

孤立性腫瘍陰影を呈した悪性胸膜中皮腫の1例

益田 武¹・中野喜久雄¹・大森謙一²・
須崎剛行³・竹内幸康⁴・谷山清己⁵

要旨—— **背景**。孤立性腫瘍陰影を呈した悪性胸膜中皮腫の症例は稀である。**症例**。73歳、男性。咳嗽、労作時呼吸困難を呈し、画像所見で右胸水貯留、右横隔膜上に腫瘤をみとめた。確定診断のため胸腔鏡検査を施行した。検査所見では横隔膜上に腫瘤をみとめ、壁側胸膜に白色の小結節が散在していた。生検により二相性悪性中皮腫、pT2N0M0、Stage IIと診断された。CDDP、Pemetrexedによる化学療法を5コース施行し、PRとなった。胸水コントロールが不良であり、胸腔鏡下腫瘍横隔膜合併切除術、ピシバニール[®]の胸腔内投与による胸膜癒着術を施行した。その後胸水の増加はなく8ヶ月無症状で経過しているが、播種病変が増大したため、Gemcitabineによる化学療法を追加した。小結節病変に比べ、孤立性腫瘍のより強い増殖能がCD34抗体、D2-40抗体、Ki-67抗体による免疫染色により示された。**結論**。免疫染色の結果、小結節病変と比較して、孤立性腫瘍は血管新生が強く、増殖能が亢進していることが証明された。腫瘍は増殖した肉腫成分により形成されていた。(肺癌。2008;48:825-831)

索引用語—— 限局性悪性胸膜中皮腫、胸腔鏡検査、免疫組織化学染色

A Case of Malignant Pleural Mesothelioma Appearing as a Solitary Mass

Takeshi Masuda¹; Kikuo Nakano¹; Kenichi Omori²;
Yoshiyuki Suzaki³; Yukiyasu Takeuchi⁴; Kiyomi Taniyama⁵

ABSTRACT—— **Background**. A malignant pleural mesothelioma showing a solitary mass on chest X-ray is rare. **Case**. A 73-year-old man was admitted complaining of cough and exertional dyspnea. Chest X-ray examination revealed a mass on the diaphragm in the right lung field and pleural effusion. Thoracoscopy revealed the mass to be located on the diaphragm and many small white nodules diffusely distributed on the parietal pleura. A thoracoscopic biopsy of the small nodules yielded a diagnosis of biphasic malignant mesothelioma (pT2N0M0 stage II). After 5 courses of chemotherapy (cisplatin + pemetrexed), partial tumor response was achieved. However, the pleural effusion continued to increase. The mass and part of the diaphragm were resected and pleurolysis was performed. The pleurodesis was added by intrapleural administration of Picibanil[®]. He has survived for 8 months, with neither pleural effusion and nor clinical symptom, while receiving an additional chemotherapy (gemcitabine). Analysis of CD34, D2-40 or Ki-67 revealed more proliferative activity in the mass than the diffuse pleural small nodules. **Conclusion**. Immunohistochemical analysis revealed that the mass on the diaphragm had elevated angiogenesis activity and more proliferation than the

独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター¹呼吸器科、²呼吸器外科；³大阪大学病院医学系研究科外科学講座呼吸器外科学；⁴独立行政法人国立病院機構刀根山病院呼吸器外科；⁵独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター臨床研究部。

別刷請求先：益田 武，独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター呼吸器科，〒737-0023 広島県呉市青山町3番1号 (e-mail: mtshike1018@hotmail.co.jp)。

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Kure Medical Center, Chugoku Cancer Center, Japan; ³Department of General Thoracic

Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan; ⁴Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Toneyama Hospital, Japan; ⁵Institute of Clinical Research, National Hospital Organization Kure Medical Center, Chugoku Cancer Center, Japan.

Reprints: Takeshi Masuda, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kure Medical Center, Chugoku Cancer Center, 3-1 Aoyama-chou, Kure-shi, Hiroshima 737-0023, Japan (e-mail: mtshike1018@hotmail.co.jp).

Received April 25, 2008; accepted September 11, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

diffuse pleural small nodules. The solitary mass mostly consisted of sarcomatoid cells. (*JJLC*. 2008;48:825-831)

KEY WORDS — Localized malignant pleural mesothelioma, Thoracoscopy, Immunohistochemical staining

はじめに

悪性胸膜中皮腫の発症初期は壁側胸膜に小結節が生じ、これらが周囲に播種性に広がり、胸膜肥厚を呈する場合が多い。その中で孤立性に腫瘤を呈する悪性胸膜中皮腫の症例は稀である。今回、胸部X線検査で孤立性の腫瘤影を呈し、胸腔鏡検査により確定診断がなされた1例を経験したので、文献的考察を含め報告する。

症 例

患者：73歳，男性。

主訴：咳嗽，労作時呼吸困難。

既往歴：20歳代に肺結核，60歳より高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

職業歴：ビル解体現場巡視。

嗜好：タバコ40本×40年。

現病歴：2006年12月頃から咳嗽，労作時呼吸困難を呈し，精査のため近医に入院した。胸部X線検査で，右下肺野の横隔膜に接した大きな腫瘤影と中等量の右胸水をもとめた。腫瘤の境界は明瞭で，内部は均一，胸膜陥入をもとめなかった。近医の胸水細胞診にて腺癌細胞をもとめ，原発性肺癌と診断された。セカンドオピニオン目的にて当院を受診，精査加療目的にて2007年1月中旬に入院した。

入院時現症状：身長159cm，体重59kg，血圧138/80

mmHg，脈拍64/分，整，体温36.7℃，眼球結膜，貧血，黄疸なし，表在リンパ節触知せず，胸部聴診上は右下肺前後胸壁で呼吸音が減弱し，胸膜摩擦音は聴取しなかった。心音正常，腹部異常所見みとめず，神経学的所見に異常所見をもとめなかった。

入院時検査所見(Table 1)：血液一般生化学検査では，軽度の好中球増多と，CRPの上昇，CYFRAの高値をみとめた。胸水滲出性であり，細胞診で上皮型悪性中皮腫

Table 1. Laboratory Data on Admission

<Hematology>		<Biochemistry>	
RBC	443×10 ⁴ /μl	T.P	5.7 g/dl
Hb	14.0 g/dl	Alb	3.0 g/dl
Hct	41.2%	GOT	12 IU/l
Plt	30.7×10 ⁴ /μl	GPT	8 IU/l
WBC	5500/μl	LDH	128 IU/l
Neu	75.20%	Na	142 mEq/l
Ly	14.10%	K	4.2 mEq/l
Eo	4.00%	Cl	104 mEq/l
Mo	6.20%	CRP	1.26 mg/dl
Ba	0.50%	BUN	9 mg/dl
		Cr	0.8 mg/dl
<Pleural Effusion>			
T.P	3.8 g/dl	<Tumor Markers>	
Alb	1.8 g/dl	CEA	0.7 ng/ml
LDH	446 IU/l	CYFRA	8.9 ng/ml
Cytology epithelial malignant mesothelioma			

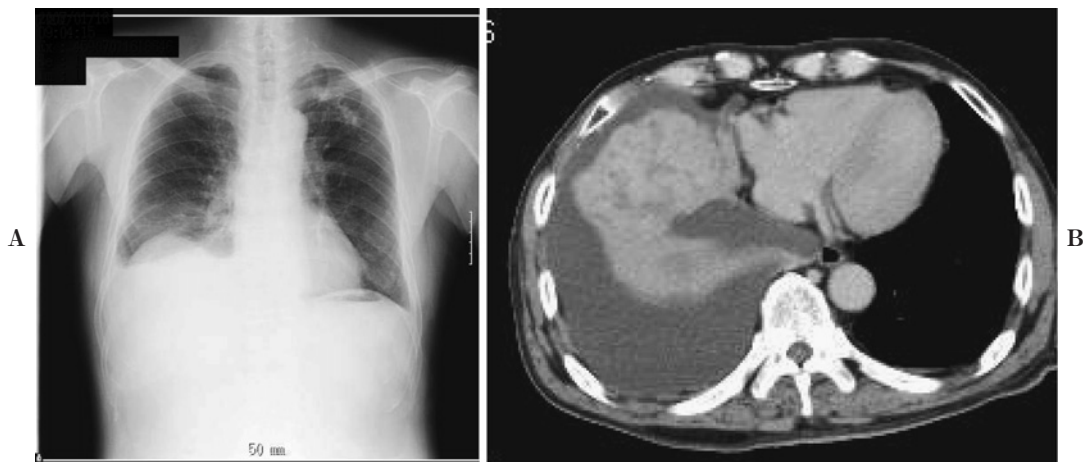


Figure 1. (A) Chest X-ray film on admission showing a mass and pleural effusion in the right lower lung field, (B) enhanced chest CT scan on admission showing a heterogeneously enhanced large mass on the diaphragm.

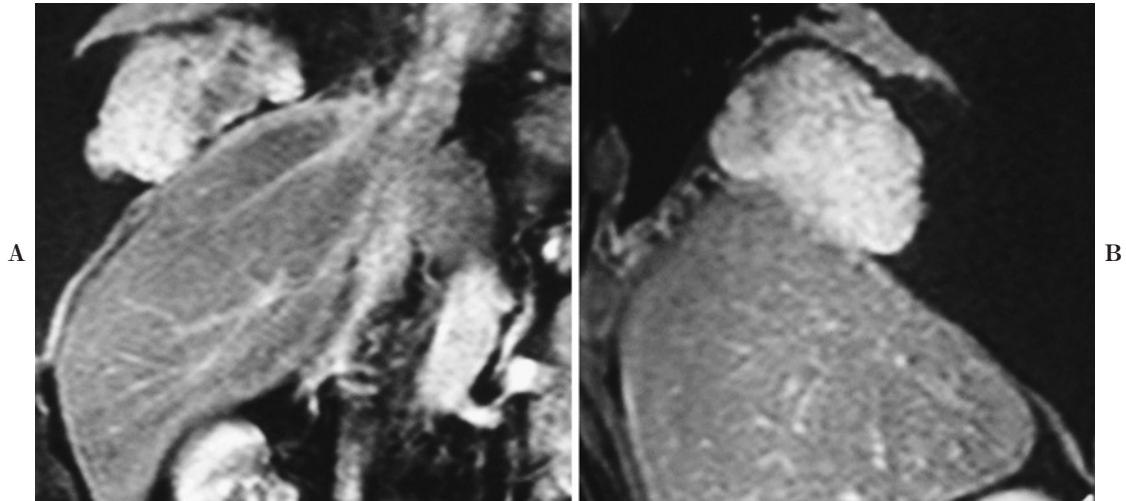


Figure 2. T2-weighted MR image on admission, (A) coronal image, (B) sagittal image showing a large mass extensively attached to the diaphragm and the lung.

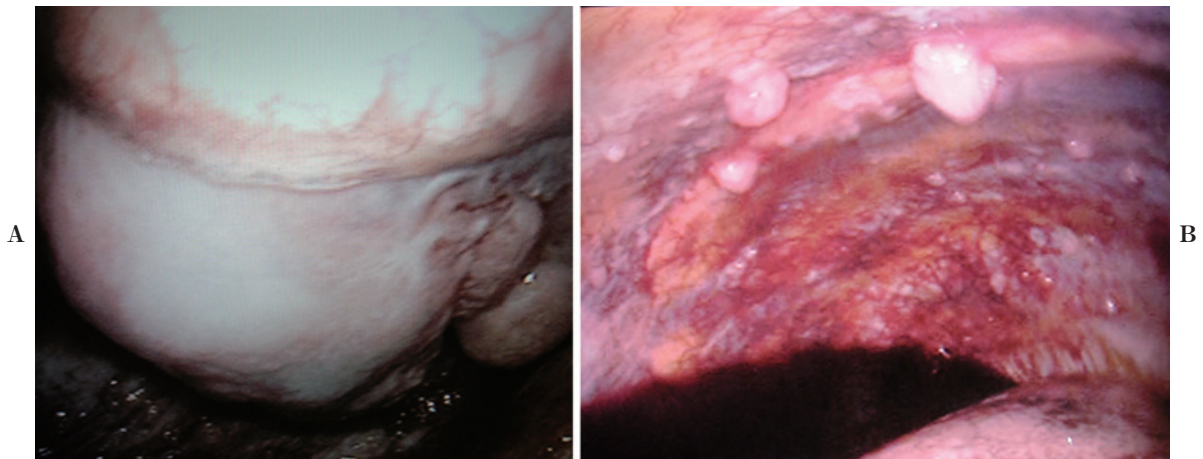


Figure 3. Video assisted thoracoscopy showing (A) a large white tumor attached to the lung and diaphragm and (B) multiple nodules on the parietal pleura.

の細胞をみとめた。

胸部 X 線所見 (Figure 1A)：右横隔膜上に約 9 cm の腫瘍と胸水貯留をみとめた。胸水貯留により、Extrapleural sign を確認できず、腫瘍が肺内、肺外に位置するかの判定は困難であった。

胸部造影 CT (Figure 1B)：X 線と同様に右胸水と右横隔膜上に不均一に造影される約 9 cm の腫瘍をみとめた。

胸部 MRI (Figure 2)：T2 強調像、冠状断、矢状断にて横隔膜面に広く接する高信号の腫瘍をみとめた。

入院後経過：前医では原発性肺癌の診断であったが、画像所見からは孤立性線維性腫瘍、悪性胸膜中皮腫などの鑑別が必要であり、追加で胸腔鏡検査を施行した。胸

腔鏡所見では横隔膜と肺実質に接して表面平滑な白色の腫瘍をみとめた (Figure 3A)。それとは別に壁側胸膜に白色の結節が散在していた (Figure 3B)。その結節を生検した。病理組織所見はシート状に浸潤する類上皮型で、大型の異型核と豊富な好酸性胞体をもつ腫瘍細胞と、間質の紡錘形細胞をみとめた (Figure 4)。免疫組織化学染色ではカルレチニン、サイトケラチンが陽性であり (Figure 5)、HBME1、ビメンチン、EMA も陽性を示した。また CEA、BerEP4 は陰性であった。以上より二相性悪性中皮腫と診断し、臨床病期は pT2N0M0 で Stage II であった。73 歳という年齢から根治的手術は困難と判断し、2007 年 2 月から Cisplatin、Pemetrexed による化学療法を 5 コース施行し、PR となった。しかしこの時点で

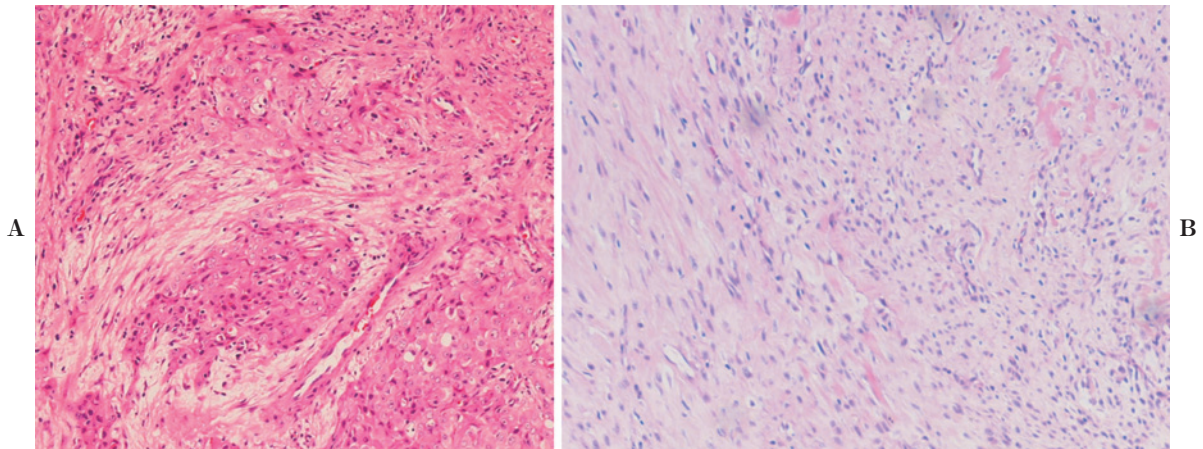


Figure 4. (A) Low-magnification photograph of a small nodule on the pleura. The tumor is composed of spindle cells and polygonal cells. The polygonal cells have enlarged pleomorphic nuclei, and eosinophilic cytoplasm, and are arranged in broad sheets with a focal tubuloglandular growth pattern. (B) The resected solitary tumor is composed mostly of the plump spindled-shaped cells with bundles of collagen fibers, and a small necrotic lesion.

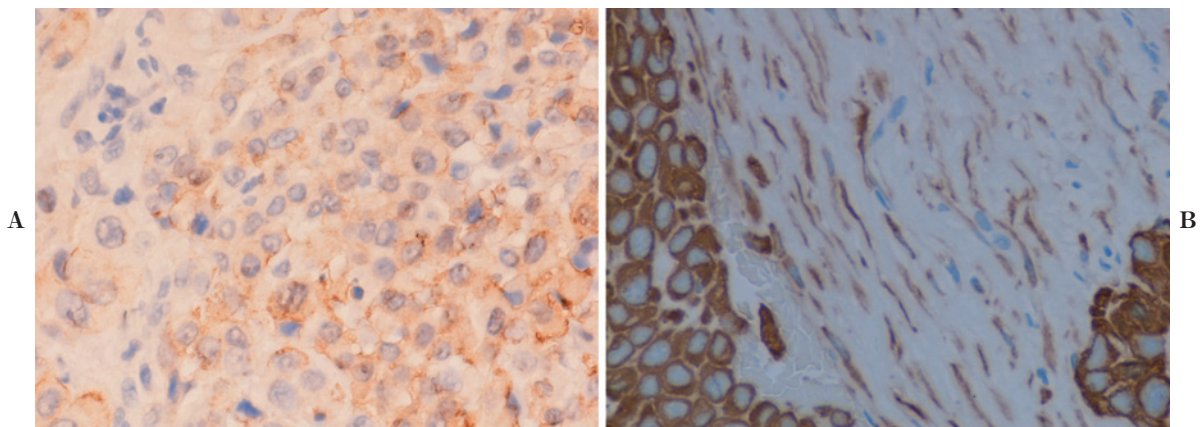


Figure 5. Immunohistochemical feature of the tumor. (A) Calretinin is positive in areas with polygonal cells. (B) Cytokeratin is positive in areas with spindle cells.

も胸水コントロールが不良であったため、2007年6月に胸水コントロールを目的に胸腔鏡下腫瘍横隔膜合併切除術と胸膜剥皮術を行った。さらに術後に一度、ピシバニール®10 KEを生理食塩液100 mlで希釈し胸腔内へ注入し、胸膜癒着術を施行した。切除した孤立性腫瘍(Figure 6)の病理所見では小結節病変と同様に大型の異型核をもつ類上皮型細胞と紡錘形細胞をみとめた。しかし、小結節病変とは異なり、類上皮細胞の一部は化学療法による影響で壊死を起し、紡錘形細胞は多形で異型性が強く、豊富であり、細胞成分以外に間質が増生している部分のみとめた。二相性ではあるも肉腫成分が大部分を占めていた。核分裂像は、小結節病変の類上皮型細胞で20視野中14個、紡錘形細胞では20視野中0個であったの対

し、孤立性腫瘍では上皮型細胞は壊死をしており、評価不能であったが、紡錘形細胞では20視野中2個の細胞分裂像をみとめた。胸膜癒着術後8ヶ月経過し、壁側胸膜に散在した病変が増大し、Gemcitabineによる化学療法を追加で施行したが、胸水の増加はなく無症状で経過している。

胸膜の散在性小結節病変と孤立性腫瘍とで肉眼上かなり様相が異なるので、根底に生物学的な差異があるか否かが問題と考えられた。そこで、以下のように脈管分布や細胞マーカーなど病理学的生物学的検討を行った。血管新生により腫瘍は増殖可能であり、腫瘍内の微小血管数が腫瘍増殖能を表すと言える。さらに孤立性腫瘍と胸膜に散在した小結節病変内の微小血管密度を比較した。

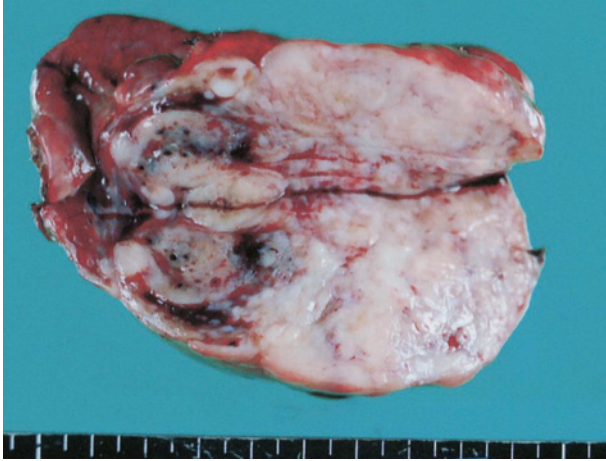


Figure 6. The resected tumor is attached to the diaphragm and the lung. The consistency is elastic and hard. The cut surface is gray-white, and bleeding is observed in parts.

CD34 抗体により脈管内皮細胞, D2-40 抗体によりリンパ管内皮が染色されるので (Figure 7), それらの染色により脈管, リンパ管を客観的に同定し, 脈管数を測定した. 方法は低倍率で最も脈管密度の高い4ヶ所を選択し, 脈管数を調べ, その平均値を算出した. また, 腫瘍増殖能を評価できる Ki-67 抗原抗体により染色を行い (Figure 8), 肉腫成分と上皮成分のそれぞれで最も染色されている場所の500個の細胞中の陽性細胞数を測定し, Ki-67 index を求めた (Table 2). 結果は孤立性腫瘍で小結節病変に比べ, D2-40 抗体陽性リンパ管数, CD34 抗体陽性脈管数がともに高値であった. 肉腫成分の Ki-67 index は孤立性腫瘍で小結節病変より高値であり, 上皮成分の Ki-67 index は小結節病変で孤立性腫瘍より高値であった.

考 察

孤立性腫瘍を呈した悪性胸膜中皮腫は1983年から現在まで免疫組織化学的に確認された43例の報告があ

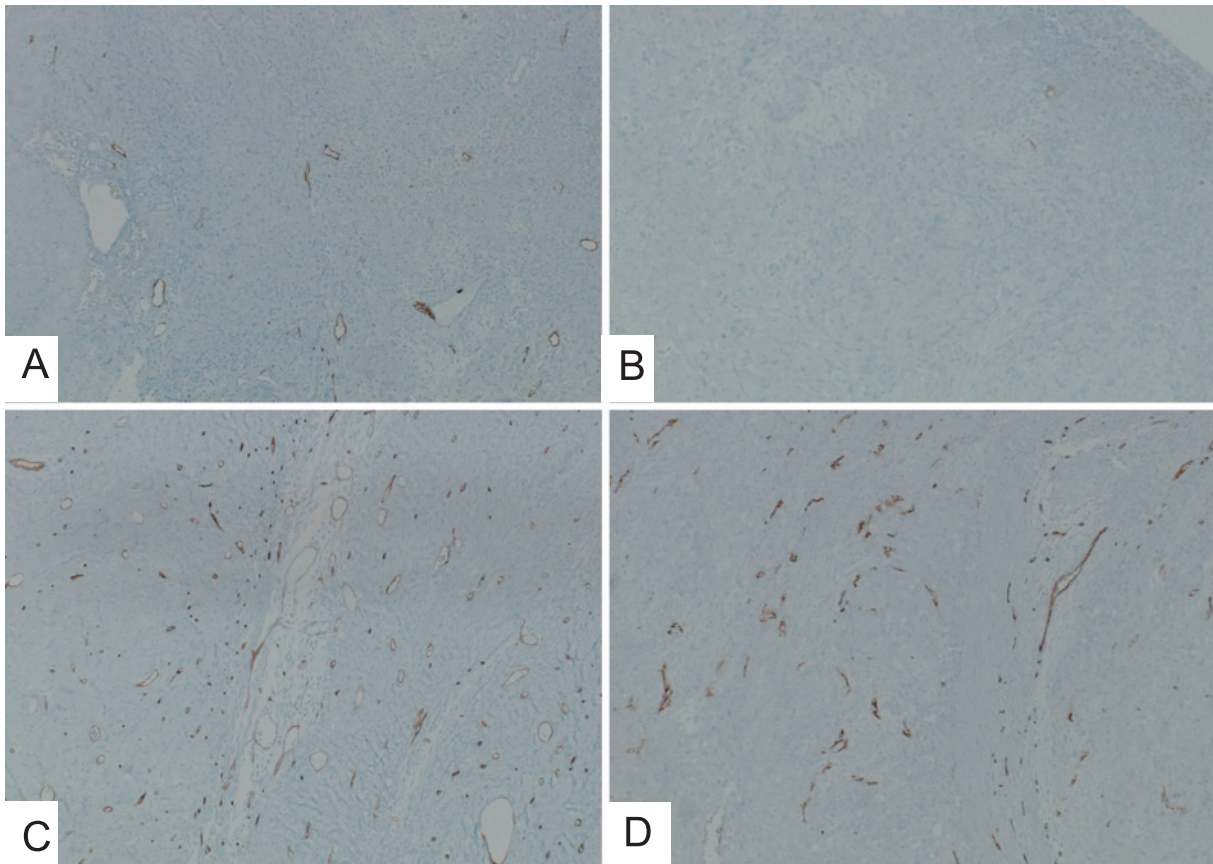


Figure 7. Representative high lymph vessel density on immunohistochemical staining for D2-40 of (A) the solitary tumor and (B) the small nodule on the pleura. Representative high vessel density on immunohistochemical staining for CD34 of (C) the solitary tumor and (D) the small nodule on the pleura.

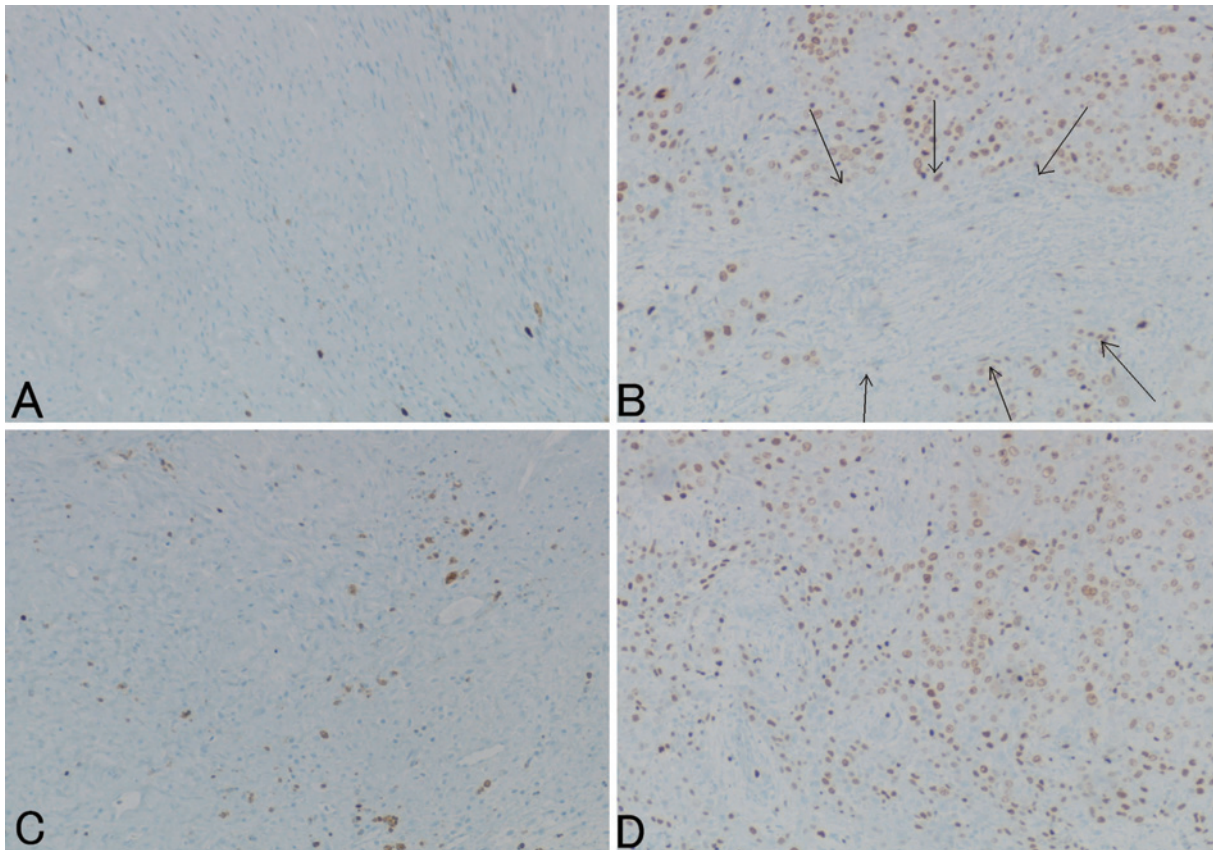


Figure 8. Immunohistochemical staining for Ki-67 antigen of spindle cells in (A) the solitary tumor, (B) the small nodule (arrows), and polygonal cells in (C) the solitary tumor, (D) the small nodule. More spindle cells are positive in the solitary tumor than in the small nodule, and more polygonal cells are positive in the small nodule than in the solitary tumor.

Table 2. Immunohistochemical Staining for D2-40 and CD34 and Ki-67 Index

	D2-40	CD34	Ki-67 index (Sar)	Ki-67 index (Epi)
Solitary tumor	12.3*	70*	7.6%	23.0%
Small nodule	1*	23.5*	3.4%	40.0%

Sar: sarcomatous tumor cells; Epi: epithelial tumor cells.

*: number of vessels.

る.¹⁻¹¹ 1983年以前にも胸膜限局腫瘍の報告が散見されるが、現在用いられている免疫組織化学的手法が確立する以前のものである。Okikeら¹²は60例の孤立性胸膜腫瘍の報告をしているが、免疫組織化学的検討はなされていない。また当時は限局性悪性中皮腫と孤立性線維性腫瘍が区別なく、限局性線維性悪性中皮腫として扱われていた。限局性悪性中皮腫は中皮細胞から発生し、びまん性悪性中皮腫と同様の特徴を有するのに対し、^{2,3} 孤立性線

維性腫瘍は中皮細胞下結合織より発生し、多くは病理学的に良性であり、¹³ 今日では両者は厳密に区別されている。

本症例のように画像検査で孤立性腫瘤影をみとめた場合には、末梢型原発性肺癌、孤立性線維性腫瘍、軟部組織腫瘍、転移性腫瘍などとの鑑別が必要である。そのためには免疫組織化学的染色が必須であり、悪性中皮腫診断率に限れば、胸水細胞診が33~84%、CTガイド下針生検が85%、胸腔鏡下生検が98%以上と、生検での診断率が高いことが知られている。¹⁴ 本症例でも胸水細胞診では、前医で腺癌、当院で上皮型悪性中皮腫と病理医間で判断が異なったが、胸腔鏡下生検で二相性悪性中皮腫の組織診断となった。さらに胸腔鏡検査は胸膜の微小な病変の検出に有用であり、本症例も画像検査では予測されなかった胸膜へのびまん性浸潤が明らかとなった。

限局性悪性胸膜中皮腫の生物学的特徴は明らかとなっていない。過去の報告例を検討すると、病理組織型は上皮型23例、肉腫型6例、二相性14例と、一般的なび漫

性悪性中皮腫と同様の割合であり、また年齢、性差などの背景因子にも特徴はない。

本症例の孤立性腫瘍の生物学的特徴を病理組織学的に検討すると、病理発生的には、小結節病変と孤立性腫瘍の上皮、肉腫成分比、細胞形態は異なるものの、同一成分を有し、同一胸腔内に発生している。このことから孤立性腫瘍が初めに形成され、播種により小結節病変が形成されたと思われ、両者は同一の腫瘍と考えられる。孤立性腫瘍の病理組織所見は小結節病変と異なり、上皮成分が化学療法に反応して減少し、肉腫成分は化学療法に反応せず、多形性、異型性を有し、腫瘍の大部分を占めていた。孤立性腫瘍の上皮成分は化学療法により減少しているが、異常増殖している肉腫成分は化学療法の影響が小さく、孤立性腫瘍の形成はこの肉腫成分によると考えられる。

加えて、本症例では孤立性腫瘍と壁側胸膜に散在した小結節の腫瘍増殖能を免疫組織化学的に評価し、生物学的特徴の検討をさらに行った。CD34抗体による脈管、D2-40抗体によるリンパ管数の測定により、孤立性腫瘍は小結節病変より脈管、リンパ管密度が高く、小結節病変よりも腫瘍増殖能が亢進していることが示された。腫瘍増殖能を評価できるKi-67 index¹⁵による検討では、肉腫成分のKi-67 indexは孤立性腫瘍で小結節病変より高値であり、やはり孤立性腫瘍で増殖能が亢進していることが示された。上皮成分では孤立性腫瘍で小結節病変より低値となった。これは化学療法の影響と考えられた。

本症例で孤立性腫瘍の肉腫成分が異常増殖していたことに反し、Ki-67 indexは肉腫成分より上皮成分で高値であった。これは肉腫成分の増殖が紡錘形細胞の細胞分裂よりも間質の増生が主であったためにKi-67抗原抗体の染色が軽度にとどまったものと考えられる。このことにより細胞周期、DNA合成に依存するCisplatin、Pemetrexedが肉腫成分にほとんど効果をもとめなかったことを説明できると考えられる。

本症例での孤立性腫瘍の形成は上皮、肉腫成分のうち、肉腫成分の増殖が亢進し、間質が増生したことによると考えられる。しかしなぜ肉腫成分だけが増殖し、びまん浸潤ではなく、本症例に特徴的な孤立性腫瘍を呈したかは不明である。これらの機序は今後症例の積み重ねで解明が期待される。

REFERENCES

1. 稲垣卓也, 佐藤之俊, 奥村 栄, 中川 健, 二宮浩範, 石川雄一. 限局性悪性胸膜中皮腫の1切除例. 肺癌. 2008;48:43-50.
2. Ojeda HF, Mech K Jr, Hicken WJ. Localized malignant mesothelioma: a case report. *Am Surg*. 1998;64:881-885.
3. Okamura H, Kamei T, Mitsuno A, Hongo H, Sakuma N, Ishihara T. Localized malignant mesothelioma of pleura. *Pathol Int*. 2001;51:654-660.
4. Crotty TB, Myers JL, Katzenstein AL, Tazelaar HD, Swensen SJ, Churg A. Localized malignant mesothelioma. A clinicopathologic and flow cytometric study. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:357-363.
5. Hirano H, Takeda S, Sawabata Y, Okumura Y, Maeda H, Hanibuchi M, et al. Localized pleural malignant mesothelioma. *Pathol Int*. 2003;53:616-621.
6. Takahashi H, Harada M, Maehara S, Kato H. Localized malignant mesothelioma of the pleura. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;13:262-266.
7. Allen TC, Cagle PT, Churg AM, Colby TV, Gibbs AR, Hammer SP, et al. Localized malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:866-873.
8. Obers VJ, Leiman G, Girdwood RW, Spiro FI. Primary malignant pleural tumors (mesotheliomas) presenting as localized masses. Fine needle aspiration cytologic findings, clinical and radiologic features and review of the literature. *Acta Cytol*. 1988;32:567-575.
9. Gotfried MH, Quan SE, Sobonya RE. Diffuse epithelial pleural mesothelioma presenting as a solitary lung mass. *Chest*. 1983;84:99-101.
10. Umezumi H, Kuwata K, Ebe Y, Yamamoto T, Naito M, Yamato Y, et al. Microcystic variant of localized malignant mesothelioma accompanying an adenomatoid tumor-like lesion. *Pathol Int*. 2002;52:416-422.
11. Gómez-Román JJ, Mons-Lera R, Olmedo IS, Val-Bernal JF. Flow cytometric analysis of a localized malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:1292-1294.
12. Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Localized mesothelioma of the pleura: benign and malignant variants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978;75:363-372.
13. Hanau CA, Miettinen M. Solitary fibrous tumor: histological and immunohistochemical spectrum of benign and malignant variants presenting at different sites. *Hum Pathol*. 1995;26:440-449.
14. 増補改訂版アスベスト関連疾患日常診療ガイド. 独立行政法人労働者健康福祉機構, 編集. 東京: 労働調査会; 2006:35.
15. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983;31:13-20.