

Desmoplastic Malignant Pleural Mesothelioma に対し術前化学療法後， 胸膜肺全摘術を施行した 1 例

清水克彦¹・平田信太郎²・宮崎 満²・
河野修興²・武島幸男³・井内康輝³

要旨 背景 . Desmoplastic malignant pleural mesothelioma (DMM) は胸膜中皮腫の中でも極めて稀な組織型である。今回我々は術前化学療法後，胸膜肺全摘術を施行した DMM の 1 例を経験したので報告する。**症例** . 69 歳，男性。胸部レントゲン写真で異常を指摘され精査目的にて入院。胸水検査，胸部 CT 検査にて中皮腫を疑われた。胸腔鏡下生検にて DMM と診断し，臨床病期は IMIG-TNM 分類で T1bN0M0 Stage Ib であった。まず術前化学療法 (Cisplatin + Gemcitabine) を 2 コース行い，効果は SD と判定した。肺動脈閉塞試験を含む心肺機能は問題なく，左胸膜肺全摘術を施行した。**結論** . DMM の治療に関しては，特に本邦において症例数が少なく，化学療法・放射線療法・手術療法とも一定の見解はない。今回我々は術前化学療法および手術を施行した 1 例を報告した。(肺癌 . 2005;45:851-856)

索引用語 悪性胸膜中皮腫，線維形成性悪性胸膜中皮腫，胸膜肺全摘，術前化学療法

A Case of Desmoplastic Malignant Pleural Mesothelioma Treated With Induction Chemotherapy and Subsequent Extrapleural Pneumonectomy

*Katsuhiko Shimizu¹; Shintaro Hirata²; Mitsuru Miyazaki²;
Nobuoki Kohno²; Yukio Takeshima³; Kouki Inai³*

ABSTRACT Background. Desmoplastic malignant pleural mesothelioma (DMM) is a subtype of malignant pleural mesothelioma, and very rare, especially in Japan. **Case.** A 69-year-old man was referred to our hospital to investigate an abnormal shadow on chest X-ray. On admission, his chest radiograph showed pleural effusion on the left side and chest computed tomography showed irregular pleural thickening. A thoracoscopic examination was performed, and histological findings led to a diagnosis of DMM. The patient was treated with induction chemotherapy combining cisplatin and gemcitabine, followed by extrapleural pneumonectomy. The effect of chemotherapy was evaluated a stable disease. **Conclusion.** There is no standard therapy for DMM. In this case, the extrapleural pneumonectomy was safely performed after induction chemotherapy (JLCC. 2005;45:851-856)

KEY WORDS Malignant pleural mesothelioma, Desmoplastic malignant pleural mesothelioma, Extrapleural pneumonectomy, Induction chemotherapy

広島大学 ¹原爆放射線医科学研究所腫瘍外科，²病態制御医科学講座分子内科学，³病態情報医科学講座病理学。

別刷請求先：清水克彦，〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3，広島大学病院総合研究棟 5F。

Department of ¹Surgical Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, ²Molecular and Internal Medicine, ³Pa-

thology Postgraduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Japan.

Reprints: Katsuhiko Shimizu, Hiroshima University, Kasumi 1-2-3, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan.

Received June 16, 2005; accepted September 22, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

Desmoplastic malignant pleural mesothelioma (DMM) は胸膜中皮腫の中でも稀な組織型であり、腫瘍内の線維性組織が非常に多く、良性の炎症性の変化と鑑別を要するという特徴がある！

今回我々は血胸にて発症し、胸腔鏡下生検にて確定診断を行い、術前化学療法後、胸膜肺全摘術を施行したDMMの1例を経験したので報告する。

症例

患者：69歳，男性。

主訴：左胸部ひきつれ感

既往歴：特記事項なし。喫煙指数750。

職業歴：自営業。問診上明らかな粉塵吸入歴，アスベスト曝露歴なし。

現病歴：2004年1月初旬より主訴を自覚した。同年7月近医での胸部レントゲン写真にて左胸部の異常を指摘され，精査を勧められた。同月当院呼吸器内科を紹介受診し，8月精査加療目的に入院した。

入院時現症：身長159cm，体重57kg，血圧150/80，脈拍87/分(整)，呼吸回数18回/分，体温36.0。表在リンパ節触知せず。胸部聴診上，左肺の呼吸音が減弱していた。

入院時検査 (Table 1)：血液生化学検査は軽度腎機能

低下を認める他は異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーは正常範囲内であった。胸水は血性であり，培養検査では一般菌，抗酸菌ともいずれも陰性であり，細胞診にて悪性細胞を認めなかった。胸水の生化学的検査では，LDH 215 IU/l，TP 3.3 g/dl，Alb 1.9 g/dl と滲出性であり，ヒアルロン酸は10695 ng/mlであった。

入院時画像所見：胸部レントゲン写真 (Figure 1) では，cost-phrenic angle は左側にて dull であり，同部位を中心に腫瘤状の胸膜外病変を認めた。胸部CT (Figure 2A) では左肺肺尖から肺底部までびまん性に，特に外側に優位な胸膜肥厚がみられ，被包下胸水を伴っていた。明らかな腫瘤陰影は認めず，有意なリンパ節腫脹も認めなかった。

入院後経過：CT画像および胸水検査にて胸膜中皮腫を疑った。確定診断の目的で当科にて2004年9月，胸腔鏡下生検を施行した。肺と胸壁は高度に癒着しており，肥厚した壁側胸膜および臓側胸膜を含む肺実質を一部切除した。病理組織学検査にてDMMと診断された。全身CT，67Gaシンチグラムを行い臨床病期はIMIG-TNM分類²でT1bN0M0 Stage Ibと診断した。

肺機能は肺血流，換気シンチグラフィにて左肺全摘の場合でも約70%の肺機能が残存するとの結果であった。一側肺動脈閉塞試験においても肺血管抵抗は閉塞前138 dyne.sec/cm⁵，閉塞後181 dyne.sec/cm⁵ (正常値250 dyne.sec/cm⁵以下)，閉塞試験開始後20分の肺動脈

Table 1. Laboratory Finding on the First Admission

Hematology		Serology	
WBC	6760/ μ l	CRP	< 0.4 mg/dl
RBC	424 \times 10 ⁴ / μ l	KL-6	186 U/ml
Hb	14.1 g/dl	Tumor markers	
Ht	41.8%	CEA	2.1 ng/ml
Plt	19.5 \times 10 ⁴ /mm	CYFRA21-1	1.5 ng/ml
Biochemistry		Pleural effusion	
T-Bil	0.8 IU/l	150ml, bloody	
AST	18 IU/l	LDH	215 IU/l
ALT	13 IU/l	TP	3.3 g/dl
LDH	189 IU/l	Alb	1.9 g/dl
ALP	178 IU/l	Cytology: Class	
γ -GTP	50 U/l	Tuberculosis	
TP	6.9 g/dl	Smear (-)	
Alb	4.0 g/dl	Culture (-)	
BUN	16 mg/dl	PCR (-)	
Cre	0.85 mg/dl	Hyaluronic acid	10695 ng/ml
Na	137 mEq/l		
K	3.8 mEq/l		
Cl	103 mEq/l		
24hr Ccr	50 ml/min		



Figure 1. Chest radiograph on the first admission.

圧は 18/8/12 mmHg, CO/CI は 3.53 l/min, 2.18 l/min/m² であり左肺全摘術は可能であると判断した。

治療方針として, 患者に十分に Informed consent を行い, 術前化学療法後, 手術を施行することとした. 化学療法は Cisplatin および Gemcitabine の 2 剤を併用することとし, Ccr が 55 ml/min と軽度の腎障害を認めたため Cisplatin 投与量は 75% に減量し 60 mg/m² を Day 1 に投与した. Gemcitabine は通常量の 1000 mg/m² を Day 1, 8, 15 に投与した. 副作用は Grade 4 の好中球減少および血小板減少を認めた. 2 コース投与後の効果は CT 画像 (Figure 2B) において RECIST により判定すると SD であった.

手術所見: 2005 年 1 月左胸膜肺全摘術を施行した. 皮膚切開線は後側方から前方に向かい, さらに逆 S 字状に左季肋下に延長した (Figure 3). 第 5 肋骨を切除して壁側胸膜を剝離した後, 肋軟骨を前方で切離し横隔膜面および左 cost-phrenic angle の視野を展開し横隔膜を腹膜のみ残すように切除した. 肺静脈は心嚢外で, 肺動脈は心嚢内で処理し, 最後に左主気管支を切離した. 縦隔リ

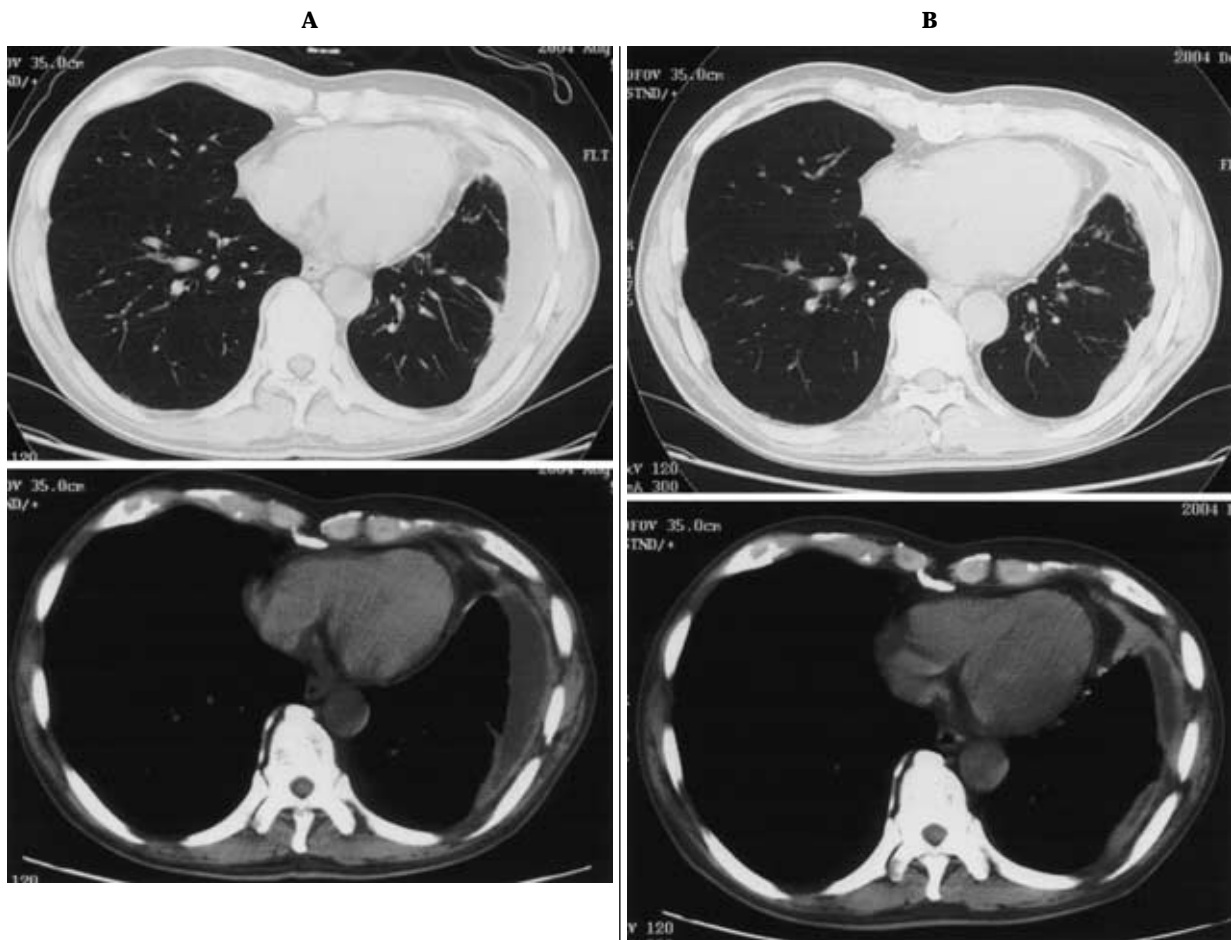


Figure 2. A. Chest CT on the first admission. B. Chest CT after induction chemotherapy.

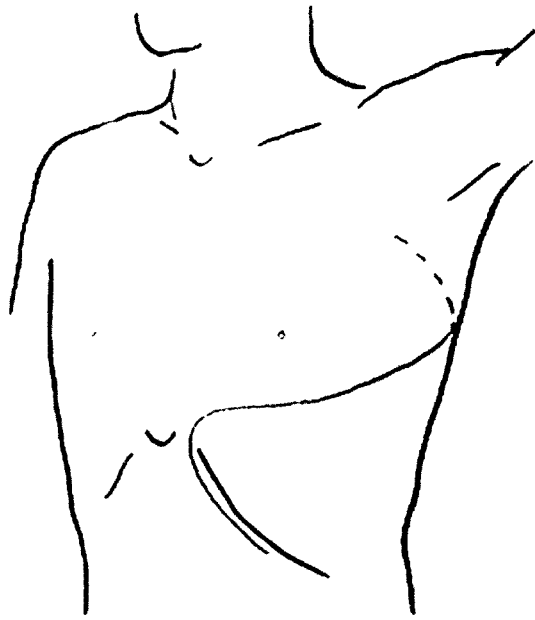


Figure 3. Skin incision for the posterolateral sub-costal approach.

ンパ節は肺癌取扱い規約での4, 5, 6, 7, 8, 9番をサンプリングしたが転移は認めなかった。横隔膜はゴアテックスシートにて再建した。手術時間は6時間10分、出血量は1850 mlであり、濃厚赤血球(MAP)8単位を投与した。

術後経過：術翌日抜管し、術後2日目に胸腔ドレーンを抜去した。当初は労作時の呼吸困難感を認めていたが次第に改善した。その他、胸水過多による縦隔偏位や気管支瘻などの合併症もなく、約1ヵ月後に退院した。

病理組織学的所見：肉眼的に臓側および壁側胸膜に沿ってびまん性に増殖する腫瘍組織を認めた(Figure 4)。腫瘍組織は軽度の異型性を伴う紡錘形細胞が、著明な線維性間質の形成を伴いつつ錯綜配列を示す像よりなっていた(Figure 5A)。また、胸腔側では細胞密度が低く膠原線維の増生が強く、逆に肺実質側では細胞密度が高く炎症性変化の根拠とされる“zonation”とは逆の分布になっていた(Figure 5B)。腫瘍細胞はcytokeratin(CAM 5.2)に強陽性(Figure 5C)、calretininに一部陽性(Figure 5D)を示し、desminは陰性であった(Figure 5E)。以上の所見より、malignant mesothelioma, desmoplastic typeとして矛盾しない組織像であった。また、一部にアスベスト小体を認めた(Figure 5F)。病理病期はIMIG-TNM分類でT1bN0M0 Stage Ibであった。

考 察

悪性胸膜中皮腫は一般的にその組織型から上皮型、肉



Figure 4. Macroscopic finding of the fixed resected specimen showing diffuse pleural thickening.

腫型、混合型の3種類に分類されるが、1980年にKannersteinらは¹悪性胸膜中皮腫のうち腫瘍内の線維成分が非常に多く、炎症性変化と鑑別が困難なものを区別してDMMの概念を提唱した。DMMは他の悪性胸膜中皮腫と比較して遠隔転移をきたすことが多く悪性度が高いといわれている。悪性胸膜中皮腫に占める割合は5~10%程度といわれるが、本邦での報告例は極めて少ない³⁻⁶。DMMの診断は反応性の胸膜肥厚や、リウマチ疾患に伴う胸膜変化、線維性胸膜炎などとの鑑別が問題となる。Manganoら⁷はstoriform patternまたはpattern less patternに加えて、1)胸壁や肺への浸潤、2)壊死巣の存在、3)肉腫様変化、4)遠隔転移のうち1項目以上該当することによりDMMと診断できるとし、またWilsonら⁸は組織学的特徴としてコラーゲン壊死、storiform pattern、細胞成分に乏しいコラーゲン、核異型のある腫瘍細胞を認めることを診断基準としている。本症例ではstoriform patternに加え、核異型のある紡錘形細胞の増生、胸壁や肺への浸潤の所見からDMMと診断した。免疫染色にて腫瘍細胞は上皮系マーカーであるcytokeratinに強陽性、代表的な中皮マーカーであるcalretininに一部陽性を呈したが、筋原性マーカーであり正常あるいは反応性中皮で陽性、中皮腫で陰性になることが多いdesminには陰性であった。また、アスベスト小体を認めたことにより、本病変はアスベスト肺の初期病変と考えられた。

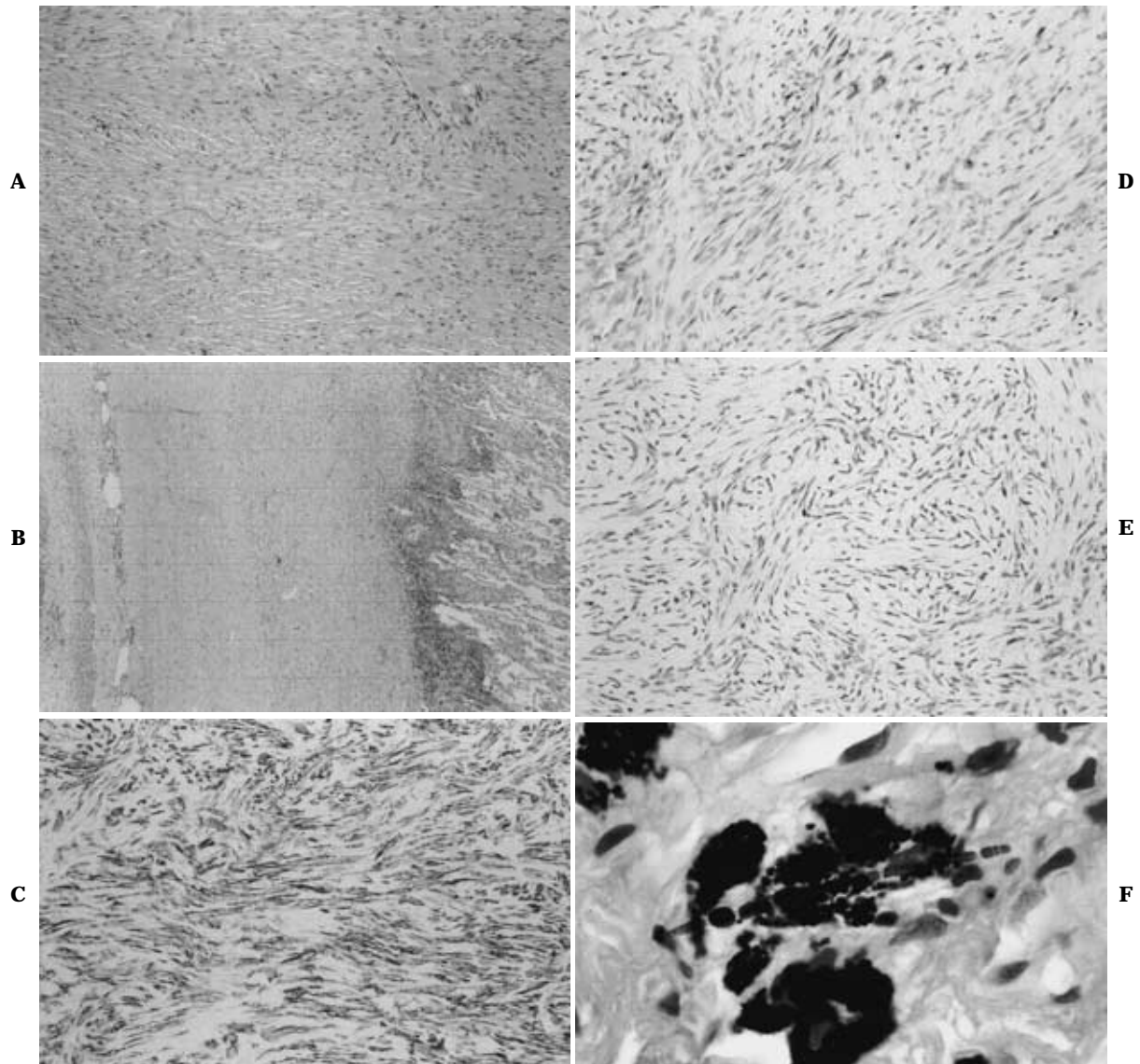


Figure 5. Microscopic findings of the resected specimen.

A. Spindle-shaped cells with atypia formed a storiform collagen pattern (HE stain $\times 100$). **B.** Tumor cells formed the reverse pattern of " zonetion " (HE stain $\times 40$). **C.** Cyokeratin immunostaining showing a strongly positive reaction. **D.** Calretinin immunostaining showing a mild positive reaction. **E.** Desmin immunostaining showing a negative reaction. **F.** Asbestos body in the resected lung.

アスベスト曝露は中皮腫の主要な発症危険因子とされ、本例の診断を補強する所見であった。本症例のように明らかなアスベスト曝露歴がなくとも、現在の日本ではアスベストが生活環境に存在していることが多いため注意が必要である。

悪性胸膜中皮腫に対する外科治療としては従来より胸膜切除術と胸膜肺全摘術が行われてきた。胸膜肺全摘術はその高い根治性を求めて治療の中心とされるが、その侵襲は大きく、また完全切除を行っても予後の改善が思ったより得られないとの報告があり、近年は化学療

法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が注目されている。Sugarbaker ら¹⁰ は胸膜肺全摘に化学療法、放射線療法を加えた 183 例についての検討で、上皮型でリンパ行性転移がなく完全切除が行われた症例では 2 年生存率 68%、5 年生存率 46% と良好であったと報告している。しかし肉腫型、混合型全体では 2 年生存率 16%、5 年生存率 0% と依然予後不良であった。また近年、CDDP と Gemcitabine を併用した化学療法の有効性が報告されてきている。Byrne ら¹¹ は Cisplatin および Gemcitabine を併用し、第 2 相試験にて奏効率 47.6% と報告してい

る。また Walter ら¹² は術前化学療法として Cisplatin および Gemcitabine を併用し、奏効率は 32% であり手術も安全に行いえたとの報告を行っている。

DMM は症例が少なく、化学療法・放射線療法・手術療法に関して一定の見解はない。今回我々は患者に十分に説明を行った上で、Walter らに準じて術前化学療法および手術を施行した。手術にてリンパ節転移がなかったこと、肉眼的・病理学的に腫瘍の遺残を認めなかったこと、および DMM は遠隔再発が多いことを考慮して術後の放射線治療は施行しなかった。また術後化学療法は当初施行する予定であったが術前 Grade 4 の副作用を認め、患者の承諾が得られなかったため施行しなかった。今後は症例を重ね、至適治療法を確立することが必要であると考える。

結 語

今回我々は術前化学療法および手術を施行した稀な DMM の 1 例を経験した。

REFERENCES

1. Kannerstein M, Churg J. Desmoplastic Diffuse Malignant Mesothelioma. In: Fenoglio CM, Wolff M, eds. *Progress in Surgical Pathology*. New York: Masson Publishing Inc. 1980:19-29.
2. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer*. 1996;14:1-12.
3. 富永正樹, 田中将英, 福岡麻美, 他. 背部痛を初発症状とした Desmoplastic Malignant Pleural Mesothelioma の 1 例. *日呼吸会誌*. 2001;39:347-350.
4. 中村 仁, 北田 修, 宮田 茂, 他. CYFRA21-1 の上昇を認めた Desmoplastic Malignant Mesothelioma の 1 例. *日呼吸会誌*. 2002;40:337-340.
5. 中込隆之, 北田 修, 中村 仁, 他. Desmoplastic Malignant Mesothelioma の 1 剖検例. *日呼吸会誌*. 2002;40:697-702.
6. 西 英行, 間野正之. 肺炎, 膿胸と鑑別を要した Desmoplastic Malignant Mesothelioma の 1 例. *日呼外会誌*. 2003;17:672-675.
7. Mangano MD, William E, Philip T, et al. The Diagnosis of Desmoplastic Malignant Mesothelioma and Its Distinction From Fibrous Pleurisy. *Am J Clin Pathol*. 1998;110:191-199.
8. Wilson GE, Hasleton PS, Chatterjee AK. Desmoplastic malignant mesothelioma: a review of 17 cases. *J Clin Pathol*. 1992;45:295-298.
9. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;102:1-9.
10. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 1999;117:54-65.
11. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1999;17:25-30.
12. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2004;22:3451-3457.