

## ●症 例

## 5年間生存し末期に急激な病勢の進行を認め多臓器転移をきたした 胸膜中皮腫の1剖検例

太田真一郎<sup>a,b</sup> 原 悠<sup>a,c</sup> 新海 正晴<sup>a,c</sup>  
渡邊 恵介<sup>a</sup> 稲山 嘉明<sup>d</sup> 金子 猛<sup>e</sup>

要旨：症例は52歳、男性。2006年4月より右胸痛が出現し精査目的で入院した。胸部CTにて右胸水貯留・胸膜肥厚を認め、開胸下胸膜生検で上皮型中皮腫と診断した。診断後、化学療法にて5年間病勢制御可能であったが、2011年6月に、急激な左胸水増加と脳転移を認めた。治療反応性乏しく、5ヶ月後に死亡し、剖検にて原発巣拡大と脳・腹膜・脾・肝・脾・骨への転移を認めた。脳転移巣および剖検時胸膜病変の組織所見は肉腫型主体の中皮腫であった。本例は、病勢の進行を認めた要因として発症時から肉腫成分がわずかに混在していた可能性や上皮間葉転換の可能性などが考えられ、胸膜中皮腫の進展を考えるうえで興味深い症例である。

キーワード：胸膜中皮腫，ペメトレキセド，長期生存例，多臓器転移

Pleural mesothelioma, Pemetrexed, Long-term survivor, Multiple organ metastasis

### 緒 言

胸膜中皮腫 (pleural mesothelioma: PM) は、その発症にアスベスト曝露が関与する。組織型は主に上皮型・肉腫型・二相型に分類でき<sup>1)</sup>、組織型は予後を反映し、無治療での中間生存期間は上皮型が11ヶ月、二相型が10ヶ月、肉腫型が5ヶ月で<sup>2)</sup>、治療をした場合の平均生存期間は上皮型で16.9ヶ月、二相型で13.1ヶ月、肉腫型で5.5ヶ月と<sup>3)</sup>、一般的に予後不良疾患とされる。

一方で、2007年1月に我が国でペメトレキセド (pemetrexed: PEM) のPMに対する適応が承認され、シスプラチン (cisplatin) との併用療法が標準治療として使用可能となり、長期生存がPEMの使用により得られたことを示唆した報告が近年散見されてきている<sup>4)5)</sup>。今回我々は、PEMの使用が5年間という長期生存の一因となったと推測され、さらにその後悪性度が増し、急激に

多臓器転移を起こした1剖検例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者：52歳、男性。

主訴：右胸痛・呼吸困難。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：30本/日×30年の現喫煙者。

職業歴：元配管工 (アスベスト曝露あり)。

現病歴：2006年4月より右胸痛が出現したため、6月下旬に横浜市立大学附属市民総合医療センターを受診した。胸部CTにて、右胸水貯留・胸膜肥厚を認め、進行性の呼吸困難も認めため精査目的で入院した。

入院時現症：身長172cm、体重62kg、体温36.4℃、血圧118/60mmHg、脈拍62回/min、呼吸数24回/min、右胸部呼吸音減弱、心音純、表在リンパ節触知せず。

入院時検査所見：白血球数1,1460/μl・CRP 8.33mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。その他、腫瘍マーカー (CEA・NSE・CYFRA) を含めて、明らかな血液学的異常はなかった。胸水所見は、淡黄色透明の滲出性胸水で、明らかな悪性細胞は認めなかったが、ヒアルロン酸は199,000ng/mlと著明な上昇を認めた。

臨床経過 (図1)：胸部CT上胸膜の広範な肥厚像と胸水中ヒアルロン酸の上昇からPMを疑い、2006年8月に胸腔鏡下右壁側胸膜生検を施行した。Hematoxylin-eosin (HE) 染色では、乳頭状形態を示す上皮様の中皮細胞が

連絡先：原 悠

〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟4-57

<sup>a</sup>横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センター内科

<sup>b</sup>自衛隊横須賀病院内科

<sup>c</sup>防衛医科大学校病院内科学講座 (感染症・呼吸器)

<sup>d</sup>横浜市立大学附属市民総合医療センター病理診断科

<sup>e</sup>横浜市立大学大学院医学研究科呼吸病学

(E-mail: bronchiole0723@yahoo.co.jp)

(Received 9 Sep 2013/ Accepted 22 Jul 2014)

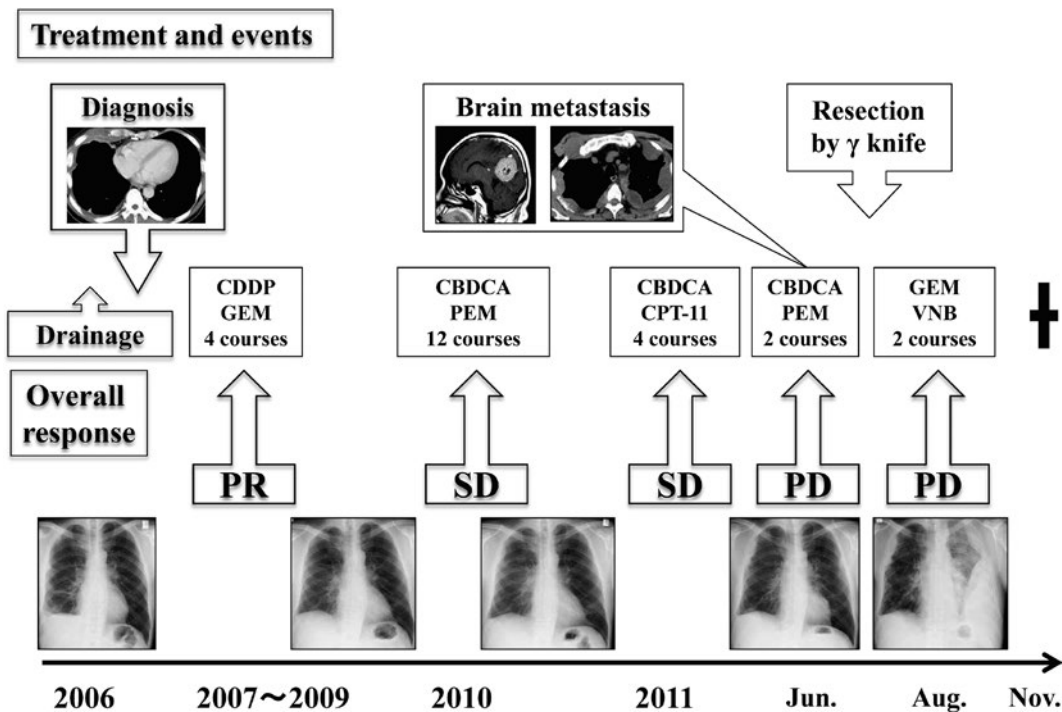


図1 臨床経過

増殖し、胸壁線維性組織・脂肪組織への浸潤を認めた(図2A)。免疫組織化学染色では calretinin 強陽性・Wilms' tumor protein 1 (WT1) 強陽性・cytokeratin (CK 5/6) 陽性・D2-40 強陽性・cytokeratin (AE1/AE3) 強陽性・CEA 陰性・epithelial membrane antigen (EMA) 陽性であり、分化度の低い上皮型中皮腫と診断した。画像上明らかな遠隔転移を認めず International Mesothelioma Interest Group の臨床病期分類から T4N2M0 (stage IV) と診断し全身化学療法を選択した。Cisplatin+ゲムシタビン (gemcitabine : GEM) 計4コース、カルボプラチン (carboplatin : CBDCA) +PEM 計14コース、CBDCA+イリノテカン (irinotecan) 計4コース施行し、5年間病勢制御可能であった。しかし、2011年6月より左視野障害・左上肢筋力低下を認め、頭部MRIを施行したところ、右頭頂葉にT1強調画像にて高吸収域(一部内部は低吸収域)を示す径55mm大の占拠性病変を認め、膠芽腫などの原発性脳腫瘍や転移性脳腫瘍が疑われたため、開頭腫瘍摘出術を施行した。摘出腫瘍HE染色では、類円形や不整形に腫大した核と好酸性の豊かな胞体を有する紡錘形細胞が増殖し、部分的に出血・壊死を伴い(図2B)、免疫組織化学染色では calretinin 陽性・vimentin 強陽性・cytokeratin (CK 5/6) 陰性・D2-40 陰性・cytokeratin (AE1/AE3) 強陽性・EMA 陰性であった。その後、GEM+ビノレルビン (vinorelbine) 併用療法を施行するも、急激な左胸水の増加・呼吸不全が進行

し、同年11月30日死亡した。

なお剖検では、脳以外に腹膜・脾・肝・脾・骨への遠隔転移を認め、左右側胸膜には結節状腫瘍性病変を数箇所に認め、左壁側胸膜は高度に肥厚し、横隔膜への直接浸潤も認めた。組織学的には、上皮型中皮腫細胞と肉腫型中皮腫細胞が混在するように増殖する、二相型中皮腫の所見であった(図2C)。

### 考 察

本例は、比較的予後良好とされる上皮型中皮腫に対して化学療法主体に長期生存が得られたにもかかわらず、5年後に急激な左胸水増加・多臓器転移をきたし、脳転移確認後、わずか5ヶ月の経過で死亡した1例であった。

本例の長期生存に関与した要因は、①初発原発巣の組織所見が上皮型中皮腫であったこと、②化学療法レジメンにPEMが含まれていたことが推察される。PMは組織所見から主に上皮型・肉腫型・二相型に分類され、一般的に上皮型中皮腫の予後は他2者よりも良好である。実際、既報の長期生存報告例も上皮型中皮腫であり<sup>4)5)</sup>、本例も、治療開始前開胸下胸膜生検にて上皮型中皮腫と診断している。また、PMにおける化学療法はPEMを用いたプロトコルが推奨されてきており、first lineでのCDDP+PEMの使用は標準治療になりつつある<sup>6)</sup>。Second line以降の治療に関するエビデンスは少ないものの、Sorensenらはプラチナ併用レジメン後のsecond

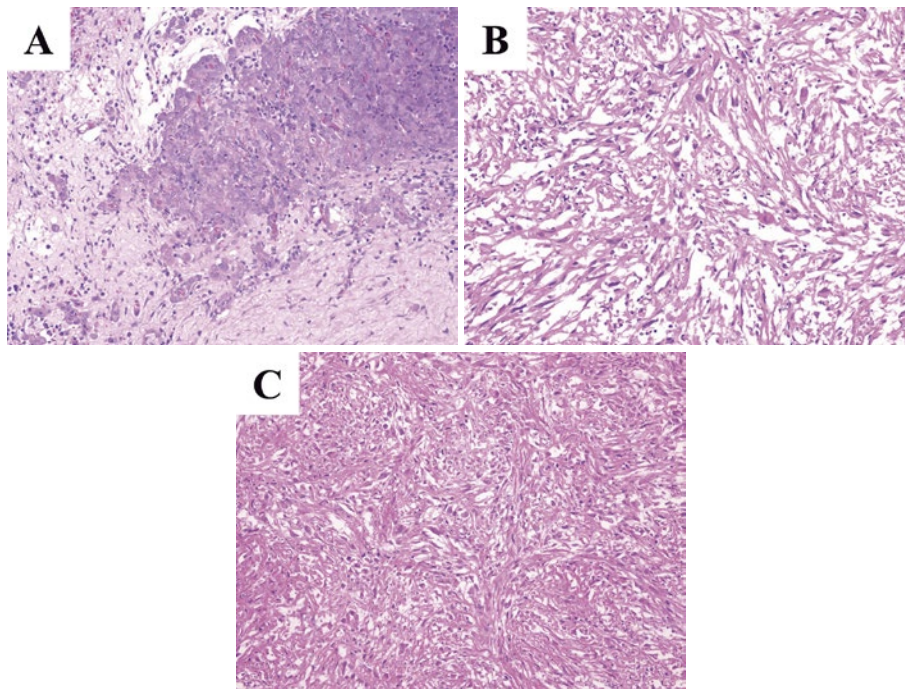


図2 (A) 2006年8月に施行した胸腔鏡下右壁側胸膜生検におけるHE染色. 異型の胸膜中皮の増殖がみられ, 増殖細胞は上皮様で充実性ないし乳頭状形態を示し, 胸壁線維性組織への浸潤を認め, 上皮型中皮腫の所見である ( $\times 200$ ). (B) 脳転移時, 開頭腫瘍摘出標本におけるHE染色. 類円形や不整形に腫大した核と好酸性の豊かな胞体を有する紡錘形細胞が増殖した肉腫型中皮腫の所見である ( $\times 200$ ). (C) 左壁側胸膜剖検標本. 上皮型中皮腫細胞と肉腫型中皮腫細胞が混在する二相型中皮腫の所見であったが, 写真では主に花むしろ構造を呈する肉腫型中皮細胞が優勢である ( $\times 200$ ).

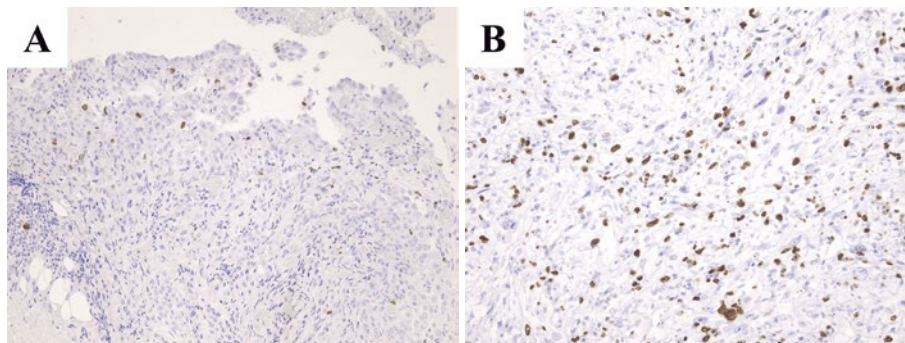


図3 (A) 診断時胸膜病変. MIB-1 labeling indexは5%であった ( $\times 200$ ). (B) 脳転移巣. MIB-1 labeling indexは50%であった ( $\times 200$ ).

line治療としてのPEMの有用性を報告しており, second lineとしてCBDCA+PEMレジメンを使用した11例では, partial response rateは18%, median time to progressionは32週と良好な結果を得ている<sup>7)</sup>. 川真田<sup>4)</sup>・田中ら<sup>5)</sup>の報告では, CDDP (CBDCA) + PEMレジメンをsecond line以降に施行し, それぞれ9コースで2年間・6コースで7ヶ月間病勢制御可能であった. 本例でも, second lineとして計12コースCBDCA+PEMレジメン

を施行しており, progression free survivalは56週であった.

本例は治療開始前の開胸下胸膜生検にて上皮型中皮腫と診断しているが, 5年後の脳転移巣が肉腫型中皮腫, 胸膜病変は二相型中皮腫で, 明らかに進行性の病態を呈していた. 実際, PMにおいて予後不良因子とされるMIB-1 (腫瘍増殖細胞で発現するKi-67を対応抗原とするモノクローナル抗体) labeling index<sup>8)</sup>が, 初発原発巣の胸膜

生検標本では5%であったものが(図3A), 脳転移巣では50%と顕著であり(図3B), 腫瘍の悪性度が明らかに増していた。これは, 5年の病勢制御後わずか5ヶ月で急激に多臓器転移したことの裏付けとなる。また, 脳転移巣や剖検標本の組織所見が初発原発巣と異なった原因は以下の可能性が考えられる。①原発巣は主に上皮型中皮腫の所見であったが一部に肉腫型中皮腫の成分を含んでおり, 5年の経過中に肉腫型中皮腫成分の悪性度が急激に増し病変拡大に関与した可能性, ②上皮型中皮腫成分が, 長期にわたる化学療法により肉腫型中皮腫に transform した可能性である。②は, すなわち, Fassina らが PM において論じている, 癌浸潤転移の過程で上皮細胞が上皮としての性質を喪失し, 骨細胞・筋細胞・線維芽細胞など間葉系細胞の性質を獲得する上皮間葉転換(epithelial-mesenchymal transition)という概念であり<sup>9)</sup>, 実際, Kinoshita さんも上皮型中皮腫術後14年目に二相型中皮腫として再発した症例を報告し, 初発病変・再発病変の組織像の詳細な検討の結果, 上皮型中皮腫が肉腫型成分に transform したと考察している<sup>10)</sup>。本例でも②の可能性は否定できないものの, 初発原発巣の一部の組織しか検討できていないことや剖検時胸膜病変が二相型中皮腫の組織像であったことから, 初発原発巣である上皮型中皮腫主体の病変組織内に少量ながらも肉腫型中皮腫成分が含まれており, 治療経過とともに肉腫型成分の悪性度が増し, 脳転移し, かつ, 胸膜病変内でも肉腫型成分が拡大した可能性が考えやすい。

以上, 長期の病勢制御中に急激な進行を呈したPMの1剖検例を経験した。PMにおける病態進行のメカニズムは不明な点も多く今後症例の蓄積が待たれるが, 5年間という長期病勢制御にPEM併用レジメンが有効であった本例は, PMの長期予後を改善する点で重要な報告と考えられた。

本論文の要旨は, 第198回日本呼吸器学会関東地方会(2012年2月, 東京)において報告した。

謝辞: 病理組織学的検討を担当いただいた横浜市立大学附属市民総合医療センター 野沢昭典先生・田辺美樹子先生,

英語編集に協力いただいた井上依子女史に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) 日本肺癌学会. 悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン. 2007; 32-7.
- 2) Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 321-43.
- 3) Neumann V, et al. Malignant mesothelioma—German mesothelioma register 1987-1999. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 383-95.
- 4) 川真田修. 化学療法主体で7年間生存している上皮型びまん性悪性胸膜中皮腫の1例. *肺癌* 2010; 50: 926-31.
- 5) 田中章子, 他. 複数の化学療法により4年におよぶ病勢制御が可能であった悪性胸膜中皮腫の1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 383-7.
- 6) Vogelzang NJ, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
- 7) Sørensen JB, et al. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 147-52.
- 8) Comin CE, et al. MIB-1 proliferation index correlates with survival in pleural malignant mesothelioma. *Histopathology* 2000; 36: 26-31.
- 9) Fassina A, et al. Epithelial-mesenchymal transition in malignant mesothelioma. *Mod Pathol* 2012; 25: 86-99.
- 10) Kinoshita T, et al. The recurrence of malignant pleural mesothelioma 14 years after extrapleural pneumonectomy: possible histological transformation. *Pathol Int* 2012; 62: 754-7.

**Abstract****An autopsy case of pleural mesothelioma that presented rapid progression and multiple organ metastasis after disease control for 5 years**

Shinichiro Ota<sup>a,b</sup>, Yu Hara<sup>a,c</sup>, Masaharu Shinkai<sup>a,c</sup>, Keisuke Watanabe<sup>a</sup>,  
Yoshiaki Inayama<sup>d</sup> and Takeshi Kaneko<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Respiratory Disease Center, Yokohama City University Medical Center

<sup>b</sup>Department of Internal Medicine, Japan Self-Defense Force Hospital Yokosuka

<sup>c</sup>Division of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine,  
National Defense Medical College

<sup>d</sup>Department of Pathology, Yokohama City University Medical Center

<sup>e</sup>Department of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 52-year-old man had been hospitalized in April 2006 as a result of right chest pain. Chest computed tomography had shown right pleural effusion and pleural thickening, and open pleural biopsy specimens had revealed as epithelioid-type pleural mesothelioma (PM). Chemotherapy had been performed, and we could control the disease progression for 5 years. However, in June 2011 the remarkable increase of pleural effusion and brain metastasis appeared. He died after five months despite treatment, and by autopsy we found the expansion of the primary lesion and extensive metastatic lesions (brain, peritoneum, pancreas, liver, spleen, and bone). Histological findings of brain and pleural lesions were sarcomatoid-type predominant PM. Considering a pathogenesis of PM, this is an interesting case, because intermingled sarcomatous components or epithelial mesenchymal transition might influence the disease progression.