

図 5. 再発時 CT 所見

【摘出標本の病理的診断】

横隔膜の胸腔面から胸腔内に向かって、腫瘍は大きな分葉状の腫瘤を形成していた（最大断面 21cm×13cm、図 4）。さらに腫瘍は壁側や臓側の胸膜に沿って中皮腫のように薄く広く進展していた（図 5）。肺は腫瘤によって上部から肺門に圧排され、壁側と臓側の胸膜の癒着は一部に認められたのみであった。癒着部では腫瘍が結節状に増殖していた。なお、肺尖部には腫瘍はみられず、その部分の壁側や臓側の胸膜面には正常の中皮が被覆していた。腫瘍の肺実質への浸潤はごく一部に認められるのみであった。横隔膜では胸膜下脂肪織までの腫瘍浸潤であり、横紋筋への浸潤はなかった。心膜（漿膜性心膜と線維性心膜）へ浸潤は認められなかった。線維性心膜下の脂肪組織にも腫瘍の浸潤はなく、それに連続する軟部組織中に腫瘍が浸潤していた。胸壁切除面について腫瘍の露出があり、切離断端陽性と判定した。

腫瘍細胞は線維芽細胞、あるいは組織球様の異型細胞が主体である。Osteoclast様の多核巨細胞もみられた。これらが密に不規則に錯綜し、あるいは herring bone pattern や storiform pattern を呈しつつ増殖していた。いたるところで腫瘍細胞が幼弱な骨を形成しつつ増殖しているのが特徴的であった。上皮様細胞や他の間葉系への分化は認められなかった。

免疫染色の結果、腫瘍細胞はサイトケラチンや中皮マーカー、腺癌マーカーがすべて陰性で（AE1/AE3, CAM5.2, EMA, calretinin, WT-1, D2-40, CK5/6, Thrombomodulin, HBME-1, CEA, TTF-1, SPA, BerEP4, MOC31）（図 8）、 α SMA は一部陽性だが、desmin は陰性であった（図 9）。このほか S-100, CD34 も陰性であった。一方、Bcl-2 と CD99 は一部の細胞が陽性（図 10）であったため、中皮、上皮への分化を示さない間葉系細胞の腫瘍で骨形成を示すことから骨形成を伴う胸膜腫瘍との診断にとどまった。

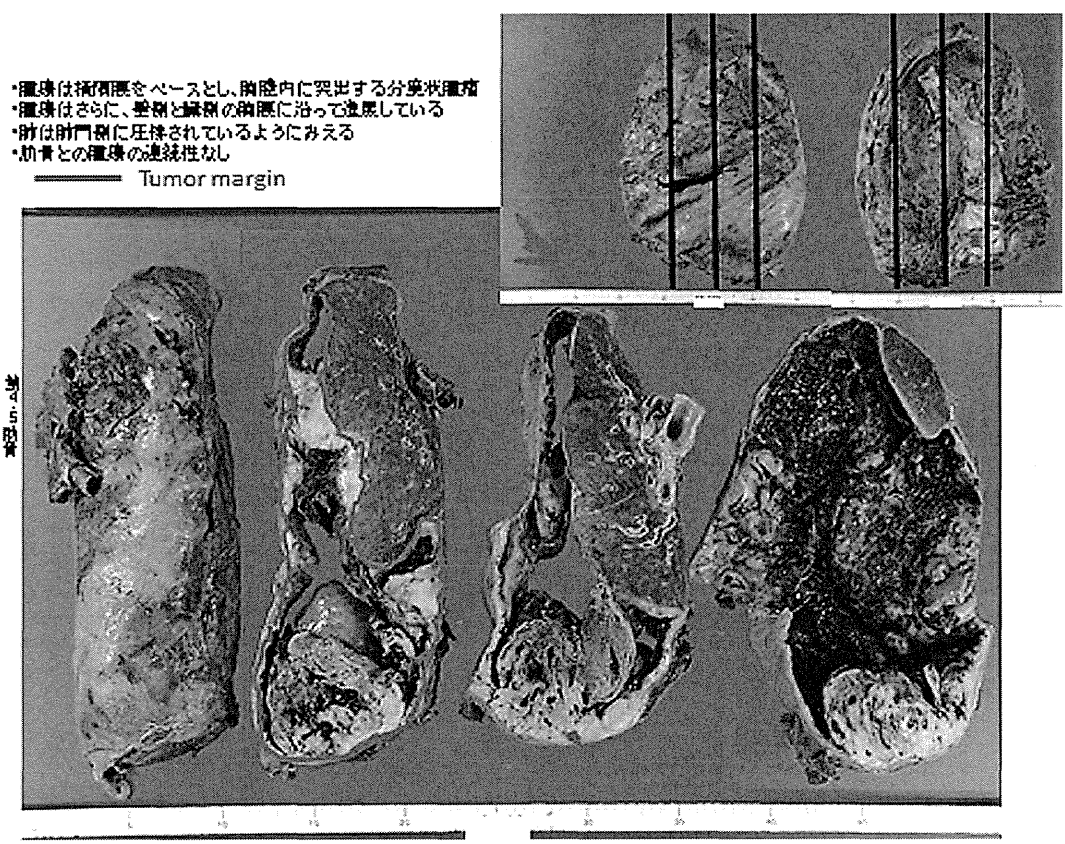


図 5. 胸膜外肺全摘出標本

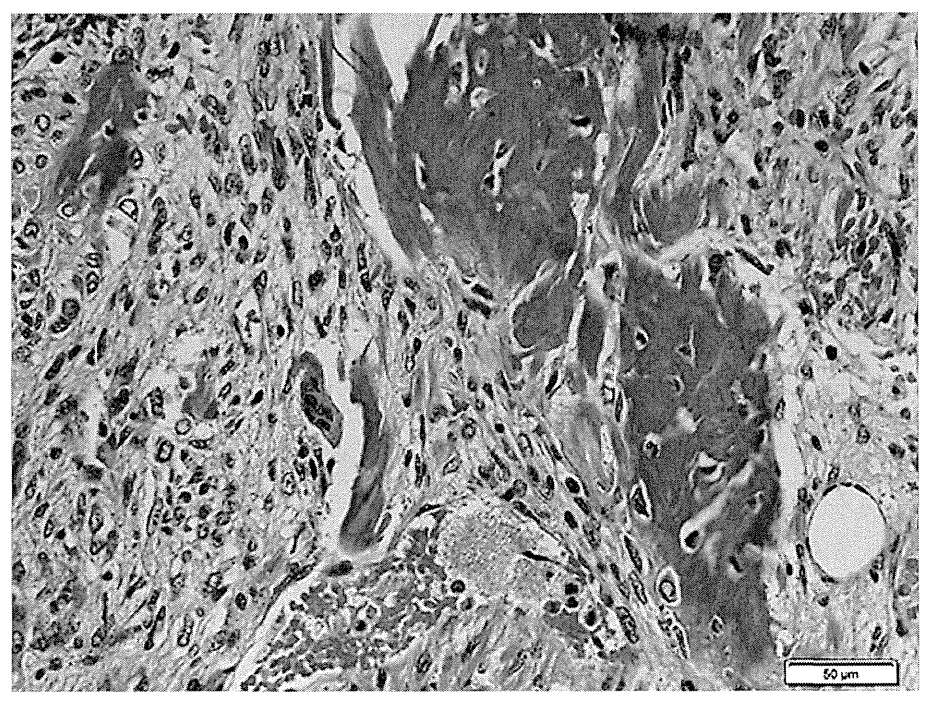


図 6. 病理組織標本

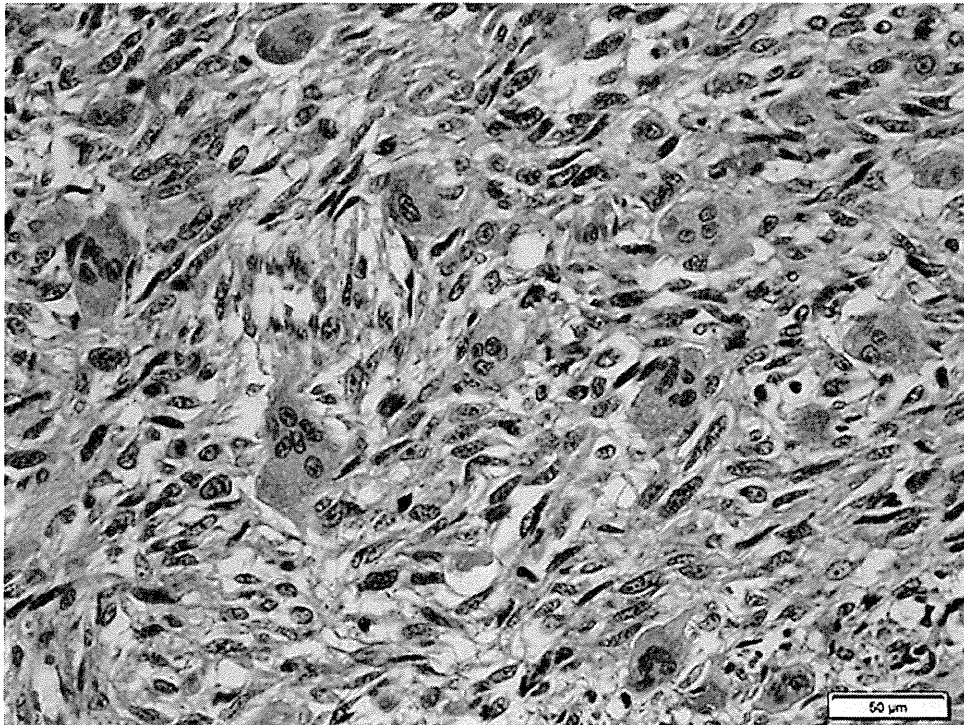


図 7. 病理組織標本

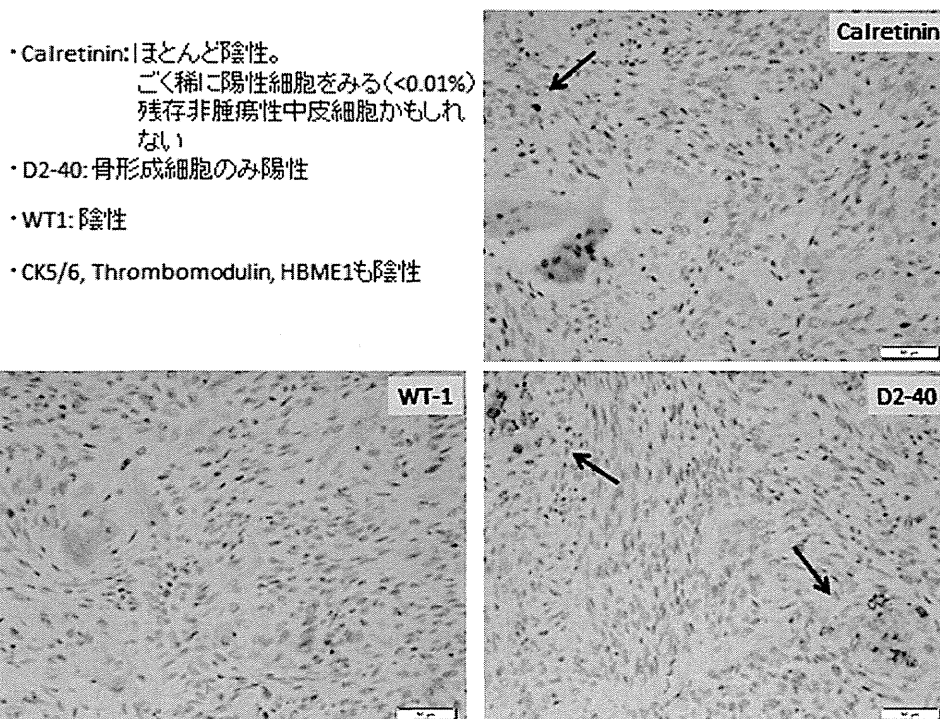


図 8. 免疫組織染色

αSMAは一部で陽性

desmin陰性

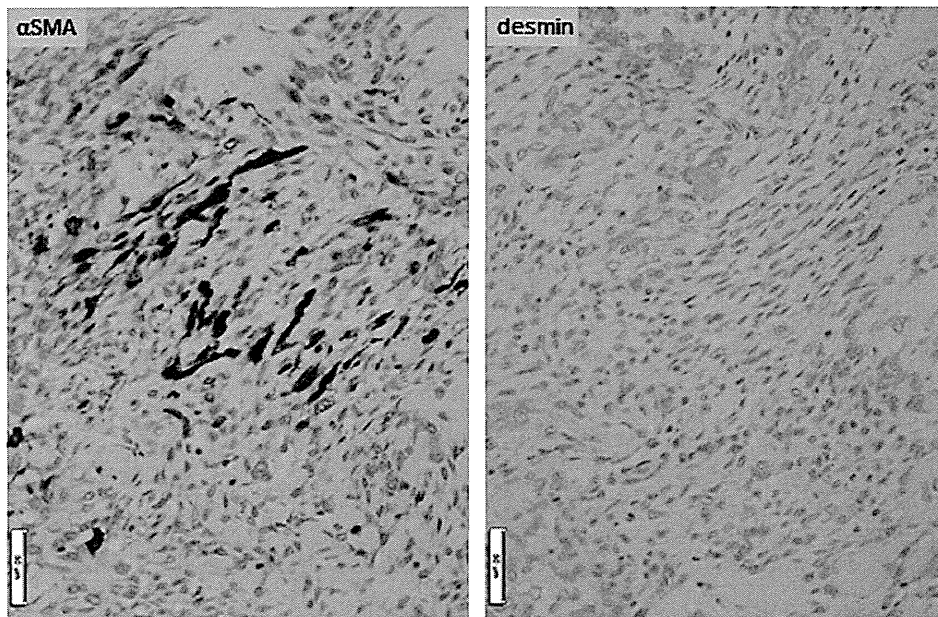


図 9. 免疫組織染色

- ・ Bcl-2: 骨形成細胞に強陽性
非骨形成細胞には弱陽性
- ・ CD99: 一部の細胞に陽性
- ・ CD34: 陰性
- ・ その他の陰性:
S-100, EMA, CEA, TTF-1, SP-A,
BerEP4, MOC31

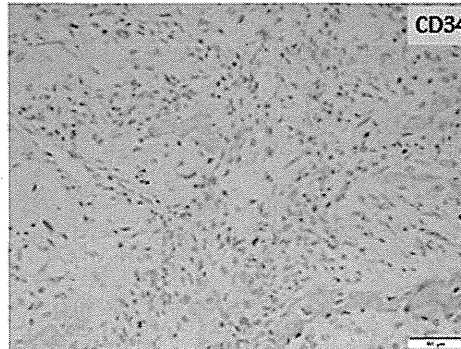
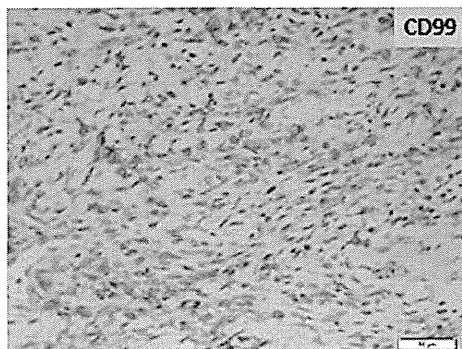
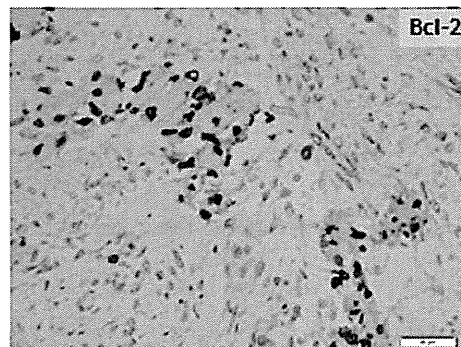


図 10. 免疫組織染色

【考察】

今回われわれが呈示した症例は、種々の免疫組織染色を用いてもサイトケラチンは陰性で上皮に分化を示すマーカーはいずれも陰性の細胞が骨形成を示していた。また肋骨との連続性も認められなかった。術前の全身検索で胸郭の他に原発巣と考えられるような病変は認められなかった。また、胸膜外全摘術によって得られた標本を詳細に検討すると病変は胸腔内にほぼ限局、さらに胸膜に沿うような進展を示しており、胸壁の軟部組織由来の腫瘍というよりは胸膜発生の腫瘍と考えられた。病理学的に骨軟部腫瘍の診断基準からすれば胸膜原発の骨外性骨肉腫と診断できるかもしれない。

一方、2004年悪性胸膜中皮腫のWHO分類によれば⁵⁾、上皮型、肉腫型、二相型に大別され、亜分類として線維形成型 (desmoplastic) やリンパ組織球様 (lymphohistiocytoid) が示され、組織型によって予後が異なることが示されている。すなわち、肉腫型は上皮型に比べて予後不良であり、線維形成型では、さらに上皮型や肉腫型よりも予後不良であることが報告されている。また、過去の報告のなかで非定型的な成分を含む中皮腫が報告されている。たとえば骨または軟骨形成性の中皮腫である。われわれもこのような症例を過去に中皮腫パネル、報告書で報告している⁴⁾。その他に脂肪肉腫成分や平滑筋肉腫成分を含む中皮腫が報告されており、これらは軟部組織由来の脂肪肉腫や平滑筋肉腫との鑑別がきわめて困難である。

Klebe, Roggli らの報告によれば⁶⁾、非定型的な成分を含む中皮腫 27 例中 22 例が骨肉腫あるいは軟骨肉腫成分を有するものであった。これらの 22 例中 3 例はサイトケラチン陰性であった。彼らは肉腫成分を含む胸膜に限局した病変がサイトケラチン染色で陰性であることを理由に中皮腫を除外すべきではなく、肉腫性分を伴った中皮腫として考慮すべきだと述べている。

もう一度、この症例を振り返ってみると、本症例では明瞭な胸膜プラークを伴っており、さらに手術標本から測定した乾燥肺重量 1g 当たりの石綿小体数は 9,313 本であり石綿ばく露歴は明らかである。加えて、病変は胸膜に由来し胸膜に沿って進展していることなどは悪性胸膜中皮腫の病態にきわめて類似している。詳細は不明ながら母、兄弟が中皮腫に罹患していることも、本症例が中皮腫を発症しやすい環境あるいは遺伝的素因があったことを示唆しているかもしれない。

近年、中皮腫診断への関心の向上とともに、まれな病態である骨あるいは軟骨形成を伴った悪性胸膜中皮腫や胸膜由来の骨外性骨肉腫の報告がなされている。この2つのカテゴリーがそれぞれ独立したものなのかどうか、症例を集積して検討することが望まれる。

【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) 青江啓介：骨および軟骨形成を伴った悪性胸膜中皮腫の 1 例. 平成 23 年度厚生労働科学研究労働安全衛生研究事業「石綿関連疾患の診断基準及び手法に関する調査研究」報告書（研究代表者岸本卓巳）、120-128、2012.
- 5) Churg A, Roggli V, Galateau-Salle F, et al. Mesothelioma. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelik HK, Harris C (eds). *Pathology of Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* IARC: Lyon, 2004, pp 128-136.
- 6) Klebe S, Mahar A, Henderson D, Roggli V. Malignant mesothelioma with heterologous elements: clinicopathological correlation of 27 cases and literature review. *Mod Pathol.* 1084-1094, 2008.

(2) 早期胸膜中皮腫と mesothelial hyperplasia の鑑別が必要であった症例

岸本卓巳

【症例提示】

症例は 6X 才男性で、自覚症状はない。職業歴では 16 才から 12 年間、配管あるいは溶接作業を行っており、職業性石綿ばく露歴がある。一方、27～67 才までは板紙製造作業であり、石綿ばく露はなかった。喫煙歴では 20 本/日を 42 年間(20～62 才)と重喫煙歴がある。既往歴としては、3 年前から糖尿病を指摘されていたが、治療はなされていない。また、2008 年には溶接工肺(PR1/0)と認定され、2012 年 12 月じん肺の健康管理手帳の交付を受けた。

臨床経過としては、2013 年 2 月 X 日初めて受診したじん肺手帳健診にて左胸水を指摘されたが、自覚症状はなく胸水は少量で、画像上の胸膜肥厚所見もなかったため(図 1)、3 か月の経過観察とされた。3 か月後にも自覚症状はなかったが、2013 年 6 月に撮影された胸部 CT では左胸水の増量と縦隔側胸膜のわずかな肥厚所見を認めた(図 2)。そのため、胸水穿刺を行ったところ、表 1 に示すように胸水 SMRP が高値を示し、細胞診結果からまわりも様の中皮腫細胞(図 3)を検出したため、左胸膜中皮腫を疑い 6 月 X 日胸腔鏡下生検が行われた。胸腔鏡下にも腫瘤形成はなく、生検で得られた病理組織所見でも中皮細胞の増殖は確認されたものの組織浸潤が確認されなかったため、p-16 遺伝子の deletion の検討を行った。その結果、多数の細胞に homo あるいは hetero な変異が認められた(図 4)ため、胸膜中皮腫 c-T1aN0M(stage Ia)と診断した。

表 1. 胸水検査データ

ヒアルロン酸	49,000 ng/ml
CYFRA21-1	44.8 ng/ml
SMRP	16.59 nmol/L
ADA	28.3 IU/L
CEA	4.9 ng/ml
細胞分類	リンパ球が 90%
細胞診	class V

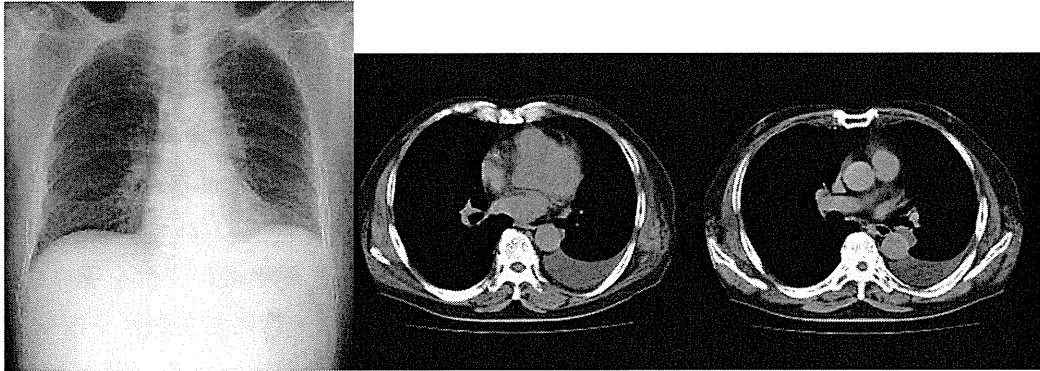


図 1. じん肺健康診断初回受診時の胸部レントゲン及び CT 画像
胸水貯留像のみで、胸膜肥厚像を認めない。



図 2. 3 か月後の経過観察時の胸部レントゲン及び CT 画像
左縦隔側胸膜の一部が肥厚しているが、この程度であれば腫瘍性変化か反応性変化である
かの鑑別はできない。

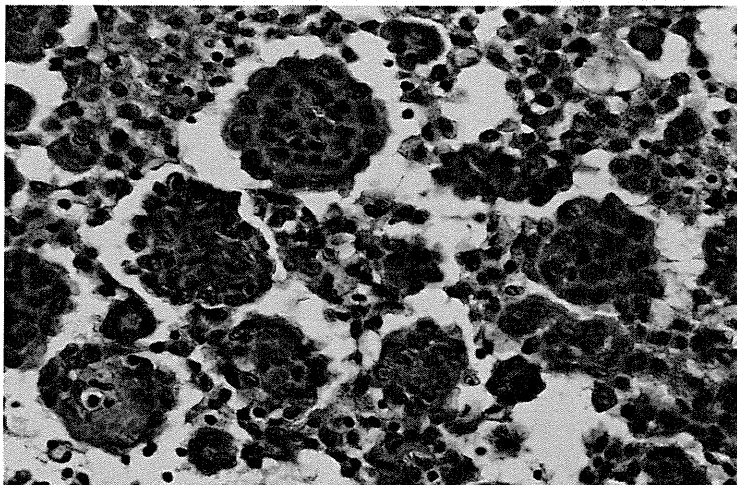


図 3. 胸水細胞診

まりも様の腫瘍細胞の集塊を認める。

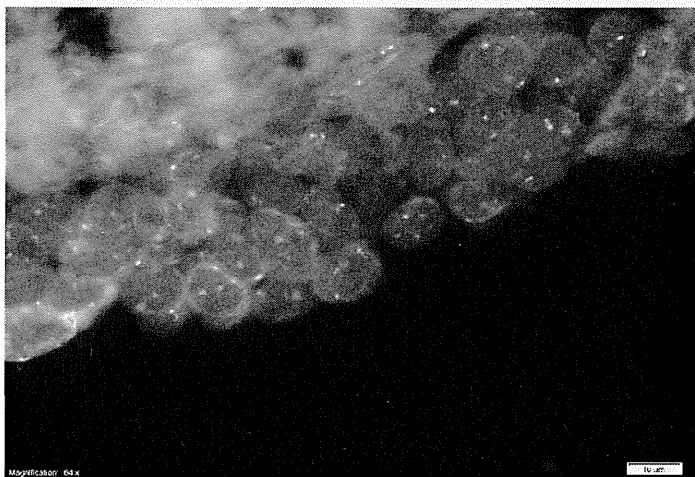


図 4. 増殖細胞の p-16 遺伝子の deletion 検査結果

p-16 遺伝子の deletion を検索したところ、図のように多数の細胞に homo あるいは hetero の deletion を認めた。

そのため 2013 年 7 月 X 日に胸膜肺全摘出術が行われた。摘出標本の病理学的検討では、図 5 に示すように、腫瘍細胞は脂肪組織への浸潤を示した。腫瘍細胞は一部の臓側胸膜に浸潤はあるものの肺実質、横隔膜等には浸潤がなく、p-T1bN0M0(stageIb)の胸膜中皮腫であると確定診断された。

本人、家族が術後の化学療法を希望しなかったため追加治療は行われなかったが、臨床経過は良好で、14 か月後の現在も無再発である。