

CASE REPORT

化学療法主体で7年間生存している上皮型びまん性  
悪性胸膜中皮腫の1例

川真田修<sup>1</sup>

A Case of Epithelial-type Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma  
Who Survived with Chemotherapy for 7 Years

Osamu Kawamata<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Onomichi Municipal Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Diffuse malignant pleural mesothelioma (MPM) has a poor prognosis and there is no consensus on standard therapy. Furthermore, it is difficult to make a definitive diagnosis of MPM. In the present case, chemotherapy was performed after diagnosis by thoracoscopic biopsy. Six years after diagnosis extra-pleural pneumonectomy was performed. **Case.** A 54-year-old man had pleural effusion pointed out in a medical examination in early, 2001. MPM was diagnosed by pleural needle biopsy at another hospital. However, a diagnosis of MPM was not confirmed by another physician, and the patient was referred to our hospital in 2002. We performed thoracoscopic pleural biopsy in March, 2003, which resulted in a diagnosis of epithelial-type MPM (T1bN0M0 stage IB). We administered chemotherapy, after which we performed extra-pleural pneumonectomy. We confirmed recurrence by additional examination in the postoperative first year, but he is still alive at the time of writing. **Conclusion.** In order to obtain long-term survival by chemotherapy in such cases, careful consideration of the possibility of early-stage MPM is essential.

(JLCC. 2010;50:926-931)

**KEY WORDS** — Malignant pleural mesothelioma, Epithelial-type, Chemotherapy, Early-stage, Long-term survival

Reprints: Osamu Kawamata, Department of Surgery, Onomichi Municipal Hospital, 3-1170-177 Shintakayama, Onomichi-shi, Hiroshima 722-8503, Japan.

Received July 5, 2010; accepted October 13, 2010.

**要旨** — **背景.** びまん性悪性胸膜中皮腫は予後不良の疾患であり、標準的治療も定まっていない。しかし、びまん性悪性胸膜中皮腫は診断が難しい疾患であり、発見された時点で進行した症例が多いのも予後不良の原因と思われる。本症例は胸腔鏡による確定診断後抗癌剤治療を選択し、6年2か月経過後手術を施行した。**症例.** 50歳代、男性。アスベスト曝露歴：あり。2001年春、検診で胸水貯留を指摘され初診医を受診、胸膜針生検で悪性胸膜中皮腫と診断されたが、セカンドオピニオンで中皮

腫を否定され2002年秋に当科受診、2003年3月胸腔鏡下胸膜生検を施行し、上皮型悪性胸膜中皮腫(T1bN0M0 stage IB)と診断し化学療法を選択した。診断から6年2か月経過後胸膜肺全摘術を施行した。現在術後1年担癌生存中である。**結語.** 本症例のように化学療法で長期生存がえられることもあり、早期症例の治療法別の効果判定には注意が必要であると思われた。

**索引用語** — 悪性胸膜中皮腫, 上皮型, 化学療法, 早期, 長期生存

<sup>1</sup>尾道市立市民病院外科。  
別刷請求先：川真田修，尾道市立市民病院外科，〒722-8503

広島県尾道市新高山3丁目 1170-177。  
受付日：2010年7月5日，採択日：2010年10月13日。

## はじめに

びまん性悪性胸膜中皮腫は予後不良の疾患であり、標準的治療も定まっていない。しかし、びまん性悪性胸膜中皮腫は診断が難しい疾患であり、発見された時点で進行した症例が多いのも予後不良の原因と思われる。胸腔鏡が普及してきたことにより早期診断が行われるようになると、早期症例が増加し予後が改善されるかもしれない。本症例は胸腔鏡による確定診断後抗癌剤治療を選択し、6年2か月経過後手術療法も加えることにより7年間生存中であり、悪性胸膜中皮腫の経過を考えるうえで参考になる症例と考えられるため報告する。

## 症 例

症例：50歳代，男性。

主訴：胸水精査。

アスベスト曝露歴：あり。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2001年春，検診で胸水貯留を指摘され初診医を受診，胸膜針生検で悪性胸膜中皮腫と診断されシスプラチン（以下CDDP）胸腔内注入を施行された。その後セカンドオピニオン病院で胸膜中皮腫が否定され，2002年秋，当科紹介となった。通院中再度胸水貯留を認め，2003年3月胸腔鏡下胸膜生検を施行し，びまん性悪性胸膜中皮腫上皮型（T1bN0M0 stage IB）と診断され治療目的で当科入院となった。

胸膜生検前胸部X線：右胸水貯留を認めるが胸膜肥厚は認められなかった（Figure 1）。

胸膜生検前胸部CT：胸水貯留を認めるが胸膜肥厚としては左右差がほとんど認められなかった（Figure 2）。

胸腔鏡所見：2003年3月胸腔鏡下胸膜生検を施行した。プラークは横隔膜上を中心に胸腔内に散在していた。微細隆起病変を腹側上方に認め同部位の壁側胸膜を全層生検した（Figure 3a）。

病理検査所見：壁側胸膜の結合織内に浸潤性に増殖する乳頭腺管状の異型細胞の増殖巣を認め，免疫染色でkeratin AE1/3，calretinin陽性，CEA陰性で上皮型悪性胸膜中皮腫と診断した（Figure 3b）。

確定診断後経過：確定診断時に治療方針につき相談したが手術療法を拒否されたため，化学療法を選択した。2003年4月よりCDDP（40 mg/m<sup>2</sup>）＋ジェムザール®（以下GEM）（800 mg/m<sup>2</sup>）＋ナベルピン®（以下NVB）（20 mg/m<sup>2</sup>）day 1，8 4 weeksを2クール施行。その後継続してGEM（800 mg/m<sup>2</sup>）＋NVB（20 mg/m<sup>2</sup>）をday 1，8 3 weeks，6クール施行し，経過観察とした。2005年胸水再貯留を認め，2005年2月よりCDDP＋GEM＋NVBを再開したが，血管痛でCDDP（60 mg/m<sup>2</sup>）＋GEM

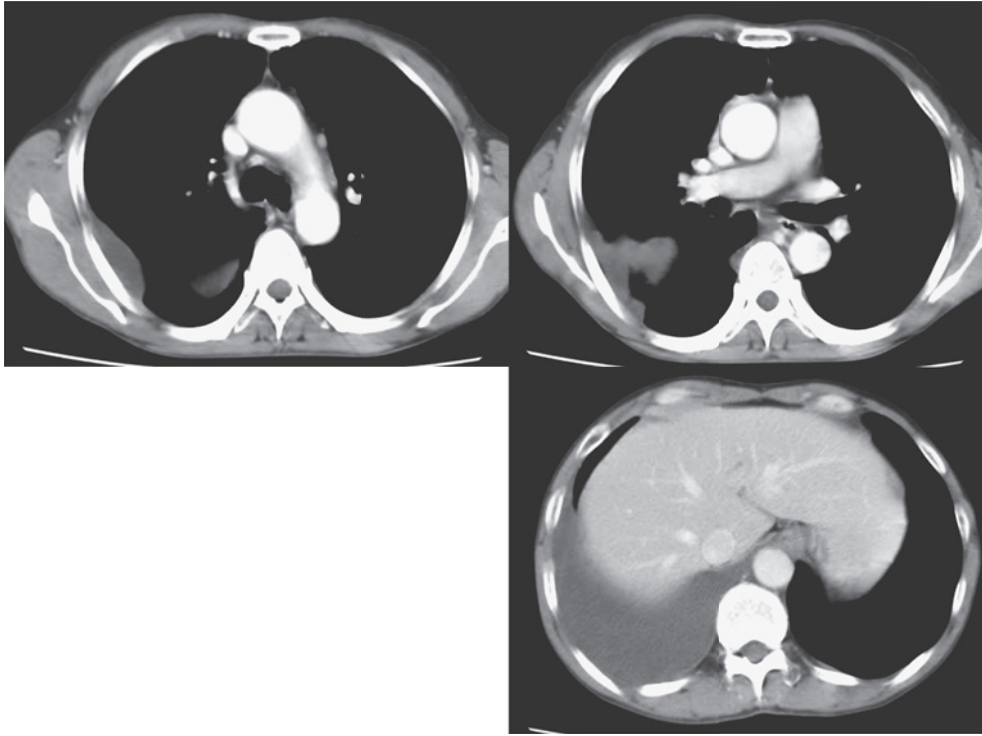


**Figure 1.** A chest X-ray film before pleural biopsy shows right pleural effusion, but no pleural thickening.

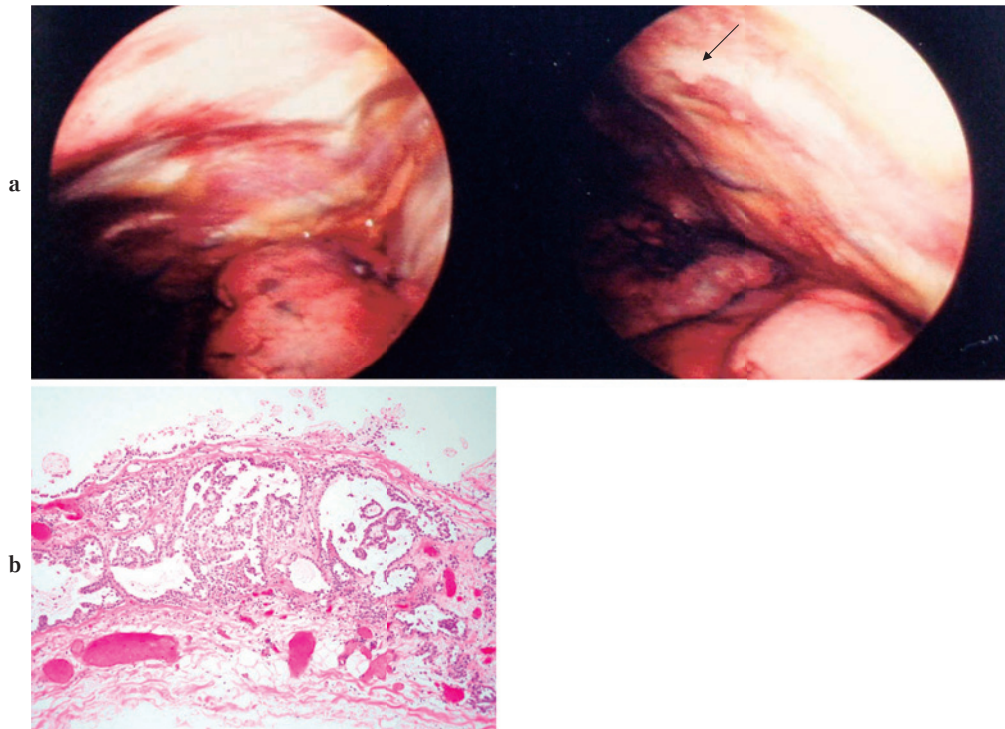
（1000 mg/m<sup>2</sup>）day 1，8 3 weeksに変更し3クール施行した。経過観察CT（Figure 4a）で右肺門部リンパ節転移が疑われ，2007年5月よりCDDP（60 mg/m<sup>2</sup>）＋アリムタ（500 mg/m<sup>2</sup>）を6クール施行した。治療後リンパ節は縮小したが，2008年5月のCTでリンパ節再増大を認め，2008年10月より再度CDDP＋アリムタを3クール施行した。腎機能と貧血の悪化および2009年4月のCT（Figure 4b）で効果不良と判断され化学療法継続困難と判断し，本人，家族と相談し胸膜肺全摘を選択して2009年5月手術施行した。

手術：左右分離換気第5肋間前方腋窩開胸（＋第9肋間小開胸併用）で胸膜外腔より剥離を開始した。適宜胸腔鏡併用し剥離面を観察しつつ壁側胸膜を全切除した。心膜も合併切除し血管・気管支は心嚢内で処理した。横隔膜は腹膜を温存しつつ筋層を全切除した。横隔膜胸郭部分は，腫瘍浸潤なしと判断した部分は温存した。心膜欠損部はゴアテックス®心膜シートで再建したが，横隔膜欠損部は腹膜を縫縮することで人工物は使用しなかった。上縦隔リンパ節は気管前と上大静脈前方を，下縦隔は横隔膜直上まで郭清した。

病理組織結果：上皮型単独の胸膜中皮腫で壁側，臓側胸膜にびまん性に増殖しており，心膜，横隔膜に浸潤を認めた。肺実質への浸潤は認めなかった。リンパ管侵襲を伴い上縦隔（8/13），下縦隔（1/2），肺門（3/8）リン

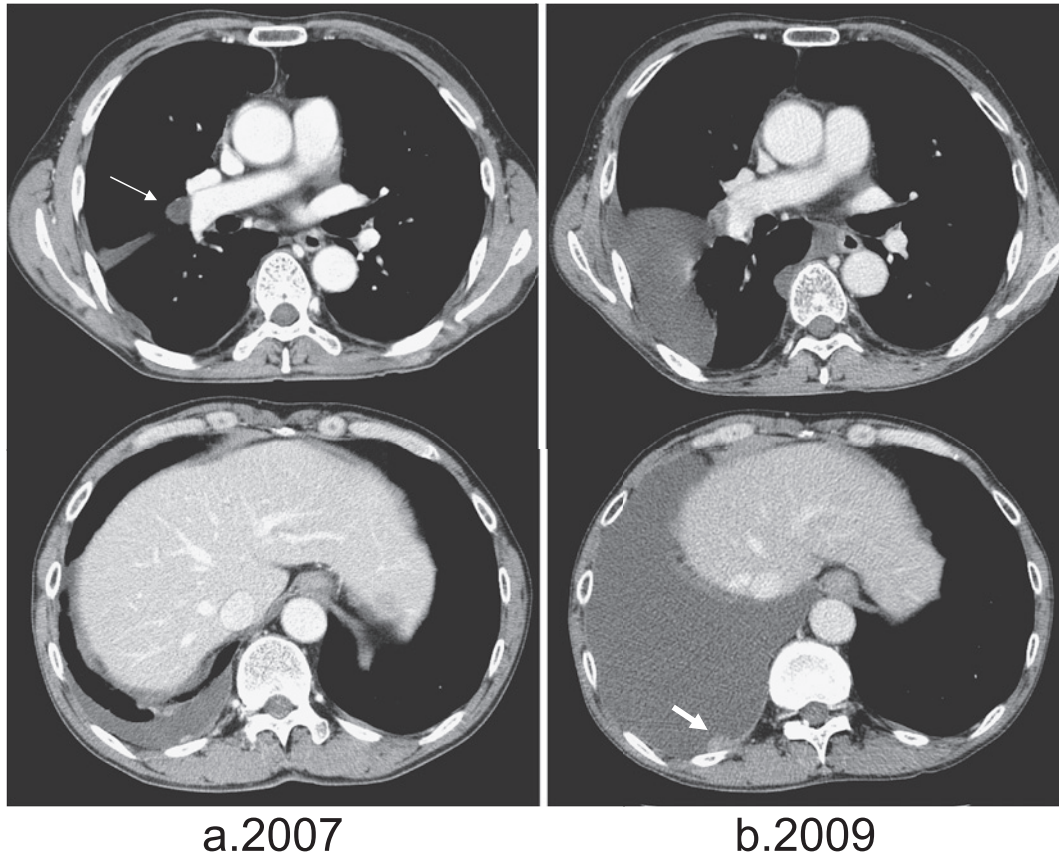


**Figure 2.** Chest computed tomography before pleural biopsy shows right pleural effusion, but no pleural thickening.



**Figure 3.** **a.** We performed thoracoscopic pleural biopsy, mainly on a small nodule (arrow). **b.** Tumor cells invaded the connective tissue of the pleura. Epithelial-type malignant pleural mesothelioma (MPM) was diagnosed.





**Figure 4.** The number of lymph nodes in the right hilum (long arrow), amounts of right pleural thickening and right pleural effusion increased gradually.

パ節転移を認め、術後病期は T3N2M0 stage III であった。横隔膜切除断端は一部陽性であった (Figure 5)。

術後経過：術半年後の CT で気管前鎖骨間レベルのリンパ節再発を認め、局所に 60 Gy 放射線照射を施行した。現在胸壁再発を認めるも担癌生存中である。

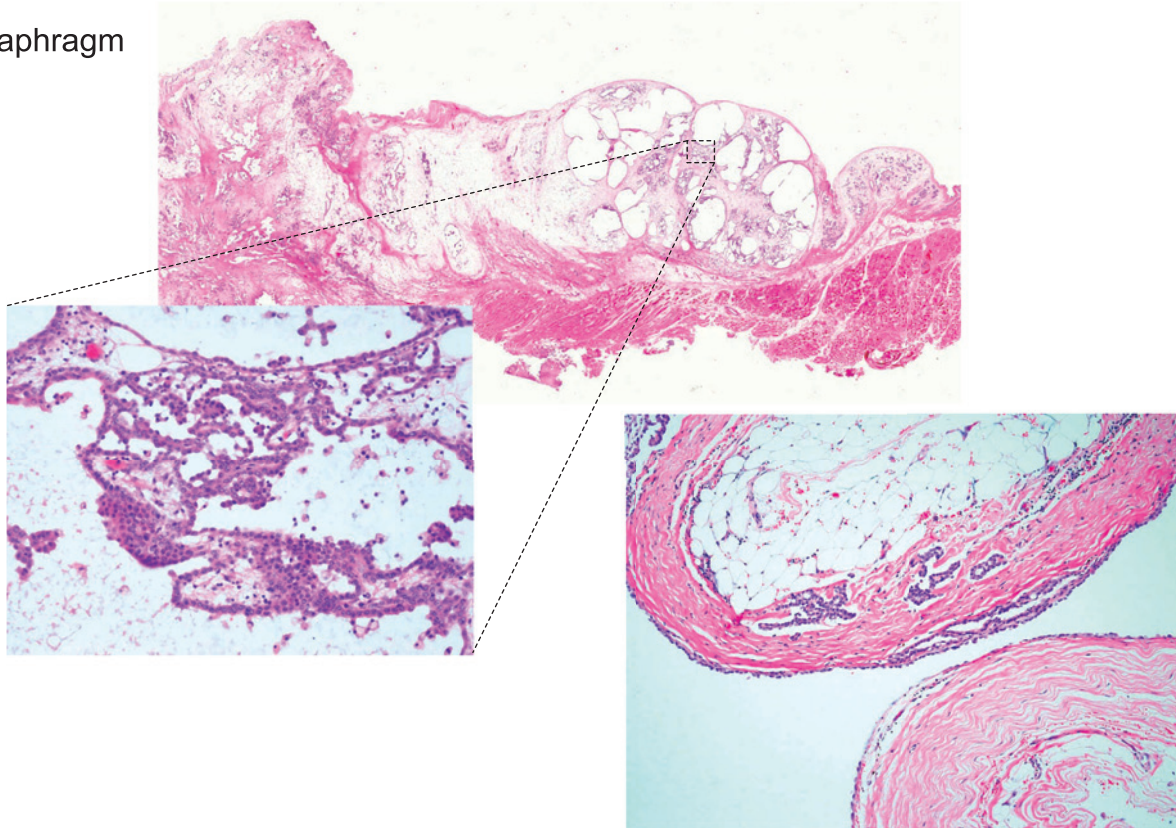
## 考 察

びまん性悪性胸膜中皮腫は予後不良の疾患で現在有効な治療法は確立されていない。しかし、本症例のように良好な予後が期待できる症例も存在すると思われる。本症例は初診医の診断からは 9 年が経過しているが、セカンドオピニオン病院では悪性胸膜中皮腫を否定された。臨床像が悪性胸膜中皮腫としてはよすぎる、また胸膜肥厚もないとの理由であったとご本人は話している。医療者に悪性胸膜中皮腫は予後不良で早期に死亡するとのイメージが存在していたからだと考えられる。

悪性胸膜中皮腫に対する化学療法は GEM,<sup>1</sup> NVB,<sup>2</sup> アリムタ<sup>3</sup> などの使用の報告が認められるが、現在は CDDP+アリムタ使用が標準治療と考えられている。本症例はアリムタ発売前の症例であり、初回化学療法とし

て Maruyama ら<sup>2</sup>が報告した CDDP+GEM+NVB を施行した。その後化学療法と経過観察を繰り返し、胸水貯留の増減は認めるものの胸膜肥厚は出現せず進行は緩徐と判断していた。2007 年の CT で肺門部リンパ節転移が認められるようになりアリムタを使用した。副作用の出現と効果の減弱より化学療法の継続が困難と判断され、治療方針をご本人、ご家族と相談した結果胸膜肺全摘術を施行することとなった。本症例は確定診断時からずっと手術を勧めていたが拒否されたため、6 年 2 か月間化学療法で経過を観察することができた。抗癌剤治療が困難になってきたため手術を選択したが、術式が妥当であったかどうかは議論のあるところと思われる。悪性胸膜中皮腫に対する治療として、N0 症例に trimodality therapy が有効との報告も認められるが、<sup>4</sup> 本症例が確定診断時に胸膜肺全摘術が施行され、trimodality therapy が完遂できていれば治癒したであろうか。治療後何年経過すれば治癒と判断できるであろうか。本症例からみると、原発性肺癌のように 5 年経過すれば治癒とは単純には判断できないと感じられる。本邦の悪性胸膜中皮腫のアンケート報告では、Takagi ら<sup>5</sup>や東山ら<sup>6</sup>がそれぞ

## Diaphragm



## Pericardium

**Figure 5.** Epithelial-type MPM was diagnosed. Tumor cells had diffusely multiplied in the parietal pleura and visceral pleura. Tumor cells infiltrated the pericardium and diaphragm, accompanied by lymph duct infiltration.

れ5年生存率9%、3年生存率21%と報告しているが、全例外科症例であった。宇佐美ら<sup>7</sup>は全国の労災病院で中皮腫と診断された184例の胸膜中皮腫を集計し治療法別に(切除44例、化学療法73例、対症療法56例、不明6例)比較検討し、手術例と非手術例の生存期間中央値がそれぞれ11.1か月、8.0か月で両者の生存率に有意差を認めたと報告している。しかし、非手術例にはstage III, IV 126例中106例が含まれており治療法別の比較を行うときには注意が必要と思われる、非手術例にも2000日を超えて生存した症例が報告されている。西ら<sup>8</sup>は手術療法以外を選択した症例の3年生存率は0%で、手術療法と化学療法の生存率の間に有意差を認めたと報告しているが、手術症例に本症例のような予後良好群が含まれている可能性があり結果の解釈には注意が必要だと思われる。Sugarbakerら<sup>9</sup>は上皮型でリンパ節転移がなく完全切除できた症例の5年生存率は46%であったと、良好な予後を報告している。しかし、本症例のように上皮型のstage I期の中には診断時に切除されなくても良好な予後が期待される症例が存在すると思われる、このような長期生存例が存在することは治療法別の効果判定を行うと

きに留意すべき事柄であると思われる。高木<sup>10</sup>も上皮型の自然経過は長期にわたる例もあり、各種治療成績は慎重に検討しなくてはならないと述べている。悪性胸膜中皮腫の発生から進行するまでの経過はいまだ明らかではない。CTや胸腔鏡が普及した現在、早期発見例は増加するものと予想され、本症例のような長期生存例が報告されることにより悪性胸膜中皮腫の長期経過や自然史が明確になり、治療法別の有効性が評価されるようになることが期待される。

## REFERENCES

1. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1999;17:25-30.
2. Maruyama R, Shoji F, Okamoto T, Miyamoto T, Miyake T, Nakamura T, et al. Triplet chemotherapy with cisplatin, gemcitabine and vinorelbine for malignant pleural mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35:433-438.
3. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in pa-

- tients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644.
4. de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezzak A, Anraku M, Burkes R, 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;27:1413-1418.
  5. Takagi K, Tsuchiya R, Watanabe Y. Surgical approach to pleural diffuse mesothelioma in Japan. *Lung Cancer*. 2001;31:57-65.
  6. 東山聖彦, 森永謙二. 全国アンケート調査による本邦の悪性胸膜中皮腫に対する外科治療成績. *胸部外科*. 2007;60:19-24.
  7. 宇佐美郁治, 岸本卓巳, 木村清延, 中野郁夫, 水橋啓一, 大西一男, 他. 我が国における中皮腫, 石綿肺がんの臨床像. *日職災医誌*. 2009;57:190-195.
  8. 西 英行, 鷺尾一浩, 藤本伸一, 玄馬顕一, 岸本卓巳, 清水信義. 胸膜中皮腫の臨床的検討—岡山労災病院における81例の検討—. *肺癌*. 2009;49:999-1005.
  9. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, 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 Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:54-65.
  10. 高木啓吾. 胸膜中皮腫の治療法の動向 6. 胸膜肺全摘術の位置付けと問題点. *日外会誌*. 2009;110:343-347.