

CASE REPORT

壁側胸膜に肉眼的病変を全く認めない
早期悪性胸膜中皮腫の1例

中川頌子¹・多久和輝尚¹・近藤展行¹・
清水重喜²・辻村 亨²・長谷川誠紀¹

Early Malignant Pleural Mesothelioma Without Macroscopic Findings
in the Parietal Pleura: a Case Report

Shoko Nakagawa¹; Teruhisa Takuwa¹; Nobuyuki Kondo¹;
Shigeki Shimizu²; Tohru Tsujimura²; Seiki Hasegawa¹

¹Department of Thoracic Surgery, ²Division of Molecular Pathology, Department of Pathology, Hyogo College of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Malignant pleural mesothelioma (MPM) occurs from the parietal pleura and even in early MPM some macroscopic changes, such as non-specific inflammatory changes and minute white nodules, may arise from the surfaces of the parietal pleura. **Case.** A 78-year-old male was admitted to our hospital complaining of fatigue and weight loss. A chest X-ray and CT revealed pleural effusion. Pleural effusion cytology showed class IV, suggesting MPM. A pleural biopsy with video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) was performed, however, no macroscopic findings were detected in the pleural space and a histological diagnosis of MPM was not obtained. After a one-year follow-up, a re-biopsy showed one small nodular lesion in the visceral pleura without macroscopic changes in the parietal pleura. A histologically definitive diagnosis of MPM was finally obtained from the small nodule in the visceral pleura. **Conclusion.** In this case, macroscopic findings may not be detected in the parietal pleura despite pleural effusion suspicious of MPM. MPM rarely expands from the visceral pleura without macroscopic changes in the parietal pleura. A constant follow-up and repeated thoracoscopy are needed in highly suspicious cases without a definitive diagnosis of MPM.

(JLCC. 2016;56:103-107)

KEY WORDS — Early malignant pleural mesothelioma, Macroscopic findings, Pleural effusion cytology

Received October 29, 2015; accepted February 3, 2016.

要旨 — **背景.** 悪性胸膜中皮腫は壁側胸膜より発生する。中皮腫は早期病変であっても多くの場合、肉眼的に壁側胸膜の非特異的炎症様所見や微小白色結節を呈する。**症例.** 78歳男性。全身倦怠感と体重減少で受診し、胸部X線およびCTで胸水貯留を認め、胸水細胞診でClass IVで、悪性胸膜中皮腫が疑われた。胸腔鏡検査で胸腔内に病的変化を認めず、壁側胸膜全層生検で悪性胸膜中皮腫の診断に至らなかった。1年後に再度胸腔鏡検査を行うと、壁側胸膜には前回と同様に肉眼的病変は認め

なかったが、臓側胸膜に1カ所結節性病変を認め、同部位より悪性胸膜中皮腫の診断が確定した。**結論.** 本症例は壁側胸膜に肉眼的病変を全く認めず、悪性胸膜中皮腫の増殖形態としては非常にまれな症例であった。胸水細胞診で悪性胸膜中皮腫が疑われた場合は、肉眼的病変を認めない場合も微小病変の検索のため、複数回の胸腔鏡検査が必要である。

索引用語 — 早期悪性胸膜中皮腫, 肉眼所見, 胸水細胞診

はじめに

悪性胸膜中皮腫は壁側胸膜より発生し、早期病変であっても多くの場合、壁側胸膜に何らかの肉眼的変化を認める。今回我々が経験した症例は、胸水細胞診で中皮腫を疑い胸腔鏡検査を実施したが、胸腔内に肉眼的病変は全く認めなかった。中皮腫の組織学的診断を確定することはできず、1年後に再度胸腔鏡検査を行った。壁側胸膜は正常所見であったが、臓側胸膜に1カ所のプラーク様結節性病変を認め、同部生検にて中皮腫の診断が確定した。中皮腫の増殖形態として非常にまれな所見であった。胸水細胞診で中皮腫を疑う症例は、肉眼的に正常所見であったとしても診断の確定のためには複数回の胸腔鏡検査も必要であることを学べる教訓的な1例であり、報告する。

症 例

症例：78歳男性。

主訴：全身倦怠感、体重減少。

既往歴：20歳代虫垂炎手術。

喫煙歴：20本/日20～76歳。

職業歴：配管工事 アスベスト曝露あり。

現病歴：2013年3月より全身倦怠感が出現し、1年で約10kgの体重減少を認めた。胸部X線およびCTで左胸水貯留を認め、胸腔穿刺を行ったところ、胸水中ヒアルロン酸126,275 ng/ml、細胞診Class IVであった。悪性胸膜中皮腫が疑われたため、2014年4月当院を受診した。同年5月胸腔鏡下左胸膜生検を実施したが、胸腔内に500 mlの淡黄色漿液性胸水を認めるほかには、胸腔内には壁側胸膜、臓側胸膜とも肉眼的に正常所見を呈しており、胸腔内に病的変化は認めなかった(Figure 1a, 1b)。壁側胸膜の2カ所を2×2 cm大に短冊状に全層生検し、舌区の一部を楔状切除し、臓側胸膜生検を実施した。胸水は少数のN/C比大、クロマチンの多い異型細胞が小集塊をなしており、calretinin, D2-40, AE1/AE3, CK5/6の一部、EMAがいずれも陽性で、中皮腫を強く疑う所見であった。生検組織では、壁側胸膜には明らかな異型組織は認めず(Figure 1c)、舌区においても実質内に肉芽腫性病変を少数認めるのみであり、臓側胸膜に異型組織は認めなかった。免疫組織染色においてcalretinin, D2-40は陽性、TTF-1, CEA, desminは陰性であり、FISH解析でもp-16の有意なホモ接合性欠失は認めなかった。生検組織に悪性所見は認めないものの、胸水で中皮腫を示唆する所見を認めるため経過観察とした。1年の観察

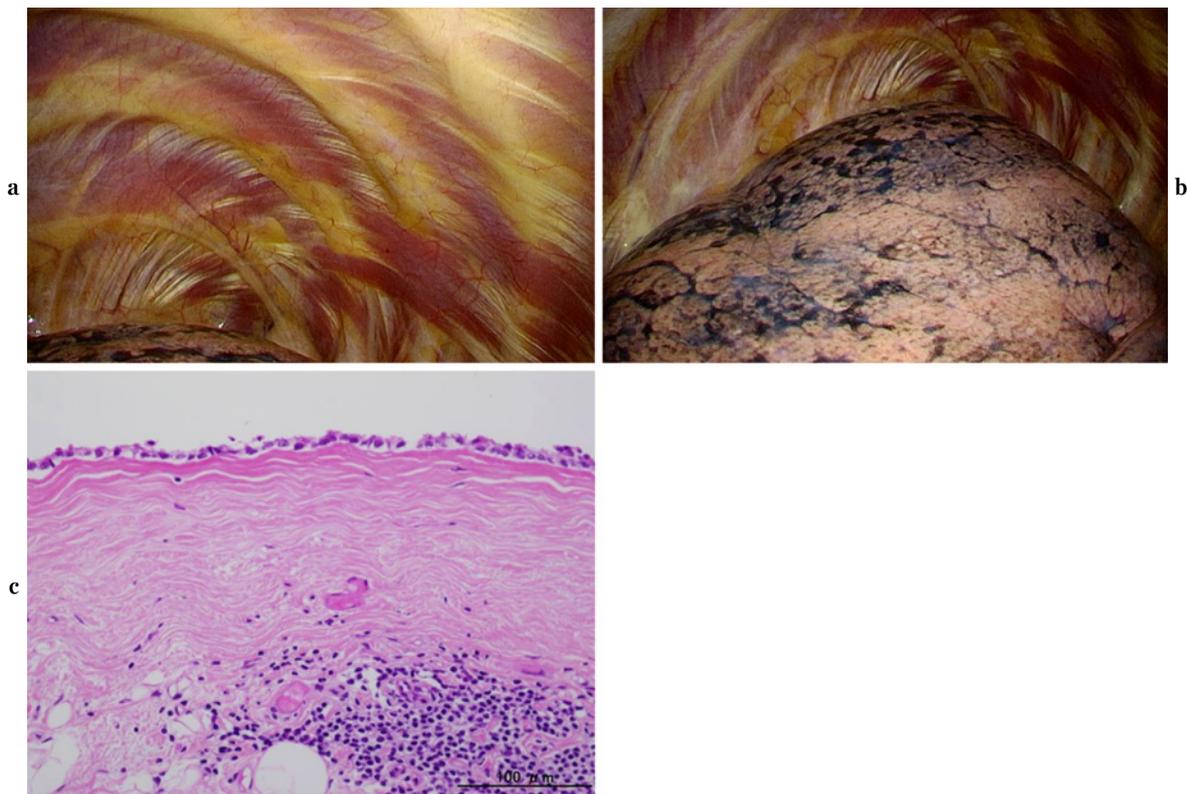


Figure 1. No macroscopic changes were detected in the parietal pleura or visceral pleura (a, b). Only atypical mesothelial cells were detected on the surface of the parietal pleura (c).

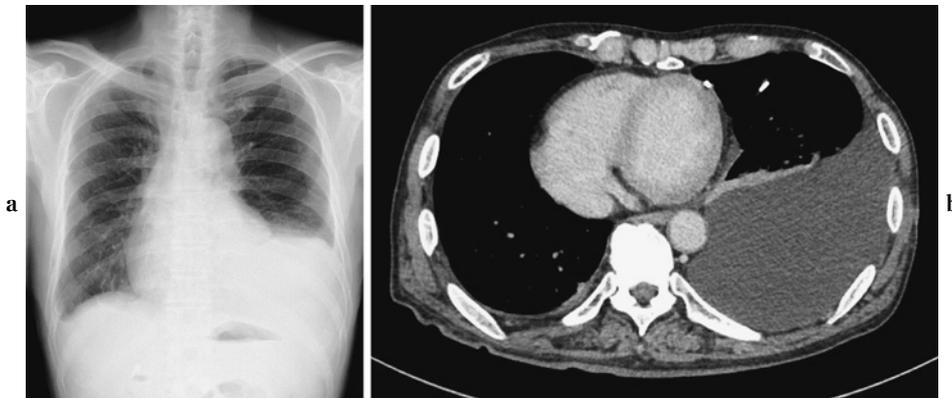


Figure 2. A chest X-ray on admission showed left pleural effusion (a). Chest CT on admission also showed left pleural effusion, but no significant pulmonary or pleural lesions were detected (b).



Figure 3. No macroscopic changes were detected in the parietal pleura, diaphragm or pericardium (a). One small white nodule was detected in the visceral pleura between the left upper lobe and lower lobe (b).

で、CT 上胸膜肥厚に変化は認めなかったが、胸水の増加を認めたため、2015年4月に再度、胸腔鏡下胸膜生検を実施した。

現症：意識清明、体温 36.8℃、血圧 157/97 mmHg、脈拍 84/分、経皮的動脈血酸素飽和度 98% (室内気)、眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄染なし、表在リンパ節触知せず、左下肺野で呼吸音減弱あり、心雑音なし、ばち指なし。

検査所見：血液生化学検査では特記すべきことなし。

胸部単純 X 線 (Figure 2a)：左胸水貯留を認める。

胸部 CT (Figure 2b)：左胸水貯留を認めるほかに、有意な胸膜病変、肺病変は認めず。

FDG-PET：胸膜に集積を認めず。両側肺門縦隔リンパ節にわずかな集積を認めるのみ。

再胸腔鏡所見 (Figure 3)：初回手術所見と同様に、淡黄色漿液性胸水 800 ml の貯留を認めた。壁側胸膜、横隔膜、心膜は正常所見であり (Figure 3a)、肉眼的病変は認めなかった。前回の壁側胸膜生検部に癒着はなく、生検

部胸郭は白色プラークで覆われていた。壁側胸膜を 2×2 cm にわたり生検した。葉間部の臓側胸膜に 7 mm 大のプラーク様白色結節を認め、同部肺を楔状に部分切除した (Figure 3b)。胸水の細胞診は Class IV、リンパ球や組織球を背景に核腫大、多核を有する異型細胞が集塊を形成しており、中皮腫を示唆する所見であった。生検組織では、壁側胸膜は胸膜表面に核の腫大した異型中皮細胞を認めるのみであったが、臓側胸膜のプラーク様病変は、好酸性の細胞質を有する類円形の上皮様異型細胞が充実性に増殖しており、胸膜弾性線維層を越えて、肺実質に浸潤していた (Figure 4a, 4b, 4c)。免疫組織染色において、calretinin (Figure 4d)、D2-40、WT-1 は陽性、TTF-1、CEA、desmin は陰性であり、臓側胸膜の所見より悪性胸膜中皮腫 (cT2N0M0) と診断した。今後は化学療法実施予定である。

考 察

悪性胸膜中皮腫は予後不良な疾患であるが、早期病変

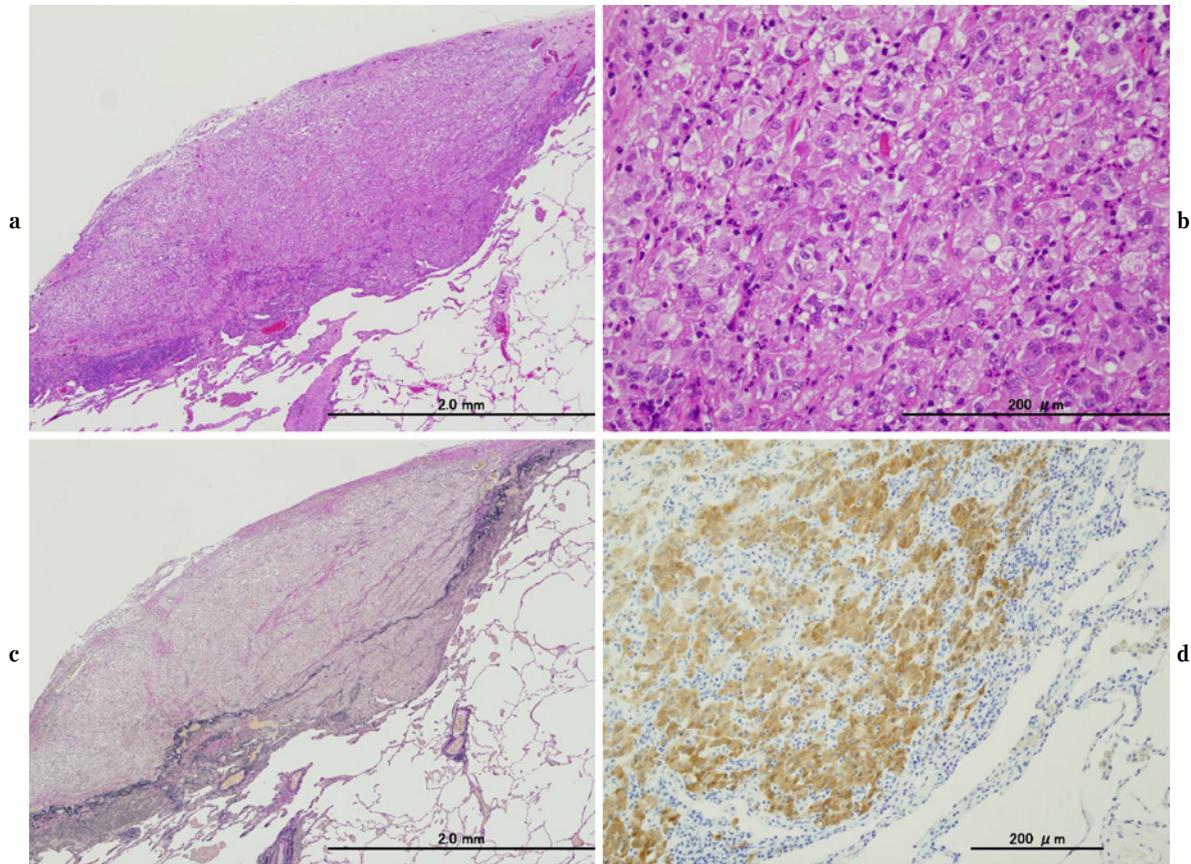


Figure 4. Histological diagnosis of the visceral pleural nodule. Mesothelioma cells expanded beyond the pleural elastic fiber layer with invasion into the pulmonary parenchyma (a, b, hematoxylin and eosin stain; c, Elastica van Gieson stain). Calretinin was positive (d, calretinin stain).

で診断が確定できれば、集学的治療により比較的良好な成績が報告されている。¹ 悪性胸膜中皮腫は壁側胸膜より発生すると言われている。² 早期病変の肉眼的変化としては、非特異的炎症所見、肥厚性胸膜炎様所見、5 mm以下の複数の結節が散在することが多い。^{2,3} 発育形態としては主に、①胸腔内に外向性に発育する型、②中皮下層に侵入する型がある。⁴

①では異型中皮細胞が胸膜表面で乳頭状に増殖し、胸水に腫瘍細胞が浮遊し、胸水を介してほかの壁側胸膜や臓側胸膜に播種し、胸腔内を増殖する。そのため悪性胸膜中皮腫の約85%は胸水貯留で発症し、胸水検査が診断の第一歩となる。肺癌では癌細胞が臓側胸膜を貫通してはじめて胸水細胞診陽性になるのに対し、悪性胸膜中皮腫では初期病変から胸水細胞診陽性になることが多く、胸水細胞診の診断的意義は高い。⁴ しかし悪性胸膜中皮腫の胸水細胞像は反応性中皮と類似することがあり、胸水細胞診の感度は約60%と報告されていることから、細胞診で悪性胸膜中皮腫が疑われる場合は組織採取の上、免疫染色を含む組織学的検査を行い、悪性胸膜中皮腫の

診断を確定させることが推奨されている。⁵⁻⁷

②では間質、やがては脂肪織まで浸潤し、胸膜全体に広がる。早期病変の診断には間質あるいは脂肪織への浸潤が重要な所見とされており、胸水細胞診、胸膜の肉眼的変化から早期の悪性胸膜中皮腫が疑われても脂肪織への浸潤を認めていない場合には、悪性胸膜中皮腫の診断に難渋することがある。⁶

このように悪性胸膜中皮腫の早期病変では確定診断が困難であることが多いが、現在、本症例のように胸水以外に胸部X線やCT、FDG-PETで有意所見を認めず、胸腔鏡検査でも肉眼的病変を認めない早期中皮腫が疑われる症例で、早期に確定診断を行うための方法が検討されている。⁷ 今回は経時的なCTフォローと再胸腔鏡下胸膜生検で確定診断が得られたが、これもその1つである。また最近では、一定の条件を満たす症例において、胸水細胞診のみで悪性胸膜中皮腫の確定診断を許容するとのガイドラインも制定され、今後悪性胸膜中皮腫診断における細胞診の比重が高まることが予想される。⁸

悪性胸膜中皮腫は多くの場合は早期病変でも壁側胸膜

に肉眼的病変を認めるが、本症例は肉眼的に壁側胸膜病変を全く認めなかった。生検した組織学的検索においても、悪性胸膜中皮腫は認めなかった。初回胸腔鏡検査から1年後に再度行った胸腔鏡検査でも、肉眼的には臓側胸膜に1カ所の白色結節病変を認めるのみであり、同病変から悪性胸膜中皮腫の診断を確定したが、それ以外の部位に有意所見は全く認めず、悪性胸膜中皮腫の増殖形態としては非典型的であった。

おわりに

中皮腫の発育増殖形態として非常にまれな1例を経験したので報告した。胸水細胞診で中皮腫を疑うときは、初回胸腔鏡検査で病変を認めなくても微小病変があることが多く、確定診断のための複数回の胸腔鏡検査が必要であることを学ぶ、教訓的な1例であった。

本論文内容に関連する著者の利益相反：長谷川誠紀〔寄付金〕
日本イーライリリー（株）

REFERENCES

1. Hasegawa S. Early mesothelioma revisited. *Int J Clin Oncol*. 2012;17:30-32.
2. 廣島健三, 由佐俊和, 岸 宏久, 兼子 耕. 胸膜中皮腫の早期病変. *呼吸*. 2009;28:968-973.
3. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat JR, Astoul P, Ledoray V. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer*. 1993;72:394-404.
4. 辻村 亨, 佐藤鮎子. 早期中皮腫診断への挑戦. *病理と臨床*. 2009;27:899-901.
5. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2010;35:479-495.
6. Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:647-667.
7. Hasegawa S, Kondo N, Matsumoto S, Takuwa T, Hashimoto M, Orui H, et al. Practical approaches to diagnose and treat for T0 malignant pleural mesothelioma: a proposal for diagnostic total parietal pleurectomy. *Int J Clin Oncol*. 2012;17:33-39.
8. Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian CW, Boon ME, Creaney J, Davidson B, et al. Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma: Complementary Statement from the International Mesothelioma Interest Group, Also Endorsed by the International Academy of Cytology and the Papanicolaou Society of Cytopathology. *Diagn Cytopathol*. 2015;43:563-576.