

局所温熱化学療法及び全身化学療法を行い長期生存し得た 心膜原発悪性中皮腫の1例

小澤雄一¹・須田隆文¹・長谷川浩嗣²・
野木村宏²・永山雅晴²・千田金吾¹

要旨——**背景**. 心膜原発悪性中皮腫は全悪性中皮腫の0.7~2.0%と稀だが極めて予後不良の疾患とされる. 今回, 局所温熱化学療法及び全身化学療法を行い, 2年以上無症状で生存した症例を経験したので報告する. **症例**. 72歳女性. 夜間就寝時の呼吸困難を主訴に来院した. 胸部造影CTにて心基部に約10cmの腫瘍が多量の心嚢液及び両側胸水とともに認められた. 縦隔鏡による傍大動脈部リンパ節生検にて二相型悪性中皮腫と診断され, 胸膜病変を認めないことより心膜原発と考えられた. 心嚢液に対してはマイトマイシンによる心膜癒着術を行い, 胸水に対してはシスプラチン(CDDP)を用いた温熱化学療法及びタルクによる胸膜癒着術を行った. また, その後ビノレルビン(VNR)の単剤投与(20mg/m², 3週ごと)を行い, 初診から約26ヶ月間無症状にて経過している. **結論**. 心膜原発悪性中皮腫においても積極的に局所療法及び全身化学療法を行うことで2年以上の長期間生存する症例がある. 今後その適応や手段について一層の検討が必要であり, 症例の集積が望まれる. (肺癌. 2007;47:137-142)

索引用語——心膜原発悪性中皮腫, 悪性中皮腫, 温熱化学療法, ビノレルビン

A Case of Primary Pericardial Mesothelioma Surviving for a Long-period After Local Hyperthermochemotherapy and Systemic Chemotherapy

Yuichi Ozawa¹; Takafumi Suda¹; Hirotosugu Hasegawa²;
Hiroshi Nogimura²; Masaharu Nagayama²; Kingo Chida¹

ABSTRACT——**Background**. Primary pericardial mesothelioma is a rare disease occurring in 0.7-2.0% among all mesothelioma and has a very poor prognosis. We report a case of primary pericardial mesothelioma who could survive for more than 26 months after local hyperthermochemotherapy and systemic chemotherapy with vinorelbine (VNR).

Case. A 72-year-old woman was admitted to our hospital with orthopnea. Her chest X-ray and CT showed a large mass at the base of the heart with enlarged mediastinal lymph nodes and massive pericardial and bilateral pleural effusion. Mediastinal lymph node biopsy by mediastinoscopy confirmed the diagnosis of biphasic malignant mesothelioma. She underwent pericardial instillation of mitomycin as a sclerosing agent after pericardial drainage, and subsequently hyperthermochemotherapy with cisplatin and pleurodesis with talc. After those treatment, we administered VNR (20 mg/m², 3wq). She has been alive for more than 26 months since her first visit without any remarkable complaints.

Conclusion. We consider this as a valuable case of primary pericardial mesothelioma in which combination of local hy-

¹浜松医科大学呼吸器内科; ²榛原総合病院呼吸器科.

別刷請求先: 小澤雄一, 浜松医科大学呼吸器内科, 〒431-3192 静岡県浜松市半田山1丁目20番1号(e-mail: ozawa-u1@hama-med.ac.jp).

¹Department of Respiratory Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Haibara General Hospital, Japan.

Reprints: Yuichi Ozawa, Department of Respiratory Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Hamamatsu-shi, Shizuoka 431-3192, Japan (e-mail: ozawa-u1@hama-med.ac.jp).

Received October 10, 2006; accepted February 13, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

perthermochemotherapy and systemic chemotherapy with VNR was effective. (*JJLC*. 2007;47:137-142)

KEY WORDS — Primary pericardial mesothelioma, Malignant mesothelioma, Hyperthermochemotherapy, Vinorelbine

はじめに

悪性中皮腫は胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜などの漿膜中皮細胞から発生する悪性疾患である¹が、その中でも心膜に原発したものは悪性中皮腫全体のわずか0.7～2.0%^{2,3}と稀である。さらに、胸膜原発に比べて生前診断が難しいうえに心タンポナーデや大血管狭窄など重篤な合併症を伴いやすく、死亡例報告における平均生存期間は6.6ヶ月と極めて予後が悪い。⁴ また、近年悪性中皮腫が増加する中で胸膜原発例における手術、抗癌剤、放射線療法については検討されてきているが、心膜原発症例についてはその頻度も稀であり、特に長期生存し得た症例の経過は今後の検討に重要であると考えられる。今回われわれは、シスプラチン(CDDP)による局所胸腔内温熱化学療法及びビノレルビン(VNR)を用いた全身化学療法を行い、26ヶ月以上無症状で経過した心膜原発悪性中皮腫と考えられる1例を経験したので報告する。

症例

症例：72歳、女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：特記事項なし。

職業歴：事務（アスベスト曝露歴なし）。

喫煙歴：なし。

現病歴：2002年11月中旬ごろから労作時の軽い息切れを感じ始めた。しばらく様子を見ていたが徐々に増悪し、就寝時に強い呼吸困難を自覚するようになったため、11月下旬に近医を受診した。この際、胸部単純X線にて心拡大と著明な左側胸水貯留が認められたため、同日当院へ紹介され入院となった。

入院時現症：身長158.6cm、体重46.1kg、体温37.0℃、脈拍80/分・整、血圧165/108mmHg・左右差なし、意識清明、浮腫は認めず、表在リンパ節は触知せず、胸部聴診では呼吸音は左側で減弱、明らかな呼吸副雑音は聴取せず。心音はLevin II°の収縮期雑音を聴取した。腹部では異常所見を認めず、神経学的な異常所見はなし。

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Serology (normal)		Pericardial effusion			
WBC	5800/μl	CRP	0.49 mg/dl	PH	7.4		
Neut	76.8%	Tumor markers (normal)		TP	4.3 g/dl		
EO	2.3%		CEA (< 5)	3.6 ng/ml	LDH	407 IU/l	
Ba	0.2%		CYFRA (< 3.5)	1.7 ng/ml	Glu	119 mg/dl	
Mon	6.2%		Pro-GRP (< 46.0)	13.5 pg/ml	CEA	1.7 ng/ml	
Lym	13.2%		HCG-β (< 0.7)	2.4 mIU/ml	Hyaluronan	1820 ug/ml	
RBC	452 × 10 ⁴ /μl		AFP (< 20)	3.7 ng/ml	Cytology	Class II	
Hb	13.2 g/dl	S-IL2-R (< 530)	829 IU/ml	Pleural effusion			
Ht	39.9%	Hyaluronan (< 0.05)	2.36 ug/ml		PH	7.5	
PLT	23.1 × 10 ⁴ /μl	Arterial blood gas analysis (room air)			TP	3.0 g/dl	
Biochemistry		PH	7.436		LDH	71 IU/l	
	TP	7.9 g/dl	PaCO ₂		36.6 torr	Glu	128 mg/dl
	Alb	4.6 g/dl	PaO ₂		58.2 torr	Hyaluronan	792 ug/ml
	BUN	10.4 mg/dl			Cytology	Class II	
	Cre	0.6 mg/dl					
	LDH	194 IU/l					
γGTP	117 IU/l						
GOT	27 IU/l						
GPT	25 IU/l						



Figure 1. Chest radiograph on admission showing left pleural effusion and cardiomegaly.

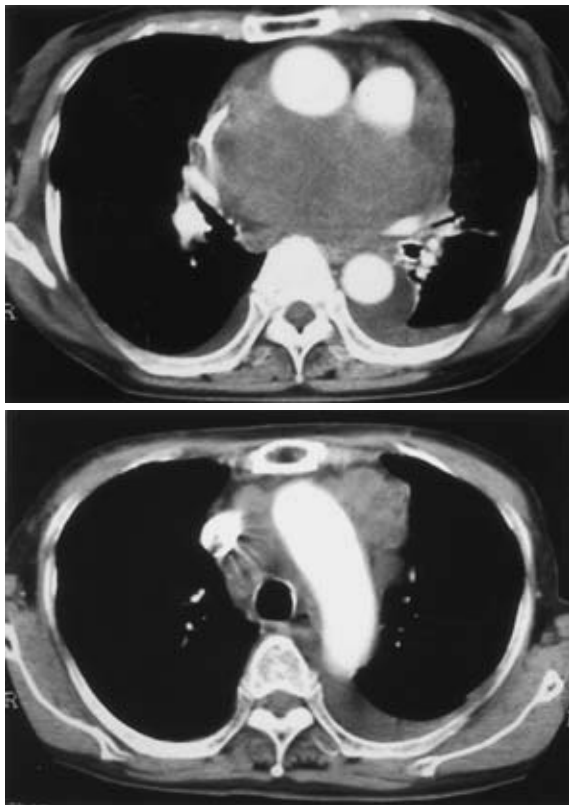


Figure 2. Enhanced chest CT scan on admission. (A) Heterogeneously enhanced large tumor on the base of the heart. (B) Some mediastinal lymph nodes had enlarged.



Figure 3. On chest sagittal T2-weighted images, the large tumor showed a high signal intensity. It pressed the atrium and surrounding large vessels, however the vascular lumen still remained.

入院時検査所見 (Table 1)：血液一般生化学検査では、 γ GTP の軽度上昇を認める以外いずれも正常範囲。その他、可溶性 IL-2 レセプターが 829 IU/ml、血清ヒアルロン酸が 2360 ng/ml とそれぞれ上昇していた。動脈血液ガス分析では PaO₂ 58.2 torr、PaCO₂ 36.6 torr と I 型呼吸不全を認めた。

入院時胸部 X 線所見 (Figure 1)：縦隔肺門陰影の拡大及び左側胸水貯留と心拡大を認めた。

胸部造影 CT (Figure 2A, 2B)：心基部に内部が不均一で軽度造影される約 10×7×8 cm の腫瘍が認められた。また、縦隔リンパ節の腫大と心嚢液及び両側胸水貯留を認めた。心膜・胸膜の肥厚は明らかではなかった。

胸部 MRI (Figure 3)：矢状断の T2 強調画像で高輝度の腫瘍像が認められた。腫瘍は心房を圧排していたが肺動脈腔は保たれていた。

入院後経過：入院後心臓超音波検査を行ったところ全周性に多量の心嚢液貯留を認め、右房・右室の拡張期虚脱や左室容積の減少を疑う所見が認められたことから心拡張不全を疑った。エコーガイド下に約 310 ml の心嚢液を排出したところ、呼吸状態は速やかに改善した。心嚢液は血性で LDH、蛋白とも高値であり、ヒアルロン酸も著明に上昇していた。細胞診はやや異形成のある中皮細胞が混じていたものの class II との結果であった (Table 1)。その後 12 月上旬に、CT で著明な腫大が認められた傍大動脈リンパ節に対して縦隔鏡による生検を行った。

生検材料の病理所見では、紡錘形の異型細胞が束状に

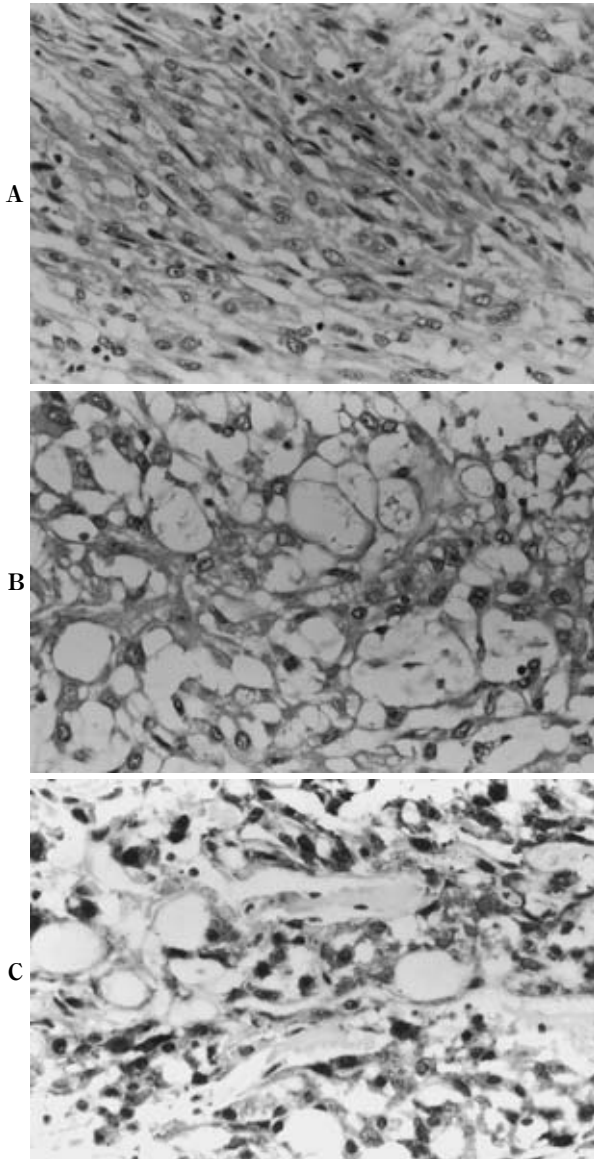


Figure 4. (A) (B) Pathological findings of the mediastinal lymph node showed spindle shaped atypical cells with fascicular proliferation and luminal formation (H.E. stain, $\times 100$). (C) Immunostaining for calretinin was positive.

増殖し、さらに星芒状の異型細胞が大小の管腔様構造を形成していた (Figure 4A, 4B). 免疫組織化学染色では pancytokeratin, vimentin に陽性, CEA には陰性であり、さらに alcian blue 陽性でヒアルロニダーゼによって消化される粘液が見られた。これらの結果及び組織形態から、二相型悪性中皮腫が最も疑われた。後日追加された免疫組織化学染色では、多くの腫瘍細胞が calretinin 陽性 (Figure 4C) で、HBME-1, thrombomodulin, mesothelin は一部の腫瘍細胞が陽性であり、悪性中皮腫との診断に矛盾しないものであった。

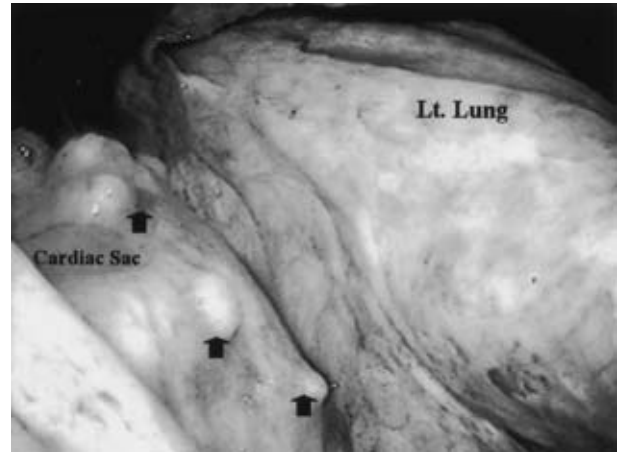


Figure 5. Thoracoscopy revealed multiple protruding lesions on the cardiac sac.



Figure 6. Enhanced CT scan in July of 2005 showed the slightly enlarged tumor of 11.7 cm in diameter and slightly increased pleural effusion on the right.

心嚢液は、留置したカテーテルから約 100 ml/日の排液が続いたため、12月下旬にマイトマイシン 4 mg を用いて心膜癒着術を行ったところ、翌日より排液は著明に減少した。その後1月上旬にカテーテルを抜去したが再貯留を認めなかった。

複数の縦隔リンパ節腫大があること、上行大動脈・肺動脈基部を巻き込んで腫瘍が存在することから手術適応はないと判断し、翌日よりカルボプラチン (CBDCA) (AUC 5.0; day 1) 及びゲムシタピン (GEM) (1000 mg/m²; day 1, 8) の投与を開始した。しかし1月下旬頃から左側胸水が急速に増加し、再び呼吸困難を訴えるようになったため2月上旬に左側胸腔より胸水を排出し、2月中旬に胸腔鏡下に CDDP 50 mg を用い 45°C、30 分灌流にて胸腔内温熱化学療法を行ったのち、タルク 2 g, ミノサイクリン 100 mg を散布して胸膜癒着を試みた。こ

の時の観察では、心嚢壁に局限して多発性の隆起性病変が確認され、胸膜病変は臓側・壁側とも軽微な変化のみであり、心膜原発病変との考えに合致するものであった (Figure 5)。

術後徐々に胸水の排出は減少し、術後3日目にタルク2gをドレナージカテーテルより追加投与した後は排液を認めなくなり、術後6日目にドレーンを抜去した。CBDCA及びGEMはPD (progressive disease)と判断し、術後7日目よりVNR単剤を20 mg/m² (25 mg/body), 3週ごと (day 1, 8)にて開始した。経過中にgrade 4の白血球減少が認められたため20%ずつ2回減量を行い、第3クール以降は12 mg/m² (15 mg/body)とし、外来にて継続投与した。腫瘍縮小効果は見られなかったが、腫瘍増大も明らかでないためほぼSD (stable disease)と判断して投与を継続した。合計26コース行ったところで、患者の強い希望により同量で隔週投与することとなり、その後2005年7月まで合計34回の投与を行った。2003年5月退院時のCTでは腫瘍長径10.7 cmであったが、2年2ヶ月経過した2005年7月のCTでは長径11.7 cmと増大率は約8.5%に留まり (Figure 6)、この間右側胸水のわずかな増加を認めるものの排液を必要とすることもなく無症状で経過している。

考 察

本症例は温熱化学療法及び全身化学療法を行い26ヶ月以上の間、軽度の腫瘍増大は認めるものの、ADL (activities of daily living)の低下なく経過している心膜原発悪性中皮腫と考えられる症例である。

まず心膜原発悪性中皮腫との診断についてであるが、心膜原発悪性中皮腫の基準としてAndersenとHansen⁵は1974年に①腫瘍が臓側、壁側心外膜に局限し、②転移があってもリンパ節のみであり、③他に原発性腫瘍が存在せず、④完全な剖検がなされている、の4項目を挙げている。本症例では、CT・MRIにて心基部に長径約10 cmに及ぶ巨大な腫瘍が見られたが、胸膜には明らかな肥厚・腫瘍像は認められなかった。また、縦隔リンパ節以外には明らかな転移巣は見られず、心膜以外に原発となりうる部位は存在しないと考えられた。生存中であり剖検はなされていないが、1970年代とは異なり近年ではCT・MRIなどの画像検査によって腫瘍の局在と進展はある程度判断可能であると考えられ、心膜原発と考えるのが妥当であると判断した。心膜原発悪性中皮腫は悪性中皮腫全体のわずか0.7~2.0%^{2,3}と非常に稀であり、大岩ら⁴によれば、本邦では1915年から1997年までに93例が報告されているに過ぎない。このうち56例については臨床的検討がなされており、死亡症例における平均生

存期間は6.6ヶ月で、手術による完治例はなく極めて予後が悪い疾患であるとされている。

次に本症例が長期生存し得た点について考えると、まず第一に心嚢内への化学療法、胸腔内への温熱化学療法及び胸膜癒着術により良好に局所制御をなし得たことが原因として考えられる。これまでの症例報告では胸水・心嚢水の制御ができずに死因となるものが多いことから、温熱化学療法やタルクを用いた癒着による積極的な局所対応が良い結果をもたらした可能性は高いと考えられる。温熱化学療法は、癌細胞と正常細胞の熱感受性の違いと加温による抗癌剤の殺癌作用増強効果を狙って行う治療法である。⁶悪性中皮腫における報告はわずかであり、^{7,8}十分な評価がなされているとは言い難いが、高濃度の抗癌剤を胸膜・心膜病巣に直接曝露できるため、1年間の観察期間において悪性胸水を92~100%で局所制御し得たとする報告もある。⁹しかし、これまでの報告でも積極的に局所制御を試みた報告は多いが、一時的に制御できて時間とともに再貯留や腫瘍増大による心圧排を来し、長期生存症例はほとんどない。

長期生存し得た第二の理由として、受診後2年2ヶ月で腫瘍長径の増加がわずか8.5%程度であったことが挙げられる。初診までの経過が不明であるため、もともと進行が遅い腫瘍であった可能性も否定できないが、これまでの報告¹⁰と比べても自験例における腫瘍の進展・増大は極めて緩徐であり、胸水の再貯留や対側胸水の増加も見られないなどといった経過を考えると、VNR投与により進展が抑制された可能性も考えられる。

本症例では、全身化学療法としてCBDCAとGEM併用を第1選択とし、VNRを第2選択として行った。悪性中皮腫における抗癌剤投与については胸膜原発例を中心に様々な検討が行われており、その中でもCDDP/GEM併用療法については3つの試験が行われ、それぞれ有効率48%、33%、16%と比較的良好な結果を残している。¹¹⁻¹³これに基づき、また、CDDPによる副作用と全身状態を考慮して、本症例では抗癌剤を決定した。悪性中皮腫におけるセカンドラインとしての抗癌剤治療の意義については、われわれが調べ得た範囲ではこれまで報告されていないが、VNRの抗腫瘍効果については単剤で胸膜悪性中皮腫において、30 mg/m²の毎週投与にて、64例中12例 (21%)で有効、36例 (63%)で病勢の安定が見られたとされており、これら報告を参考として使用した。^{13,14}

ただ、投与量については邦人における至適容量とされる20~25 mg/m²内で、年齢を考慮して最低である20 mg/m²から開始とし、さらにその後骨髄抑制のため約20%ずつ2度の減量を要したことから、最終的には12 mg/m² (15 mg/body)で投与を継続しており、これはこ

れまでの報告と比べて少ない投与量である。また、経過途中で本来の day 1, 8 投与 3 週ごとの投与スケジュールを離れ、隔週投与に移行して継続しており、これら 2 点は本症例における VNR 投与の意義を評価するうえで大きな問題となりうるであろう。今後より慎重な検討が必要であると思われる。

現時点においてまだ本邦では使用できないが、近年開発された葉酸拮抗性抗癌剤である pemetrexed と CDDP との併用療法が CDDP 単剤との比較で、胸膜悪性中皮腫を対象とした臨床試験としては初めて、生存期間を有意に延長することが phase III 試験にて証明されている。¹⁵ 生存期間中央値 (median survival time : MST) で CDDP 単剤が 9.3 ヶ月であるのに対し併用群では 12.1 ヶ月であり、奏効率及び増殖抑制期間 (time to progression : TTP) でも有意差が見られていた。今後胸膜悪性中皮腫に対する抗癌剤の第 1 選択となると思われ、本症例のような心膜原発例でも有効である可能性が十分考えられることから、近日中とされている本邦発売の早期実現が切望される。

本症例における治療の意義を評価することは難しい。しかし、本症例が温熱化学療法を含む心膜・胸膜癒着療法を中心とした積極的な局所制御と全身抗癌剤投与を行った結果、これまでの報告を凌ぐ長期間無症状で生存ができたことは、心膜原発悪性中皮腫において局所と全身化学療法を治療の選択肢として考慮し、また、その意義を検討していく契機としても貴重な症例であると考えられた。

謝辞：本症例の病理組織診断に関し御指導いただいた榛原総合病院病理部 西原弘治先生に深謝致します。

REFERENCES

1. 佐々木正道. 悪性中皮腫の病理. 病理と臨床. 1989;7:709-719.
2. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of

- 4710 published cases. *Br J Dis Chest*. 1983;77:321-343.
3. McDonald AD, McDonald JC. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer*. 1980;46:1650-1656.
4. 大岩 寛, 住居晃太郎, 今津通教, 他. 肺静脈の閉塞をきたした心膜悪性中皮腫の 1 症例 本邦 56 例の検討. 心臓. 2000;32:438-445.
5. Andersen JA, Hansen BF. Primary pericardial mesothelioma. *Dan Med Bull*. 1974;21:195-200.
6. 朝井克之, 鈴木一也. 癌性胸膜炎に対する胸腔内温熱化学療法. 医学のあゆみ 別冊呼吸器疾患 state of arts 2003—2005. 東京: 医歯薬出版; 2003:296-299.
7. Ratto GB, Civalleri D, Esposito M, et al. Pleural space perfusion with cisplatin in the multimodality treatment of malignant mesothelioma: a feasibility and pharmacokinetic study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:759-765.
8. de Bree E, van Ruth S, Baas P, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest*. 2002;121:480-487.
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. 堀之内尚志, 橋 裕紀, 恒 成博, 他. 2 年間生存し得た心膜原発の巨大悪性中皮腫の 1 例. 医療. 2000;54:414-418.
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. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer*. 2002;87:491-496.
13. Tomek S, Emri S, Krejcy K, et al. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: past results and recent developments. *Br J Cancer*. 2003;88:167-174.
14. Steele JP, Shamash J, Evans MT, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2000;18:3912-3917.
15. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644.