

臨床懇話会

## 第 438 回東京医科大学臨床懇話会

### 悪性胸膜中皮腫 (desmoplastic mesothelioma) として 診断治療されたアスベスト肺癌

#### Asbestos Lung Cancer Diagnosed and Treated as Desmoplastic Mesothelioma

日 時：2014 年 3 月 20 日 (木) 18:00～19:20  
会 場：東京医科大学茨城医療センター  
医療・福祉研究センター 多目的ホール  
当 番 講 座：東京医科大学茨城医療センター 呼吸器外科  
関連診療科：東京医科大学茨城医療センター 内科 (呼吸器)  
東京医科大学茨城医療センター 内科 (消化器)  
東京医科大学茨城医療センター 放射線科  
東京医科大学茨城医療センター 緩和医療部  
東京医科大学茨城医療センター 病理診断部  
司 会：古川 欣也 (呼吸器外科 教授)  
発 言 者：片場 寛明 (呼吸器外科)  
伊藤 昌之 (内科 (呼吸器) 講師)  
村上 昌 (内科 (消化器))  
菅原 信二 (放射線科 准教授)  
菊嶋 昭一 (放射線科)  
平山 剛 (緩和医療部 講師)  
矢野 陽子 (病理診断部)  
齋藤 誠 (呼吸器外科 教授)  
森下由紀雄 (病理診断部 教授)  
渡邊 秀裕 (感染制御部 准教授)

古川 (司会)：それでは、第 438 回東京医科大学臨床懇話会を開催させていただきたいと思います。

司会は呼吸器外科の古川が務めさせていただきます。

本日は、「悪性胸膜中皮腫 (desmoplastic mesothelioma) として診断治療されたアスベスト肺癌」というタイトルでディスカッションしていきたいと思っています。悪性胸膜中皮腫と臨床的に診断して、その治療が行われましたが、病理解剖により結果的には

アスベスト肺癌と確定診断された症例です。

悪性胸膜中皮腫は、組織型も多彩で、特に低分化の場合には、多形癌や肉腫様肺癌などとの鑑別が非常に難しくなります。診断は病理の組織診断が第一ですが、中皮腫の場合は病理だけでなかなか診断できないときもあり、画像、臨床経過および職歴など総合して診断する場合があります。今回、各科で協力して、悪性胸膜中皮腫と診断して治療しましたが、最終的にはアスベスト肺癌だったという症例でし

た。今回、この症例をもう一度再検討し、今後の臨床に役立てたいと思います。

それでは、初めに患者さんの受診経過の提示を呼吸器外科の片場先生にお願いしたいと思います。

片場（呼吸器外科）：症例は60歳の男性、20XX年X月、右背部痛、咳嗽、労作時呼吸困難、嚥下障害を訴え近医を受診。胸部CTにて胸膜肥厚とプラークおよび左房を圧迫する気管分岐下腫瘍を認め、悪性胸膜中皮腫疑いとして呼吸器外科に紹介となりました。

この時点での鑑別疾患としては、食道癌、縦隔型肺癌、悪性胸膜中皮腫などが挙げられ、内科に検査の依頼を行いました。既往歴としては、アルコール性肝硬変、胃潰瘍、喫煙歴は1日20本、19～60歳、初診まで喫煙されていた患者さんです。職業歴としては、断熱材の仕事に従事していました。検査所見では、CRP 1.14 mg/dl、腫瘍マーカー（CEA 5.50 ng/ml, SCC 3.4 ng/ml）と軽度上昇を認めていました。

古川：今までのところで、この患者さんの臨床経過、現症について何かご質問ございませんでしょうか。

齋藤：職業歴をもう一度お願いできますか。

片場：断熱材関係の仕事に従事をしていました。

齋藤：それは何年間ぐらいですか。何歳から何歳ぐらいまでか。



図1 胸部単純エックス線写真：右肺は胸膜肥厚を認め、肺野の濃度が高く肺容量低下を認める。

古川：この仕事に40年間ほど従事していたと聞いています。断熱材というのは、アスベストを用いた断熱材のことです。同じ会社でアスベストによる中皮腫で亡くなった方が多いと聞きました。

そのほかご質問、ございませんか。それでは、次に、初診時の画像について放射線診断部の菊嶋先生、説明してください。

菊嶋（放射線科）：初診では、胸部単純写真と胸部から腹部の造影CTが行われています。胸部単純写真では、右の横隔膜の挙上、あるいは胸膜癒着などによる右肺の容量低下があります（図1）。その他、若干肺野の濃度も高いと思われます。胸部CTでは、



図2 胸部CT：気管分岐部下部に左房を圧迫し内部低吸収を呈する腫瘍と肺門リンパ節腫大、プラーク（→）を伴う右胸膜の肥厚所見が認められる。

気管分岐部の下に 5 cm ぐらいの腫瘤が認められ、内部は壊死を反映していると思われる低吸収域を示し、胸壁には石灰化を伴うプラークがところどころ見られています (図 2)。食道とも強く接しており、食道癌のリンパ節転移、あるいは、右肺門部にも低吸収なリンパ節が見られるので、縦隔型肺癌などを考えました。肺野条件では、ところどころ気腫性変化が見られています。肺に転移はありませんでした。

古川：鑑別診断としては、どういうものが挙げられるか、まとめていただけますか。

菊嶋：鑑別診断としては、食道癌。肺門部型肺癌、サルコイドーシス、ベーチェット病患者の肺動脈瘤、結節型アミロイドーシス、結節性リンパ節炎、結核の乾酪性壊死を伴う結核性リンパ節炎、縦隔悪性リンパ腫、後縦隔神経原性腫瘍、気管支原性嚢胞、などを考えました。

古川：先生は多分、食道癌または縦隔型肺癌を考えたのでしょうか。

菊嶋：そうですね。食道癌のリンパ節転移か縦隔型肺癌あたりかなと思いました。石綿関連肺はあるけれども、今回の疾患との関連性ははっきりしませんでした。

古川：呼吸器外科としては、胸膜肥厚と少量の胸水もあったので悪性胸膜中皮腫も鑑別診断の一つとは考えていましたが、食道癌や縦隔型肺癌の可能性が高いと考えていました。

菊嶋：中皮腫の場合には、気管分岐部にこのような大きな腫瘤を形成するのではなく、全体的に胸膜がもっと厚く肥厚していくのではと考えます。

古川：ありがとうございます。

それでは、次に移りたいと思います。呼吸器内科で気管支鏡検査を施行しているのですが、伊藤先生、どのような検査をしていただいたのでしょうか。

伊藤 (内科 (呼吸器))：呼吸器内科に紹介され、気管支鏡検査を行ったところ、右の中間幹の縦隔側に粘膜面が不正で毛細血管の軽度増生を認めるが発赤部があり、その部位から経気管支針吸引細胞診 (TBAC) を行いました。その結果が、Class III で確定には至らなかったため、次に超音波気管支鏡を用いた超音波気管支鏡下穿刺吸引生検法 (EBUS-TBNA) による再検査を行いましたが、確定診断に至りませんでした。そのとき使った穿刺針が 22G の細い針だったと思います。本来、21G の太い針で正確に穿刺できれば検体量も多かったのではと思

います。

古川：ただ、EBUS-TBNA の 22G 針は、TBAC 針よりはかなり大きいですね。同じ場所を穿刺したのですか。

伊藤：同じ場所を穿刺したのですが、数ヶ所から穿刺すればよかったかもしれません。

古川：TBAC では Class III で、悪性細胞を疑う細胞が出ていましたね。

伊藤：はい。エコー下では病変部位を確認し穿刺したのですが、少し硬かった印象があります。

古川：硬い組織であった可能性がありますね。ありがとうございます。

EBUS-TBNA では診断できませんでしたが、その前に施行した TBAC で Class III の悪性を疑う細胞が出ていたということでした。あと、食道癌を否定するために上部消化管内視鏡を行っていますが、その所見はいかがでしたか。

村上 (内科 (消化器))：食道癌の場合は、表面の粘膜面から腫瘍細胞が出てくる場合が多く、今回の症例では粘膜面は非常に滑らかで、粘膜自体は正常に保たれていました。巨大な粘膜下腫瘍、平滑筋腫のようなものも鑑別に挙げられましたが、やはりここまで大きくなってくる腫瘍は、特に粘膜面に例えば糜爛を形成するなどの変化が出てきますが、そのような所見はありませんでした。

古川：圧排所見はあったということですか。

村上：はい、そうです。

古川：通過障害はなかったですか。

村上：径 1 cm 強ぐらいのファイバーですが、問題なく通過しました。

古川：ありがとうございました。食道癌は否定的だったということでした。

それでは、病理のほうで、TBAC の細胞像を見せて頂けますか。

矢野 (病理診断部)：TBAC 標本です。標本の一部に、既存の気管支円柱上皮よりもやや大型の核を有する、上皮様の異型細胞集塊が少量見られました (図 3)。ただし、標本内でこのような異型細胞集塊は少量のみであり、断定はできませんが、悪性の可能性は否定できないので Class III の診断になりました。

古川：この所見で肺癌とか、原発臓器を特定するようなことは難しいですか。

矢野：少量ですので、難しいと思います。

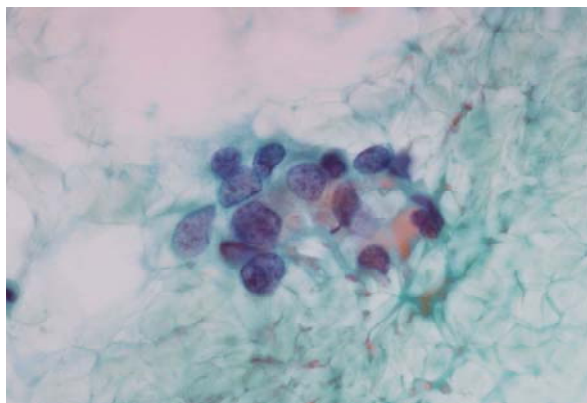


図3 TBAC標本(×1,000)、異型細胞が数個の集塊としてみられる。

古川：内科的には診断がつかなかったということで、呼吸器外科に再紹介になりました。

それでは、外科的な診断法について片場先生、紹介いただけますか。

片場：病変の主座は気管分岐下のリンパ節7番に認めるものの、上部消化管内視鏡で粘膜面に異常を認めないことから食道癌は否定的でした。肺門型の肺癌としては扁平上皮癌、あるいは小細胞癌が考えられますが、気管支粘膜面に異常を認めないことからこちらも否定的と考えました。臨床経過を勘案すると悪性胸膜中皮腫が疑われてきます。通常、胸膜中皮腫の診断においては、主に胸水細胞診、経皮的生検術、胸腔鏡下生検、補助診断の4つが挙げられます。

胸水細胞診は、胸腔穿刺にて胸水を採取し診断しますが、通常これによって得られる診断率は非常に低く、10～20%程度といわれています。それに対して経皮的生検術は、エコーあるいはCT等で病変を正確に描出し、シュアーカットなどの穿刺針にて2～3mmぐらいの切片を採取します。しかし、組織採取量が少なく診断がつかないことがあります。経験的には壊死組織のみや線維下組織だけが採取される場合が多いように思います。最終的には、呼吸器外科に胸腔鏡下生検が依頼されることとなります。

胸腔鏡下生検は、施設によっては呼吸器内科の先生が内視鏡室等で局所麻酔下に施行することもあります。一般的には呼吸器外科で全身麻酔下に施行することが多いです。胸腔鏡下生検の長所としては、病変部の直接的な観察、十分な組織量が採取できるという点が挙げられます。

具体的には皮膚に約2cm程度の切開を加え胸腔内に到達、壁側胸膜の肥厚した部分を採取してきます。使う鉗子は様々なものがありますが、いわゆる大型の生検鉗子に近い形状でパクッと掴み取るようなものや、あるいはフック型電気メスのようなものを使用して四角い切片を取るような手法が主流です。胸膜の一部を取るのではなくて、浸潤度を見るために胸膜の一部から筋層に至るまで、可能な限り全層を採取するのが理想とされていますので、十分な組織量、また十分な深度を取るよう工夫をしていきます。

胸腔鏡下の生検の意義をまとめると、十分な組織量が採取できる点、直接的な観察により正確な病期診断が可能、さらに治療方針決定等に利用できるということが挙げられます。また、姑息的な癒着術等を行うこともできます。

古川：ありがとうございました。そういうことで、内科から呼吸器外科に再紹介され胸膜生検を行いました。胸腔鏡下胸膜生検の短い動画がありますので、それを供覧します。

右第7肋間からアプローチしています。臓側胸膜と壁側胸膜がかなり強く癒着していたので、少しポート孔を広げてから癒着を徐々に剥離して、胸腔内に入りました。

胸水が少量貯留していたので細胞診に提出し、またヒアルロン酸の測定も行いました。後日、細胞診は陰性でヒアルロン酸値は14,700 ng/mLとカットオフ値以下との報告を得ました。胸膜プラークを胸壁に多数認め、他の部位の胸壁にも不整な肥厚所見を認めたため、やはり悪性胸膜中皮腫の可能性は否定出来ないと思いました。実際は、胸腔鏡で気管分岐下部の腫瘍のところまで到達したかったのですが、癒着が強度であるため、そこまではどうしても到達できず肥厚した壁側胸膜の採取にとどまりました。

当科では、胸腔鏡下胸膜生検を1ポートで施行しています。ポートを2、3個あけて行う施設もありますが、悪性胸膜中皮腫の場合、ポート孔から皮下に播種しやすいので、1ポートで行うことが重要です。また、診断には肥厚胸膜を全層で採取しないといけないので、消化器内科でESD施行時に使うITナイフを使って、全層に胸膜を採取する方法も行っています。

片場先生が話したように、筋層の下脂肪層まで



十分取らないと病理の先生が診断に難渋するため、生検鉗子だけでは全層で採取できないので、こういう方法を行っています。他施設の呼吸器内科で、局所麻酔下にこの方法を行っている先生もいます。我々呼吸器外科では、患者さんのことを思うと痛みや不安が少ないほうがいいと考えていますので、全身麻酔下に semi-rigid 胸腔鏡 (LTF) と IT ナイフを併用して施行しています。胸腔鏡のポート径は 1 cm ぐらいありますから、組織としては 1 cm 角ぐらいの組織が採取可能です。このように新しい手法で胸膜生検を行っています。

数ヶ所より摘出した組織を迅速病理に出し、永久標本である程度診断はつくだろうという報告を受けたため胸膜生検を終了としました。実際は、気管分岐下の腫瘍のところまで到達して組織を採取したいと思ったのですが、それには大きく開胸しないと困難であるため胸膜生検でとめています。

それでは、この生検の組織像について、病理の矢野先生、お願いします。

矢野：胸膜生検材料は複数の組織片として提出されています。組織学的に、弱拡大では、線維性に肥厚した胸膜が認められ、それに接するようにして病変と考えられる部分が認められました。肥厚した胸膜の領域では、硝子化を伴う膠原線維が束状に増生しており、プラークとして矛盾しない所見でした。

それに接するように病変と考えられる領域がありますが（図 4）、膠原線維を豊富に介在させて、紡錘形や類円形、星芒状などの多彩な形態を示し、核腫大を伴う異型細胞が見られました。ただし、明らかな癌の所見やアスベスト小体は、生検材料の標本上は見られませんでした。上記の異型細胞に関して

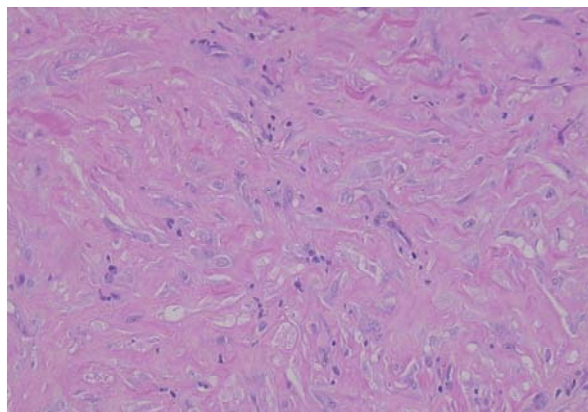


図 4 胸膜生検、HE 染色（×200）。肥厚した胸膜に多数の異型細胞がびまん性に認められる。

免疫染色を追加したところ、上皮のマーカーである AE1/AE3 は、これらの異型細胞に陽性となり、間葉系の細胞に陽性になる Vimentin や中皮のマーカーである D2-40 も陽性になりました。ただし、その他の中皮マーカーである Calretinin や中皮腫の陽性マーカーである WT1 やサイトケラチン 5/6 はいずれも陰性でした。また、サイトケラチンのサブタイプであるサイトケラチン 7 は異型細胞に陽性となり、肺胞上皮のマーカーである TTF-1 は陰性でした。また、異型細胞は Ber-EP4 や CEA および EMA には陰性でした。

以上の所見から、鑑別として線維形成型の中皮腫や線維性胸膜炎、または、巻き込まれた中皮細胞が増生している所見などを鑑別に挙げました。その中でも、術中に瀰漫性の胸膜の肥厚がみられたという点や、また免疫染色で一部の中皮細胞のマーカーに異型細胞が陽性であった点から、線維形成型中皮腫を最も考えました。ただし、免疫染色では異型細胞は中皮マーカーのうち D2-40 には陽性像が見られたのですが、Calretinin や WT1 およびサイトケラチン 5/6 などの、中皮腫の陽性マーカーとして比較的有效とされているマーカーには陰性でしたので、そのため確定診断には至らないと考えて、診断は線維形成型の中皮腫（desmoplastic mesothelioma）の疑いにとどめました。

古川：ありがとうございます。病理の生検組織から Calretinin は陰性だったのですが、総合的に考えて、胸膜の病変だとすると線維形成性の中皮腫が一番疑われ、患者さんの職歴や臨床像も含めて、中皮腫が疑われるという判断だったと思います。

何か質問、ございませんか。

齋藤：Calretinin が陰性の中皮腫というのはどのくらいあるのでしょうか。

矢野：私たちが想定した線維形成型の悪性中皮腫の場合は、Calretinin の陽性像というのは 8 割程度にとどまっていて、残りの 2 割では陰性という報告があります。

古川：齋藤先生の質問のように、20% は陰性のものがあるので、もしかしたらそこに入っているかもしれないとも考えられますね。ほかに質問ございませんか。

肺癌のマーカーは全部陰性でしたよね。

矢野：はい。TTF1 などは陰性でした。

古川：ほかにご質問はございませんか。

矢野先生、ありがとうございます。一応この診断で呼吸器外科としては、線維形成型の中皮腫と考え、その治療に入りました。片場先生、悪性胸膜中皮腫ということでどのような治療方針を立てたか、教えていただけますか。

片場：悪性胸膜中皮腫は、増加傾向にある疾患ですが症例数自体は多くはありません。基本的に手術に至るいわゆる早期症例は非常に少ないといわれています。手術適応になるのがⅠ期とⅡ期でⅢ期は施設間で判断に相違があるようです。分類の性質上、かなり限定的な病巣でないと早期足り得ないからです。こちらにIMIGの分類を示しておりますが、リンパ節転移が存在する時点でⅢ期となり手術困難となってしまいますし、胸膜から僅かに筋層内に浸潤するだけでも病期が進んでしまうからです。

話が少し逸れますが、呼吸器外科医として生涯経験する胸膜中皮腫手術例は非常に少なく、手技的な意味も含めて我々呼吸器外科医にとっては非常に難易度が高い手術といわれています。また、組織型でも手術適応になるのは基本的には上皮型で肉腫型は予後が悪く積極的な手術は勧められません。この点も症例数を制限する一つの理由になっています。

手術方法は二つの方法が過去から行われてきています。胸膜肺全摘術（Extrapleural pneumonectomy：EPP）と、肺剥皮術（Pleural decortication：P/D）です。EPPは非常に難易度が高い手術ですが、非解剖学的な手技が多分にあります。長大なS字切開を加え、胸膜外から胸腔内に入らないようにアプローチし剥離を行います。最終的には肺門の部分で、肺動脈、肺静脈、気管支を切断して、胸膜と肺をen-blockに切除してくるというのがこの手術です。極めて侵襲度が高く、術前、術後管理が大変なのがこの手術の特徴です。

それに対してP/DはEPPに対して単純に肺を取らない手術です。肺機能温存の面で確かに有利なのですが、理論的に肺表面の薄い臓側胸膜のみを切除するのは極めて困難です。ほとんどの場合はどこかで胸腔内に入ってしまい、根治性が損なわれてしまうようです。

簡単に成績を示しますと、76年にButchartが初めてこのEPPという手術を行いました。しかし、術関連死が30%あり2年生存が10%に満たないという大変悪い成績だったようです。これから10年、20年と経過しましたが1990年代に入ってもほとん

ど進歩しないというのが現状でした。それに対してP/Dは、治療関連死こそ多少低いものの、生存率はほとんど改善されずEPPと同様に低い結果でした。

ここに至り、基本的には手術単独では治療に限界があるということが認知され1990年代から2000年代にかけて、化学療法・放射線療法を組み合わせた集学的治療が必要との流れになっていきます。この三つの治療法を合わせたtri-modality therapyがその後の治療成績をようやく好転させていきます。Surgbakerらは術前導入化学療法、手術、術後放射線を組み合わせて2年生存率が30%程度に改善したと報告しています。現在では様々な新規抗癌剤を組み合わせ更なる研究が進行しているようです。2009年のJCOの論文では、術前化学療法としてペメトレキシド+シスプラチン、EPP、術後放射線54 Gyを行い60%の2年生存率に至るまでになっています。

古川：最近の外科の研究について、もう少し何か情報をご存じないですか。

片場：最近の研究では、根治療法ではないP/Dと根治療法であるEPPを比較した報告がなされています。呼吸器外科としてはじくじたる思いがあるのですが、EPPでは殆ど生存率に寄与しないという報告があります。最近では、腫瘍量の減量としての側面があるP/Dを行うのが主流な考え方に移行してきつつあります。

古川：最近、日本でもEPPを含めたtri-modality therapyの研究が行われました。その結果でも、認容性が低いということで、日本人はtri-modalityになかなか耐えられないような結果でした。治療成績も海外ほど良好ではありませんでした。

この患者さんは、中皮腫だとすると、IMIGのTMN分類で病期は何期だと思いますか。

片場：縦隔や心筋への腫瘍浸潤がありT4と考え、Ⅳ期だと思います。

古川：気管分岐部をリンパ節7番への転移と考えるとN2でⅢ期ともとれますね。ありがとうございます。それでは、放射線治療も胸膜中皮腫に行うということでしたので、菅原先生、放射線科の立場からどういう治療が行われているか、教えていただけますか。

菅原（放射線科）：胸膜中皮腫の放射線治療ということでご依頼をいただいたので、私は放射線治療的には、胸膜中皮腫として治療をさせていただいて

います。その関係で、少し胸膜中皮腫のことをお話しします。皆さんご存じのとおり、瀰漫性の進展形式をとって、壁側胸膜に早期に、急速に進展するので、私たちの放射線治療だけで根治的に治療するのは難しく、役割は限定的であります。後になって振り返ると、縦隔リンパ節、7 番のリンパ節は中心壊死が強いので、扁平上皮癌と言われたら、ああ、そうだったかと思います。

放射線治療の役割は 3 つで、根治手術の後の補助療法の一つとして放射線治療をします。術後再発予防という形で 54 Gy/30 回の照射をして、大体局所の再発を 3 分の 1 に減らします。3 分の 2 は再発させないで済ませるあたりが今までの成績です。あと、穿刺やドレナージをした部分の播種予防のために、穿刺部位を照射するというやり方、SVC 症候群等を呈した場合や痛みが強い場合に、対症療法として 3 Gy/15 回程度の照射を行う役割もあります。

強度変調照射 (IMRT) というのが最近出てきていました。これまでは 54 Gy が肺の安全性、あるいは心臓や胃、肝臓の安全性を考えると限界だったのですが、MD アンダーソンから強度変調照射を使って 60 Gy ぐらい照射したら、術後の再発を 5% 程度に抑えることに成功したという報告が出ています。強度変調照射を使いますと、中を抜いて、胸膜面だけ照射することができるような技術が開発されています。

この症例の場合、この当時は IMRT ができませんでしたので、縦隔に対する照射と胸膜面に電子線での照射を行い、何とか総線量を 60 Gy まで上げています。しかし、治療前と治療後を比べてみると、縦隔の腫瘍が一回り縮小した程度で、効果はもう少しというところでした。

最後に宣伝ですが、15 年間愛用してきた治療装置が、CT も内臓された最新型治療装置に更新されます。本年 5 月から導入され IMRT も施行可能になります。

古川：ありがとうございます。当院にも最新装置が入って、IMRT が行えるようになるということです。

それでは、片場先生、実際のこの患者さんの治療経過についてお話しいただけますか。

片場：病理学的には線維形成性の中皮腫疑い、総合的に見ても胸膜中皮腫であろうという判断で、シスプラチン＋ペメトレキセドによる化学療法を開

始、同時に、病変部に対する放射線療法も開始しました。しかし、第 93 病日に放射性食道炎と診断され、この頃から患者さんは強い嚥下困難を訴えるようになってきました。食道透視の画像では、下部食道に一致して狭窄所見を認めています。治療効果としては、腫瘍の縮小傾向を認めました。

その後、3 サイクルの化学療法を継続して行い、第 139 病日に 4 サイクル目の化学療法目的に入院となっています。腫瘍もこのように 3~4 割程度縮小していますが、食道の周囲に関しては軟部影が存在し、このために食道通過障害を起こしている可能性が考えられました。実際、食事は全部逆流するような状況でした。消化器内科の先生に相談し、バルーン拡張術を行いました。残念ながら十分な通過が得られないようでした。3 日ぐらいい食べられるのですが、時間が経過するとまたもとに戻ってしまう状況でしたので、最終的には胃瘻造設を行いました。しかし、173 病日頃より病勢進行を認め、全身状態が徐々に悪化し、意識レベルが低下、183 病日に残念ながら永眠されました。

古川：ありがとうございます。経過について何かご質問ございませんか。

放射線治療でかなり小さくなって、一時、食事もし少し通りやすくなったのですが、その後やはり通過障害が出てきて食事ができなくなり、消化器内科で食道の拡張ブジーを行っていただきました。食道狭窄の治療については、ほかに食道ステント留置や胃瘻造設などがあるかと思います。この方にはバルーン拡張を最初行っていましたが、どのような治療方針で対応していただいたのか、村上先生教えてください。

村上：放射線治療後に上部消化管内視鏡で観察したところ、中部食道から噴門部にかけて、活動性の潰瘍を伴う内腔の狭小化を認めました。食道狭窄に対しては、まずステント留置と食道ブジーが選択肢になりますが、合併症として一番怖いのは食道穿孔です。活動性の潰瘍を伴っている場合は穿孔を起こすリスクがあります。そこで、フルカバーのステントを入れることも検討しましたが、ステントにより大きく広がると、放射線治療後なので重篤な感染症の合併の可能性もあり、先ずバルーンによる食道ブジーを行うことにしました。食道ブジーは、1 週間に 2 回ぐらいの頻度で行いました。拡張術後 3~4 日間は食事を食べられるのですが、それからだん



だんと食べづらくなっていくと話されていたので、当初の予定は、週2回ぐらいの拡張を行って、その上で少しずつご飯が食べられて、ある程度の内腔の広さが確保できたらステント留置に移行していきたいと考えていました。

古川：内視鏡的には放射線潰瘍でしたか。癌の浸潤によるものではなかったですか。

村上：癌の浸潤の場合ですと、片側方向からの病変が特徴となるのですが、今回の場合は全周、均等な形にわたって潰瘍性病変を形成していました。そういう所見も含めて放射線食道炎による潰瘍と判断しました。

古川：バルーンで拡張するときに潰瘍からの出血はありませんでしたか。逆にステントの方が圧迫により出血しないのではないかと思います。

村上：おっしゃるように、いきなり大きく広げてしまうと出血や、穿孔というリスクが高いので、最初は8 mm ぐらいの太さから、目標としては15 mm の内径が確保できるように少しずつ拡張をしていくということを行っています。

古川：ありがとうございました。最終的には食事が食べられなくなって、胃瘻を造設していただきました。治療効果が徐々になくなり、終末期には胸痛を強く訴えるようになりました。腫瘍は左房を圧迫し血圧も下がり、平山先生の緩和チームにもお世話になりました。

平山先生、特に問題となった点とか注意して治療なさった点はありませんでしたでしょうか。

平山（緩和医療部）：今回、疼痛コントロールのところからチームとして参加したのですが、基本的に緩和ケアチームは、身体的な痛み、精神的な苦痛、社会的な苦痛、あるいはスピリチュアルな苦痛、考え方とか信条、生き方、そういったさまざまな問題にチームで対応していますが、この症例に関しては身体的な苦痛に対して対応させていただきました。

経口はなかなか難しいということと、恐らく内視鏡的処置を行うであろうということを鑑みて、持続静注でオキシコドンの注射液、オキファストを導入させていただきました。比較的疼痛コントロールは速やかに行えたのですが、この方のQOLを最大に妨げたのが、やはり先ほどの食道狭窄による食事ができないという問題でした。そちらについては消化器内科の結論を待つという形で対応させていただいたのですが、こういった対応をすればよかった

のかはなかなか難しいところだと思います。

本来であれば、食道ステントを目標にしたほうがいろいろな意味でよかったのではないかと思います。ですが、私たちもチームとして参加して難しいのは予後予測です。緩和ケアチームが参加した時点で、予後は長いであろうという予測でしたが、結果的には、我々が関与して比較的早い経過をたどってしまいました。予後予測が判定しづらい症例であったなと思います。

古川：緩和治療に関しお世話になり、ありがとうございました。

このような経過で、最終的には各科の努力にもかかわらず、初診から約6カ月で永眠されました。

診断時に肺癌の確定診断がつかず、食道癌でもないとすると、やはり胸膜中皮腫だろう考えましたが、私も初診時にあれだけ7番リンパ節が腫れる中皮腫は見たことがなかったので、病理解剖すべきだと考え、病理解剖を依頼しました。その結果を、矢野先生、最後にまとめていただけますでしょうか。

矢野：剖検所見を呈示します。剖検は死後8時間ほどで行われました。開胸すると、右胸腔は癒着が激しく、剥離が非常に困難でした。そのために右肺と胸膜、そして縦隔臓器を一塊にして剖出しました。右胸腔は癒着が非常に高度で、胸水はほとんどみられませんでした。剖出すると右肺のほぼ全周性に線維性の胸膜肥厚が認められました。また、心嚢も肺と非常に癒着していて、一部、腫瘍が心嚢に露出する所見も見られました。また、食道の下部において狭窄が見られ、食道粘膜が潰瘍化した部分も見られました。通過障害の原因と考えられました。

剖出した右肺をCT断に割を入れ上下葉と心房および食道を含む断面になります（図5）。右肺は全周性に肥厚した胸膜によって囲まれており、肺の含気は著明に低下していました。また、下葉の縦隔側を主体にして、灰白色調充実性の腫瘍が見られ、食道や心房および心嚢に浸潤していました。灰白色調の腫瘍では、組織学的に、胞巣状に増殖・浸潤する腫瘍が見られました。壊死の部分も認めましたが、腫瘍胞巣間の線維化が高度な領域も認めました。また、腫瘍は層状角化を伴っており、中分化型から低分化型の扁平上皮癌の所見でした（図6）。先ほどの断面における腫瘍の広がりですが、赤点が扁平上皮癌を認めた領域です（図7）。腫瘍は右肺下葉の縦隔側を主体として増殖しています。腫瘍は気管支



の近傍まで浸潤していますが、腫瘍は線維化を高度に伴い、硬かったと考えられます。そのために EBUS-TBNA での検体採取に影響を与えた可能性が考えられます。

腫瘍に対して免疫染色を追加していますが、上皮性マーカーである AE1/AE3 は陽性、扁平上皮癌の

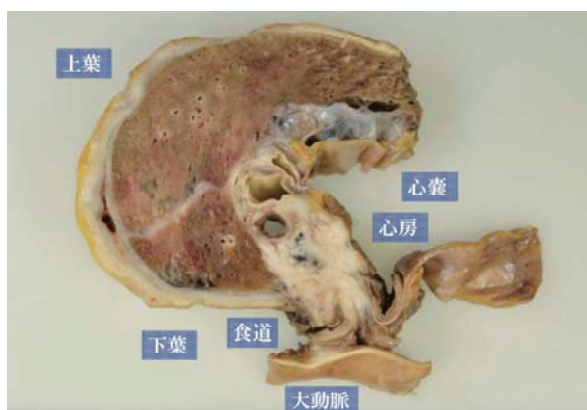


図 5 剖検材料、右肺を含む断面。右肺下葉に灰白色調腫瘍がみられる。

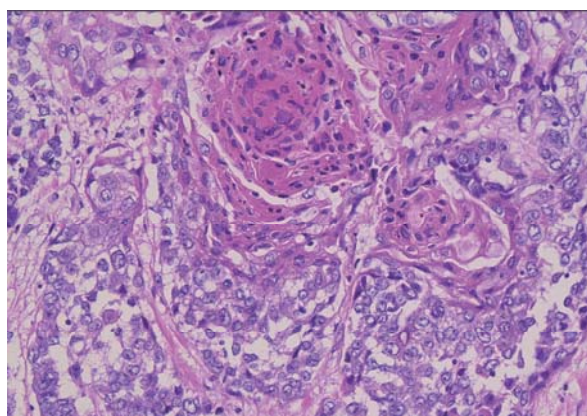


図 6 腫瘍の組織像、HE 染色 (×200)。



図 7 剖検材料、右肺を含む断面における腫瘍の拡がり (赤点)。

マーカーである p63 や p40 はいずれも陽性で、扁平上皮癌に矛盾しませんでした。念のために中皮のマーカーの Calretinin と D2-40 による免疫染色も行いましたが、いずれも陰性でした。明らかな中皮腫はみられませんでした。腫瘍の広がりですが、腫瘍は食道の内腔へ露出し、食道全周性に浸潤していました。心房を含む断面では、腫瘍が心房の内腔に露出している像が見られました。腫瘍のそのほかの広がりですが、7 番リンパ節にも腫瘍の転移が見られ、対側肺の胸膜下にも播種が見られました。また、心内膜直下にも腫瘍の播種が見られました。また、腫瘍は右肺下葉の肺実質を主体として見られ、一部では肥厚した胸膜内に腫瘍が浸潤していました。肥厚した胸膜内に浸潤した腫瘍周囲には、膿瘍が形成されており、その中にはグラム染色で陽性になるグラム陽性球菌の菌体も見られました。

上記の変化を伴う胸膜の一部において、核腫大を伴う線維芽細胞や巻き込まれた中皮細胞様の異型細胞が増加している領域を認めました (図 8)。これらは恐らく腫瘍の浸潤や、放射線治療の影響、先ほどの膿瘍形成といった炎症性変化などによる変化と考えられます。この所見は、生前に採取された胸膜生検材料に見られた異型細胞と組織学的に類似しており、胸膜生検材料ではこれらの細胞が採取されていたと考えられます。

次は背景肺の所見です。肺内のリンパ節内にはこのように数珠状のアスベスト小体が多数見られました。鉄染色でも青く染色されました (図 9)。また、アスベスト小体は両肺全葉の肺実質においても広範囲に見られました。一部ですが、腫瘍の中にもアスベスト小体が見られました。また、両肺下葉の胸膜

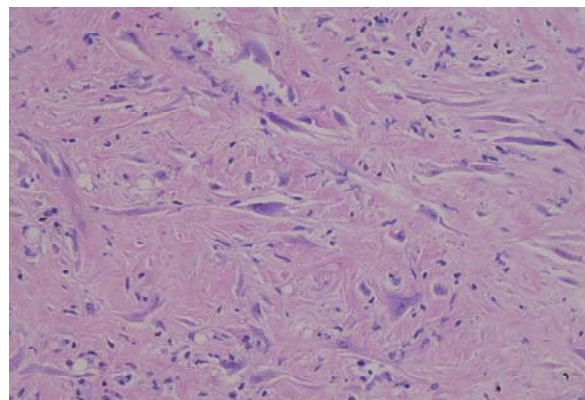


図 8 HE 染色 (×200)、右肺下葉周囲の胸膜内にみられた異型的な細胞。

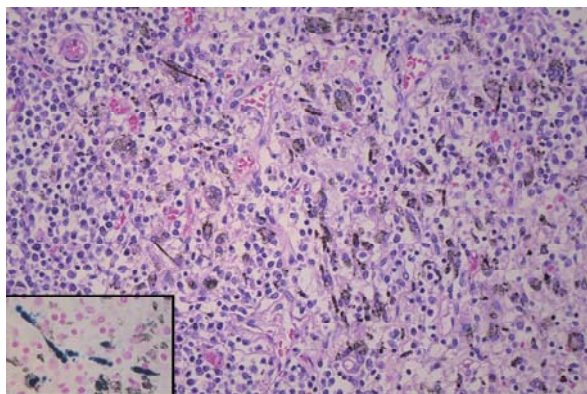


図9 HE染色(×200)、肺内リンパ節にみられた多数のアスベスト小体。  
左下図：鉄染色で青染されるアスベスト小体。

直下を主体として、肺胞隔壁の線維性肥厚や肺胞構築の改変を伴う間質性病変が広がっていました。その中でもアスベスト小体が見られました。胸膜の全周性の線維性肥厚や、多数のアスベスト小体、上記の間質性病変を併せてアスベスト肺と考えられます。

剖検診断は、主病診断としては肺癌、扁平上皮癌となり、副所見にはアスベスト肺などが挙げられます。死因としては、腫瘍の浸潤や胸膜の瀰漫性肥厚、および間質性病変によって呼吸不全が進行し亡くなったと考えられます。本症例は、瀰漫性の胸膜肥厚に対する生検標本上線維形成型中皮腫が疑われましたが、剖検において病変の主体は肺癌、扁平上皮癌であったことが明らかになった症例でした。

ここで、一般論としての胸膜肥厚性病変の鑑別を挙げました。良性の病変としては、線維性胸膜炎や中皮細胞の増生、胸膜の瀰漫性肥厚(アスベスト曝露によるもの)、悪性のものでは中皮腫や肺癌、肺癌の中でも偽中皮腫様の進展を示すような *pseudomesotheliomatous carcinoma* など、ほかにも間葉系の腫瘍や転移性の腫瘍などが鑑別に挙げられます。その中で今回念頭においた中皮腫のWHO分類に基づく組織学的な分類を挙げました。中皮腫の組織型としては、上皮型と肉腫型、そして、それらが混在する二相型の大きめに3つに分かれています。今回念頭に置いた線維形成型というのは、肉腫型の特殊型に位置するものになります。

線維形成型中皮腫の定義としては、線維増生の強い肉腫型の中皮腫となります。腫瘍の50%以上を *desmoplasia* (膠原線維の増生が強い領域) が占めています。腫瘍の一部に細胞密度の高い部分、即ち肉

腫様の領域が認められることがあります。また、壊死が見られることや、周囲の脂肪組織間に浸潤傾向を示すことがあります。一般的に線維形成型の中皮腫は上皮型の中皮腫よりも予後が悪いと言われており、転移の確率も高いと言われています。ただし、腫瘍内の線維化が強く細胞成分が少ないため、小検体では正しい判断が非常に難しいと言われています。

中皮腫の組織像についてですが、上皮型中皮腫は、管腔構造や乳頭状など、癌と鑑別を要するような組織像を呈します。肉腫型の中皮腫では腫瘍細胞は特定のパターンを示さず、瀰漫性に増殖します。線維形成型の中皮腫では、膠原線維の増生が非常に強く、また個々の腫瘍細胞の核異型も軽度です。同じ中皮腫をとってみても、非常に組織像も多彩であり、個々の細胞異型も様々です。ということで、鑑別診断が非常に難しい腫瘍です。

中皮腫の診断をする際に免疫染色を用いた検討を行うのですが、免疫染色の陽性マーカーも中皮腫の組織型によって異なります。上皮型の中皮腫の場合は、*Calretinin* や、サイトケラチン 5/6、*WT1* などが陽性マーカーとして有用であるとされていますが、線維形成型中皮腫を含む肉腫型中皮腫の場合は、*AE1/AE3*、*CAM5.2* などの、上皮細胞のマーカーが陽性になってきます。そして、*Calretinin* などの一般的な中皮細胞のマーカーとされる抗体への陽性率は必ずしも高くありません。*Calretinin* に関しては、線維形成型の中皮腫では腫瘍細胞の陽性率は8割程度となっています。以上を含めるとさらに診断が難しいということになります。

今回の症例でみられた異型細胞は、肥厚した胸膜の中で反応性変化により異型的になった細胞であり、線維性胸膜炎の所見に相当するものと思うのですが、線維性胸膜炎と線維形成型中皮腫というのは一般的に非常に鑑別が困難と言われていますが、鑑別方法として幾つか組織像の違いがあります。線維性胸膜炎では、肥厚した胸膜において細胞密度の段階的な変化が見られるということが言われています。つまり、胸膜の表層側では細胞密度が高く、異型が強いのですが、深部に行くにつれてそれがおさまってくるといった *zonation* の所見があるのに対して、線維形成型の中皮腫の場合はそのような *zonation* がなく、瀰漫性に腫瘍細胞が増殖する所見がみられ、鑑別点として言われています。但し今回の標



本を見直してみても、そのような所見ははっきりせず、こういう鑑別点をもってしても診断することが難しかった症例でした。

古川：ありがとうございます。この症例では、zonation は、はっきりしなかったのですね。

矢野：明らかにみられませんでした。

古川：剖検所見について、ご質問ございませんか。

齋藤：非常に珍しい症例で、たまたまアスベストの瀰漫性胸膜肥厚があるところに扁平上皮癌が直接浸潤して、そこを生検してしまったために、最初は線維形成型中皮腫の診断がついてしまったということによろしいですか。

古川：齋藤先生が言っているのは、離れたところの、線維化の強いところの細胞が、私たちが生検した線維層の中の細胞像と似ているとおっしゃったので、扁平上皮癌が浸潤していったところを我々が採取したため、それを中皮腫と判断したというご質問でよろしいですか。

齋藤：そうですね。私、さっき線維形成型中皮腫の組織像を取扱規約第7版で見てきたのですが、そっくりでした。これはしょうがないと思いました。

矢野：生検材料には扁平上皮癌は認められませんでした。

古川：治療前に生検した組織の線維組織中にあった細胞は、中皮細胞だったのではないですか。

矢野：もちろん、線維化をしていく過程で巻き込まれた中皮細胞の可能性もありますし、線維芽細胞の可能性も考えられますが、いずれにしても癌細胞はみられませんでした。

森下：さっきの齋藤先生のご質問、ちょっと混乱があったかと思います。あれは、巻き込まれた扁平上皮癌ではないと思います。線維芽細胞か中皮細胞かのどちらかで、非腫瘍細胞だと思います。核異型のある細長い細胞は、腫瘍ではないつもりで出しています。

さっきの古川先生のご質問ですが、さっき矢野先生は触れていなかったのですが、反応性の線維芽細胞、全くの間葉系細胞がケラチン陽性になるという話があるらしくて、もしかしたら中皮でもなくて、ただ単に増生した線維芽細胞、あるいは間質細胞を見ている可能性もあるのではないかと考えています。いずれにしても、結果的には非腫瘍細胞を見ていたと思います。

齋藤：結局、原発巣は気管分岐部下の大きい腫瘍だったわけでしょう。あれは、肺に覆われた肺内腫瘍だったのですか。それがちょっとわからなかったのですが。

矢野：気管分岐部の腫瘍は、リンパ節転移と考えています。原発は右肺下葉と考えています。

齋藤：下葉ですか、原発はCTでもはっきりとはわからなかったのですね。

古川：原発部位ははっきりわかりませんが縦隔型肺癌でS7原発なのかなと思います。

齋藤：最後ですが、肺高血圧の所見はなかったのですか。あれだけ左房が長い間圧迫浸潤されていて、しかも初診時の症状が呼吸困難です。気管支は全く大丈夫だったから、明らかに心原性の呼吸困難ですね。つまり、静脈血のリターンが悪いために、肺が鬱血する所見がなかったかということです。

矢野：鬱血と水腫の所見は両肺全葉で非常に高度でした。

齋藤：例えば肺動脈が肥厚していたとか、そういうことはありませんか。

矢野：明らかな肺高血圧症の所見ははっきりしなかったと思います。

古川：確かに、アスベスト肺による高度拘束性肺障害と左房の圧迫による呼吸困難があったのだと思います。

最後に、菅原先生も指摘されたように胸部CT画像で腫大した7番リンパ節は低吸収域を示していましたが、病理で見ると線維化の強い扁平上皮癌でしたが、壊死の程度はどうでしたか。

矢野：壊死も一部では高度にみられました。

古川：わかりました。EBUS-TBNAで組織が取れなかったのは、辺縁が硬い組織だったということで穿刺針が刺さらずに、細胞がとれなかったと考えてよろしいでしょうか。

矢野：はい。

古川：ありがとうございます。

時間も押してしまいました。ありがとうございます。これで終わりにしたいと思いますが、全体を通してご質問のある方、いらっしゃいますか。

渡邊（感染制御部）：肥厚部位は、扁平上皮癌ではなかったわけですね。胸壁の肥厚していたところは扁平上皮癌ではなく、原発は下葉にあったと。線維増生して硬くなっていたのは、放射線治療の影響ではなく、元々腫瘍が硬かったということですね。



矢野：その可能性が考えられます。

渡邊：ありがとうございます。最終診断が扁平上皮癌であっても非常に貴重な症例だと思いますが、胸膜中皮腫が大きくなったとき CT の画像はどういうふうになりますか。私たちは胸壁をはっていくようなイメージしかないのですが、どのような画像になるのか教えていただけたらと思います。

古川：胸膜中皮腫だとしたら気管分岐下の腫瘍は7番のリンパ節転移だと思ったのですが、あそこまで大きく腫大したのは見たことがないですね。ですから初診時は、これはアスベストの曝露歴があり胸膜の肥厚はあるけれども、食道癌とか縦隔腫瘍とか、そういう疾患ではないかと思い内科に紹介させて頂きました。胸膜中皮腫としては典型的ではないと思いました。先生は、見たことがありますか。

渡邊：あれだけ大きいのは見たことがないですね。ありがとうございます。本当に貴重な症例だと思いました。右下葉原発の縦隔型肺癌だったということが、本当によくわかりました。

古川：このような診断に難渋する症例は、病理の先生方に非常にご迷惑をかけますので、呼吸器外科としても腫大した気管分岐下の組織をなんとか採取しなければいけなかったと反省しています。EBUS-TBNAでの再検査や縦隔鏡による生検を行えば採取できた可能性もあります。治療法に関しては、肺癌であっても同じ治療法が用いられるので問題はありませんでした。非常に反省させられる症例であったと思います。ただ、チーム医療として各科にかかわっていただいて、この患者さんのために最善を尽くしたという面では、非常によかったのではないかと思います。このように診断に難渋する症例をこれからも経験するかもしれませんが、また先生方にご協力いただいて、より良い医療を行っていきたいと思います。

今回の懇話会が今後の臨床に役立てばと思っております。今日は皆さん、遅くまでありがとうございました。

(瀬戸口靖弘編集委員査読)