

細気管支肺胞上皮癌様の肺内進展を呈した悪性胸膜中皮腫の1例

杉野圭史¹・川畑雅照¹・本間 栄¹・
河野 匡²・元井紀子³・吉村邦彦¹

要旨 — **背景**. 細気管支肺胞上皮癌 (BAC) 様の肺内進展を呈した非常に稀な悪性胸膜中皮腫の1例を経験したので報告する. **症例**. 72歳男性, 喫煙歴およびアスベスト曝露歴あり. 右胸水で発症し, 結核性胸膜炎を疑われ, ドレナージと抗結核薬投与にて一時改善するも1年後に増悪した. 胸腔鏡では, 壁側胸膜および肺表面に多数の白色調小結節が認められ, 生検した胸膜および肺組織では, 立方上皮様の腫瘍細胞が肺胞上皮置換性に増殖し, 細気管支肺胞上皮癌に類似した病理組織像を呈した. 免疫組織化学的染色では, calretinin, HBME-1 ならびに cytokeratin5/6 などの中皮系マーカーが陽性, TTF-1 や CEA などの肺胞上皮系マーカーが陰性であったため, 悪性胸膜中皮腫と診断された. **結論**. BAC 様の肺内進展を呈する悪性胸膜中皮腫は非常に稀であり, 診断には免疫組織化学染色が有用であった. (肺癌. 2006;46:215-220)

索引用語 — 悪性胸膜中皮腫, 細気管支肺胞上皮癌, 胸腔鏡下肺生検

A Case of Malignant Pleural Mesothelioma Mimicking Bronchioloalveolar Carcinoma in Its Intrapulmonary Growth Pattern

Keishi Sugino¹; Masateru Kawabata¹; Sakae Homma¹;
Tadasu Kono²; Noriko Moto³; Kunihiro Yoshimura¹

ABSTRACT — **Background**. We report a very rare case of malignant pleural mesothelioma mimicking bronchioloalveolar carcinoma in its intrapulmonary growth pattern. **Case**. A 72-year-old man had right pleural effusion. Cytological and bacteriological examinations of pleural effusion did not reveal findings of malignancy, but there were high levels of adenosine deaminase. The patient was given anti-tuberculosis agents and the pleural effusion diminished. However, right pleural effusion reappeared one year later. Video-assisted thoracoscopic surgery was performed. Macroscopically, multiple whitish small nodules one mm in size were found on the pleural surface. Histopathologic examination revealed lepidic growth of tumor cells lining the alveolar septa and alveolar walls, reminiscent of bronchioloalveolar carcinoma. These tumor cells were proven to be malignant mesothelioma cells by immunohistochemical staining with mesothelioma cell-specific antibodies. Thus, we diagnosed the epithelioid cell type of malignant pleural mesothelioma. **Conclusion**. Malignant pleural mesothelioma mimicking bronchioloalveolar carcinoma in its intrapulmonary growth pattern is a very rare disease. Immunohistochemistry was useful in making the diagnosis. (*JJLC*. 2006;46:215-220)

KEY WORDS — Malignant pleural mesothelioma, Bronchioloalveolar carcinoma, Lung biopsy under thoracoscope

国家公務員共済組合連合会虎の門病院 ¹呼吸器センター内科, ²呼吸器センター外科, ³病理部.

別刷請求先: 杉野圭史, 国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター内科, 〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2 (e-mail: keishi_sugino@yahoo.co.jp).

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, ³Department of Pathology, Respiratory Center Torano-

mon Hospital, Japan.

Reprints: Keishi Sugino, Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center Toranomon Hospital, Toranomon 2-2-2, Minato-ku Tokyo 105-8470, Japan (e-mail: keishi_sugino@yahoo.co.jp).

Received August 11, 2005; accepted April 12, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

緒言

悪性胸膜中皮腫は病初期において胸膜に結節病変が孤立性あるいは散在性に生じ、これらの結節が癒合してびまん性に進展するものと考えられている¹が、未だその過程の詳細は十分に解明されていない。今回我々は、特異な進展様式を示し、細気管支肺胞上皮癌との鑑別を要

した悪性胸膜中皮腫の1例を経験したので報告する。

症例

症例：72歳，男性。

主訴：呼吸困難。



Figure 1. Chest radiograph on admission, showing accumulation of pleural effusion on the right.

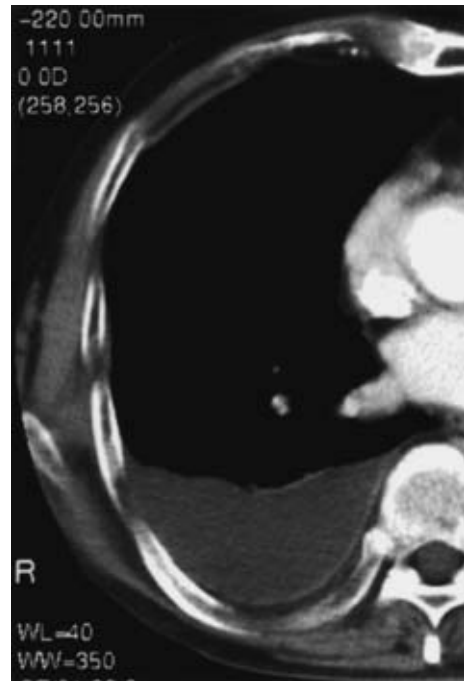


Figure 2. Chest computed tomography scan on admission, showing right pleural effusion.

Table 1. Laboratory Data

Hematology				Pleural effusion	
WBC	4100/ μ l	Na	142 mEq/L	Appearance	yellow
Baso	0.2%	K	4.5 mEq/L	Gravity	1.019
Eosino	2.0%	Cl	105 mEq/L	TP	5.2 g/dl
Neutro	60%	Ca	5.8 mg/dl	LDH	151 IU/L
Lymph	33.8%	BUN	17 mg/dl	ADA	59.9 IU/L
Mono	4.0%	Cr	0.9 mg/dl	Hyaluronic acid	$260 \times 10^4 \mu$ g/L
RBC	4.29/ μ l	Hyaluronic acid	172 μ g/L	TCC	14,700/ mm^3
Hb	14.6 g/dl	Serology		Lymph	11%
Ht	44.7%	CRP	0.2 mg/dl	Neutro	0.5%
Plt	19.7×10^4 / μ l	ESR	22 mm/h	Eosino	0.5%
Biochemistry		RF	< 5 IU/ml	Others	88%
TP	7.5 g/dl	ANA	(-)	Culture	
Alb	3.5 g/dl	Anti-DNA Ab	(-)	Bacteria	(-)
GOT	22 IU/L	Tumor markers		Acid fast bacteria	(-)
GPT	9 IU/L	CEA	3.4 μ g/L	Cytology	
LDH	128 IU/L	ProGRP	5.3 pg/ml	class III (atypical mesothelial cell)	
γ -GTP	29 IU/L	CYFRA	0.4 ng/ml	PPD	18 \times 12 mm

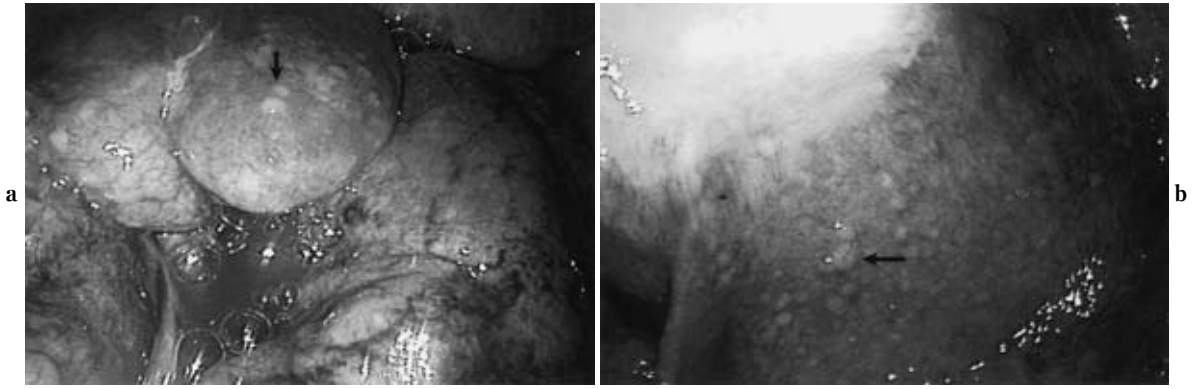


Figure 3. Thoracoscopic appearance of the right upper lobe (a), and right hemidiaphragm (b). Note the diffuse whitish nodules 1 to 2 mm in size both on the visceral pleura or diaphragm (arrow).

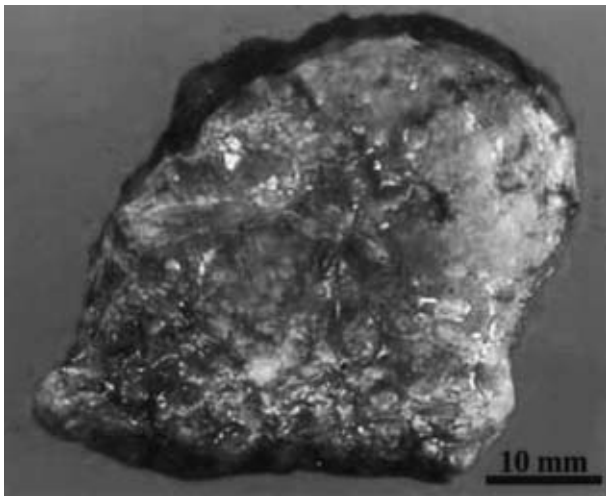


Figure 4. Macroscopic appearance of the right lower lobe (S⁹). Note that the pleural surface was thickened with mucinous material.

既往歴：68歳時に白内障の手術を施行。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：20本/日を50年間。

職業歴：大工（17歳より30歳頃までアスベストの曝露歴あり）。

現病歴：2003年8月より咳嗽，呼吸困難が出現。同年9月に当院受診し，右胸水貯留を指摘され，第1回目の入院となった。精査の結果，滲出性胸水でADA上昇(56.2 IU/L)より，結核性胸膜炎を疑われ，胸水ドレナージと抗結核薬の投与を行った。その後，胸水は消失したが，1年後より再び貯留するようになり，2004年12月に第2回目の入院となった。

入院時理学所見：身長168 cm。体重54 kg。体温37°C。血圧130/90 mmHg。脈拍66/分・整。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。表在リンパ節触知せず。右呼吸音減

弱，ラ音聴取せず。心音純，心雑音なし。腹部平坦かつ軟，肝脾触知せず。浮腫なし。

検査所見：血算・生化学検査では，血沈が22 mm/1hと軽度亢進。血中のヒアルロン酸は172 μg/L（正常50 μg/L以下）と上昇していた（Table 1）。各種自己抗体ならびに腫瘍マーカーは，すべて正常範囲内で，ツベルクリン反応は18×12 mmと陽性であった。胸水検査所見では，外観は黄色混濁の滲出性胸水で，総細胞数は上昇しており，リンパ球11%，好酸球は0.5%であった。胸水中のADAは59.9 IU/Lと上昇し，ヒアルロン酸は260×10⁴ μg/Lと著しい高値を示した。一般細菌および抗酸菌培養は陰性で，結核菌のPCR検査も陰性であった。細胞診ではclass IIIで，軽度の核異型を伴う中皮細胞を多数認めた。Alcian-blue染色では，細胞膜表面を覆うように細胞質辺縁に陽性物質を認めた（提示せず）。

血液ガス分析では低酸素血症はなく，呼吸機能検査では肺活量3.41 L，%肺活量112%，一秒量1.99 L，一秒率58%と，閉塞性換気障害を呈していた。

画像検査：胸部X線では，右肋骨横隔膜角が鈍化し，右横隔膜面でシルエットサイン陽性であった（Figure 1）。同時期の胸部CT写真では，右胸水を認めるのみで，明らかな肺内病変ならびに縦隔リンパ節の腫脹は認められなかった（Figure 2）。

入院後経過：これまでの臨床経過，アスベストの曝露歴ならびに検査所見より悪性胸膜中皮腫を強く疑い，診断確定目的で胸腔鏡検査を施行した。

胸腔鏡所見：全身麻酔下に胸腔鏡を右第5肋間から挿入したところ，肉眼的には約1~2 mm大の白色調の境界明瞭な小結節が臓側胸膜および壁側胸膜に多発していた。その他，横隔膜面にも同様の病変が散在していた。また上葉と胸壁，中葉と胸壁の間にそれぞれ癒着を認め，黄色混濁胸水が約350 ml回収された。右S⁹の結節性病変を含む肺組織と，中葉近傍の壁側胸膜ならびに右横膈

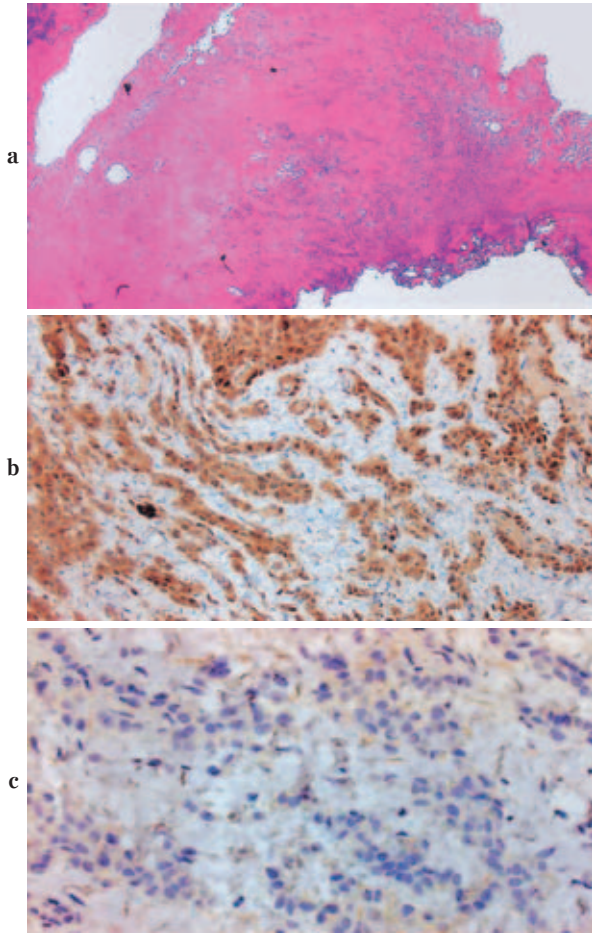


Figure 5. Microscopic appearance of the parietal pleura. **a)** Tubular structure with dense and fibrous tissues (hematoxylin-eosin stain $\times 40$). **b)** Immunohistochemistry of calretinin. Note the positive staining of tumor cells by calretinin antibody ($\times 100$). **c)** Same as **b)**, but with TTF-1 antibody. Note that all cells were negative for TTF-1 ($\times 100$).

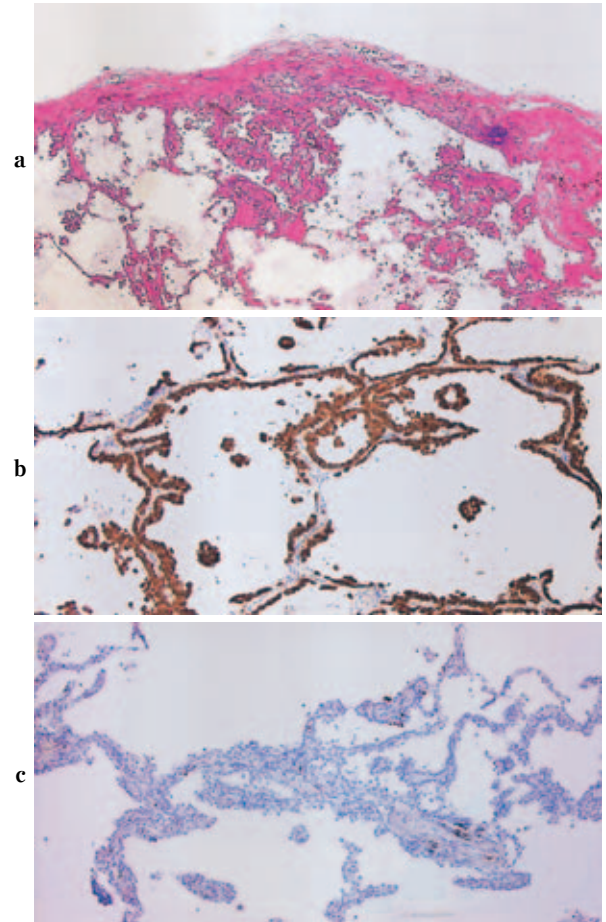


Figure 6. Microscopic appearance of the pleura and adjacent lung tissue. **a)** Lepidic growth of malignant mesothelial cells along the alveolar septa mimicking that of bronchioloalveolar carcinoma. Those cells were also floating in mucous lakes in alveolar spaces (hematoxylin-eosin stain $\times 40$). **b)** Immunohistochemistry of calretinin. Tumor cells stained with calretinin antibody ($\times 40$). **c)** Same as **b)**, but with TTF-1 antibody. All cells were negative for TTF-1 ($\times 40$).

膜面の3ヶ所で生検を行った (Figure 3)。

病理所見：切除された肺組織は、全体に貧血調で、胸膜表面は凹凸不整を呈し、胸膜は軽度肥厚していた (Figure 4)。組織学的には、肥厚した壁側胸膜組織内に、索状に増殖する立方型で好酸性の腫瘍細胞を認めた。免疫組織化学的染色では、腫瘍細胞は calretinin, HBME-1 ならびに cytokeratin5/6 などの中皮系マーカーで陽性に染まり、TTF-1 や CEA などの肺胞上皮系マーカーは陰性であった (Figure 5)。以上より、悪性胸膜中皮腫と診断された。さらに肺内病変の病理組織所見では、肺の構造は比較的保たれており、肺胞腔の拡大と粘液の貯留を認め、粘液内には小型腫瘍細胞塊が浮遊していた。また上皮様の腫瘍細胞が BAC 様に胞隔に沿って肺胞上皮細胞を置換するように増殖していた。臓側胸膜のリンパ管内

には、腫瘍細胞浸潤を認めた (Figure 6)。免疫組織化学的染色では、壁側胸膜病変と同様の染色態度を呈し、中皮腫の肺内への進展と考えた。

その後、カルボプラチンとジェムシタビンによる抗癌剤併用療法にて、一時病状の安定が得られたが、1年後の胸部 CT では、胸膜の肥厚が明瞭になるなど画像所見の悪化を認めた (Figure 7)。

考 察

悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露との関係が密接な疾患で、近年罹患率の増加が指摘されている。² 詳細な職業歴を聴取すれば症例の 80% 程度がアスベスト曝露によ

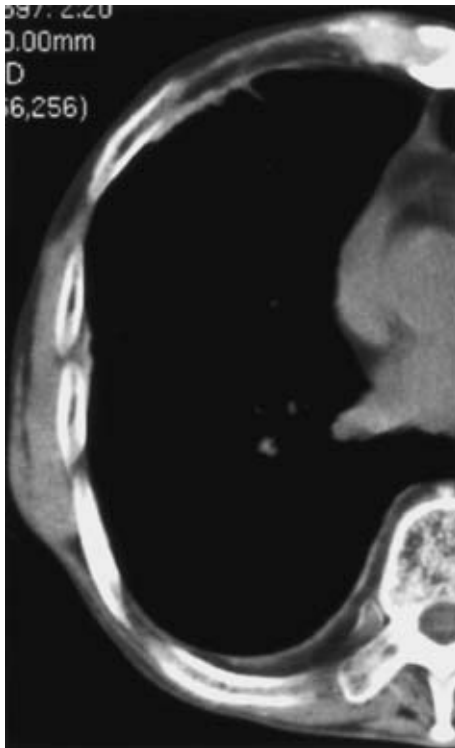


Figure 7. Chest computed tomography scan performed one year later, showing pleural thickening on the right.

るものと言われている。³ 曝露期間は3~47年(平均27.6年)で、中皮腫発生は曝露終了から0~46年(平均15.3年)であると報告される。⁴ 本症例では、約13年間の曝露歴があり、その後、約42年の経過の後、発症している。本疾患の早期診断は難しく、その理由として、胸部画像所見に乏しく、かつ無症状であることが多いと考えられている。⁵ その結果、本症例のように胸膜肥厚や胸水貯留の時点で指摘され、進行例として発見される症例が多い。

また、本症例では胸水中のアデノシンデアミナーゼ(ADA)が上昇していたため、当初は臨床的に結核性胸膜炎と診断された。ADAはアデノシンをイノシンとアンモニアに加水分解する反応にまつわる酵素であり、脾臓、肝臓、腎臓、肺、リンパ節など体内に広く分布し、ADA活性の上昇はTリンパ球の活性化、組織の炎症、壊死などの程度を反映する。⁶ そのため結核、悪性腫瘍、肺炎随伴性胸水、膿胸などで上昇する⁷ ことが報告されており、本疾患での上昇も同様の機序によるものと考えられる。さらに、初回入院時に貯留していた胸水は、胸腔ドレナージによりほぼ消失し、その後抗結核薬が投与されたが、経過中の胸部X線写真では徐々に胸水が増加しており、抗結核薬が有効であったとは言いがたい。すなわち、本

症例では初回入院時より悪性胸膜中皮腫であったと考えられる。

悪性胸膜中皮腫の胸水細胞診による診断確定は困難であることが多く、Boutinら⁸の報告では、陽性率は26%であった。本症例においても、胸水の細胞診ではclass IIIで、反応性の中皮細胞を多数認めているものの、確定診断には組織診断、なかでも胸膜生検を追加する必要があった。

胸膜に生じる上皮型悪性中皮腫の場合、肺末梢に生じた肺癌、殊に偽中皮腫様腺癌との鑑別が必要である。⁹ この場合、肺内腫瘍の有無、ヒアルロン酸を主体とした酸性粘液多糖類の産生とその局在、さらには、免疫組織化学的染色によって鑑別される。特に免疫組織化学的染色による鑑別は、簡便かつ感度・特異度の点からも最も有用な検査法と考えられる。単一の抗体で診断できるものではなく、複数の抗体を用いた染色の結果を総合的に判断する必要がある。上皮型悪性中皮腫では、calretinin, epithelial membrane antigen, HBME-1, cytokeratin5/6の陽性率が高い。一方、CEA, TTF-1, LeuM1 (CD15)は上皮型悪性中皮腫では一般に陰性で、肺腺癌の診断に有用とされている。¹⁰ 但し、calretininは高分化あるいは中分化の上皮型中皮腫では有用であるが、肉腫型の中皮腫では特異性が低い。¹¹

中皮腫の発生・進展形式は、十分に明らかにされていないが、初期には胸膜、腹膜などに小型の結節が孤立性にあるいは散在性に生じ、肺実質内には、小葉間間質を介して結節性病変が拡がると考えられている。Nindら¹²による悪性胸膜中皮腫200例の病理組織学的検討では、組織型別には上皮型が118例と最も多く、次いで二相型、肉腫型の順であった。肺実質内への浸潤は、74例(37%)で認められ、その内42例が胸膜下への直接浸潤、27例がリンパ行性の浸潤であった。その他稀な浸潤形式としてBAC様の拡がりを示すものが1例に認められたと報告している。BACは癌細胞が肺胞上皮細胞を置換するように増殖し(lepidic spread)、かつ間質、血管、胸膜への浸潤性増殖がみられない腫瘍である。本症例では、肺の構造を比較的保ちながら、上皮様の腫瘍細胞が胞隔に沿って肺胞上皮を置換性に増殖しており、BAC様の進展様式をとる稀少な症例と考えられた。このような症例は、我々の調べ得た範囲では3例が報告されているに過ぎない。¹³⁻¹⁵

以上、BAC類似の特異な肺実質内への進展様式を示す悪性胸膜中皮腫の1例を報告した。本症例のように、アスベストの曝露歴があり、難治性の胸水を認めた場合は、悪性胸膜中皮腫も念頭に入れて、早期から積極的に胸腔鏡下胸膜生検を行う必要があると考えられた。

REFERENCES

1. 井内康輝, 武島幸男, 櫛谷 桂. 中皮腫の病理. 病理と臨床. 2004;7:681-686.
2. 森永謙二. 悪性中皮腫の疫学. 日本胸部臨床. 2004;63:247-253.
3. 岸本卓巳. 中皮腫の臨床診断と治療の現状. 病理と臨床. 2004;7:675-680.
4. 石綿ばく露労働者に発生した疾病の認定基準に関する検討会: 石綿ばく露労働者に発生した疾病の認定基準に関する検討会報告書. 2003.
5. 塩田雄太郎, 佐藤利雄, 山口和男, 他. 悪性中皮腫におけるCT所見. 日胸疾会誌. 1994;32:309-314.
6. 千酌浩樹, 清水英治. 再興感染症としての肺結核. 日内会誌. 2000;10:874-883.
7. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax*. 1995;50:600-603.
8. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part I: Diagnosis. *Cancer*. 1993;72:389-393.
9. Harwood TR, Gracey DR, Yokoo H. Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung. A variant of peripheral lung cancer. *Am J Clin Pathol*. 1976;65:159-167.
10. Nelson GO. The Immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: A comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1031-1051.
11. 泉 浩, 熊坂利夫, 宮元秀昭, 他. 悪性胸膜中皮腫の基本組織型における中皮腫抗原発現の免疫組織化学的検討. 肺癌. 2000;40:711-717.
12. Nind NR, Attanoos RL, Gibbs AR. Unusual intraparenchymal growth patterns of malignant pleural mesothelioma. *Histopathology*. 2003;42:150-155.
13. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital: Weekly clinicopathological excises: Case 23-1987. *N Engl J Med*. 1987;4:1462-1470.
14. Nakajima M, Manabe T, Yagi S. Appearance of mesothelioma cells in sputum. A case report. *Acta Cytol*. 1992;36:731-736.
15. Wu H, Tino G, Gannon FH, et al. Lepidic intrapulmonary growth of malignant mesothelioma presenting as recurrent hydropneumothorax. *Hum Pathol*. 1996;27:989-992.