

CASE REPORT

致死的となった巨大な良性胸膜原発孤立性線維性腫瘍の
1 剖検例

土屋武弘¹・佐野 厚¹・奥 茜衣²・福田 勉²

An Autopsy Case of Giant Benign Solitary Fibrous Tumor of the Pleura That Became Lethal

Takehiro Tsuchiya¹; Atsushi Sano¹; Akane Oku²; Tsutomu Fukuda²

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, Chigasaki Municipal Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Solitary fibrous tumors of the pleura (SFTP) are uncommon pleural tumors derived from mesenchymal cells. The mainstay of treatment for SFTP is surgical resection. Our patient declined a detailed evaluation and treatment of a giant intrathoracic tumor. We therefore observed the natural history of the tumor until the patient's death. **Case.** A 69-year-old woman with dyspnea was referred to our hospital for treatment. Although computed tomography showed a giant intrathoracic tumor occupying the right hemithorax, she declined a detailed evaluation and treatment. She was lost to follow-up until she presented to the hospital again, often with dyspnea. Over time, the tumor increased in size and began to compress the right lung and heart. At 82 years of age, she suffered from severe dyspnea and presented to our hospital. She died of respiratory failure. An autopsy revealed that the tumor, which was compressing the right lung and heart, arose from the visceral pleura. A histological examination revealed that it was a uniform spindle cell tumor. In addition, immunohistochemical staining revealed that the tumor cells were positive for CD34 and STAT6. As a result, the tumor was diagnosed as SFTP. **Conclusion.** The clinical course of SFTP is rarely observed. Although SFTP is considered a histologically benign tumor, its growth might lead to death due to compression of the heart and lungs.

(JLCC. 2019;59:82-87)

KEY WORDS — Solitary fibrous tumor, Giant tumor, Pleural tumor, Autopsy, Clinical course

Corresponding author: Takehiro Tsuchiya.

Received September 13, 2018; accepted December 6, 2018.

要旨 — **背景.** 胸膜原発の孤立性線維性腫瘍 (solitary fibrous tumor of the pleura : SFTP) は、間葉系細胞由来の胸膜腫瘍である。切除可能であれば切除が推奨される。今回腫瘍指摘後、本人希望により未治療で経過し、腫瘍による心臓・両側肺圧排で循環不全をきたし亡くなった症例を経験した。**症例.** 82歳女性。69歳時に呼吸困難を感じるようになり当院を受診した。胸部CTで右胸腔内に腫瘍を認めしたが、精査を希望せず自己判断で通院を中止した。以後、呼吸困難となる度に受診し、軽快すると自己判断で通院を中止していた。経過中も腫瘍は増大し、右胸腔内を完全に占拠し左縦隔偏位をきたしていた。82

歳時に呼吸困難で入院となり、徐々に状態が悪化し永眠された。剖検所見は臓側胸膜由来の腫瘍であり、心臓を左方へ圧排することで循環不全をきたしていた。組織学的検査では異型の目立たない紡錘形細胞を認め、CD34・STAT6陽性であり、胸膜原発の孤立性線維性腫瘍と診断された。**結論.** 胸膜原発の孤立性線維性腫瘍の自然経過を観察した症例は非常に稀であり、組織学的に良性腫瘍であっても致死的となると考えさせられた1例であった。

索引用語 — 孤立性線維性腫瘍, 巨大腫瘍, 胸膜腫瘍, 剖検, 臨床経過

茅ヶ崎市立病院¹呼吸器外科, ²呼吸器内科.
論文責任者: 土屋武弘.

受付日: 2018年9月13日, 採択日: 2018年12月6日.

はじめに

胸膜原発の孤立性線維性腫瘍 (solitary fibrous tumor of the pleura: SFTP) は、間葉系細胞由来の胸膜腫瘍である。治療は、切除可能であれば切除が勧められる。今回、腫瘍指摘後、本人の希望により未治療で経過し心臓・両側肺圧排による循環不全で亡くなった症例を経験した。組織学的には良性であったが、巨大腫瘍による臓器圧排は致死的であった。SFTP の自然経過を観察した症例は非常に稀であり、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：82 歳女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：69 歳時、近医の胸部 X 線で異常陰影を指摘されて当院紹介となった (Figure 1)。胸部 CT で右胸腔内に腫瘤を認めたが、さらなる精査を希望せず自己判断で通院を中止した (胸部 CT は、長期経過しており破棄されていた)。76 歳時、78 歳時に体動時の息切れ・動悸があり、当院を再度受診した。その都度、症状の緩和に伴い

自己判断で通院を中止することを繰り返していた。経過中、胸腔内の腫瘍は緩徐に増大し、また呼吸困難も持続していたが、やはり精査を希望せず対症療法を行っていた。82 歳時に呼吸困難がさらに増悪したため、当院入院



Figure 1. Chest radiograph showing a giant mass in the right hemithorax.

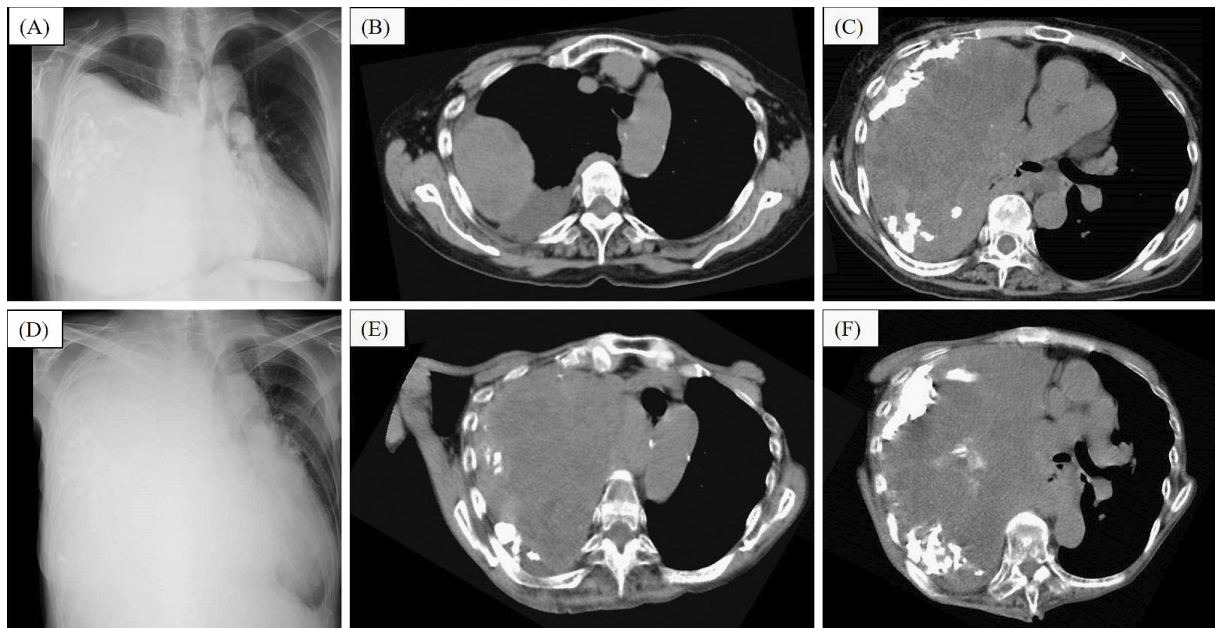


Figure 2. Chest radiograph and computed tomography images at ages 78 (A-C) and 82 (D-F). (A) Chest radiograph showing a giant mass occupying the right hemithorax with mediastinal deviation to the left. (B) Computed tomography showed a mass and pleural effusion at the level of the innominate artery. (C) The giant tumor, which was heterogeneous and calcified, compressed the heart. (D) Chest radiograph showing a giant mass occupying the right hemithorax with mediastinal deviation to the left. (E) Computed tomography showed a giant mass with compression of the bronchus at the level of the innominate artery. (F) The giant tumor, which was heterogeneous and calcified, compressed the heart.

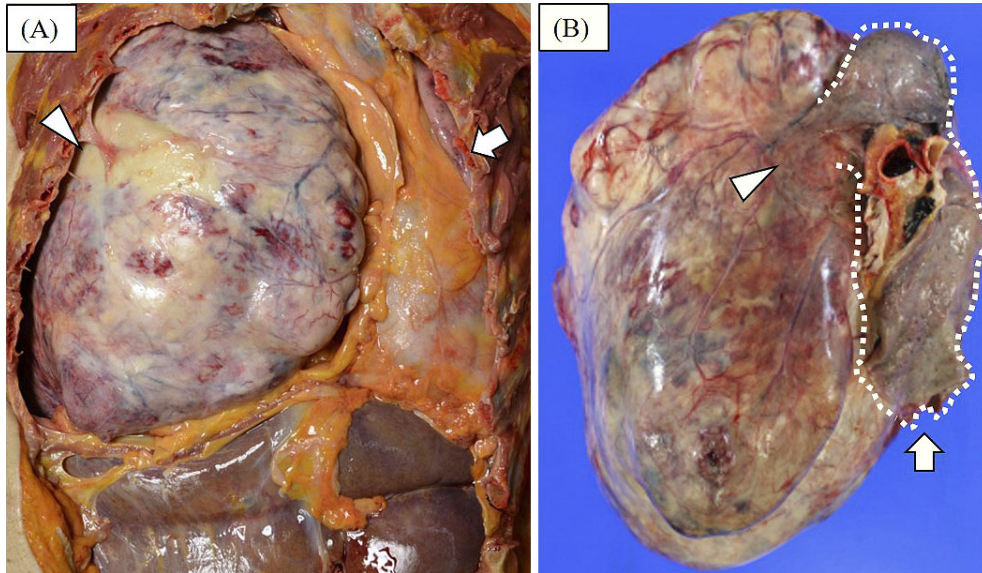


Figure 3. Tumor specimens. **(A)** An autopsy revealed that the tumor was compressing the right lung, the heart, and the liver (tumor: arrowhead, heart: arrow). **(B)** An autopsy revealed that the tumor arose from the visceral pleura (arrowhead) and compressed the right lung (arrow).

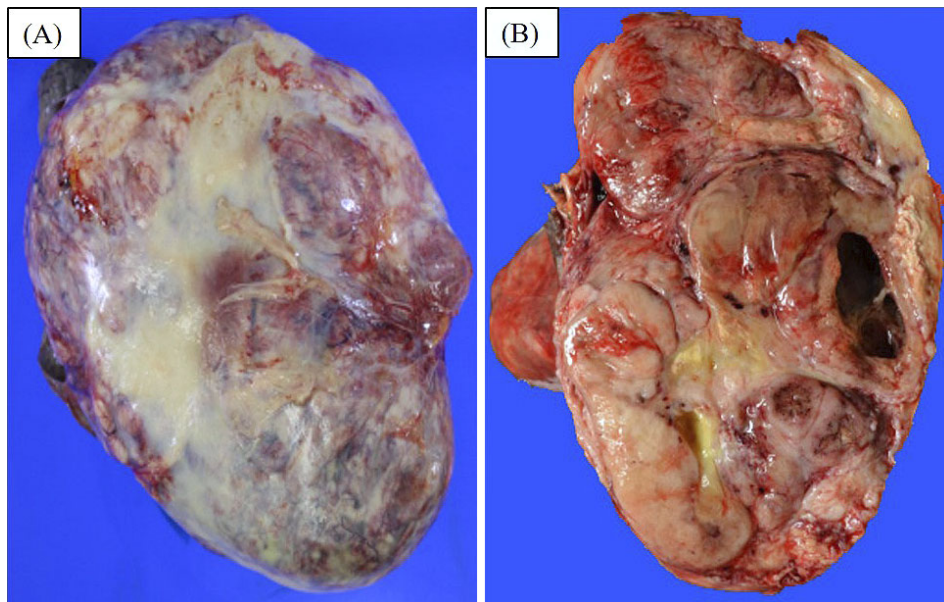


Figure 4. Tumor specimens. **(A)** The surface of the tumor was white and smooth on the side of the ribs (dimensions: 25×20×20 cm; weight: 3,220 g). **(B)** On the cut surface of the resected tumor, a capsule, white-yellow calcification, and necrosis were observed.

となった。

入院時現症：身長 152 cm, 体重 38 kg, 体温 36.4℃, 脈拍 81 bpm, 血圧 109/76 mmHg, 聴診：右肺呼吸音消失, 心電図所見：心房細動, 心拍数 81 bpm.

入院時検査所見：血液生化学所見では WBC 13,400/

μl, CRP 18.78 mg/dl, BNP 297.2 と高値であった。

血液ガス：pH 7.393, pCO₂ 54.4 mmHg, pO₂ 72.1 mmHg, HCO₃⁻ 32.4 mEq/l, BE 6.5 mEq/l, SaO₂ 91.4% と II 型呼吸不全を認めた。

胸部 X 線：78 歳時と比較して, 右肺全肺野の透過性が

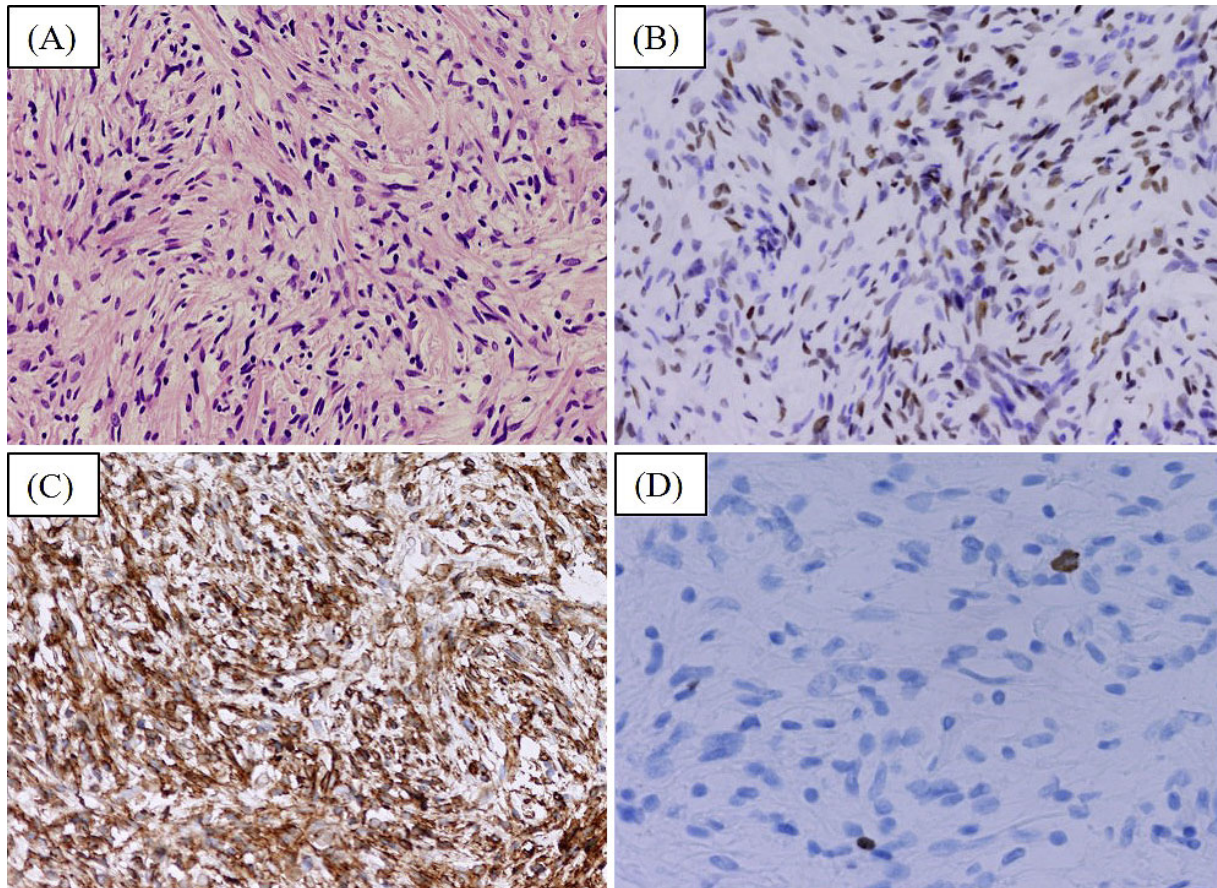


Figure 5. (A) A histological examination revealed a uniform spindle cell tumor with collagenous stroma (hematoxylin and eosin stain, original magnification $\times 20$). Immunohistochemical staining revealed that tumor cells were positive for (B) CD34 and (C) STAT6. (D) Tumor cells were essentially negative for Ki-67.

低下していた (Figure 2A, 2D).

胸部造影 CT：右胸腔内に造影効果のある巨大な腫瘍が占拠していた。78 歳時と比較して気管を圧排し (Figure 2B, 2E)，さらに左縦隔への偏位が大きくなっていた (Figure 2C, 2F)。

入院後経過：呼吸困難に対して，対症療法を行っていたが，徐々に呼吸不全が進行し入院 8 日で永眠された。

剖検所見：右胸腔内は表面平滑で巨大な白色腫瘍で占められており，心臓が圧排されて縦隔は大きく左方に偏位していた (Figure 3A)。腫瘍の重量は 3,220 g (含右肺) であった。腫瘍は横隔膜前方と第 2～3 肋骨の側方で軽度の線維性癒着を認めたが，その他の胸壁への癒着・浸潤は認められなかった。右肺は腫瘍に圧排されて無気肺となっていたが，上中下葉いずれも形態は保持されていた。腫瘍は右上葉の外側と 2 cm 程度の範囲で連続していたが，肺内への進展はなく臓側胸膜由来の腫瘍と考えられた (Figure 3B)。壁側胸膜は平滑であった。左肺は背側を中心にうっ血が目立っていた。解剖の結果，腫瘍の圧排

により縦隔が大きく左方に偏位し，循環不全と対側肺の圧排により呼吸不全が進行し死亡したものと考えられた。

心臓は両心室ともに軽度拡張を認めるも，心筋に明らかな所見は認められなかった。

肝臓は上方が腫瘍に押しされ横隔膜面が陥凹していた。他に，胆嚢・腎臓・脾臓で特記すべき所見は認められなかった。

病理所見：腫瘍は表面平滑で巨大な白色腫瘍であった (肋間面) (Figure 4A)。剖面は多結節癒合状で，白色充実性部分，黄色に変色した部分，嚢胞状変性の部分，出血変性を伴って軟化した部分，泥状壊死部分と多彩で，散在性に石灰化を認めた (Figure 4B)。H.E. 染色は概ね均一な異型の目立たない紡錘形細胞からなる腫瘍であった (Figure 5A)。免疫染色は CD34 と signal transducers and activators of transcription 6 (STAT6) が陽性であり (Figure 5B, 5C)，SFT と考えられた。

上記より，腫瘍は臓側胸膜由来の良性 SFTP と考えら

れた。

考 察

SFTP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 胸膜発生腫瘍は、鑑別としては悪性胸膜中皮腫・SFT・石灰化線維性腫瘍・腺腫様腫瘍・胸膜胸腺腫・デスモイド腫瘍・脂肪腫・脂肪肉腫・血管肉腫などが挙げられる。そのうちSFTPは5%以下であり、発生頻度は2.8/100,000人とされている。² どの世代にも生じ得るが特に60・70歳代で多く、性差はないとされる。SFTPは、典型的には壁側・臓側胸膜から有茎性・広基性に発育する形態をとる。大半は緩徐に増大する比較的良性の新生物であるが、そのうち約10%が悪性と考えられている。本症例は臓側胸膜発生で有茎性の良性腫瘍であった。症状としては咳嗽・ばち指・低血糖を生じることもある³が、多くは無症状で偶発的に発見される。今回のように巨大腫瘍として指摘されることもある。巨大腫瘍は他臓器への圧排により直接・間接的に症状を生じ得る。腹腔内腫瘍では、巨大卵巣腫瘍により横隔膜が圧排され菲薄化することで切除後に換気障害をきたしたとの報告がある。⁴ 本症例も横隔膜を長期にわたり圧排しており、菲薄化していたことが予想される。また胸腔内巨大腫瘍は肺圧排により、健常な肺容積が減少するため肺炎などがより重症化することがある。⁵ 胸腔内巨大腫瘍は循環不全などの直接的な影響に加えて、間接的な影響も考慮し対応する必要がある。

画像所見に関して、CTでは境界明瞭な分葉状腫瘍の形態を呈する。内部には嚢胞変性や出血、壊死を伴い不均一となることが多く、石灰化は10%前後の症例で認められる。MRIではT1強調像にて等信号、T2強調像では様々な信号を呈するとされ、画像所見は多岐にわたるため画像のみの診断は困難と考えられる。そのため、診断の確定には組織生検が重要となる。経皮的針生検による診断率は36%程度であるが、局所麻酔下胸腔鏡検査での診断率は93.3%と高値であり、さらに死亡率は0.01%程度と比較的安全に施行可能である。⁶⁻⁸

組織所見としては紡錘形腫瘍細胞が膠原線維を伴いながら増殖し、様々な方向に配列する (patternless pattern)。また、免疫染色では多くの症例でCD34が特異的とされている。これに加え、現在ではSTAT6が免疫染色に用いられている。これは、SFTの発生に nerve growth factor-inducible A binding protein 2 (NAB2) と STAT6 の遺伝子融合 (NAB2-STAT6) が、関与していることが報告されたことによる。NAB2は転写抑制因子として、STAT6はJanus kinase (JAK)-STAT経路の転写因子として、腫瘍の発生と増殖に関与していると報告された。⁹ その後、免疫染色においてSTAT6はSFTの95%以上

の症例で特異的に陽性となることが示された。^{10,11} 他の免疫染色としてはEMA・SMAが陽性であり、S-100・desminが陰性とされる。鑑別として、滑膜肉腫、肉腫型中皮腫、神経鞘腫、胸腺腫のType Aが挙げられている。本症例は病理学的にCD34・STAT6陽性であり、胸壁に接する巨大腫瘍であるため、経皮的針生検のみで診断が確定した可能性がある。

組織診断においては、SFTPの診断に加えて良悪性の評価が再発・予後を考える上で重要となる。組織学的悪性評価は、①高い細胞密度、②核の多形性、③腫瘍壊死、④多数の核分裂 (>4/10 HPF)¹² とされる。以上から本症例は、組織学的には良性と考えられる。またKi-67は腫瘍の増殖能を反映するが、本症例は低率であり腫瘍の増殖能も低いものと考えられる (Figure 5D)。しかし、本症例の増大は緩徐であるものの、最終的には腫瘍の臓器圧排により循環不全をきたし致命的となった。良悪性評価は、あくまで切除などを行った後の再発・転移の予測因子であり、腫瘍それ自体の臨床的悪性度とは必ずしも相関しないと考えられる。切除可能症例における予後に関して、全生存期間は5年生存率86%、10年生存率77%と良好であった。また良性と悪性の5年生存率は良性が96%であり、悪性は68.1%であった。¹³

そのため、組織学的に良性であったとしても切除可能であればやはり切除を勧めるべきと考える。切除困難な場合、多くは化学療法が行われているが、有効であったとの報告は少ない。一方、分子標的薬であるスニチニブ、¹⁴ ソラフェニブ¹⁵ が有効であったとの報告もあり、新たな分子標的薬の開発が期待される。

結 語

胸腔を占拠する巨大なSFTPにより他臓器を圧排し、循環不全をきたし致命的となった症例を経験した。SFTPが疑われた時には、積極的に生検を行い組織学的に良性としても、経時的な増大に伴い致命的となる可能性があるため、切除を検討するよう勧められる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

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. Chick JF, Chauhan NR, Madan R. Solitary fibrous tumors of the thorax: nomenclature, epidemiology, radiologic and pathologic findings, differential diagnoses, and management. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200:W238-W248.
3. Robinson LA. Solitary fibrous tumor of the pleura. *Cancer Control*. 2006;13:264-269.

4. Bamba K, Watanabe T, Kohno T. Anesthetic management of a patient with a giant ovarian tumor containing 83 l of fluid. *Springerplus*. 2013;2:487.
5. 井出宏嗣, 中島宏昭. 巨大腫瘤状陰影を示した縦隔奇形腫の1例. 日胸疾会誌. 1984;22:529-534.
6. 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.
7. Blanc FX, Atassi K, Bignon J, Housset B. Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease: a 6-year retrospective study. *Chest*. 2002;121:1677-1683.
8. Loddenkemper R, Mathur PN, Noppen M, Lee P. *Medical Thoracoscopy/Pleuroscopy: Manual and Atlas*. New York: Thieme; 2010:58-64.
9. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, Cao X, Lonigro RJ, Sung YS, et al. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet*. 2013;45:180-185.
10. Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol*. 2014; 27:390-395.
11. Yoshida A, Tsuta K, Ohno M, Yoshida M, Narita Y, Kawai A, et al. STAT6 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:552-559.
12. 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.
13. 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.
14. Stacchiotti S, Negri T, Palassini E, Conca E, Gronchi A, Morosi C, et al. Sunitinib malate and figitumumab in solitary fibrous tumor: patterns and molecular bases of tumor response. *Mol Cancer Ther*. 2010;9:1286-1297.
15. Valentin T, Fournier C, Penel N, Bompas E, Chaigneau L, Isambert N, et al. Sorafenib in patients with progressive malignant solitary fibrous tumors: a subgroup analysis from a phase II study of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Invest New Drugs*. 2013;31:1626-1627.