られる検体は胸腔鏡下生検や開胸生検に比べ検体量が少なく、病理診断の確定には限界がある場合もある。経皮的生検にて診断がつかない場合には胸腔鏡下生検が勧められるものの、侵襲がより大きいのが難点である。

一方、悪性胸膜中皮腫は PET で standardized uptake value (SUV) の集積を認め、中皮腫を疑った場合に必須の検査と考えられる。PET 画像と病理所見との比較では胸膜肥厚や浸潤に一致して集積し、胸腔鏡所見ともよく相関すると報告されており、疾患の活動性が最も高いとされる領域を示す PET の性質により、最適な生検部位の選択に活用できると示唆されている¹⁴⁾。また、SUV 高値の領域を生検した場合、高率で悪性所見を得られることが報告されている¹⁵⁾。また、組織型の違いと SUV 集積についても検討され、肉腫型が上皮型に比べ高い傾向にあるとする報告もある¹⁴⁾。

本症例では、エコーガイド下経皮針生検時の検体は細胞成分に乏しく悪性疾患を疑うことができなかったが、CT ガイド下生検時の検体は比較的細胞成分が多かった

ため、DMM に特徴的な腫瘍細胞の組織パターンや肺実質への浸潤、悪性中皮腫に矛盾しない免疫染色の結果を得ることができた。DMM はより細胞に富む肉腫様部分も混在するため、強く集積した部分を採取すれば肉腫型と診断されることも考えられる。本症例の場合、PET-CT の画像と CT ガイド下生検時の画像を完全に重ね合わせることは難しく、最も集積の強い部分からやらずれて採取した可能性もある。

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) Kannerstein M, et al. Desmoplastic diffuse malignant mesothelioma. In: Fenoglio CM, et al, ed. *Progress in Surgical Pathology*, Vol 2. 1st ed. New York: Masson, 1980; 19-29.
- 2) 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.
- 3) Travis WD, 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.
- 4) 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.
- 5) 松澤邦明, 他. 職業的石綿曝露が推察される Desmoplastic malignant mesothelioma の 1 症例. *日胸疾患会誌* 1995; 33: 1288-92.
- 6) 富永正樹, 他. 背部痛を初発症状とした Desmoplastic malignant mesothelioma の 1 例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 347-50.
- 7) 中込隆之, 他. Desmoplastic malignant mesothelioma の 1 剖検例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 697-702.
- 8) 中村 仁, 他. CYFRA21-1 の上昇を認めた Desmoplastic malignant mesothelioma の 1 例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 337-40.
- 9) 西 英行, 他. 肺炎、膿胸と鑑別を要した Desmoplastic malignant mesothelioma の 1 例. *日呼外会誌* 2003; 17: 672-6.
- 10) 清水克彦, 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.
- 11) 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. *日呼吸誌* 2012; 1: 251-5.
- 12) Maskell NA, et al. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1326-30.
- 13) Metintas M, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest* 2010; 137: 1362-8.
- 14) Bénard F, et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 1998; 114: 713-22.
- 15) Carretta A, et al. Assessment of malignant pleural mesothelioma with ¹⁸F-FDG dual-head gamma-camera coincidence imaging: comparison with histopathology. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 377-83.

Abstract**A case of desmoplastic malignant mesothelioma diagnosed by CT-guided biopsy based on PET-CT**

Yoshiko Ishioka^a, Hideyuki Nakagawa^a, Katsumaru Yamamoto^a,
Ayako Shimoyama^a and Norito Yagihashi^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Hirosaki Hospital

^bDepartment of Research Laboratory, National Hospital Organization Hirosaki Hospital

A 71-year-old man presented cough and chest pain. Although pleural effusion was examined several times and a pleural biopsy was also conducted, the diagnosis was not established. CT-guided biopsy on the area with high standardized uptake value (SUV) on FDG-PET revealed desmoplastic malignant mesothelioma (DMM). The diagnosis of DMM requires a histopathologic examination of tissue such as thoracoscopy biopsy or pathologic autopsy, which is highly invasive, and cannot be based on a pleural biopsy or pleural effusion examination. This case suggests that CT-guided biopsy based on FDG-PET findings is effective in the diagnosis of DMM, which is relatively less invasive for the patient.