

●症 例

血清 CYFRA 上昇を認めた線維形成型胸膜中皮腫の 1 例

小林 玄弥 加藤 研 竹山 慎二

要旨：症例は 79 歳，女性，発熱，左背部痛にて当科紹介となった。胸部単純 CT にて左胸膜の全周性肥厚を認め，CT ガイド下胸膜生検にて線維形成型胸膜中皮腫と診断された。化学療法前の採血にて血清 CYFRA が異常高値であった。カルボプラチンとペメトレキセド併用療法を 4 コース行い，一時的に胸膜肥厚の減少がみられたが 5 ヶ月後に再度悪化した。血清 CYFRA は化学療法後に低下したが，腫瘍の再発時に再度上昇した。その後病勢が進行し初診より 11 ヶ月後に死亡した。

キーワード：線維形成型胸膜中皮腫，血清 CYFRA

Desmoplastic malignant mesothelioma, Serum CYFRA

緒 言

線維形成型胸膜中皮腫 (desmoplastic malignant mesothelioma: DMM) は胸膜悪性中皮腫のなかでもまれな組織型であり，報告が少ない。腫瘍内の線維成分が多いため組織の採取が困難なことがあり，また線維性胸膜炎との鑑別が難しいとされている。今回我々は，DMM と診断した胸膜中皮腫で，腫瘍の活動性によって血清 CYFRA の濃度が変化した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：79 歳，女性。

主訴：発熱，左背部痛。

既往歴：30 代 胆石症，高血圧症。

喫煙歴：なし。

職業歴：専業主婦 (本人，家族ともアスベスト曝露歴なし)。

現病歴：2012 年 3 月より左背部痛，発熱が出現したため，近医を受診した。胸部単純 X 線撮影で左胸水を指摘され他院紹介されたが，胸膜炎との診断で経過観察となっていた。しかしその後も発熱，炎症反応高値が持続して背部痛も悪化し，精査のために同年 6 月下旬に当院呼吸器内科を紹介受診した。

身体所見：意識清明，身長 149 cm，体重 40 kg，血圧



Fig. 1 Chest X-ray on admission showed volume diminution and dullness of left costophrenic angle in the left lung.

106/54 mmHg，心拍数 106/min，酸素飽和度 97% (室内気)，体温 36.8℃，呼吸数 16 回/min，眼瞼結膜貧血あり，左肺呼吸音減弱，心雑音は聴取しない。表在リンパ節触知しない。

胸部単純 X 線写真 (Fig. 1)：左肺の容量減少と，左肋骨横隔膜角の鈍化を認めた。

胸部単純 CT (Fig. 2)：左胸膜が全周性に不均一に肥厚しており，胸水貯留は認めなかった。

¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) (Fig. 3)：左胸膜全体が肥厚しており，同部位に¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) 集積 (SUVmax = 6.99) を認めた。腫大した左鎖骨上リンパ節，大動脈下リンパ節，上腹部の傍大動脈リンパ節に FDG 集積 (SUVmax = 4.43) を認めた。

検査所見：白血球 9,170/μl，CRP 18.9 mg/dl で炎症反

連絡先：小林 玄弥

〒453-0801 愛知県名古屋市中村区太閤 3-7-7

名古屋セントラル病院呼吸器内科

(E-mail: genny.kobayashi@jr-central.co.jp)

(Received 21 Apr 2015/Accepted 24 Aug 2015)

応上昇を認めた. CEA, pro-GRP は正常範囲内で, CY-FRA 4.9 ng/dl と上昇を認めた.

左胸膜の全周性の不均一な胸膜肥厚を認め, FDG-PETにて集積も認めることから胸膜中皮腫が疑われた. 診断のために7月中旬にCTガイド下胸膜生検を施行した. 病理組織診断では肥厚した胸膜組織は, 線維性組織が増生しており細胞成分に乏しい. 細胞密度が高い部位が散在性にみられ, 紡錘型細胞の増生と核の異型を認めており, 炎症細胞浸潤は乏しかった. 免疫染色にてCEA, TTF-1, calretinin, desminが陰性, CAM5.2, D2-



Fig. 2 Chest CT on admission showed diffuse thickening of the left pleura and no pleural effusion in the right thoracic cavity.

40, WT-1, p53, CK5/6が陽性であった (Fig. 4). 組織FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 検索では腫瘍細胞はp16のhomologous deletionを認めていた (Fig. 5). 以上より, 本症例をDMMと診断した. 全身精査の



Fig. 3 FDG-PET scan on admission showed FDG accumulation on left thickened pleura, supraclavicular lymph node, subaortic lymph node and para-aortic lymph node.

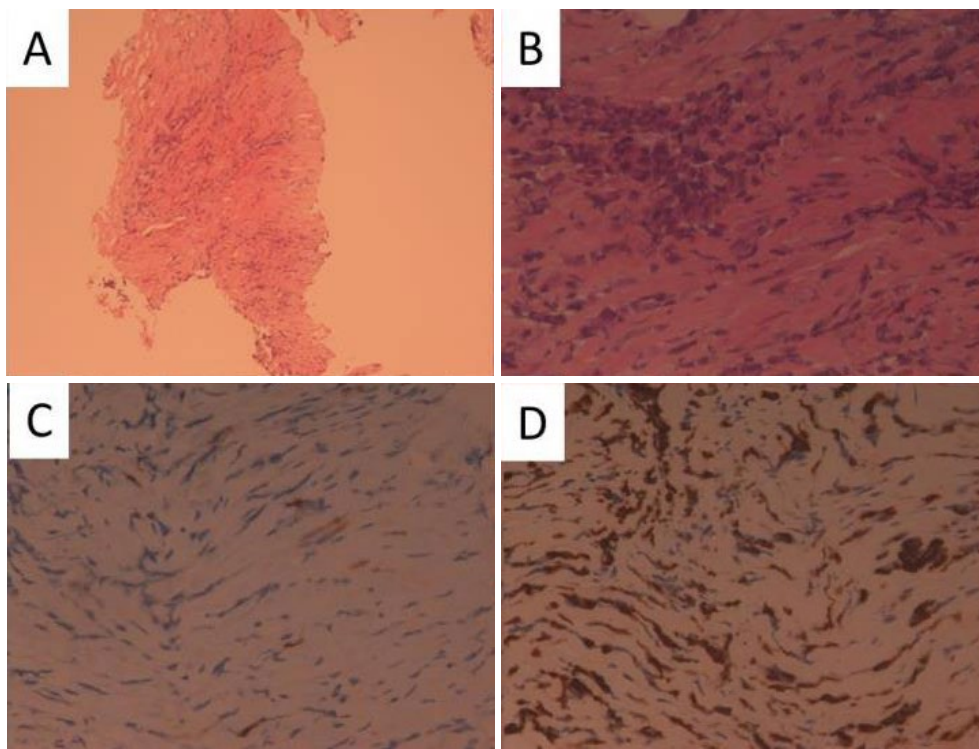


Fig. 4 (A, B) Pathological findings of the pleural biopsy showed fibrous thickening with spindle cells (hematoxylin-eosin staining, A: $\times 40$, B: $\times 400$). (C) Immunohistochemical staining shows nuclear positivity for WT-1. (D) Immunohistochemical staining shows strong positivity for CAM5.2.

結果 IMIG 分類 cT3N3M1 stage IV と診断され、全身状態も良く化学療法の適応と考えられた。

治療経過 (Fig. 6) : 2012 年 8 月よりカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) (AUC 5) + ペメトレキセド (pemetrexed : PEM) (500 mg/m²) 併用療法を 4 コース行った。化学療法中徐々に左背部痛は改善していき、画像的にも胸膜肥厚の減少が認められた。血清 CYFRA も徐々に低下し、11 月中旬の血液検査では正常範囲内の

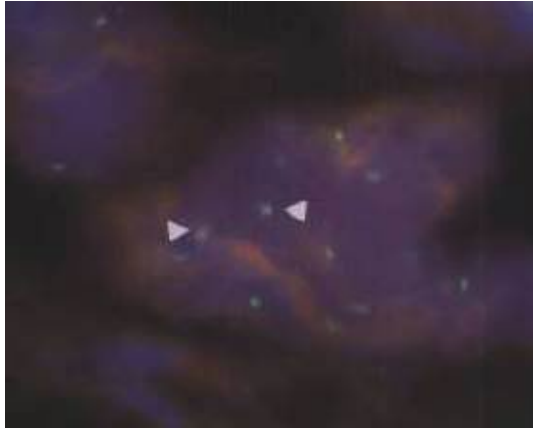


Fig. 5 Split green signals indicate the presence of p16 gene homologous deletion (arrowheads).

2.5 ng/ml まで低下した。化学療法終了後外来で経過観察していたが、12 月下旬より再度左背部痛の悪化がみられた。胸部単純 X 線撮影にて腫瘍の再発が認められ、血清 CYFRA は 17.2 ng/ml と上昇した。2013 年 1 月中旬より 2 次治療のゲムシタビン (gemcitabine : GEM) (1,000 mg/m²) 投与を行ったが、1 コースで progressive disease (PD) となった。全身状態が悪化し以降 best supportive care (BSC) となった。腫瘍は徐々に増大し左側胸部に皮下腫瘍を形成するようになり、血清 CYFRA もさらに上昇していった。病勢の進行により 4 月中旬に死亡した。

考 察

胸膜中皮腫の組織型は、上皮型、肉腫型、二相性に分類され、DMM は肉腫型中皮腫の亜型とされている。組織学的には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ている¹⁾。良性の線維性胸膜炎との鑑別が難しく、線維性胸膜炎でも細胞の異型性がみられることがしばしばあるが、zonation (表面に異型細胞を認め、細胞密度が高く、深部では細胞密度が低い所見)がある場合と、紡錘型細胞が desmin 陽性である場合は、線維性胸膜炎であることが多いとされている²⁾。

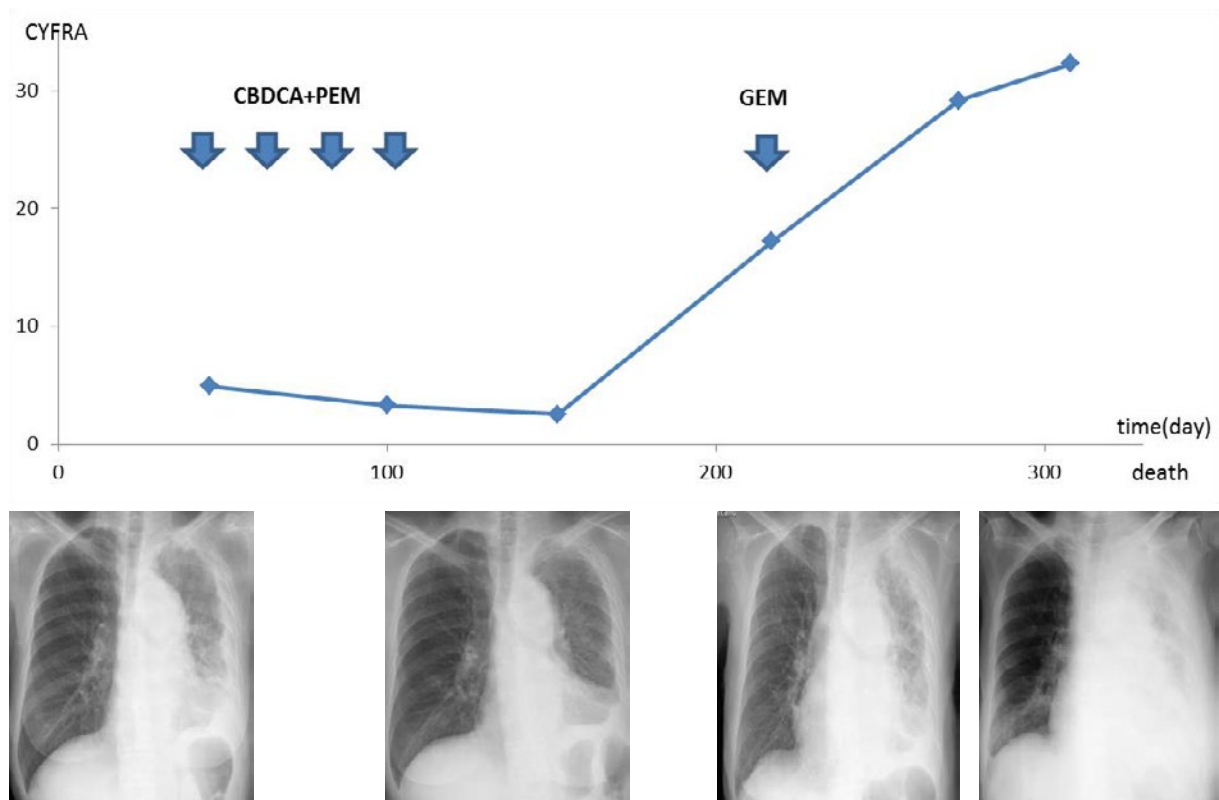


Fig. 6 Clinical course.

少量の検体では判断困難であり、線維形成型中皮腫の診断には紡錘型細胞の異型性、浸潤性増殖、壊死、明らかな肉腫様成分、転移巣の存在の確認が必要とされている³⁾。DMMと線維性胸膜炎の鑑別にはp16遺伝子のhomozygous deletionのFISHによる検討が有用である³⁾。

本症例でも良性の線維性胸膜炎との鑑別が必要であったが、検体量が少なく、浸潤性増殖やzonationの確認は困難であった。免疫染色で複数の中皮腫のマーカーが陽性であり、線維性胸膜炎で陽性となるdesminが陰性であったこと、FISHによってp16遺伝子のhomozygous deletionが確認されたことから、病理学的にDMMと診断した。以前の胸部単純X線写真と比較し胸膜肥厚の進行がみられていること、PET-CTにて腹部傍大動脈リンパ節転移と考えられるFDGの取り込みを認める腫大したリンパ節が観察されることから、悪性腫瘍である可能性が高いと考えられた。病理結果、画像検査、臨床経過などを総合したうえで、本症例をDMMと診断した。

我々が検索した範囲では、我が国のDMMの文献報告は本症例を含め10例であった⁴⁾⁵⁾。遠隔転移をきたしやすく、平均生存期間は約6ヶ月と他の組織型よりも予後不良と報告されているが、本症例のように化学療法が奏効した症例もみられる。

胸膜中皮腫では、診断の補助に胸水中のヒアルロン酸の濃度が測定されることが多いが、血性CYFRAが上昇する症例報告もみられる^{6)~8)}。本症例以外に血清CYFRAの上昇を認めたDMMは中村らにより1例報告があり、初診時に正常範囲内であった血清CYFRAが病勢の進行とともに上昇していった⁸⁾。本症例では初診時上昇していた血清CYFRAが化学療法後に一時的に低下しており、血清CYFRAが腫瘍の病勢を反映している可能性がより強く示唆されている。

DMMという比較的可成りな悪性胸膜中皮腫の組織型に

おいて、血清CYFRAの濃度が腫瘍の活動性に応じて変化する症例を経験したので報告する。

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) Travis WD, et al. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the lung, Pleura, Thymous and Heart. Lyon: IARC Press, 2004; 128-42.
- 2) Mangano WE, et al. The diagnosis of desmoplastic malignant mesothelioma and its distinction from fibrous pleurisy: a histology and immunohistochemical analysis of 31 cases including p53 immunostaining. Am J Clin Pathol 1998; 110: 191-9.
- 3) 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.
- 4) 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腫の1例. 日呼吸会誌 2012; 1: 251-4.
- 5) 岩越朱里, 他. 多発転移をきたしたことにより診断に至った胸膜Desmoplastic mesotheliomaの1例. 診断病理 2014; 31: 56-62.
- 6) 高萩亮宏, 他. 膿胸と鑑別を要した顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生悪性胸膜中皮腫の1例. 日呼吸会誌 2013; 35: 145-9.
- 7) 井上千恵子, 他. 白血球増多を呈しG-CSF産生及び血清と胸水中のシフラ上昇を認めた悪性胸膜中皮腫の一例. 日呼吸会誌 2007; 45: 243-6.
- 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

Abstract

A case of desmoplastic malignant mesothelioma with high level of serum CYFRA

Genya Kobayashi, Ken Kato and Shinzi Takeyama

Department of Respiratory Medicine, Nagoya Central Hospital

A 79-old-year woman admitted to our hospital for fever and back pain. A chest computed tomography (CT) showed a diffuse thickening of left pleura. A CT guide pleural biopsy was performed, and pathological diagnosis was desmoplastic malignant mesothelioma. Her serum CYFRA level was remarkably high. Although the tumor size decreased with four cycles of chemotherapy (carboplatin/pemetrexed), it increased again 5 months later. Her serum CYFRA level declined after the treatment, but it was elevated when she had a recurrence. Her condition became worse, and she died 11 months after first admission.