

●症 例

巨大な単発腫瘍を呈した限局性悪性胸膜中皮腫の1例

山田 朋子^a 関谷 充晃^{a,b} 塩田 智美^a
徐 仁美^a 田辺 悠記^a 高橋 和久^a

要旨：症例は70歳男性。健診で右下肺野の腫瘍影を指摘され、当科を紹介受診。胸部造影CTで右下葉に接する8cm大の肺外腫瘍を認め、限局性であることから胸膜腫瘍・右下葉部分切除術を施行した。Hematoxylin-eosin (HE) 染色では乳頭状、管腔状構造を示す悪性腫瘍で、免疫染色でcalretinin, D2-40, mesothelinが陽性、CEA, TTF-1が陰性より上皮型の悪性胸膜中皮腫と診断した。再発し、化学療法を行うも死亡された。限局性悪性胸膜中皮腫は稀な疾患であり報告する。

キーワード：限局性悪性胸膜中皮腫, 悪性胸膜中皮腫, 上皮型

Localized malignant pleural mesothelioma, Malignant pleural mesothelioma, Epithelial type

緒 言

悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma : MPM) は限局性悪性胸膜中皮腫 (localized malignant pleural mesothelioma : LMPM) とびまん性悪性胸膜中皮腫 (diffuse malignant pleural mesothelioma : DMPM) に分類される。LMPMは肉眼的に限局した病変で、DMPMと同様の組織所見を示す稀な腫瘍と定義される。LMPMはDMPMに比して予後が良好とされる¹⁾²⁾が、術後補助療法の有用性は未だ確立されていない。今回、単発の胸膜腫瘍を呈し、術後の病理所見より診断したLMPMの症例を経験したため報告する。

症 例

患者：70歳、男性。
主訴：自覚症状なし。
既往歴：65歳 前立腺肥大症, 68歳 高血圧症。
家族歴：特記事項なし。
アレルギー：なし。
生活歴：喫煙なし。
職歴：設備工事 (約43年間, アスベスト曝露あり)。
現病歴：20XX年9月の健診の胸部単純X線写真で異

常陰影を指摘され、同年10月上旬に当科を紹介受診。胸部単純X線写真で右下肺野に、心陰影と重なる腫瘍影 (Fig. 1a) を認め、胸部造影CTで右下葉に接しextrapleural signを示す8cm大の腫瘍 (Fig. 1b) を認めた。PET/CTでは同病変のみに¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) の有意な集積 [maximum standardized uptake value (SUVmax) 11.7] を認めた (Fig. 1c)。単発の胸膜腫瘍が疑われ、精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長159.6cm, 体重61.0kg, 体温36.0°C, 血圧122/60mmHg, 脈拍72回/分。意識清明。貧血・黄染なし。胸部聴診上、心音清、肺副雑音なし。腹部に異常なし。表在リンパ節を触知せず。皮膚・四肢に異常なし。神経学的異常なし。

入院時検査所見：血液検査では、WBC 11,000/μL, CRP 6.2mg/dL, 血清CYFRA 24.9ng/mLと高値であった以外は特記すべき所見は認めなかった。

臨床経過：胸部CTおよびPET/CT所見から単発の胸膜腫瘍が考えられた。20XX年12月中旬に、診断と治療を兼ねて胸腔鏡下手術を施行した。胸腔鏡下で観察すると、肉眼的に壁側胸膜から広基性に発育する8cm大の腫瘍を認め、腫瘍は一部右下葉に浸潤しており剥離は困難であり、胸膜腫瘍切除、壁側胸膜・右下葉部分切除を施行した。なお、胸腔内に胸膜播種や胸水は認めなかった。腫瘍の病理所見では、乳頭状、管腔状構造を示す上皮系腫瘍と考えられた。同時に採取した壁側胸膜や肺実質には悪性所見は認めなかった。免疫組織染色では、中皮腫マーカーであるcalretinin, D2-40, mesothelin, vimentin, thrombomodulinが陽性で、腺癌マーカーのCEA, TTF-1は陰性であった (Fig. 2)。以上の所見より、上皮型MPM

連絡先：山田 朋子

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

^a順天堂大学医学部呼吸器内科

^b埼玉県済生会川口総合病院呼吸器内科

(E-mail: tmyamada@juntendo.ac.jp)

(Received 16 Apr 2019/Accepted 28 May 2019)

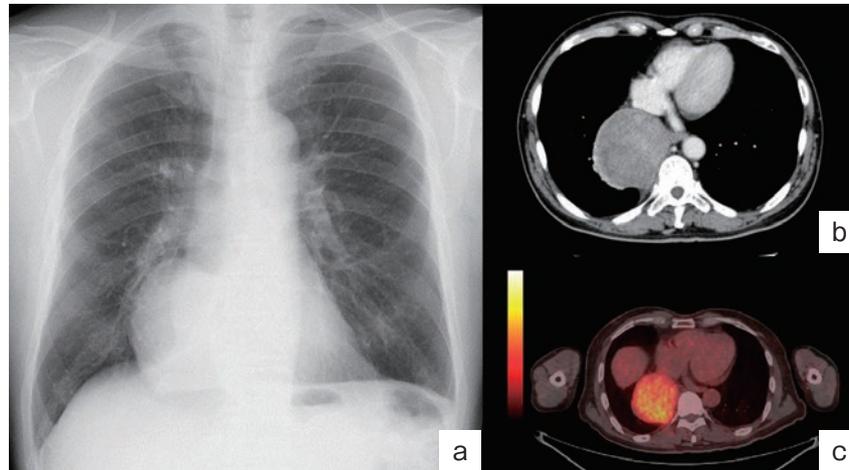


Fig. 1 Imaging findings. (a) A chest radiograph on admission shows a mass lesion located in a right lower lung field. (b) A chest contrast-enhanced computed tomography on admission shows an extra-pulmonary lesion attached to the right lower lobe of lung. (c) Chest positron emission tomography-computed tomography shows a localized uptake of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) on the pleural tumor.

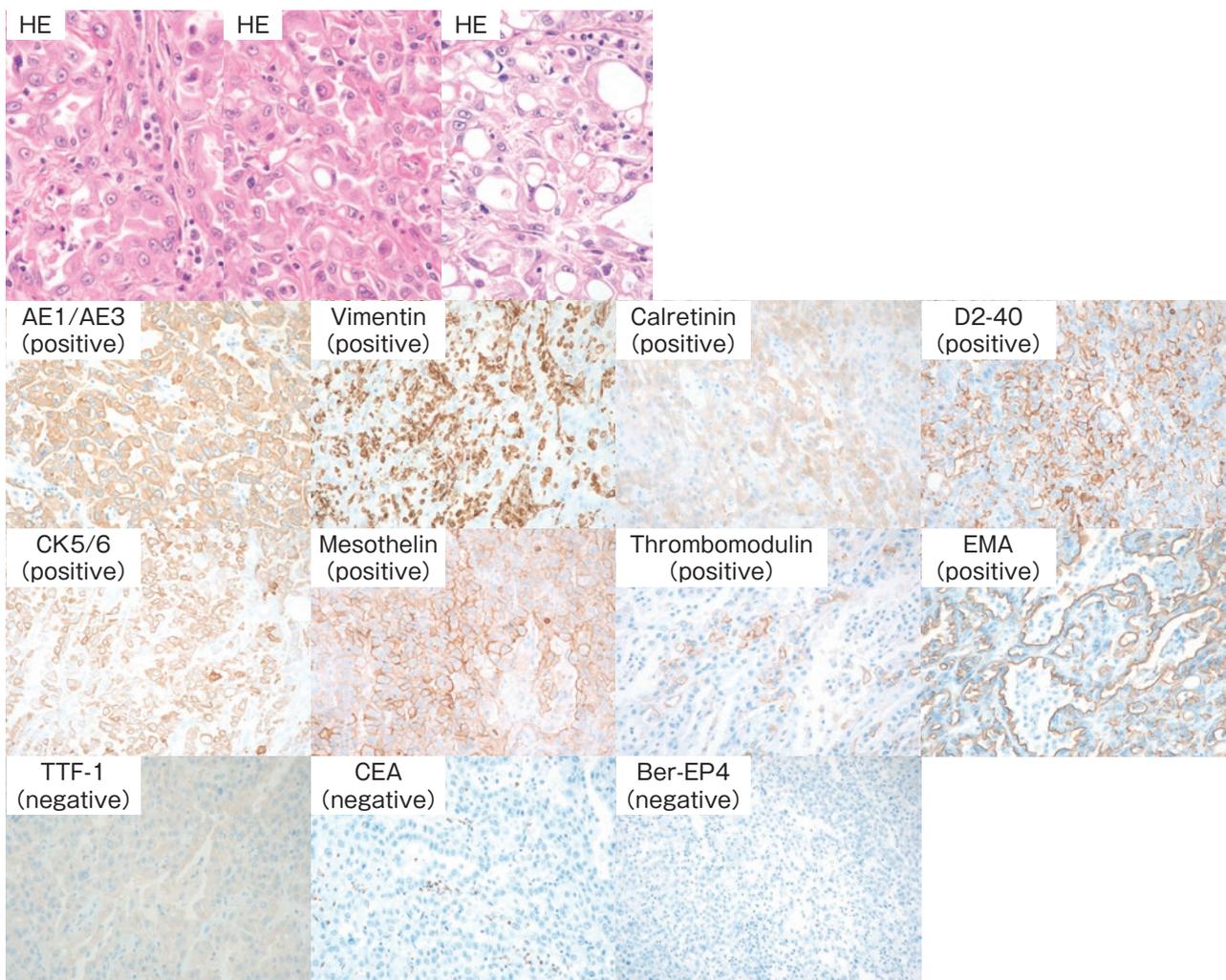


Fig. 2 Pathological findings. The tumor cells show a papillary form histopathologically [hematoxylin-eosin (HE) staining]. The tumor cells were positive for calretinin, D2-40, and mesothelin, and negative for CEA and TTF-1, immunohistochemically.

と診断した。術後補助化学療法は行わず経過観察したが、20XX+1年4月に右胸膜に結節が出現し、MPMの再発と診断した。シスプラチン (cisplatin : CDDP), ペメトレキセド (pemetrexed : PEM) の併用療法を導入したが、6コース後に新規の右胸膜病変を認め、progressive disease (PD) と診断した。以降は希望により転医となり、転医先でPEM単剤治療を導入され、9コース施行後の時点でstable disease (SD) の効果判定であったが、本人希望で一時休薬となった。半年間の経過観察中に右胸膜病変と右背側皮下転移巣の増大があり、それぞれ24Gyの放射線照射が施行された。その後、脳転移に対し全脳照射 (30Gy) を施行され、PEM単剤治療を再開、計3コース施行されたが右胸膜病変の増大を認めた。3次治療として20XX+4年9月よりニボルマブ (nivolumab) が導入されたが、9コース終了時点で右胸膜病変の増大があり、PDと診断された。以降はbest supportive careの方針となり、20XX+5年2月に永眠された。病理解剖は施行しなかった。

考 察

今回、単発の巨大腫瘤を呈したLMPMの1例を経験した。LMPMは稀な疾患であり、その臨床的特徴を明らかにするため、1989年以降に発表されたLMPMの既報告例^{1)~5)}と本症例を併せた30例の背景、治療経過や予後を検討した (Table 1)。

LMPMは60歳代に好発し、男性が24例 (80.0%) と多数を占めた。17例 (60.7%) で明らかなアスベスト曝露歴はなかった。17例 (58.6%) で自覚症状なく、画像所見が診断契機であった。一方、既報のDMPMの検討によると、無症状である割合は13%³⁾、1.8%⁴⁾と少なく、LMPMに比べ病変が広範であるためと推察される。LMPMの組織型は、DMPMと同様で上皮型が最多で、次いで二相型、肉腫型が同程度だった。以上から本症例はLMPMとして典型的な臨床背景を呈していると考えられた。

最初に選択された診断方法は、14例で外科切除、13例で経皮的針生検であった。経皮的針生検では4例のみがMPMと診断された。残りは腺癌4例、上皮系悪性腫瘍2例、炎症性偽腫瘍1例と診断され、針生検の正診率が十分でないことが示唆された。耐術能が保たれている症例では、外科切除による診断も考慮すべきである。CTガイド下生検で診断後に化学療法が施行された1例と病理解剖で診断された1例を除いた28例で外科切除が施行された。術式としては、腫瘍切除に加え、肺合併切除が13例、肺・胸壁合併切除が7例、胸壁合併切除が1例に施行された。胸膜肺全摘術は1例のみに施行された。

術後補助療法の記載のある28例では、4例に化学療法、3例に放射線療法が施行されたが、無治療での経過観察

Table 1 Patients characteristics of localized malignant mesothelioma reported in Japan

Age (median [range])	63 years old [46 ~ 82 years old]	
Gender	male	24 (80.0%)
	female	6 (20.0%)
Symptoms	+	
	chest pain	6 (50.0%)
	chest discomfort	3 (25.0%)
	dyspnea	2 (16.7%)
	cough	1 (8.3%)
	-	17 (56.7%)
	NA	1
Asbestos-exposure	+	11 (39.3%)
	-	17 (60.7%)
	NA	2
Tumor size	<5 cm	11 (9.3%)
	5 ~ 10 cm	16 (7.4%)
	>10 cm	2 (1.9%)
	NA	1
Histological type	epithelial	12 (41.4%)
	bi-phasic	9 (31.0%)
	sarcomatoid	8 (27.6%)
	NA	1
Initial examination (before surgical resection)	percutaneous needle biopsy/cytology	13 (43.3%)
	bronchoscopy	2 (6.7%)
	none	15 (50.0%)
Treatment	surgical resection	28 (93.3%)
	chemotherapy alone	2 (6.7%)
Adjuvant therapy	+	
	chemotherapy	4 (14.3%)
	radiation therapy	3 (10.7%)
	-	21 (75.0%)
	NA	2

NA : not available.

が21例と大半を占めた。本症例も術後補助療法を施行せず経過観察したが、術後4ヶ月で胸腔内に再発を認めた。術後経過が記載された28例のうち15例 (53.6%) で再発を認めた。さらに、術後補助療法について記載された28例のうち無治療群21例中11例 (52.4%)、補助療法群7例中3例 (42.9%) に再発がみられた。

LMPM 30例では、生存期間中央値は32ヶ月、1年生存率88.2%、2年生存率71.6%、3年生存率44.8%であった。諸家¹⁾²⁾が報告した生存期間中央値の36ヶ月と比べるとやや短かったが、LMPMの予後はおおむね良好と考えられており、本症例においても、診断から50ヶ月の長期生存が得られた。

一方、DMPMでは、完全切除例の92.1% (38例中35例) に再発がみられた⁵⁾。また、65例の後方視的解析で

は、生存期間中央値11.1ヶ月、1年生存率48.8%、2年生存率23.3%、3年生存率7.5%ときわめて予後不良であった。同検討で、手術例32例に限っても、1年生存率67.9%、2年生存率35.0%、3年生存率10.9%とされ³⁾、DMPMに比しLMPMの良好な予後が示唆される。

LMPMでは無治療での経過観察中に約半数で再発がみられた。わが国のガイドラインでは、MPMに対して術前・術後の化学療法を考慮してよいが、術前後のどちらに行うべきか結論が出ていない⁶⁾としている。今回の検討では、術後化学療法としてCDDPとPEMの併用療法が3例、PEM単剤療法が1例で施行され、4例中2例は無再発生存であった。現状では、切除不能のMPMに対する標準的な化学療法はCDDPとPEMの併用療法であり⁷⁾、術後補助化学療法のレジメンとしても第一選択になるとされる。また、2018年8月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」にニボルマブが承認された。しかし、ニボルマブの1次治療や術後補助療法における有用性、安全性については実証されていない。PEM単剤療法は2次治療薬として、支持療法群と比べ良好な病勢コントロール率と無増悪生存期間の延長がみられた。しかし、全生存期間の延長はみられず⁸⁾、PEM単剤療法が術後補助療法の選択肢になりうるかは現状では不明である。今回の検討でも、術後補助化学療法の施行例が少なく、その有効性についてはさらなる検討が必要である。

今回の検討で、術後放射線療法が3例に施行されていた。MPMに対する胸膜肺全摘後の片側胸郭照射により、局所制御率が40%と高率で有用であると報告された⁹⁾。しかし、患側肺を温存する胸膜切除・肺剥皮術後の片側胸郭照射は、線量分布の最適化が可能な強度変調放射線療法(intensity-modulated radiation therapy: IMRT)であっても重篤な放射線肺臓炎の発生が高率であった¹⁰⁾。わが国のガイドラインでも胸膜切除・肺剥皮術後の片側胸郭照射は行うよう勧めるだけの根拠なしとしている⁶⁾。以上のように放射線治療の効果自体は期待できるが、LMPMの病変の局在に応じた限局した照射野での放射線治療が有用であるのか現時点では不明である。

本症例は当初、画像所見からは腫瘍は壁側胸膜由来か臓側胸膜由来かはっきりしなかったため、孤立性線維性腫瘍を鑑別に考えていた。単発の胸膜腫瘍をみた場合、孤立性線維性腫瘍以外に胸膜リンパ腫、胸膜滑膜肉腫などが鑑別に挙がるが、単発の巨大腫瘍であってもMPM

の可能性も考慮すべきと考えられた。LMPMの予後改善のために、最適な外科治療の術式や術後補助療法のさらなる検討が必要である。

本論文の要旨は第221回日本呼吸器学会関東地方会(2016年9月、山梨)で発表した。

謝辞：最後に、胸腔鏡下手術を施行していただいた当院呼吸器外科の鈴木健司先生、また病理診断をしていただいた関東労災病院病理診断科の植草利公先生に謝辞を申し上げます。

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

引用文献

- 1) 稲垣卓也, 他. 限局性悪性胸膜中皮腫の1切除例. 肺癌 2008; 48: 43-50.
- 2) Gelvez-Zapata SM, et al. What is the survival after surgery for localized malignant pleural mesothelioma? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013; 16: 533-7.
- 3) Iyoda A, et al. Diffuse malignant pleural mesothelioma: a multi-institutional clinicopathological study. Surg Today 2008; 38: 993-8.
- 4) 梅木茂宣, 他. びまん性悪性胸膜中皮腫の予後因子. 日胸疾患会誌 1989; 27: 768-76.
- 5) 西尾 渉, 他. びまん性胸膜中皮腫に対する外科治療成績. 日呼外会誌 2002; 16: 615-20.
- 6) 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン2018年版悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 2018.
- 7) 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.
- 8) Jassem J, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2008; 26: 1698-704.
- 9) Gupta V, et al. Patterns of local and nodal failure in malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy and photon-electron radiotherapy. J Thorac Oncol 2009; 4: 746-50.
- 10) Gupta V, et al. Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 1045-52.

Abstract**A case of localized malignant pleural mesothelioma presenting as a giant solitary mass**

Tomoko Yamada^a, Mitsuaki Sekiya^{a,b}, Satomi Shiota^a,
Hitomi Jo^a, Yuki Tanabe^a and Kazuhisa Takahashi^a

^aDivision of Respiratory Medicine, Juntendo University, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine

^bDepartment of Respiratory Medicine, Saiseikai Kawaguchi General Hospital

A 70-year-old man was referred to our hospital due to a mass lesion located in the right lower lung field on chest radiograph. Chest contrast-enhanced computed tomography (CT) revealed an extra-pulmonary lesion of 8 cm in diameter attached to the right lower lobe of the lung. Because positron emission tomography (PET)/CT showed a localized uptake of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) on the pleural tumor, it was considered to be a solitary tumor. The patient underwent a tumor resection, including portions of the lower lobe of the right lung. The tumor cells were positive for calretinin, D2-40, and mesothelin, and negative for CEA and TTF-1, immunohistochemically. The tumor was histologically diagnosed as localized malignant pleural mesothelioma, epithelial type. After 4 months, recurrence of the tumor with pleural effusion was observed, and chemotherapies with cisplatin plus pemetrexed, pemetrexed only, and nivolumab were performed. The patient survived for five years after surgery. This is a rare case of localized malignant pleural mesothelioma with a long survival time.