

胸腔内に大量の粘液貯留をきたした肺腺癌の1剖検例

石田義裕¹・里内美弥子²・吉村 将²・西村善博²

要旨 **背景**．癌性胸膜炎は胸水所見や画像診断からの診断は困難なことが多い．胸腔鏡下生検にて診断された，大量の粘液性胸水を伴った肺腺癌の1例を報告する．**症例**．1999年1月右背部痛を主訴に64歳男性が我々の病院に入院した．画像診断にて右大量の胸水を認めた．胸水細胞診および経皮的胸膜生検では悪性所見は認めなかった．結核性胸膜炎と診断し抗結核療法を開始した．胸水は抗結核療法に抵抗性であった．胸腔穿刺にて，大量の粘液を認めた．血清および胸水中CA19-9が高値を示したため，胸腔鏡下胸膜生検を施行し，乳頭型粘液産生腺癌の診断を得た．肺野には明らかな原発巣はなかったが，全身検索にて癌性胸膜炎は肺の腺癌によるものと診断した．保存的加療のみで経過観察していたが，対側肺の転移巣と両側大量胸水貯留による呼吸不全のため2003年1月30日死亡．剖検所見では右胸腔内に2.5 lの粘液が貯留し，腫瘍が右肺に広範囲に浸潤していた．右肺は無気肺となり，胸膜肥厚を示した．転移は左肺内，肺門，縦隔リンパ節にみられたが，遠隔転移は認めなかった．**結論**．本例は胸腔内に大量の粘液貯留をきたした極めて稀な肺の乳頭型腺癌の1剖検例である．(肺癌．2004;44:233-239)

索引用語 癌性胸膜炎，粘液産生乳頭型腺癌，胸水CA19-9，大量の粘液性胸水，胸腔鏡検査

An Autopsy Case of Adenocarcinoma of the Lung Characterized by Massive Mucinous Fluid in the Pleural Cavity

Yoshihiro Ishida¹; Miyako Satouchi²; Sho Yoshimura²; Yoshihiro Nishimura²

ABSTRACT **Background.** Pleuritis carcinomatosa is difficult to diagnose only by pleural fluid analysis and radiographic findings. We describe a case of adenocarcinoma of the lung associated with massive mucinous pleural effusion, which was diagnosed by video-assisted thoracoscopy (VATS). **Case.** In January 1999, a 64-year-old man was admitted to our hospital with a chief complaint of right back pain. Radiographic examination disclosed abundant effusion in the right chest. Neither cytological examination of the pleural effusion nor histological examination of the pleura obtained by percutaneous pleural biopsy revealed malignant cells. Tuberculous pleuritis was diagnosed and antituberculous therapy was initiated. Antituberculous chemotherapy had no effect on exudate production, since thoracentesis yielded large amounts of mucinous fluid. CA19-9 levels in serum and pleural effusion were high. Biopsy specimens obtained from the right pleura under VATS revealed papillary adenocarcinoma with mucin production. No obvious primary lesion was found in the lung field, but a diagnosis of pleuritis carcinomatosa originating from lung adenocarcinoma was established after further examination. Despite conservative treatment, he died on January 30, 2003 because of respiratory insufficiency due to metastasis to the contralateral lung and abundant bilateral pleural effusion. Postmortem examination revealed 2.5 l of mucinous effusion in the right thoracic cavity and massive involvement of the right lung by the tumor. The right lung was atelectatic and with pleural thickening. There were metastases in the contralateral lung, and hilar and mediastinal lymphnodes but no distant metastases were detected. **Conclusion.** This was an extremely rare case of papillary adenocarcinoma of the lung characterized by massive production of mucinous fluid in the pleural cavity. (JJLC. 2004;44:233-239)

¹ 明石医療センター内科；² 神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学。

別刷請求先：石田義裕，明石医療センター内科，〒674-0063 明石市大久保町八木 743-33。

¹Department of Internal Medicine, Akashi Medical Center, Japan;

²Department of Internal Medicine, Division of Circulatory and Res-

piratory Disease, Kobe University School of Medicine, Japan.

Reprints: Yoshihiro Ishida, Department of Internal Medicine, Akashi Medical Center, 743-33 Yagi, Ohkubo-cho, Akashi, Hyogo 674-0063, Japan.

Received June 1, 2004; accepted June 28, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

KEY WORDS Pleuritis carcinomatosa, Papillary adenocarcinoma with mucin production, CA19-9 in pleural effusion, Massive mucinous pleural effusion, Video-assisted thoracoscopy

緒言

肺癌による癌性胸膜炎は予後不良の疾患とされ、胸水中の悪性細胞の存在によって一般に診断される。胸水 ADA 高値、細胞診で悪性所見なく、全身検索にて悪性腫瘍を認めない胸膜炎は結核性胸膜炎として治療されることが多い。今回我々は結核性胸膜炎との鑑別に苦慮し、胸腔鏡下胸膜生検にて癌性胸膜炎と診断された肺原発粘液産生腺癌の 1 例を経験した。本例は胸腔内に大量の粘液貯留をきたした極めて稀な肺癌と考えられ報告する。

症例

症例：64 歳，男性。

主訴：右背部痛。

既往歴：特記なし。

家族歴：兄が肝癌にて死亡。

生活歴：喫煙，粉塵吸入歴なし。

現病歴：1999 年 11 月上旬から感冒様症状出現。12 月中旬より微熱，右背部痛を認め，2000 年 1 月 5 日胸部単純写真にて右胸水貯留を認めたため精査加療目的にて当科入院となった。入院時現症では右肺呼吸音減弱を認める以外，心，肺，腹部に異常所見は認めず，表在リンパ節も触知しなかった。

入院時検査成績 (Table 1)：血液生化学検査で，CRP は 1.4 mg/dl と軽度上昇，赤沈は 45 mm/1H と亢進していた。血清 CA19-9 は 403 U/l と高値を示した。

入院時胸部 X 線写真 (Figure 1A)：右胸水貯留を認め

た。

入院時胸部 CT (Figure 1B)：右胸水貯留と右の圧排性無気肺の所見を認めたが，肺内には特に異常影なく，明らかな胸膜肥厚や不整も認めなかった。

入院後経過 (Figure 2)：胸腔穿刺の結果，胸水は淡黄色透明，漿液性で胸水 ADA 65.2 U/l，CA19-9 241,920 IU/ml と高値を示した。胸水の培養は一般細菌，抗酸菌ともに陰性であった。血清および胸水中 CA19-9 高値より消化器癌を疑い，CT，MRI，内視鏡検査などにて全身検索を行ったが，異常所見は認められなかった。気管支鏡検査にて可視内には異常所見は認められなかった。またコーブ針を用いた経皮的胸膜生検にて結核性病変や悪性所見は得られなかった。胸水 ADA が高値で明らかな悪性所見が得られなかったことより，結核性胸膜炎と診断し抗結核療法を開始した。治療開始後，胸水 ADA は 65.2 U/l から 7.4 U/l と低下したが，胸水貯留は持続し，胸水 CA19-9 も 20 万 IU/ml 前後と高値を示した。抗結核療法が無効であったため，6 月 19 日に胸水穿刺および胸腔ドレーン挿入を施行した。胸水は褐色粘性で少量の腺系異型細胞を認めたが，良悪の判定は困難であった (Figure 3)。粘性胸水を大量に認めたため，7 月 8 日に胸腔鏡検査を行った。

胸腔鏡所見 (Figure 4)：壁側および臓側胸膜は白色で肥厚しており，胸腔鏡下に壁側胸膜生検を施行した。

病理組織像 (Figure 5)：粘液産生性で杯細胞様の形態を示す高円柱状の腫瘍組織が乳頭管状に増殖しており，粘液産生乳頭型腺癌と診断した。

Table 1. Laboratory Findings on Admission

1. Peripheral blood		2. Biochemistry		K	4.0 mEq/l
WBC	6050/ μ l	TP	6.7 g/dl	Fe	32 μ g/dl
Neut	72.1%	Alb	3.3 g/dl	UIBC	187 μ g/dl
Ly	15.3%	T-Bil	0.4 mg/dl	TIBC	219 μ g/dl
Mo	10.5%	AST	33 IU/l	BS	91 mg/dl
Eosin	1.9%	ALT	34 IU/l	3. Serology	
Baso	0.2%	LDH	221 IU/l	CRP	1.4 mg/dl
RBC	$480 \times 10^4/\mu$ l	ALP	193 IU/l	4. Tumor marker	
Hb	13.7 g/dl	γ -GTP	53 IU/l	CEA	1.4 ng/ml
Ht	44.0%	Amy	40 IU/l	AFP	5.9 ng/ml
Plt	$31.5 \times 10^4/\mu$ l	BUN	17.1 mg/dl	SLX	16.3 U/ml
ESR	45 mm/1H	Cr	0.37 mg/dl	CYFRA	2.1 ng/ml
	74 mm/2H	Na	139 mEq/l	CA19-9	403 U/l
		Cl	103 mEq/l	5. PPD	
					0 \times 0
					1 \times 1

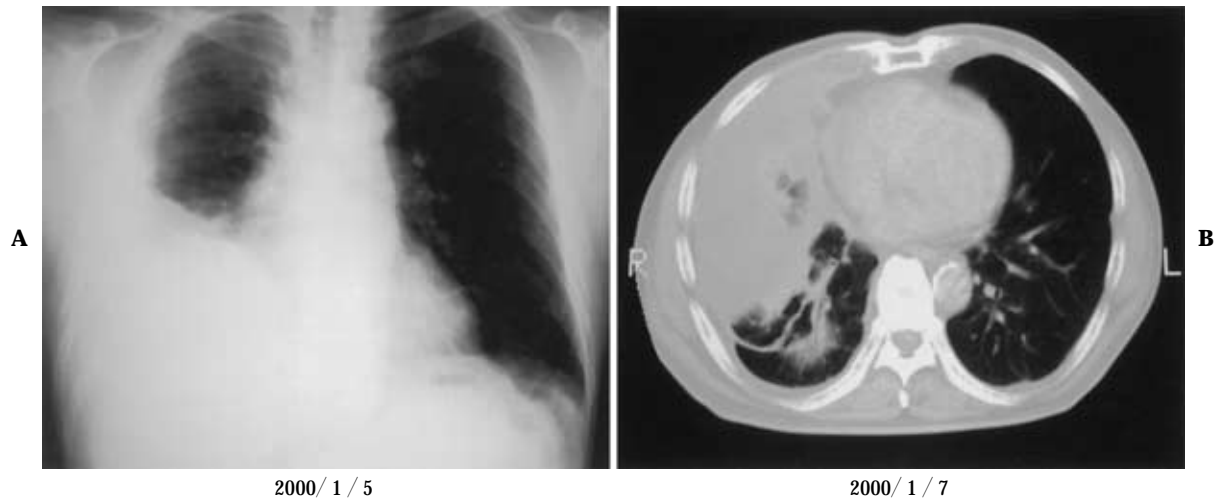


Figure 1. A. Chest X-ray film showing right pleural effusion without abnormal shadow in either total lung field. B. Chest CT on admission. Lung window showing atelectasis of the right lower lobe. Mediastinal window showing right pleural effusion.

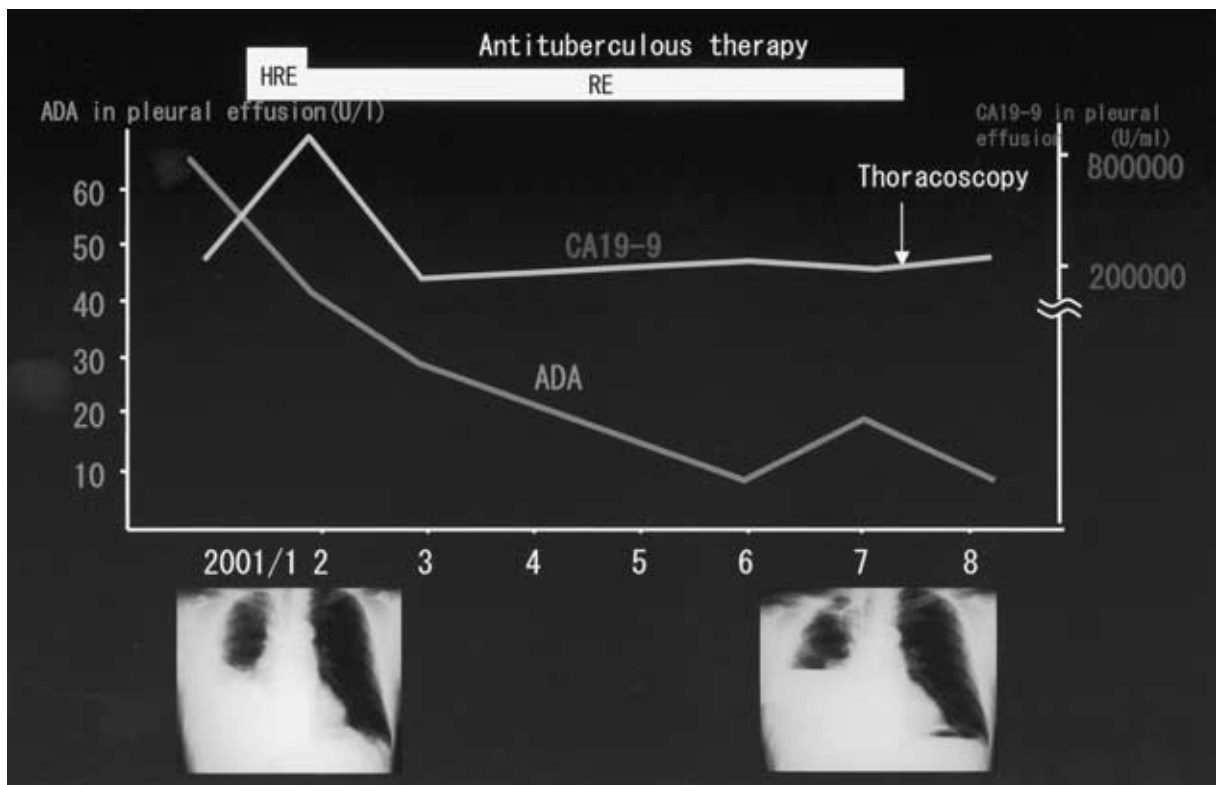


Figure 2. Clinical course.

原発巣として、肺、脾、結腸などが考えられた。消化器を含めた全身検索にても異常なく、肺原発と診断した。しかし画像にて肺癌の原発部位については同定できなかった。PSは0と良好で肺癌の病期分類は肺から非連続的に壁側胸膜に腫瘍病巣を認めることからT4と考えら

れ、T4N0M0 stage IIIBであったが、本人の希望もあり化学療法をせず、保存的加療のみで経過観察とした。2002年10月頃から対側肺の転移巣と胸水貯留による呼吸不全が出現し、2002年12月19日再入院した。

再入院時の胸部単純写真 (Figure 6A): 右肺は気胸と

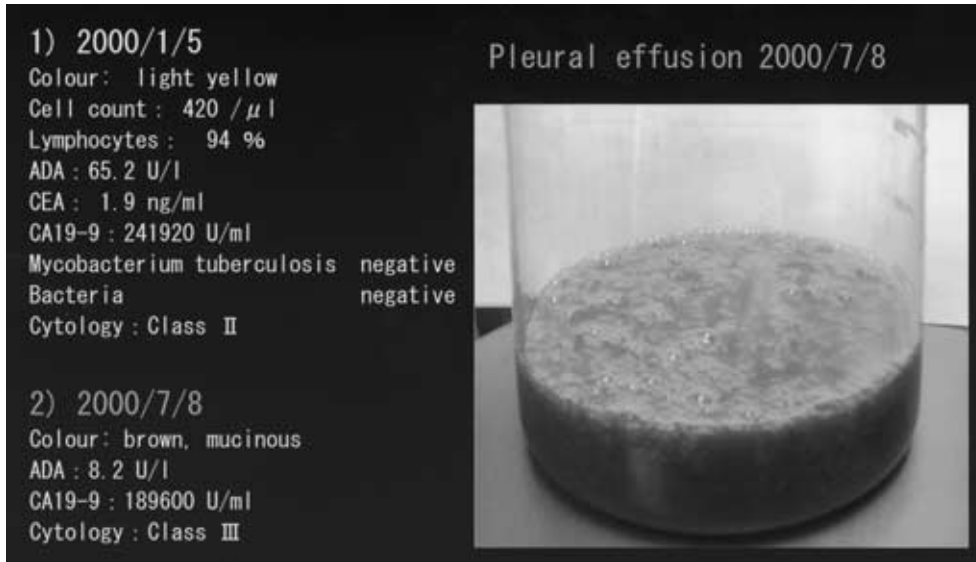


Figure 3. Laboratory findings in pleural effusion.

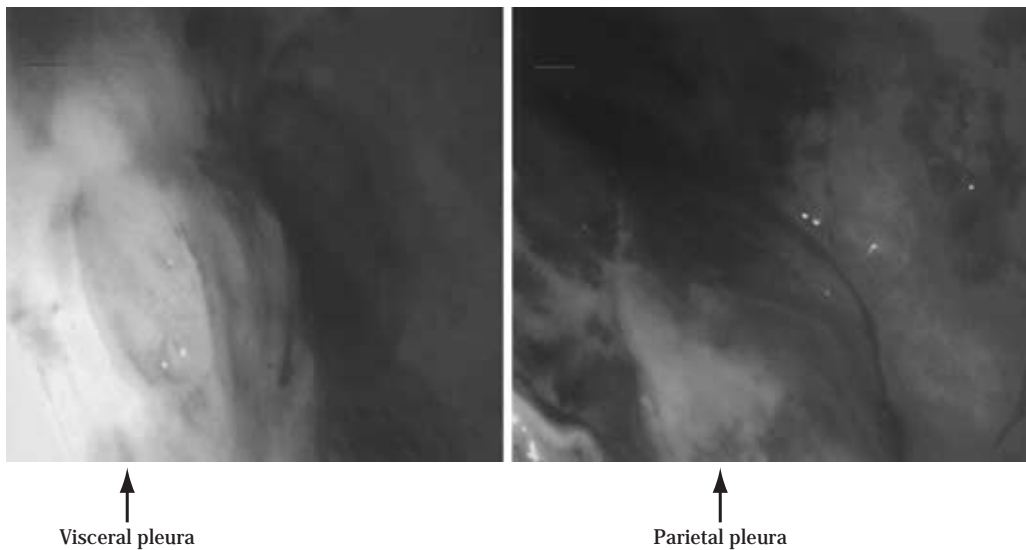


Figure 4. Thorascopic finding: there was white plaque on the parietal and visceral pleura.

なり，胸水貯留によって niveau を形成しており，左胸水および左肺内には転移巣と考えられる結節影を認めた．

胸部 CT (Figure 6B) : 右肺は気胸の状態であり，胸水貯留によって圧排性無気肺となり S⁶ に一部含気を残すのみとなっていた．右胸膜は不整で肥厚していた．左肺に数 mm ~ 1 cm 大の結節が認められ，左胸水も貯留していた．

発症から約 3 年経過した 2003 年 1 月 30 日呼吸不全により死亡した．

剖検所見：右胸腔には粘液性胸水 (2.5 l) を認めた．右肺は無気肺状でもろく，取り出す時に胸膜の強固な癒着

部分で肺実質がむき出しになった．中下葉は保たれており，上葉原発と考えられるが，剖検手技の不備によって気管支の同定や腫瘍の大きさの測定はできなかった．しかし組織学的には上中下葉ともに広範囲の腫瘍浸潤が認められた．壁側胸膜は肥厚し不整で癌性胸膜炎の像であった (Figure 6C) ．左肺には 1 cm 大までの結節性転移を多数認めた．また肺門および縦隔リンパ節にも転移を認めた．他臓器への転移はなかった．

病理組織像 (Figure 7) : 腫瘍細胞の多くは丈が高く，種々の程度の粘液を有し，細い茎をもって乳頭状に発育していた．辺縁のごく一部に細気管支肺胞上皮癌 (bron-

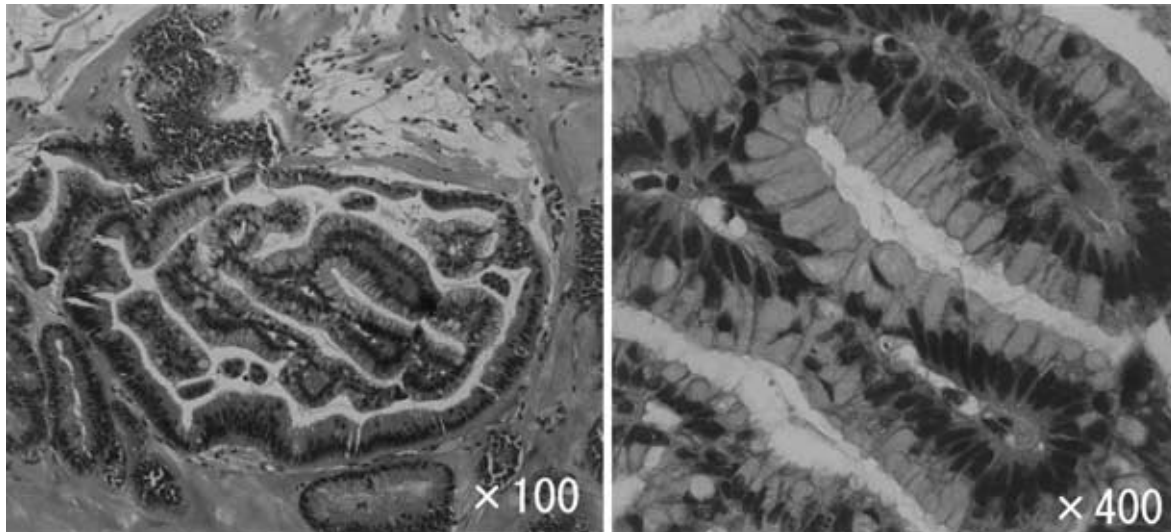


Figure 5. Microscopic view of thoracoscopic biopsy specimen obtained from the right parietal pleura, showing papillo-tubular proliferation of mucus-producing tall columnar tumor cells (H.E. stain, **A:** lower magnification, **B:** higher magnification)

chioloalveolar carcinoma: BAC) の像を認めた (Figure 7A). 部分的には管状構造や印環細胞様の構造を示していた (Figure 7B). 壁側胸膜は高度に線維性肥厚し, 胸腔内に著明な乳頭状増殖を示す粘液産生の腫瘍細胞を認めた (Figure 7C). これは癌性胸膜炎の像である.

腫瘍細胞は免疫染色の結果, cytokeratin 7 陽性, cytokeratin 20 および TTF-1 は一部の腫瘍細胞が陽性を示した. CA19-9 に対する免疫染色では腫瘍細胞に陽性を示した. 腫瘍には複数の区域気管支が交通していた. 以上の剖検所見より, 本例は肺原発粘液産生乳頭型腺癌と診断した.

考 察

本例は癌性胸膜炎で発症した粘液産生乳頭型肺腺癌であった. 本例の特徴は画像上肺内に明らかな腫瘍形成を示さず, 胸腔内に大量の粘液貯留をきたした点である. この粘液性胸水の細胞診では腫瘍胞体内には明らかでないものの PAS 陽性の背景であった. また剖検肺では PAS, Al-b 重染色で紫 青紫の胞体内粘液が腫瘍細胞内に認められた. さらに剖検にて高度の癌性胸膜炎を認めたことより大量の胸腔内粘液は肺癌細胞が分泌したものと診断した.

本例では癌としての異型は明白であり, 境界悪性とすべき像ではないが, 胸腔内に多量の粘液を産生している点において, 腹膜偽粘液腫の胸腔内進展に類似性があると考えられた. Pestieau ら¹ は, 腹膜偽粘液腫の胸腔内進展によって大量の粘液が貯留した症例を報告している. 本例は剖検所見でも明らかなように, 胸腔内には異常所

見がなく, 腹膜偽粘液腫の胸腔内進展とは異なる. Guilan ら² は胸腔原発で腹膜偽粘液腫に類似し, 胸腔内に大量の粘液貯留を伴った肺癌の 1 例を報告している. これは病理学的には肺の粘液産生未分化型腺癌であり, 肺内に腫瘍を形成し, 他臓器に転移し早期に死亡している. 本症例は癌性胸膜炎で発症したが, 画像にて肺内に明らかな腫瘍形成や他臓器への転移を認めず, 保存的治療で 3 年間生存した極めて稀な症例と思われる. また粘液産生肺腺癌の胸膜播種であればこのような胸腔内に大量の粘液が貯留する現象が生じうると考えられるが, 我々が検索した限りでは本例のような報告はなかった.

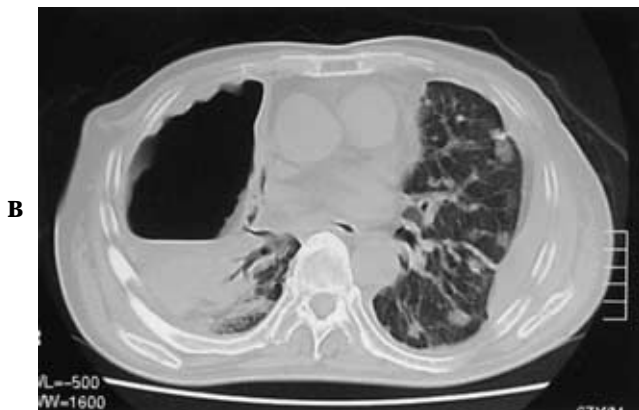
肺癌による癌性胸膜炎の 3 年生存率は手術症例の検討で約 30% と報告されており,^{3,4} 本例の診断から死亡までの 3 年間の経過は決して長いとは言えない. さらに粘液産生肺腺癌の長期生存例の報告は多くみられる.⁵⁻¹⁰ しかし本例のように胸腔内に大量の粘液貯留を認め, 癌性胸膜炎の状態で緩徐に進行した肺腺癌の報告はみられない. 癌性胸膜炎の状態と比較的長期生存した理由として腫瘍細胞の異型が軽度で, 腫瘍の進展が胸腔内主体であり, 他臓器転移がみられなかったことが挙げられる.

また関ら⁹ が長期生存例を報告している粘液産生 BAC も本症例との鑑別が問題になる. これは粘液を産生するが, 肺胞上皮を置換しつつ増殖する肺腺癌の特殊なタイプである.¹¹ 本例は辺縁部のごく一部にのみこの像を認めたが, 大部分は乳頭型の増殖を示しており, BAC とは明らかに異なっている.

再入院時右肺は気胸になっていたが, 本例の癌の進展は胸腔内が主体であるものの肺内への拡大も右肺広範囲



2002/12/19



2002/12/26

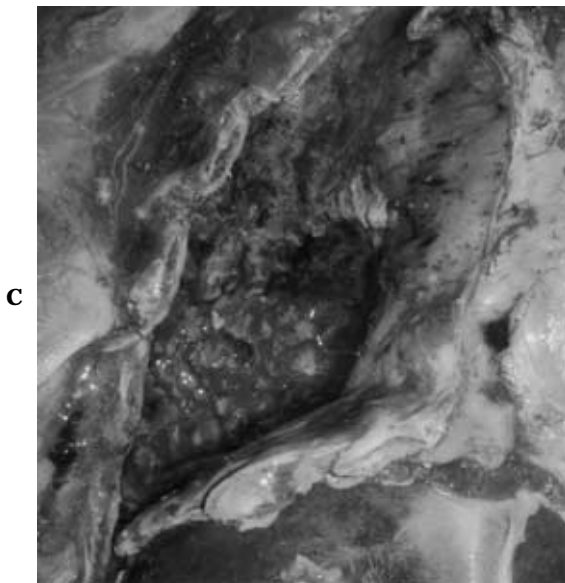


Figure 6. Chest radiograph (**A**: Dec. 19, 2002) and chest CT (**B**: Dec. 26, 2002) on second admission showing right pneumothorax, atelectasis, massive pleural effusion and multiple metastatic nodules in the left lung. **C.** Autopsy finding. Macroscopic photograph of the right intrathoracic cavity.

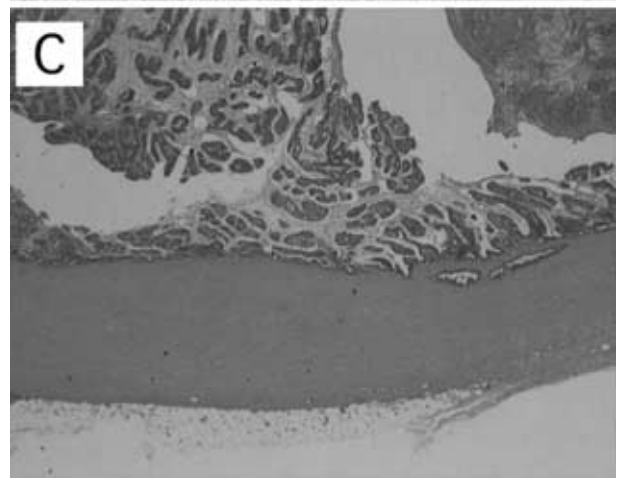
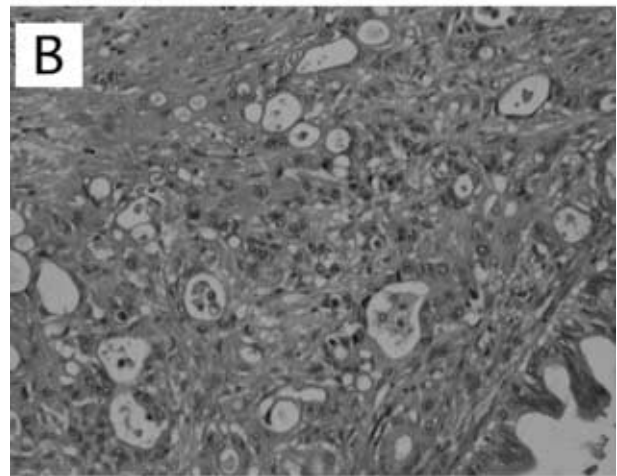
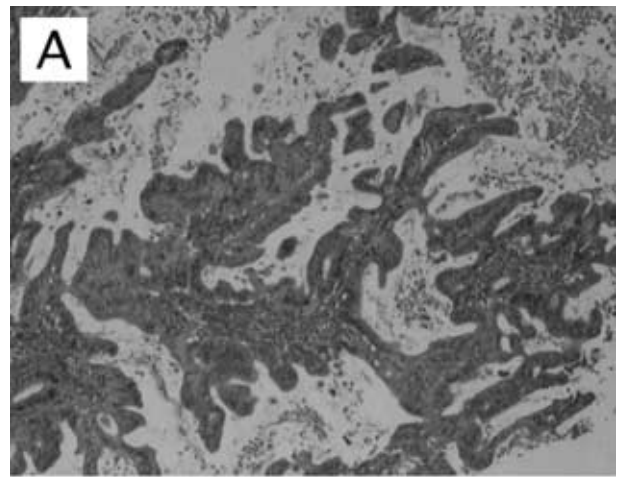


Figure 7. Microscopic findings (H.E. stain, lower magnification) **A.** The tumor shows mucus-producing tall columnar epithelial carcinoma with papillary growth pattern. **B.** In other areas, cancer cells show tubular pattern and signet ring cell pattern. **C.** The parietal pleura shows fibrous thickening and the massive involvement of mucus-producing tumor with papillary growth into the pleural cavity.

The right lung appeared atelectatic, and marked pleural dissemination with fibrous thickening.

にみられ、癌の浸潤による肺表面の損傷がその原因と考えられた。入院時に試験穿刺した胸水は淡黄色透明であったが、癌の胸膜浸潤に伴う反応性胸水のみを採取していた可能性がある。本例では初回入院時の胸水はADAが高値の漿液性で、悪性所見がないことより、結核性胸膜炎との鑑別が困難であった。胸水ADAが高値であっても血清、胸水CA19-9などの腫瘍マーカーが高値を示したり、胸水貯留が遷延する胸膜炎においては胸腔鏡下胸膜生検を早期に実施すべきものと考えられる。

粘液産生肺腺癌では腫瘍細胞の核異型に乏しく、細胞診や生検組織診にて癌の確定診断を下すことが困難とされている。¹⁾特に本例のように肺内の腫瘍形成が明らかでない場合には胸腔鏡下胸膜生検が重要と考えられる。

結 論

1)画像上肺内に明らかな腫瘍形成を示さず、胸腔内に大量の粘液貯留をきたした肺原発粘液産生腺癌の1例を報告した。

2)本例は胸水ADAが高値を示し、結核性胸膜炎との鑑別が困難であり、診断には胸腔鏡下胸膜生検が有用であった。

謝辞：本症例の病理組織所見において御助言頂きました神戸大学大学院医学系研究科病院病理部大林千穂先生に深謝致します。

本論文の要旨は第171回日本内科学会近畿地方会(2003年9月、大阪)で発表した。

REFERENCES

1. Pestieau SR, Esquivel J, Sugarbaker PH. Pleural extension of mucinous tumor in patients with pseudomyxoma peritonei syndrome. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:199-203.
2. Guillan RA, Zelman S. Thoracic pseudomyxoma. *J Kans Med Soc.* 1973;74:217-219.
3. Ohta Y, Tanaka Y, Hara T, et al. Clinicopathological and biological assessment of lung cancers with pleural dissemination. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1025-1029.
4. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, et al. Long-term results of postoperative intrathoracic chemo-thermotherapy for lung cancer with pleural dissemination. *Cancer.* 1993;15;72:426-431.
5. 稲田啓一, 藤岡大司郎, 中田耕太, 他. 15年の経過をとった気管支腺原発の肺癌の一剖検例. *肺癌.* 1978;18:209-214.
6. 渡辺紀子, 児玉哲郎, 亀谷 徹, 他. 20年以上の臨床経過を有する肺の粘液産生腺癌の2例. *肺癌.* 1983;23:193-203.
7. 松山まどか, 佐々木春夫, 佐野暢哉, 他. 手術までに14年の臨床経過を有する肺腺癌の1例. *肺癌.* 1997;37:105-110.
8. 増本英男, 須山尚史, 荒木 潤, 他. 約10年の臨床経過を有する粘液産生肺腺癌の1例. *肺癌.* 1991;31:247-252.
9. 関 保雄, 福間誠吾, 沢田勤也, 他. 細気管支肺胞上皮癌の1例 21年間にわたる胸部X線像の変遷と剖検所見. *肺癌.* 1980;20:59-64.
10. 左近織江, 平澤路生, 大地 貴, 他. 緩徐な経過を有する粘液産生肺腺癌の1例. *肺癌.* 2001;41:681-685.
11. 沢田勤也. 杯細胞型肺腺癌の臨床病理学的検討. *肺癌.* 1985;25:415-419.