

CASE REPORT

2年間で急速な増大を示した後縦隔の限局性悪性胸膜中皮腫の1例

竹藪公洋¹・大畑善寛¹・佐藤未来¹・
石川慶大²・川村 健²・飛岡弘敏³

A Case of Localized Malignant Pleural Mesothelioma in the Posterior Mediastinum That Rapidly Progressed Over Two Years

Kimihiro Takeyabu¹; Yoshihiro Ohata¹; Miki Satoh¹;
Keidai Ishikawa²; Takeshi Kawamura²; Hirotohi Tobioka³

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, ³Department of Diagnostic Pathology, Otaru Kyokai Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Localized malignant pleural mesothelioma is a very rare tumor, and its standard treatment has not been established. **Case.** A 55-year-old woman with no history of asbestos exposure visited our hospital because of pain in her right lateral chest. Computed tomography revealed a mass of 57 × 33 mm in the post-mediastinum. A computed tomography-guided biopsy revealed the possibility of localized malignant pleural mesothelioma. The patient underwent complete tumor resection through thoracoscopic surgery. Immunohistologically, poorly differentiated epithelium-like atypical cells were found to have proliferated with a high degree of cellularity. The tumor was located between the visceral pleura and parietal pleura. No invasion was observed in the lung parenchyma. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for calretinin and D2-40 but negative for CEA and TTF-1. The pathologic diagnosis was epithelioid-type localized malignant pleural mesothelioma. Abdominal computed tomography that had been performed at another hospital 2 years earlier had revealed the tumor as pleural thickening of only 15 × 5 mm. The tumor had subsequently rapidly increased in size, although only at that lesion, with no progression to the diffuse pleural mass or metastasis to other organs. With the addition of adjuvant chemotherapy, the patient remains well with no relapse at 10 months after surgery. **Conclusion.** Localized malignant pleural mesothelioma may show a different pathogenesis from diffuse malignant pleural mesothelioma. Further studies are warranted to establish the standard treatment of the disease.

(JLCC. 2019;59:401-407)

KEY WORDS — Localized malignant pleural mesothelioma, Diffuse malignant pleural mesothelioma, Diagnosis, Surgery, Prognosis

Corresponding author: Kimihiro Takeyabu.

Received March 20, 2019; accepted June 10, 2019.

要旨 — **背景.** 限局性悪性胸膜中皮腫は非常に稀な疾患で、標準治療は確立されていない。**症例.** 55歳女性、石綿曝露歴なし。右側胸部痛で当院を受診した際、CT検査で右後縦隔領域に57×33mm大の腫瘍陰影を認めた。CTガイド下生検で限局性悪性胸膜中皮腫が疑われた。胸腔鏡下に右後縦隔腫瘍摘出術を行った。病理組織学的に、低分化な上皮様異型細胞が充実性に増殖しており、腫瘍は壁側胸膜と臓側胸膜の間に存在し肺実質への浸潤は認めなかった。CalretininとD2-40が陽性、CEA、

TTF-1は陰性で、上皮型の限局性悪性胸膜中皮腫と診断された。2年前に他院で撮影された腹部CTでは、同部位にわずか15×5mm大の胸膜肥厚を認めるのみであった。しかし、急速な増大であるにも関わらず、局所進展にとどまり、びまん性の胸膜進展や遠隔転移をきたすことはなかった。術後補助化学療法を追加し、現在まで術後10ヶ月無再発生存中である。**結論.** 限局性悪性胸膜中皮腫は、びまん性悪性胸膜中皮腫とは異なる病態である可能性がある。標準治療の確立のためには、症例の蓄積

北海道社会事業協会小樽病院¹呼吸器内科,²呼吸器外科,³病理診断科。

論文責任者: 竹藪公洋。

受付日: 2019年3月20日, 採択日: 2019年6月10日。

が必要である。

索引用語 —— 限局性悪性胸膜中皮腫, びまん性悪性胸膜

中皮腫, 診断, 手術, 予後

はじめに

限局性悪性胸膜中皮腫 (localized malignant pleural mesothelioma : LMM) とは, 組織学的および免疫組織化学的にびまん性悪性胸膜中皮腫 (diffuse malignant pleural mesothelioma : DMM) と同等の所見を示しながら, 肉眼的にも顕微鏡的にもびまん性の進展所見を有さない, 稀な腫瘍である。¹ その病態は未だに不明の点が多く, 標準的治療法も確立されていない。その発育様式も知られておらず, 年余の経過で緩徐に増大した LMM の報告² はあるが, 多くは発見時にすでに 5 cm 以上の結節陰影を呈しており, 発症時の初期病変を画像的にとらえているものは見当たらない。今回, われわれは, 2 年間に後縦隔の局所だけで急速に増大し, 腫瘍摘出術と術後補助化学療法により 10 ヶ月無再発生存が得られた LMM を経験した。発症初期のわずかな限局性の胸膜肥厚病変を偶然 CT でとらえることができた貴重な症例と考え, 報告する。

症 例

症例 : 55 歳, 女性。

主訴 : 右側胸部～右季肋部のピリピリした痛み。

既往歴 : 53 歳, 胆嚢ポリープで胆嚢摘出術。

生活歴 : 喫煙歴なし, 居住歴も含めて詳細に問診したが, 明らかなアスベスト曝露歴なし。

職業歴 : 専業主婦。

家族歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 当院受診 1 ヶ月前から, 右側胸部～右季肋部のピリピリした痛みがあり, 近医で腹部 CT を撮影し, 右後縦隔に Th9～11 に接する 57×38×45 mm の凸レンズ型の巨大腫瘍陰影を認めたことから, 当院呼吸器内科を紹介された。

現症 : 身長 157.0 cm, 体重 49.3 kg, 体温 36.7℃, 血圧 152/84 mmHg, 脈拍 76/分 整, SpO₂ 95% (room air)。胸部聴診上異常なし。腹部圧痛, 腫瘍なし。表在リンパ節触知せず。

血液検査 : 血算, 生化学, CRP は異常を認めず。腫瘍マーカーは, CA125 152.9 U/ml (正常域<35.0) と上昇を認めたが, CEA 1.5 ng/ml (正常域<5.0), シフラ 2.0 ng/ml (正常域<3.5), ProGRP 37.2 pg/ml (正常域<81.0), 可溶性 IL-2 レセプター 375 U/ml (正常域 122～496) と, 正常範囲であった。

胸部単純 X 線写真 (Figure 1) : 心 2 弓に重なり, シルエットサイン陰性の半球状の腫瘍陰影を認めた。Costo-phrenic angle は鋭であった。

胸部造影 CT 所見 (Figure 2) : Th9～11 に接し, 胸膜に沿って楕円形～分葉状の 57×33×45 mm の充実性腫瘍を認め, 右肺 S¹⁰ を圧排。肋骨や胸椎の破壊は認めなかった。神経原性腫瘍としては椎間孔の拡大はなく非典型的であり, mesothelioma や solitary fibrous tumor など, 胸膜由来の腫瘍あるいは固形癌の胸膜転移などが疑われた。

腹部造影 CT 所見 (Figure 3) : 2 年前に胆嚢ポリープ摘出術の際に他院で撮影された腹部 CT では, 同部位に 15×5 mm の胸膜肥厚として認められていた。Tumor doubling time は 126 日であった。

FDG-PET 所見 (Figure 4) : CT で認めた右後縦隔領域の腫瘍に一致して, SUVmax 16.8 の FDG 集積を認めた。その他の部位には悪性腫瘍を示唆する集積は認めなかった。

臨床経過 : 右後縦隔領域の腫瘍に対し, CT ガイド下生検を施行した。病理組織学的には, 硝子化を伴う線維性間質内に, 類円形核を有する小型立方形～紡錘形の cancer cells からなる充実性胞巣を認めた。免疫組織化学的には, pankeratin 陽性, cytokeratin 7 陽性, cytokeratin

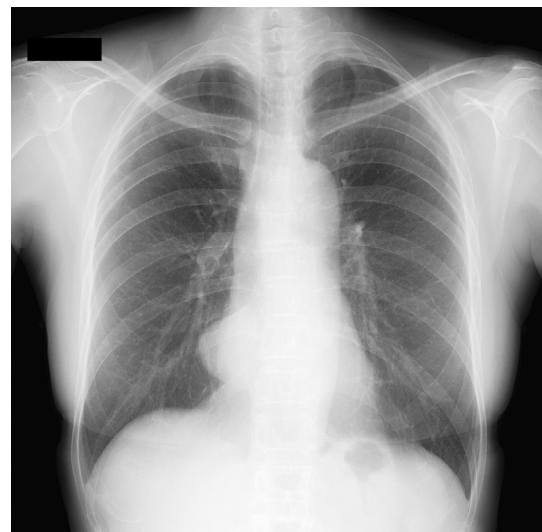


Figure 1. A chest radiograph shows a hemispherical mass in the right lower lung field. The right heart border is not silhouetted.

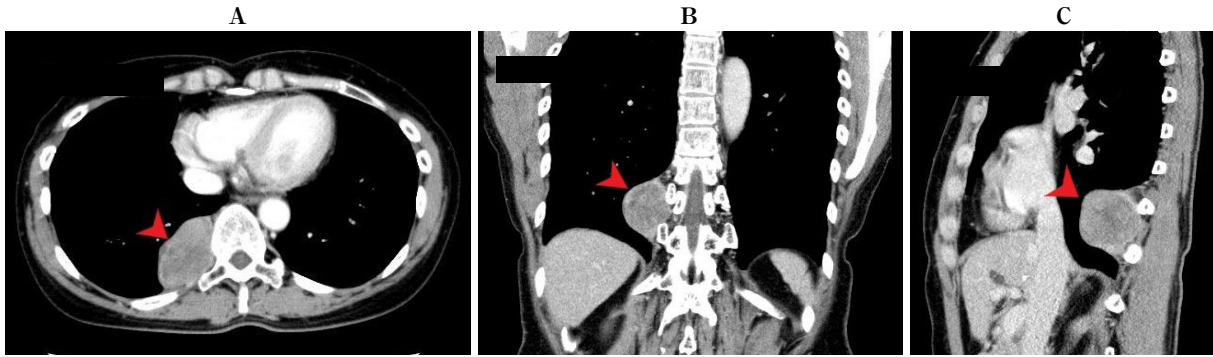


Figure 2. A contrast-enhanced chest CT scan shows a solitary large, well-defined heterogeneous mass (arrowheads) on the right pleura and the thoracic vertebrae (A: transaxial image, B: coronal image, C: sagittal image). There are no signs of bony destruction of the adjacent thoracic vertebrae or right ribs.

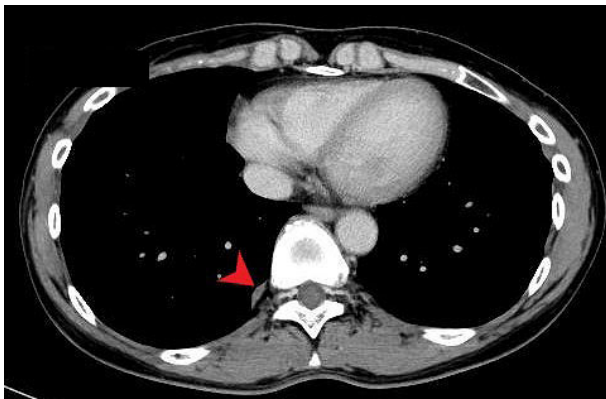


Figure 3. An abdominal CT scan obtained 2 years earlier showed the mass as right pleural thickening of only 15 × 5 mm at the same site (arrowhead).

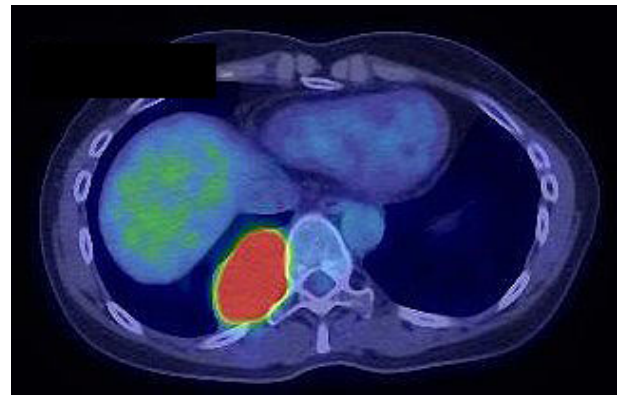


Figure 4. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (¹⁸F-FDG-PET) showed a positive tumor uptake (maximum standardized uptake value = 16.8).

tin 20 陰性, calretinin 陽性, D2-40 陽性, WT-1 陽性, CEA 陰性, TTF-1 陰性, p63 陰性, chromogranin A 陰性, synaptophysin 陰性, CD34 陰性であった。以上の染色結果より, 悪性胸膜中皮腫 (上皮型) あるいは卵巣・子宮悪性腫瘍 (たとえば serous carcinoma など) が疑われた。しかし, 腹部 CT や婦人科での検索でも, 明らかな卵巣, 子宮悪性腫瘍は認めず, 腹水の所見もないなどの臨床所見を合わせて総合的に検討した結果, 悪性胸膜中皮腫の可能性が最も高いと判断した。診断, 治療目的で, 胸腔鏡下に腫瘍摘出術を施行することとした。

手術所見: 胸腔鏡での胸腔内の観察では, 胸水や明らかな胸膜プラーク, 播種は認めなかった。病巣は約 50 mm 大で右後縦隔, 第 9~10 肋骨上に存在。第 9 肋骨の骨膜を剥離する形で病巣の剥離を進めた。メッチェンで剥離後, エンシールを用いて, 病巣の頭側から剥離, 切離を進め, 縦隔胸膜を全周性に切離し, 後縦隔腫瘍を摘出した。肋骨浸潤や肋間筋浸潤は認めなかった。術中迅速病理では切除断端陰性であった。

切除標本と病理組織学的所見 (Figure 5~7): 57 × 40 × 33 mm 大の境界明瞭な柔らかい腫瘤で, 組織学的には, 高度の線維性肥厚と高度のリンパ球浸潤を認める胸膜内に, 少量の血管と結合組織を介する立方形の腫瘍細胞が充実性に増殖していた。胸膜プラークは認めず, 慢性胸膜炎のような胸膜の線維性肥厚と考えられた。病変内にリンパ球浸潤と凝固壊死像を伴い, リンパ管侵襲像が認められた。腫瘍は肥厚した胸膜内にとどまり, 深部の脂肪組織への浸潤を認めなかった。以上より, 縦隔に発生した腫瘍ではなく, 肥厚した胸膜の線維性結合組織内に発生した腫瘍と判断された。断端は陰性であった。免疫染色では, calretinin(+), D2-40(+), WT-1(+), EMA(+), CEA(-), TTF-1(-), p63(-), S-100 蛋白(-)であった。以上より, 限局性悪性胸膜中皮腫 (上皮型) と診断された。Ki-67 陽性率は, 13.8% であった。

術後経過: 合併症なく退院した。リンパ管侵襲を認めたことから, DMM に準じ, 術後補助化学療法として cisplatin (80 mg/m²) + pemetrexed (500 mg/m²) を 1 クー

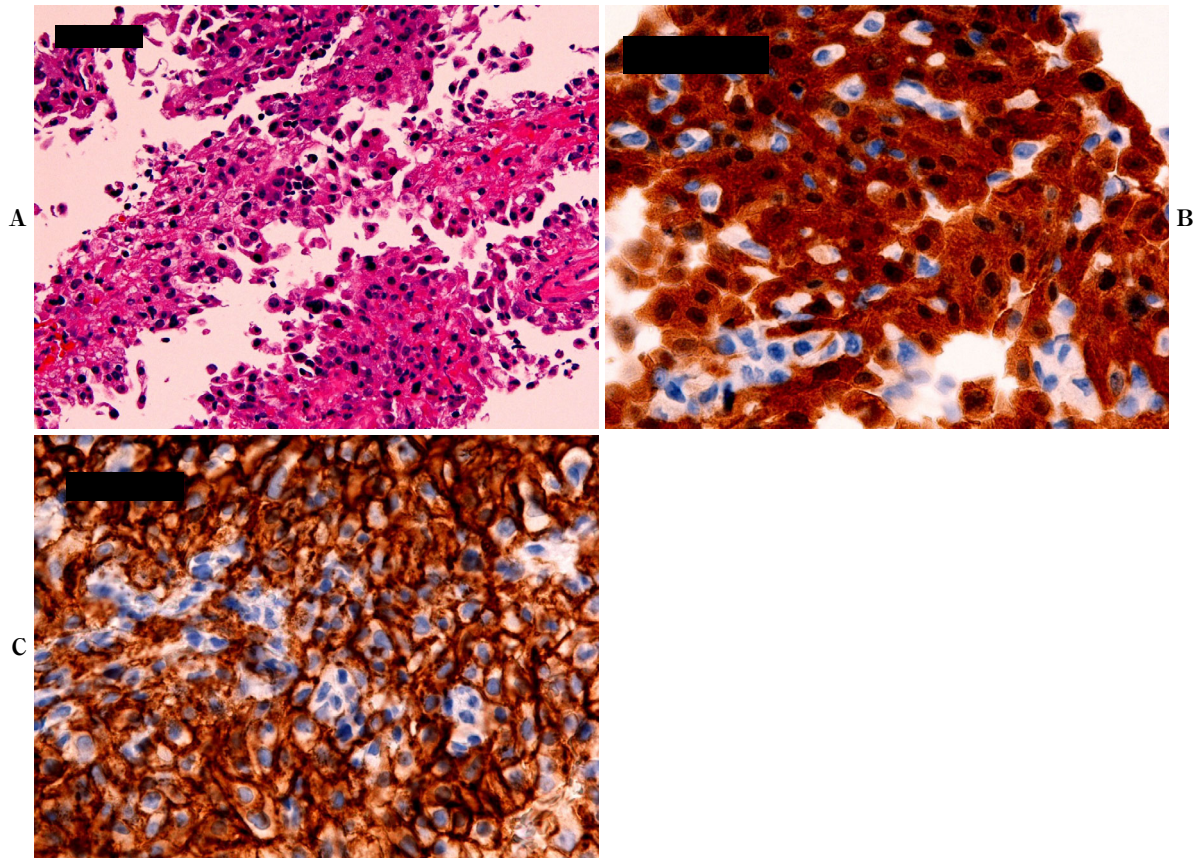


Figure 5. Histological findings of the tumor obtained by a CT-guided needle biopsy (A: hematoxylin and eosin staining, B: calretinin staining, C: D2-40 staining). A: High-power image of the tumors showing a sheet of cuboidal or spindle-shaped cells. B, C: The tumor cells were positive for calretinin and D2-40.



Figure 6. The macroscopic findings. A well-circumscribed nodular mass of 57×33 mm. The tumor did not spread to the adjacent tissue of either the parietal or visceral pleura.

ル施行. しかし, 食欲低下 (G3), 嘔気 (G3) を発症したため, carboplatin (AUC=5) + pemetrexed (500 mg/m²)

に切り替えて 3 クール追加した. 現在, 術後 10 ヶ月無再発で外来経過観察中である.

考 察

LMM は 2004 年の WHO 分類で「明確に局限した病変を呈し, 肉眼的にも病理学的にもびまん性胸膜進展しないにも関わらず, 病理学的, 免疫組織化学的, 電子顕微鏡的所見は DMM の所見を示す稀な腫瘍」と定義されている.¹ 1994 年に Crotty ら³ が 6 例の報告を最初に行って以来, 手術例として PubMed, 医学中央雑誌の検索で 63 例の報告のみである.⁴⁻⁸ 発症頻度は英国で 10 万人中 1.25, ギリシアで 1.1 と報告されている.⁹

今回, われわれは, 2 年間に後縦隔の局所のみで急速に増大し, 腫瘍摘出術と術後補助化学療法により 10 ヶ月無再発生存が得られた LMM を経験した.

LMM の発育速度については, 経時的に経過を追えた報告は極めて少なく,² 不明である. 稲福らの報告⁸ を加えた LMM の症例報告 63 例のうち, 腫瘍径の記載のある 62 例の腫瘍平均径は 7.18 cm (0.6~15 cm) で, うち

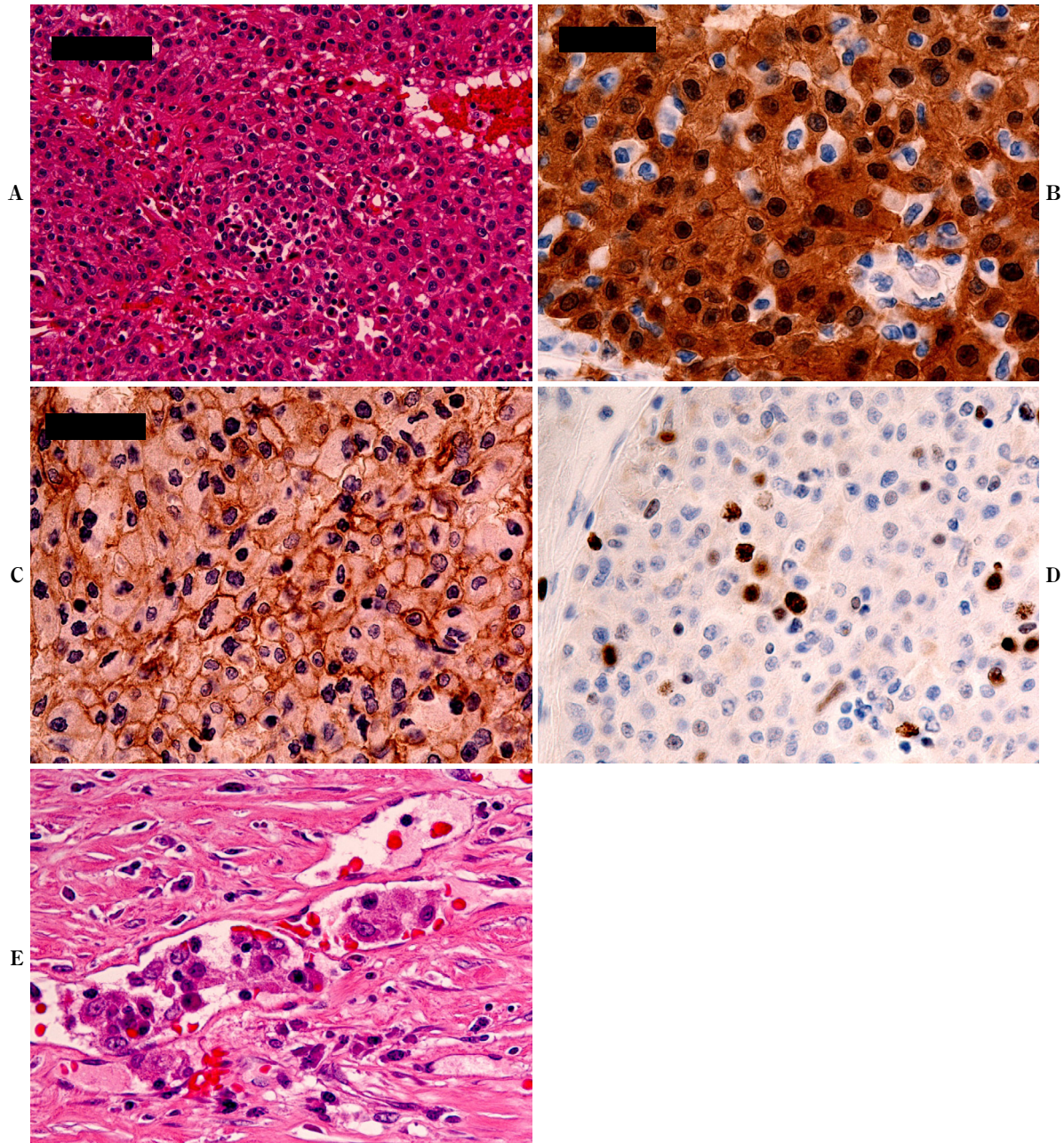


Figure 7. Histological and immunohistochemical features of the tumor (A, E: hematoxylin and eosin staining, B: calretinin staining, C: D2-40 staining, D: Ki-67 staining). A: High-power image of epithelial localized malignant mesothelioma showing a sheet of cuboidal cells with prominent nucleoli. B, C: The epithelial component was positive for calretinin and D2-40. D: Epithelial component Ki-67 positivity: 13.8%. E: Lymphatic invasion of the tumor cells was shown.

56例(約90%)は5cm以上であった。すなわち、発見時にすでに大きな結節陰影を示していることが多いといえる。本症例は、他疾患で撮影された2年前の腹部CTで、初期病変ともいべきごく軽度な胸膜肥厚を偶然とらえることができたが、その後、極めて急速に増大しながらも、臓側および壁側胸膜内にとどまり、遠隔転移も示さ

なかったという経過は、LMMの病態を考えるうえでも大変興味深い。2年前の胆嚢手術前後でPETが施行されていれば興味深いところであるが、残念ながらPETは施行されていない。もし、局所的な胸膜肥厚を認めた際は、LMMの初期病変である可能性を考え、胸部CTなどにより3~6ヶ月毎の定期的な画像フォローを行い、

増大するようであれば、CTガイド下あるいは胸腔鏡での組織診断を行うことを考慮すべきであろう。

この際、胸膜に限局していることが画像的に明らかで外科的に切除することが可能であれば、播種リスクを考慮して、はじめから外科的切除を考慮してよいかもしれない。しかし、本症例ではCA125高値より卵巣・子宮悪性腫瘍（たとえばserous carcinomaなど）の胸膜転移が鑑別の一つにあがっていたため、治療方針決定のため、CTガイド下生検を施行した。

本症例のCTガイド下生検の結果は、胸膜中皮腫の所見に合致するものであったが、血漿CA125が高値であったこともあり、婦人科領域のserous carcinomaの後縦隔転移も局所の生検組織のみでは完全には否定できない所見であった。そこで、FDG-PETや婦人科での内診、エコー検査などを追加した結果、明らかな婦人科腫瘍を認めず、かつ、腹水もないことからserous carcinomaの可能性は低いのではないかと判断された。しかし、CTガイド下生検のみの診断では限界があり、最終的には手術標本による結論を待つことになった。血漿CA125値は術後低下しており、LMMの体腔膜蛋白を反映したものと考えている。

LMMは、アスベスト曝露歴が少なく、再発形式としてびまん性に進展することは稀で、ほとんどが局所再発や遠隔転移とされている。文献的には、術後再発24例中、局所再発18例、遠隔転移5例、対側再発1例との報告がある。また、予後については、稲福ら⁸51例の検討で生存期間中央値36ヶ月、1年生存率79.4%、2年生存率62.2%、5年生存率49.1%と報告している。総じて、DMMより予後は良好とされている。

治療法は、術式が詳細に記載されていた38例はすべて局所切除で、うち半数が無再発生存（中央値24ヶ月）で、局所切除のみでもLMMでは比較的長期の無再発生存が得られる可能性がある。

本症例は、腫瘍径が55mmで、tumor doubling timeが126日と急速な増大を示しながら局所進展のみで遠隔転移やびまん性の胸膜進展は認めなかった。切除標本においても、腫瘍は壁側および臓側胸膜を越えることはなく、周囲の肺実質や肋骨浸潤もきたしていない。大淵ら¹⁰は11.5cmのLMMで胸壁合併左肺上葉切除を行っているが、肺実質や肋骨浸潤がなかったと報告している。このような特徴をもつLMMに対し、DMMに準じ胸膜全切除までの追加が必要かどうかは、結論が出ていない。長期予後を含めた症例の蓄積が必要であろう。本症例のように特に病変が右側にある場合、臓側胸膜全切除の追加は、術後に呼吸機能に与える影響が大きいことから、特にその適応を慎重に検討すべきである。

術後化学療法については、報告されている3例では、

1例は術後29ヶ月後に原疾患で死亡、1例は術後6ヶ月無再発生存、1例は詳細不明であった。⁸ 術後化学療法の意義は明確ではない。

ただ、本症例は、切除断端陰性で腫瘍は摘出されているが、リンパ管侵襲像を認めていたこと、ご本人の希望もあったことから、再発予防を期待して、DMMへの標準化学療法であるcisplatin+pemetrexed、carboplatin+pemetrexedを追加し、外来で経過観察中である。現在まで術後10ヶ月無再発生存が得られているが、さらなる長期予後をみる必要がある。

結 語

2年間に後縦隔で急速に増大し、腫瘍摘出術と術後補助化学療法により10ヶ月無再発生存が得られたLMMを経験した。ともすれば見逃されやすいが、CT検査で限局性の軽度な胸膜肥厚を認めた際は、LMMの初期病変である可能性があり、慎重な画像フォローが必要である。LMMは稀な疾患であり、その病態の解明や標準治療法の確立には症例の集積が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は、第59回日本肺癌学会学術集会（2018年12月、東京）で発表した。

REFERENCES

- Allen TC, Cagle PT, Churg AM, Colby TV, Gibbs AR, Hammar SP, et al. Localized malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:866-873.
- 坂巻文雄, 岡本 晋, 向井万起男, 山澤文裕, 石坂彰敏, 金沢 実, 他. 緩徐な発育経過を示した限局型の悪性胸膜中皮腫の1例. *日胸疾会誌*. 1993;31:240-244.
- Crotty TB, Myers JL, Katzenstein AL, Tazelaar HD, Swensen SJ, Churg A. Localized malignant mesothelioma. A clinicopathologic and flow cytometric study. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:357-363.
- 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.
- Nakano T, Hamanaka R, Oiwa K, Nakazato K, Masuda R, Iwazaki M. Localized malignant pleural mesothelioma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60:468-474.
- Takahashi H, Harada M, Maehara S, Kato H. Localized malignant mesothelioma of the pleura. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;13:262-266.
- 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.
- 稲福賢司, 諸星隆夫, 足立広幸, 公盛啓介, 津浦幸夫, 益田宗孝. 術前に肺癌と診断された限局性悪性胸膜中皮腫の1切除例. *肺癌*. 2016;56:1040-1045.
- Stahel RA, Weder W, Lievens Y, Felip E. Malignant

pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):v126-v128.

膜中皮腫の1切除例. 日呼外会誌. 2015;29:517-520.

10. 大淵俊朗, 諸鹿俊彦, 山下眞一, 岩崎昭憲. 限局性悪性胸