

(2) 胸膜原発骨外性骨肉腫の1切除例

塩田広宣、安川朋久、平井文子、千代雅子、由佐俊和、廣島健三

【症例】67歳、男性

【主訴】労作時呼吸困難、咳。

【現病歴】2008年10月、他院の人間ドックで胸部CTを施行され、右壁側胸膜の一部に石灰化巣を指摘された。石綿ばく露歴があったため、石灰化した胸膜プラークとして経過観察されていた。2009年3月頃、労作時呼吸困難が出現したため同医を受診、胸部レントゲン写真にて大量の右胸水貯留を認め、2009年4月悪性胸膜中皮腫の疑いにて当科に紹介受診となった。

【既往歴】45歳、胆石症にて手術、60歳より2型糖尿病、高脂血症にて内服治療中。

【生活歴】たばこ15本/日、46年間(20～66歳)。喫煙指数690。

【職歴】28～60歳、変電所建設に従事し、石綿ばく露歴あり。

【初診時血液検査所見】CRP 1.1mg/dl と軽度高値以外、血液生化学検査に異常なし。腫瘍マーカーは、CEA、CYFRA、Pro-GRP、NSEは基準値内であった。

【胸水検査】細胞診:Class II、CEA 0.8 ng/ml、ヒアルロン酸 10,200 ng/ml。

【画像所見】2007年9月19日の胸部レントゲン写真では、特に異常陰影を認めない(写真1.)。当科初診時の胸部レントゲン写真では、右側に大量胸水を認めた(写真2.)。胸腔ドレナージ後の胸部レントゲン写真では、右中下肺野を占め一部に石灰化像を伴う巨大腫瘤影を認めた(写真3.)。

2008年10月の人間ドックでの胸部CTでは右背側胸膜に限局性石灰化陰影を認めた(写真4.)。2009年3月、前医受診時の胸部CTでは、右胸水貯留を示し、限局性石灰化陰影は前回の胸部CTの所見に比べ明らかに増大し辺縁が不整形となっていた(写真5.)。

写真1. 胸部レントゲン写真(2007年9月19日)

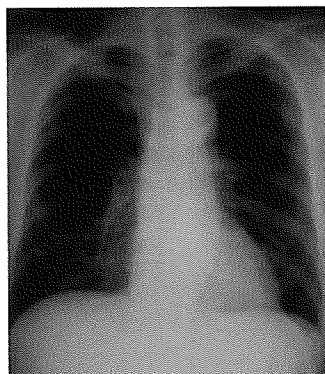


写真 2. 胸部レントゲン写真 (2009 年 4 月 1 日)

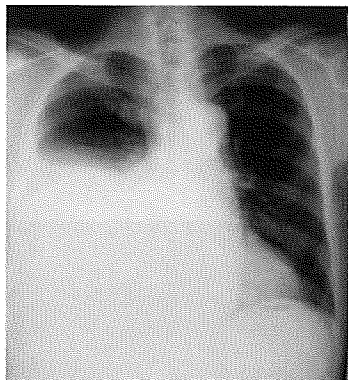


写真 3. 胸部レントゲン写真 (2009 年 4 月 3 日)

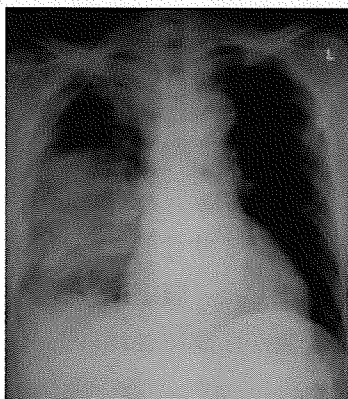


写真 4. 胸部 CT (2008 年 10 月 30 日)

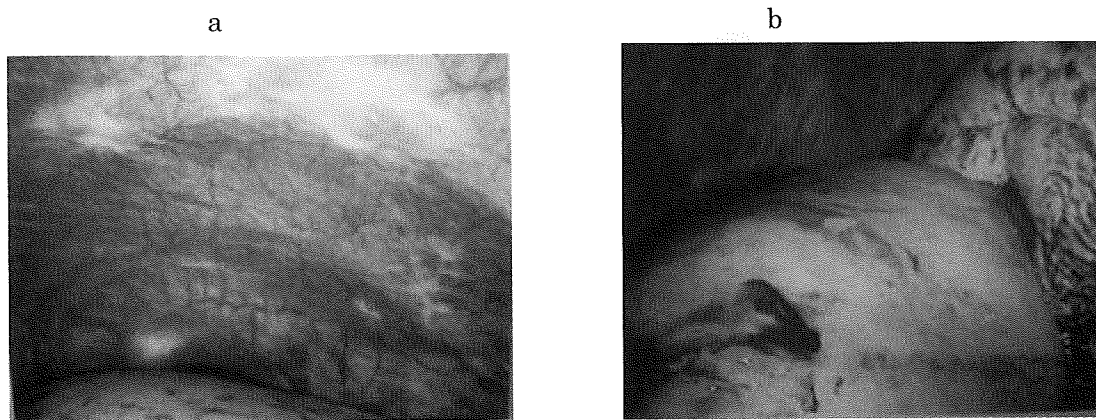


写真 5. 胸部 CT (2009 年 3 月 23 日)



【胸腔鏡検査】右胸腔内を観察すると、壁側胸膜には多数の胸膜プラークが認められ（写真 6.a）、手拳大の腫瘤が背側胸壁の第 7 から第 8 肋骨のレベルに存在していた。腫瘤は表面平滑で、弾性軟、易崩壊性、易出血性であった（写真 6.b）。腫瘤の一部および壁側胸膜を 3 ヶ所生検した。

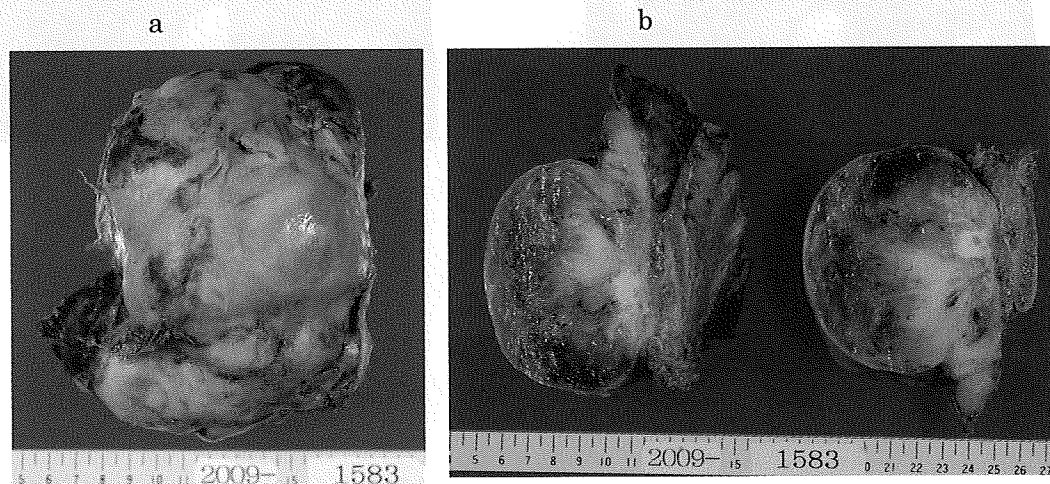
写真 6. 胸腔鏡所見



【手術所見】右後側方切開、第 6 肋間にて開胸。腫瘤は右第 7、8 肋骨部で胸壁と強固に癒着しており、この 2 肋骨を含む胸壁を合併切除して腫瘍を摘出した。腫瘍に癒着した肺下葉の一部を部分切除、また、胸腔内に播種巣と思われる病変を数か所認めこれらを可及的に切除した。胸壁欠損部はコンポジットメッシュにて再建した。

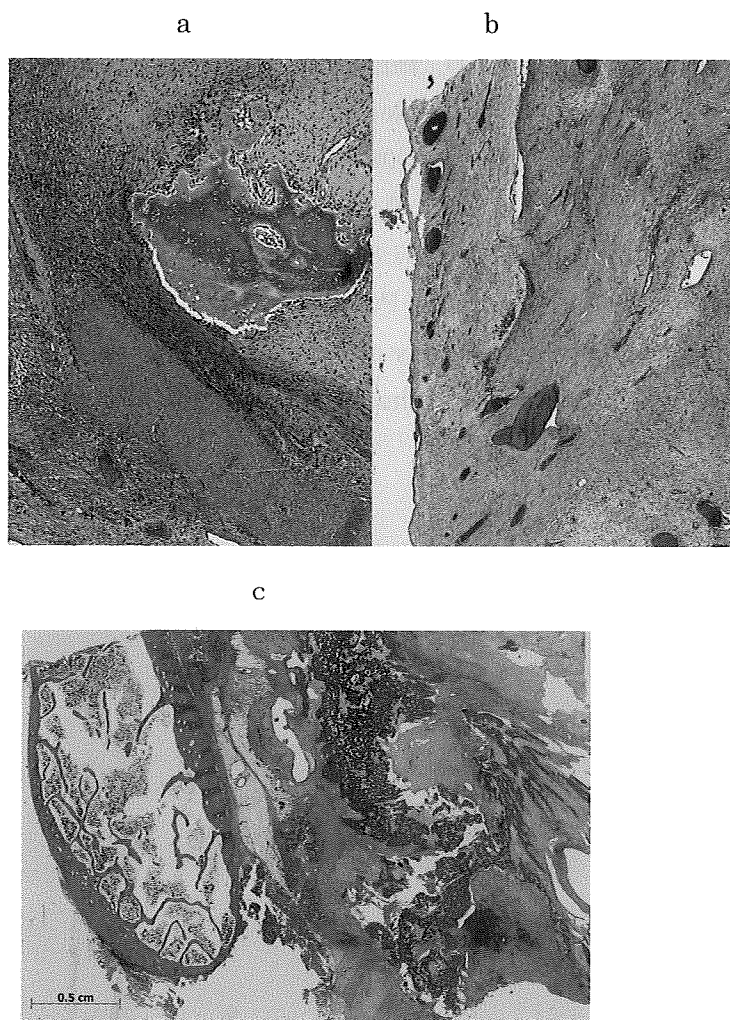
【摘出標本の肉眼所見】腫瘤は 12×10×8cm、弾性軟で胸腔側は胸膜に覆われていた（写真 7.a）。断面は、灰白色、充実性で一部に出血を伴い、腫瘤内に石灰沈着または骨形成を思わせる部分を認めた。腫瘤と肋骨との連続性は肉眼的には認めなかった（写真 7.b）。

写真 7. 摘出標本の肉眼所見



【病理所見】壁側胸膜に存在する腫瘤（10×8cm）が左第7肋骨，第8肋骨とともに切除され、横隔膜上の播種巣も切除されている。腫瘤は肋骨に近接しているが、連続性はない。組織学的に、紡錘形細胞が錯綜し、核は大型でクロマチンが増量し、多形性を示し、核分裂像は10視野で10数個である。腫瘍内に島状に軟骨、骨への分化を認め、異型性が高度である(写真8.a)。また、広範な壊死を認める。腫瘍内に立方形の細胞に被われたスリット状の構造を認める(写真8.b)。組織学的にも腫瘍と既存の肋骨との間に連続性はない(写真8.c)。播種巣には、異型性を示す紡錘形細胞と骨形成を認める。免疫染色は、紡錘形細胞は calretinin(-)、WT1(-)、D2-40(+)、CAM5.2(-)、S100(-)、αSMA(-)、desmin(-)、KP-1(-)である。腫瘍内のスリット状構造の内面の細胞は calretinin(+)、WT1(-)、D2-40(+)、CAM5.2(+)である。

写真 8. 病理組織学的所見



【問題点】骨形成を示す肉腫型中皮腫か、骨肉腫か。

【まとめ】腫瘍には異型が高度な紡錘形細胞が錯綜し、腫瘍内に島状に軟骨および骨への分化が認められることと免疫染色の結果より、Osteosarcoma と診断した。また、肋骨と腫瘍との間に連続性は認められず、他に骨病変を認めないことより、胸膜原発であると考えられた。

胸膜原発骨外性骨肉腫の報告はこれまでに本症例を含め 4 例のみであり、全例 65 歳以上の高齢男性であった。^{1),2),3),4)} また、石綿ばく露の関与を示唆する報告は本症例を含め 4 例中 2 例で認められ、石綿ばく露が胸膜原発骨外性骨肉腫の発症に何らかの関係がある可能性があることが示唆された。

【文献】

- 1) Kasagi Y, Yamazaki K, Nakashima A, Yamana T, Yamashita N, Kayashima H, Hoshino Y, Ishida M, Yoshizumi T, Sadanaga N, Fukuda A, Matsuura H, Okadome K : Chondroblastic osteosarcoma arising from the pleura: report of a case. Surg Today 39 : 1064-7. Epub 2009 Dec 8, 2009.
- 2) Matono R, Maruyama R, Ide S, Kitagawa D, Tanaka J, Saeki H, Shimokama T, Higashi H. : Extraskkeletal osteosarcoma of the pleura: a case report. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 56 : 180-2. Epub 2008 Apr 10, 2008.
- 3) Chandak P, Hunt I, Rawlins R, Lucas S, Treasure T. : Bone or pleura? Primary pleural osteosarcoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 133 : 587-8, 2007.
- 4) Sabloff B, Munden RF, Melhem AI, El-NaggAR AK, Putnam JB Jr. : Radiologic-pathologic conferences of the University of Texas M. D. Anderson CANCER Center: Extraskkeletal osteosarcoma of the pleura. AJR Am J Roentgenol. 180 : 972, 2003.

(3) 線維性胸膜炎と胸膜中皮腫の鑑別を要した1例

藤本伸一

【症例提示】

症例：68歳男性。

主訴：労作時の息切れ

既往歴：特記すべきことなし

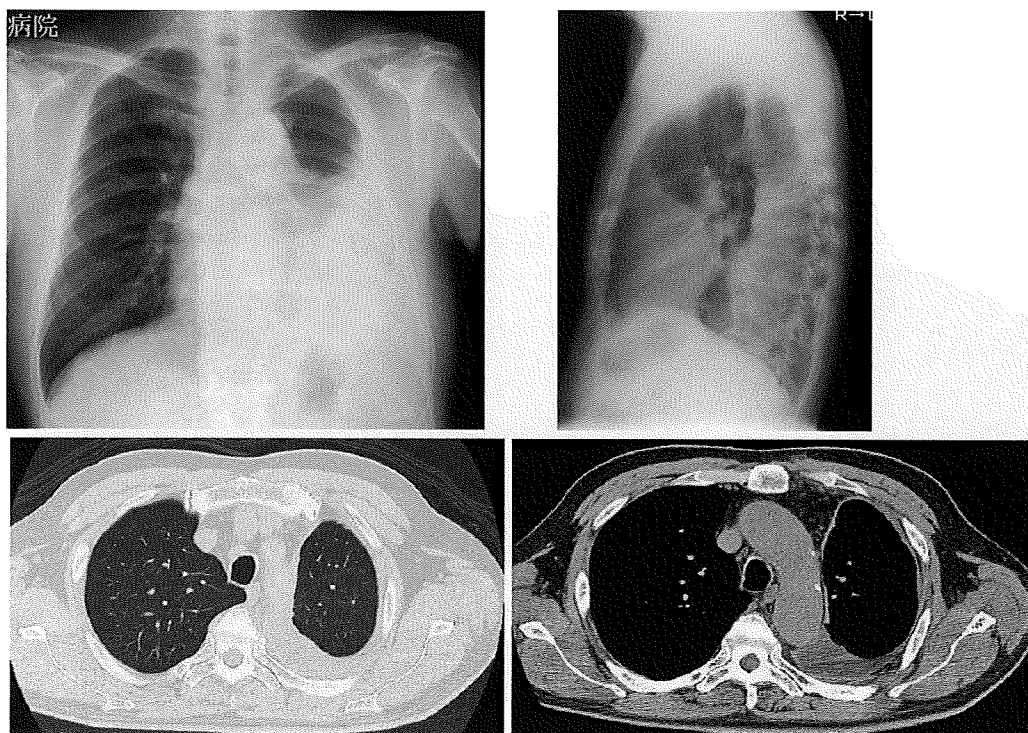
職業歴：造船所勤務（主に艀装）38年間

現病歴：平成21年1月頃から労作時の息切れを感じるようになったが放置していた。4月27日に近医を受診し、胸部レントゲンにて左胸水を指摘されたため某病院を紹介された。6月8日にVATS下胸膜生検にて、線維性胸膜炎と病理診断された。生検後、膿胸をきたしたため6月17日に手術を施行され、その際に再度胸膜生検を行ったところ、病理学的に胸膜中皮腫の可能性も示唆されたが確定診断されなかった。その後、病理学的に確定診断されないまま胸膜中皮腫との臨床診断で9月9日に胸膜肺全摘術を施行されたものの、術中に下行大動脈のレベルで椎体と強固な癒着があり、大動脈の剥離に際し危険が予想されたため中止となった。

10月20日に岡山労災病院のセカンドオピニオン外来を受診した。

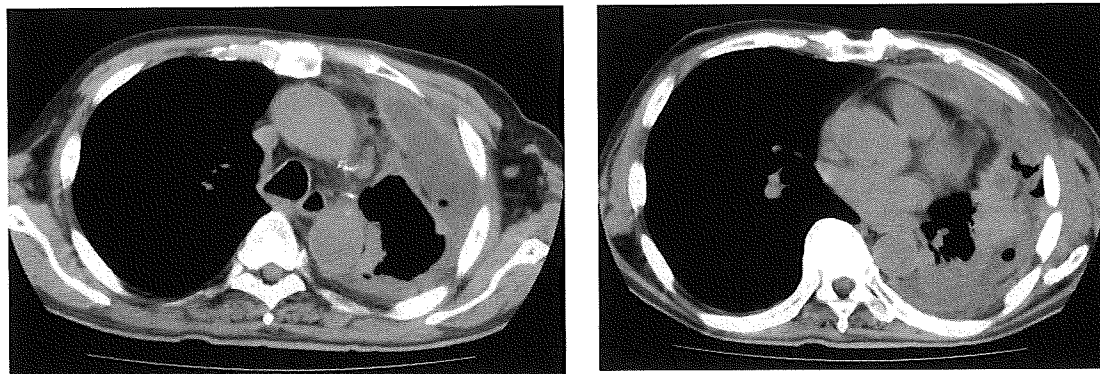
【画像所見】

平成21年4月（前医）



胸部単純レントゲンおよび CT にて、左胸水の貯留を認める。肺野には腫瘍陰影などを認めない。胸膜には縦郭側におよぶ広範囲な胸膜肥厚を認める。明らかな腫瘍性病変は指摘できない。

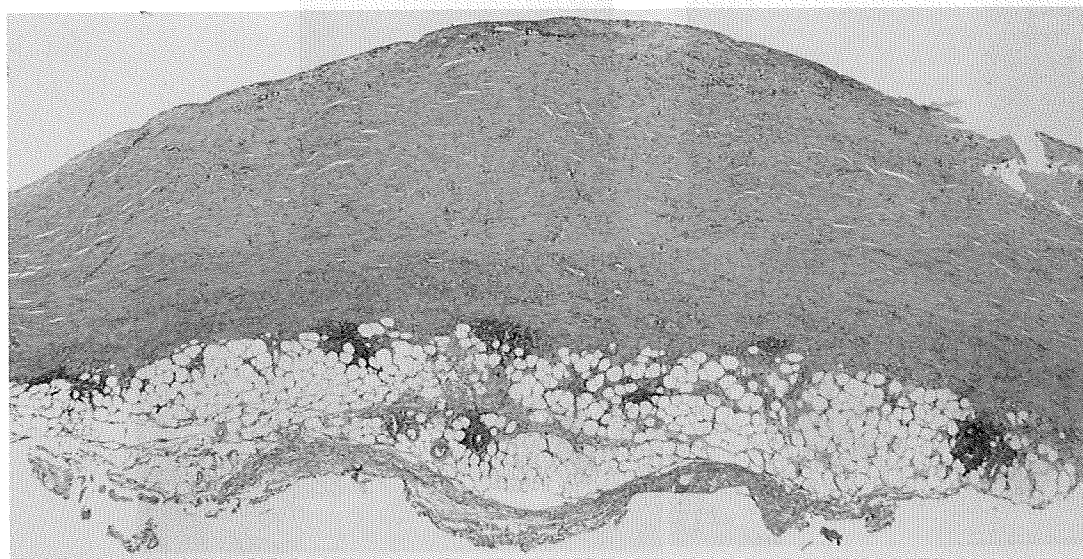
平成 21 年 11 月（岡山労災病院入院時）



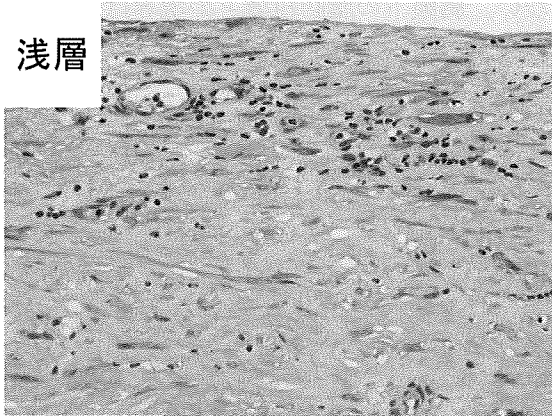
左胸膜は全周性に肥厚している。大動脈に接する腫瘍性肥厚、および背側の肥厚が目立つ。

【病理所見】

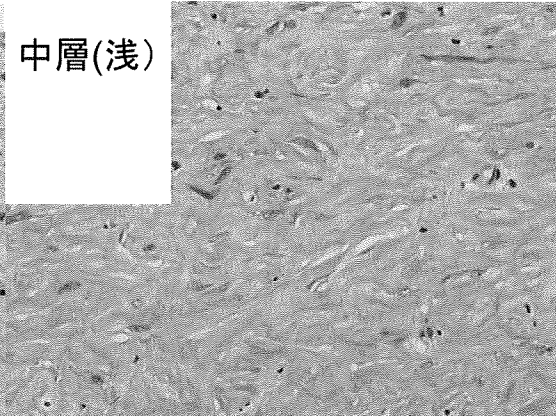
VATS 生検（1回目）



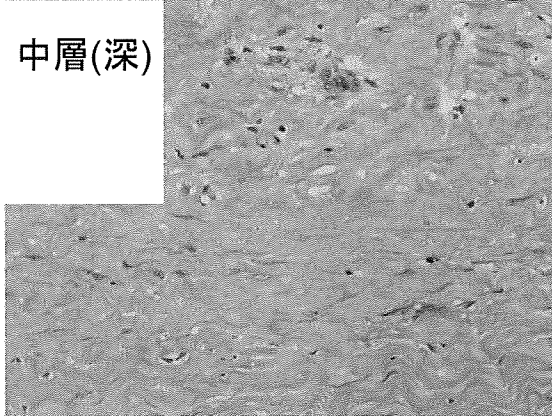
浅層



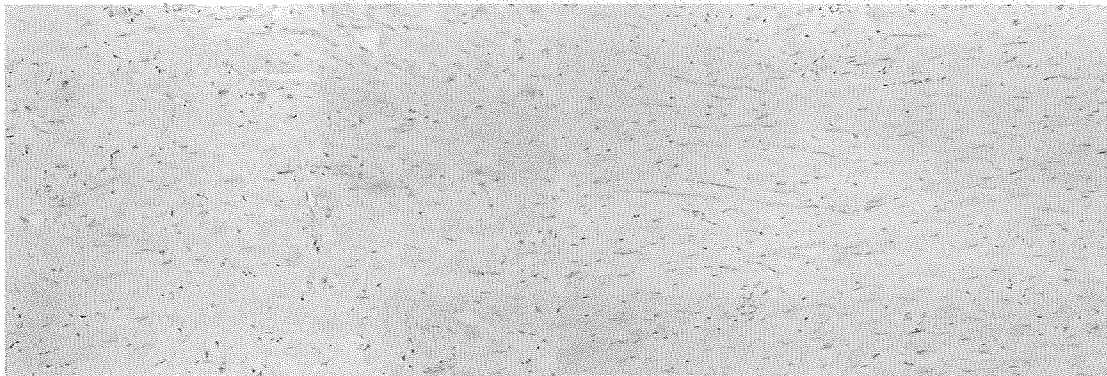
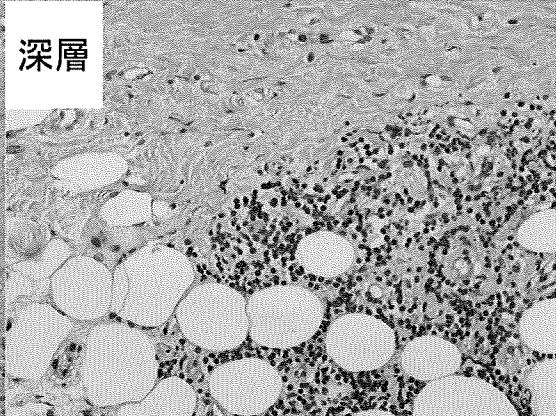
中層(浅)



中層(深)

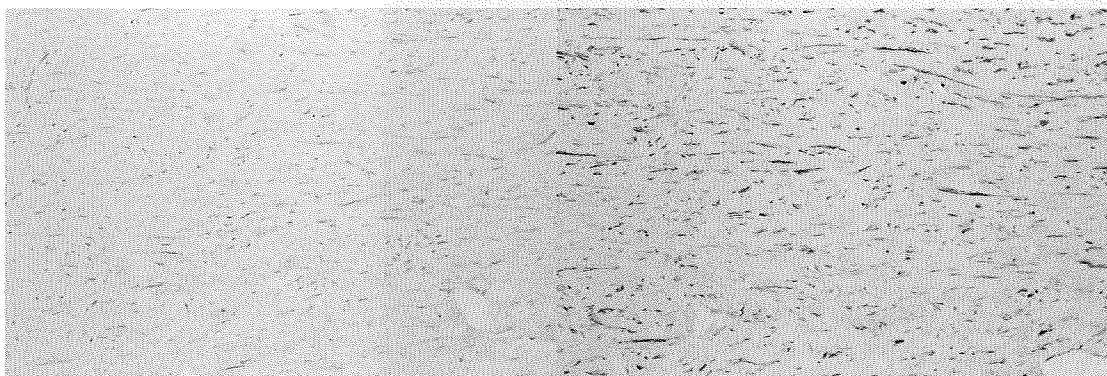


深層



Calretinin

CAM5.2

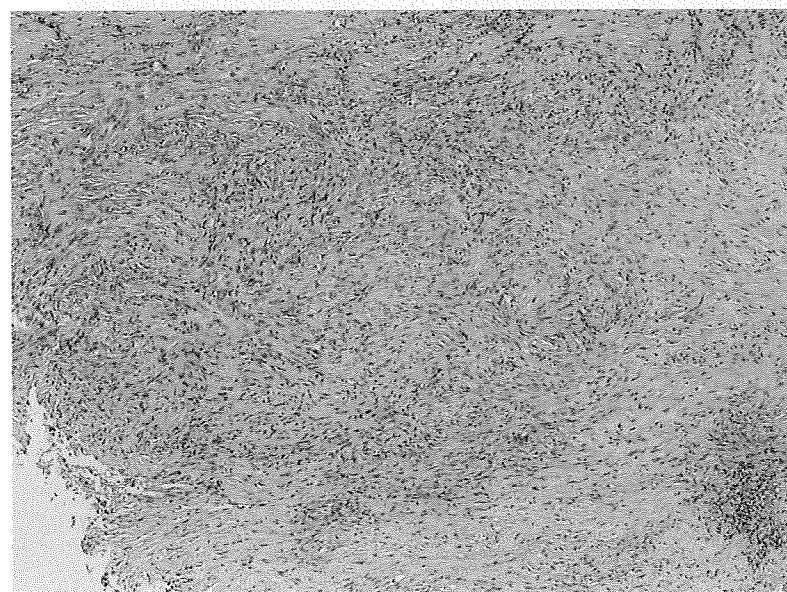
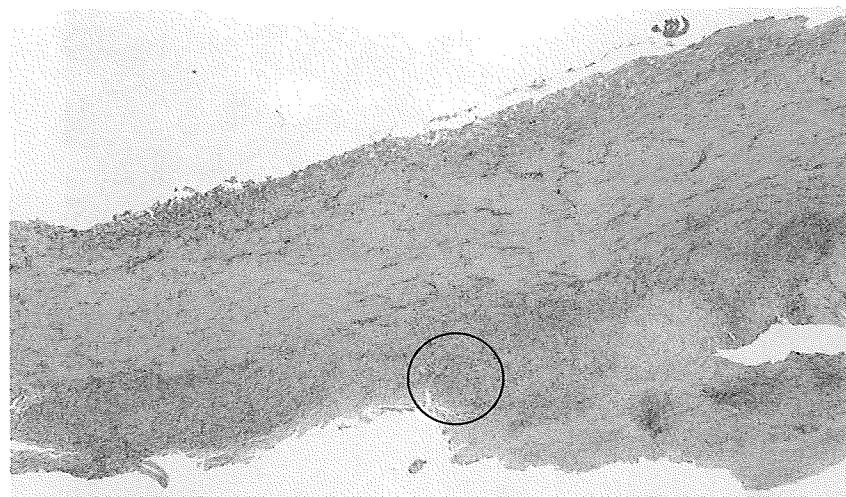
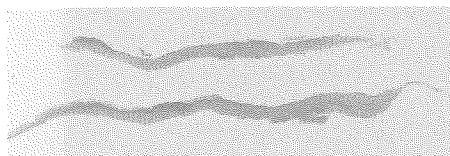


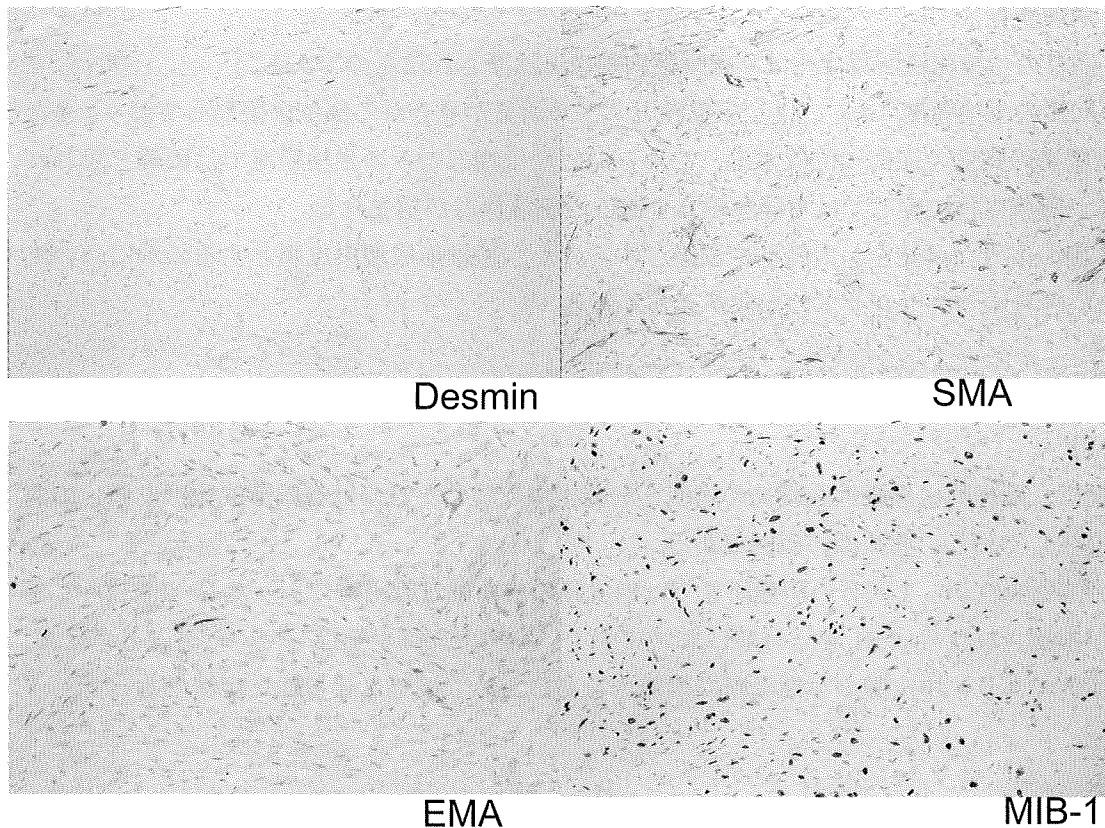
AE1/AE3

Desmin

標本は壁側胸膜の組織よりなり、線維性結合組織の増殖によって中等度に肥大した胸膜では紡錘形細胞の細胞密度は低く、細胞異型は認めない。胸膜下の脂肪組織との境界は明瞭で浸潤とみなしうる所見を認めない。当該施設における免疫組織化学的染色では、これらの細胞は D2-40、AE1/AE3 に陽性で、desmin で弱陽性、 α -SMA で強陽性。これらの所見からは、胸膜炎とみなすのが妥当と考えられる。

VATS 生検 (2 回目)





前回の標本においてみられた所見と同様の胸膜炎の所見にフィブリンの析出を示す急性炎症の所見が加わっており、さらに多巣性に細胞密度の高い部分が見られる。これは腫瘍性増殖を示唆する。胸膜下脂肪組織が含まれていないため浸潤の有無は判定できないが免疫組織化学的染色(広島大学で実施)では、細胞密度の高い部分で増殖する紡錘形細胞は、calretinin に陽性、D2-40 に陽性、CAM5.2、AE1/AE3 では強陽性であるのに対し、desmin が陰性で、かつ増殖細胞マーカーである MIB-1 が高率に陽性である。これらの所見から、この部位は肉腫型中皮腫とするのが妥当と考えられた。

以上の所見を合わせて考えると、本例は胸膜炎を合併した肉腫型中皮腫あるいは線維形成型中皮腫と診断される。

【ディスカッション】

(1) 画像所見：

- ・ 平成 21 年 4 月時の胸部 CT において縦隔側に及ぶ胸膜の肥厚が認められる。胸膜中皮腫として矛盾のない所見であるといえる。
- ・ 10 月以降の CT では左胸壁には一部軟部組織内に腫瘍を形成しているように見える箇所がある。これは胸腔鏡検査施行時のポート作成部位への播種の可能性を考える必要があるが、部位的に関連はどうか。

(2) 病理所見：

- ・ 1 回目の生検組織所見はやはり線維性胸膜炎と診断されるものである。
- ・ 2 回目の生検組織においても、中皮腫としての所見が見られる部位は限局しており、また胸膜炎の病変の深部に位置する。これらの病変は浅部のみを生検組織では困難と思われる。胸膜生検に際しては可能な限り全層性の組織採取が望まれる。
- ・ 本例のような所見を、肉腫型中皮腫とするのか、線維形成型中皮腫とするのかについては、今後のコンセンサスの形成が必要である。

【総括】

本例は、病的に線維性胸膜炎の病変と肉腫型中皮腫（あるいは線維形成型中皮腫）の病変が混在しており、興味深い症例である。

2 回の生検のうち 1 回目の病理所見では中皮腫の診断確定は困難であったが、臨床的には胸水が指摘された平成 21 年 4 月時においてすでに胸膜中皮腫を発症していたものと考えられる症例であり、中皮腫の早期診断の困難さをあらためて痛感させられた症例であった。

おわりに

本研究の趣旨をご理解いただき、研究にご協力いただいた石綿粉じん取り扱い作業者及び石綿健康管理手帳検診受診者の皆様に心から感謝の意を表します。また、平成 18 年及び 19 年に死亡された中皮腫患者の遺族の皆様と臨床、画像および病理のデータを送付いただいた病院の医師あるいは事務担当者の皆様に深謝いたします。

石綿健康診断における胸部 CT 画像の所見の読影に際しては、研究分担者の芦澤和人、荒川浩明、加藤勝也を中心として、研究協力者の本田理先生、野口尚美先生が担当した。また、これら 5 名の放射線科医の胸膜プラークや肺の線維化所見の読影の一致率の統計処理については、研究分担者 伊藤秀美が担当した。胸膜プラークの胸部 CT 画像等については研究分担者の放射線科医 3 名と研究分担者 玄馬顕一が担当した。

石綿健診症例の胸部 CT 撮影と症例収集については、研究分担者 坂谷光則、由佐俊和、水橋啓一、青江啓介、研究協力者 審良正則先生、筒井英太先生、野口尚美先生、田端りか先生が担当した。

石綿肺の読影に際しては、芦澤和人、荒川浩明、加藤勝也の他、岸本卓巳が担当した。また、研究分担者 井内康輝と研究協力者 武島幸男先生が行うとともに、研究協力者 本間浩一先生、研究協力者 岡本賢三先生には症例の提供とご意見をいただいた。

平成 18、19 年に死亡した中皮腫症例の診断に対しては、細胞診あるいは病理組織標本が得られた 119 例について、病理診断を井内康輝、武島幸男先生が担当し、画像診断を加藤勝也が、臨床データの評価は岸本卓巳、玄馬顕一、青江啓介、研究協力者 藤本伸一先生が担当した。カルテ及び画像所見の送付された症例については、画像診断を加藤勝也が、臨床経過、治療と予後あるいは職業性石綿ばく露との関連については、岸本卓巳と玄馬顕一が担当した。

平成 20 年の中皮腫死亡症例のデータ解析については、臨床面を青江啓介が、将来予測については研究分担者 三上春夫が担当した。平成 22 年度には遺族の同意を得て、臨床・病理学的な検討を行う予定である。

中皮腫パネルについては、井内康輝が主体となって、広島と東京で 2 回開催した。当研究班では、岸本卓巳、由佐俊和、藤本伸一先生が症例の発表を行った。中皮腫として非典型的な症例や鑑別の難しい中皮腫近似の肉腫症例であり、参加者と十分な討論が行われた。

中皮腫診断マーカーである血清 ERC-mesothelin の測定については研究協力者 樋野興夫先生にお願いし、その測定意義について御教示いただいた。

以上、本研究班では石綿関連疾患の診断について幅広い先生方との協力で研究が行われた。そして、来年度もさらなる成果を求めて努力するつもりである。

最後に本研究に対してご協力をいただいた事務担当者を含むすべての研究協力者の皆様に深謝致します。

