

CASE REPORT

経気管支生検を施行した線維形成型悪性胸膜中皮腫の1剖検例

本田宏幸<sup>1,2</sup>・森 裕二<sup>1</sup>・石川 立<sup>1</sup>・  
小野貴広<sup>1</sup>・中田尚志<sup>1</sup>・高橋弘毅<sup>2</sup>

An Autopsy Case of Desmoplastic Malignant Mesothelioma with a Transbronchial Biopsy

Hiroyuki Honda<sup>1,2</sup>; Yuji Mori<sup>1</sup>; Tatsuru Ishikawa<sup>1</sup>;  
Takahiro Ono<sup>1</sup>; Hisashi Nakata<sup>1</sup>; Hiroki Takahashi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Hokkaido Goryoukaku Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Bronchoscopy is rarely used in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. **Case.** A man in his 70s visited our hospital with dyspnea on exertion, right back pain, and a fever. Chest computed tomography showed right pleural effusion, collapse of the right-middle and lower lobes, circumferential thickening of the right parietal pleura, and bone destruction of the ninth rib, corresponding to the region of pain. Pleural effusion cytology showed no malignant cells, and no histopathological diagnosis could be obtained after a percutaneous pleural biopsy. However, because pleural lesions invading the lung parenchyma were suspected, a transbronchial biopsy was performed, resulting in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. Specifically, the specimen showed collagen fibers with atypical spindle cells; therefore, desmoplastic malignant mesothelioma (DMM) was suspected. A pathological autopsy confirmed a diagnosis of DMM, with tumors invading the lung parenchyma and extensive metastasis out of the pleura. **Conclusion.** Malignant pleural mesothelioma has different histological types that can be diagnosed through a variety of imaging findings. If pleural lesions invading the lung parenchyma are suspected, bronchoscopy with a transbronchial biopsy should be considered.

(JLCC. 2018;58:29-34)

**KEY WORDS** — Malignant pleural mesothelioma, Desmoplastic malignant mesothelioma, Transbronchial biopsy

Corresponding author: Hiroyuki Honda.

Received July 7, 2017; accepted November 9, 2017.

**要旨** — **背景.** 気管支鏡検査が悪性胸膜中皮腫の診断契機となることは少ない. **症例.** 70歳代男性. 労作時呼吸困難, 右背部痛, 発熱を訴え受診した. 胸部CTで右胸水貯留, 右中下葉の虚脱, 右壁側胸膜の全周性肥厚, 疼痛部に一致した第9肋骨の骨破壊像を認めた. 胸水細胞診で悪性細胞はみられず, 経皮胸膜生検で病理組織診断を得られなかった. しかし, 胸膜病変の肺浸潤が疑われたため経気管支生検を施行し, 悪性胸膜中皮腫の診断を得た. 線維性結合織中に異型紡錘形細胞を認め, 線維形

成型悪性胸膜中皮腫 (desmoplastic malignant mesothelioma: DMM)が疑われた. 病理解剖でDMMと診断し, 肺実質への浸潤と胸膜外への広範な転移を確認した. **結論.** 悪性胸膜中皮腫の組織型は様々であり, 多彩な画像所見を示す. 胸膜病変の肺実質への浸潤が疑われる場合には, 経気管支生検の適応も考慮すべきと思われる.

**索引用語** — 悪性胸膜中皮腫, 線維形成型悪性胸膜中皮腫, 経気管支生検

<sup>1</sup>函館五稜郭病院呼吸器内科; <sup>2</sup>札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座.

論文責任者: 本田宏幸.

受付日: 2017年7月7日, 採択日: 2017年11月9日.

## はじめに

今回我々は、経気管支生検で悪性胸膜中皮腫と診断し、剖検で線維形成型悪性胸膜中皮腫（desmoplastic malignant mesothelioma：DMM）と診断した症例を経験した。悪性胸膜中皮腫は、肺実質の病変が乏しいことが多く気管支内視鏡検査が診断の契機となることは少ないが、本症例は、胸膜腫瘍の強い肺実質への浸潤を認めた。また、DMMは悪性胸膜中皮腫の中で比較的稀な組織型であり、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：70歳代，男性。

主訴：労作時呼吸困難，右背部痛，発熱。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：20本/日×40年。

職業歴：配管工（アスベスト曝露歴あり）。

現病歴：X年6月，検診の胸部X線検査で右肋骨横隔膜角鈍化を認め，精査目的に当院を受診した。胸部単純CT検査では右胸腔内の少量の胸水と胸膜プラークを認めた。胸水細胞診で悪性細胞はみられず，胸水非結核性抗酸菌核酸増幅検査（MAC-PCR）陽性のため，非結核性抗酸菌症による胸膜炎を疑いリファンピシン，エタンブトール，クラリスロマイシンの内服を開始した。胸水は

著増なく経過していたが，X+1年8月の外来受診時に労作時呼吸困難，右背部痛，発熱を訴えた。胸部X線検査では胸水の増加も認め，精査加療目的に入院となった。

入院時現症：意識清明，身長164cm，体重50.6kg，体温38.4℃，血圧132/91mmHg，脈拍109回/分（整），SpO<sub>2</sub>98%，呼吸回数16回/分，呼吸音は右中下肺野で減弱していた。

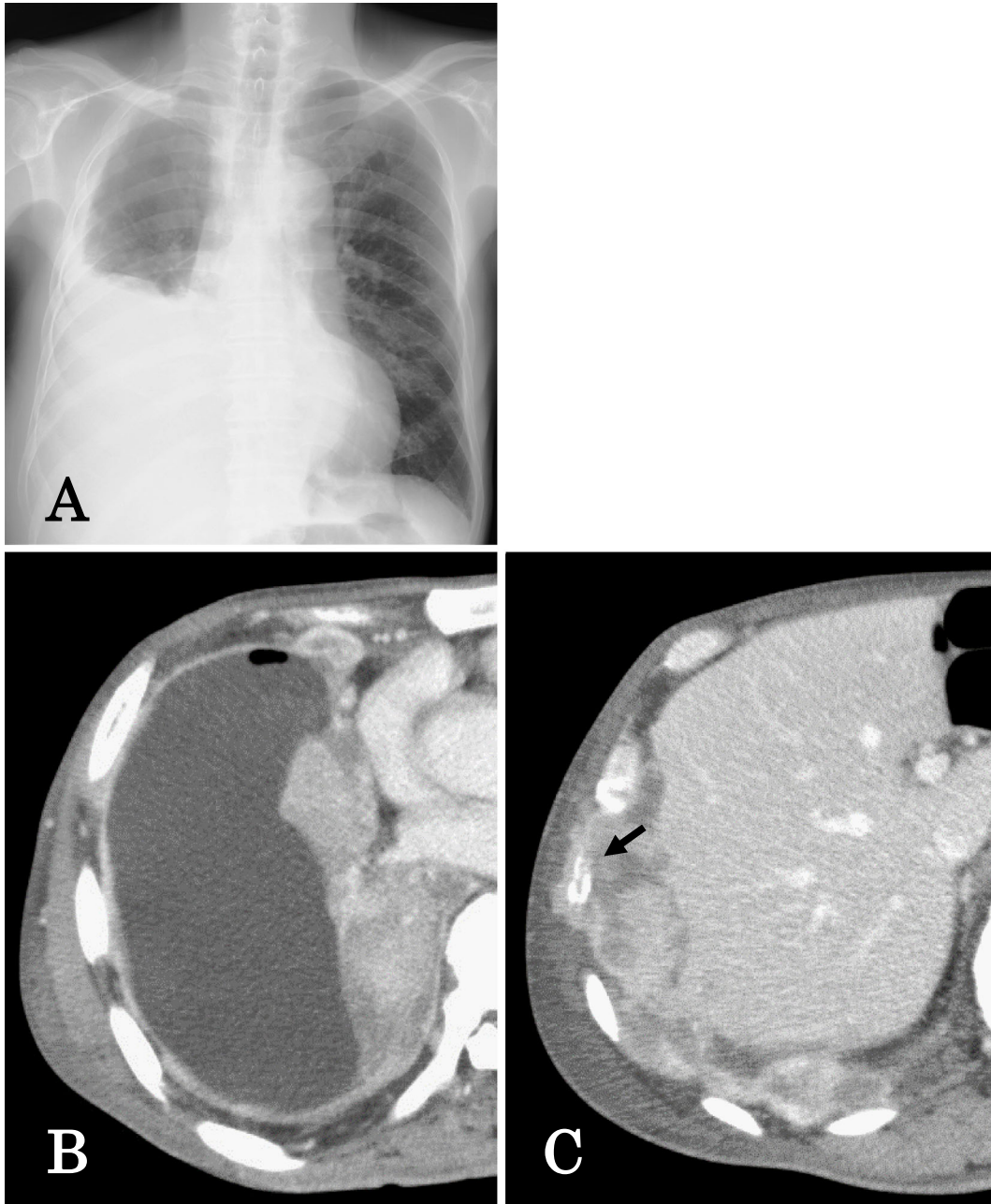
入院時検査成績：血液生化学検査ではWBC5800/μl，CRP14.5mg/dlと，CRPの上昇を認めた。また，Hb11.1g/dl，Na120mEq/lと低下を認めた。腫瘍マーカーは，SCC≤0.5ng/ml，CEA1.8ng/ml，CYFRA3.4ng/mlであった（Table1）。

胸部X線写真：右中下葉の無気肺を認めた（Figure1A）。

入院後経過：胸腹部造影CTでは，右胸水と右中下葉の強い圧迫を認めた（Figure1B）。右壁側胸膜は全周性に肥厚し，疼痛部に一致した右第9肋骨の骨破壊とその周囲の腫瘍性変化を認めた（Figure1C）。これらの所見から悪性疾患，特に悪性胸膜中皮腫などを疑い，胸水穿刺と右第9肋骨の腫瘍性変化部位から経皮胸膜生検を行った。胸水中には悪性細胞を認めず，初診時に陽性であったMAC-PCRは陰性であった。胸膜生検検体は異型紡錘形細胞の増生を認めたが，検体量が少なく診断には至らなかった。免疫組織化学染色はCK（AE1/AE3），vimentin，WT-1（focal，weak），D2-40（focal），p53

**Table 1.** Laboratory Findings on Admission

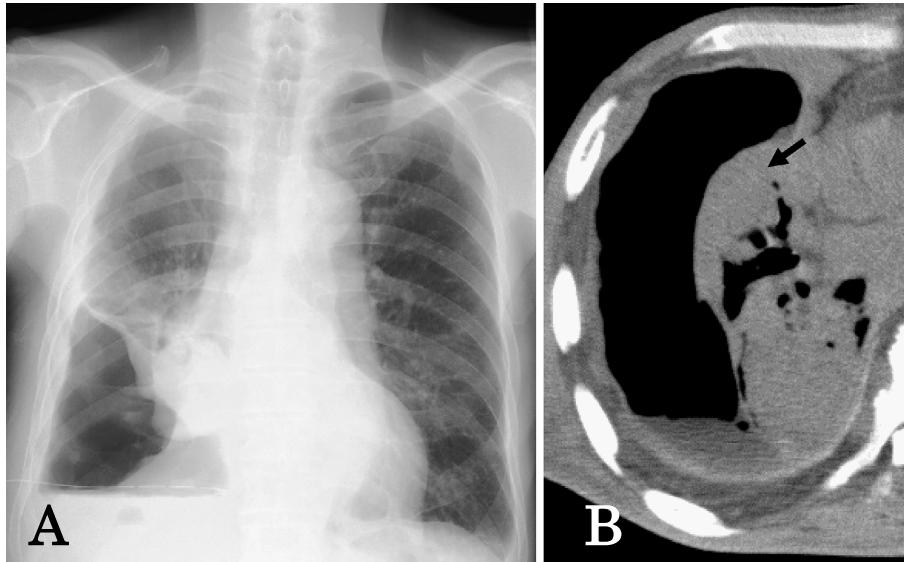
Hematology		Na	120 mEq/l
WBC	5800/μl	K	3.9 mEq/l
Neut	83%	Cl	81 mEq/l
Lymph	7%	Ca	8.3 mEq/l
Eosino	0%	BNP	50 pg/ml
Mono	0%		
RBC	394×10 <sup>4</sup> /μl	Serology	
Hb	11.1 g/dl	CRP	14.5 mg/dl
Ht	31.60%	Tumor markers	
Plt	22.3×10 <sup>4</sup> /μl	SCC	≤0.5 ng/ml
Biochemistry		CYFRA	3.4 ng/ml
TP	6.5 g/dl	CEA	1.8 ng/ml
Alb	3.1 g/dl	Pleural effusion	
T.Bil	0.9 mg/ml	TP	1.0 g/dl
AST	15 IU/l	LDH	581 IU/l
ALT	20 IU/l	ADA	11 IU/l
ALP	225 IU/l	Hyaluronic acid	11100 ng/ml
LDH	116 IU/l	CEA	≤0.5 ng/ml
γ-GTP	31 IU/l	Cytology	
CK	55 IU/l	TB-PCR	(-)
BUN	8.3 mg/dl	MAC-PCR	(-)
Cre	0.42 mg/dl		



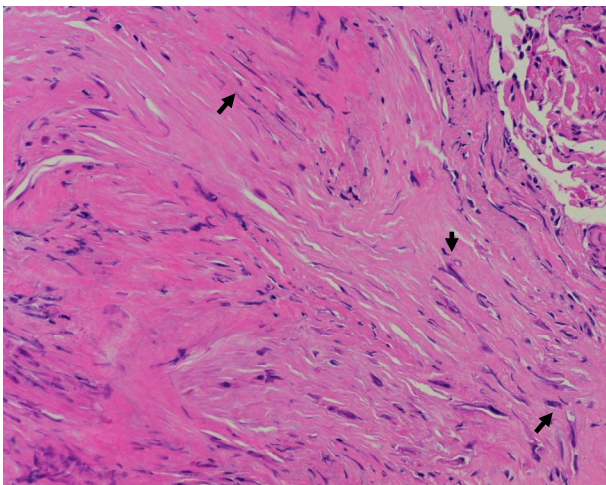
**Figure 1.** The chest X-ray findings on admission showed right-middle and lower-lobe atelectasis (A). Chest computed tomography on admission showed collapse of the right-middle and lower lobes of the lung, circumferential thickening of the right parietal pleura (B), and bone destruction of the ninth rib, corresponding to the region of pain (C: arrow).

(weak) が陽性, calretinin, CEA, Ber-EP4, TTF-1 が陰性であった. 胸水ドレナージ後も右中下葉の含気改善は乏しかったが (Figure 2A, 2B), 幾分含気が改善した部分では胸膜から肺に向かって凸状の変化を認めた (Figure 2B). 含気の改善が乏しい原因として, 虚脱した右中下葉に胸膜病変の肺実質への浸潤あるいは肺癌などの肺内腫瘍の存在を疑い, 経気管支生検を試みた. 右 B<sup>4</sup>,

B<sup>5</sup>, B<sup>8</sup>, B<sup>9</sup>, B<sup>10</sup>の入口部は壁外性に圧排されていたが, 可視範囲の気管支粘膜に異常を認めず, X線透視下に右中下葉それぞれ3カ所から可能な限り鉗子を進め生検を施行した. 下葉から採取された検体の一つで, 線維性結合織中に異型紡錘形細胞の増生を認め (Figure 3), 免疫組織化学染色はCK(AE1/AE3), vimentin, calretinin, WT-1(weak), CD146(weak), p53が陽性, CK5/6, D2-



**Figure 2.** Collapse of the right-middle and lower lobes persisted after thoracentesis (A, B). Chest computed tomography showed a shadow thought to be continuous from the pleura to the lungs (B: arrow).



**Figure 3.** The histological findings of the specimen of the right-lower lobe on a transbronchial lung biopsy included increased collagen fibers with atypical spindle cells (arrows) (HE stain  $\times 10$ ).

40 が陰性であった。経皮胸膜生検検体と同様のものと考えられ、肺実質への腫瘍浸潤が明らかとなり、悪性胸膜中皮腫の International Mesothelioma Interest Group 分類 Stage IV と診断した。また、線維性結合織を多く認め、細分類としては DMM を疑った。病名を告知し、カルボプラチン (carboplatin : CBDCA) (AUC 5) + ペメトレキセド (pemetrexed : PEM) (500 mg/m<sup>2</sup>) を開始した。しかし、1 コース施行し progressive disease の判定であり、performance status の低下も伴い治療継続は困難となっ

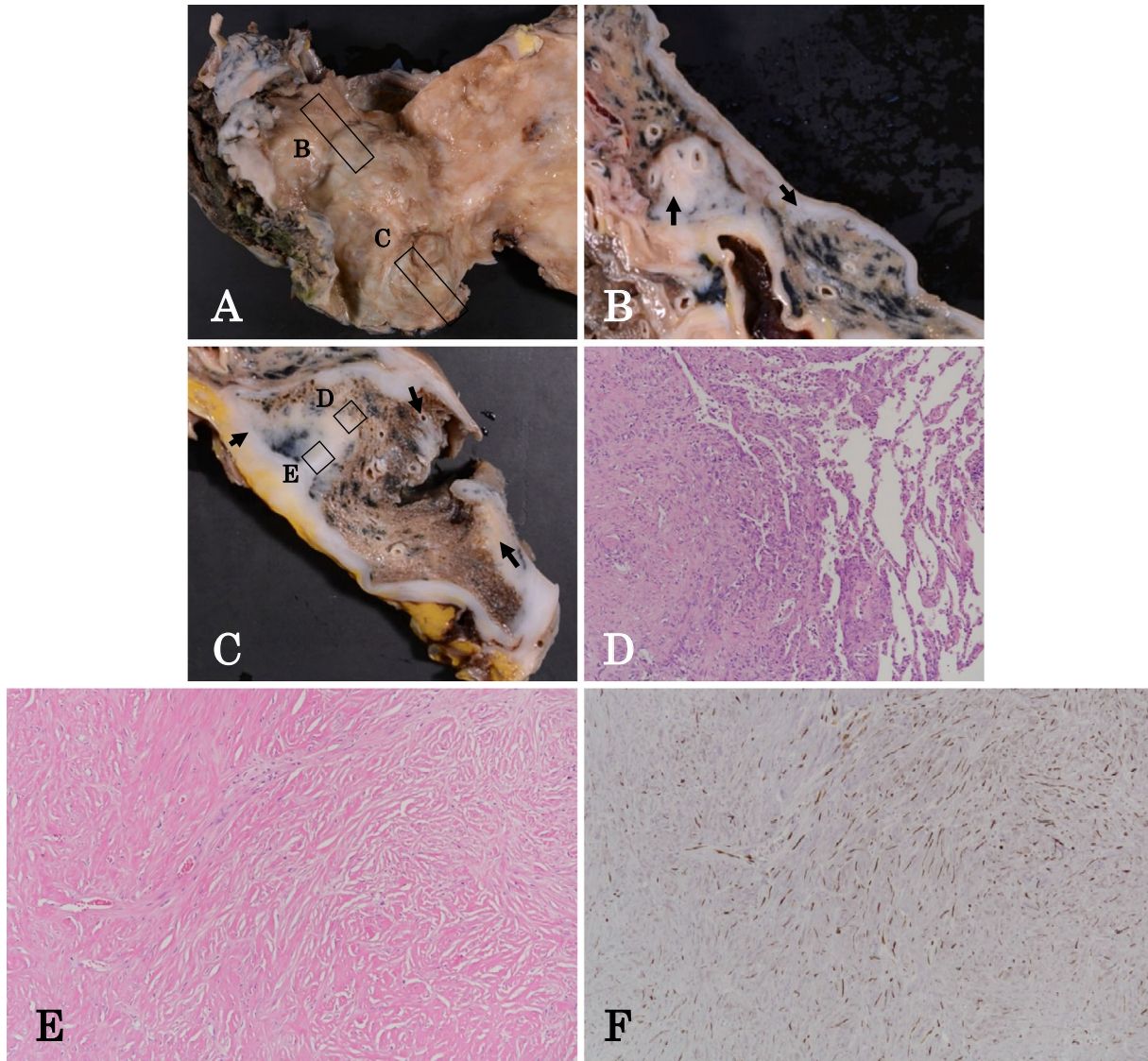
た。X + 1 年 10 月に永眠された。

病理解剖肉眼的所見：右肺，右胸郭は肥厚した白色線維性組織で覆われ，特に中葉下葉は強く虚脱していた (Figure 4A)。断面では，胸膜病変が肺実質へ浸潤する所見が複数認められた (Figure 4B~4D)。腫瘍の進展は，胸膜，両肺，心膜，心筋，右副腎，大動脈周囲リンパ節，両腎臓，肝臓，膵臓，胃，腸間膜，腹膜，横隔膜にみられた。

病理解剖組織学的所見：硝子化の目立つ線維性組織の増生，核の大小不同を有する異型紡錘形細胞の増生を認め，花筵状の増殖も認められた (Figure 4E)。部分的に肉腫様成分も認めた。免疫組織化学染色では CK (AE1/AE3) (Figure 4F)，vimentin, calretinin, WT-1, D2-40 (focal) が陽性，CK5/6, CEA, Ber-EP4 が陰性であり，これらの所見から DMM と診断した。肺内結節，他臓器転移巣も同様の組織所見であった。

## 考 察

びまん性悪性胸膜中皮腫は，上皮型，肉腫型，二相型の 3 種類に分類されるが，DMM は肉腫型中皮腫の亜型に分類される。組織学的には，storiform pattern または patternless pattern に配列された異型細胞によって区切られた高密度な膠原組織が，少なくとも腫瘍の 50% を占めるものとされる。<sup>1</sup> 異型性が軽度であり，その細胞密度が低いことから，線維性胸膜炎との鑑別が困難であり，<sup>2</sup> これらの所見を得るには針生検検体では不十分なことが多く，開胸，胸腔鏡下で十分な量の生検組織が必要であ



**Figure 4.** The autopsy specimen of the right lung was encased by a thick white rind (A). The cut surface of the right-middle (B) and lower (C) lobes showed tumors invading the lobes. The histological findings showed tumors extending to the alveolar tissue (D: HE stain  $\times 10$ ), and hypocellular collagen fibers with hyalinization, atypical spindle cells, and a storiform pattern (E: HE stain  $\times 10$ , F: cytokeratin AE1/AE3 stain  $\times 10$ ).

るとされている。<sup>3</sup> Mangano らは、線維性胸膜炎との鑑別に、前述の組織学的所見に加えて、①胸壁や肺への腫瘍浸潤、②壊死病変の存在、③肉腫様成分の存在、④遠隔転移、の4項目のうち1項目以上を満たす場合にDMMと診断できるとしており、<sup>4</sup> ④については、非DMMに対してDMMの遠隔転移の頻度が有意に高いことをCantin らが報告している。<sup>5</sup> 本症例では、剖検検体において組織学的所見と前述の4項目を満たし、DMMと診断した。また、DMMは肉腫型中皮腫の亜型であるが、本症例のように肺内病変を認める場合、肺癌、特に肺肉腫様癌との鑑別あるいは併存の除外が必要とな

る。本症例で陽性であったD2-40の陽性率がDMMで高く肺肉腫様癌で低いとの報告はあるが、<sup>6,7</sup> 類免疫組織化学染色のみでの判断は困難であり、臨床像を含めて検討する必要がある。本症例は肺の虚脱が強く、経気管支生検施行時点では採取された検体と胸膜の関係が不明であったが、疾患の進行に伴い出現した血行性転移を考える多発転移を除き、肺実質の腫瘍は胸膜と連続していることが剖検で明らかとなった。その所見はびまん性に複数箇所で見られ、肺の原発巣から胸膜へ浸潤した経過は考えにくく、肺癌は否定的と考えた。

今回、胸水ドレナージ後の右中下肺の画像所見が契機

となり経気管生検を試み、Figure 4に示すような腫瘍浸潤の強い部分に鉗子が到達したことで検体を採取することができたが、一般的に悪性胸膜中皮腫では肺実質の病変は乏しく、気管支鏡検査を行う意義は乏しいことが多い。経気管支生検により悪性胸膜中皮腫と診断した報告は、気管支内腔に腫瘤形成をした症例<sup>8</sup>や細気管支肺胞上皮癌様の肺内進展を呈した症例<sup>9</sup>などでみられるが、少数である。DMMに限ると我が国での報告はなく、<sup>10-15</sup>本症例でも、線維性組織成分を多く含む検体が採取されDMMを疑ったが検体の量は十分ではなく、経気管支生検検体での診断確定には至っていない。しかし、検体を採取できたことで生前に告知と治療を行うことができ、剖検でDMMの診断を得られたことを踏まえると、気管支鏡検査の意義が大きい症例であったと考える。最後に、本症例は強く虚脱した右中下肺の画像が特徴的であり、それが気管支鏡検査を施行する動機ともなった。後方視的にみると非結核性抗酸菌症の関与は明らかではないが、初診時からみられた胸水が早期から圧迫性無気肺を生じ、無気肺と腫瘍浸潤が並行して進行したことによる画像変化であったと考える。悪性胸膜中皮腫は多彩な画像所見・組織型を示すことで知られ、本症例のように肺の画像変化を強く認める場合には経気管支生検の適応も考慮すべきと思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理診断に関し、ご協力をいただきました函館五稜郭病院パソロジーセンターの池田健先生、辻脇光洋先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第57回日本肺癌学会学術集会で報告した。

## REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2004:128-142.
2. 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.
3. Colby TV. The diagnosis of desmoplastic malignant mesothelioma. *Am J Clin Pathol*. 1998;110:135-136.
4. Mangano WE, Cagle PT, Churg A, Vollmer RT, Roggli VL. The diagnosis of desmoplastic malignant mesothelioma and its distinction from fibrous pleurisy: a histologic and immunohistochemical analysis of 31 cases including p53 immunostaining. *Am J Clin Pathol*. 1998;110:191-199.
5. Cantin R, Al-Jabi M, McCaughey WT. Desmoplastic diffuse mesothelioma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6:215-222.
6. Chu AY, Litzky LA, Pasha TL, Acs G, Zhang PJ. Utility of D2-40, a novel mesothelial marker, in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Mod Pathol*. 2005;18:105-110.
7. Padgett DM, Cathro HP, Wick MR, Mills SE. Podoplanin is a better immunohistochemical marker for sarcomatoid mesothelioma than calretinin. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:123-127.
8. 山崎 進, 太田洋充, 宮下起幸, 小林国彦, 金澤 實. 気管支内に転移によるポリープ状の腫瘍性病変を形成した悪性胸膜中皮腫の1例. *気管支学*. 2015;37:22-27.
9. 杉野圭史, 川畑雅照, 本間 栄, 河野 匡, 元井紀子, 吉村邦彦. 細気管支肺胞上皮癌様の肺内進展を呈した悪性胸膜中皮腫の1例. *肺癌*. 2006;46:215-220.
10. 太田宏樹, 佐藤敬太, 磯部和順, 秦 美暢, 渋谷和俊, 本間 栄. 肝転移を契機に診断された線維形成型悪性胸膜中皮腫の1例. *日呼吸誌*. 2012;1:251-255.
11. 岩越朱里, 森谷鈴子, 長谷川正規, 佐藤朋子, 堀 和美, 沖 昌英, 他. 多発転移を来たしたことにより診断に至った胸膜 Desmoplastic mesothelioma の1例. *診断病理*. 2014;31:56-62.
12. 川辺梨恵, 松島秀和, 石田 学, 松林南子, 志村知恵, 天野雅子, 他. 局所麻酔下胸腔鏡による胸膜生検で診断できなかった悪性胸膜中皮腫の1例. *日本胸部臨床*. 2012;71:1157-1162.
13. 小林玄弥, 陣内牧子, 加藤 研. 局所麻酔下胸腔鏡下に経皮的胸膜生検針を用いて診断した悪性胸膜中皮腫の1例. *気管支学*. 2014;36:403-406.
14. 石岡佳子, 中川英之, 山本勝丸, 下山亜矢子, 八木橋法登. PET-CTを参考にCTガイド下生検にて診断を得た線維形成型悪性胸膜中皮腫の1例. *日呼吸誌*. 2014;3:255-259.
15. 小林玄弥, 加藤 研, 竹山慎二. 血清CYFRA上昇を認めた線維形成型胸膜中皮腫の1例. *日呼吸誌*. 2016;5:13-17.