

## 胸膜中皮腫と酷似した肺腺癌の1剖検例

大西 礼造<sup>1)</sup>, 大西 俊介<sup>1)</sup>, 佐々木尚英<sup>1)</sup>, 大野 正芳<sup>1)</sup>  
 鈴木 美櫻<sup>1)</sup>, 久保 公利<sup>1)</sup>, 山本 純司<sup>1)</sup>, 小田 寿<sup>1)</sup>  
 宮城島拓人<sup>1)</sup>, 高橋 達郎<sup>2)</sup>, 岡本 賢三<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>独立行政法人労働者健康福祉機構釧路労災病院内科

<sup>2)</sup>独立行政法人労働者健康福祉機構釧路労災病院中央検査科

<sup>3)</sup>独立行政法人労働者健康福祉機構北海道中央労災病院病理科

(平成22年4月30日受付)

**要旨**：症例はビル等の解体作業に従事していた61歳の男性。主訴は呼吸困難感。画像上左胸水貯留を認め、明らかな腫瘍性病変は認めなかったが、胸膜肥厚を疑う所見を認め、胸水細胞診では胸膜中皮腫疑いとの結果であった。診断確定のための更なる精査および積極的な治療は望まなかったため、胸膜癒着術を行い一時退院となった。しかし、著明な呼吸困難感、左側大量胸水を認めたため当科再入院となり、永眠された。剖検上、肉眼的には胸膜中皮腫が考えられたが、免疫染色を含めた組織学的検査により偽中皮腫性肺癌と診断された。胸膜中皮腫の鑑別疾患として偽中皮腫性肺癌が挙げられるが、鑑別に難渋する場合もあると考えられた。胸膜病変を有する悪性疾患を考慮した場合は、胸膜生検などにより十分な組織を採取し、精度の高い病理検査を行うことが必要であると考えられた。

(日職災医誌, 59: 90—95, 2011)

### キーワード

肺腺癌, 胸膜中皮腫

### 緒言

胸膜中皮腫は胸膜に沿って進展し、病変が進行すると不整な厚い胸膜肥厚や結節状胸膜肥厚、胸膜に腫瘤を形成することを特徴とするが<sup>1)</sup>、胸膜中皮腫と極めて類似した疾患に偽中皮腫性肺癌がある。偽中皮腫性肺癌は、臨床経過や画像所見が胸膜中皮腫と酷似しており、日常診療において胸膜中皮腫との鑑別が必要な代表的疾患である<sup>2)</sup>。われわれは、免疫組織化学的検討により、画像上胸膜中皮腫と酷似する偽中皮腫性肺癌と診断した一剖検例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

[症 例] 61歳, 男性。

[主 訴] 呼吸困難感。

[既往歴] 平成20年8月甲状腺乳頭癌に対して甲状腺全摘出術。

[家族歴] 特記すべきことなし。

[生活歴] 喫煙20本/日×30年。

40年間, ビルおよび家屋の解体作業に従事。

[現病歴] 平成20年11月上旬より呼吸困難感を自覚。定期通院中の当院耳鼻咽喉科にて胸部X線を施行したところ左胸水貯留を指摘され、当科紹介。呼吸困難感増

表1 入院時検査所見

<Hematology>		Na	139 mEq/l
WBC	9,100 / $\mu$ l	K	4.1 mEq/l
neutro	66.7 %	Cl	102 mEq/l
lymph	24.8 %	BUN	17 mg/dl
mono	5.6 %	Cr	0.86 mg/dl
eosino	2.5 %	CRP	1.73 mg/dl
baso	0.4 %		
RBC	$523 \times 10^4$ / $\mu$ l	<Tumor markers>	
Hb	15.4 g/dl	CEA	8.6 ng/ml
Ht	44.7 %	CA19-9	27.2 IU/ml
Plt	$41.5 \times 10^4$ / $\mu$ l		
<Biochemistry>		<Blood gas analysis>	
TP	6.6 g/dl	pH	7.474
Alb	3.64 g/dl	PaCO <sub>2</sub>	37.8 mmHg
AST	12 IU/l	PaO <sub>2</sub>	59.5 mmHg
ALT	16 IU/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	27.3 mEq/l
LDH	192 IU/l	BE	3.4 mEq/l
ALP	251 IU/l	AG	10.6

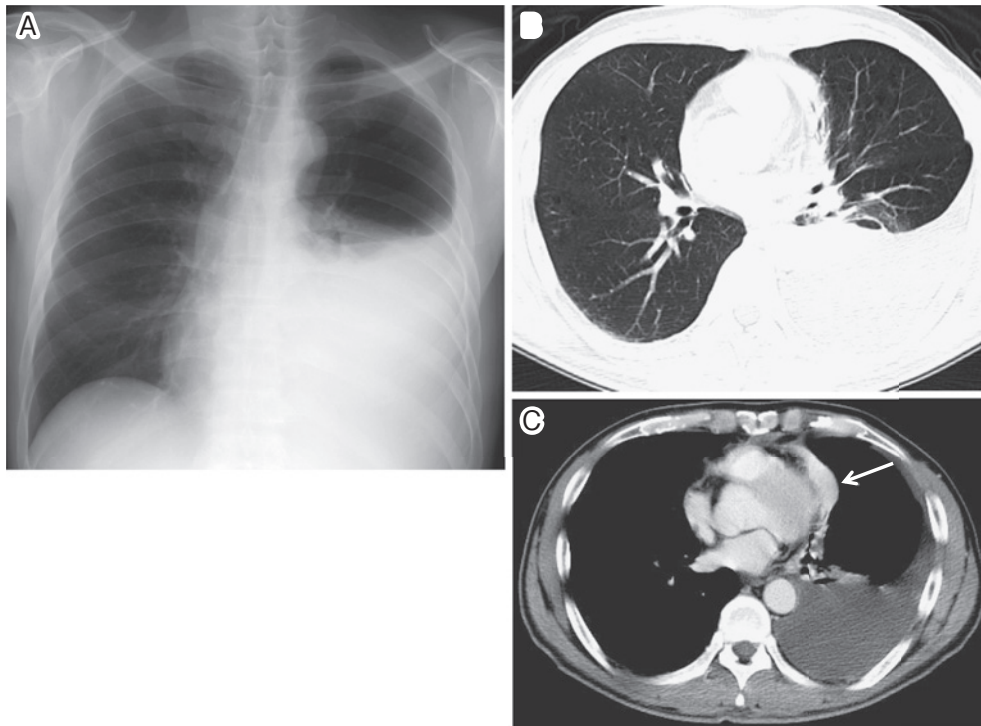


図1 初診時画像所見

- (A) 胸部単純X線：左肺に胸水の貯留を認めた。  
 (B) 胸部CT（肺野条件）：左肺に胸水の貯留を認めたが、肺内に明らかな腫瘍性病変は認めなかった。  
 (C) 胸部CT（縦隔条件）：胸水貯留により虚脱した肺と考えられる所見を縦隔に認めたが（矢印）、胸膜肥厚の可能性も否定できなかった。

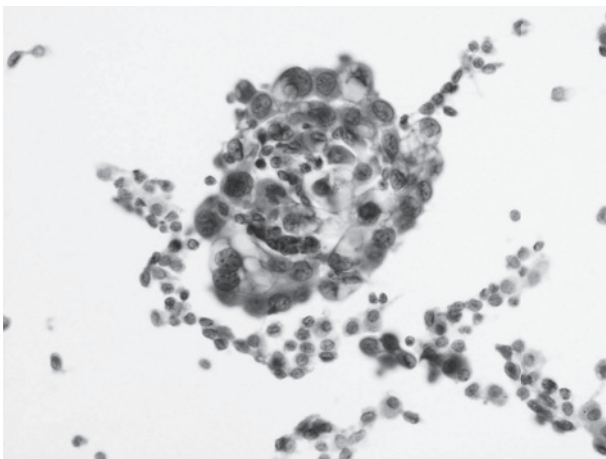


図2 胸水細胞診（パパニコロ染色）

多種類の細胞成分を認め、異型核、分裂像など悪性を示唆する所見を認めた。

悪のため、12月1日入院となった。

〔入院時現症〕身長168.0cm、体重63.8kg。意識清明。血圧154/87mmHg、脈拍数90回/分。眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし。胸部聴診上、左肺呼吸音の減弱を認めた。心音異常なし、心雑音なし。腹部は平坦、軟、肝脾触知せず。四肢に浮腫なし。表在リンパ節触知せず。神経学的異常なし。

〔入院時検査所見（表1）〕白血球数およびCRPの上昇

を認めた。CEAは8.6ng/mlと軽度上昇していた。

〔入院時画像所見〕胸部単純X線では、左肺に胸水貯留を認めた（図1A）。縦隔偏位はなく。右肺には異常は指摘されなかった。胸腔ドレーンを留置し、肺の虚脱解除後のX線では左肺野に明らかな腫瘍性病変は確認されなかった。

胸部CTでは左肺の虚脱、胸水の貯留を認めたものの、明らかな腫瘍性病変は認めなかった（図1B）。縦隔条件では、胸水貯留により虚脱したと肺と考えられる所見を縦隔に認めたが、胸膜肥厚の可能性も否定できなかった（図1C）。また、胸膜プラークの存在を積極的に疑う所見は認められず、腹部骨盤腔に異常所見は認めなかった。

〔胸水穿刺所見〕胸水は血性および滲出性であり、ヒアルロン酸は6,380ng/mlであった。細胞診では多種類の細胞成分を認め、異型核、分裂像など悪性を示唆する所見を認めた（図2）。セルブロックの免疫染色では、calretininが少数陽性となり、さらに中皮腫支持マーカーであるmesothelinも陽性であった。少数であるがCEA、TTF-1といった腺癌支持マーカーも共に染色された（表2）。しかしながら、これらの免疫染色において判定された細胞は反応性中皮細胞が含まれている可能性を排除できず、異型細胞のみに限った判定は困難であり確定診断には至らなかった。

〔臨床経過〕胸腔ドレーンを留置し、排液を行うことで

表2 胸水穿刺所見

Property	Bloody, turbid
Specific gravity	1.036
Rivalta	(-)
Runeberg	(+)
Total protein	4.8g/dl
Erythrocyte	100/HPF
Leukocyte	100/HPF
Histiocyte	50 ~ 90/HPF
Mesothelial cell	50 ~ 90/HPF
Hyaluronic acid	6,380ng/ml
Immunohistochemical markers	calretinin (±)
	mesothelin (+)
	cytokeratin5/6 (-)
	Vimentin (+)
	CEA (±)
	TTF-1 (±)

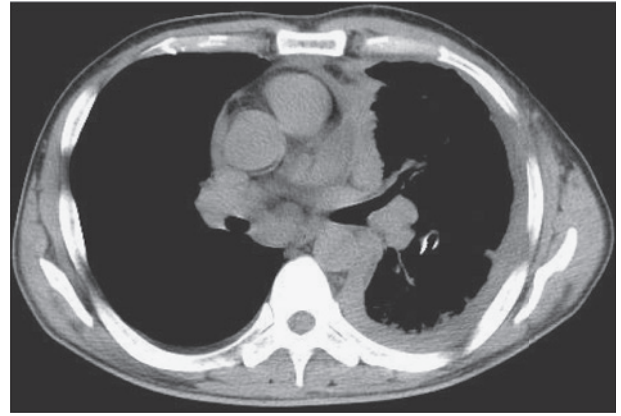


図3 再入院時画像所見

著明に肥厚した胸膜が肺を取り囲む環状胸膜肥厚を認めた。

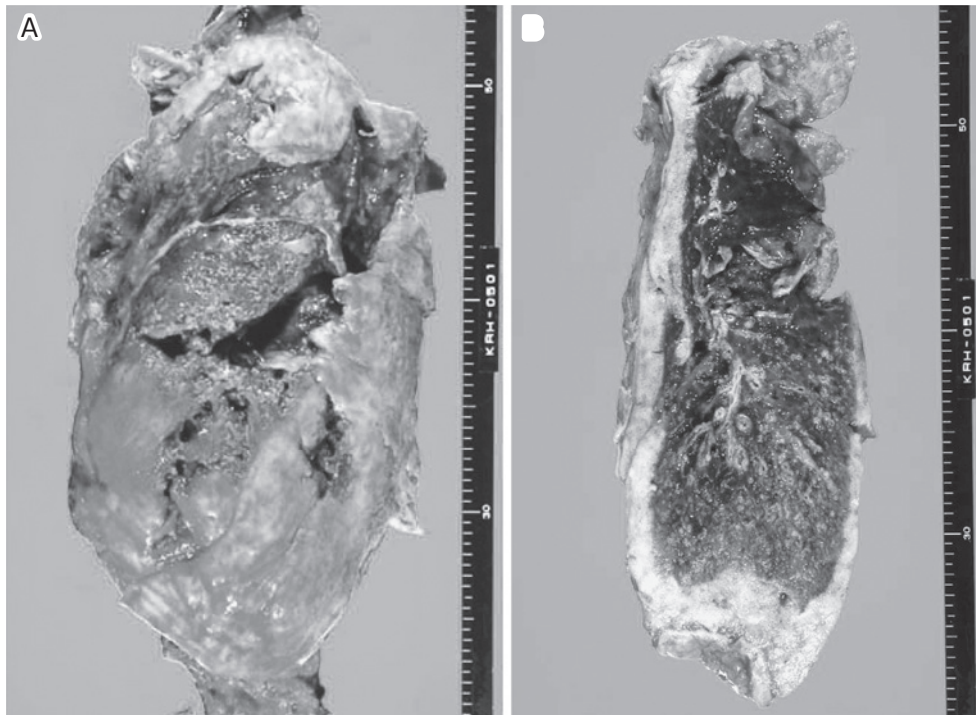


図4 剖検所見

(A) 著明に肥厚した胸膜は左肺全体を覆う様に取り囲んでいた。

(B) 左肺中心部に正常肺の残存を認めていたが、肺末梢には著明な腫瘍の進展や浸潤像を認めた。明らかな腫瘍性病変は認めなかった。

呼吸困難感は改善した。上記検査結果を本人および家族に説明したところ、追加の精査や積極的な治療は希望されず、緩和医療を行う方針を確認した。12月19日胸膜癒着術を施行し、12月26日退院した。退院後再び呼吸困難感が出現し、食事摂取不良となったため、平成21年2月5日再入院となった。CT上、著明に肥厚した胸膜が肺を取り囲む環状胸膜肥厚を認めた(図3)。3月6日永眠

された。

〔剖検所見〕周囲組織を含めた左肺重量は2,330gであり、左肺全体を包み込むように板状に肥厚した胸膜を認めた(図4A)。断面では肺中心部に正常肺を認めたものの、肺末梢部には著明な腫瘍の進展が認められた。しかし、肺内に主病巣と推定されるような腫瘤形成は指摘されなかった(図4B)。他の臓器の所見としては、心、食道、

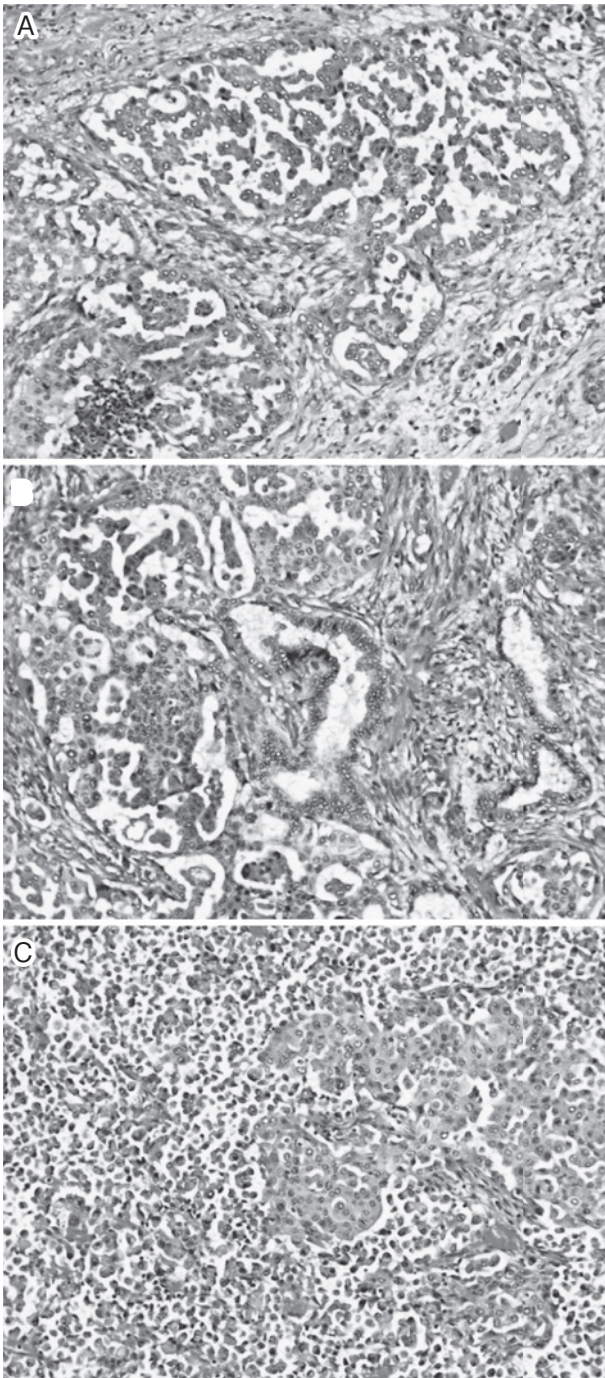


図5 病理所見

腫瘍組織は乳頭状構造 (A) や腺管構造 (B) に加え、充実小胞巣状構造およびそれが崩れて孤細胞性となり低分化型腺癌様の構造 (C) を示すなど非常に多彩な像を示していた。

肝、脾、左副腎、大網、左耳下軟部組織、リンパ節 (左肺門、傍気管、気管分岐部、縦隔、腹部傍大動脈) に転移を認めた。病理組織では、肺組織および肥厚胸膜において、腫瘍細胞は乳頭状構造や腺管構造に加え、充実小胞巣状構造およびそれらが崩れて孤細胞性となり、低分化型腺癌様の構造を示すなど非常に多彩な像を示していた (図5)。免疫染色では calretinin (図6A) や cytokeratin 5/6 (図6B)、WT1、D2-40 は陰性であり、CA19-9

(図6C) や TTF-1、CEA、Ber-EP4 (図6D) は陽性であった。一方、アスベスト小体濃度を測定したところ、43.9本/g (乾燥肺重量) で検出下限値と同等であり、アスベスト曝露の積極的な裏付けは得られなかった。既往の甲状腺乳頭癌は thyroglobulin が強陽性であったが、胸膜および肺病変においては thyroglobulin は陰性であった。以上の結果から、偽中皮腫性肺癌 (腺癌) と診断した。

## 考 察

偽中皮腫性肺癌は、臓側胸膜へのびまん性浸潤を特徴とし、組織学的には末梢性肺癌であることが確認されるものとされ、1976年に Harwood らにより提唱された疾患概念である<sup>3)</sup>。その後症例の蓄積に伴い、胸膜中皮腫と類似した進展形式を示す組織型として腺癌以外に小細胞癌、転移性肺腫瘍などがあることが報告され<sup>4)5)</sup>、現在はこれらを含めて偽中皮腫性肺癌として取り扱われている<sup>6)</sup>。Attanoos らは1990~2000年で53例の偽中皮腫性肺癌の検討を報告している<sup>6)</sup>。年齢分布は33~77歳で、中央値は68歳であった。男性50例、女性3例と圧倒的に男性に多い疾患であった。喫煙歴は90.8%、アスベスト曝露歴は65%に認められた。また、生存期間中央値は8カ月 (0.5~14カ月) と予後不良であった。

偽中皮腫性肺癌は、特徴的な画像所見について言及する報告はないが、胸膜中皮腫に関しては、①縦隔側胸膜肥厚や②環状胸膜肥厚、③1cmを超える胸膜肥厚といった所見が、悪性疾患の胸膜転移と比較して特徴的であると報告されている<sup>7)</sup>。本症例でも画像上上記3つの胸膜肥厚所見を認めたと考えたため胸膜中皮腫を強く疑ったが、剖検診断は肺腺癌であった。画像のみで、肺腺癌を含めた悪性疾患による胸膜転移と中皮腫を正確に鑑別することは困難であった。偽中皮腫性肺癌は通常、肺実質内に明らかな原発巣を認めない末梢性肺癌であるため、喀痰細胞診や気管支鏡検査での診断は困難とされ、多くは胸水細胞診や胸膜生検、外科的切除にて診断されている。

また、偽中皮腫性肺癌は副腎や肝、骨、脳など通常の肺癌の転移でよくみられる部位に多いとされているが、胸膜中皮腫は連続性に他臓器へ浸潤することが多いため、遠隔転移を有する症例は偽中皮腫性肺癌を疑う要素となる。しかしながら、本症例では当科受診時に明らかな転移は認めず、他臓器への浸潤も画像上は認められなかった。

本症例では、胸水細胞診を行ったが、そのセルブロットの免疫染色では、中皮腫支持マーカーと腺癌支持マーカーが共に少数の細胞で陽性となった。しかしながら、calretinin 陽性細胞は非腫瘍性の中皮細胞と考えられた。一方で臨床経過やアスベスト曝露歴、画像所見、各種データから胸膜中皮腫の可能性が強く疑われたため、十分な組織の採取が必要と考え胸腔鏡下胸膜生検も考慮した

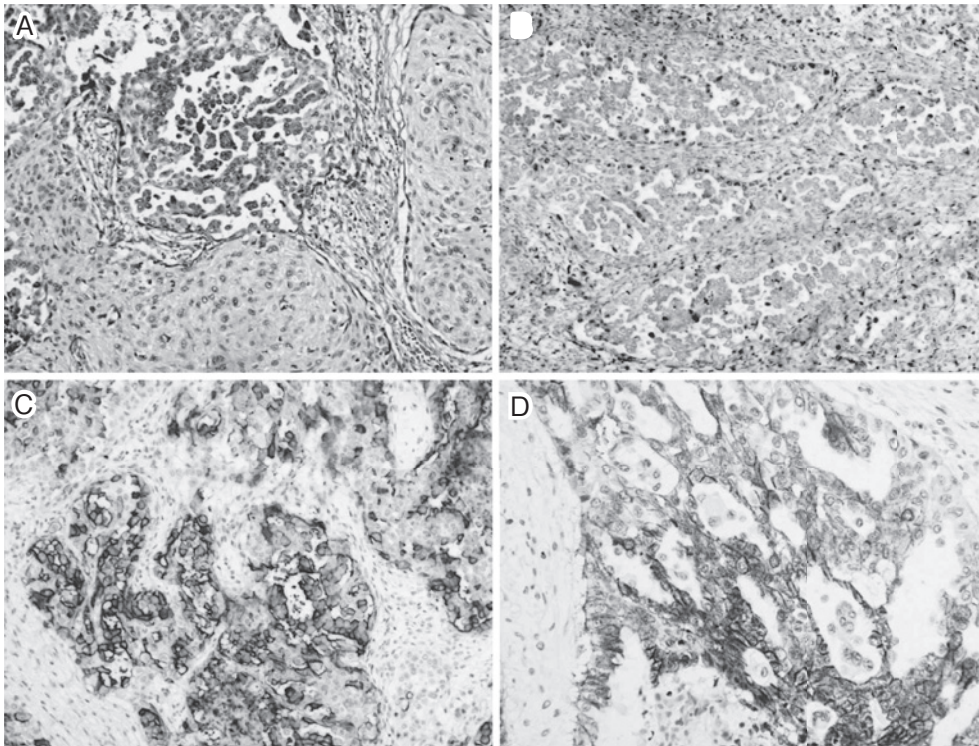


図6 免疫染色

腫瘍組織は calretinin (A) および cytokeratin 5/6 (B) が陰性で、CA19-9 (C) および Ber-EP4 (D) が陽性であった。

が、患者の同意が得られず実施できなかった。偽中皮腫性肺癌の組織学的特徴として、臓側胸膜に沿った部位に癌組織を連続性に認め、また肉眼的に均一の肥厚ではなく、不整あるいは結節状に肺を取り囲むような肥厚は悪性胸膜中皮腫との鑑別点として挙げられる<sup>8)</sup>。すなわち偽中皮腫性肺癌の発生、進展領域はあくまで肺組織が主座となる。しかし、本症例は臓側胸膜と壁側胸膜が一塊となり、病変の主座がどちらにあったのか区別出来ないほど激しい腫瘍の進展像であった。免疫組織学的に CA19-9、TTF-1、CEA、Ber-EP4 といった腺癌を支持するマーカーが染色され、calretinin、cytokeratin5/6、WT-1、D2-40 といった胸膜中皮腫を支持するマーカーが陰性であったことより<sup>9)10)</sup>、最終的に肺腺癌と診断された。実際、胸水細胞診単独での偽中皮腫性肺癌の診断率は 20% 程度<sup>11)</sup>、胸膜中皮腫の診断率は 30% 程度と報告されており<sup>12)</sup>、一方、胸水ヒアルロン酸についても 10 万 ng/ml を cut off 値とすると中皮腫診断の特異度は 98% であるが、それ以下の胸膜中皮腫例も存在すると報告されている<sup>13)</sup>。したがって、胸膜病変を有する悪性疾患を考慮した場合は、胸膜生検などにより十分な組織を採取し、複数のマーカーを検索するなどの精度の高い病理検査を行うことが必要であると考えられる。

労災補償などの社会資源を活用する機会が多いアスベスト関連肺疾患については、正確な診断を求められるため、十分な病理学的検査の必要性を再認識させられる症

例であった。

## 結 語

画像上胸膜中皮腫と酷似し、剖検にて診断した偽中皮腫性肺癌の一例を報告した。偽中皮腫性肺癌と胸膜中皮腫の鑑別には、胸水細胞診のみではなく、可能な限り胸膜生検などにより十分な組織を採取して、組織学的検査を積極的に行うべきであると考えられた。

## 文 献

- 1) 酒井文和：石綿関連疾患と中皮腫の画像診断，MOOK 肺癌の臨床 2008-2009. 第1版. 東京，篠原出版新社，2008, pp 361—378.
- 2) 丹保裕一，北 俊之，木部佳紀，他：病理学的に偽中皮腫性発育を示した肺腺癌の1剖検例. 肺癌 46：145—150, 2006.
- 3) Harwood TR, Gracy DR, Yokoo H, et al: Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol* 65: 159—167, 1976.
- 4) Maeda Y, Segawa Y, Takagawa N, et al: Two cases of small cell lung cancer presenting an unusual pattern of progression mimicking pleural mesothelioma. *Int J Clin Oncol* 3: 87—94, 1998.
- 5) Kobayashi Y, Matsushima T, Irei T: Clinicopathological analysis of lung cancer resembling malignant pleural mesothelioma. *Respirology* 10: 660—665, 2005.
- 6) Attanoos RL, Gibbs AR: 'Pseudomesotheliomatous' carcinoma of pleura: a 10-year analysis of cases from the Envi-

- ronmental Lung Disease Research Group, Cardiff. *Histopathology* 43: 444—452, 2003.
- 7) Metintas M, Ucgun I, Elbek O, et al: Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural disease. *Eur J Radiol* 41: 1—9, 2002.
- 8) Battifora H, McCaughey WTE: Secondary tumor of the serosal membranes, Tumors of the serosal membranes. Third series, Washington DC, AFIP, 1995, Fascicle 15, pp111
- 9) Ordonez NG: The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 27: 1031—1051, 2003.
- 10) 亀井敏昭, 岡村 宏, 洪田秀美, 他: 体腔液細胞診. 臨床検査 52: 985—993, 2008.
- 11) Boutin C, Rey F: Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients, Part I: Diagnosis. *Cancer* 72: 389—393, 1993.
- 12) 岸本卓巳: 中皮腫の臨床診断と治療の現状. 病理と臨床 22: 241—247, 2004.
- 13) Welker L, Muller M, Holz O, et al: Cytological diagnosis of malignant mesothelioma-improvement by additional analysis of hyaluronic acid in pleural effusions. *Virchows Arch* 450: 455—461, 2007.

---

別刷請求先 〒085-8533 釧路市中園町 13-23  
独立行政法人労働者健康福祉機構釧路労災病院  
宮城島拓人

**Reprint request:**

Takuto Miyagishima  
Department of Medicine, Kushiro Rosai Hospital, 13-23, Nakazono, Kushiro, 085-8533, Japan

### An Autopsy Case of Lung Adenocarcinoma Resembled with Pleural Mesothelioma

Reizo Ohnishi<sup>1)</sup>, Shunsuke Ohnishi<sup>1)</sup>, Takahide Sasaki<sup>1)</sup>, Masayoshi Ono<sup>1)</sup>, Mio Suzuki<sup>1)</sup>, Kimitoshi Kubo<sup>1)</sup>, Junji Yamamoto<sup>1)</sup>, Hisashi Oda<sup>1)</sup>, Takuto Miyagishima<sup>1)</sup>, Tatsuro Takahashi<sup>2)</sup> and Kenzo Okamoto<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Kushiro Rosai Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Kushiro Rosai Hospital

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

A 62-year-old man, who had engaged in the demolition work of the building, presented for dyspnea. Chest X-ray showed the pleural effusion in the left lung. Cytologic examination of the pleural fluid and CT findings such as mediastinal side pleural thickening suggested pleural mesothelioma. The patient did not wish for further examination and treatment. He died 3 months later. However, an autopsy including immunohistological examination concluded that this case was pseudomesotheliomatous type lung cancer. It seemed to be very difficult, to differentiate these two diseases. Therefore, in order to make the precise diagnosis, it is very important to obtain enough tissue by pleural biopsy.

(JJOMT, 59: 90—95, 2011)