

CASE REPORT

広範な肺浸潤を伴った巨大悪性孤立性線維性腫瘍の1例

石田 格¹・大浦裕之¹・半田政志¹・
八重樫弘²・富地信和²・渋谷丈太郎³

A Case of Giant Malignant Solitary Fibrous Tumor with Massive Pulmonary Invasion

Itaru Ishida¹; Hiroyuki Oura¹; Masashi Handa¹;
Hiroshi Yaegashi²; Nobukazu Tomichi²; Jotaro Shibuya³

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Pathology, Iwate Prefectural Central Hospital, Japan; ³Department of Thoracic Surgery, Iwate Prefectural Isawa Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Solitary fibrous tumors (SFT) are uncommon spindle cell neoplasms arising from undifferentiated mesenchymal cells. They usually present as pedunculated masses attached to the visceral pleura with benign histologic features. **Case.** A 62-year-old woman presenting with cough and dyspnea was referred to our institution for treatment of a giant tumor, occupying the right hemithorax, detected on a chest computed tomography. Though the definitive diagnosis was not obtained preoperatively, the patient underwent emergency surgery since she suffered from severe dyspnea caused by compression of the heart and lung due to the giant tumor. We had to perform right pneumonectomy because of the massive tumor invasion of the lung parenchyma. Grossly, the tumor with a maximum dimension of 25 cm arising from interlobar pleura, infiltrating deeply into the lung parenchyma, and invading the truncus intermedius and pulmonary artery. Histologically, the lesion showed a proliferation of spindle cells arranged haphazardly with myxoid stroma. The tumor had increased mitotic activity, necrosis, and hemorrhage. Immunohistochemical staining showed that tumor cells were positive for CD34, bcl-2, and negative for AE1/AE3, S-100, and α -smooth muscle actin. The tumor was diagnosed as a malignant SFT. **Conclusion.** We encountered a rare case of giant SFT which presented with massive pulmonary invasion and malignant histological features. Immunohistochemical examinations were useful for definitive diagnosis.

(JLCC. 2012;52:902-907)

KEY WORDS — Malignant solitary fibrous tumor, Pulmonary invasion, Pneumonectomy, Myxoid pattern, Immunohistochemical staining

Reprints: Itaru Ishida, Department of Thoracic Surgery, Iwate Prefectural Central Hospital, 1-4-1 Ueda, Morioka-shi, Iwate 020-0066, Japan (e-mail: iishida-ths@umin.ac.jp).

Received April 6, 2012; accepted August 27, 2012.

要旨 — **背景.** 孤立性線維性腫瘍 (solitary fibrous tumor: SFT) は未熟な間葉系細胞を発生母地とする比較的稀な紡錘形細胞腫瘍で、臓側胸膜から有茎性に胸腔内へ発育し、組織学的に良性であるものが多い。**症例.** 62歳女性。咳と呼吸困難を訴え、胸部CTで右胸腔を占拠する巨大腫瘍を認め、治療目的で当科へ紹介された。術前に確定診断は得られなかったが、巨大腫瘍が心臓および

肺を圧迫し、高度の呼吸困難を伴ったため緊急手術を行った。腫瘍は肺実質に広範に浸潤しており、腫瘍とともに右肺全摘術を行った。腫瘍最大径は25 cmで、肉眼的には葉間胸膜から発生した腫瘍が肺実質内に深く浸潤増殖し、中間気管支幹および肺動脈に浸潤していた。組織学的には紡錘形の腫瘍細胞がmyxoidな基質を伴い不規則に増殖し、多数の核分裂像を認め、また腫瘍内に出

岩手県立中央病院¹呼吸器外科、²病理診断センター；³岩手県立胆沢病院呼吸器外科。

別刷請求先：石田 格，岩手県立中央病院呼吸器外科，〒020-0066 岩手県盛岡市上田1丁目4番1号 (e-mail: iishida-ths@umin.ac.jp)。

受付日：2012年4月6日，採択日：2012年8月27日。

本論文は『胸部外科』65巻132～135頁(2012年)に掲載された論文「Clamshell切開および下部胸壁 door open型アプローチにより切除しえた悪性孤立性線維性腫瘍」を別の観点からまとめたものである。

血や壊死がみられた。免疫組織染色で腫瘍細胞は CD34, bcl-2 に陽性, AE1/AE3, S-100, α -SMA に陰性で, 悪性 SFT と診断された。結論。広範な肺浸潤を伴い, 組織学的に悪性の像を示す稀な巨大 SFT を経験した。SFT の

確定診断には免疫組織染色が有用であった。

索引用語——悪性孤立性線維性腫瘍, 肺浸潤, 肺全摘術, Myxoid pattern, 免疫組織染色

はじめに

孤立性線維性腫瘍 (solitary fibrous tumor, 以下 SFT) は, 臓側胸膜より発生し有茎性に胸腔側へ発育することが多く, また組織学的には良性であるものが多い。今回, 肺実質に広範な浸潤を示し, 右胸腔を占拠する巨大腫瘍であったために, 右肺全摘術を行った巨大悪性 SFT の症例を経験した。腫瘍組織の多くの部分は myxoid pattern を呈しており, 組織学的にも稀な SFT と考えられたので報告する。

症例

症例：62 歳, 女性。

主訴：咳嗽, 息切れ。

既往歴：47 歳, 子宮筋腫手術。48 歳, 心室中隔欠損症手術。50 歳から高血圧症。

喫煙歴：なし。

現病歴：2009 年 6 月の検診の胸部 X 線写真では異常を指摘されなかった。同年 12 月に咳嗽が出現し, 翌年 1

月に胸部異常陰影を指摘された。胸部 CT で右胸腔内に巨大腫瘍を認め, 前医で行われた CT ガイド下針生検で myxoid な変化を示す非上皮性腫瘍と診断された。切除目的で当科紹介となった時点では, 腫瘍はさらに増大し Hugh-Jones III[®] の呼吸困難を伴っていた。

入院時現症：身長 151.5 cm, 体重 43.6 kg, 体温 36.7°C, 脈拍 109/分, 整。血圧 159/98 mmHg。右肺呼吸音は減弱。表在リンパ節は触知されなかった。

入院時検査所見：血液生化学検査では, 白血球数 10,230/mm³ と軽度の白血球増多を認め, CRP 6.93 mg/dl



Figure 1. Chest X-ray film on admission shows a giant mass occupying the right hemithorax with mediastinal deviation to the left.

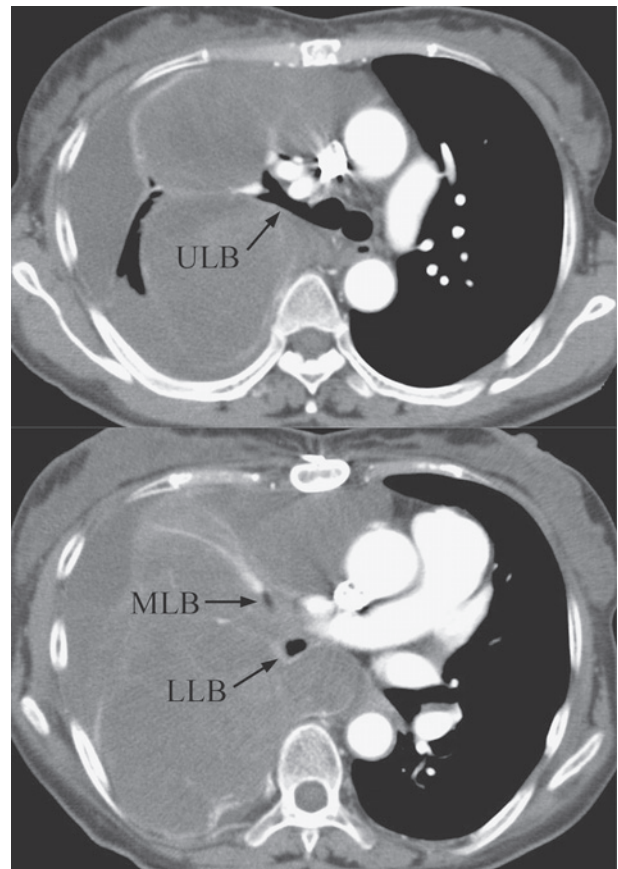


Figure 2. Chest CT shows a giant, lobulated, relatively low density mass invading all lobes of the right lung. There is some pleural effusion, but overt invasion of the chest wall is not seen. ULB; upper lobe bronchus, MLB; middle lobe bronchus, LLB; lower lobe bronchus.



Figure 3. FDG-PET shows abnormal accumulation in the lesion of the right thoracic cavity, the SUV max is 4.9.

と上昇を認めた。腫瘍マーカーは、CEA, CYFRA, proGRP は正常範囲内であったが、SLX 49 U/l (基準値<38 U/l) と軽度上昇していた。肺機能検査では、VC 1,180 ml, %VC 50.2% と拘束性換気障害を認めた。動脈血ガス分析では、PaO₂ 72.0 torr, PaCO₂ 36.5 torr であった。

入院時胸部 X 線写真：右胸腔をほぼ占拠する巨大な腫瘍陰影を認め、縦隔は左方へ偏位していた (Figure 1)。

入院時胸部 CT 写真：比較的低濃度の分葉状腫瘍が右胸腔内を占拠し、右肺の全ての肺葉に腫瘍の浸潤が疑われた。また、胸水貯留を認めたが、明らかな胸壁浸潤はみられなかった (Figure 2)。

FDG-PET：右胸腔の腫瘍に一致して不均一な FDG 集積を認めた。maximal standardized uptake value (SUV max) は 4.9 であった。なお、遠隔転移を疑う異常集積は認めなかった (Figure 3)。

入院後経過：確定診断は得られていないものの、巨大腫瘍により右肺および縦隔が著明に圧排され、呼吸状態の悪化が高度であったため、準緊急で切除術を行った。

手術所見：クラムシェル切開および下部胸壁 door open 型アプローチにより手術を行った。開胸時に黄色胸水を約 700 ml 吸引した (細胞診陰性)。胸壁および横隔膜への腫瘍浸潤はなく剥離可能であったが、右肺全葉の実質に広範な浸潤を認めたことから肺の温存は困難と判断し、右肺と腫瘍を一塊として摘出した。なお、肉眼的に腫瘍の遺残はなく、完全切除と判断された。本症例の手術方法については胸部外科 (65 巻 2 号) に掲載済である。

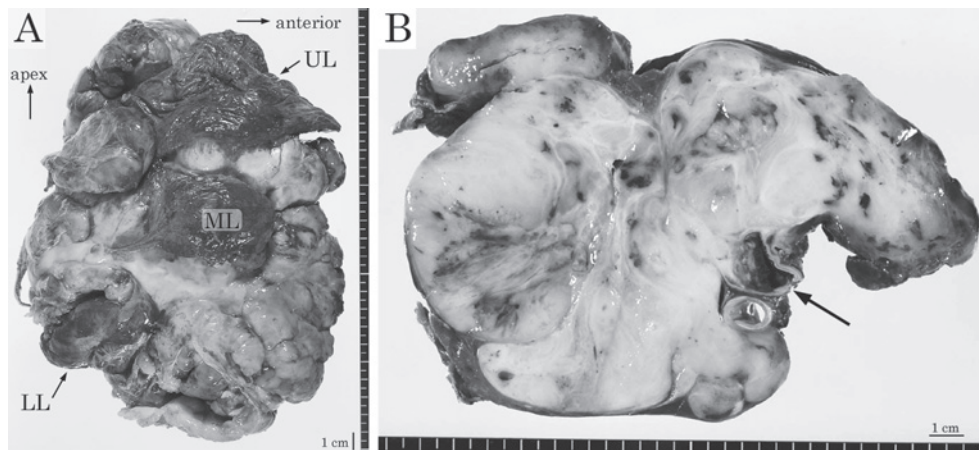


Figure 4. Macroscopic findings of the resected specimen: (A) The giant tumor measuring 25 × 19 × 12 cm, is located at the interlobar fissures and compresses the adjacent lung. UL; upper lobe, ML; middle lobe, LL; lower lobe. (B) The cut surface of the resected specimen shows a gray-white tumor with focal necrosis and hemorrhage infiltrates deeply into the lung parenchyma, and invades the intermediate pulmonary artery (arrow).

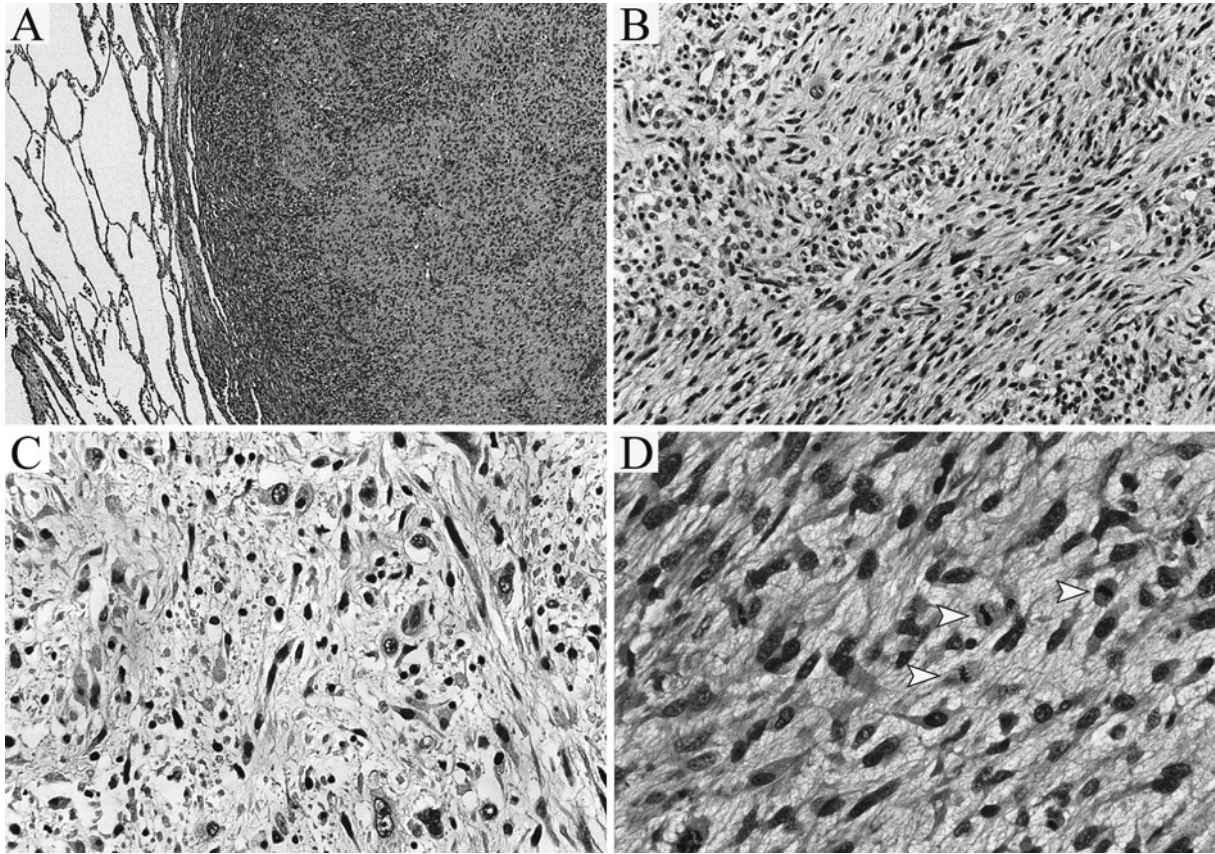


Figure 5. Microscopic findings of the tumor (HE stain): (A) A low power view shows that the tumor infiltrates into lung parenchyma. (B) An area of patternless pattern is shown. Atypical and pleomorphic spindle cells proliferate in a haphazard arrangement. (C) An area of myxoid pattern is shown. Oval-to-spindle-shaped cells with nuclear atypia are scattered in a myxoid loose stroma. (D) A high power view shows several mitotic features (arrowheads).

腫瘍の肉眼所見：切除標本の大きさは25×19×12 cm, 2,830 gであった。腫瘍は葉間胸膜から発生し、肺を押しよけるように発育し、正常肺は腫瘍により圧排され無気肺となっていた (Figure 4A)。腫瘍の断面は灰白色分葉状で、比較的明瞭な境界を有して肺実質に広範に浸潤していた。また、中間気管支幹や中間肺動脈幹へ浸潤が認められた。なお、腫瘍は粘液腫様のみずみずしい部分が多くを占め、腫瘍内に出血や壊死を認めた (Figure 4B)。

病理組織所見：組織学的に腫瘍は肺実質に広範に浸潤していた (Figure 5A)。腫瘍細胞は主に紡錘形を呈し、かかる細胞が patternless pattern を示して密に増殖する像 (Figure 5B) と、豊富な粘液状基質 (アルシアンブルー陽性) を有する myxoid pattern の像 (Figure 5C) とで構成され、後者の像が腫瘍の多くを占めていた。腫瘍細胞の異型性は強く、多数の核分裂像が認められた (Figure 5D)。免疫組織染色で、腫瘍細胞は CD34 (Figure 6A) とビメンチンに陽性、bcl-2 に一部陽性 (Figure 6B) を示し、AE1/AE3, S-100, α -SMA, カルレチニン, D2-40

に陰性であった。また、多数の MIB-1 陽性細胞が認められ (Figure 6C)、MIB-1 labeling index は 31.1% であった。以上の組織学および免疫組織学的所見から、悪性 SFT と診断された。

術後経過：術後は追加治療を行わず経過観察とした。術後2年が経過し、再発なく生存中である。

考 察

SFT は、未熟な間葉系細胞を発生母地とする比較的稀な紡錘形細胞腫瘍である。¹ 胸腔内発生が最も多く、他に頭頸部、腹膜、後腹膜、骨盤腔、体幹など様々な部位に発生する。² SFT の典型例は臓側胸膜から有茎性に発育する形態をとり、組織学的に良性であるものが多い。³ しかし、広基性に発育する腫瘍や、臓側胸膜から肺実質へ進展する内反性腫瘍、³ 胸膜と無関係に肺内に腫瘍増殖を示す肺の SFT² も存在する。組織学的には、紡錘形細胞が patternless pattern を呈して増殖する像を基本とするが、hemangiopericytomatous, storiform, interlacing, myxoid pattern などの多彩な組織像を示すこともあり、

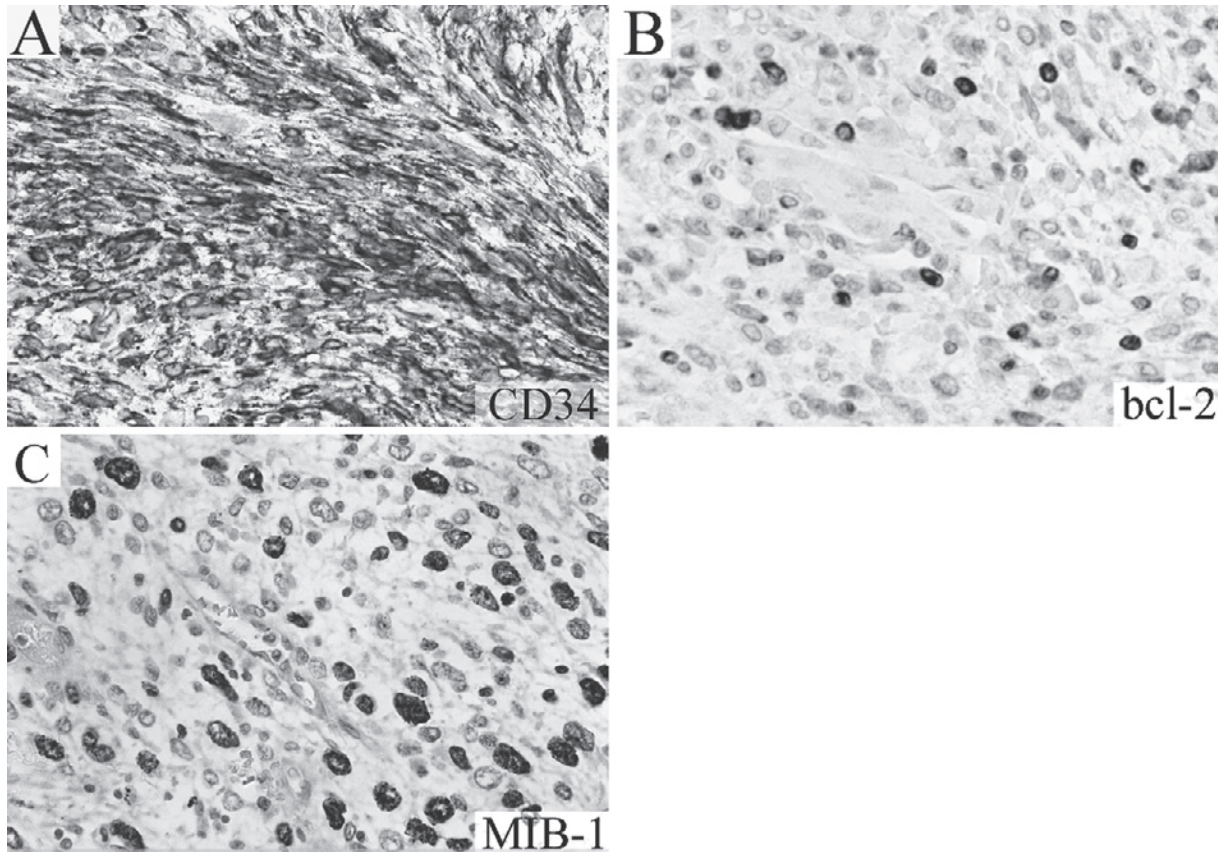


Figure 6. Immunohistochemical staining: (A) Tumor cells are positive for CD34; (B) Some tumor cells are positive for bcl-2; (C) Many tumor cells are positive for MIB-1.

また良性と考えられるものから悪性と判断されるものまで幅広いスペクトラムを有する.^{3,4} 臨床的にも、緩徐な増大を示すものから数ヶ月の経過で急速に増大するものまで様々である.^{5,6} 一般に無症状で経過することが多いため、本症例の如く巨大腫瘤を形成して初めて発見される例も認められる.⁷

本症例における臨床病理学的特徴は、(1) 組織学的に myxoid pattern を広範に認めたこと、(2) 比較的短期間に片側胸腔を占拠するほどの急速な増大と広範な肺浸潤を示し、病理組織学的に悪性所見を認めたこと、である。

myxoid pattern を主体とする SFT は稀であることから、^{8,9} 本症例では myxoid pattern を呈する紡錘形細胞腫瘍の鑑別が問題となった。myxoid pattern を呈する紡錘形細胞腫瘍には、SFT の他に、leiomyosarcoma, liposarcoma, malignant fibrous histiocytoma, fibrosarcoma, synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, sarcomatoid mesothelioma などがある。鑑別診断には免疫組織染色が有用であり、SFT の多くは CD34, bcl-2, CD99 に陽性を示し、ケラチン, S-100, α -SMA, デスミンなどに陰性である。¹⁰ なかでも CD34 は

SFT の確定診断に有用とされている。¹¹ 本症例では、腫瘍の多くの部分がアルシアンブルーに染まる豊富な粘液状基質を有する myxoid pattern の像で構成され、一部に紡錘形細胞が不規則に増殖する像 (patternless pattern) が混在していた。いずれの部分においても、腫瘍細胞は CD34, ビメンチンに陽性、bcl-2 に一部陽性を示し、AE1/AE3, S-100, α -SMA, カルレチニン, D2-40 には陰性であり、SFT と診断された。

SFT の良悪性診断には、England らの基準が汎用されている。³ すなわち、(1) 細胞密度の増加、(2) 10 強拡大視野に 4 個以上の核分裂像、(3) 核の多形性、(4) 出血または壊死、を組織学的悪性の所見とするものである。これらの所見のうち一つ以上を認めたものを悪性に分類した場合には、悪性 SFT の頻度は 13.6~43% であったと報告されている。^{5,12-14} 本症例では、腫瘍内に出血や壊死がみられ、組織学的に多数の核分裂像と一部に多形性を認めたことより、悪性 SFT と診断した。なお、MIB-1 陽性率の高値は SFT の病理学的悪性度を反映するものと考えられ、¹⁵ 本症例では MIB-1 labeling index が 31.1% と高値を示していた。

良悪性に関わらず治療は手術切除が第一選択である。切除後の予後は、良性 SFT で 5 年生存率 96~97%, 悪性で 68.1~89% と報告されている。^{5,14} しかし、組織学的な良悪性診断のみでは詳細な予後予測は困難である。de Perrot らは、組織学的な良悪性分類と腫瘍の増殖形態を組み合わせた分類を行った。¹⁰ すなわち、無茎性(広基性もしくは内反性)腫瘍は有茎性腫瘍よりも臨床的悪性度が高いことから、良性有茎性腫瘍、良性無茎性腫瘍、悪性有茎性腫瘍、悪性無茎性腫瘍に分類するものである。この分類によれば、切除後の再発率はそれぞれ、2%, 8%, 14%, 63% であり、悪性無茎性腫瘍群では 23% が術後 2 年以内に死亡したと報告されている。¹⁰ 最近の研究では、腫瘍細胞における CD34 発現低下が切除後の再発危険因子となることや、¹⁴ MIB-1 陽性率が悪性度を反映することが報告され、¹⁵ SFT の予後予測における免疫組織学的所見の重要性が示唆されている。

本症例は、切除標本の肉眼所見から、葉間胸膜より発生し右肺の全ての肺葉へ広範に浸潤する内反性腫瘍と考えられた。また、組織学的に悪性像を示す腫瘍は、近接した肺動脈や中枢気道にも浸潤し、急速に増大したものと推察される。完全切除には右肺全摘術を要したが、術後 2 年経過した現在、再発所見を認めていない。しかし、本症例は腫瘍が巨大で、組織学的にも悪性であり、de Perrot 分類では最も予後不良な悪性無茎性腫瘍群である。さらに、SFT では遠隔期再発もあるため、^{2,6,7} 今後も長期的な経過観察が必要である。

結 語

広範な肺浸潤を伴う巨大悪性 SFT の 1 例を報告した。組織学的には myxoid pattern を主体とした SFT で、確定診断には CD34 をはじめとする免疫組織染色が有用であった。巨大悪性 SFT といえども、完全切除により予後の改善が期待できるものと考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第 51 回日本肺癌学会総会において発表した。

REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2004:142-143.
2. Gold JS, Antonescu CR, Hajdu C, Ferrone CR, Hussain M, Lewis JJ, et al. Clinicopathologic correlates of solitary fibrous tumors. *Cancer*. 2002;94:1057-1068.
3. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989; 13:640-658.
4. 岡田真也, 海老原善郎, 工藤玄恵, 芹沢博美, 加藤治文. Solitary fibrous tumor of the pleura, その組織発生と生物学的性格について. *肺癌*. 1998;38:825-835.
5. Magdeleinat P, Alifano M, Petino A, Le Rochais JP, Dulmet E, Galateau F, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinical characteristics, surgical treatment and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:1087-1093.
6. 三吉範克, 高見康二, 岡見次郎, 尾田一之, 東山聖彦, 児玉 憲, 他. 術後胸腔内再発をきたした胸膜孤立性線維性腫瘍に対する胸膜肺摘除. *胸部外科*. 2007;60:800-805.
7. 井上修平, 藤野昇三, 紺谷桂一, 澤井 聡, 手塚則明, 花岡 淳, 他. 胸腔鏡下に摘出した胸膜由来、孤立性線維性腫瘍 (solitary fibrous tumor) の 3 例—本邦報告例の検討. *日呼外会誌*. 2002;16:57-64.
8. Schirosi L, Lantuejoul S, Cavazza A, Murer B, Yves Brichon P, Migaldi M, et al. Pleuro-pulmonary solitary fibrous tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 88 cases confirming the prognostic value of de Perrot staging system and p53 expression, and evaluating the role of c-kit, BRAF, PDGFRs (α/β), c-met, and EGFR. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32:1627-1642.
9. de Saint Aubain Somerhausen N, Rubin BP, Fletcher CD. Myxoid solitary fibrous tumor: a study of seven cases with emphasis on differential diagnosis. *Mod Pathol*. 1999;12:463-471.
10. de Perrot M, Fischer S, Bründler MA, Sekine Y, Keshavjee S. Solitary fibrous tumors of the pleura. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:285-293.
11. van de Rijn M, Lombard CM, Rouse RV. Expression of CD34 by solitary fibrous tumors of the pleura, mediastinum, and lung. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:814-820.
12. Cardillo G, Carbone L, Carleo F, Masala N, Graziano P, Bray A, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: an analysis of 110 patients treated in a single institution. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1632-1637.
13. Sung SH, Chang JW, Kim J, Lee KS, Han J, Park SI. Solitary fibrous tumors of the pleura: surgical outcome and clinical course. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:303-307.
14. Lahon B, Mercier O, Fadel E, Ghigna MR, Petkova B, Mussot S, et al. Solitary fibrous tumor of the pleura: outcomes of 157 complete resections in a single center. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:394-400.
15. Collini P, Negri T, Barisella M, Palassini E, Tarantino E, Pastorino U, et al. High-grade sarcomatous overgrowth in solitary fibrous tumors: a clinicopathologic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol*. 2012;36:1202-1215.