

●症 例

胸膜肺全摘を行い長期無再発生存が得られた悪性胸膜中皮腫の1例

服部 健史^a 田中 明彦^b 深澤雄一郎^c
三品泰二郎^b 小倉 滋明^a 山本 宏司^a

要旨：症例は、58歳の男性。脳梗塞の治療中に、6個の限局した腫瘍を右胸腔内に認めた。胸腔鏡下腫瘍生検で悪性胸膜中皮腫の診断が得られ胸膜肺全摘を行った。個々の腫瘍に連続性がなく、腫瘍間の胸膜には中皮腫の広がり認めず、孤立性に存在していた。術後放射線療法（45 Gy）を行い、再発を示唆する所見なく7年が経過している。病変が多発しながらも無再発で長期生存が得られた悪性胸膜中皮腫はまれで、胸膜肺全摘術を用いた集学的治療の有用性が示唆されたため報告する。

キーワード：悪性胸膜中皮腫，長期生存，胸膜肺全摘，集学的治療

Malignant pleural mesothelioma, Long-survival, Extrapleural pneumonectomy, Multidisciplinary therapy

緒 言

悪性胸膜中皮腫は、石綿曝露が原因と考えられる予後不良な疾患である。集学的治療実施後の生存期間中央値は18.4ヶ月、無増悪生存期間中央値は13.9ヶ月とされ¹⁾、長期生存は期待できないことが多い。今回、右胸腔内に孤立性に多発した悪性胸膜中皮腫に対し胸膜肺全摘と術後放射線療法を行い、再発なく7年以上の無再発生存期間を得た1例を経験したので報告する。

症 例

患者：58歳，男性。

受診動機：胸部異常陰影。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：脳梗塞（51歳，58歳時），高血圧症。

喫煙歴：20本/日（20～58歳）。

職業歴：19歳から58歳まで建築業に従事，石綿曝露歴あり。

現病歴：2007年2月，脳梗塞発症を契機に近医で胸部異常陰影を指摘され，当院に精査目的に入院した。

入院時現症：身長170.0 cm，体重68.7 kg，血圧132/70 mmHg，脈拍70/min・整，体温36.2℃。胸部聴診上異常なし。腹部は異常所見なし。表在リンパ節を触知せず。神経学的異常所見を認めない。四肢・皮膚に異常を認めない。

一般検査所見：血液検査，尿検査は異常所見なし。腫瘍マーカーは癌胎児抗原<2.0 ng/ml，サイトケラチン19 0.8 ng/mlと正常範囲内であった。

胸部X線写真：右肺野に多発する腫瘍陰影を認めた（図1A）。

胸部単純CT：右胸腔内の胸壁に接する境界明瞭で内部は比較的均一な腫瘍性病変を6ヶ所に認め，うち最大径は52 mmであった（図1B）。胸膜外徴候を認めたが胸壁外進展や横隔膜筋層，肺実質への浸潤を示唆する所見を認めなかった。縦隔，肺門リンパ節の腫大，胸水貯留は認めなかった。

Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)（図1）：単純CTで認めた腫瘍病変に一致して集積亢進を認めた（C）[最大 standardized uptake value (SUV) = 12.5]。そのほかには集積亢進を認めなかった。

石綿曝露歴と画像所見から悪性胸膜中皮腫を鑑別に経皮的吸引針生検を行ったが，組織診断は得られなかった。別医に転院して胸腔鏡下腫瘍生検を行い，悪性胸膜中皮腫の診断が得られた。以上より，悪性胸膜中皮腫国際TMN分類cT1N0M0（cStage Ia）と診断し，生検から8日後に右胸膜肺全摘を行った。

手術所見（図2）：生検時に第5肋間に造設したポート

連絡先：服部 健史

〒063-0005 北海道札幌市西区山の手5-7-1-1

^a 国立病院機構北海道医療センター呼吸器内科

^b 市立札幌病院呼吸器外科

^c 同 病理診断科

(E-mail: try810@hok-mc.hosp.go.jp)

(Received 6 Apr 2015/Accepted 17 Mar 2016)

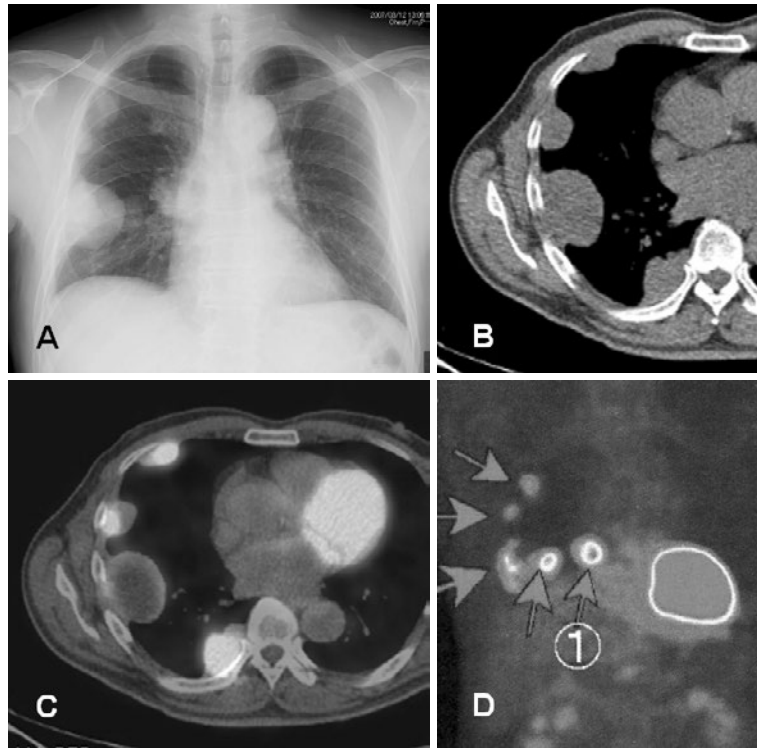


図1 (A) 胸部X線写真. 右肺野に多発する腫瘤陰影を認めた. (B) 胸部単純CT. 右胸腔内の胸壁に接して, 境界明瞭で内部は比較的均一な腫瘤性病変を認め, 胸壁からの立ち上がりはなだらかで胸膜外徴候を呈していた. (C, D) CTで認めた腫瘤性病変. いずれの部位にも一致して集積亢進を認めた (最大 SUV = 12.5).

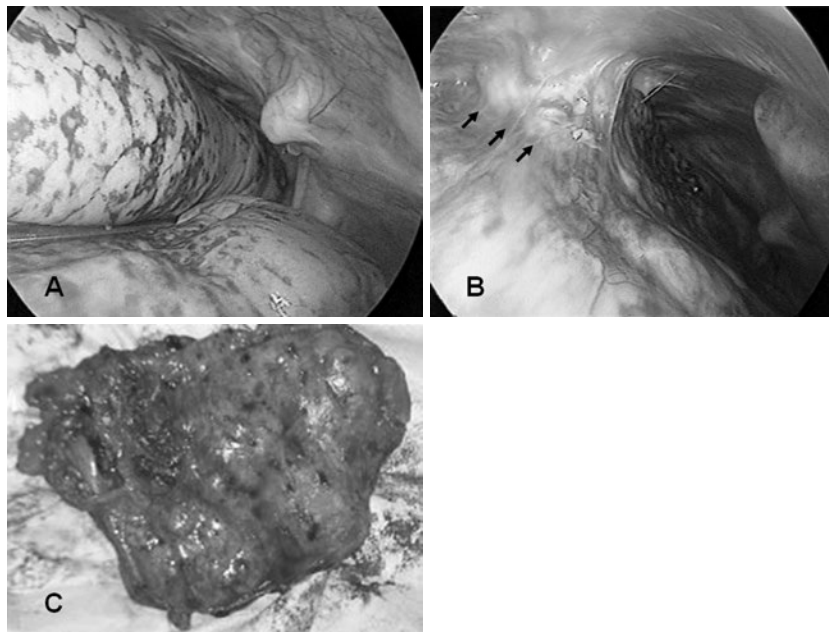


図2 (A) 胸腔鏡下生検. 壁側胸膜に腫瘍を認め, 肉眼的に連続した病変や各腫瘍間の胸膜にはプラークや播種病巣を認めなかった. (B) 一部の腫瘍は臓側胸膜との癒着を認めた. (C) 全摘出した右胸膜肺. 腫瘍の突出を認めるが, 各腫瘍は非連続性で, 胸膜プラークや播種を認めなかった.

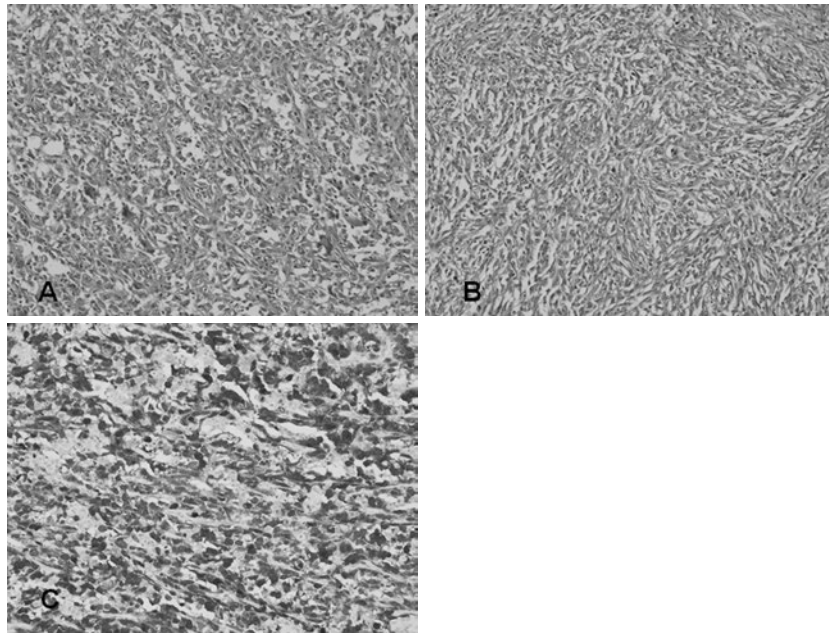


図3 (A) Hematoxylin-eosin (HE) 強拡大像 (対物 10×). 上皮様細胞のシート状増殖を認めた. (B) HE 強拡大像 (対物 10×). 紡錘形主体の腫瘍細胞が錯綜して増殖する像を認めた. (C) Calretinin (対物 10×). びまん性に陽性像を示す.

部位を肋間筋ごとくり抜き、後側方開胸を行った。創を前方にS状に切り下げて季肋部まで切開し、右胸膜肺全摘と縦隔肺門リンパ節郭清を行った。気管支断端を有茎広背筋弁で被覆し、横隔膜はゴアテックスソフトティッシュパッチで再建した。心膜上の壁側胸膜を剥離できたため、心膜切除は行わなかった。

病理結果 (図3): 画像検査で認めた6個の腫瘍は肉眼的に連続しておらず、各腫瘍間の胸膜にはプラークや播種病巣を認めなかった。腫瘍は壁側胸膜から結節状で圧排性に増殖し、内部に壊死巣が散見され、上皮様細胞のシート状増殖 (図3A) とともに、紡錘形主体の腫瘍細胞が錯綜して増殖する像を認めた (図3B)。免疫染色では、カルレチニン (calretinin) はびまん性に陽性で (図3C)、ポドプラニン (podoplanin), AE1/AE3のほか、ビメンチン (vimentin), WT-1が陽性であった。TTF-1, CEAは陰性であった。以上より悪性胸膜中皮腫二相型と診断した。腫瘍はそれぞれ線維性被膜で被包化され、一部の腫瘍は、臓側胸膜と癒着して被膜を越えて胸膜直下の肺への浸潤を認めた (図2, 矢印) が、肉眼上は腫瘍間の胸膜に中皮腫の広がり認めなかった。郭清したリンパ節に異型細胞は認めなかった。術後病期診断はpT2N0M0であった。

術後経過: 経過は良好で、52日目より右全胸腔に45 Gy/25 Frの放射線照射を行った。その後、脳梗塞の一時的悪化のため化学療法は行わなかった。手術後7年を経

過しているが、再発を示唆する所見なく外来通院を継続している。

考 察

本症例は、多発病変を呈した悪性胸膜中皮腫の1例で、胸膜肺全摘と術後放射線療法を行い7年以上の無再発期間が得られた。術前に指摘された6個の腫瘍は、大小不同だが組織学的に均一な像で、免疫染色の所見からも悪性胸膜中皮腫に矛盾しない所見であった。

悪性胸膜中皮腫は、壁側胸壁に *mesothelioma in situ* として発生し²⁾、初期に顆粒状腫瘍が非連続性に多発するが画像で確認することは困難である³⁾。腫瘍の進行、増殖に伴い画像所見で多発結節をしばしば呈するが、胸膜に沿って進展していく不整な胸膜肥厚が、病状進行とともに胸郭周囲を取り巻くような腫瘍を呈するものが典型的である。これらはびまん性悪性胸膜中皮腫とされ⁴⁾、その多くは各結節が連続したびまん性の浸潤を伴っている。本症例では各腫瘍が肉眼的に非連続性に多発していたため、個々の腫瘍が限局型悪性胸膜中皮腫である可能性も考えた。浅野ら⁵⁾は、非連続性に結節影が多発した悪性胸膜中皮腫を報告しており、個々の腫瘍が限局性に発育している可能性も考えられたが、各腫瘍の間の胸膜に顆粒状を呈する中小の腫瘍を広範に認め限局型とは考えにくいものであった。川辺らは、胸水や胸膜肥厚を認めない多発結節性病変を呈した悪性胸膜中皮腫症例を報

告しており⁶⁾、びまん性悪性胸膜中皮腫とは異なり非典型的でまれな症例であった。本症例では、画像で認めた腫瘍病変以外には肉眼的病変を認めず、胸膜肥厚や各種瘍間の胸膜への播種を疑う所見も認めなかった。しかし、限局性悪性胸膜中皮腫のほとんどが孤発性であること、早期の胸膜中皮腫では、病変間の胸膜に中皮腫病変が存在せず、びまん性病変でなくても小病変が多発することも報告⁷⁾されていることから、本症例のように多発する腫瘍の悪性胸膜中皮腫を限局型とするかどうかどうかは、議論のあるところと思われる。これまでのところ、多発する孤立性病変を呈する悪性胸膜中皮腫についてまとまった報告はなく、今後の症例蓄積と検討が期待される。

悪性胸膜中皮腫においては、外科的治療を受けた症例の長期生存改善に上皮型の組織型、リンパ節転移陰性、切除断端陰性が関与することが報告されており⁸⁾⁹⁾、本症例ではリンパ節転移陰性、切除断端陰性がこれに合致した。外科的治療については、胸膜肺全摘術と胸膜切除肺剥皮術があるが、無作為化比較試験はまだなく、手術の選択肢には議論がある。胸膜切除肺剥皮術は患側肺が温存され、高いQOLの維持が期待されるのに対し、胸膜肺全摘術は侵襲的で術後合併症などにより集学的治療を完遂できない症例も多く¹⁰⁾課題が残されている。しかし根治を目指すという点では、肉眼的腫瘍のすべてを摘除するために胸膜肺全摘術を選択することが勧められる¹¹⁾。悪性胸膜中皮腫では集学的治療によって生存期間中央値18.4~23ヶ月が得られている¹¹⁾⁸⁾が確立された標準的治療はなく、根治した報告も少ない。本症例は各病変が非連続ながら多発していたことも考慮して胸膜肺全摘術と術後放射線治療を行ったところ、7年以上の無再発生存が得られた。胸膜肺全摘術によってほぼ全量の腫瘍を摘除し、照射で遺残腫瘍を制御することで局所再発予防に寄与した可能性があり、根治可能な治療方法の一つとして十分に考慮されるべきであると考えられた。一方で、10年の経過の後に再発を認めたとする症例報告¹²⁾もあるため、本症例でも再発に留意した慎重な経過観察が必要である。

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) Van Schil PE, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 1362-9.
- 2) Whitaker D, et al. The concept of mesothelioma in situ: implications for diagnosis and histogenesis. *Semin Diagn Pathol* 1992; 9: 151-61.
- 3) 中野孝司. 悪性胸膜中皮腫. *呼吸* 2009; 28: 509-15.
- 4) 酒井文和. 中皮腫とその早期の画像診断. 岸本卓巳編. 胸膜中皮腫ハンドブック. 東京：中外医学社; 2007: 57-76.
- 5) 浅野美智子, 他. 非連続性に多発する結節影を呈した胸膜中皮腫の1例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 986-9.
- 6) 川辺梨絵, 他. 多発結節を呈した悪性胸膜中皮腫の1例. *日呼吸誌* 2012; 1: 278-82.
- 7) Hiroshima K, et al. Malignant pleural mesothelioma: clinicopathology of 16 extrapleural pneumonectomy patients with special reference to early stage features. *Pathol Int* 2009; 59: 537-45.
- 8) Sugarbaker DJ, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1172-8.
- 9) de Perrot M, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1413-8.
- 10) Treasure T, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 763-2.
- 11) Zauderer MG, et al. The evolution of multimodality for malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2011; 12: 163-72.
- 12) 高田昌彦, 他. 10年の経過を経て再発した限局性胸膜中皮腫の1例. *日胸臨* 2013; 72: 1147-54.

Abstract**A long-term-survivor of multiple malignant pleural mesothelioma with multiple nodules**

Takeshi Hattori^a, Akihiko Tanaka^b, Yuichirou Fukasawa^c,
Taijiro Mishina^b, Shigeaki Ogura^a and Hiroshi Yamamoto^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Hokkaido Medical Center

^bDepartment of Thoracic Surgery, Sapporo City General Hospital

^cDepartment of Pathology, Sapporo City General Hospital

A 58-year-old man was found to have 6 masses localized in the right thoracic lesion during a treatment of brain infarction. A video-assisted surgical biopsy specimen of the mass showed a malignant pleural mesothelioma. Extra-pleural pneumonectomy and lymph node dissection (ND2A) were performed followed by radiation therapy (45 Gy). No microscopic evidence of metastasis and diffuse pleural spread was found in the resected specimen. The patient has been alive without findings of recurrence over 7 years and was a rare case of malignant pleural mesothelioma with multiple nodules.