

CASE REPORT

限局性悪性胸膜中皮腫の切除後に，肺癌を合併した1例

高田宗尚¹・斉藤 裕¹・矢鋪憲功¹

A Case of Lung Cancer Following the Surgical Removal of a Localized Malignant Mesothelioma

Munehisa Takata¹; Hiroshi Saito¹; Noriyoshi Yashiki¹

¹Department of Thoracic Surgery, Koseiren Takaoka Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Molecular research on malignant diseases caused by asbestos exposure has revealed the carcinogenic mechanism underlying these conditions. We herein report the case of a worker exposed to asbestos who developed lung cancer after undergoing surgery for localized malignant mesothelioma. **Case.** A 71-year-old male building site worker was referred to our hospital for an investigation of a right anterior chest tumor. The imaging findings revealed an invasive right chest wall tumor infiltrating the ribs and lung. The results of a preoperative tumor biopsy identified the mass to be a metastatic tumor originating from the digestive organs; however, the primary tumor was not found. For diagnostic and therapeutic purposes, total surgical removal of the tumor was performed together with resection of the chest wall (removal of the 3rd and 4th ribs) and partial resection of the right upper lobe. A histopathologic examination revealed a 6.4-cm tumor located within the parietal pleura. The final diagnosis was a biphasic localized malignant mesothelioma based on the findings of the immunohistochemical studies. One year after the surgery, a computed tomography scan of the chest revealed a small pulmonary nodule in the right lower lobe. For diagnostic and therapeutic purposes, surgery was performed again for partial resection of the right lower lobe. A histopathologic examination revealed a 1.5-cm bronchioloalveolar carcinoma. **Conclusion.** We herein reported the case of a patient who developed lung cancer after surgery for localized malignant mesothelioma. Asbestos is a carcinogenic factor for the development of multiple primary cancers; therefore, the possibility of another cancer should be taken into consideration.

(JLCC. 2013;53:245-249)

KEY WORDS — Localized malignant mesothelioma, Lung cancer, Asbestos

Reprints: Munehisa Takata, Department of Thoracic Surgery, Koseiren Takaoka Hospital, 5-10 Eiraku-cho, Takaoka-city, Toyama 933-8555, Japan (e-mail: takatamunehisa0223@yahoo.co.jp).

Received November 29, 2012; accepted May 27, 2013.

要旨 — **背景.** アスベスト曝露に起因した悪性腫瘍の研究により，遺伝子異常を介した発癌機序が示された。限局性悪性胸膜中皮腫を切除後に，肺癌を発症した1例を経験したので報告する。**症例.** アスベスト曝露歴のある71歳男性。右前胸部腫瘍の加療目的に当科へ紹介された。画像所見では右前側胸壁に肋骨や肺へ浸潤する腫瘍影を認め，腫瘍生検では消化管からの転移性腫瘍を疑われたが，明らかな原発巣は同定し得ず診断と治療を目的に手術を施行した。腫瘍切除，胸壁合併切除(第III, IV

肋骨切除)，肺部分切除を行った。腫瘍は最大径6.4 cmの二相型限局性悪性胸膜中皮腫であった。手術1年後の胸部CTで右肺下葉胸膜直下に新たな1.5 cm大の肺病変を認め，診断と治療を目的に右肺下葉部分切除術を施行し，気管支肺胞上皮置換性増殖型の原発性肺腺癌であった。**結論.** 限局性悪性胸膜中皮腫切除後に原発性肺癌を発症した1例を経験した。アスベストは多重癌の発癌因子であり，第2癌の出現に注意すべきである。

索引用語 — 限局性悪性胸膜中皮腫，肺癌，アスベスト

¹厚生連高岡病院胸部外科。

別刷請求先：高田宗尚，厚生連高岡病院胸部外科，〒933-8555 富山県高岡市永楽町5-10(e-mail: takatamunehisa0223@yahoo.co.jp)。

jp)。

受付日：2012年11月29日，採択日：2013年5月27日。

はじめに

アスベストに起因した悪性腫瘍に関する分子生物学的研究により、アスベスト曝露から発癌までの機序が解明され、微量の曝露でも肺内にアスベストが長期停滞すると、遺伝子異常が発生し発癌することが判明した。¹ 日本では2006年に労働安全衛生法が改正されアスベストの使用が禁止されたが、アスベスト使用労働者ではない一般住民における曝露も報告されており、潜在的広範な曝露が懸念される。² 今回限局性悪性胸膜中皮腫 (localized malignant mesothelioma; LMM) を切除後に、肺癌を発症したアスベスト曝露歴を有する労働者の1例を経験したので、報告する。

症例

症例：71歳，男性。

主訴：右前胸部腫瘍，疼痛。

既往歴：67歳時，聴神経腫瘍切除。

家族歴：母胃癌，兄胃癌。

職業歴：20歳から40年間，建築現場作業員として，全く防御せずに石綿スレートを用いた建築物の解体回収業務に従事していた。

喫煙歴：なし。

現病歴：2010年11月右前胸部腫瘍を自覚した。腫瘍は増大し激しい痛みを伴うようになり，2011年2月近医を受診した。身体所見と胸部X線写真の所見から右胸壁腫瘍と診断され，2011年3月精査加療目的に当科紹介となった。

入院時現症：身長170cm，体重70kg，血圧130/80mmHg，脈拍64回/分，整，表在リンパ節触知せず。心音，呼吸音は正常。腹部異常所見なし。神経学的所見異常なし。右前腋窩線上第III肋間に5cm大の圧痛を伴う可動性のない隆起性病変を認めた。

入院時検査所見：CEA 1.1 ng/dl，SCC 0.8 ng/ml，SLX 18.7 U/ml，CYFRA 1.8 ng/mlと，測定した腫瘍マーカーはすべて正常であり，血算や血液生化学検査もすべて正常だった。

胸部X線検査：右中肺野に長径5cmの境界不明瞭な淡い腫瘍影を認めた。

胸部CT検査 (Figure 1)：右前胸壁に体表側と胸腔内へ突出する6.4×3.2cm大の充実性腫瘍を認め，extra-pleural signを伴い，右第III肋骨への直接浸潤が疑われた。石綿性胸膜斑はなく，リンパ節の腫大もなかった。

経皮的腫瘍生検：低分化な悪性細胞を認め，腺癌が疑われた。免疫染色ではCK7/CK20が強陽性で，calretininやHBME-1は陰性であり，胸膜中皮腫ではなく消化器癌からの転移性胸壁腫瘍を疑われた。

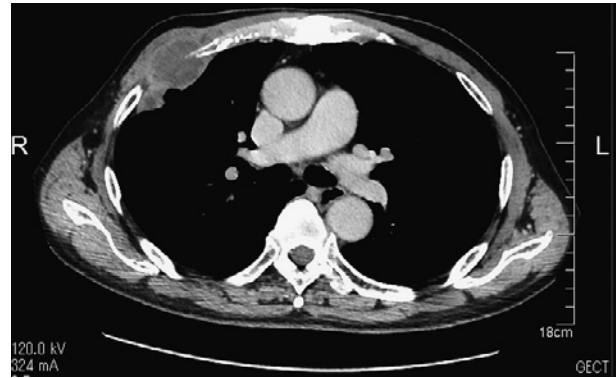


Figure 1. A chest computed tomographic image showed a chest wall tumor with an extrapleural sign.

PET検査：腫瘍にmax SUV 11.9のフルオロデオキシグルコース (FDG) の集積を認めた。腫瘍に近い腋窩リンパ節にもmax SUV 8.4のFDG集積を認めた。他に集積はなかった。

以上より増大傾向があり痛みを伴う悪性胸壁腫瘍と診断し，局所制御と診断確定を目的に手術を施行した。術前ロキソプロフェン180mg/日を投与されたが疼痛コントロールは不良だった。

手術所見：腫瘍直上を約15cm皮膚切開し，手術を施行した。第III肋間の胸壁より可動性のない腫瘍を認め，右肺上葉と癒着していた。腫瘍の表面は平滑で壁側胸膜と連続しており，壁側胸膜由来と判断した。腫瘍から切除断端の距離を確保するため第III，IV肋骨を腫瘍から2cm以上離れた部位で離断し，小胸筋の一部と右肺上葉の一部を合併切除した。乳癌の郭清に準じて腋窩リンパ節も郭清した。欠損した胸壁はポリプロピレンメッシュを用いて再建した。手術時間は1時間34分，出血量は180mlだった。

肉眼所見：腫瘍は紡錘型で最大径は6.4cmあり，主に第III肋間より発生していた。

病理組織学的所見：腫瘍は2つの成分で構成されており，腺腔形成を伴う上皮様成分と，紡錘型細胞が花筵状に増生する肉腫様成分を認めた (Figure 2)。腫瘍は肺に浸潤していなかったが小胸筋と第III肋骨に直接浸潤しており，腫瘍に近い腋窩リンパ節への転移も認めた。上皮様成分/肉腫様成分各々における免疫染色では，calretinin (+/+), vimentin (+/+), WT-1 (+/-), CAM5.2 (++/+), CK5/6 (+/-), D2-40 (-/-)であった。術前陽性だったCK20はともに陰性でCEA (-/-), TTF-1 (-/-)だったことから，二相型悪性胸膜中皮腫と診断した。また石綿曝露を裏付ける所見として，円形無気肺と胸膜白斑の所見も認めた。腫瘍は胸壁に孤立性に出現していたことからLMMと診断した。

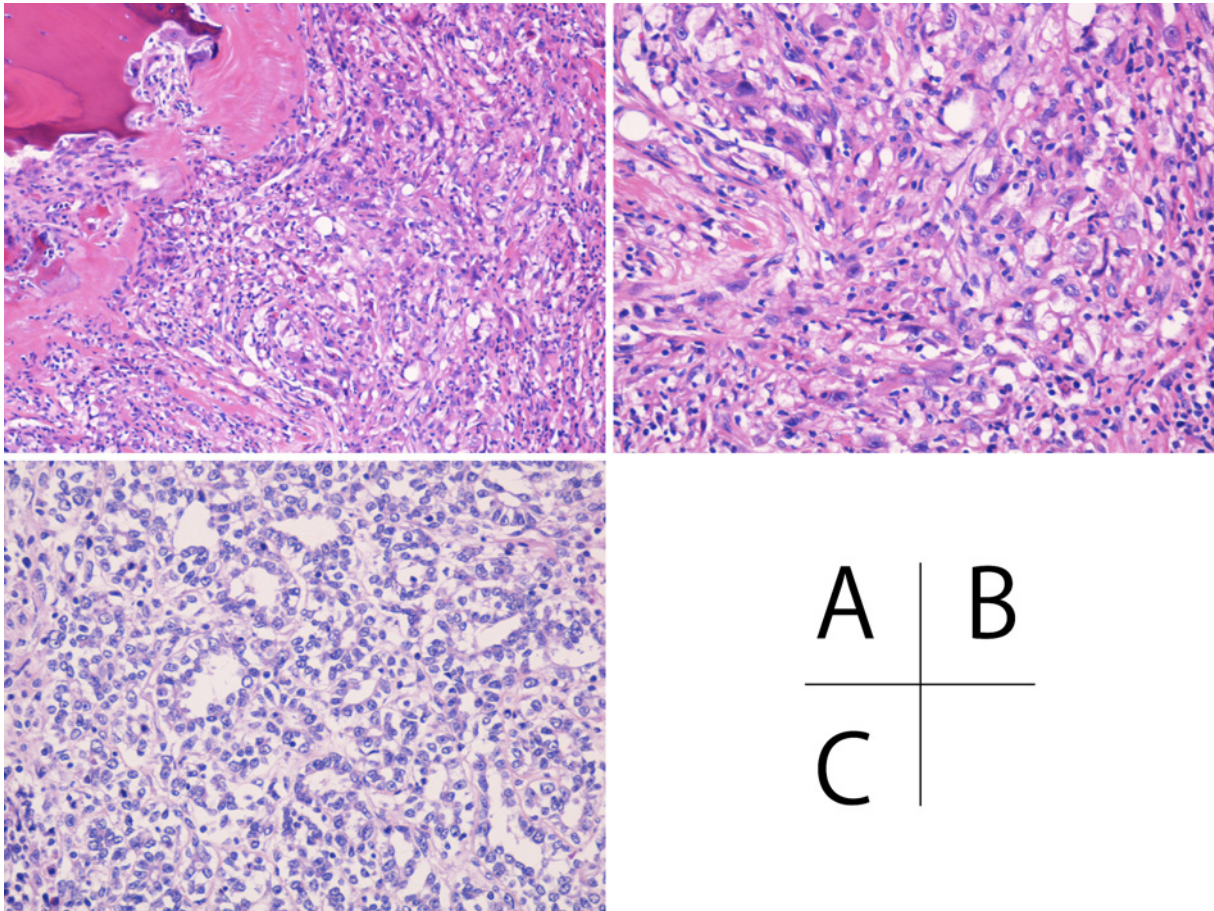


Figure 2. **A:** The microscopic findings revealed that the tumor was composed of two components. **B:** The microscopic findings showed a sarcomatoid component. **C:** The microscopic findings demonstrated a tubulopapillary epithelioid component.

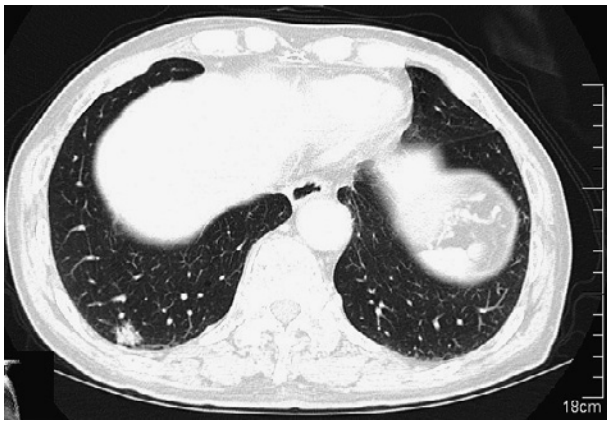


Figure 3. A chest computed tomographic image disclosed a solitary nodule in the right lower lobe.

術後経過：合併症なく軽快退院した。術後は痛みも消失し鎮痛薬は不要となった。術後46日目に診断が確定し、経過が良好であり患者は術後補助化学療法を希望し

なかった。

手術後は3カ月毎に胸部X線写真を撮影し異常なかった。手術1年後のCTにおいて、右肺下葉に新たな辺縁不整な1.5cm大の充実性結節影を認めた(Figure 3)。LMM切除1年後に出現した孤立性の肺結節影であり、臨床経過と画像所見からLMMの再発か原発性肺癌を疑い、確定診断も兼ねて手術を行った。

手術所見：胸腔鏡下に、右肺下葉S⁹領域胸膜直下の腫瘍を確認した。胸腔内には中皮腫再発所見はなかった。右肺下葉を楔状に部分切除した。

病理組織学的所見：気管支肺胞上皮置換性増殖を呈する腺癌細胞を認め、粘液の産生も認めた。胸膜直下の病変ではあったが、胸膜への浸潤はなくpT0であった(Figure 4)。以上よりLMM切除後の原発性肺腺癌(pT1NXM0IA期、野口A)と診断した。術後合併症なく軽快退院した。再手術から4カ月が経過した現在、再発なく外来経過観察中である。

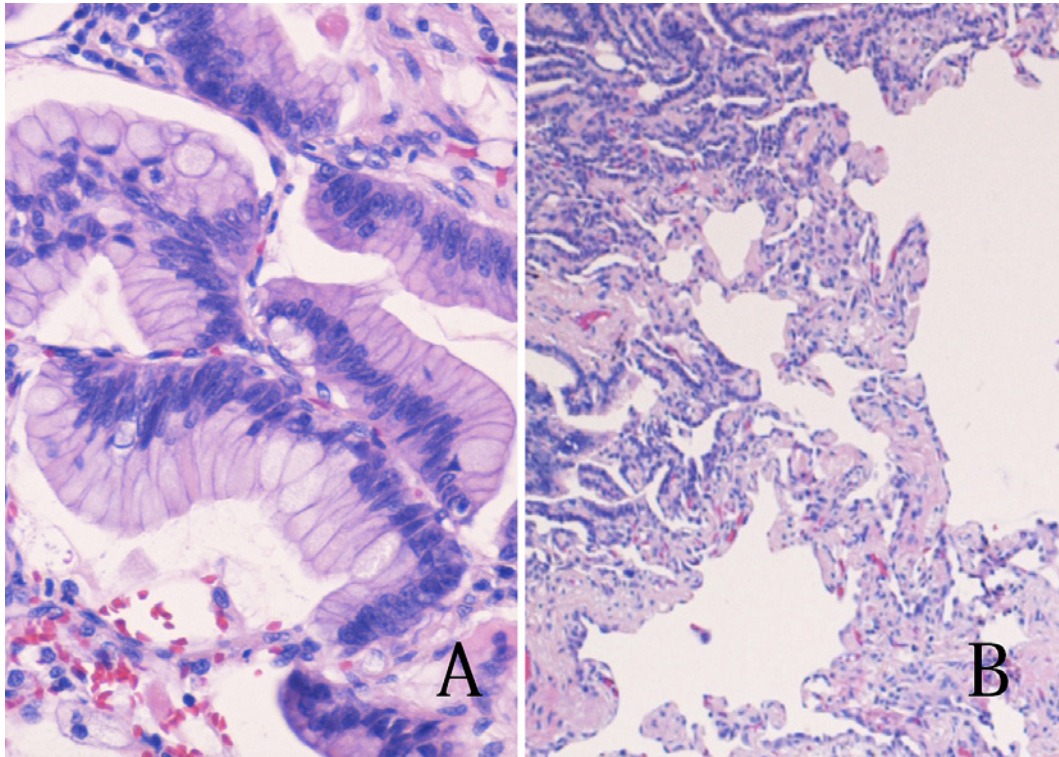


Figure 4. **A:** The microscopic findings showed a mucinous bronchioalveolar carcinoma. **B:** The microscopic findings revealed a lepidic growth pattern.

考 察

アスベスト曝露歴を有し、LMMを発症した後に肺癌を発症した1例を経験した。LMMは2004年のWHO分類で初めて、「明確に局限された病変を呈し、肉眼的にも病理学的にもびまん性胸膜進展しないにもかかわらず、病理学的、免疫組織学的、電子顕微鏡の所見はびまん性悪性胸膜中皮腫（diffuse pleural malignant mesothelioma；DMM）の所見を示す稀な腫瘍」と定義された。³免疫組織化学的手法が確立する以前は、LMMと孤立性線維性腫瘍は「限局性線維性悪性中皮腫」として混同されたが、前者は中皮細胞由来の悪性腫瘍で局所再発や遠隔転移を来すが、後者は中皮細胞下結合組織由来の良性腫瘍であることから、現在では厳密に区別されている。^{4,6}2004年以降55例の症例報告があり、うち10例は本邦からの報告だったが、この10例中5例は2010年以降に報告されており、最近注目され始めた疾患とも考えられる。⁴

LMMの術前確定診断は困難であり、DMMの高い術前診断率（85～98%）と比べ、術前診断率は8.3%と報告されている。^{5,7}この理由は、①免疫染色で確認されたLMMの文献的報告が55例と少なく稀であるため、DMMよりも想定されにくいこと、②特に二相型LMM

では多彩な組織学的所見を呈するため、生検材料が不十分だった場合には診断困難となること、③LMMは病変が局所に局限するため生検困難な場合があることが挙げられる。^{4,7}本症例では①、②の理由から術前にLMMと診断できなかった。本症例においては術前生検材料で陽性だったCK20が手術標本では陰性であり、多彩な組織像を呈する中皮腫症例においては、生検検体が小さい場合などに正確な免疫染色の判定が困難となる場合があることを示唆していた。孤立性胸壁腫瘍を診断するには生検が必須だが、詳細に職業歴を聴取しアスベスト関連疾患を想定することが重要である。LMMの報告は少ないため標準術式は確立されておらず、化学療法が有効という報告も少ないため、現時点では確実な外科的切除が根治を望める唯一の治療法と考えられる。成田らは、局所再発を繰り返す肉腫型LMMに対し、6回の局所制御手術を行い12年の生存を得たと報告している。⁸LMMの術前診断は困難だが手術による完全切除が重要であるため、未確診断胸壁腫瘍の手術時には、LMMの可能性を考慮し十分にマージンを確保した切除に留意することが重要である。

アスベストを吸入し、長期にわたりDNA障害が生じると悪性胸膜中皮腫が発生するといわれている。⁹またアスベストは悪性胸膜中皮腫だけではなく消化器癌、肺

癌, 頸部癌の発癌物質であるといわれている。⁹ 特に肺癌については分子生物学的研究により, アスベスト曝露により k-ras mutation を生じ, 肺腺癌が発生する機序が解明された。¹ アスベスト曝露に伴う多重癌については, 岸本らが胃癌, 肺癌, 悪性胸膜中皮腫の3重癌症例を報告しているが, 職業的アスベスト曝露歴のない悪性胸膜中皮腫と肺癌の2重癌症例も報告されており, 一般人へのアスベスト曝露も懸念される。¹⁰⁻¹² 実際に香港ではアスベスト使用労働者ではない一般住人の肺組織内に石綿繊維が存在したことが確認されており, 法改正から7年しか経過していない日本でも同様に, 一般人がアスベストに曝露されている可能性がある。² 本邦の悪性胸膜中皮腫による死亡者数は, 1990年までは年間200人以下と少なかったものの, 1995年以降2~6倍に増加し続けていると報告されている。⁹ これまで報告が非常に少なく稀とされてきたLMMではあるが, 悪性胸膜中皮腫死亡数が増加している事実や, CTなどの画像診断精度が向上している背景を鑑みると, 今後より多くのLMM症例が検出される可能性があり, 呼吸器科医は, 孤立性胸壁腫瘍を診断する際にLMMの可能性も検討する必要があると考える。

今回, アスベスト曝露歴を有しLMM切除後に肺癌を発症した1例を経験した。アスベストは多臓器癌の発癌因子であるため, 悪性胸膜中皮腫症例においては, 再発転移だけではなく多重癌をも念頭に置いた, より嚴重な経過観察が必要であると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

謝辞: 本症例の病理組織学的所見について, 詳細に御検討, 御教示くださいました, 当院病理科向宗徳先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第66回日本肺癌学会北陸支部会(2012年7月, 富山)で発表した。

REFERENCES

1. Nelson HH, Christiani DC, Wiencke JK, Mark EJ, Wain JC, Kelsey KT. k-ras mutation and occupational asbestos exposure in lung adenocarcinoma: asbestos-related cancer without asbestosis. *Cancer Res.* 1999;15:4570-4573.
2. Liu Y, Zhang P, Yi F. Asbestos fiber burdens in lung tissues of Hong Kong Chinese with and without lung cancer. *Lung Cancer.* 2001;32:113-116.
3. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *WHO classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* Lyon: IARC Press; 2004:128-136.
4. Nakano T, Hamanaka R, Oiwa K, Nakazato K, Masuda R, Iwazaki M. Localized malignant pleural mesothelioma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60:468-474.
5. 益田 武, 中野喜久雄, 大森謙一, 須崎剛行, 竹内幸康, 谷山清己. 孤立性腫瘤陰影を呈した悪性胸膜中皮腫の1例. *肺癌.* 2008;48:825-831.
6. 稲垣卓也, 佐藤之俊, 奥村 栄, 中川 健, 二宮浩範, 石川雄一. 限局性悪性胸膜中皮腫の1切除例. *肺癌.* 2008;48:43-50.
7. 家里明日美, 藏井 誠, 境澤隆夫, 椎名隆之, 近藤竜一, 吉田和夫, 他. 限局性悪性胸膜中皮腫の1例. *日臨外会誌.* 2010;71:1159-1164.
8. 成田久仁夫, 岩波 洋, 日吉晴久, 坪井栄孝. 反復手術により12年の長期生存を得た限局性悪性胸膜中皮腫の1例. *日呼外会誌.* 2001;15:490-495.
9. Bianchi C, Bianchi T. Malignant mesothelioma in Eastern Asia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:4849-4853.
10. 岸本卓巳. 3重癌(胃癌・肺癌・悪性胸膜中皮腫)を発生した石綿曝露歴のある1例. *日呼吸会誌.* 2003;41:304-308.
11. Maeda R, Isowa N, Onuma H, Miura H, Tokuyasu H, Kawasaki Y. Minute localized malignant pleural mesothelioma coexisting with multiple adenocarcinomas. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58:91-94.
12. 濱元陽一郎, 高野範之, 山田和昭, 上村光弘. 悪性胸膜中皮腫と肺扁平上皮癌を合併した若年男性の1例. *癌と化学療法.* 2011;38:267-270.