

【文献】

- 1) Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 353: 1591-1603, 2005.
- 2) 青江啓介、岡部和倫、村上知之. 中皮腫を早期発見するために何をすべきか. *MOOK2006-2007 肺癌の臨床*、加藤治文、西條長宏、福岡正博、小林紘一、海老原善郎、井内康輝、早川和重監修、篠原出版新社、東京、2007: P.255-262.
- 3) Shiomi K, Hagiwara Y, Sonoue K, Segawa T, Miyashita K, Maeda M, Izumi H, Masuda K, Hirabayashi M, Moroboshi T, Yoshiyama T, Ishida A, Natori Y, Inoue A, Kobayashi M, Sakao Y, Miyamoto H, Takahashi K, Hino O. Sensitive and specific new enzyme-linked immunosorbent assay for N-ERC/mesothelin increases its potential as a useful serum tumor marker for mesothelioma. *Clin Cancer Res* 14:1431-1437, 2008.

(3) 骨および軟骨形成を伴った悪性胸膜中皮腫の1例

青江 啓介

【はじめに】

悪性胸膜中皮腫は、きわめて悪性度の高いまれな疾患である¹⁾。その腫瘍細胞の起源として、漿膜表面を覆う中皮細胞あるいは中皮細胞下の結合織細胞が考えられている。今回、われわれは悪性胸膜中皮腫に骨・軟骨形成を伴った興味ある症例を経験したので報告する。

【症例提示】

症例：60歳代、男性

主訴：咳嗽、右胸水貯留

職業歴：元溶接業、現在木工業

喫煙歴：1日40本40年間。

現病歴：20XX年3月咳嗽にて近医を受診し胸部X線写真にて右胸水貯留を指摘された。胸部CTでは右側胸膜にびまん性不整肥厚が認められ精査目的に当院に紹介となった。

入院時現症：体格、やや小柄。中肉。聴診上心音正常、呼吸音は右中下肺野で低下していた。腹部、四肢に異常はなかった。

入院時検査成績(表1)：血液生化学所見に特記すべき異常は認められなかった。腫瘍マーカーはCEA、SCC、CYFRA、ProGRPを調べ、いずれも正常範囲であった。

表1. 血液生化学検査所見

Peripheral blood:		Biochemistry:	
RBC	4.55 × 10 ⁶ /mm ³	TP	6.6 g/dl
Hb	13.9 g/dl	Alb	3.8 g/dl
Ht	40.8%	T.Bil	0.44 mg/dl
MCV	89.7	AST	24 IU/L
MCH	30.5	ALT	18 IU/L
MCHC	34.1	LDH	207 IU/L
WBC	9750/mm ³	ALP	379 IU/L
	Nt 53%	ChE	129 IU/L
	Ly 32%,	CRP	0.58 mg/dl
	Mono 11%	T.chol	169 mg/dl
	Eos 4%	BUN	14 mg/dl
PLT	22.1 × 10 ⁶ /mm ³	Cre	0.89 mg/dl
		UA	5.9 mg/dl,
Tumor markers:		Na	141 mol/L
CEA	6.6 ng/ml,	K	4.3 mol/L
SCC	2.2 ng/ml	Cl	103 mol/L
CYFRA	4.3 ng/ml	Ca	8.7 mg/dl,
ProGRP	58.9 pg/ml		

入院時胸部 X 線写真(図 1) : 右胸郭下 2/3 に相当する胸水貯留とともに右胸膜の不整な肥厚が認められる。

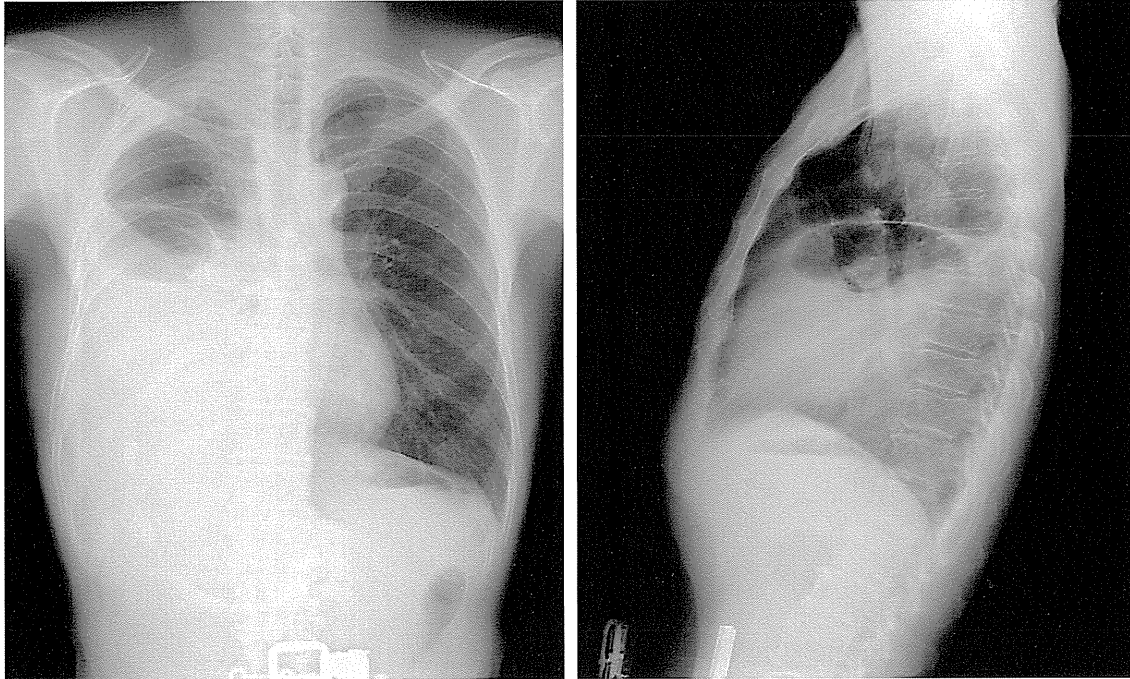


図 1 胸部 X 線所見では胸水貯留と右胸膜の不整な肥厚が認められる。

入院時胸部 CT (図 2) : 右胸膜全周性に不整肥厚が認められ、肥厚した胸膜内に不整な石灰化像が含まれている。右胸水貯留により右肺は虚脱しているが、肺内に明らかな腫瘍性病変は認められない。

胸水検査 : TP 4.8 g/dl, Alb 3.0 g/dl, LDH 415 IU/L, Glu 92 mg/dl, CEA 3.5 ng/ml, CYFRA 18 ng/ml, ADA 24.1 U/L, ヒアルロン酸 83,380 ng/ml。

胸水細胞診 : リンパ球を背景に、クロマチンの増量した異型の目立つ大型の atypical cell がみられる。これらの atypical cell は免疫染色で、calretinin (+), CEA (-) より中皮腫由来が示唆され悪性中皮腫と考えられた。

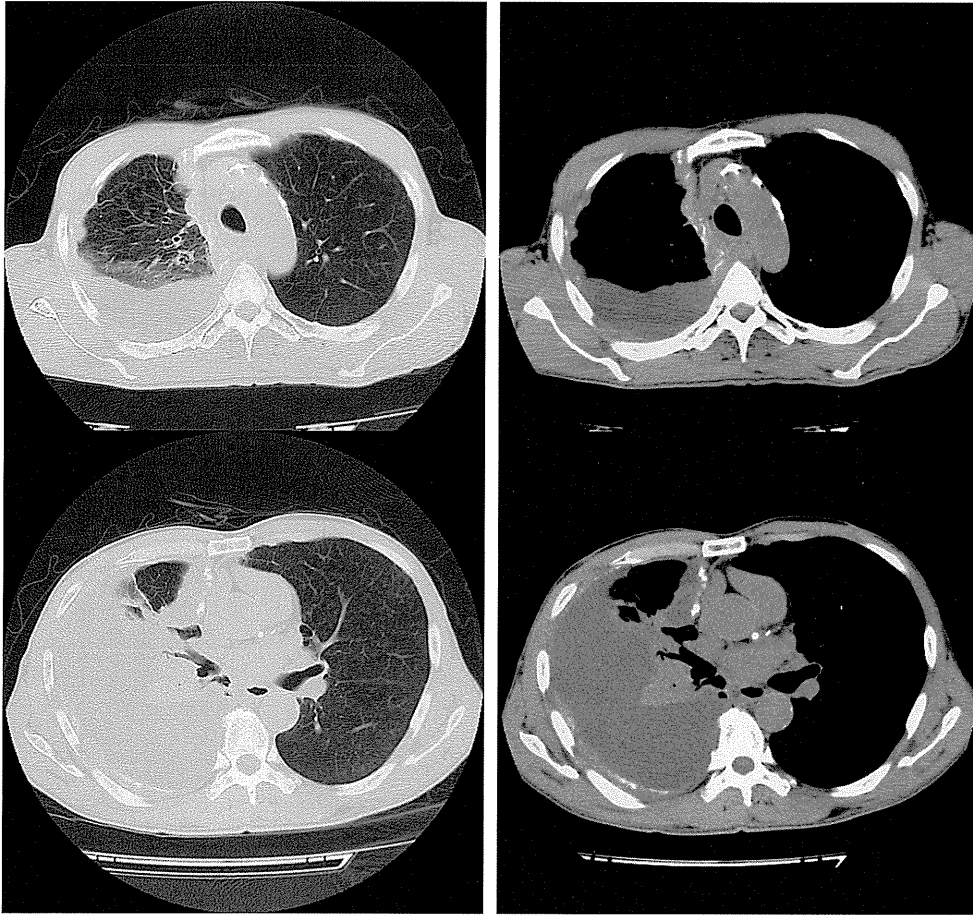


図 2 入院時の胸部 CT 所見では右胸水貯留と石灰化を伴う不整な胸膜肥厚が認められる。

病理組織学所見：全身麻酔下に胸腔鏡下胸膜生検を施行した。採取組織では、異型性・多形性の強い紡錘形細胞が不規則に、あるいは storiform pattern や nodular pattern を呈しつつ増殖していた。細胞密度の高い部分が目立ち、核分裂が多数みられた。標本の胸膜面には線維素の析出がみられるが、いわゆる zonation は認められなかった(図 3a,b)。一部で腫瘍細胞の軟骨や骨への分化を認められた(図 4a,b)。ごく一部で、腫瘍細胞は類円形となり、充実性に増殖する低分化上皮様部分もみられるが、全体の 10%未満であった。HE 像からは骨・軟骨への分化を呈する肉腫型中皮腫が疑われた。

免疫組織染色：AE1/AE3 (1+), CAM 5.2 (1+), calretinin (1+), D2-40 (2+), HBME-1 (2+), WT-1 (-), CK5/6 (-), CEA (-), BerEP4 (-), MOC31 (-), TTF-1 (-), SPA (-), LeuM1 (-), CK7 (1+), CK20 (-), α SMA (3+), desmin (1+), Vimentin (3+), S-100 (1+), CD56 (1+), CD99 (3+), bcl-2 (2+)であった (図 5a,b)。



図 3a.

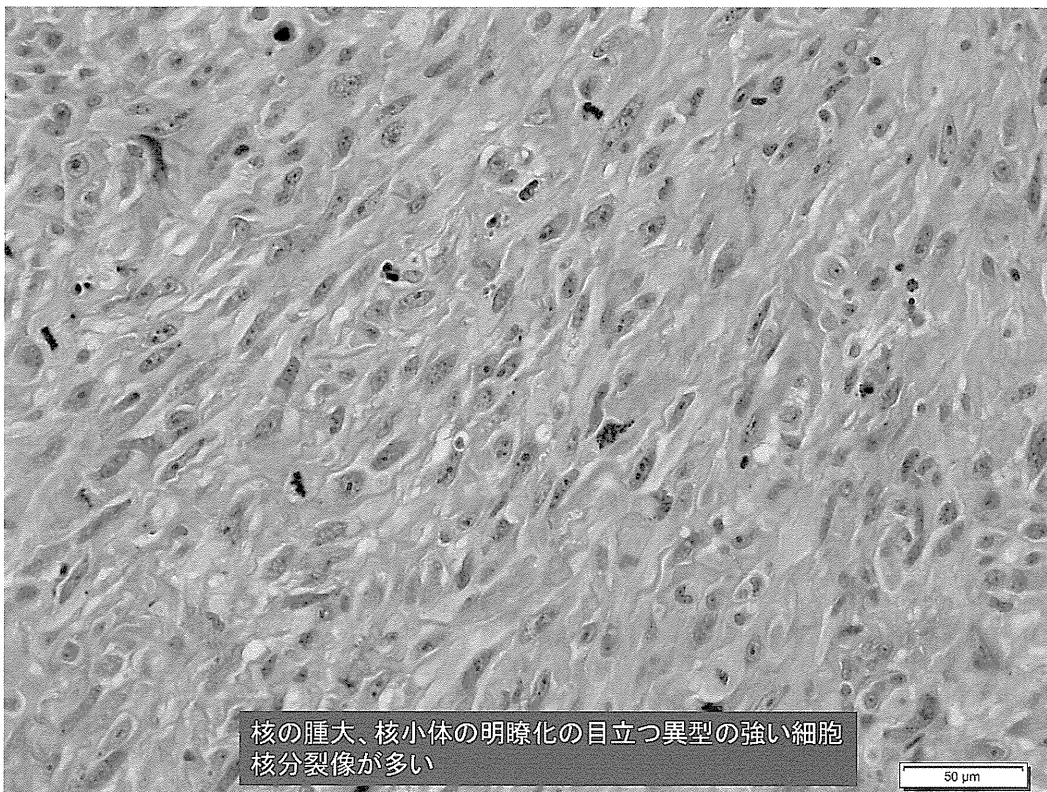


図 3b.

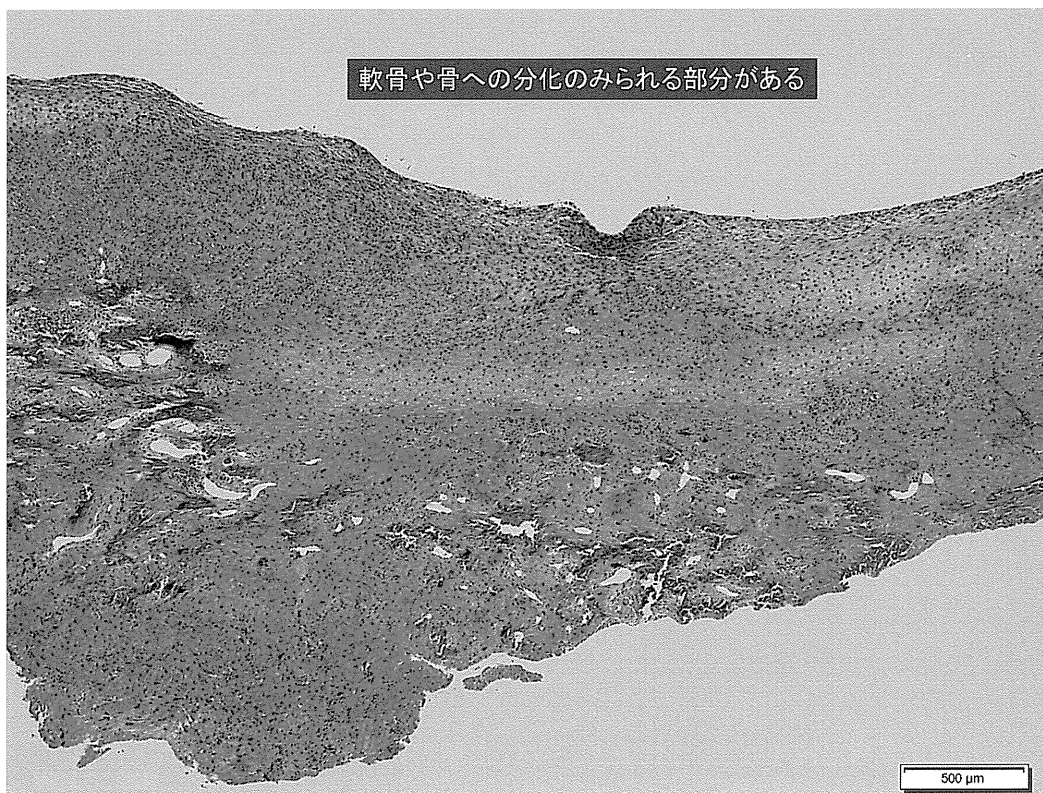


図 4a.

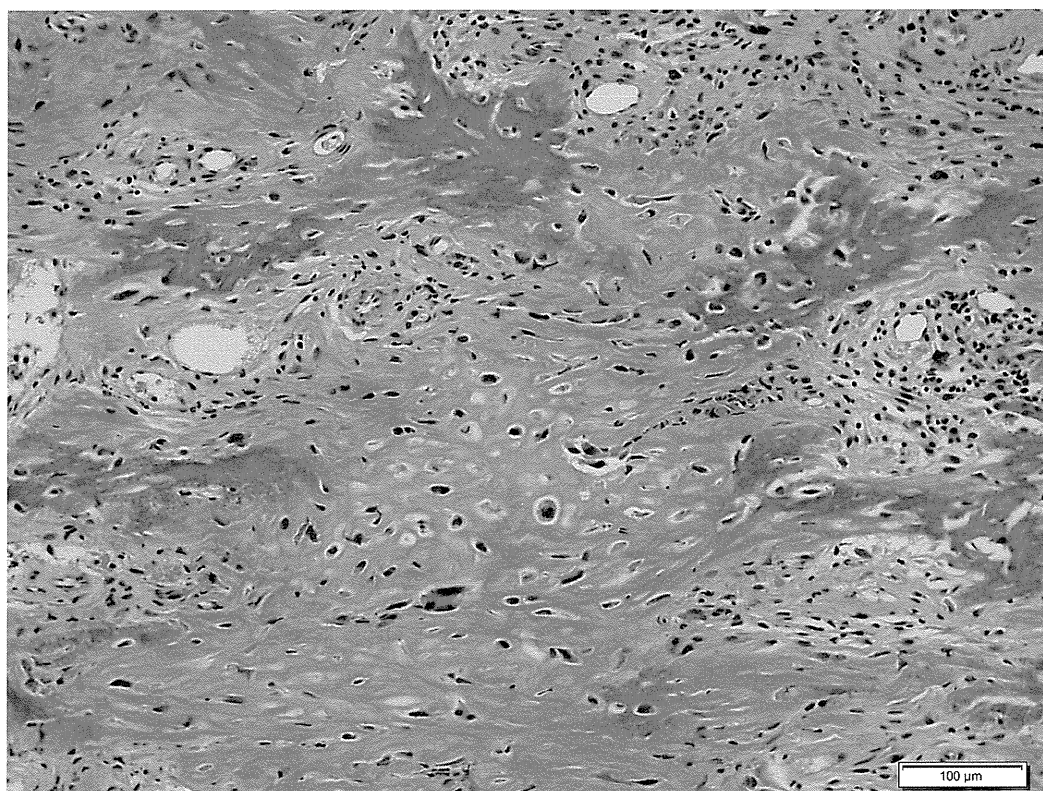
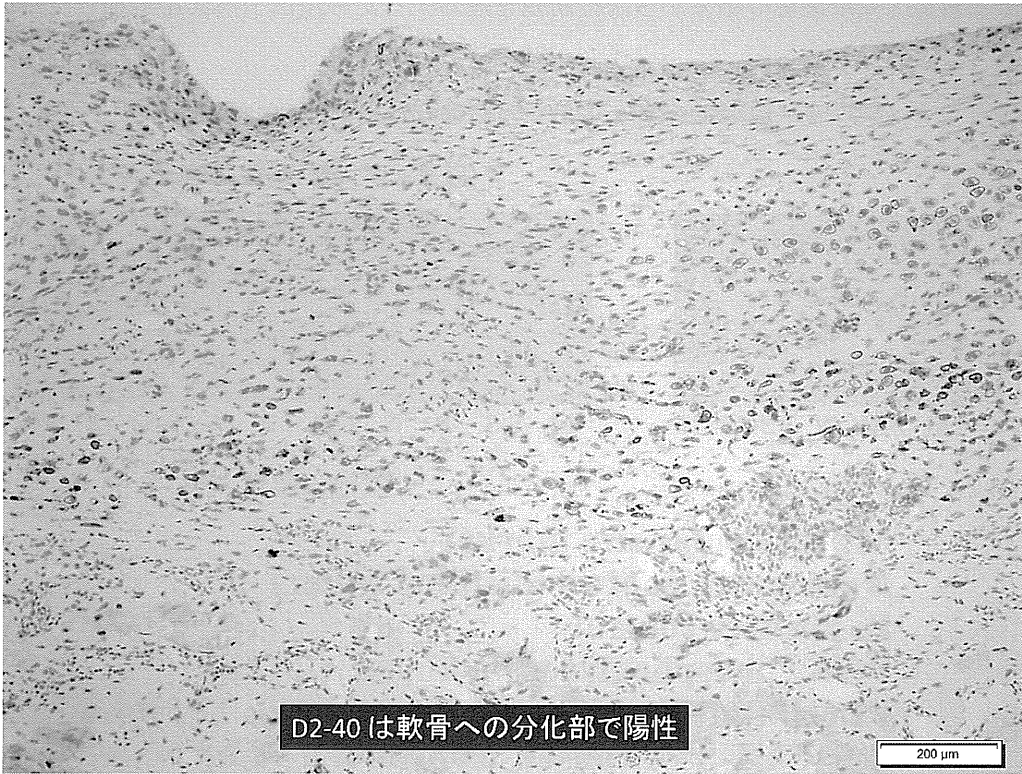


図 4b.



☒ 5a.

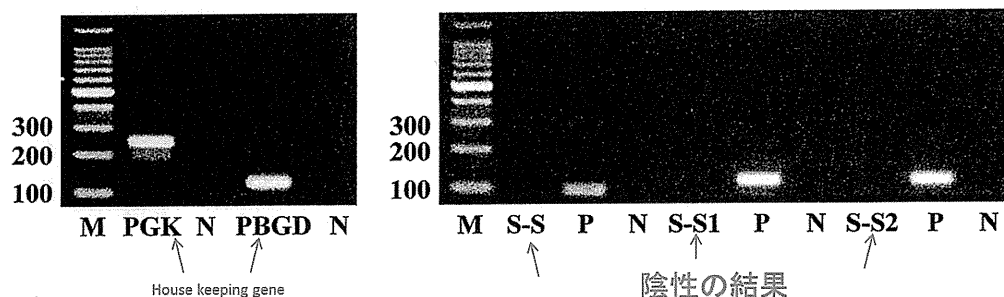


☒ 5b.

遺伝子検索：免疫染色の結果から滑膜肉腫を除外するため遺伝子検索を追加した(図 6)。

パラフィン包埋組織からのSYT-SSX fusion gene transcriptsの検索

(産業医科大学1病理 久岡正典先生)



M: molecular size marker
N: negative control (distilled water)
P: positive control
PGK (phosphoglycerate kinase): 247 bp
PBGD (porphobilinogen deaminase): 127 bp
S-S (SYT-SSX consensus primer): 98 bp
S-S1, S-S2 (SYT-SSX1/2 primer): 118 bp

図 6

以上のような結果から、悪性胸膜中皮腫(肉腫型)と確定診断した。

入院後経過：入院後、Cisplatin+Pemetrexedによる化学療法を施行したが、胸膜肥厚は増強、肥厚した胸膜内の石灰化も増加した。Gemcitabine+Vinorelbineに変更して化学療法を継続したが無効でさらに胸膜肥厚は増強、次第に呼吸状態は悪化していき、診断から5ヶ月後に死亡した。剖検は家族の同意が得られず行われなかった。

【考察】

悪性胸膜中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に発生する悪性度の極めて高いまれな疾患である。組織型は通常、上皮型(epithelioid type)、肉腫型(sarcomatoid type)、二相型(biphasic type)の3型に分類されている¹⁾。上皮型や二相型の場合、肺由来の腺癌など転移との鑑別が問題となる。肉腫型の場合は、肉腫あるいは肉腫様癌との鑑別が重要となる²⁾。肉腫との鑑別においてはcalretinin, WT-1, cytokeratin (AE1/AE3, CAM5.2)の感度は高いが、中でもcytokeratinの特異度が圧倒的に高く、calretinin, WT-1の特異度はそれに比べて低いと報告されている²⁾。本症例はAE1/AE3 (1+), CAM 5.2 (1+), calretinin (1+), WT-1 (-)でcytokeratin, calretininは陽性であったが、WT-1は陰性であった。CEA (-), BerEP4 (-), MOC31 (-), TTF-1 (-), SPA (-), LeuM1 (-)など腺癌マーカーはすべて陰性であつ

た。

肉腫型中皮腫においては滑膜肉腫との鑑別が問題となる³⁾。滑膜肉腫は、病理組織学的には、上皮様組織と紡錘形細胞から成る二相性を呈する場合と、前述のいずれかの組織から成る単相性を呈する場合がある。全ての滑膜肉腫の症例は t(x;18)(p11.2;q11.2)の相互転座と関係していると考えられており、滑膜肉腫の診断は、通常は組織構造(病理所見)に基づいて行われ、t(X;18)の存在によって確認される。この 18 番染色体の SYT 遺伝子 Synaptotagmin と染色体 X の三つの SSX 遺伝子 Synovial sarcoma, X breakpoint(SSX1 SSX1, SSX2 SSX2 と SSX4 SSX4)の一つとの間の転座により SYT-SSX 融合遺伝子が生じ、結果として生じる融合タンパク質は、SYT の転写活性化ドメインと SSX の転写リプレッサードメインをまとめてゆくとされ SYT-SSX は、遺伝子発現の失調に起因する滑膜肉腫の病原性の基礎を成すと考えられる。本症例では滑膜肉腫との鑑別を行うため、SYT-SSX 遺伝子検索を行ったが陰性であり、滑膜肉腫を除外することができた。

悪性胸膜中皮腫における、軟骨形成については Goldstein⁴⁾、Yousem ら⁵⁾、吉井ら⁶⁾、岡本ら⁷⁾の報告がある。Goldstein⁴⁾は骨、軟骨形成を伴った悪性胸膜中皮腫を 2 例報告している。その成因として、1)中皮細胞が多分化能を持ち、上皮性分や結合織成分に分化しうる。2)中皮腫から産生された物質が直接的あるいは間接的に骨、軟骨形成を促進する。3)二つの別の新生物(中皮腫と線維軟骨肉腫)が存在する。4)骨、軟骨形成が結核のような感染による。などの可能性を述べている。Bolen ら⁸⁾は、multipotential subserosal cells (MSC)という言葉を使っているが、漿膜下結合織細胞が上皮性性格を獲得していく過程を vimentin と低分子量、高分子量 keratin を用いて証明している。このような能力によって、漿膜下結合織細胞は中皮細胞へと増殖、分化し、悪性胸膜中皮腫の多様性はそれらの分化段階の反映と考えている。Yousem ら⁵⁾はこの Bolen ら⁸⁾の報告を受け、骨、軟骨への分化を伴った悪性胸膜中皮腫 10 例を報告し、中皮細胞の多分化能により骨、軟骨形成が発現されたと述べている。吉井ら⁶⁾は限局型胸膜中皮腫で骨形成を呈した症例を報告し、Yousem ら⁵⁾の報告にも 10 例中 3 例が限局型であったことを指摘している。岡本ら⁷⁾は、吉井らの報告を含む国内 5 例をまとめ、それ以前の報告がすべて二相型であったが、岡本らの症例は肉腫型であったことを報告している。

第 14 回中皮腫パネルにおいては、骨肉腫あるいは軟骨肉腫との鑑別が問題とされた。同じ会場で胸壁原発の骨肉腫の症例提示があったが、骨肉腫では keratin 陰性であったのに対して、本症例では AE1/AE3、CAM 5.2、calretinin がすべて陽性であり、中皮細胞への分化が確認されたことが悪性胸膜中皮腫と確定診断する決め手となった。

悪性胸膜中皮腫そのものが比較的まれな疾患である上、鑑別診断にはさらにまれな疾患との鑑別が重要となる。中皮腫パネルなどでまれな病態について、全国規模で知識と経験を共有できる機会があることは、診断精度の向上のため是非とも必要なことと考えられる。

【参考文献】

- 1) Robinson BWS, Lake RA: Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med.* 353:1591-1603, 2005.
- 2) 井内康輝、武島幸男、櫛谷桂. 胸膜中皮腫の病理学的鑑別診断と免疫組織化学染色の有用性. In: 胸膜中皮腫診療ハンドブック、岸本卓巳編、中外医学社：東京, 100-110, 2007.
- 3) 青江啓介. 中皮腫として治療し石綿健康被害救済制度にて滑膜肉腫と診断された1例. 平成22年度厚生労働科学研究労働安全衛生研究事業「職業性石綿ばく露による肺・胸膜病変の経過観察と肺がん・中皮腫発生に関する研究」報告書（研究代表者岸本卓巳）35-39, 2011.
- 4) Goldstein B. Two malignant pleural mesotheliomas with unusual histological features. *Thorax* 34: 375-379, 1979.
- 5) Yousem SA, Hochholzer L. Malignant mesotheliomas with osseous and cartilaginous differentiation. *Arch Pathol Lab Med* 111: 62-66, 1987.
- 6) 吉井千春、今井純生、千野英明、菅谷文子、水谷保幸、岩木宏之、榎本克彦：骨および何穴形成を認めた悪性胸膜中皮腫の1例. *日胸疾会誌* 30: 338-342, 1992.
- 7) 岡本隆司、横田総一郎、新川邦浩、木村裕美、西野和美、伊東正己、小倉剛、花田正人：骨、軟骨および横紋筋への分化を伴った悪性胸膜中皮腫の1例. *日呼吸会誌* 36: 696-701, 1998.
- 8) Bolen JW, Hmmar SP, McNutt MA: Reactive and neoplastic serosal tissue. A light-microscopic, ultrastructural, and immunocytochemical study. *Am J Surg Pathol* 10: 34-47, 1986.

おわりに

本研究の趣旨をご理解いただき、石綿ばく露労働者の低線量腹臥位 CT 検診の研究にご協力いただいた現在および過去の職業性石綿ばく露労働者の皆様に深謝します。また、石綿肺あるいは石綿肺合併肺がんによって手術あるいは剖検をされ、石綿肺の画像及び病理診断に協力していただいた患者または御遺族の皆様に深謝します。

肺がん、中皮腫の早期診断のための低線量腹臥位 CT の件数は 1,500 例を超えるにあたって、早期診断が可能であった肺がんのみならず中皮腫症例も増加していることが明らかとなった。胸部 CT 画像の読影に関しては、研究分担者の加藤勝也、荒川浩明、芦澤和人と研究協力者である本田理先生と野口尚美先生が担当した。そして、加藤勝也がその内容を報告書にまとめた。また、本 CT 検診をきっかけとして診断に至った胸膜中皮腫につき、研究分担者藤本伸一、研究代表者岸本卓巳が症例報告を行った。

石綿肺として非典型、典型、石綿肺ではなく慢性間質性肺炎と診断すべき各 1 症例を呈示して、加藤勝也が画像診断を岡本賢三が病理組織診断を行い、石綿肺と診断するか慢性間質性肺炎とするかそれぞれの立場から意見を述べた。

また、臨床所見、画像所見、病理組織所見のすべてが揃った石綿肺症例の臨床所見の担当を岸本卓巳が、画像の読影は、芦澤和人、荒川浩明、加藤勝也が担当し、病理組織診断については、研究分担者の岡本賢三、井内康輝と研究協力者の本間浩一先生が **subpleural dots-like shadow**、**subpleural curvilinear shadow** が石綿肺の早期病変として合致しているかどうか検討して、全員でその診断の妥当性について総合討論を行い、診断の確定を行った。

中皮腫パネルの開催には井内康輝と研究協力者の武島幸男先生が中心となり、労働者健康福祉機構の後援を受けた。本研究班からは研究分担者青江啓介が症例発表を行うとともに、班会議では本研究班員が積極的な討論を行った。

中皮腫診断に関しては、早期病変と線維性胸膜炎(**mesothelial hyperplasia**)の鑑別、骨形成型など稀なタイプの中皮腫の診断は困難を極めるため、中皮腫パネルを中心とした全国レベルの確定診断会議が開かれることが望まれる。

本研究班としては、今後石綿肺及び中皮腫診断のための指針の基となるようなデータを創出して、様々な提言して行きたいと思っている。

