

先天緑内障患者に発生した α -smooth muscle actin 陽性 びまん性胸膜悪性中皮腫の 1 例

奈良県立三室病院中央臨床検査部

齊藤直敏

A CASE REPORT OF α -SMOOTH-MUSCLE-ACTIN-POSITIVE MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA OCCURRING IN A PATIENT WITH CONGENITAL GLAUCOMA

NAOTOSHI SAITO

Department of Clinical Laboratory, Nara Prefectural Mimuro Hospital

Received May 28, 2003

Abstract : An autopsy case of diffuse malignant mesothelioma, once diagnosed as leiomyosarcoma based on the immunohistochemical results of open pleural biopsy, is described. A 54-year-old blind man was admitted to our hospital complaining of left pleural effusion. Chest CT examination revealed a mass of anterior mediastinum and left pleura. CT-guided pleuro-mediastinal biopsy showed hyalinized fibrotic tissue with spindle cells. Open pleural biopsy performed in another hospital showed spindle cell tumor with hypercellularity and frequent mitosis. Immunohistochemically cytokeratin5/6 was negative, vimentin was positive, and α -smooth muscle actin (α -SMA) was positive. Two months and a half after the biopsy the patient died. At autopsy the tumor was found to spread over the left pleura, making a hard nodule in the upper mediastinum and protruding from the anterior chest wall. Microscopically cellular element was dominant in the pleura and collagenous tissue was abundant in the mediastinum. Tumor cells were positive for broad spectrum keratin and vimentin, compatible with diffuse malignant mesothelioma. Discussion is added concerning histological diagnosis of this case, α -SMA expression of mesothelioma cells, and the relationship between congenital glaucoma and mesothelioma.

Key words : malignant mesothelioma, pleura, immunohistochemistry,
 α -smooth muscle actin, congenital glaucoma

緒 言

悪性中皮腫の診断をする際、肉腫成分優勢な中皮腫では他の紡錘形細胞腫瘍との鑑別が問題となる¹⁻³⁾。また desmoplastic mesothelioma の場合、反応性線維化病変に類似した組織像を呈してくることを考慮しなければならぬ^{4,5)}。特に生検組織では、悪性中皮腫の診断は困難な場合がしばしばあると指摘されている²⁾。本例は、2度の生検が行われた後、剖検所見によりびまん性胸膜悪

性中皮腫の最終診断に至ったものであるが、生前の診断過程での問題点を明らかにするとともに、胸膜中皮腫での α -smooth muscle actin(以下 α -SMA と略す)発現に関する考察と、本例患者の中皮腫の発生要因、先天緑内障との関係についての検討を加えて報告する。

症 例

患者：54歳，男性。
主訴：左胸水貯留。

既往歴：先天緑内障のため、10代半ばより視力低下が進行し、失明に至る。

職業歴：なし(自宅で生活)。

現病歴：約1年前より咳が出現した。4ヶ月前より左胸部痛を自覚し、他院にて胸水貯留を指摘され紹介入院となった。

入院時現症：身長170 cm, 体重66.2 kg, 血圧110/60 mmHg。

一般検査所見：WBC 20,600 / μ l, CRP 12.4 mg/dl の他は著変なし。

胸部レ線：左肺野の広範な陰影, 含気領域の縮小, 気管の右方偏移がみられた。

胸水穿刺：血性, タンパク 3.0 g/dl, 糖 38 mg/dl, LDH 1249 IU/l, 細胞診 Class I。

胸部CT：前縦隔から左側胸膜に沿う不整形の軟部陰影(縦隔腫瘍疑い)が認められた。

CTガイド下経皮的生検(縦隔および胸膜肥厚部)(Fig. 1)：硝子様膠原組織中に紡錘形核をもつ細胞が介在していた。核の大小不同・細胞密度上昇の程度は軽度で、核分

裂像は認めなかったが良性・悪性の判定は困難で、fibrous tumor とした。

一旦退院し、他院にて全身麻酔下開胸生検を施行した。開胸腫瘍生検(Fig. 2)：壊死を伴う紡錘形細胞の密な配列

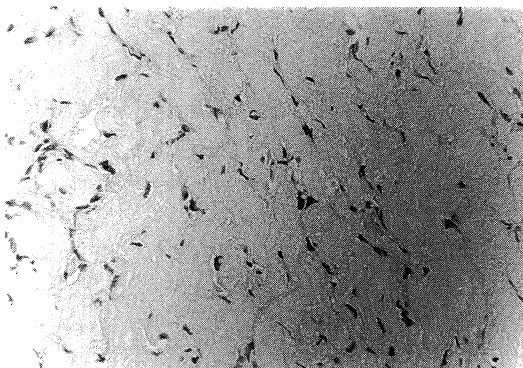


Fig. 1. The CT-guided biopsy from the mediastinum showed hyalinized fibrotic tissue with scattered spindle cells ($\times 400$).

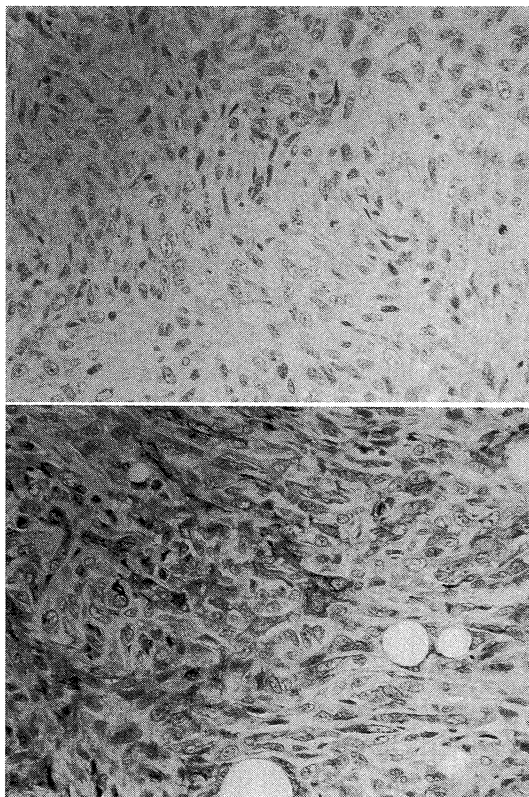
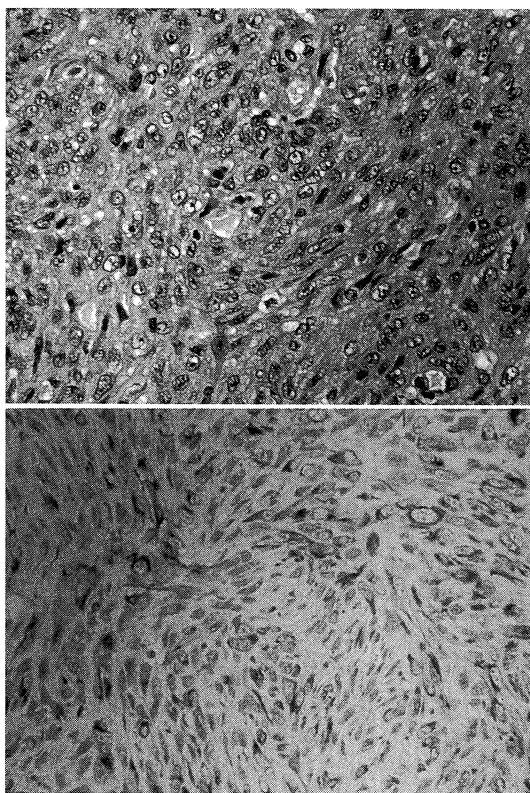


Fig. 2. The open pleural biopsy revealed a hypercellular tumor. The nuclei of tumor cells were oval or spindle-shaped (upper, left)($\times 400$). The immunostaining was negative for cytokeratin5/6 (upper, right)($\times 400$), positive for vimentin (lower, left)($\times 400$) and α -smooth muscle actin (lower, right)($\times 400$).

があり、細胞の核は類円形ないし紡錘形で、多数の核分裂像があった。迅速診断では malignant mesothelioma あるいは malignant fibrous histiocytoma であったが、免疫組織化学では cytokeratin5/6 陰性、vimentin 陽性、 α -SMA 陽性、CD34 陰性、S100 陰性となり、その結果 leiomyosarcoma とされた。

再入院の後、外来で経過観察中、左前胸部に硬い隆起を触れるようになった。その後自宅で食事中突然呼吸停止となり、心肺停止状態で救急搬送された。昇圧剤投与、人工呼吸管理が続けられたが、搬送後9日で永眠した。

剖 検 所 見

肉眼所見 (Fig. 3) : 左側胸膜はびまん性に肥厚し、表面にフィブリンが付着し、胸膜腔には血性滲出液 (100ml) が貯留していた。胸膜肥厚の程度は左肺下部から横隔膜面に高度であった。左肺は上方に圧排されて縮小し、左肺上葉内側から上縦隔には血管・神経を巻込む硬い線維性腫瘤を形成していた。前胸部では肋骨をこえて胸筋内に浸潤する腫瘤形成 (9.0×7.8×5.0cm 大) があつた。腫瘍の転移は右胸膜に2ヵ所認められた。

組織所見 (Fig. 4) : a) 胸膜 : 紡錘形細胞が密に分布する領域が主で、膠原組織の量は様々であった。胸腔側には壊死があり、肺実質寄りでは乳頭状・管状に配列する上皮型成分を少量伴っていた。b) 上縦隔 : 膠原組織が大部分を占め、壊死を伴い、静脈を閉塞し、神経線維を巻込んでいた。c) 胸壁腫瘤 : 開胸生検と同様の細胞成分豊富な組織であり、腫瘤辺縁には骨への分化を示す部分があつた。

特殊染色 : PAS, d-PAS : 陰性。Alcian blue : 胸腔内滲出物、線維性間質、上皮成分で囲まれた管腔内に陽性であった。なおヒアルロニダーゼ処理により大部分消失した。

免疫染色 (Fig. 4) : broad spectrum keratin, vimentin : 紡錘形細胞に陽性であった。desmin : 陰性。 α -SMA : 陽性細胞の数は keratin, vimentin に比べて少なかった。

肉眼・組織所見に免疫染色の結果を合わせて、剖検診断は悪性中皮腫とした。異なる部位毎の組織所見の多彩さは、他の紡錘形細胞腫瘍よりも悪性中皮腫に一致するものと考えられた。腫瘍全体に占める割合では肉腫型成分が優勢であり、特に縦隔領域では desmoplastic な成分を多く含むものと判断した。

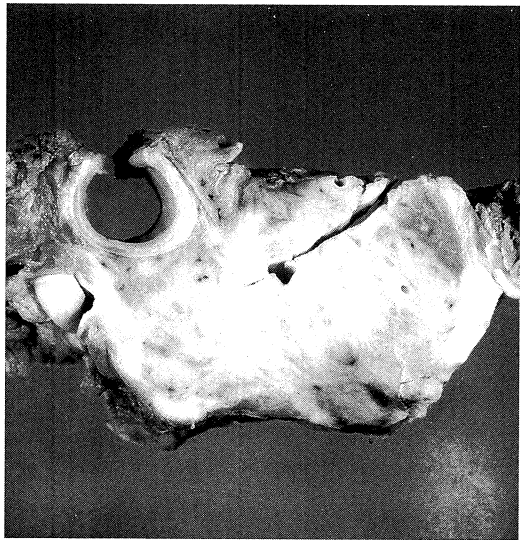
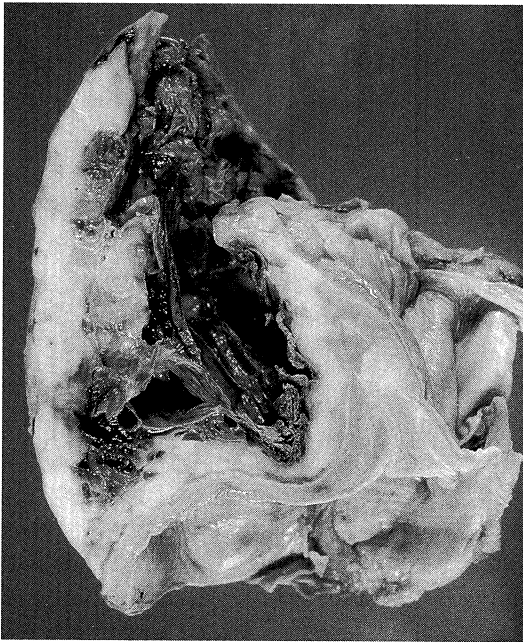


Fig. 3. Macroscopic findings of autopsy. : The left pleura showed diffuse thickening particularly in the lower parietal pleura. The left pleural cavity was filled with hemorrhagic effusion (left). A white mass in the upper mediastinum involved arteries and veins. The mediastinal tumor was continuous with the left pleural tumor (right).

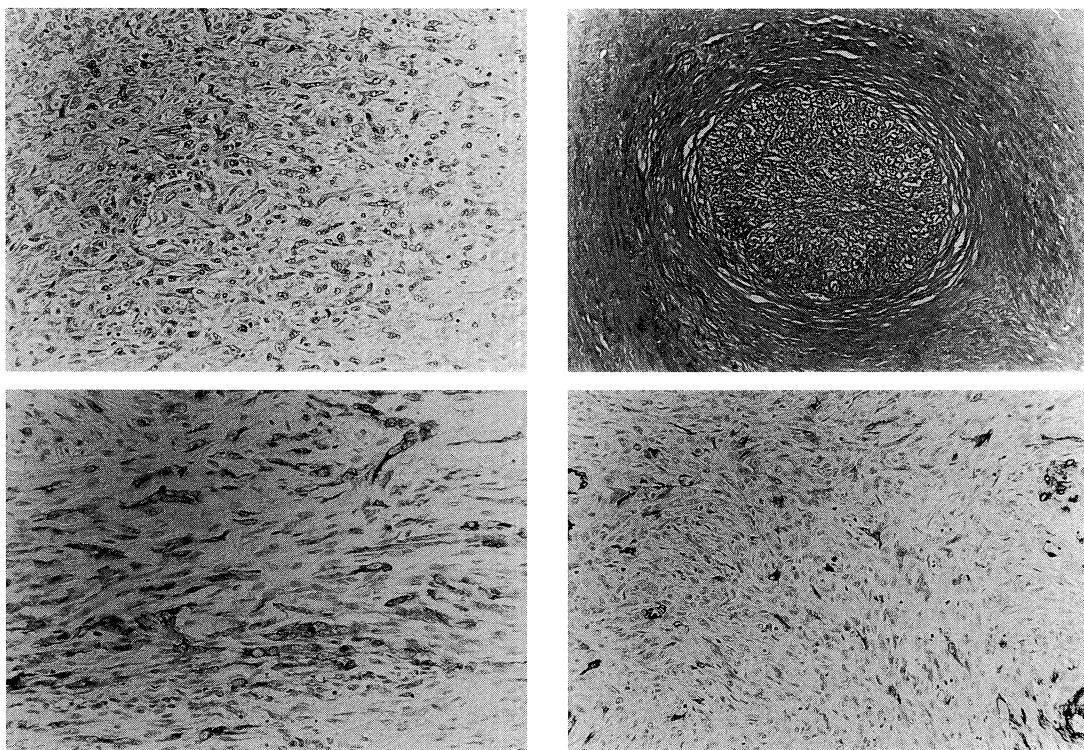


Fig. 4. Histology and immunohistochemistry. : The tumor showed sarcomatous pattern in the left pleura (upper, left)($\times 200$). Collagenous tissue was abundant in the upper mediastinum, surrounding a peripheral nerve fiber (upper, right)($\times 100$). Tumor cells were positive for broad spectrum keratin (lower, left)($\times 200$) and weakly positive for α -SMA (lower, right)($\times 200$).

その他の所見として、右気管支肺炎、肝内門脈血栓症、胃過形成ポリープ、脾萎縮、右腎盂腎炎、両上肢浮腫、全身貧血があった。なお、両肺組織には石綿小体が認められたが、その数は鉄染色の組織切片1枚当たり1個程度であった。

考 察

I. 本例の組織診断に関する考察

経皮的生検(生検1回目)について：線維成分豊富で反応性線維化病変との鑑別を要するものであったが、細胞配列が整っていないことや血管・炎症細胞が乏しいことから、desmoplastic mesotheliomaをより強く疑うべきであった。

開胸生検(生検2回目)について：免疫組織化学でcytokeratin5/6陰性、 α -SMA陽性であったことから中皮腫とは診断されなかった。Cytokeratin5/6は中皮腫の90%以上で陽性であるが、紡錘形細胞型では通常陰性となる⁹⁾。また中皮腫のいずれの型においても、生検組織

では広範囲cytokeratin染色が他のcytokeratin染色に比べて診断に有用であったとする報告⁹⁾もあり、抗体の選択に考慮の余地があったと思われる。加えて、病院間の情報伝達が不足したため、1回目の生検結果を参考により確実な診断に近づけることが出来なかった点が反省された。

α -SMAの結果について：中皮腫の約4%でdesminおよび α -SMAが陽性となり平滑筋への分化を示すという報告⁹⁾や、肉腫型中皮腫10例すべてで α -SMA陽性であったとする報告⁹⁾がある。他にも、二相性中皮腫の上皮性・肉腫性両成分にdesminおよび α -SMAが陽性であったとする報告¹⁰⁾もあり、中皮腫診断例の中に α -SMAが陽性となるものが含まれることは広く知られるようになってきている。他方では、胸膜から発生する平滑筋腫瘍についても報告されている^{11,12)}。多くは限局性の腫瘍を形成するものであるが、胸膜に沿うびまん性進展を示した例も含まれている。また、平滑筋肉腫でcytokeratinが陽性となる場合があり、肉腫型中皮腫と平滑筋腫瘍の

鑑別を困難にする要因となっている。

II. 胸膜中皮腫細胞が α -SMA 陽性を呈することに関して

肺の呼吸運動に伴い、胸膜には引き伸ばす力が繰り返し加わっている¹⁹。また、胸膜表面と胸水の間にはずり応力を生じている。胸膜に加わるこれらの機械的刺激により、胸膜細胞には成長因子の生成、細胞外マトリックスの産生、炎症性メディエーターの放出が起こることが知られている¹⁹。成長因子のひとつに TGF- β 1 があるが、TGF- β 1 は創傷部に出現する紡錘形細胞に、myofibroblast への分化を表す α -SMA の発現と stress fiber の形成を促す作用がある¹⁹。また α -SMA の発現上昇に相関して、組織の収縮能を高めることが報告されている¹⁹。びまん性胸膜中皮腫の場合、腫瘍の増殖・発育の間に胸膜に加わる力の影響を受けており、その結果 TGF- β 1 を介して α -SMA を発現し、myofibroblast に類似した分化を示す可能性が考えられる。正常中皮細胞や中皮腫細胞について、機械的刺激による TGF- β 1 の産生亢進を証明した報告は未だなされていない。しかし、中皮腫細胞のみでなく反応性中皮細胞においても α -SMA の発現が起こる¹⁹ことは、上記の可能性を支持する所見のように思われる。

III. 悪性中皮腫の発生要因、先天緑内障との関係について

肺組織中に石綿小体が少数認められたため、KOH を用いた溶解法により肺組織中の石綿小体検出を試みた。検鏡の結果は肺組織 5g 当たり 1～8 本にとどまり、患者が生前に高濃度の石綿曝露を受けたとは言い難いものであった。患者は視力の障害により職業に就いておらず、石綿粉塵を多量に吸入するような機会は乏しかったと推測された。ただし、溶解法による石綿小体検出は信頼性の低い方法であり、また中皮腫の発症年齢からみて若い頃に石綿曝露を受けた可能性は否定できない。石綿に関連しない中皮腫の発生要因としては、非石綿性線維、放射線、ウイルス、慢性炎症、重金属、化学物質の関与が挙げられている⁹が、本例の中皮腫発生についてこれらの要因との関連を見つけることはできなかった。

患者は先天緑内障によって失明状態であったが、先天緑内障は一般的に前房隅角の形成異常が原因とされ、組織所見として隅角線維柱組織に細胞外基質が多量に存在することが知られている¹⁹。先天緑内障の原因遺伝子は染色体 1 番、2 番の短腕にそれぞれ一つずつ位置してい

る¹⁹。他方、悪性中皮腫では染色体 1p, 3p, 22q などの欠失がしばしば起こり⁹、また 22 番染色体にある NF2 遺伝子の突然変異の頻度が高い^{20, 21}。NF2 遺伝子の異常である neurofibromatosis 2 型に関しては、水晶体後部の混濁すなわち先天白内障を伴う場合がある²⁰。染色体 1p の欠失は先天緑内障・悪性中皮腫に共通する異常の可能性があり、また NF2 遺伝子の異常は悪性中皮腫と前眼部の発生異常の両方に関係している。悪性中皮腫、先天緑内障ともに発生頻度の低い疾患であるが、以上のことから両者は染色体・遺伝子レベルでの関連があるように思われる。先天緑内障の遺伝形式は常染色体劣性遺伝であるが、先天緑内障遺伝子の一方の対立遺伝子に突然変異があり、もう一方の対立遺伝子を含む染色体部分の欠失が続いて起こった場合を想定すると、欠失によって悪性中皮腫に関連するある対立遺伝子の一方が同時に失われる可能性があり、その後、残された対立遺伝子を含む中皮腫関連遺伝子に体細胞変異が蓄積していき、中皮腫発生に至る道筋が考えられる。

結 語

先天緑内障の既往のある患者に発生した胸膜悪性中皮腫について報告した。

本論文の要旨は第 92 回日本病理学会春期総会 (2003 年 4 月、福岡) において発表した。

謝 辞

石綿小体検出に協力して頂いた三室病院中央臨床検査部の方々に感謝の意を表する。

文 献

- 1) Adams, V. I. and Unni, K. K. : Diffuse malignant mesothelioma of pleura : diagnostic criteria based on an autopsy study. *Am. J. Clin. Pathol.* **82** : 15-23, 1984.
- 2) Cagle, T. B., Truong, L. D., Roggli, V. L. and Greenberg, S. D. : Immunohistochemical differentiation of sarcomatoid mesotheliomas from other spindle cell neoplasms. *Am. J. Clin. Pathol.* **92** : 566-571, 1992.
- 3) Attanoos, R. L. and Gibbs, A. R. : Pathology of malignant mesothelioma. *Histopathology.* **30** : 403-418, 1997.
- 4) Wilson, G. E., Hasleton, P. S. and Chatterjee, A. K. : Desmoplastic malignant mesothelioma : a review of 17 cases. *J. Clin. Pathol.* **45** : 295-

- 298, 1992.
- 5) Crotty, T. B., Colby, T. V., Gay, P. C. and Pisani, R. J. : Desmoplastic malignant mesothelioma masquerading as sclerosing mediastinitis : a diagnostic dilemma. *Hum. Pathol.* **23** : 79-82, 1992.
 - 6) 泉 美貴 : 各種腫瘍における cytokeratin の発現と鑑別診断への応用. *病理と臨床.* **20** : 673-678, 2002.
 - 7) Mayall, F. G., Goodard, H. and Gibbs, A. R. : The diagnostic implications of variable cytokeratin expression in mesotheliomas. *J. Pathol.* **170** : 165-168, 1993.
 - 8) Mayall, F. G., Goodard, H. and Gibbs, A. R. : Intermediate filament expression in mesotheliomas : leiomyoid mesotheliomas are not uncommon. *Histopathology.* **21** : 453-457, 1992.
 - 9) Kung, I. T. M., Thallas, V., Spencer, E. J. and Wilson, S. M. : Expression of muscle actins in diffuse mesotheliomas. *Hum. Pathol.* **26** : 565-570, 1995.
 - 10) Scoones, D. J. and Richman, P. I. : Expression of desmin and smooth muscle actin in mesothelial hyperplasia and mesothelioma. *J. Pathol.* **169 Suppl.** : No. 188, 1993.
 - 11) Moran, C. A., Suster, S. and Koss, M. N. : Smooth muscle tumours presenting as pleural neoplasms. *Histopathology.* **27** : 227-234, 1995.
 - 12) Proca, D. M., Ross, Jr. P., Pratt, J. and Frankel, W. L. : Smooth muscle tumor of the pleura : a case report and review of the literature. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **124** : 1688-1692, 2000.
 - 13) Lai-Fook, S. J. and Rodarte, J. R. : Pleural pressure distribution and its relationship to lung volume and interstitial pressure. *J. Appl. Physiol.* **70** : 967-978, 1991.
 - 14) Mingyao, L., Tanswell, A. K. and Post, M. : Mechanical force-induced signal transduction in lung cells. *Am. J. Physiol.* **277** : L667-L683, 1999.
 - 15) Vaughan, M.B., Howard, E. W. and Tomasek, J. J. : Transforming growth factor- β 1 promotes the morphological and functional differentiation of the myofibroblast. *Exp. Cell. Res.* **257** : 180-189, 2000.
 - 16) Hinz, B., Mastrangelo, D., Iselin, C. E., Chaponnier, C. and Gabbiani, G. : Mechanical tension controls granulation tissue contractile activity and myofibroblast differentiation. *Am. J. Pathol.* **159** : 1009-1020, 2001.
 - 17) 伊藤 仁, 宮嶋葉子, 長村義之 : 免疫組織化学と in situ hybridization のすべて. *病理と臨床臨時増刊号 vol.18*, 文光堂, 東京, p209, 2000.
 - 18) 生井 浩 : 原発性緑内障の組織所見とその問題点. *眼紀.* **24** : 342-364, 1973.
 - 19) 鈴木康之 : 新図説臨床眼科講座 4 巻. メジカルビュー社, 東京, p22, 1998.
 - 20) Bianchi, A. B., Mitsunaga, S-I., Cheng, J. Q., Klein, W. M., Jhanwar, S. C., Seizinger, B., Kley, N., Klein-Szanto, A. J. P. and Testa, J. R. : High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (*NF2*) in primary malignant mesothelioma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **92** : 10854-10858, 1995.
 - 21) Baser, M. E., De Rienzo, A., Altomare, D., Balasara, B. R., Hedrick, N. M., Gutmann, D. H., Pitts, L. H., Jackler, R. K. and Testa, J. R. : Neurofibromatosis 2 and malignant mesothelioma. *Neurology.* **59** : 290-291, 2002.
 - 22) Kaiser-kupfer, M. I., Freidlin, V., Datiles, M. B., Edwards, P. A., Sherman, J. L., Parry, D., McCain, L. M. and Eldridge, R. : The association of posterior capsular lens opacities with bilateral acoustic neuromas in patients with neurofibromatosis type 2. *Arch. Ophthalmol.* **107** : 541-544, 1989.