

胸膜肺摘除術後に胸腔内灌流による温熱化学療法を行った びまん性悪性胸膜中皮腫の1例

由佐俊和¹・安川朋久¹・国友史雄²・
山本 司²・尾崎大介³

要旨 **背景**．びまん性悪性胸膜中皮腫に対する標準的治療法は未だ確立されておらず，種々の治療法が試みられている．われわれは本疾患に対して，胸膜肺摘除術後に胸腔内灌流による温熱化学療法を行った症例を経験したので報告する．**症例**．62歳，男性．平成11年2月，感冒様症状にて近医を受診した．左胸水貯留を指摘され経過観察されていたが，胸水増加のため同年10月，当院へ紹介された．胸腔鏡下胸膜生検にてびまん性悪性胸膜中皮腫と診断し，平成12年1月，左胸膜肺摘除兼縦隔リンパ節郭清術および横隔膜合併切除術を施行した．切除標本の病理組織学的検査では，壁側胸膜はびまん性に腫瘍で占められ，一部で腫瘍細胞の胸膜下脂肪組織内への浸潤を認めた．手術の5ヵ月後，胸腔内灌流による温熱化学療法を行った．胸腔鏡下に胸腔内を観察の後，CDDP(20 µg/ml)を含む42～43 ℃の生理的食塩水で胸腔内を60分間灌流した．術中および術後は特に合併症なく経過した．切除術後3年現在，再発を認めず外来にて経過観察中である．**結論**．胸腔内灌流温熱化学療法の有効性については今後の検討に待たねばならないが，本療法はびまん性悪性胸膜中皮腫切除術後の局所再発防止を目的としたアジュバント療法の一つとして検討されてもよい治療法と考える．(肺癌．2003;43:357-361)

索引用語 びまん性悪性胸膜中皮腫，胸腔内灌流温熱化学療法，胸膜肺摘除術

A Case of Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma Treated by Intrathoracic Perfusion Chemohyperthermia After Pleuropneumonectomy

Toshikazu Yusa¹; Tomohisa Yasukawa¹; Fumio Kunitomo²;
Tsukasa Yamamoto²; Daisuke Ozaki³

ABSTRACT **Background.** No standard treatment for diffuse malignant pleural mesothelioma has yet been established, but various treatments are being attempted. We report a case of diffuse malignant pleural mesothelioma treated by intrathoracic perfusion chemohyperthermia after pleuropneumonectomy. **Case.** A 62-year-old man with common cold like symptoms visited a clinic in February 1999. Pleural effusion on the left side was pointed out on chest X-ray film, and he was then followed up. In October 1999, he was referred to our hospital due to increased pleural effusion. Thoracoscopic pleural biopsy revealed diffuse malignant pleural mesothelioma. Pleuropneumonectomy with mediastinal lymph node dissection, and combined resection of the diaphragm were performed in January 2000. Histopathological examination of resected specimens showed that tumor cells were located diffusely in the parietal pleura and partly invaded the subpleural fat tissue. Five months after the operation, intrathoracic perfusion chemohyperthermia was performed. After intrathoracic observation using a thoracoscope, intrathoracic perfusion was performed using sa-

千葉労災病院 ¹呼吸器外科，²内科，³病理科．
別刷請求先：由佐俊和，千葉労災病院呼吸器外科，〒290-0003
千葉県市原市辰巳台東2-16．
Departments of ¹Respiratory Surgery, ²Internal Medicine, ³Pathology, Chiba Rosai Hospital, Japan.

Reprints: Toshikazu Yusa, Department of Respiratory Surgery, Chiba Rosai Hospital, 2-16 Tatsumidai-higasi, Ichihara, Chiba 290-0003, Japan.

Received March 20, 2003; accepted June 10, 2003.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

line solution at 42-43 °C containing 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of CDDP for 60 minutes. The patient had no intraoperative or postoperative complications. For three years after the resection, recurrence was not observed and the patient was followed up as an outpatient. **Conclusion.** Intrathoracic perfusion chemohyperthermia could be considered as one type of useful adjuvant therapy after surgery to prevent recurrence of diffuse malignant pleural mesothelioma. (*JJLC*. 2003;43:357-361)

KEY WORDS Diffuse malignant pleural mesothelioma, Intrathoracic perfusion chemohyperthermia, Pleuropneumonectomy

はじめに

びまん性悪性胸膜中皮腫に対する標準的治療法はいまだ確立されておらず、種々の治療法が試みられている。われわれは、本疾患に対して胸膜肺摘除術を行い、局所再発の予防を目的として胸腔内灌流による温熱化学療法を行った症例を経験した。この治療法は、本疾患に対する治療法の一つとして考慮されてもよいものと考え、ここに症例を提示する。

症例

症例：62歳，男性。

現病歴：平成11年2月，感冒様症状を訴え近医を受診し，胸部X線写真にて左側胸水の貯留を指摘された。自覚症状は特になく経過観察されていたが，胸水の増加を認めため同年10月，当院を紹介され入院した。

既往歴：59歳より高血圧症と糖尿病の治療を受けている。

家族歴：特記すべきことなし。

職業歴：60歳まで一般事務職。明らかなアスベスト曝露歴はない。

喫煙歴：20歳から40歳まで45本/日。

入院時現症：身長171.4cm，体重62.7kg。胸部理学所見では左側呼吸音の軽度減弱を認めたが，他に異常所見を認めなかった。表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見：胸部X線写真(Figure 1)および胸部CT所見では，左側胸水の貯留を認めた。胸膜の肥厚や腫瘍はみられず，肺野に異常所見を認めなかった。血液検査所見では，白血球数 $9,900/\mu\text{l}$ ，CRP 4.4 mg/dl と炎症反応を認めた。血清中の各種腫瘍マーカー(CEA，CA19-9，NSE，SCC，TPA)に異常値を認めなかった。

入院後経過：左側胸腔穿刺にて淡黄色，清の胸水を採取した。胸水細胞診でClass IV，悪性胸膜中皮腫疑いとの診断であった。また，胸水中ヒアルロン酸が $455,000\text{ ng/ml}$ と高値を示した。

同年12月9日，診断確定のために胸腔鏡下胸膜生検術を施行した。胸腔鏡所見では，壁側および臓側胸膜に播種状の結節性病変を認めた(Figure 2)。その生検標本の病理組織学的検査で悪性胸膜中皮腫，二相型と診断した。



Figure 1. Chest X-ray film on admission showing the left pleural effusion.

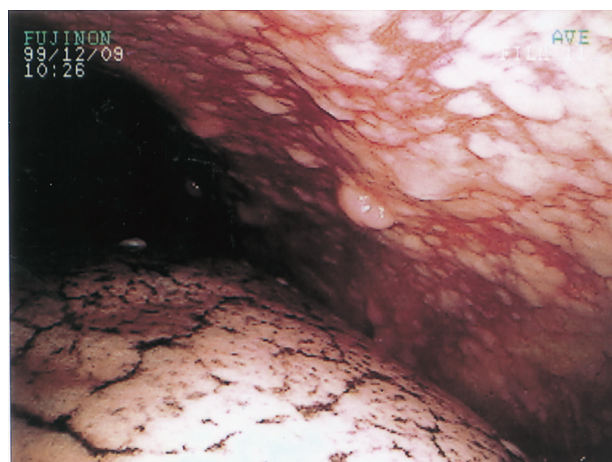


Figure 2. Thoracoscopic findings of the left pleural cavity showing the disseminated nodules.

手術所見および術後経過：平成12年1月17日，左胸膜肺摘除兼縦隔リンパ節郭清術および横隔膜合併切除術

を施行した。切除標本の病理組織学的検査では、びまん性悪性胸膜中皮腫、二相型と診断した。壁側胸膜はびまん性に腫瘍で占められ、一部には腫瘍細胞が胸膜下脂肪組織内に増殖し、胸壁との切除断端のきわめて近傍にまで浸潤している所見を認めた (Figure 3)。また、腫瘍は横隔膜筋層に浸潤していた。郭清したリンパ節に転移は認めなかった。以上より、IMIG 病期分類¹ では T2N0M0, Stage II と診断した。術後第 20 病日よりうっ血性心不全を発症し、心エコー検査等で大動脈弁および僧帽弁閉鎖不全を認めた。利尿剤、強心剤等の投与により心不全は軽快し、3 月 9 日に一時退院した。

胸腔内灌流温熱化学療法：自宅療養の後、同年 6 月 14

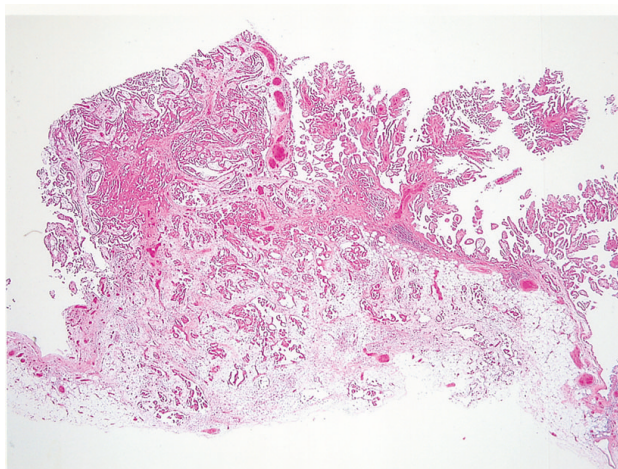


Figure 3. Microscopic findings of the resected specimen. The tumor cells occupied the parietal pleura, and invaded the subpleural fat tissue. (H.E. stain $\times 20$)

日に再入院した。同 22 日、胸腔内灌流による温熱化学療法を行った。本治療はすでに報告した方法² に準じて行った。すなわち、全身麻酔下に右側臥位とし、まず胸腔鏡下に胸腔内のフィブリン塊を除去し、胸壁の生検を行った。次に胸腔内に送水用および排水用のチューブを留置し、生理的食塩水で胸腔内を灌流した (Figure 4)。灌流速度は 1.5~2.0 l/min とし、灌流液温は 37 から徐々に加温して 42 となった時点で灌流液に CDDP を 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度となるように添加した。そして、灌流液温 (排水液温) を 42~43 に保ち、胸腔内を 60 分間灌流した。体温は肺動脈 (スワン ガンツカテーテルを留置)、食道、直腸にて経時的にモニターし、体表冷却法により体温の上昇を防いだ。灌流中の各部位の温度は、35.4 から 36.3 の間で推移した。灌流終了後、シリコンドレーン 1 本を胸腔内に留置した。術中および術後は特に合併症なく経過し、術後第 4 病日に胸腔ドレーンを抜去、第 8 病日に退院した。胸壁の生検標本の病理組織学的検査では、腫瘍細胞は認めなかった。切除術後 3 年現在、再発を認めず、外来にて経過観察中である。

考 察

びまん性悪性胸膜中皮腫はきわめて予後不良の疾患であり、胸膜肺摘除術をはじめとする外科療法や放射線療法、種々の全身および局所化学療法が試みられている。しかし、いまだ標準的な治療法が確立されているとはいえない。本症はアスベスト曝露がその原因の一つとして注目されている。日本ではアスベスト消費量の推移から、今後本症が著増するものと予測されており、³ 早期に有効な治療法の確立が望まれる。

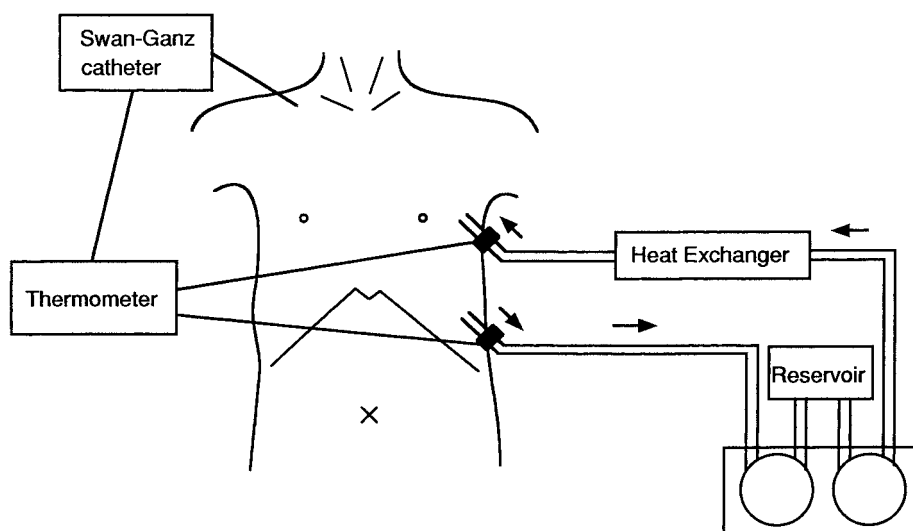


Figure 4. The schema of intrathoracic perfusion chemohyperthermia.

Takagi ら⁴ は、本邦において過去 10 年間(1987~1996 年)に行われた本症に対する外科的治療例の全国アンケート調査を行い、189 例の手術例について報告している。この調査結果によると、胸膜肺摘除術の行われた 108 例の手術成績は、2 年および 5 年生存率がそれぞれ 29.7% および 9.1% と不良であった。また、胸膜肺摘除術によって完全切除された上皮型びまん性胸膜中皮腫例の 43% に局所再発がみられたと報告されている。このことから、本症ではたとえ完全切除がなされても局所再発の可能性が高く、それを防止するための有効なアジュバント療法の必要性が痛感される。

本症の治療法としては、切除可能例には積極的に胸膜肺摘除術を行い、加えて化学療法や放射線療法などのアジュバント療法が行われている。しかし、満足すべき成績が得られているとはいえないのが現状であり、化学療法や放射線療法の他に、温熱療法、光線力学的療法、免疫療法(interleukin-2 など)、遺伝子治療などが試みられている⁵。

本症例では、切除標本の病理組織学的検査で、一部に腫瘍細胞が胸壁との切除断端の近傍にまで浸潤している所見が認められ、胸壁への腫瘍遺残の可能性も否定できず、局所再発のおそれが十分にあるものと考えた。われわれは、これまでに胸腺癌の胸膜播種や肺癌に伴う癌性胸膜炎の局所療法として、胸腔内灌流による温熱化学療法を行ってきた²。その経験から、本療法がびまん性悪性胸膜中皮腫に対する切除術後の局所再発防止という目的に適した治療法になるものと考え、本療法を試みた。

温熱の抗腫瘍効果は古くから知られ、種々の全身および局所温熱療法が試みられてきた。内腔臓器に対する温熱水灌流による治療は、1974 年に Hall ら⁶ により最初に報告された。彼らは 35 例の膀胱癌に対して温熱水の膀胱内灌流を行い 23 例に 50% 以上の腫瘍の退縮(完全退縮 4 例を含む)がみられたと報告している。

胸腔内の悪性腫瘍に対する温水灌流法の臨床例は、1987 年に稲岡ら⁷ が最初に報告した。稲岡ら⁸ は、これより先に雑種成犬を用いた胸腔内温水灌流の安全性に関する実験を行い報告している。その後、Matsuzaki ら⁹ は、悪性胸水例や肺癌の胸膜播種例に対して、CDDP を添加した灌流液による温熱化学療法(胸腔内を 43℃ で 2 時間灌流)を行い、以下のようにその治療成績を報告している。悪性胸水例では、予後の改善は得られなかったものの、全例で胸水の再貯留を認めなかった。また、肺癌の胸膜播種例では、原発巣切除後に本療法を施行した例(12 例)の中間生存期間は 20 ヶ月であったのに対し、切除後に本療法を行わなかった例(7 例)のそれは 6 ヶ月と、本療法を行った例がより良好な予後を示した。また、本療法に起因する重篤な合併症は認めなかった。これらの結

果から、彼らは本療法が安全で有用な治療法になりうることを報告している。悪性胸膜中皮腫に対する本療法については、1993 年に Carry ら¹⁰ による報告がみられる。彼らは、胸膜切除術後に mitomycin C を添加した灌流液で 42.6℃ (最高温)、60 分間の灌流を行った 3 症例を報告している。われわれは、これらの報告に述べられた方法を参考にして、灌流液温、灌流時間を設定した。また、温熱と抗がん剤との併用によって抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが報告されており¹¹、われわれは、灌流液に添加する抗がん剤として、悪性胸膜中皮腫に対して抗腫瘍効果があること、温熱との併用により抗腫瘍効果が増強することが知られていることから CDDP を選択した。本症例では、術中および術後に合併症を認めず、安全に施行できた。

びまん性悪性胸膜中皮腫に対する胸腔内灌流温熱化学療法の有効性については、今後の検討に待たなければならないが、Woo ら¹² は中皮腫の生検材料を用いた in vitro の実験で、中皮腫細胞は熱感受性が高いことを報告しており、本症に対する温熱療法の効果が期待される。

胸腔内灌流温熱化学療法は、びまん性悪性胸膜中皮腫切除術後の局所再発防止を目的とした治療法として、安全で、有効性が期待され、本症に対する治療法の一つとして症例を重ねて検討する価値があるものとする。

謝辞：本症例の病理学的検索については、千葉大学医学部大学院医学研究院基礎病理学教室、大和田英美教授ならびに廣島健三助教授のご指導を頂きました。ここに深謝致します。

本論文の要旨は第 43 回日本肺癌学会総会(2002 年、福岡市)で発表した。

REFERENCES

1. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995; 108:1122-1128.
2. Iyoda A, Yusa T, Hiroshima K, et al. Surgical resection combined with intrathoracic hyperthermic perfusion for thymic carcinoma with an intrathoracic disseminated lesion: a case report. *Anticancer Res*. 1999;19:699-702.
3. Morinaga K, Kishimoto T, Sakatani M, et al. Asbestos-related lung cancer and mesothelioma in Japan. *Ind Health*. 2001;39:65-74.
4. Takagi K, Tsuchiya R, Watanabe Y. Surgical approach to pleural diffuse mesothelioma in Japan. *Lung Cancer*. 2001;31:57-65.
5. Ho L, Sugarbaker DJ, Skarin AT. Malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Res*. 2001;105:327-373.
6. Hall RR, Schade ROK, Swinney J. Effects of hyperthermia on bladder cancer. *Br Med J*. 1974;2:593-594.

- 7 . 稲岡正己, 草島勝之, 岩田美佐男, 他 . 癌性胸膜炎に対する新しい治療法“胸腔内温水灌流法”を併用した肺悪性腫瘍 2 切除例の検討 . 日胸外会誌 . 1987;35:405-410.
- 8 . 稲岡正己, 高田憲一, 草島勝之, 他 . 実験的胸腔内温水灌流の全身および局所に及ぼす影響 癌性胸膜炎に対する加温療法の基礎実験として . 外科治療 . 1982;47:496.
- 9 . Matsuzaki Y, Shibata K, Yoshioka M, et al. Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59:127-131.
- 10 . Carry PY, Brachet A, Gilly FN, et al. A new device for the treatment of pleural malignancies: intrapleural chemohyperthermia preliminary report. *Oncology*. 1993;50:348-352.
- 11 . Marmor JB. Interactions of hyperthermia and chemotherapy in animals. *Cancer Res*. 1979;39:2269-2276.
- 12 . Woo SY, Rice GC, Kapp DS, et al. A predictive assay for human tumor cellular response to hyperthermia using dansyl lysine staining and flow cytometry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14:361-365.