

症例報告

多発消化管転移を来した悪性胸膜中皮腫の1例

財団法人星総合病院外科, 同 病理診断科¹⁾, 福島県立医科大学第2外科²⁾

門馬 智之 佐久間威之 山田 陸夫 片方 直人
渡辺 文明 野水 整 山口 佳子¹⁾ 竹之下誠一²⁾

悪性胸膜中皮腫の進展再発形式は原発巣からの直接浸潤が主であり, 遠隔転移はまれである。今回, 我々は多発消化管転移を来した悪性胸膜中皮腫を経験したので報告する。症例は53歳の男性で, 2005年に悪性骨肉腫の診断で左胸壁切除術をうけていた。術後1年6か月目の2007年に貧血が出現し, 上部消化管内視鏡検査で胃に多発する粘膜下腫瘍あり, 生検にて転移性悪性腫瘍と診断された。止血目的に開腹手術を行ったところ, 小腸にも多発腫瘍を認め, 小腸バイパス術および小腸腫瘍生検を行った。免疫組織染色検査にて, calretinin 陽性, WT1 陽性の小腸腫瘍であった。初回胸壁腫瘍および胃腫瘍生検組織も追加免疫組織染色検査で, 同様に中皮腫細胞マーカーに陽性を示した。以上より, 悪性胸膜中皮腫の多発消化管転移と判断した。術後化学療法を開始し, 術後7か月より他臓器転移を認めているが, 12か月経過した現在ベメトレキセドによる化学療法を継続中である。

はじめに

悪性胸膜中皮腫はアスベストの曝露が発生原因となることが明らかにされており, 近年のアスベスト汚染の拡がりによりその発生頻度は増加傾向にある^{1)~3)}。その進展様式は原発巣からの直接浸潤が主であり, 遠隔転移はまれであると言われてきた⁴⁾。今回, 我々は胸壁腫瘍として発見され, 術後1年6か月目に多発消化管転移を来した悪性胸膜中皮腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 53歳, 男性

主訴: 労作時息切れ

職業歴: 町工場で製造業。アスベスト曝露歴なし。

現病歴: 2005年の検診にて胸部異常陰影を指摘され同年12月当院内科受診。左側胸部に4cm大の弾性硬の腫瘤あり。切開生検の結果骨肉腫疑いとなり, 他院整形外科紹介となった。術前化学療法でシスプラチン(100mg/m², day1)およびドキシソルピシン(30mg/m², day1-2)の投与を3

週ごとに3クール行いCT上の縮小率は20%であった。2006年4月に左胸壁切除術(第5・6・7肋骨切除)を施行され, 病理組織学的診断は悪性骨肉腫であった。術後化学療法としてイホスファミド(2g/m², day1)投与を3週ごとに3クール行い, その後は定期的に整形外科外来受診され, 再発徴候を認めていなかった。術後1年6か月経た2007年9月ごろより労作時の息切れを自覚するようになり, 2007年10月上旬当院内科を受診した。

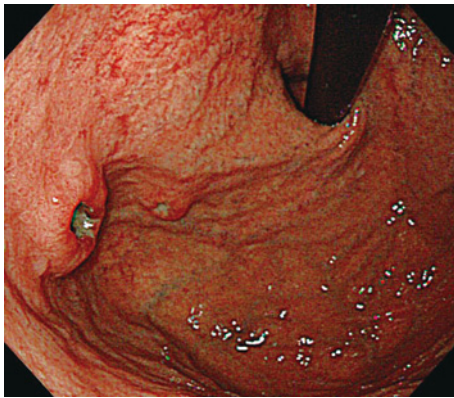
受診時現症: 身長160cm, 51kg, 体温36.1度, 血圧106/80mmHg, 脈拍84回/分・整, 眼瞼結膜に貧血あり。眼球結膜に黄染なし。左側胸部に手術創。心雑音なし。呼吸音正常。

受診時検査成績: 白血球9,800/mm³, CRP 9.88 mg/dlと炎症所見を呈し, Hb 6.9g/dlと貧血を認めた。

上部消化管内視鏡検査所見: 胃体中部前壁と胃体上部後壁に中心陥凹潰瘍形成を伴う粘膜下腫瘍を3か所認めた(2007年10月)。貧血の進行があり, 11月に再検査を行い, 腫瘍の増大を認めた(Fig. 1)。

<2008年12月17日受理>別刷請求先: 門馬 智之
〒963-8501 郡山市大町2-1-16 星総合病院外科

Fig. 1 Gastrointestinal endoscopy showed submucosal tumor with central ulceration on the posterior wall in the upper body of stomach in October 2007.



胃生検病理組織学的検査所見：粘膜固有層内に明瞭な核小体，類円形から不整形核と好酸性胞体をもつ異型細胞が密に増殖していた。Cytokeratin (AE1/AE3)陽性，Vimentin 陽性，NSE 陽性であり，2005年の胸壁生検組織像と類似しており，転移性病変が考えられた。

胸腹部CT：左胸壁切除後状態である以外は，異常所見は認めなかった。

下部消化管内視鏡検査所見：出血を呈する病変を認めなかった。

以上の検査所見より，胃腫瘍からの出血により貧血を呈しているものと推測された。出血コントロール目的に，胃切除術を行うこととし2007年11月下旬手術施行した。

開腹手術所見：上腹部正中切開にて開腹した。腹腔内に腹水の貯留なく，腹膜播種を思わせる腫瘤を認めなかった。胃に腫瘤を触知したが，漿膜面への露出は認めなかった。消化管への転移検索のため，小腸を触診すると，トライツ靭帯より40cm/160cm/220cm/420cm/480cmの5か所に触診可能な腫瘤を触知した。トライツ靭帯から480cmの腫瘤が最大で径2cmであった。漿膜面のひきつれを認め，管腔を占居し狭窄を来していた (Fig. 2)。そのほか，触知した四つの腫瘤は漿膜面には露出しておらず，触診上壁内に存在する腫瘤で

Fig. 2 At operation, firm masses was palpated in small-bowel of 480cm from Treitz' ligament. The mass showed a thing of greatest dimension approximately 2cm.



あった。狭窄部をバイパスする小腸小腸吻合を行い，最大腫瘤部より楔状切開生検を行って閉創した。また，腹膜悪性上皮腫を思わせるような，腹膜の肥厚は認めなかった。

小腸腫瘍病理組織学的検査所見：核小体明瞭な類円形から不整形核と好酸性の胞体をもつ上皮様から紡錘形的大型腫瘍細胞が充実性に増殖していた。異型細胞は小腸壁の固有筋層を中心に増殖し漿膜面には露出していなかった。免疫組織染色検査では，calretinin 陽性，WT1 陽性，D2-40 陽性，CAM5.2 陽性，cytokeratin (AE1/AE3) 陽性，SMA 陰性，c-kit 陰性，vimentin 陽性であった (Fig. 3)。上皮系，中皮腫のマーカーに陽性を示しており低分化な上皮型中皮腫と診断した。

そこで，初回の胸壁生検組織および術前の胃生検組織においても追加免疫染色検査を行ったところ，同様に中皮腫のマーカーに陽性を呈していた (Fig. 4)。

以上より，悪性胸膜中皮腫の多発消化管転移と診断した。

術後経過：良好に経過され術後2病日より経口摂取を開始し術後16病日に退院された。退院後は前医に転院し，化学療法として，イホスファミド 2.5g/m²+エトポシド 160mg/m²を3クール施行したが胃の転移性病変の縮小を認めなかった。そ

Fig. 3 Histological examination of small bowel biopsy revealed large tumor cells ranged in appearance from large epithelial to spindled-shaped cells with vesicular nuclear and prominent nucleoli. (a. hematoxylin and eosin, $\times 400$), Immunohistochemical examination revealed cytoplasmic and nuclear were stained with calretinin (b. $\times 400$), nuclear were stained with WT1 (c. $\times 400$).

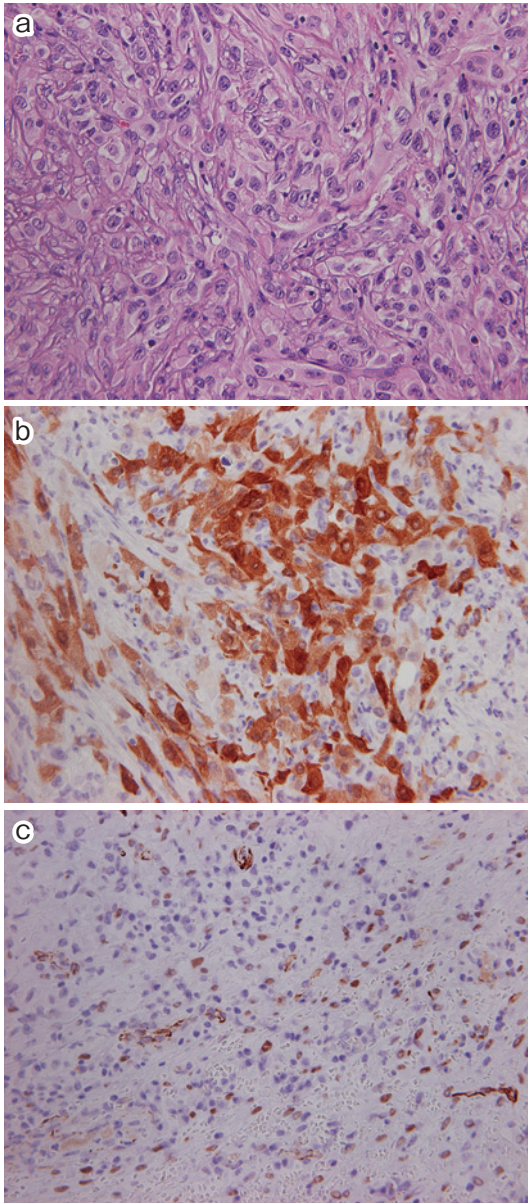
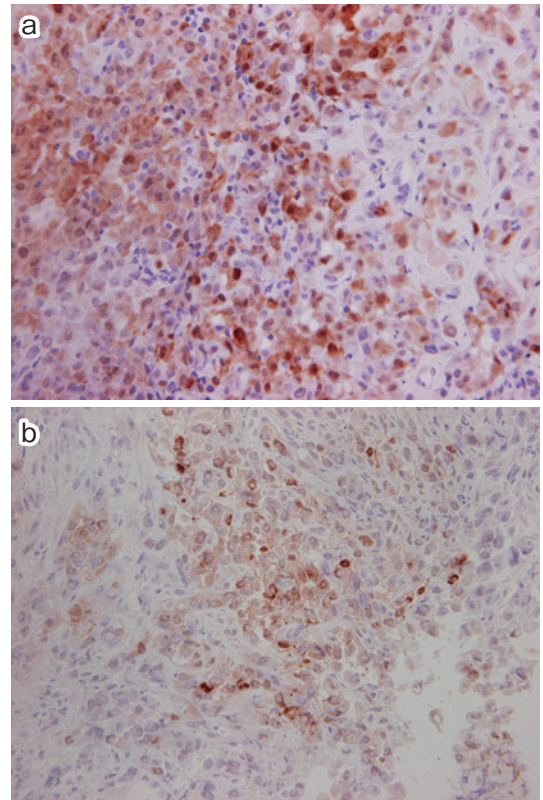


Fig. 4 Histological finding of chest wall tumor (a) and gastric tumor (b) showed solid nests of proliferating round polygonal cells stained with calretinin ($\times 400$).

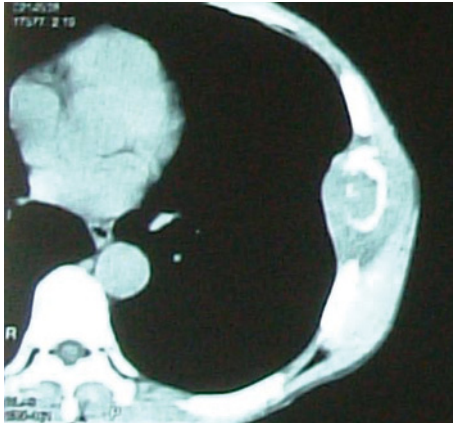


の後、術後7か月目に胸膜の肥厚結節像の出現、腹腔骨盤腔内に小結節の出現あり、術後8か月目に脳転移が明らかになった。Performance Status 2-3と増悪みられ、腎機能の低下もみられたことからペメトレキセドとシスプラチンと併用療法は困難との判断でペメトレキセド単剤500mg/m²の投与を術後12か月の現在まで3クール行っている。

考 察

悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露を背景に、近年増加傾向にあり、さらに増加すると考えられている^{1)~3)}。直接浸潤型の進展形式をとることが多く、遠隔転移はまれであると言われてきた⁴⁾。しかし、剖検例では2分の1から3分の1の症例に遠隔転移が認められ、生存期間が長期間になるにつ

Fig. 5 Chest CT showed tumor of 50*70*70mm in left thoracic chest wall in December 2005. Tumor showed low density a little and isodense from muscle and was accompanied with an osteolytic change of the left sixth costa. Tumor was stuck out of to push up a pleura, but the continuity to a pleura was not able to be pointed out.



れて遠隔転移は比較的高頻度に認められるようになるとの報告もある⁵⁾. その転移進展再発部位としては対側胸膜, 肺が多い. 遠隔転移の形式は血行性転移およびリンパ行性転移を認めるが, 血行性転移はまれである⁴⁾. 組織型では肉腫型が上皮型や混合型より遠隔転移を生じやすいとされている⁶⁾. 今回, 「悪性胸膜中皮腫」と「転移」をキーワードにMEDLINEとJMEDLINEで1983年から2008年までについて検索したところ, 脳⁷⁾・眼窩⁸⁾・皮膚⁹⁾・胆嚢¹⁰⁾・脾臓¹¹⁾・小腸¹²⁾・盲腸¹³⁾の遠隔転移の報告がみられた. しかし, 複数の消化管に多発遠隔転移した報告はこれまでなく我々の報告が初めてのものと考えられた.

悪性胸膜中皮腫の組織学的診断においては免疫染色検査が重視され, 中皮のマーカー calretinin, WT-1, 上皮のマーカー cytokeratin, 間葉系マーカー vimentin などが陽性となりうる. 特に, 局在が重要で, calretinin は細胞質および核に, WT1 は核に, cytokeratin5/6 は細胞質に, D2-40 は細胞膜に染色されるとされている¹⁴⁾. 本症例の胸壁, 胃および小腸すべての組織の腫瘍細胞において calretinin は核と細胞質に, WT1 は核に, D2-40 は細

胞膜に染色されており, 上皮型中皮腫の染色パターンを示していた. 大型の上皮様細胞が主として充実性増殖を示しており, 低分化の上皮型中皮腫であると考えられた. 本症例にて初回手術時に診断されていた悪性骨肉腫では cytokeratin が一部陽性となることもあるが, calretinin が陽性になるという報告はない. 初回手術時には, 胸部CTにて腫瘍と連続した胸膜の肥厚像が認められず, 肋骨に首座をおく腫瘍であると判断されていた (Fig. 5). また, 胸壁生検の病理組織診断において, 上皮様異型細胞が密に増殖している細胞間に好酸性基質を認めた. この好酸性基質を類骨と判断し骨肉腫と診断されていた. 今回, 胸壁生検の病理組織を再検すると細胞間にみられる好酸性基質は濃淡の目立たない比較的均一な物質であり, 石灰沈着像は見られず, 類骨ではなく膠原線維やフィブリン, 滲出物などと考えられた. よって, 病理組織学的に骨肉腫は否定的である.

本症例のように, 連続した胸膜の肥厚像などを示さない限局した肉腫様の形態をとる限局性の悪性中皮腫の存在が認識され, 増殖進展形式がびまん性の悪性中皮腫と異なる例が報告されている. 限局性悪性中皮腫はびまん性悪性中皮腫と比べ予後が比較的良好で, 再発すると肉腫様に転移する傾向があると推測されている¹⁵⁾. これまで病理組織学上びまん性悪性中皮腫との明らかな相違点は示されておらず, 上皮型が多いとの報告もみられる¹⁶⁾.

今回の転移巣である胃病変は, 初回手術時に上部消化管内視鏡検査を行っているが, 腫瘍病変は指摘されていない. 初回術後は悪性骨肉腫の再発好発部位である肺と局所再発の経過観察のため, 3か月ごとに胸部CTを行っていたが消化管検査は行われていなかった. 2007年10月の上部内視鏡検査では1cmであったものが, 約1か月後には2cmと急速に増大していた. 貧血の進行もあり, 止血目的の手術は必要であると考えられた. しかし, 術中に小腸にも多発する腫瘍が認められたことから, 触診上触知しえない腫瘍が他に存在している可能性があり, 胃切除術および小腸部分切除を複数か所行わず, 早期に周術期より回復し全身

化学療法を早く導入することが必要と判断した。結果的には、狭窄部のバイパス術のみを行っただけであったが術後は貧血の進行を認めず、術後1か月目には前医にて全身化学療法を開始しえている。

悪性中皮腫の化学療法としては、従来よりシスプラチンとの併用療法が中心に行われ、ドキシソルピシンやジェムザールなどが併用されていた。2004年にFDAにて葉酸代謝拮抗薬のメブトレキセドが承認され、日本でも2007年に承認されシスプラチンでの併用療法が行われている。海外と日本での臨床試験において、メブトレキセドをシスプラチンと併用することで、シスプラチン単独療法よりも生存期間が延長することが確認されている¹⁷⁾。

本疾患は診断時に進行状態にあることが多く予後不良な疾患であり、外科的治療として胸膜肺摘除術と壁側臓側胸膜切除とがあるが、その成績は不良である¹⁸⁾。そのため、化学療法、放射線療法、温熱療法などを組み合わせた集学的加療が行われている。本症例では、初回手術が胸膜全切除ではなく局所の胸膜と胸壁の切除にとどまっている。これまで、再発症例への治療報告は少なく、原疾患の予後からも転移性消化管腫瘍に対しては、出血、狭窄などへの対症療法を選択するか切除を含めた積極的な手術を行うかは今後の検討課題である。

稿を終えるにあたり、病理組織学的事項につきご指導いただいた石田剛先生(国立精神・精神センター国府台病院)、井内康輝先生(広島大学病理学)、野島孝之先生(金沢医科大学病理部)、画像診断の事項につきご指導いただいた江原茂先生(岩手医科大学放射線科)に深謝いたします。

文 献

- 1) Peto J, Hodgson JT, Matthews FE et al : Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* **345** : 535—539, 1995
- 2) 車谷典男, 名取雄司, 高橋 謙ほか : わが国における悪性胸膜中皮腫死亡数の将来予測(第1報) 胸膜中皮腫関連死亡に関する ICD 死因分類の変遷. *産業衛誌* **44** (増刊) : 328, 2002
- 3) 中野孝司, 東野一彌 : 胸膜中皮腫. *臨床医* **26** : 1030—1033, 2000
- 4) 佐藤雅美, 斉藤泰紀, 遠藤千顕ほか : 悪性中皮腫の進展再発様式の検討. *日呼外会誌* **7** : 638—642, 1993
- 5) Ohishi N, Oka T, Fukuhara T et al : Extensive pulmonary metastases in malignant pleural mesothelioma. *Chest* **110** : 296—298, 1996
- 6) Law MR, Hodson ME, Heard BE : Malignant mesothelioma of the pleura : relation between histological type and clinical behaviour. *Thorax* **37** : 810—815, 1982
- 7) Kawai A, Nagasaka Y, Muraki M et al : Brain metastasis in malignant pleural mesothelioma. *Intern Med* **36** : 591—594, 1997
- 8) Kubota K, Furuse K, Kawahara M et al : A case of malignant pleural mesothelioma with metastasis to the orbit. *Jpn J Clin Oncol* **26** : 469—471, 1996
- 9) 江口 隆, 久米田茂喜 : 胸膜肺全摘術後7年目に皮下転移をきたした悪性胸膜中皮腫の1例. *日呼外会誌* **21** : 655—658, 2007
- 10) 河田直海, 大森克介, 今井良典ほか : 胸腔鏡下胆嚢摘出術を契機に診断された悪性胸膜中皮腫の1例. *日臨外会誌* **65** : 1796—1799, 2004
- 11) 赤木 達, 小崎晋司, 岸本卓巳 : 悪性胸膜中皮腫治療中に脾出血をきたした1例. *日呼吸会誌* **42** : 253—256, 2004
- 12) Kakugawa Y, Watanabe S, Kobayashi N et al : Diagnosis of small-bowel metastasis of malignant pleural mesothelioma. *Endoscopy* **39** : E229—E230, 2007
- 13) 荒能義彦, 富田剛治, 野崎善成ほか : 盲腸転移をきたした悪性胸膜中皮腫の1例. *日臨外会誌* **63** : 1139—1143, 2002
- 14) 井内康輝, 武島幸男, 櫛谷 桂 : 中皮腫の病理. *肺癌* **47** : 223—232, 2007
- 15) Takahashi H, Harada M, Maehara S et al : Localized malignant mesothelioma of the pleura. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* **13** : 262—266, 2007
- 16) Allen TC, Cagle PT, Chung AM et al : Localized malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* **29** : 866—873, 2005
- 17) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowsky J et al : Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* **21** : 2636—2644, 2003
- 18) 西尾 渉, 坪井紀明, 松岡英仁ほか : びまん性胸膜中皮腫に対する外科治療成績. *日呼外会誌* **16** : 615—620, 2002

A Case of Multiple Gastrointestinal Metastases of Malignant Pleural Mesothelioma

Tomoyuki Monma, Takeshi Sakuma, Mutsuo Yamada, Naoto Katagata,
Fumiaki Watanabe, Tadashi Nomizu, Yoshiko Yamaguchi¹⁾ and Seiichi Takenoshita²⁾
Department of Surgery and Department of Pathology¹⁾, Hoshi General Hospital
Department of Surgery II, Fukushima Medical University²⁾

We report a rare case of multiple malignant pleural mesothelioma metastases to the gastrointestinal tract. A 53-year-old man with anemia had undergone surgical resection of the left chest wall for osteosarcoma 18 months earlier. Gastrointestinal endoscopy showed multiple submucosal tumors and biopsy specimens showed metastatic malignant tumors. We conducted laparotomy for hemostasis, and found multiple tumors in the small intestine. Immunohistochemical examination showed that tumor cells of specimens from the small intestine stained positive for mesothelial markers, calretinin, and WT1, so we conducted immunohistochemical examination for biopsy specimens of the chest wall and stomach and found positive staining for mesothelial markers. The definitive diagnosis was multiple gastrointestinal metastases of malignant pleural mesothelioma.

Key words : malignant pleural mesothelioma, gastrointestinal metastasis, small-bowel metastasis

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 42 : 600—605, 2009]

Reprint requests : Tomoyuki Monma Department of Surgery, Hoshi General Hospital
2-1-16 Omachi, Koriyama, 963-8501 JAPAN

Accepted : December 17, 2008