

胸骨横断切開により切除し得た広範な反応性化骨を伴った 巨大悪性胸膜中皮腫の 1 例

A Case of a Huge Malignant Pleural Mesothelioma With Extensive Ossification Resected by Transverse Sternotomy With Bilateral Thoracotomy

成田久仁夫^{1,*}・岩波 洋¹・日吉晴久¹・坪井栄孝²・岡村明治³

要旨：広範な反応性骨形成を伴った，限局性悪性胸膜中皮腫を経験した．症例は 72 歳男性，咳嗽を主訴に受診し，胸部単純 X 線写真で胸水を伴う右肺野の巨大腫瘤影を指摘された．胸水中に悪性細胞は証明されず，血中腫瘍マーカーはNSEのみ 19.4 ng/ml と上昇を認めた．胸部 CT では，前縦隔から右胸腔に大きく突出する 20 × 16 × 12 cm 大の，不均一で多数の石灰化巣を伴った多房性の孤立性巨大腫瘍を認め，縦隔を左方に強く圧排し，右主肺動脈と主気管支を圧迫閉塞していた．成熟型奇形種が疑われたが，血中 α -フェトプロテイン及び HCG 値の上昇はなく，経皮的生検から確定診断は得られなかった．腫瘍は短期間で急速に増大し，呼吸循環不全が進行したため，腫瘍と共に右肺全摘除を行った．通常の後側方切開或いは胸骨正中切開では肺門部肺動静脈の処理が困難と思われたため，胸骨横断切開により左胸腔側から肺動脈を処理した．右胸腔内の血性胸水は 2300 ml，摘出標本重量 2370 g であった．術後病理組織診断は，反応性化骨を伴った限局性悪性肉腫様中皮腫であった．術後呼吸循環動態は安定し，術後合併症なく第 34 病日に軽快退院した．

〔肺癌 41(6) 661～666, 2001, JJLC 41: 661～666, 2001〕

Key words: Malignant pleural mesothelioma, Osseous and cartilaginous formation, Transverse thoracosternotomy

はじめに

悪性胸膜中皮腫に骨・軟骨形成を伴うことは極めて稀で，報告例は欧米を含め 16 例にすぎない．今回我々は，前縦隔と右胸腔をほぼ占拠し，著しい骨形成を伴った巨大な限局性悪性胸膜中皮腫に対して，胸骨横断切開法により腫瘍を摘出したので報告する．

症 例

症 例：72 歳，男性．

主 訴：咳嗽，労作時呼吸困難．

既往歴：特記すべき事項なし．

職業歴：アスベストの曝露歴なし．

現病歴：平成 12 年 3 月初旬より労作時呼吸困難を自覚していたが，咳嗽の出現と共に呼吸困難が増強してき

たため近医を受診した．胸部単純 X 線写真では，右中下肺野をほぼ占拠する巨大な腫瘤影を認めた．前医にて経皮的生検が行われ，肺過誤腫と診断されて当院に紹介となった．

入院時現症：身長 150.6 cm，体重 57.4 kg，血圧 100/76 mmHg，脈拍数 110/分，整．心雑音は聴取しなかった．呼吸数 20/分でやや浅表性の呼吸であったが，チアノーゼはなく，右呼吸音は著しく減弱していた．

入院時検査所見：血液生化学検査で GOT, LDH, ALP, BUN 値に軽度の上昇を認めた．腫瘍マーカーはNSEのみ 19.4 ng/ml と上昇しており，CEA, α -フェトプロテイン，HCG 値は正常であった．呼吸機能検査では，肺活量が 1.37 L (46.4%) と低下し，動脈血ガス分析は，PaO₂ 61.7 Torr., PaCO₂ 35.8 Torr., pH 7.481 であった．

胸部 X 線像：多量の胸水を伴い，右肺野をほぼ占拠し，縦隔を左方へ著しく圧排する円形の巨大腫瘍を認めた (Fig. 1)．

胸部 CT 像：腫瘍は周辺部に層状石灰化巣を伴う多房性のもので，前縦隔に位置して右肺を背側へ，縦隔や上行大動脈を左方へ圧排し，右主肺動脈と右主気管支は，腫瘍と椎体との間に挟まれて分岐直後に閉塞していた (Fig. 2)．また，右房が圧排され，右上肺静脈は右主肺動脈同様，腫瘍と椎体との間に挟まれて閉塞していた．

〔財〕慈山会医学研究所附属坪井病院呼吸器科

² 同 放射線科

³ 国際診断病理センター診断病理部

* 現 袋井市立袋井市民病院呼吸器外科

別刷請求先：成田久仁夫 袋井市立袋井市民病院呼吸器外科

〒437-0061 静岡県袋井市久能 2515 番地の 1

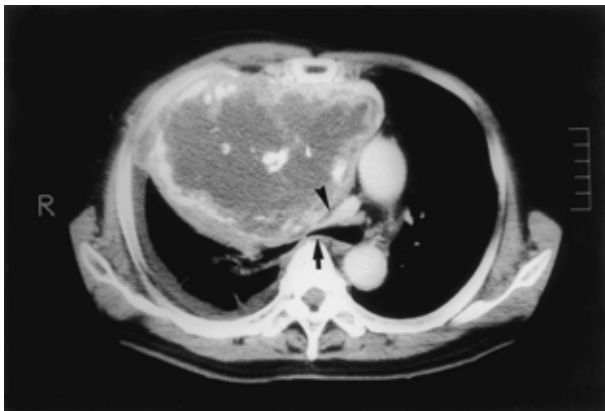
TEL: 0538-43-2511

FAX: 0538-44-1295

Fig. 1. Chest X-ray on admission shows a huge tumor in the right middle and lower lung field, and displacement of the mediastinum to the left.



Fig. 2. CT-scan shows a huge tumor with marked calcification compressing and occluding the right main bronchus and main pulmonary artery. () right main PA, () right main bronchus.



静脈造影：上大静脈が左方へ圧排伸展されて狭窄し、右房も圧排されていた。分岐後の右主肺動脈は腫瘍により完全に途絶し、遠位側は造影されなかった (Fig. 3)。

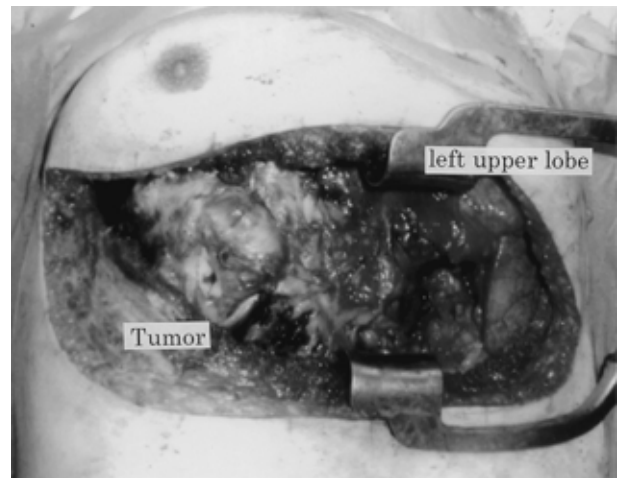
気管支鏡検査：下部気管より粘膜の発赤を認め、右主気管支は壁外性の圧迫により狭窄しており、高度の発赤と浮腫を伴っていたが、気管支内腔への腫瘍浸潤はなかった。

以上の諸検査により、成熟型奇形腫が強く疑われた。入院時は著しい呼吸困難がなかったが、短期間に呼吸不全、心不全が出現したため、第18病日に手術を施行した。

Fig. 3. Venography shows a tumor compressing the upper mediastinum to the left side. The superior vena cava is stenotic and the right main pulmonary artery is obstructed completely. () right main PA.



Fig. 4. Operative field after partial resection of the tumor showing a huge tumor occupying the right thoracic cavity and extending over the right pulmonary hilum.



手術所見：腫瘍は正中線を越えて左方へと腫大し、縦隔を圧排しつつ肺門部を覆う様に発育していたため、後側方開胸や胸骨縦切開による経路では、右肺門部への到達が困難と判断した。そこで右中腋下線から、左乳嘴下にわたる乳房下切開を置き、胸骨横断と両側第4肋間開胸による胸骨横断切開を加えた。腫瘍の表面は厚い皮膜に覆われ、胸骨及び肋骨との癒着はなく、骨組織から完全に遊離していた。表面に近い部分は石灰化が強く硬い腫瘍で、前縦隔から右胸腔のほとんどを占拠しており、受動は全く不能であった (Fig. 4)。腫瘍は、肺原発のものとは判断し難く、胸膜或いは縦隔軟部組織より発生し、

Fig. 5. Low magnification view of the tumor shows an extrapulmonary cystic mass lesion with extensive peripheral ossifications ()

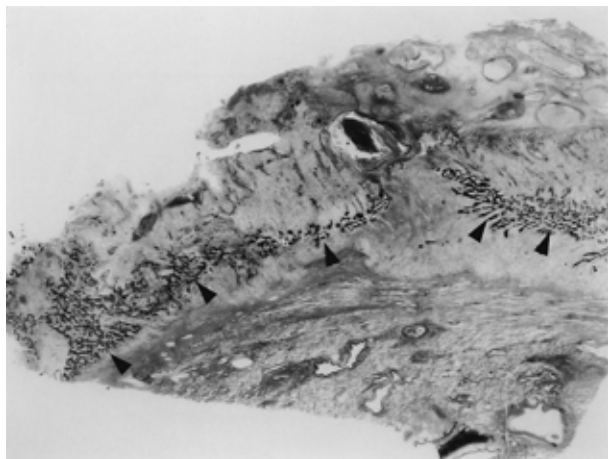


Fig. 6. The mass lesion was composed of spindle-shaped and pleomorphic atypical cells with mitosis (H.E., × 33)

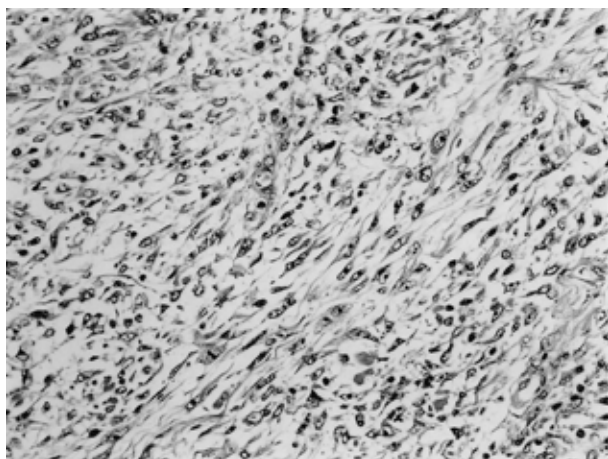


Fig. 7. Tumor cells were immunohistochemically positive for AE 1/3 (L-SAB, × 66)

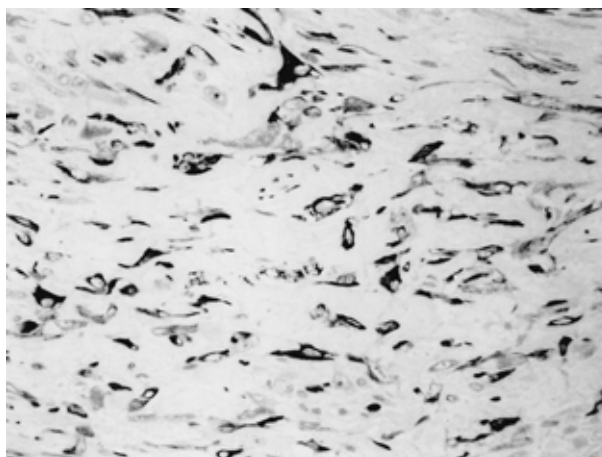
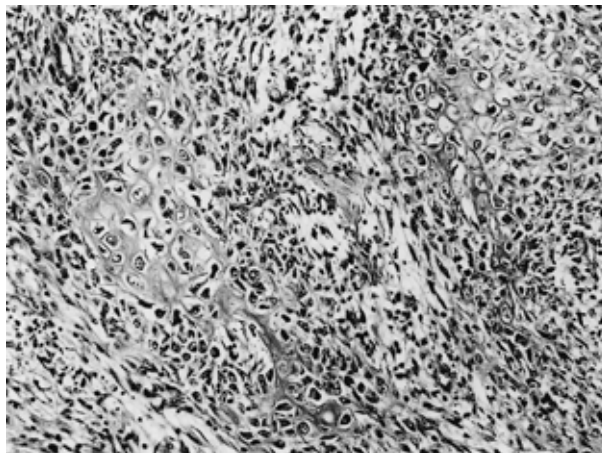


Fig. 8. Microscopic findings show foci of abrupt ossification among spindle shaped tumor cells (H.E. × 33)



急速に増大したものと思われた。右肺は腫瘍の圧排により膨張不良であったが無気肺像はなかった。右胸腔から 2300 ml の血性胸水を吸引排除した。また、右上中葉表面への広範な浸潤があり、右主肺動脈にも浸潤が及んでいたため、右肺を摘除せざるを得なかった。まず肺動静脈を処理するため、腫瘍に切り込む形で縦隔側を切除して右肺門部を展開し、右肺動脈、右上肺静脈及び右主気管支を順に処理した。右下肺静脈近傍では心膜への腫瘍浸潤が疑われたため、心膜内でこれを処理し、心膜の一部と共に右肺全摘除・腫瘍摘出を行った。心膜欠損部は Marlex mesh で再建した。胸骨の固定に際し、呼吸性の胸郭動揺を防ぐため、一辺 5 cm 角の Hard marlex mesh 2 枚で胸骨をサンドイッチ状に挟み、鋼線 2 本を貫いて固定した。両側胸腔に 24 Fr. のドレーンを各 1 本ずつ留置し手術を終了した。

切除標本：腫瘍径 20 × 16 × 12 cm、摘出重量は 2370 g。硬い多房性楕円形の腫瘍で、上中葉に浅く広範囲に浸潤していた。また、肺内転移や胸膜播種巣、転移の疑われるリンパ節腫大はなかった。

病理組織所見：腫瘍は胸膜と連続して肺外に増殖し、中心部は壊死を来していた (Fig. 5)。腫瘍細胞の主体は中型の紡錘形細胞で、多くが一定のパターンを示さず、所により束状に増殖していた。血管周囲では大型の多形性、好塩基性の胞体を示し、充実性に増殖して多少上皮性配列も窺われた (Fig. 6)。免疫染色で、腫瘍細胞は全体的にビメンチン陽性、AE 1/3 が限局性に陽性で (Fig. 7)、muscle specific actin (MSA)、desmin、S100、EMA は全て陰性であったことから、平滑筋肉腫や神経原性肉腫 (悪性末梢神経鞘腫) などは否定された。一方、骨形成は腫瘍の辺縁部を中心に層状に認められ、かなりの部分に石灰沈着、mineralization を伴っていた (Fig. 5)。しかし、骨形

Table 1 Reported cases of malignant pleural mesothelioma with osseous and cartilaginous formation.

Case	Author	Report	sex	age	Location	Anatomic distribution	Histological type	Therapy	Outcome (from onset)
1	Goldstein	1979	F	35	lt	diffuse	biphasic	None	Dead
2			M	38	rt	diffuse	biphasic	None	Dead
3	Kohroggi	1983	M	73	rt	diffuse	biphasic	Chemo. & intrapleura(ADM)	Dead(3 y)
4	Yousem	1987	F	83	rt	diffuse	sarcomatous	None	Dead(3 m)
5			M	60	rt	localized	sarcomatous	Chemo.	Dead(2 m)
6			F	65	lt	diffuse	biphasic	Chemo. + Radiation	Dead(10 m)
7			M	68	rt	localized	sarcomatous	Chemo.	Dead(5 m)
8			F	62	lt	localized	sarcomatous	None	Dead(4 m)
9			M	65	rt	diffuse	sarcomatous	Chemo.	Dead(9 m)
10			M	60	rt	diffuse	biphasic	Chemo. + Radiation	Dead(9 m)
11			F	27	rt	diffuse	biphasic	None	Dead(6 m)
12			M	68	rt	diffuse	sarcomatous	Intrapleural	Dead(2 m)
13			M	64	rt	diffuse	sarcomatous	None	Dead(2 w)
14	Yoshii	1992	M	85	rt	localized	biphasic	Intrapleura(ADM + CDDP)	Dead(2 m)
15	Tanaka	1994	F	71	lt	diffuse	biphasic	Resection of parietal pleura	NED
16	Tsukada	1995	M	70	rt	diffuse	biphasic	Extrapleural pneumonectomy	NED
17	Author 's case	2001	M	72	rt	localized	sarcomatous	Pneumonectomy	Dead(12 m)

Chemo indicates Chemotherapy; Intrapleural, Intrapleural chemotherapy; and NED, No evidence of disease.

成部と腫瘍細胞とは比較的明瞭に区別され、腫瘍細胞による matrix formation は認められず、骨形成細胞に異型性が少なく、骨芽細胞と判断されることから (Fig. 8)、骨形成は反応性変化と判断され、反応性化骨を伴った限局性悪性肉腫様中皮腫と診断された。術後病理病期分類では UICC 分類に適合する項目がなく、International Mesothelioma Interest Group (IMIG) 分類¹⁾をあえて適応すると、pT3N0M0, Stage III であった。

術直後より呼吸循環動態は安定し、自発呼吸が可能で、術後合併症なく第 34 病日に軽快退院した。また、術後補助療法は行わなかった。術後 6 カ月目の胸部 CT 像で、右胸膜播種と左肺転移が確認され、術後 12 カ月目に死亡した。

考 察

胸膜中皮腫は比較的稀な疾患で、臨床上演性や限局性に大別される。Okike ら²⁾によれば、限局性胸膜中皮腫の発生頻度は、Mayo Clinic 登録症例 10 万人に対して 2.8 人 (0.028%) であり、1950 年から 74 年にかけて手術が行われた 60 例中、8 例 (13.3%) が悪性だったと報告している。今回の様に骨・軟骨形成を伴う事は極めて稀で、本邦では過去に 4 例の報告³⁾⁻⁶⁾しかなく、欧米報告例を併せても 16 例の報告⁷⁾⁻⁸⁾があるにすぎない (Table 1)。骨・軟骨形成を伴った悪性胸膜中皮腫は、本症例を加えた本邦報告例では男性に多く (4/5)、全例 70 歳以上の高齢であったが (70~85 歳)、Yousem ら⁷⁾は 27 歳女性、Goldstein⁸⁾は 35 歳と 38 歳の男女各 1 例を報告しており、全体では 60 歳台が最も多かった。また、発生部位は

右側が多く (13/17 : 76.5%)、発育形式ではびまん性増殖が多かった (12/17 : 70.6%)。病理組織学的には二相型と肉腫型がほぼ同数であったが (9 : 8)、本邦報告では自験例が肉腫型であった他は何れも二相型であった。

Goldstein⁸⁾によれば、骨形成の機序は①中皮細胞の多分化能、②骨化生、③骨形成物質或いは副甲状腺刺激物質の分泌、④胸膜中皮腫以外の骨産生腫瘍の合併、⑤結核などの感染症、⑥アスベストブラークの石灰化などがあるとしている。現在では中皮細胞の多分化能によるものとの意見が多く、Legha⁹⁾と Bolen¹⁰⁾も同様の報告をしている。

自験例では、腫瘍の一部が右前胸壁の肋骨に接していたものの、容易に遊離しこれら骨組織との関連はなかった。骨形成を伴う縦隔腫瘍には、成熟型奇形腫や胸腺腫¹¹⁾の報告があり、骨原性の腫瘍では肋骨・胸骨原発の骨・軟骨肉腫、Ewing 肉腫あるいは骨産生腫瘍の肺・縦隔への転移などとの鑑別を要した。しかし、好発年齢や全身検索において、他臓器や四肢に骨・軟骨産生腫瘍を認めなかったことから、他病巣からの転移とは考え難かった。また極めて稀ながら、縦隔原発の骨肉腫 (Extrasosseous Osteosarcoma)¹²⁾¹³⁾との鑑別も必要であったが、前述の組織所見と免疫染色の結果により除外した。慢性膿胸に続発する胸膜石灰化の可能性については、開胸時点で胸膜肥厚や胸水混濁がなく、膿胸の徴候は見られなかったこと、更には、胸膜には石灰化を認めず、腫瘍内に限局することからも否定し得ると思われる。アスベストブラークは開胸所見、職業歴から否定した。

本疾患の予後に関しては、症例数が極めて少なく、通

常の悪性胸膜中皮腫と比較検討した報告はないものの、Yousem ら⁷⁾によれば、骨・軟骨形成を伴う悪性胸膜中皮腫の予後は、診断より平均 5.7 カ月であるとしており、極めて不良であった。治療は全身化学療法や胸腔内注入化学療法が行われることが多く、無治療は 6 例であった。また手術が行われたのは壁側胸膜の切除⁵⁾と胸膜肺全摘除⁶⁾の 2 例で、何れも本邦報告例であり、自験例を含めてわずか 3 例であった。

腫瘍の摘出に際して、右上中葉、右主肺動脈及び右主気管支への広範な浸潤が疑われ、右肺全摘除が必要と思われた。通常の後側方切開や胸骨縦切開では右肺門部への到達が困難と思われたため、胸骨横断切開を用いた¹⁴⁾。

胸骨横断切開では固定が不安定だと、奇異呼吸や換気障害を呈するばかりでなく、遠隔期には偽関節を形成することがある。津田ら¹⁵⁾は、外傷性胸骨横断骨折で偽関節を形成した 19 歳の症例に対して、10 本の鋼線と金属プレート、更に腸骨の自家移植をして再固定をしたものの、

術後退院までに 4 週間も要したとしている。そこで我々は、横断胸骨を再固定する際に、組織親和性の高い Hard marlex mesh で胸骨再接合部をサンドイッチ状に挟み、鋼線で固定した。最近は吸収性髄内釘もあるが、骨質が薄く脆弱な高齢者では固定も困難と思われる。今回の Hard marlex mesh を用いた胸骨固定法は、簡便で有用な方法であった。

結 語

1. 広汎に反応性化骨を伴う、巨大限局性悪性胸膜中皮腫（肉腫型）の 1 例を経験した。
2. 胸骨横断切開で両側開胸を行い、右肺全摘除と共に腫瘍の摘出を行った。

なお本論文の要旨は第 41 回日本肺癌学会総会（平成 12 年 11 月東京）にて発表した。

謝辞：本症例の組織診断につきご教示頂きました、国際診断病理センター岡村明治先生に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) International Mesothelioma Interest Group: A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 108: 1122-1128, 1995.
- 2) Okike N, Bernatz PE, Woolner LB: Localized mesothelioma of the pleura. Benign and malignant variants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 75: 363-372, 1978.
- 3) 興 隆：腫瘍中に類骨、骨形成をみた胸膜悪性中皮腫の 1 剖検例。日病理会誌 72: 240, 1983.
- 4) 吉井千春, 今井純生, 干野英明, 他：骨及び軟骨形成を認めた悪性胸膜中皮腫の 1 例。日胸疾会誌 30: 338-342, 1992.
- 5) 田中壽一, 田中靖士, 東条 尚, 他：骨・軟骨形成を伴った悪性胸膜中皮腫の一例。日呼外会誌 8: 196-201, 1994.
- 6) 塚田久嗣, 宮元秀昭, 原田龍一, 他：著明な骨形成を認めたびまん性悪性胸膜中皮腫の 1 手術例。日呼外会誌 9: 830-836, 1995.
- 7) Yousem SA, Hochholzer L: Malignant mesothelioma with osseous and cartilaginous differentiation. *Arch Pathol Lab Med* 111: 62-66, 1987.
- 8) Goldstein B: Two malignant pleural mesothelioma with unusual histological features. *Thorax* 34: 375-379, 1979.
- 9) Legha SS: Pleural mesothelioma: clinical features and therapeutic implication. *Ann Intern Med* 87: 613-621, 1977.
- 10) Bolen JW: Reactive and neoplastic serosal tissue. *Am J Surg Pathol* 10: 34, 1986.
- 11) 岡谷泰治, 高木章司, 青江 基, 他：骨形成を伴った胸腺腫の一例。日呼外会誌 8: 727-732, 1994.
- 12) Wilson H: Extraskelatal ossifying tumors. *Ann Surg* 113: 95-112, 1941.
- 13) Ikeda T, Ishihara T, Yoshimatsu H, et al: Primary osteogenic sarcoma of the mediastinum. *Thorax* 29: 582-588, 1974.
- 14) 大畑正昭, 大森一光, 伊良子光正, 他：胸骨横切開による両側肺手術。日外会誌 92: 862-866, 1991.
- 15) 津田基晴, 杉山茂樹, 原 祐郁, 他：胸骨骨折の 2 手術例。日呼外会誌 13: 767-769, 1999.

(原稿受付 2001 年 4 月 16 日/採択 2001 年 7 月 19 日)

A Case of a Huge Malignant Pleural Mesothelioma With Extensive Ossification Resected by Transverse Sternotomy With Bilateral Thoracotomy

Kunio Narita^{1,}, Hiroshi Iwanami¹, Haruhisa Hiyoshi¹,
Eitaka Tsuboi² and Akiharu Okamura³*

Department of Thoracic Surgery¹, Radiology², Tsuboi Hospital, Jizankai Medical Institute
International Center for Diagnostic Pathology³

*Dr. Narita is now with Department of Respiratory Surgery, Fukuroi Municipal Hospital

Background: This report describes a very rare case of localized malignant pleural mesothelioma with remarkable osseous and cartilaginous differentiation.

Case: A 72-year-old man was admitted to hospital with dry cough and severe dyspnea. A chest X-ray and CT on admission showed a huge mass (20 × 16 cm in diameter) occupying the right thoracic cavity and anterior mediastinum. There were many calcifications in the tumor, and pleural effusion in the right pleural cavity. Chest CT revealed that the huge tumor compressed the heart and the right lung, and the right main bronchus and the main pulmonary artery had been occluded. Microscopic examination of the needle biopsy specimen did not yield a definitive diagnosis. No malignant cell was recognized in pleural effusion, but serum NSE level was high (19.4 ng/ml)

The tumor, together with the right lung, was resected. The mass was too huge to be removed by a median sternotomy incision or usual postero-lateral incision, so we performed a transverse thoracosternotomy. The weight of the resected mass with the right lung was 2370 g, and the volume of the evacuated bloody right pleural effusion was 2300 ml. The sternum was replaced with hard marlex mesh like a sandwich, and it was fixed with stainless wire. Hard marlex mesh was used to fix the sternum after transverse sternotomy, to prevent respiratory failure. His postoperative course was uneventful.

Conclusion: The pathological diagnosis was malignant sarcomatoid mesothelioma with extensive ossification. This appears to be the 17th reported case in the world and the 5th case in Japan.

{ JJLC 41: 661 ~ 666, 2001 }