

CASE REPORT

後縦隔腫瘍との鑑別を要した悪性胸膜中皮腫の1例

米田太郎¹・木場隼人¹・酒井珠美¹・
山崎雅英²・上田善道³・笠原寿郎¹

A Case of Malignant Pleural Mesothelioma That Was Difficult to Differentiate from Other Posterior Mediastinal Tumors

Taro Yoneda¹; Hayato Kobai¹; Tamami Sakai¹;
Masahide Yamazaki²; Yoshimichi Ueda³; Kazuo Kasahara¹

¹Department of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital, Japan; ²Department of Internal Medicine, Keiju Medical Center, Japan; ³Department of Pathophysiological and Experimental Pathology, Kanazawa Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Cases of malignant mesothelioma exiting or invading the posterior mediastinum are rare. **Case.** An 81-year-old male visited our hospital due to pain in the lower back. Plain chest computed tomography (CT) showed nodules in the right pleura and a vertebral mass invading the eleventh dorsal vertebra. We performed a thoracoscopic pleural biopsy, as the nodules in the right pleura were suspected to be pleural malignant lesions. The patient was consequently diagnosed with malignant pleural mesothelioma. In addition, the posterior mediastinal mass was suspected to be malignant lymphoma, and a bone marrow puncture showed a diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma. Although a biopsy of the posterior mediastinal mass was not performed due to the patient's poor general condition, we administered antitumor drugs to treat the malignant mesothelioma. Hence, the patient was ultimately diagnosed with malignant mesothelioma based on a CT-guided percutaneous biopsy of the mediastinal mass. The posterior mediastinal mass was thought to be primary malignant mesothelioma, while the pleural nodules were considered metastases. No tumor progression was detected during one cycle of pemetrexed treatment followed by six cycles of combined carboplatin and pemetrexed therapy. **Conclusions.** Although it was difficult to differentiate the pleural nodules and posterior mediastinal mass from other posterior mediastinal tumors in this case, we ultimately diagnosed the lesions to be malignant pleural mesothelioma based on thoracoscopic pleural and CT-guided percutaneous biopsies. We reported this case because invasion of malignant mesothelioma into the posterior mediastinum is rare, and no previous reports of the coexistence of malignant mesothelioma and non-Hodgkin's lymphoma are available. Therefore, the association between these entities is unclear.

(JLCC. 2014;54:218-225)

KEY WORDS — Malignant pleural mesothelioma, Posterior mediastinal tumor, Non-Hodgkin's lymphoma

Reprints: Taro Yoneda, Department of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan (e-mail: taroyoneda@yahoo.co.jp).

Received April 3, 2014; accepted July 1, 2014.

要旨 — **背景.** 後縦隔腫瘍として、悪性中皮腫は稀である。**症例.** 81歳男性。腰痛を主訴に受診し、胸部単純CTにて右胸膜結節ならびに第11胸椎に椎体骨破壊像を伴う後縦隔傍椎体腫瘍を認めた。胸膜結節に対して悪性胸膜病変を疑い胸腔鏡下胸膜生検を行い、悪性胸膜中皮腫と診断した。後縦隔腫瘍について病理診断は未施行で

あったが、骨髄穿刺にて非ホジキンリンパ腫の骨髄浸潤を認めたことから、後縦隔腫瘍は当初リンパ腫を疑った。悪性胸膜中皮腫に対し抗癌剤治療、後縦隔腫瘍に対し放射線治療を開始したが、放射線治療効果が乏しいことから治療途中に縦隔CTガイド下針生検を施行し、悪性中皮腫の診断が得られた。以上より後縦隔部腫瘍原発の悪

¹金沢大学附属病院呼吸器内科；²恵寿総合病院内科；³金沢医科大学病理病態学。

別刷請求先：米田太郎，金沢大学附属病院呼吸器内科，〒920-

8641 石川県金沢市宝町13-1 (e-mail: taroyoneda@yahoo.co.jp).

受付日：2014年4月3日，採択日：2014年7月1日。

性中皮腫が右胸膜に転移をきたした可能性が考えられた。全身化学療法ならびに局所放射線療法を併用し、腫瘍の増大なく経過している。結論、胸膜結節ならびに後縦隔腫瘍に関して、他の後縦隔腫瘍との鑑別が困難であったが、胸腔鏡下胸膜生検とCTガイド下縦隔生検に

て診断し得た。後縦隔に悪性中皮腫が浸潤する症例は稀であり、非ホジキンリンパ腫と悪性中皮腫の関連性は不明であった。

索引用語——悪性胸膜中皮腫、後縦隔腫瘍、非ホジキンリンパ腫

背景

悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma : MPM) はアスベスト関連疾患であり、予後不良である。MPM は壁側胸膜原発が多いとされるが、¹ 今回我々は、後縦隔原発と考えられる 1 例を診断した。さらに非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma : NHL) の合併も認めた。後縦隔を原発とする MPM は稀であり、文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：81 歳、男性。

主訴：腰痛。

既往歴：高血圧、高尿酸血症。

嗜好歴：喫煙 25 本/日×53 年間。飲酒ビール 350 ml/日。

職業歴：元遠洋漁業。

現病歴：2012 年 5 月より、腰痛を自覚していた。同年 6 月当院整形外科を受診し、腰部 CT 検査にて、第 11 胸椎に椎体骨破壊像を伴う後縦隔傍椎体腫瘍を認めた。当院整形外科入院後、¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET にて悪性胸膜腫瘍や縦隔腫瘍が疑われ、当院内科に

紹介となった。

入院時現症：身長 156 cm、体重 60 kg、体温 36.5℃、心拍数 98/分・整、血圧 134/84 mmHg、SpO₂ 98% (室内気)。表在リンパ節触知せず。心音整、呼吸音清、腹部平坦かつ軟。意識清明で神経学的異常所見を認めず。

入院時血液検査所見 (Table 1)：血液、生化学、凝固系に異常所見なし。腫瘍マーカーは CEA 2.4 ng/ml が軽度上昇の他、CYFRA 6.3 ng/ml、ProGRP 41.0 ng/ml と正常であった。可溶性 IL-2 レセプター 606 U/ml と軽度上昇を認めた。

入院時胸部単純 X 線所見 (Figure 1)：右肺野辺縁に結節影を認めた。

入院時胸部単純 CT ならびに造影 CT 所見 (Figure 2)：右胸膜結節の他、椎体骨破壊像 (Th11) を伴い造影にて濃染する傍椎体腫瘍を認めた。縦隔側胸膜の肥厚は認めなかった。縦隔リンパ節腫大は認めなかった。

FDG-PET 所見 (Figure 3)：右胸膜辺縁結節と右胸膜背側部位、後縦隔腫瘍に高度な FDG 集積を認めた。後縦隔腫瘍は maximum standardized uptake value (SUVmax) が 12.32 (早期相)、12.38 (遅延相) と著しい

Table 1. Laboratory Data on Admission

WBC	5400/μl	IgG	2774 mg/dl
RBC	413×10 ⁴ /μl	IgA	73 mg/dl
Hb	14 g/dl	IgM	28 mg/dl
Plt	15.2×10 ⁴ /μl		
		CEA	2.4 ng/ml
TP	8.1 g/dl	CYFRA	6.3 ng/ml
T-Bil	0.35 mg/dl	ProGRP	41.0 pg/ml
AST	15 U/l	NSE	8.9 ng/ml
ALT	20 U/l	AFP	1.9 ng/ml
LDH	164 U/l	HCG	<0.5 mU/ml
BUN	17.4 U/l	sIL-2 Receptor	606 U/ml
Cr	0.7 mg/dl	VMA (Urine)	2.59 mg/day
Na	139 mEq/l		
K	3.8 mEq/l		
Cl	106 mEq/l		
CRP	0.4 mg/dl		

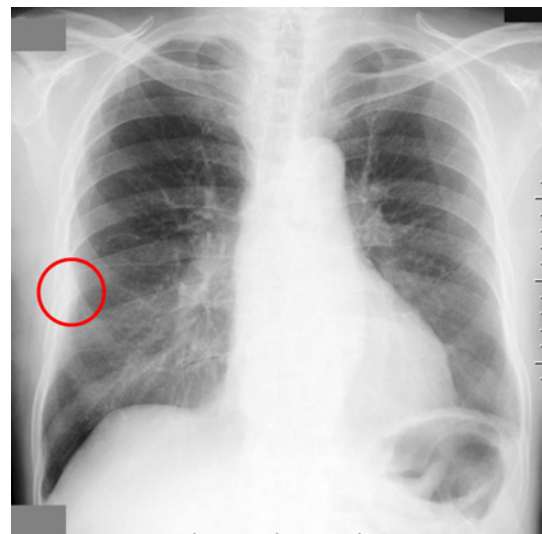


Figure 1. Chest radiography performed on admission showing a nodule in the right peripheral lung.

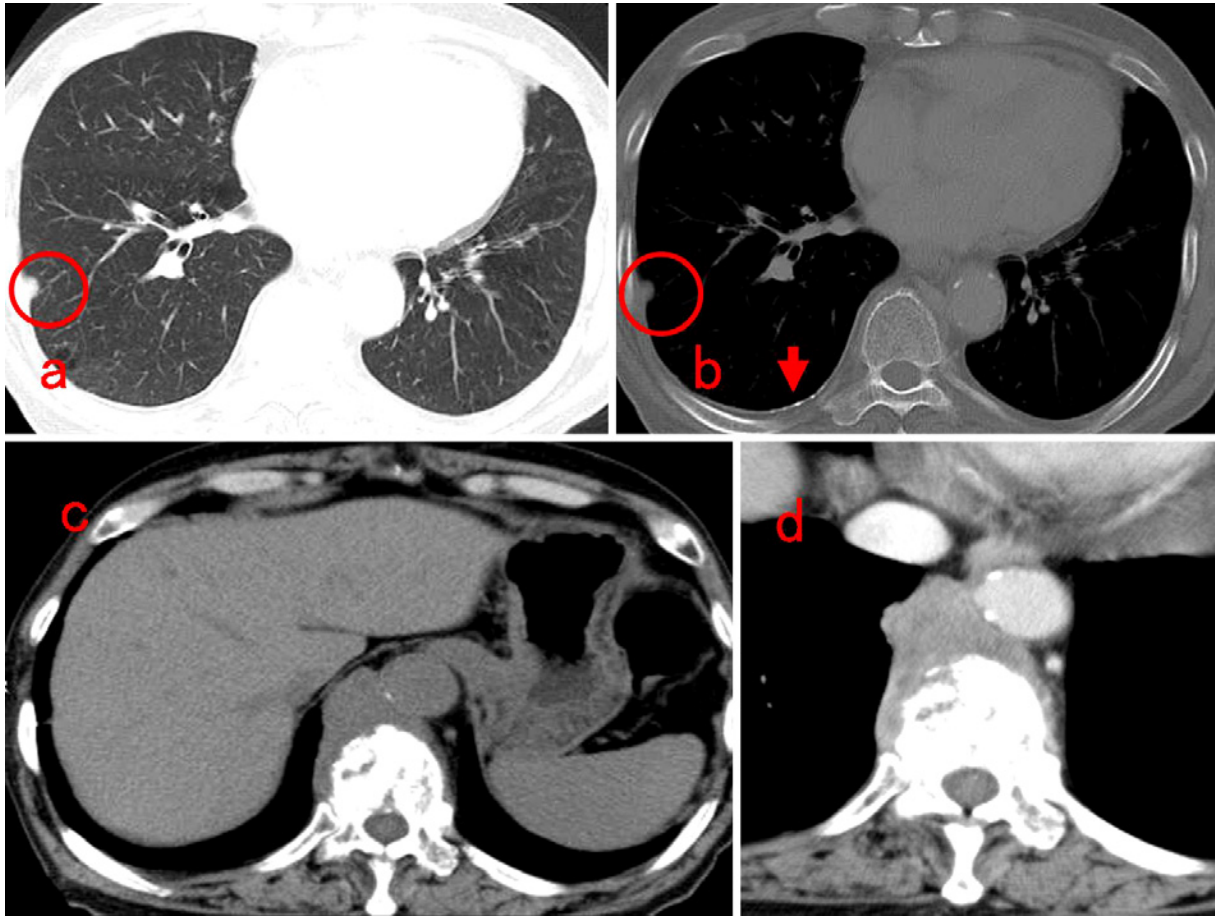


Figure 2. Chest CT scan obtained on admission showing a nodule in the right peripheral pleura (a, b), with calcification of the right pleura (arrow) and a posterior mediastinal mass (c, d).

高値を示した。

胸腔鏡下胸膜生検所見 (Figure 4)：右胸膜プラーク様物質中の、約 1 cm の隆起ならびにその周囲の生検を施行した。右胸腔内の縦隔側には隆起病変は認めず、表面平滑で発赤なども認めなかった。

胸膜生検病理所見 (Figure 5)：顕著な核小体を有する類円形核と淡エオジン好性の細胞質からなる短紡錘形細胞が、周囲に膠原線維の沈着を伴う vague fascicular pattern をとり増殖する腫瘍性増殖病変を認めた (Figure 5a)。免疫染色では腫瘍細胞は、CK (AE1/AE3) 強陽性、CK7 強陽性、CK20 陰性で、中皮腫マーカーでは calretinin 陽性 (Figure 5b)、WT1 陽性、D2-40 陰性、mesothelin 陰性、thrombospondin (CD141) 陰性、p63 陰性と、2 種類の陽性所見を認めた。また、中皮腫陰性マーカーでは CEA 陰性、TTF-1 陰性、napsin A 陰性、Ber-EP4 陰性、MOC31 陰性と、検討した全てのマーカーが陰性であった。その他肉腫マーカーでは c-kit 陰性、desmin 陰性、 α 平滑筋アクチン陰性であり、肉腫型悪性中皮腫と診断された。検体の一部に pleural plaque 形成を認めたこ

とも中皮腫の可能性を支持した。S100 蛋白が一部陽性を呈したが中皮腫として矛盾しない所見と解釈された。

腸骨骨髓穿刺検査所見：メイギムザ染色にて、小～中型の異型リンパ球を 22.4% 認めた (Figure 6)。成熟形質細胞の増加は目立たず、多発性骨髓腫は否定的であった。細胞表面抗原解析では免疫グロブリン軽鎖で λ 鎖陽性細胞 54.9%、 κ 鎖陽性細胞 1.7% と著しい λ 鎖への偏りがあり、染色体解析では 45, X, -Y 細胞を 20 細胞中 4 細胞で認めた。骨髓クロット組織でも、小～中型異型リンパ球と形質細胞様細胞の浸潤性増殖を認めた (Figure 7, 8a)。小～中型異型リンパ球は CD20、CD79 α 陽性の B-cell で (Figure 8b)、形質細胞様細胞は CD79 α 、CD138 陽性 (Figure 8c) で、免疫グロブリン軽鎖 λ 鎖陽性の軽鎖制限を認めた (Figure 8d, 8e)。CD3、CD5、CD10 はいずれの細胞も陰性であった。病理組織学的には mature B-cell neoplasm で、特に lymphoplasmacytic lymphoma あるいは marginal zone cell lymphoma の骨髓浸潤が考えられた。

後縦隔 CT ガイド下針生検病理所見 (Figure

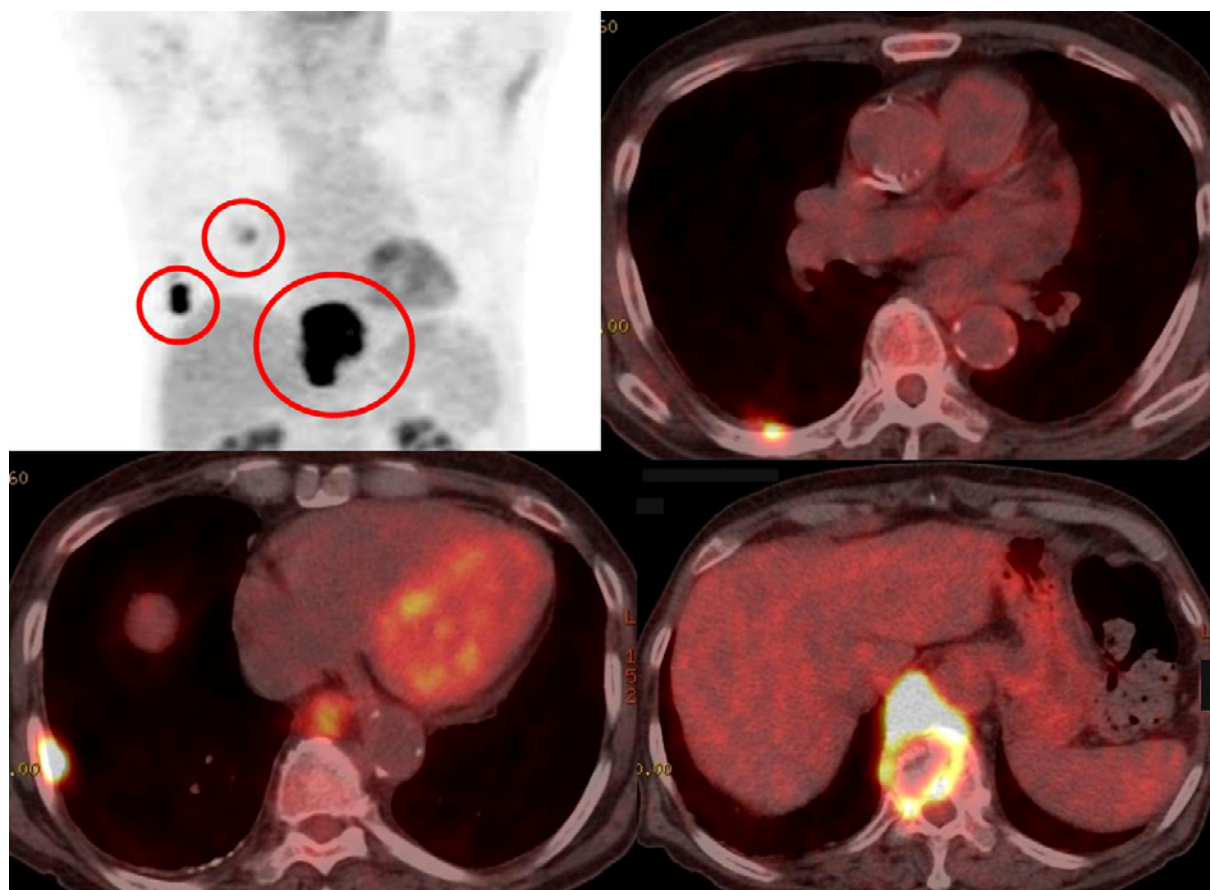


Figure 3. FDG-PET showing high-level accumulation in the nodule in the right peripheral pleura and posterior mediastinal mass (SUVmax: 12.38 in the delayed phase).

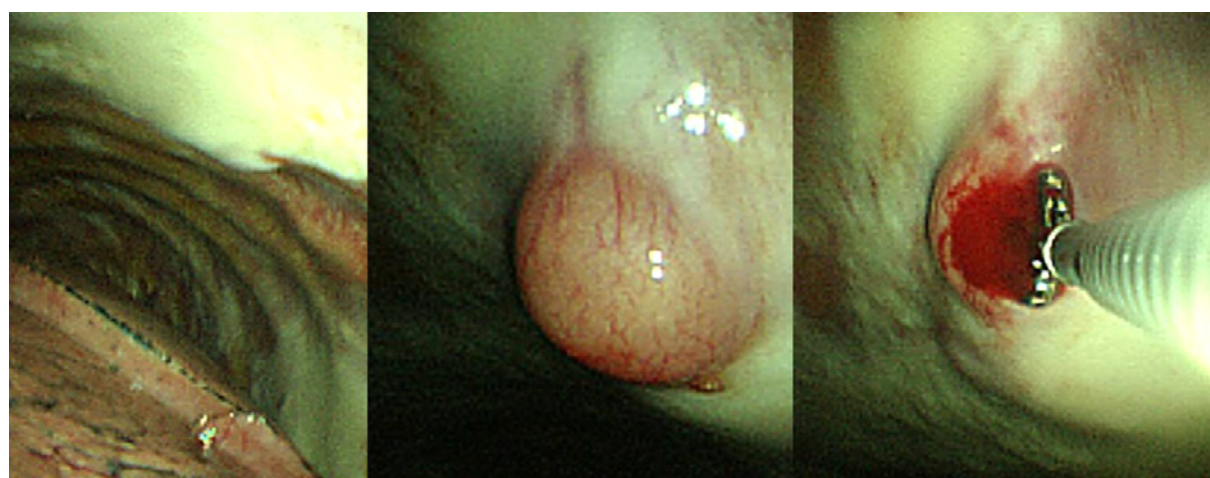


Figure 4. Thoracoscopic pleural biopsy findings showing white plaque in the parietal pleura with a protruded lesion.

9a, 9b) : 胸膜腫瘍と同様な異型紡錐形細胞の増殖を認めた (Figure 9a). 免疫染色も胸膜腫瘍と同様, CK (AE1/

AE3) 強陽性, CK7 強陽性, CK20 陰性で, 中皮腫マーカーでは calretinin 陽性, WT1 陽性 (Figure 9b), D2-40 陰性,

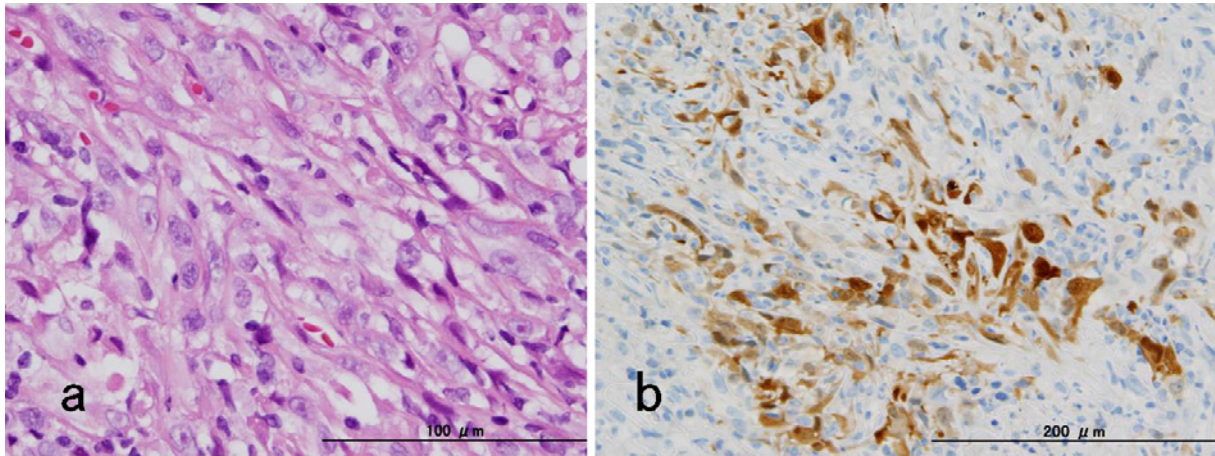


Figure 5. Histological findings of the pleural tumor. Hematoxylin-eosin staining (a) showing short spindle cells forming a vague fascicular pattern. Immunohistochemical staining of the tumor cells for calretinin is positive (b), while that for CEA and TTF-1 is negative.

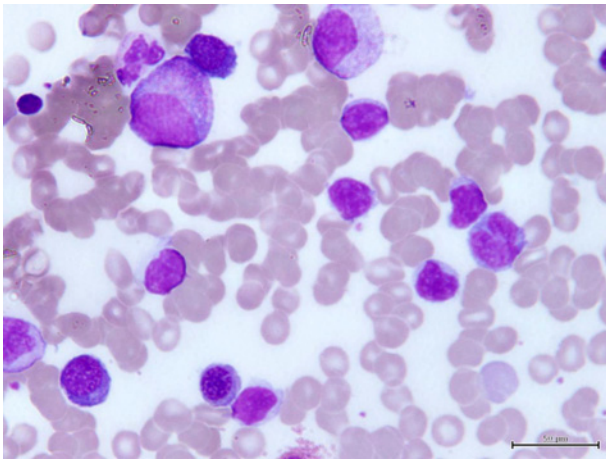


Figure 6. A bone marrow aspiration sample (Giemsa stain) showing increased small- to medium-sized atypical lymphoid and plasmacytoid cells.

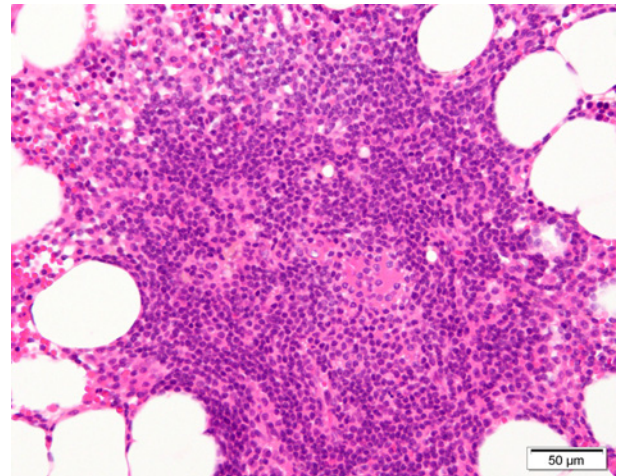


Figure 7. Bone marrow clot showing infiltration of abnormal lymphocytes contributing to the formation of a lymphoid follicle.

mesothelin 陰性, thrombospondin (CD141) 陰性, p63 陰性であった。また、中皮腫陰性マーカーでは、CEA 陰性, TTF-1 陰性, napsin A 陰性, Ber-EP4 陰性, MOC31 陰性と、検討した全てのマーカーが陰性であった。その他肉腫マーカーも c-kit 陰性, desmin 陰性, α 平滑筋アクチン陰性であった。胸膜生検では腫瘍細胞の一部に S100 蛋白が陽性を呈したが、後縦隔腫瘍の針生検組織内には陽性を呈する腫瘍細胞は認めなかった。胸腺癌との鑑別のため CD5 の発現も検討したが陰性であった。

入院後経過：右胸膜結節に対して胸腔鏡下胸膜生検を施行し、MPM (肉腫型) との診断を得た。胸水中のヒアルロン酸値が MPM の診断の参考となる報告があるが、² 本症例では胸腔鏡下でも有意な貯留は認めなかった。後

縦隔腫瘍は、当初侵襲リスクを考慮して生検は困難と判断した。後縦隔腫瘍に関しては、FDG-PET にて FDG 高集積であること、腸骨骨髓穿刺にて NHL (lymphoplasmacytic lymphoma あるいは marginal zone cell lymphoma) の骨髓浸潤が考えられたこと、MPM の発生部位としては稀であることより、NHL を疑った。画像による病変の分布とアスベスト曝露歴の可能性も総合し右胸膜病変で得た MPM の診断で治療計画を策定した。

lymphoplasmacytic lymphoma あるいは marginal zone cell lymphoma は緩徐に進行する疾患であり、進行速度を考慮して MPM に対し抗癌剤治療を開始した。疼痛緩和を目的に、後縦隔腫瘍に対し局所放射線治療 (2.5

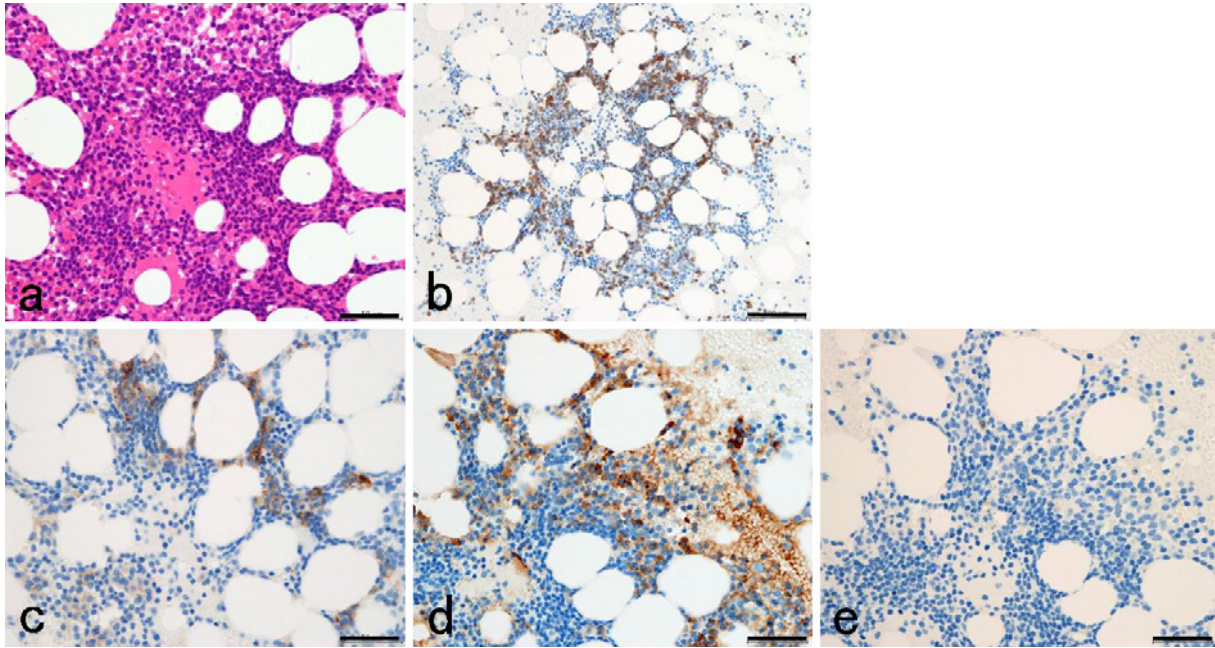


Figure 8. Histological and immunohistochemical findings of the bone marrow clot tissue: **a.** hematoxylin-eosin stain; **b-e.** immunostaining for CD79 α (**b**), CD138 (**c**), immunoglobulin light chain lambda chain (**d**) and kappa chain (**e**). Proliferative atypical small lymphoid cells and plasmacytoid cells are positive for CD79 α (**a**, **b**). Plasmacytoid cells positive for CD138 (**c**) exhibited lambda-light chain restriction (**d**, **e**). Size bars: **a**, **c-e**. 50 μ m, **b**. 100 μ m.

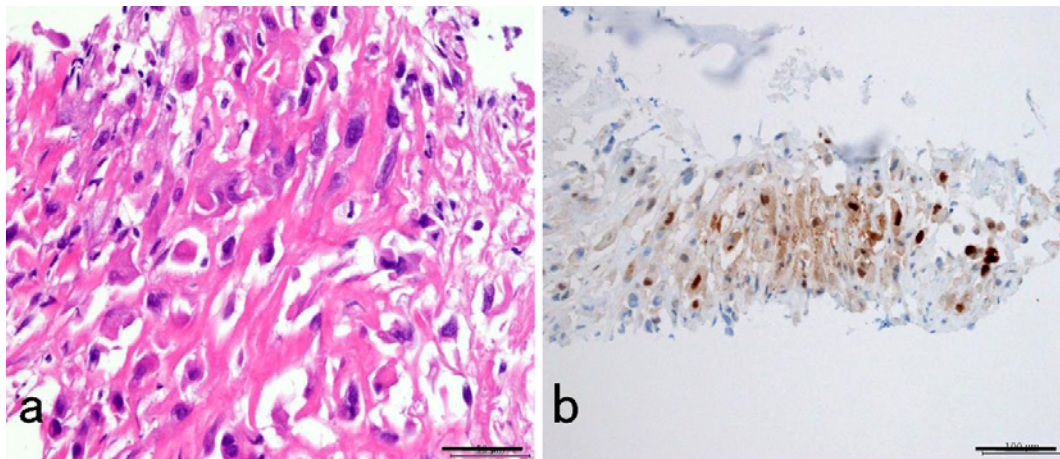


Figure 9. Histological and immunohistochemical findings of the needle biopsy of the posterior mediastinal tumor: **a.** hematoxylin-eosin stain; **b.** immunostaining for WT1. The tumor exhibits sarcomatoid spindle cell proliferation (**a**). Some of the cells display a positive intranuclear reaction for WT1 (**b**). Size bars: **a**. 50 μ m, **b**. 100 μ m.

Gy/回×20回)を併用した。経過で、放射線治療での縮小効果は乏しかったため、NHLよりMPMの可能性が高いと考えられた。その後、縦隔腫瘍に対して縦隔CTガイド下針生検を行った結果、同じくMPM(肉腫型)との病理診断を得た。胸腔鏡所見で縦隔腫瘍周辺の胸膜病変を認めなかったことや、CT上後縦隔腫瘍周囲の胸膜肥厚

は目立たず、後縦隔腫瘍は縦隔側胸膜由来であることより、後縦隔に発生したMPMと判断した。また、後縦隔腫瘍は腹部大動脈に隣接していることを考慮し、後縦隔部腫瘍原発のMPMが右胸膜へ肋間動脈を經由して血行転移したと推測した。International Mesothelioma Interest GroupによるTNM分類にて、³本症例は最終的に

T4N0M0 臨床病期 IV 期と診断した。

化学療法として、ペメトレキセド (PEM) (500 mg/m²) 単剤療法を 1 コース施行し、重度な副作用がなかったことからカルボプラチン (CBDCA) (AUC 5)・PEM (500 mg/m²) 併用療法に変更して 6 コース施行した。右胸膜病変、後縦隔病変はともに軽度縮小を認め、最良治療効果は stable disease であった。

考 察

MPM はアスベスト関連疾患であり、予後は不良で、生存期間中央値は 4 カ月～2 年とされる。⁴ 本症例ではアスベスト曝露歴は確認できなかったが、遠洋漁業職歴があり、乗船期間中に曝露されていた可能性があった。MPM は病理学的に上皮型、肉腫型、二相型に分類されるが、肉腫型と二相型がより予後不良である。⁵ MPM の好発部位は、壁側胸膜が 90% 近くを占める。¹ 一方、縦隔腫瘍としては胸腺上皮系腫瘍、胚細胞性腫瘍、悪性リンパ腫、神経原性腫瘍の頻度が高い。本症例では神経原性腫瘍に特異性が高い NSE の上昇を認めなかった。FDG-PET での診断に関して、肺癌の癌性胸膜炎なども高い FDG 集積を認め、MPM との鑑別は難しい。⁶ MPM の場合 FDG-PET の SUVmax が 10 以上で予後不良といわれる。⁷ 本症例は胸膜隆起に FDG 集積を認めた。後縦隔腫瘍にも高集積を認め、後縦隔腫瘍はリンパ腫を鑑別に考えた。MPM は化学療法に抵抗性を示す。⁸ 初回化学療法として、シスプラチン・PEM 併用療法は生存期間中央値が 12.1 カ月であり、⁹ 第 1 選択薬である。CBDCA・PEM 併用療法や、¹⁰ PEM 単剤療法の報告もある。¹¹ 本症例は、臨床病期 IV 期、高齢、performance status 2 であり 1 次化学療法として PEM 単剤療法を選択した。また本症例では、後縦隔腫瘍の第 11 腰椎への浸潤による腰痛緩和目的での照射を施行した。しかし、後縦隔腫瘍の縮小効果が stable disease であったことから、放射線治療に高感受性とはいえなかった。後縦隔腫瘍は当初 NHL の可能性を考えたが、NHL の場合には放射線療法は一般的に高感受性であることから否定的と考えられた。その後、後縦隔腫瘍の針生検で MPM と確定された。後縦隔腫瘍は FDG-PET 上、椎体骨へ集積が著明である。MPM の骨転移である可能性も考えられる。しかし MPM の骨転移の報告は稀であることや、血行性に骨転移をきたすと推測され、骨転移報告例はびまん性もしくは多発骨転移の形態をとることが多い。¹² よって椎体病変が後縦隔腫瘍周囲に限局している本症例は腰椎転移ではなく、後縦隔腫瘍の腰椎直接浸潤と判断した。骨髄で認められた悪性リンパ腫に関しては、形態的に鑑別となった extranodal marginal zone B-cell lymphoma の可能性についても FDG-PET、CT ならびに上部・下部消化管内視鏡で否定

され、骨髄原発の lymphoplasmacytic lymphoma と診断した。後縦隔の MPM に関して文献検索した限り、嚥下困難を伴った後縦隔 MPM の報告は 2 例認めるのみである。^{13,14} 本症例では後縦隔腫瘍は食道より低位に存在し、嚥下困難は認めなかった。後縦隔は心膜後面と接しており、本症例は心膜原発 MPM で、既報よりもより低い後縦隔に浸潤をした可能性も考えられた。後縦隔原発悪性リンパ腫は、Van Heerden らの報告¹⁵ では縦隔原発腫瘍の 97 例中 1 例と稀である。本症例は骨髄穿刺にて NHL の合併を認めたことで後縦隔腫瘍の診断を混乱させたが、CT ガイド下縦隔生検にて後縦隔原発 MPM と診断が可能であった。

本症例では、後縦隔腫瘍の鑑別疾患に MPM が考えられた理由として放射線治療の効果が悪かったことが挙げられる。さらに MPM の発生部位として多い胸膜病変としての右胸膜結節を同時に認めたことも、診断の重要な手がかりになった。

結 語

本症例は他の後縦隔腫瘍との鑑別が困難であったが、胸腔鏡下胸膜生検、CT ガイド下縦隔生検にて MPM と診断し得た。NHL を合併した後縦隔原発 MPM という稀な症例であり報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：笠原寿郎 [講演料など] 中外製薬 (株)、日本イーライリリー (株)、大鵬薬品工業 (株) [委受託研究 (治験等)] 中外製薬 (株)、ファイザー (株)、第一三共 (株)

REFERENCES

- Galateau-Sallé F. *Pathology of Malignant Mesothelioma*. Springer; 2006:1-10.
- 西 英行. 縦隔・胸腺腫瘍 胸膜中皮腫. 外科治療. 2007; 96(Suppl):687-690.
- 岸本卓巳. 胸膜中皮腫診療ハンドブック. 中外医学社; 2007:67-69.
- Zellos L, Christiani DC. Epidemiology, biologic behavior, and natural history of mesothelioma. *Thorac Surg Clin*. 2004;14:469-477, viii.
- Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:54-65.
- 窪田和雄, 伊藤公輝. FDG-PET の臨床 肺・縦隔. 臨床画像. 2007;23(Suppl):63-75.
- Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Zakowski M, Dycoco J, Larson SM, et al. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:763-768.

8. Su S. Mesothelioma: path to multimodality treatment. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;21:125-131.
9. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644.
10. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi L, Bidoli P, Del Conte G, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2006;24:1443-1448.
11. Taylor P, Castagneto B, Dark G, Marangolo M, Scagliotti GV, van Klaveren RJ, et al. Single-agent pemetrexed for chemonaïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2008;3:764-771.
12. 秋 貴史, 梅原寿太郎, 佐藤心一, 後藤伸一, 桑原功行, 中村 聡, 他. 多発骨転移をきたした悪性中皮腫の一例. 秋田農村医学会誌. 2008;54:26-29.
13. 富樫賢一, 保坂靖子, 佐藤和弘. 嚥下困難を伴う後縦隔腫瘍として発現した肉腫様胸膜中皮腫. 胸部外科. 2007;60:49-52.
14. Hayama M, Maeda H. A rare cause of dysphagia: malignant pleural mesothelioma in the posterior mediastinum. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1358-1361.
15. Van Heerden JA, Harrison EG Jr, Bernatz PE, Kiely JM. Mediastinal malignant lymphoma. *Chest*. 1970;57:518-529.