

## 骨肉腫に分化した悪性胸膜中皮腫の1例

濱井宏介<sup>1</sup>・江川博彌<sup>1,2</sup>・坂口 文<sup>1</sup>・金子真弓<sup>2</sup>

**要旨** — **背景**. 悪性胸膜中皮腫は組織学的に上皮型, 肉腫型, 二相型に分類されるが, この中には骨への分化を示す症例が稀に報告されている. **症例**. 78歳女性. 背部痛, 呼吸困難で発症した. 胸部CT, 胸水細胞診にて悪性胸膜中皮腫と診断した. 入院時の骨シンチグラムで腫瘍に一致したRIの取り込みがあった. 全身状態を考慮し対症療法を行ったが, 入院後約2ヶ月で死亡した. 剖検により骨肉腫への分化を伴った肉腫型の悪性胸膜中皮腫と診断した. 本邦では, 骨への分化を示した悪性胸膜中皮腫の報告は今までに6例あるが, 骨肉腫への分化を認めた症例はきわめて少ない. その分化の機序としては中皮細胞の多分化能とする説が有力である. 本例ではアスベスト曝露は明らかでなかった. **結論**. 骨肉腫に分化した悪性胸膜中皮腫の1剖検例を報告した. (肺癌. 2007;47:897-902)

**索引用語** — 悪性胸膜中皮腫, 骨シンチグラム, 骨肉腫

## A Case of Malignant Pleural Mesothelioma with Differentiation to Osteosarcoma

Kousuke Hamai<sup>1</sup>; Hiromi Egawa<sup>1,2</sup>; Aya Sakaguchi<sup>1</sup>; Mayumi Kaneko<sup>2</sup>

**ABSTRACT** — **Background**. Malignant pleural mesothelioma is classified into epithelioid type, sarcomatoid type and biphasic type histologically, and a case showing differentiation to bone is rare. **Case**. A 78-year-old woman presented with back pain and dyspnea. We diagnosed her condition as malignant pleural mesothelioma based on the findings of chest CT and cytology of pleural effusion. Bone scintigram on admission showed accumulation of RI as a site, corresponding to that of the tumor. We provided a symptomatic treatment in consideration of systemic state of the patient, but she died about 2 months later. At autopsy we established a diagnosis of malignant pleural mesothelioma of the sarcomatoid type accompanied by differentiation to osteosarcoma. Only 6 cases of malignant pleural mesothelioma with differentiation to bone tissue have been reported in Japan, but there are extremely few cases of differentiation to osteosarcoma. This case may suggest the multipotentiality of mesothelial cell as the mechanism of differentiation to osteosarcoma. The possibility of asbestos exposure was not clear in this case. **Conclusion**. We reported one autopsy case of malignant pleural mesothelioma with differentiated to osteosarcoma. (JLCC. 2007;47:897-902)

**KEY WORDS** — Malignant pleural mesothelioma, Bone scintigram, Osteosarcoma

### はじめに

近年, 本邦において悪性胸膜中皮腫症例の増加が注目され, アスベスト曝露と関連して社会問題化している.<sup>1</sup> 臨床上, 本症は早期診断が困難で, 多くの場合診断時には既に手術不能となるほど進行した状態となっていて,

一般的に予後はきわめて不良とされている. また本症は組織学的には, 基本的に上皮型, 肉腫型および両者の混在する二相型に分類されているが, 稀にこれら基本組織型に種々の分化を伴う症例の存在が知られている.<sup>2,3</sup>

今回, 我々は剖検により肉腫型を基本組織型とし, 骨肉腫への分化が明瞭であった悪性胸膜中皮腫の1例を経

広島市立安佐市民病院 <sup>1</sup>内科, <sup>2</sup>病理部.

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology, Hiroshima City Asa Hospital, Japan.

Received March 29, 2007; accepted October 19, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

< Hematology >		< Biochemistry >		< Blood gas analysis >		< Pleural effusion >	
WBC	5480/μl	T-Bil	0.6 mg/dl	pH	7.412	WBC	850/μl
Ne	76%	AST	25 IU/l	pCO <sub>2</sub>	37.8 mmHg	RBC	17 × 10 <sup>4</sup> /μl
Ly	17.5%	ALT	10 IU/l	pO <sub>2</sub>	86.1 mmHg	Hb	0.6 g/dl
RBC	396 × 10 <sup>4</sup> /μl	LDH	152 IU/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23.5 mmol/l	Ht	1.6%
Hb	11.6 g/dl	ALP	239 IU/l	BE	-0.8 mmol/l	TP	4.7 g/dl
Ht	36%	γGTP	35 IU/l	< Tumor marker >		LDH	354 IU/l
Plt	29.9 × 10 <sup>4</sup> /μl	TP	6.8 g/dl	CEA	1.1 ng/ml	TC	93 mg/dl
< Serology >		BUN	10 mg/dl	CYFRA	1.2 ng/ml	AMY	20 IU/l
CRP	5.6 mg/dl	Cre	1.2 mg/dl	ProGRP	19 pg/ml	Suger	72 mg/dl
		Na	137 mEq/l	Hyaluronic acid	560 ng/ml	Hyaluronic acid	102 ng/ml
		K	3.7 mEq/l			Cytology	class IV
		Cl	99 mEq/l				



**Figure 1.** Chest roentgenogram after drainage showing the thickness of the pleura on the right side of the chest.



**Figure 2.** Chest CT on admission showing a large tumor in the lower portion of the right side of the chest and diffuse thickness of the pleura on the right side of the chest.

験したので報告する。

### 症 例

患者：78歳，女性。

主訴：右背部痛，呼吸困難。

既往歴：小学生時に結核性胸膜炎，20歳頃に胃潰瘍の手術を受けた。50歳頃より高血圧症の治療中。

生活歴：職業に特記事項なし，喫煙歴は2年間，1日に4～5本（40年前に禁煙）。

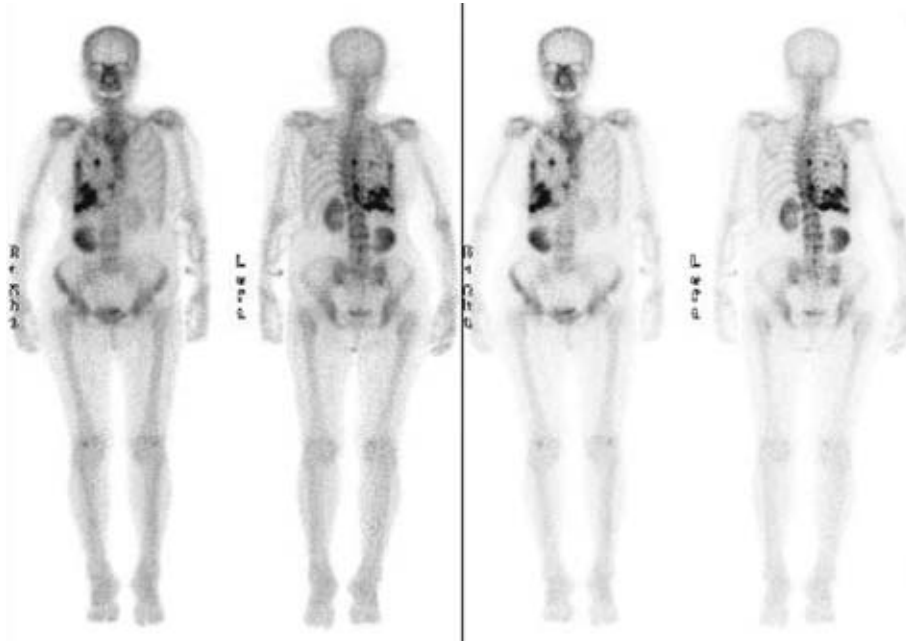
現病歴：2005年7月下旬より右背部痛が出現し，さら

に労作時呼吸困難も認めるようになったため近医を受診した。同医院にて胸部X線検査上異常影を指摘され，9月上旬に当院へ紹介入院となった。

入院時身体所見：身長148cm，体重45kg，体温35.7℃，血圧116/68mmHg，脈拍102/分・整，頸静脈怒張は認めず，右胸部で呼吸音を聴取しなかった。また胸壁に腫瘤を触知しなかった。腹部には異常所見を認めなかった。

入院時検査所見：血清ヒアルロン酸が560ng/mlと高値であるが，CEA，CYFRA，ProGRPの腫瘍マーカー値は正常範囲内であった。また胸水中のヒアルロン酸は102ng/mlであった（Table 1）。

入院時胸部X線写真：右胸水貯留を認め，ドレナージ



**Figure 3.** Bone scintigraphy on admission showing abnormal accumulation corresponding to the tumor site.



**Figure 4.** Gross appearance of the right lung. The tumor completely encases the right lung invading the diaphragm and lung parenchyma, forming a large necrotic nodule in lower right side of the thorax.

後の X 線写真では右胸膜のびまん性肥厚が明瞭であった (Figure 1).

入院時胸部 CT：右肺では、葉間部を含めたびまん性胸膜肥厚と、肺底部では腫瘤形成像を認めた。同腫瘤は内部濃度不均一で、一部に石灰化を伴っていた (Figure 2).

骨シンチグラム：肺底部の腫瘤および肥厚した胸膜に一致する RI の異常集積像を認めた (Figure 3).

気管支鏡検査：可視範囲に異常所見はなかった。

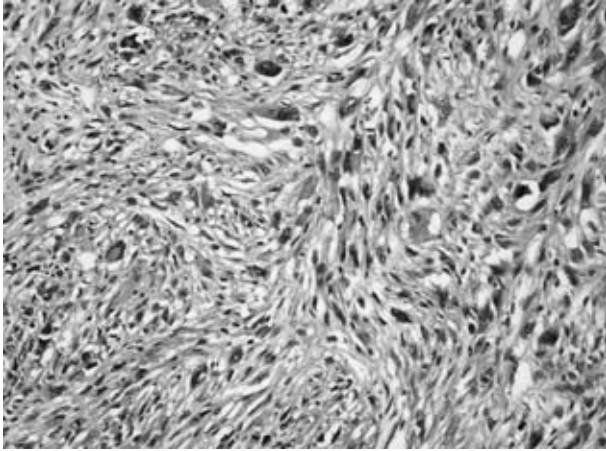
入院後経過：入院翌日に右胸腔ドレナージを施行した。胸水細胞診で異型中皮細胞を認め、上記画像所見と併せて悪性胸膜中皮腫と診断した。

年齢や全身状態から化学療法は行わず、OK-432を用いて胸膜癒着術を施行した。外来にて緩和治療を行う方針とし、10月中旬に退院した。しかしその5日後に直腸潰瘍からの出血のため緊急入院した。潰瘍は軽快したが、その経過中に突然呼吸不全状態となり、入院27日後に死亡した。

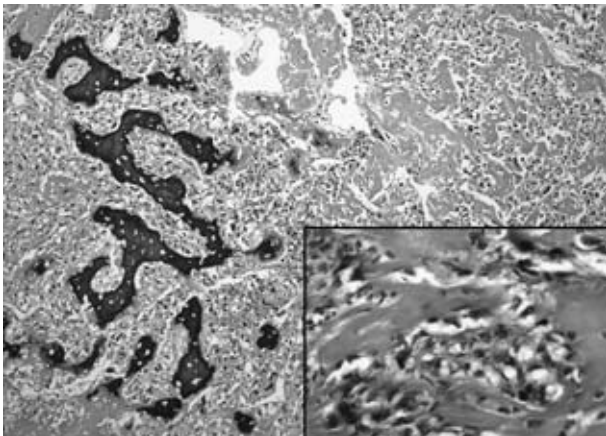
剖検肉眼所見：右肺は全周性に胸膜肥厚が明瞭で、胸壁との腫瘍性癒着と隣接臓器への広範な直接浸潤像があった。また、それと連続して、肺底部では胸膜肥厚に連続し内部に壊死を伴う境界明瞭な約8cm大の腫瘤形成像を認めた (Figure 4)。なお腫瘍の肋骨への浸潤はなかった。

腫瘍は全体に弾性硬であったが、骨シンチグラムの集積に一致すると思われる部位ではきわめて硬度を増していた。断面での検索では胸膜直下を除き、肺実質内には腫瘍性病巣は明らかでなかった。肺門部リンパ節、縦隔リンパ節の腫大はなく、遠隔転移もなかった。以上のごとく、肉眼的には定型的な悪性胸膜中皮腫の像であった。なお胸膜プラークは認めなかった。

病理組織所見：いずれの部位においても、腫瘍組織は異型性の強い紡錘型細胞の密な増殖像より成り、多数の組織標本を作製し検索したが上皮性成分は見出せず、肉腫型の悪性胸膜中皮腫と診断された (Figure 5)。本腫瘍

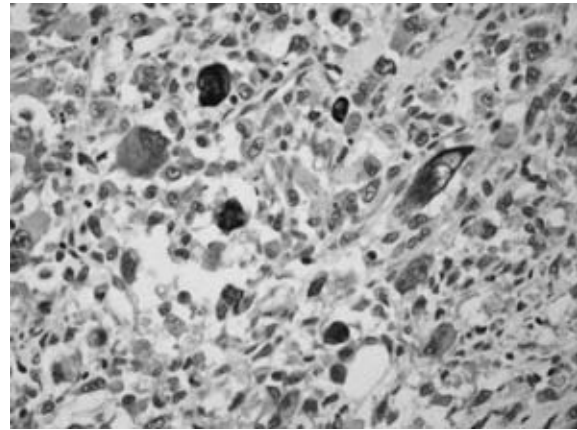


**Figure 5.** High-power microscopy shows closely packed atypical pleomorphic spindle cells bearing high-grade nuclei, mixed with occasional multi-nucleated or giant cells. These findings are consistent with sarcomatous malignant mesothelioma.

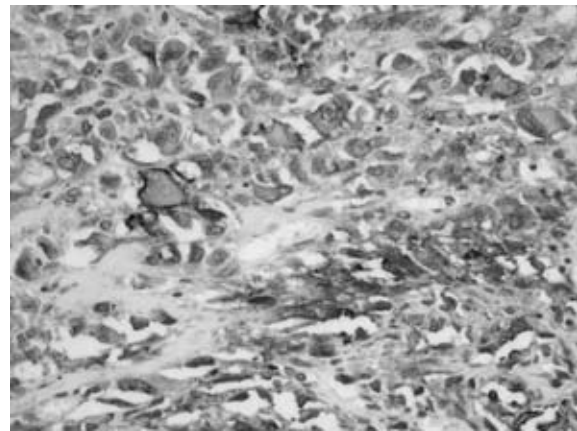


**Figure 6.** Low-power view of the tumor with osteosarcomatous foci shows irregularly shaped osteoid with multifocal calcification. High-power view demonstrates sarcomatous cells directly forming osteoid (inset), which is consistent with osteosarcoma.

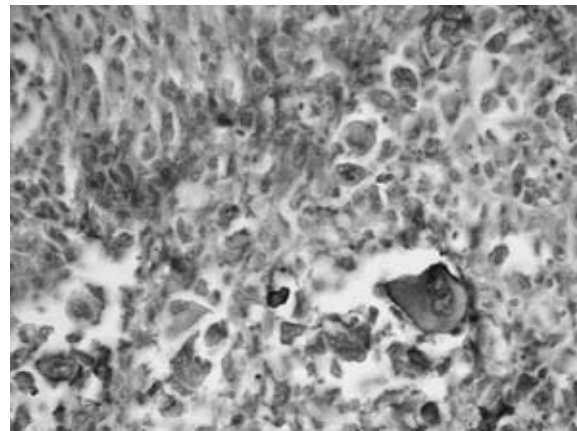
では、特徴的な組織所見として、その一部において腫瘍細胞が異型性の強い骨細胞への分化、さらには類骨形成像を示しており、腫瘍の全体にわたってかかる像が散在性に存在していた (Figure 6)。免疫染色では、これらの腫瘍細胞でカルレチニンは、作製した40ブロックのうち8ブロックを使って検索したが陰性であり、AE1/AE3は陰性であったが、CAM5.2が一部で軽度陽性であった (Figure 7A)。またD2-40 (Figure 7B) およびトロンボモデュリン (Figure 7C) が一部で弱陽性であり、CEAは陰性であった。以上の肉眼ならびに組織所見より、本例は腫瘍細胞の一部が骨肉腫に分化した肉腫型の悪性胸膜中



A



B



C

**Figure 7.** A. Tumor cells are positive for CAM5.2 immunohistochemically. B. Tumor cells are partially and weakly positive for D2-40 immunohistochemically. C. Tumor cells are partially and weakly positive for thrombomodulin immunohistochemically.

皮腫と診断した。なお組織学的に詳細に検索したが腫瘍内ならびに肺内にアスベスト小体は見られなかった。

## 考 察

わが国における中皮腫による死亡者数は、厚生労働省の人口動態調査によれば、近年増加傾向を示しており、



**Table 2.** Reported Cases in Japan of Malignant Pleural Mesothelioma with Osseous Formation

Case	Report	Author	Age	Sex	Symptom	Asbestos	Histological type	Therapy	Outcome
1	1983	Kourogi <sup>10</sup>	73	M	cough, dyspnea	(-)	biphasic	intrapleural(ADR)	died(3 Y)
2	1992	Yoshii <sup>11</sup>	85	M	hemoptysis	(-)	biphasic	intrapleural(ADR + CDDP)	died(2 Mo)
3	1994	Tanaka <sup>12</sup>	71	F	cough	(-)	biphasic	surgery	alive(8 Mo)
4	1995	Tsukada <sup>13</sup>	70	M	none	(-)	biphasic	surgery	alive
5	1998	Okamoto <sup>14</sup>	63	M	chest pain, dyspnea	(+)	sarcomatoid	chemotherapy	died(11 Mo)
6	2001	Narita <sup>15</sup>	72	M	cough, dyspnea	(-)	sarcomatoid	surgery	died(1 Y)
7	2006	Present case	78	F	back pain, dyspnea	(-)	sarcomatoid	none	died(4 Mo)

その発症要因である石綿の使用量と、発症までの長い潜伏期間を考慮すると、今後さらに増加することが懸念されている。<sup>14</sup> また疫学的には本症のごとく女性例の多くではアスベストへの曝露が明らかでない場合が多い。したがって中皮腫症例においては、より詳細な生活歴の聴取が必要と思われる。<sup>1</sup>

一部に骨肉腫への分化を示す腫瘍である点から、本症例は肺原発の癌肉腫、<sup>35</sup> さらには骨肉腫との鑑別が必要となった。前者に関しては腫瘍の全断面を組織標本にして詳細に腫瘍組織を観察したが、組織学的には肺実質内に腫瘍組織はごくわずかで、肺外からの連続伸展の像と考えられた。しかも腫瘍のいずれの部位においても上皮成分が認められず否定された。後者に関しては骨肉腫の転移と考えても、原発とすべき病巣が肉眼的にも、また骨シンチグラムでも認められなかった。また本腫瘍と肋骨との関連は剖検時認められなかった。きわめて稀であるが、骨外性骨肉腫として縦隔発症例<sup>6,7</sup> や肺原発症例<sup>8</sup> の報告があるが、それらの腫瘍における原発巣の形態ならびに進展転移形式は本症と全く異なっていた。

悪性胸膜中皮腫は組織学的には上皮型、肉腫型、その両者の混在する二相型の3種類に分類されるが、肉腫型の中には稀に骨、軟骨、横紋筋などへの分化を伴う特殊な亜型が報告されている。<sup>2,3</sup>

胸膜中皮腫に骨・軟骨形成を伴う症例は非常に稀で、欧米では1979年にGoldstein<sup>9</sup>が2例を報告したのをはじめ、1987年にYousemら<sup>5</sup>が10例の集計を報告している。

本邦では図表(Table 2)のごとく1983年に興梠<sup>10</sup>が1剖検例を報告したのをはじめとして、著者らが収集した限り、6例の報告例がある。<sup>11-15</sup> 本症例を含め本邦報告例を検討すると、7例中4例が二相型、3例が肉腫型であった。しかし本例のごとく明瞭な骨肉腫への分化を認めた報告はきわめて少なく、<sup>12</sup> 塚田ら、<sup>13</sup> 成田ら<sup>15</sup>の報告では骨組織に異型性は見られていない。また、臨床的には骨シンチグラムが実施された症例は自験例を含み3例があり、いずれも腫瘍部に一致した集積が認められている。<sup>13,14</sup> 1例を除き切除材料または剖検で確定診断が

成されている。本例では剖検時の肉眼ならびに組織所見より診断したが、針生検などの小組織片からの検索では本症の確定は困難と考えた。<sup>3,13,14</sup>

中皮腫の骨形成の機序としてGoldstein<sup>9</sup>は1)中皮細胞が多分化能をもっており、上皮成分や結合組織成分に分化する、2)中皮腫から産生された物質が骨・軟骨形成を促進する、3)2種類の腫瘍が存在する、4)結核などの感染症が存在する、5)アスベストプラークの石灰化、などを述べているが、本邦の症例でもそのほとんどが1)を支持している。<sup>5,11,13,14</sup> 本例でも紡錘型の異型細胞が異型骨細胞に分化していく様相が認められ、中皮細胞の多分化能を示していると考えた。

なお、本症例では詳細に職歴や生活歴を聴取したがアスベストとの関連は明らかでなかった。剖検時に胸膜プラークは見られず、組織学的にも肺内ならびに腫瘍内にアスベスト小体は認められなかった。

## 結 語

骨肉腫への分化を伴った悪性胸膜中皮腫の1例を経験した。臨床的にはCTならびに骨シンチグラムの所見が本症診断に重要と考えるが、確定は剖検にて成された。本症例では、アスベスト曝露との関連は明らかでなかった。

謝辞：本症例の病理学的検索に際しては広島大学大学院医歯薬総合研究科病理学教室の武島幸男准教授、井内康輝教授のご指導をいただきました。ここに深謝いたします。

本論文の要旨は、第47回日本肺癌学会総会(京都市)において発表した。

## REFERENCES

1. 中野孝司. 胸膜中皮腫の疫学. 呼吸器科. 2006;9:167-173.
2. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thy-mus and Heart. World Organization Classification of Tumours.* IARC Press; 2004:128-136.

3. 武島幸男, 櫛谷 桂, Amatya VJ, 井内康輝. 胸膜中皮腫の病理. *Mebio*. 2006;23:42-51.
4. 森永謙二. 石綿関連疾患. 財団法人産業医学振興財団, 編集. 産業保健ハンドブック. 石綿関連疾患—予防・診断・労災補償. 改訂版. 2005:60-66.
5. Yousem SA, Hochholzer L. Malignant mesotheliomas with osseous and cartilaginous differentiation. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111:62-66.
6. 蜂須賀久喜, 山崎哲男, 野村良彦, 小沢尚男子, 堀江孝至, 岡安大仁. 縦隔に発生した骨外性骨肉腫の1例. *日胸疾会誌*. 1987;25:1380-1385.
7. 松毛真一, 細川誉至雄, 佐藤一人, 村上洋平, 佐々木豊. 縦隔に発生した骨外性骨肉腫の1手術例. *癌の臨床*. 2002;48:531-534.
8. Chapman AD, Pritchard SC, Yap WW, Rooney PH, Cockburn JS, Hutcheon AW, et al. Primary pulmonary osteosarcoma: case report and molecular analysis. *Cancer*. 2001;91:779-784.
9. Goldstein B. Two malignant pleural mesotheliomas with unusual histological features. *Thorax*. 1979;34:375-379.
10. 興梠 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*. 1983;72:240.
11. 吉井千春, 今井純生, 干野英明, 菅谷文子, 水谷保幸, 岩城宏之, 他. 骨および軟骨形成を認めた悪性胸膜中皮腫の1例. *日胸疾会誌*. 1992;30:338-342.
12. 田中壽一, 田中靖士, 東条 尚, 一宮昭彦, 池田正人, 多田弘人, 他. 骨・軟骨形成を伴った悪性胸膜中皮腫の1例. *日呼外会誌*. 1994;8:196-201.
13. 塚田久嗣, 宮元秀昭, 原田龍一, 浜田哲郎, 坂尾幸則, 羽田圓城. 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*. 1995;9:830-836.
14. 岡本隆司, 横田総一郎, 新川邦浩, 木村裕美, 西野和美, 伊藤正己, 他. 骨, 軟骨及び横紋筋への分化を伴った悪性胸膜中皮腫の1例. *日呼吸会誌*. 1998;36:696-701.
15. 成田久仁夫, 岩波 洋, 日吉晴久, 坪井栄孝, 岡村明治. 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. *肺癌*. 2001;41:661-666.