

●症 例

気胸治療中に明らかとなった悪性胸膜中皮腫の1例

片山 伸幸¹⁾ 徳田 麗¹⁾ 中積 泰人¹⁾ 織部 芳隆²⁾ 藤村 政樹³⁾

要旨：症例は71歳男性。外来受診時の定期検査として撮影された胸部X線写真で、胸水を伴う右の気胸を指摘された。胸腔ドレナージ後、胸腔鏡にてブラ切除術を施行されたが改善せず、胸膜癒着術が施行された。その後2度気胸を再発し、胸腔ドレナージ、胸膜癒着術が施行された。気胸は改善したが、胸水の増加、胸膜肥厚に加え、ドレナージ挿入部に一致した皮下腫瘍が出現した。胸水中のヒアルロン酸が高値を示し、皮下腫瘍の生検にて悪性胸膜中皮腫と診断した。ゲムシタピンとビノレルピンによる化学療法を行ったが効果はなかった。

キーワード：悪性胸膜中皮腫，気胸，胸水

Malignant pleural mesothelioma, Pneumothorax, Pleural effusion

はじめに

悪性胸膜中皮腫は、アスベスト曝露と密接な関連がある疾患である。今までは比較的稀であったが、患者数が増加してきており、社会問題にもなっている。予後は極めて不良な疾患で早期の診断が重要であるが、診断困難な症例も多く、確定診断できない間に進行してしまうこともしばしば経験する。今回我々は自然気胸として治療、経過観察している間に悪性胸膜中皮腫が明らかとなった1例を経験したので、若干の文献的考察も加えて報告する。

症 例

症例：71歳，男性。

主訴：右気胸。

既往歴：68歳時，外傷性胃気管支瘻にて手術。

嗜好歴：喫煙 30本/日×55年，飲酒 2合/日×35年。

職歴：農業。

現病歴：平成12年より高血圧症の治療のため、外科に通院していた。平成15年10月2日に定期検査として撮影された胸部X線写真にて、右気胸が認められたため、胸部外科を紹介され入院となった。咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸痛などの自覚症状はなく、体重減少も認めなかった。本人の記憶の範囲では、明らかなアスベスト曝

露歴はなかった。

入院時現症：身長165cm，体重57.5kg，呼吸回数18回/分，血圧120/54mmHg，脈拍66/分・整，体温36.5℃。表にリンパ節は触知しなかった。胸部では心音に異常なく，正常肺胞呼吸音で，副雑音は聴取しなかった。腹部に正中から左季肋部にかけて手術痕を認めた。四肢に浮腫なく，バチ指もなかった。

入院時検査所見では，血液検査，尿検査において特記すべき異常は認めなかった。

胸部画像所見 (Fig. 1)：胸水貯留を伴う右気胸を認めた。CT (Fig. 2) では一部にブラも確認された。明らかな胸膜の変化は見られなかった。

臨床経過 (Fig. 3)：入院後気胸の増悪を認めたため，胸腔ドレナージが施行された。ドレーン抜去後に経過観察のため撮影した胸部写真で気胸の再発を認めたためドレーン再挿入し，胸腔鏡にてブラ切除術が行われた。手術中にブラ以外には，特に胸膜の異常所見は観察されず，切除した組織の範囲では悪性所見はみられなかった。手術中にリークテストを行ったが術後も気胸が改善せず，ピシバニール (OK-432) 10KEによる胸膜癒着術を3回施行し，ようやくドレーンを抜去することができた。

その後特に問題なく経過していたが，平成16年4月10日頃から呼吸困難を自覚し，4月14日に胸部外科を受診した。画像検査にて右気胸の再発，胸水貯留が見られたため入院となった。この時，散在性の胸膜肥厚を認めた (Fig. 4) が，胸膜癒着術後の変化と考えられ，精査は行われなかった。胸腔ドレナージ施行にて気胸は改善し，4月19日退院となった。しかし5月6日起床時に呼吸困難を認めたため，胸部外科外来を受診した。右気胸の再発が認められ，再入院となった。胸腔ドレー

〒921-8105 石川県金沢市平和町3丁目7番3号

¹⁾金沢市立病院呼吸器科

²⁾恵寿総合病院内科

³⁾金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科

(受付日平成17年11月21日)



Fig. 1 Chest X-ray on admission showing right mild pneumothorax with a small amount of pleural fluid.

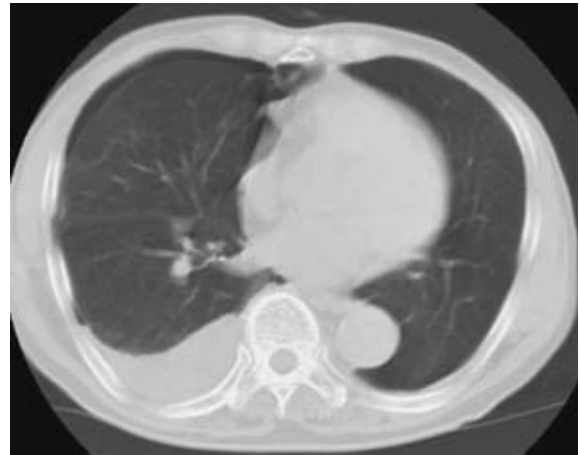


Fig. 2 Chest CT on admission showing right pneumothorax with pleural effusion. A bulla is seen in the middle lobe.

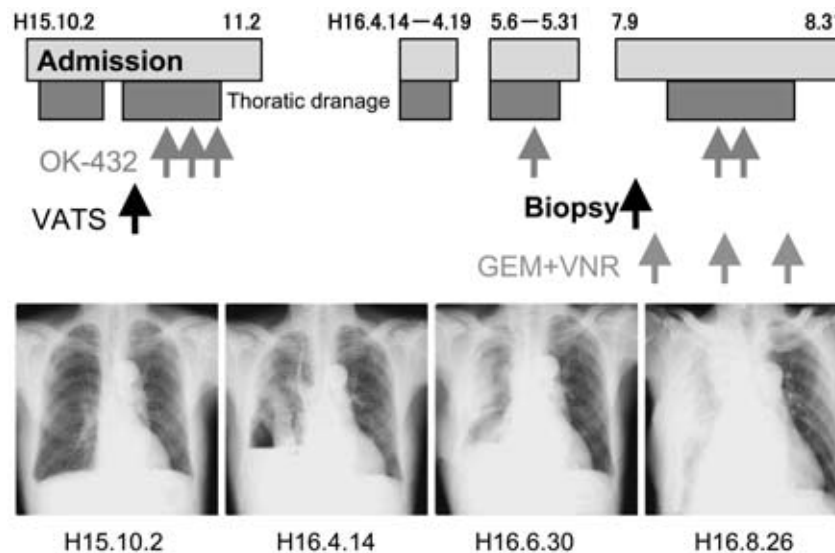


Fig. 3 Clinical course

ジのみではエアリークが改善せず，胸水の排液も多いため，OK-432 10KEによる胸膜癒着術が施行された．気胸は改善し，5月31日に退院となったが，その後，徐々に呼吸困難が増悪した．6月30日胸部外科外来受診時，前回入院時に施行された胸腔ドレーンの抜去痕に一致した皮下腫瘍を認め，胸部X線写真にて胸水貯留，胸膜肥厚の増悪がみられたため，内科へ紹介され精査・加療目的で入院となった．

内科入院時の検査 (Table 1) では，CYFRAが41.0単位と上昇していた．胸水検査ではpHの低下，糖の低下，LDHの上昇，ヒアルロン酸の著増を認めた．細胞診は陰性であったが，中皮細胞を多数認めた．ADAは

37.5IU/lで，結核菌は塗沫，培養，PCRのいずれも陰性であった．

診断のため，皮下腫瘍の生検を施行した．病理 (Fig. 5) では乳頭状あるいは偽腺腔構造と脱落膜パターンを呈する腫瘍成分が複雑に交じり合っていた．間質および印環細胞様に見える空胞内にアルシアンブルー陽性の物質が多量に沈着し，免疫染色では，腫瘍細胞はケラチン (CAM 5.2) 陽性，ビメンチン弱陽性，CEA 陰性，LeuM1 陰性，Calretinin 陽性であり，悪性中皮腫 (mixed conventional and deciduoid type) と診断した．

内科入院時には，胸膜の腫瘍が増大し，肺を押し包むように一塊となっていた (Fig. 6)．ゲムシタピンとビノ

Table 1 Laboratory data

WBC	5,600/ μ l	ALP	231 IU/l	(Pleural effusion)	
Neu.	44.0%	γ -GTP	30 IU/l	Color	light yellow
Eo.	3.1%	LDH	137 IU/l	pH	7.0
Lym.	42.8%	T.Bil	0.4 mg/dl	NCC	2400/ μ l
Mo.	7.9%	BUN	10.3 mg/dl	Protein	2.7 mg/dl
Ba.	2.2%	Cr	0.8 mg/dl	LDH	8604 mg/dl
RBC	489×10^4 / μ l	UA	5.2 mg/dl	ADA	37.5 IU/l
Hb	13.9 g/dl	Na	141 mEq/l	Glu.	6 mg/dl
Ht	43.3%	K	4.4 mEq/l	Hyaluronic acid	
Plt.	18.4×10^4 / μ l	Cl	104 mEq/l		482×10^4 ng/ml
CRP	0.7 mg/dl	Ca	8.9 mEq/l	Cytology:	negative
T.P.	6.4 g/dl	P	3.5 mg/dl	Mesothelial cells	(+)
Alb.	3.2 g/dl	CEA	2.0 ng/ml	Bacteria	(-)
AST	21 IU/l	CYFRA	41.0 ng/ml	M. Tuberculosis	(-)
ALT	22 IU/l	ProGRP	23.0 pg/ml		



Fig. 4 Thick pleural lesions seen on the CT scan.

レルビンによる化学療法を開始したが、胸水が増加し、胸腔ドレナージを施行の上 OK-432 による胸膜癒着を行った。胸水はコントロールできたが腫瘍は増大し、全身状態の悪化のため 8 月 31 日死亡された。

考 察

自然気胸の原因としては腫瘍性病変の頻度は低く、しかもそのほとんどは転移性腫瘍が占め、原発性悪性疾患の頻度は極めて少ないとされている¹⁾。悪性胸膜中皮腫は、1956 年に Esenstadt²⁾が気胸の合併を報告して以来、気胸の原因となりうる胸部原発悪性疾患として認識されてきた。しかし、悪性胸膜中皮腫は比較的稀な疾患であり、大規模な調査が困難なことから、気胸合併の頻度についての報告は、2.1³⁾~36⁴⁾%とばらつきが大きく、一定の見解は得られていない。また、これらの報告には悪性中皮腫と診断がついた後、治療経過中に気胸を合併したのも含まれており、気胸が初発症状である頻度についての報告は検索できなかった。悪性中皮腫に合併する

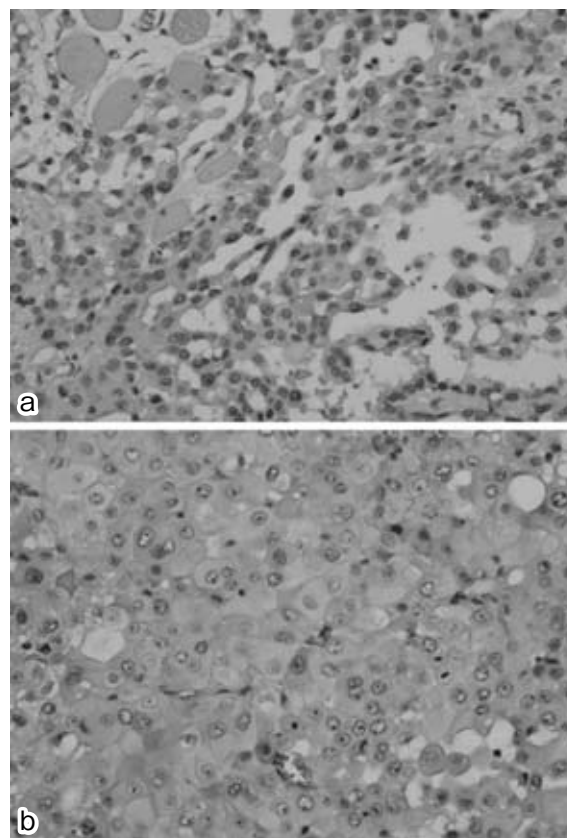


Fig. 5 Histological findings showing papillary (a) and deciduoid (b) types of mesothelioma.

気胸の特徴については、高齢者に多いこと、胸水貯留を伴うこと、繰り返すことなどがあげられており、多くは胸膜肥厚を認める⁵⁾。しかし、初発時に胸膜肥厚を認めない症例も稀に報告されている^{6)~8)}。気胸の原因としては、臓側胸膜での腫瘍細胞の壊死性変化によるものと推察されているが、小さな病変では手術中の診断は困難と

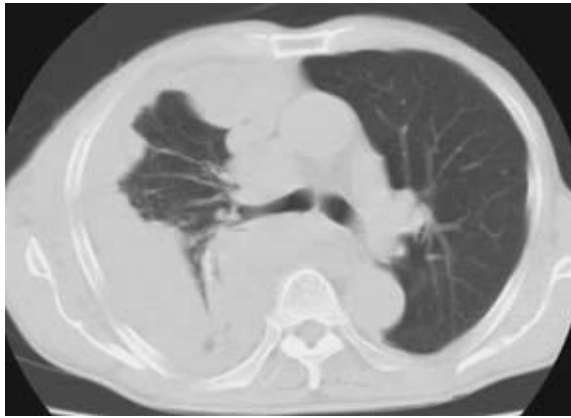


Fig. 6 Progression of mesothelioma covering the right lung seen on the CT scan.

されている⁸⁾。本症例でも、気胸発症時の胸部画像検査では胸膜病変がみられず、胸腔鏡でも明らかな異常はみられなかった。逆に病変が薄い方が破れやすいと思われるので、小さな病変の方が気胸を起こしやすい可能性も考えられる。

本例は、気胸発症時にブラを認めており、自然気胸として特に矛盾する所見がなかったこと、OK-432による胸膜癒着術施行後に胸膜病変が出現したことより、当初はOK-432が悪性胸膜中皮腫を誘発した可能性を考えた。しかし、今までにOK-432が胸膜中皮腫を誘導したという報告はなく、胸腔鏡手術後も気胸が難治性であったことより、当初から胸膜中皮腫が気胸の原因であったと判断した。しかしながら、胸膜癒着による胸膜肥厚と胸膜腫瘍の鑑別が困難となり、早期に診断できない原因となった。

悪性胸膜中皮腫では多くが胸水貯留を認める⁹⁾。悪性中皮腫における胸水所見としては、ヒアルロン酸の増加がよく知られているが、44%の症例で糖が60mg/dl未満に減少し、19%の症例でpHが7.20未満であったとの報告があり⁹⁾、これらも診断の一助となる可能性がある。胸水の細胞診で中皮腫の診断がつくことは少ないため、診断のためには生検が必要であるが、病変が小さい場合には生検は困難なことが多く、早期診断が難しい疾患である。

悪性中皮腫の化学療法は、症例が少なく明らかな標準治療は確立していない。悪性中皮腫に有効性が確認された抗がん剤は、本邦で使用可能なものとしてシスプラチン、ゲムシタビン¹⁰⁾、ビノレルビン¹¹⁾などがあり、一般臨床ではシスプラチンとゲムシタビンの併用療法などが頻用されている¹²⁾。本症例では化学療法開始時の全身状態が悪かったため、ゲムシタビンとビノレルビンの併用療法を行ったが効果はみられなかった。欧米では新規薬

酸拮抗剤のペメトレキセドが有望な成績を示し、悪性中皮腫の予後改善が見込まれている¹²⁾¹³⁾。本邦でも、同薬剤の臨床試験が進行中であり¹³⁾、予後の改善に寄与することが期待されている。

以上、自然気胸として治療したが難治性で、胸膜癒着術を繰り返すうちに悪性胸膜中皮腫が明らかとなった1例を報告した。高齢者の難治性気胸症例では、明らかなアスベスト曝露歴がなくても、原因として悪性胸膜中皮腫の可能性を考え、積極的に胸水検査などを行うことが必要であると思われる。

本論文の要旨は第55回日本呼吸器学会北陸地方会にて発表した。

引用文献

- 1) Wright FW. Spontaneous pneumothorax and pulmonary malignant disease—A syndrome sometimes associated with cavitating tumors. *Clin Radiol* 1976; 27: 211.
- 2) Eisenstadt HB. Malignant mesothelioma of the pleura. *Dis Chest* 1956; 30: 549—556.
- 3) Law MR, Hodson ME, Turner-Warwick M. Malignant mesothelioma of the pleura. Clinical aspects and symptomatic treatment. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 162.
- 4) 佐藤雅美, 斉藤泰紀, 遠藤千頭, 他. 悪性中皮腫の進展再発様式の検討. *日本呼吸器外科会誌* 1993; 7: 638—642.
- 5) 田中壽一, 井内敬二, 南城 悟, 他. 気胸を契機に発見された悪性胸膜中皮腫. *日本胸部外科学会雑誌* 1996; 44: 1877—1881.
- 6) 中澤秀喜, 黒澤 一, 中山勝敏, 他. 検診時偶然発見された気胸と胸水貯留が診断の契機となった悪性胸膜中皮腫の1例. *日本胸部疾患学会雑誌* 1991; 29: 477—481.
- 7) 吉田直文, 山吹 匠, 阿部島滋樹, 他. 気胸を初発症状とした悪性胸膜中皮腫の1例. *市立鋼路医誌* 2001; 13: 90—93.
- 8) Sheard JDH, Taylor W, Soorae A, et al. Pneumothorax and malignant mesothelioma in patients over the age of 40. *Thorax* 1991; 46: 584—585.
- 9) Garrido VV, Encuentra AL, Echave-Sustaeta J, et al. Pleural Mesothelioma: Experience With 62 Cases in 9 Years. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 203—208.
- 10) 川真田修, 宇田征史, 森 雅信, 他. GemcitabineにてQOL改善と延命が得られたび慢性悪性胸膜中皮腫の1例. *癌と化学療法* 2003; 30: 551—554.
- 11) Steele JP, Shamash J, Evans MT, et al. Phase II Study of Vinorelbine in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3912—

3917. Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2636—2644.
- 12) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin versus Cisplatin Alone in Patients with
- 13) 西脇 裕. 比較的稀な腫瘍の診断と治療 悪性胸膜中皮腫. *癌と化学療法* 2003 ; 30 : 589—594.

Abstract

A case of malignant mesothelioma presenting with recurrent pneumothorax

Nobuyuki Katayama¹⁾, Akira Tokuda¹⁾, Yasuto Nakatsumi¹⁾,
Yoshitaka Oribe²⁾ and Masaki Fujimura³⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Kanazawa Municipal Hospital

²⁾Internal Medicine, Keiju General Hospital

³⁾Respiratory Medicine, Cellular Transplantation Biology,
Kanazawa University Graduate School of Medical Science

A 71-year-old man was found to have right hydropneumothorax by chest X-ray film on a regular checkup. Thoracic drainage and bullectomy by thoracoscopy did not improve the pneumothorax, so pleurodesis with OK-432 was done. Pneumothorax recurred twice, requiring thoracic drainage and pleurodesis. Although pneumothorax was treated successfully, increased pleural effusion, pleural thickening and subcutaneous tumor at the thoracic drainage suture site developed. The concentration of hyaluronic acid in the pleural fluid was very high. The histological examination of the biopsied subcutaneous tumor showed mixed type malignant pleural mesothelioma. Chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine could not control the progression.