

## 病理学的に偽中皮腫性発育を示した肺腺癌の1剖検例

丹保裕一<sup>1</sup>・北 俊之<sup>1</sup>・木部佳紀<sup>1</sup>・  
笠原寿郎<sup>2</sup>・藤村政樹<sup>2</sup>・中尾眞二<sup>2</sup>

**要旨**—— **背景**. 偽中皮腫性肺癌 (pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung: PMCL) は、臓側胸膜へのびまん性浸潤を特徴とし、組織学的に末梢性肺癌であることが確認されるものと定義される。今回我々は PMCL と診断した1剖検例を経験したので報告する。**症例**. 71 歳男性. 2003 年 5 月右胸痛, 呼吸困難を主訴に外来受診し, 胸部単純写真にて右側胸水を認め, 入院となった。胸水細胞診にて腺癌細胞が検出され, 全身検査の結果, 肺腺癌 (cT4N3M0 stage IIIB) と診断した。胸腔ドレナージ後, 化学療法を繰り返し行ったが, 診断から 16 ヶ月の経過で腫瘍死した。剖検の結果, 右肺内には腫瘍性病変を認めなかったが, 肺全体を取り囲むように胸膜は肥厚していた。臓側胸膜に沿った部位に癌組織を認め, 免疫染色にて CEA, TTF-1 陽性, calretinin 陰性, であり, PMCL と診断した。**結論**. 肺内の原発巣が不明な悪性胸水の症例においては, PMCL も念頭におき, 胸水細胞診のみではなく可能な限り免疫組織学的検査も行うことが必要であると考えられた。(肺癌, 2006;46:145-150)

**索引用語**—— 偽中皮腫性肺癌, 悪性胸膜中皮腫, 剖検, 免疫組織学的検査

## An Autopsy Case of Pseudomesotheliomatous Adenocarcinoma of the Lung

Yuichi Tambo<sup>1</sup>; Toshiyuki Kita<sup>1</sup>; Yoshinori Kibe<sup>1</sup>;  
Kazuo Kasahara<sup>2</sup>; Masaki Fujimura<sup>2</sup>; Shinji Nakao<sup>2</sup>

**ABSTRACT**—— **Background**. Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung (PMCL) is characterized by diffuse progression along visceral pleura, and has been confirmed histologically as a peripheral lung cancer. We report our experience of an autopsy case of PMCL. **Case**. A 71 year-old Japanese man presented with right chest pain and dyspnea in May 2003. A chest X ray film showed right massive pleural effusion. Adenocarcinoma was detected from pleural effusion and we diagnosed lung cancer (cT4N3M0 stage IIIB) by other detailed examinations. Although we attempted many different kinds of chemotherapies after insertion of a chest drainage tube in the right pleural space, he died 16 months after the diagnosis. At autopsy, no primary lesion was detected in the right lung, but the entire right lung was enclosed with thickened visceral pleura. Cancer tissue was detected along the pleura. Immunohistological examinations showed positive results for CEA and TTF-1, but negative for calretinin, so we finally diagnosed PMCL. **Conclusion**. We considered that not only cytological examination of pleural fluid but also histological examination is needed for a diagnosis of PMCL in a case of malignant pleural effusion when the primary lesion cannot be detected in the lungs. (*JJLC*. 2006;46:145-150)

**KEY WORDS**—— Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung, Malignant pleural mesothelioma, Autopsy, Immunohistology

<sup>1</sup> 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター呼吸器科; <sup>2</sup> 金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科.

別刷請求先: 丹保裕一, 金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科, 〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1 (e-mail: tanbo@med3.m.kanazawa-u.ac.jp).

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Kanazawa Medical Center, Japan; <sup>2</sup>Respiratory Medicine, Cellular Transplantation Biol-

ogy, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Japan.

Reprints: Yuichi Tambo, Respiratory Medicine, Cellular Transplantation Biology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, 13-1 Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan (e-mail: tanbo@med3.m.kanazawa-u.ac.jp).

Received September 26, 2005; accepted February 13, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

## 背景

偽中皮腫性肺癌 (pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung: PMCL) は、悪性中皮腫のように胸膜に沿った腫瘍の進展がみられ、肺表面の一部あるいは全体を被覆して板状に癒合性の発育を示すことを特徴とし、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定義され、1976年にHarwoodにより提唱された。<sup>1</sup> PMCLは、臨床像、画像所見、病理所見など、悪性中皮腫との鑑別が困難であり、われわれが検索しえた限りでは約100例の文献的報告があるのみで、稀な疾患とされている。<sup>14</sup> われわれは、組織学的検討を行い偽中皮腫性肺癌と診断した1剖検例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症例

症例は71歳、男性。主訴は右胸痛。既往歴に特記すべき事項なく、家族歴として弟に糖尿病がある。

喫煙歴は5~10本×50年だった。

現病歴：60歳まで健康診断で異常を指摘されたことはなかったが、60歳以降は健康診断の受診歴はなかった。2003年5月16日頃より右胸痛を自覚し、同時期より呼吸困難も出現した。このため、5月26日に当院整形外科を受診し、その時の胸部単純X線にて右の大量胸水を指摘され、当科紹介となった。

入院時現症：身長157.0 cm、体重57.3 kg、意識清明、血圧152/83 mmHg、脈拍数60/min、結膜 貧血・黄疸なし、甲状腺腫大なし、胸部聴診上、右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・腎・脾触知せず、四肢に浮腫なし、体表リンパ節触知せず。神経学的所見異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血算異常なし。血沈の促

進、CRPの上昇を認め、軽度の炎症反応を認めた。γ-GTPが軽度上昇していた。腫瘍マーカーは、CEAが7.6 ng/mlと上昇しており、CYFRA、SCC、ProGRPは正常範囲であった。

入院時画像所見：胸部単純X線では、右側に大量胸水を認めた。明らかな縦隔の偏位はなく、左肺には異常を認めなかった。胸腔ドレーンを留置し、胸水を排液した後に撮影した胸部単純X線では、右肺は虚脱し、右肺内に明らかな腫瘍性病変を確認することはできなかった (Figure 1)。

胸部CTでは右肺の虚脱、胸膜の肥厚を認めたが、やはり肺内に原発巣と考えられる異常陰影を認めなかった (Figure 2)。対側肺門リンパ節の腫大を認めたが、腹部には転移と考えられる所見は認められなかった。

頭部MRIと骨スキャンでは遠隔転移を認めなかった。

胸水穿刺所見 (Table 2)：滲出性の血性胸水で、LDHが1725 IU/lと高値を示した。また、胸水中の腫瘍マーカーでは、CEAが249 ng/ml、CYFRAが332.5 ng/mlと著明に上昇していた。細胞診にて腺癌を検出した。

以上より本症例は、肺癌 (adenocarcinoma cT4N3M0 stage IIIB) と診断した。

臨床経過 (Table 3)：胸水のコントロールを目的に、胸腔ドレーンを留置し、胸水を排液した。しかし、右肺が虚脱し、持続吸引を行っても肺は再膨張しなかった。胸膜癒着を目的に、OK-432 10KEを胸腔内に注入したが、胸膜を癒着させることはできなかった。右肺は虚脱したままであったが、胸水の再貯留を認めなかったことや縦隔偏位もなかったことから、ドレーンを抜去した。

ドレーン抜去後、carboplatin (AUC=5, day1) + docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup>, day1) 3週間による全身化学療法を開始した。測定可能病変がなく、化学療法の評価は困難だったが、血清中のCEAにほとんど変化がなかったこ

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry			
WBC	7700/μl	T-Bil	0.9 mg/dl	BS	107 mg/dl
Neutrophils	62.5%	TP	6.8 mg/dl	ESR	69 mm/hr
Lymphocytes	29.2%	ALP	288 IU/l	CRP	1.3 mg/dl
Monocytes	7.3%	AST	19 IU/l	Tumor markers	
Eosinophils	0.7%	ALT	14 IU/l	CEA	7.6 ng/ml
Basophils	0.3%	LDH	184 IU/l	CYFRA	1 ng/ml
RBC	390 × 10 <sup>4</sup> /μl	γ-GTP	53 IU/l	SCC	0.1 ng/ml
Hb	13.3 g/dl	Na	139 mEq/l	proGRP	15.7 pg/ml
Ht	39.3%	K	3.8 mEq/l		
Plt	34.3 × 10 <sup>4</sup> /μl	Cl	103 mEq/l		
		BUN	14.3 mg/dl		
		Cr	0.6 mg/dl		

と、胸水中のCEAが減少したことなどから判断し、少なくとも病状は悪化していないと判断し本治療を継続した。また、重篤な有害事象を認めず、右胸水の再貯留も認めなかったことから、上記の化学療法を合計6サイクル行った。

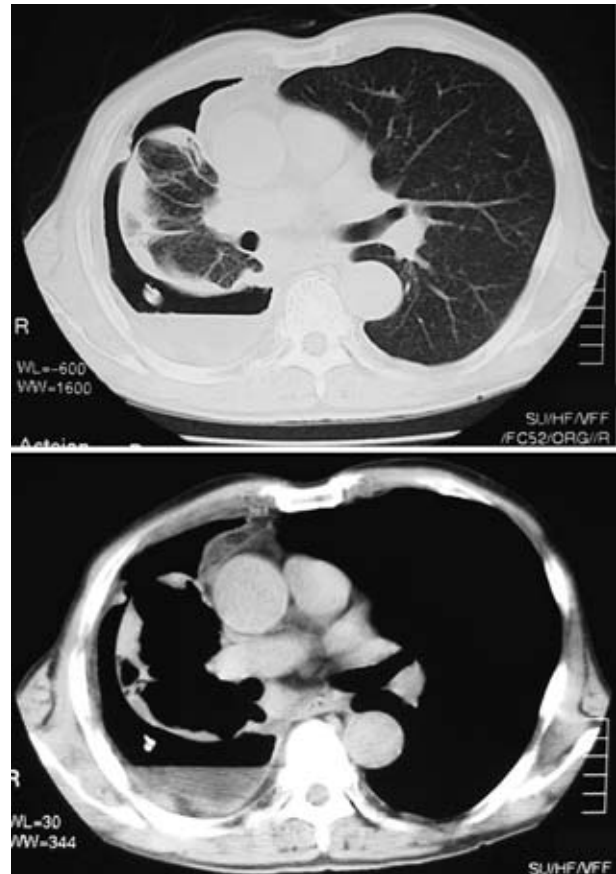
退院後は、2<sup>nd</sup> line chemotherapyとしてgemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> biweekly)による化学療法を7サイクル(14回投与)を行った。経過中、腹水貯留を認め、試験穿刺の結果、腺癌を認めたので、肺癌の腹膜転移(癌性腹膜炎)と診断した。Gemcitabineは無効と判断し、3<sup>rd</sup> line chemotherapyとしてgefitinibを14日間投与した。しかし、腹水はさらに増量したため、paclitaxel(70 mg/m<sup>2</sup>)に変更して化学療法を継続した。しかし、いずれの薬剤も奏効せず、最終的に平成16年9月30日腫瘍死した(全経過16ヶ月)。

剖検所見：右肺230g、左肺780gで、右肺は完全に虚



**Figure 1.** Chest radiograph taken after insertion of a chest drainage tube. The right lung collapsed and did not expand on continuous suction.

脱し、肥厚した胸膜が右肺全体を取り囲んでいた (Figure 3). 断面で観察する限りでは、明らかな腫瘍性病変は認められなかった。左肺は、うっ血水腫を認めたが、明らかな腫瘍性病変は認めなかった。また、肉眼的には腸間膜、大網などに、腹膜播腫を認めた。横隔膜への浸潤は認めなかったため、腹膜播種は浸潤によるものではな

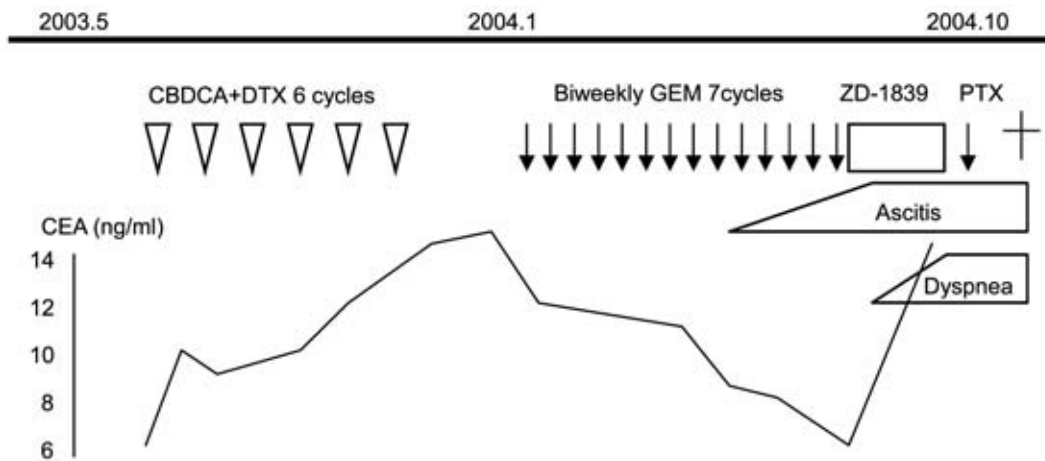


**Figure 2.** Chest CT scan taken after insertion of chest drainage tube showed the collapsed right lung and diffuse pleural thickening. No primary lesion was not detected in either lung.

**Table 2.** Laboratory Data of Right Pleural Effusion

Pleural effusion			
Property	Bloody, turbid	TP	6.9 g/dl
Specific gravity	1.052	LDH	1725 IU/l
pH	7.598	Sugar	72 mg/dl
Cell differential		ADA	14.5 IU/l
Neutrophils	30%	CEA	249 ng/ml
Lymphocytes	30%	CYFRA	332.5 ng/ml
Macrophages	40%	proGRP	26.8 pg/ml
Eosinophils	0%	cytology	Class V (adenocarcinoma)

Table 3. Clinical Course



く、遠隔転移であると判断した。H&E染色では、臓側胸膜に沿った部位に、癌組織を認め、一部は胸膜への浸潤を認めた (Figure 4)。形態的には高分化型乳頭腺癌の像を呈していた。また、免疫染色でCEA, TTF-1が陽性、calretininが陰性であったことから、免疫組織学的検討でも本症例は胸膜中皮腫ではなく、肺腺癌であることが確認された。

## 考 察

PMCLは、臓側胸膜へのびまん性浸潤を特徴とし、組織学的に末梢性肺癌であることが確認されるものと定義され、これは1976年にHarwoodらが6例を報告した。<sup>1</sup>その後、Kossらが1992年、1998年にそれぞれ15例、29例の報告を行い、<sup>2,3</sup>最近では、2003年にAttanoosらが1990~2000年で53例の検討を報告した。<sup>4</sup>現在まで、症例報告も含めると、約100例の報告しかなく、非常に稀な疾患である。

本疾患は、通常、肺野病変はなく末梢性肺癌であり、原発巣が特定できないことがほとんどである。そのため、喀痰細胞診や気管支鏡で診断がつかないことが多く、ほとんどが胸水細胞診、胸膜生検、外科的切除により診断がなされている。しかし、胸水細胞診検査では、胸膜中皮腫と肺腺癌との鑑別が困難であり、胸水細胞診検査単独での本疾患の診断率は、20%程度と報告されている。<sup>5</sup>臨床的に診断が困難な症例、あるいは、胸膜中皮腫と診断された後に剖検でPMCLと診断された症例も報告されている。

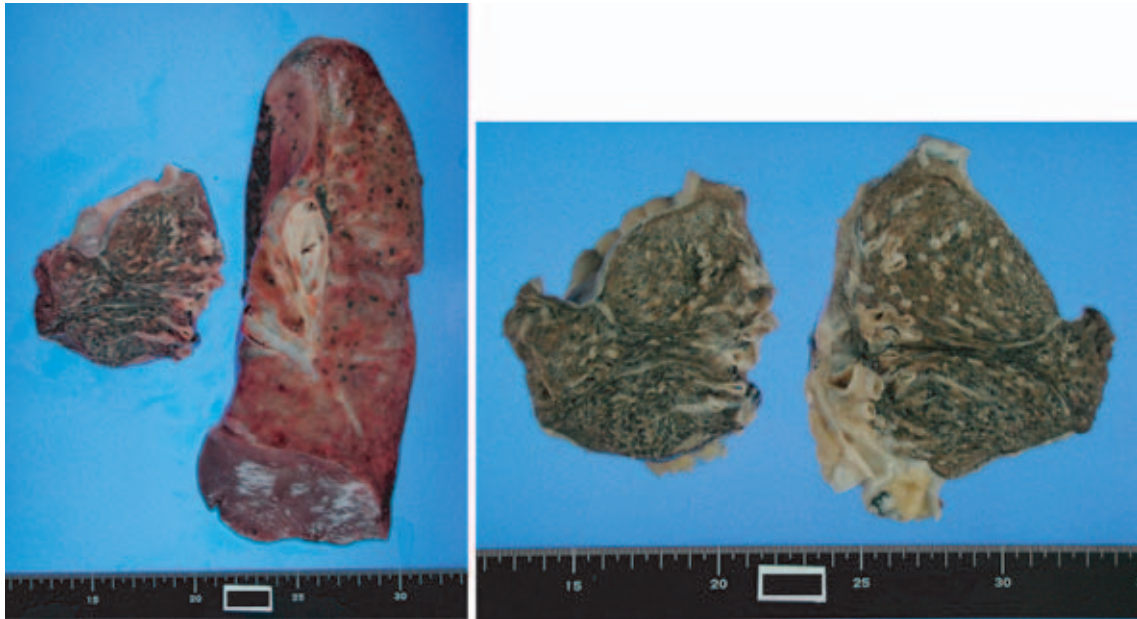
組織学的特徴としては、臓側胸膜に沿った部位に癌組織を連続性に認める。肉眼的に均一の肥厚ではなく、不整、結節状に肺を取り囲むような肥厚も、悪性中皮腫との鑑別点として重要である。<sup>6</sup>しかし、本症例は局所的な

胸膜肥厚は認めず、主病巣と考えられる大きな腫瘍も認めなかった。PMCLとして報告されている症例でも、主病巣を確認できたのは、Kossらは29% (4/14)、吉田らは0% (0/2)とむしろ低頻度である。<sup>2,7</sup>本症例では、免疫組織学的にCEA, TTF-1が陽性であり、悪性中皮腫で陽性となるHBME-1, Thrombomodulin, Calretininが陰性であった。以上より、肺腺癌を示唆する所見であり、これにより胸膜中皮腫とは区別可能である。<sup>8-11</sup>これまでも、組織型が肉腫、<sup>12,13</sup>胸腺腫、<sup>14</sup>小細胞癌、<sup>15</sup>転移性腫瘍<sup>3</sup>である症例も報告されているが、これに関しても、免疫組織学的な検討がその鑑別に重要であると考えられる。また、多臓器への転移については、PMCLの場合は、副腎、肝、骨、脳など、通常の肺癌でよくみられる部位に多いとされている。一方、悪性中皮腫の場合は連続性に多臓器に浸潤する点が異なる。本症例では、横隔膜への浸潤を認めなかったにもかかわらず、腸間膜、大網などに腹膜播腫を認めたことから、PMCLに矛盾しない転移形式をとっている。

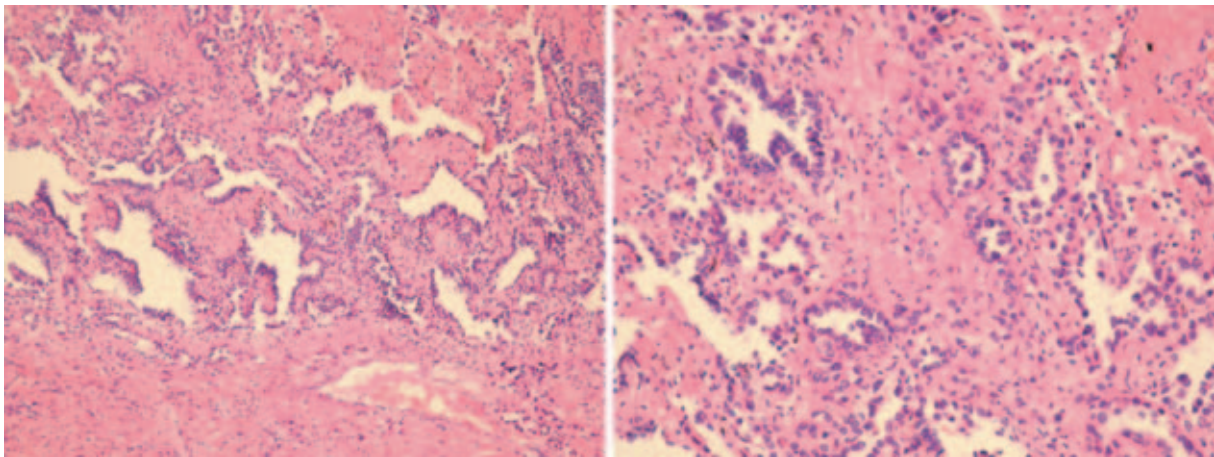
Attanoosらは、2003年に、剖検28例、開胸生検20例、胸膜針生検5例 (合計53例) について検討しており、<sup>4</sup>47例が原発性肺癌、6例が転移性腫瘍であったと報告している。男女比50対3で、圧倒的に男性が多く、年齢は中央値68歳であった。喫煙歴は90.8% (48例)、アスベスト曝露歴は65%であった。原発性肺癌群では、生存期間中央値が8ヶ月 (0.5~14ヶ月)と、予後は必ずしも良いといえない。

本症例は、胸水細胞診で診断を行ったが、胸膜中皮腫も否定できなかったため、胸腔鏡手術も考慮したが、患者の同意が得られなかったため、実施できなかった。したがって、最終的には剖検によりPMCLと診断した。過去の報告では、肺の虚脱が認められなかった症例も報告





**Figure 3.** Autopsied lungs. The right lung weighted 230 g and the left 780 g. The right lung was collapsed and the right visceral pleura was thickened throughout. No primary adenocarcinoma lesion was detected in either lung.



**Figure 4.** Hematoxylin and eosin stain of the right lung. Cancer tissue was found along the visceral pleura in the specimens obtained from autopsy.

されており、本症例で病初期より認められた肺の虚脱は、偽中皮腫性肺癌に特異的というわけではないと考えられる。肺の虚脱の機序については、今後も検討が必要である。

## 結 語

大量の胸水貯留で発見され、胸水細胞診で肺腺癌と診断し、剖検で偽中皮腫性肺癌と診断した1例を報告した。肺内の原発巣が不明な悪性胸水の症例においては、偽中皮腫性肺癌も念頭において胸水細胞診のみではなく、可

能な限り組織学的検査も行うべきであると考えられた。

謝辞：本症例の剖検にあたり、数々のご助言をいただきました。金沢医療センター臨床検査科川島篤弘先生に深謝します。

## REFERENCES

1. Harwood TR, Gracey DR, Yokoo H, et al. Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol.* 1976;65:159-167.
2. Koss M, Travis W, Moran C, et al. Pseudomesothelioma-

- tous adenocarcinoma: a reappraisal. *Semin Diagn Pathol.* 1992;9:117-123.
3. Koss MN, Fleming M, Przygodzki RM, et al. Adenocarcinoma simulating mesothelioma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 29 cases. *Ann Diagn Pathol.* 1998;2:93-102.
  4. Attanoos RL, Gibbs AR. 'Pseudomesotheliomatous' carcinomas of the pleura: a 10-year analysis of cases from the Environmental Lung Disease Research Group, Cardiff. *Histopathology.* 2003;37:444-452.
  5. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part I: Diagnosis. *Cancer.* 1993;72:389-393.
  6. Battifora H, McCaughey WTE. Secondary tumor of the serosal membranes. In: *Tumors of the serosal membranes. AFIP, Third series, Fascicle 15.* Washington DC: 1995:111.
  7. 吉田 徹, 鳥居尚志, 高須賀博久, 他. 偽中皮腫肺癌: 2 剖検例の報告と文献的考察. 岡山外科病理研究会誌. 1989;26:55-61.
  8. Ordonez NG. Mesothelioma/adenocarcinoma antibodies. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:1399-1408.
  9. Leers MPG, Aarts MMJ, Theunissen PHMH. E-cadherin and calretinin: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiation between mesothelioma and metastatic adenocarcinoma. *Histopathology.* 1998;32:209-216.
  10. Clover J, Oates J, Edwards C. Anti-cytokeratin 5/6: apopositive marker for epithelioid mesothelioma. *Histopathology.* 1997;31:140-143.
  11. Attanoos RL, Goddard H, Gibbs AR. Mesothelioma-binding antibodies: thrombomodulin, OV632 and HBME-1 and their use in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology.* 1996;29:209-215, 241.
  12. Moran CA, Suster S, Koss MN. Smooth muscle tumors presenting as pleural neoplasms. *Histopathology.* 1995;27:227-234.
  13. Attanoos RL, Suvarna SK, Rhead E, et al. Malignant vascular tumors of the pleura in 'asbestos' workers and endothelial differentiation in malignant mesothelioma. *Thorax.* 2000;55:860-863.
  14. Moran CS, Travis WD, Rosado-de-Christenson M, et al. Thymomas presenting as pleural tumors: report of 8 cases. *Am J Surg Pathol.* 1992;16:138-144.
  15. 野村将春, 藤村政樹, 松田 保, 他. 画像上胸膜中皮腫に類似した肺小細胞癌の 1 例. 肺癌. 1994;34:1075-1079.