

10. 気胸を合併した悪性胸膜中皮腫の1例

県立中部病院 呼吸器科¹⁾ 外科²⁾ 病理³⁾

○玉 城 仁¹⁾ 木 川 聡 子¹⁾ 福 地 聡¹⁾
田 場 秀 樹¹⁾ 喜舎場 朝 雄¹⁾ 松 本 強¹⁾
康 裕紀子²⁾ 大久保 和 明²⁾ 上 原 哲 夫²⁾
国 島 文 史³⁾ 国 島 睦 意³⁾

10. 気胸を合併した悪性胸膜中皮腫の1例

県立中部病院 呼吸器科¹⁾ 外科²⁾ 病理³⁾

○玉 城 仁¹⁾ 木 川 聡 子¹⁾ 福 地 聡¹⁾
 田 場 秀 樹¹⁾ 喜 舎 場 朝 雄¹⁾ 松 本 強¹⁾
 康 裕 紀 子²⁾ 大 久 保 和 明²⁾ 上 原 哲 夫²⁾
 国 島 文 史³⁾ 国 島 睦 意³⁾

【はじめに】

悪性胸膜中皮腫は、近年日本においても増加してきておりアスベスト（石綿）曝露と密接な関連があるとされる。呼吸苦および非胸膜性胸痛が初発症状として一般的で、片側性胸水を呈していることが多い。今回、難治性気胸を発症し、胸腔鏡下生検にて診断しえた悪性胸膜中皮腫（以下中皮腫）を経験したので報告する。

【症例】

症例：73歳、男性 元建築解体業（アスベストへの曝露歴あり）

主 訴：1ヶ月間持続する労作時呼吸困難

既往歴：マラリア（17歳）、大腸ポリープ（72歳時）。毎年集団検診は受診している。

生活歴：現喫煙者 75 pack-years、機会飲酒

現病歴：来院1ヶ月前より坂道歩行時や自転車に乗った時に呼吸苦・咳嗽が出現し、次第に症状増悪してきたため当院内科外来を受診した。起坐呼吸や夜間発作性呼吸困難（PND）は認めず。また、発熱、胸痛、体重減少は認めなかった。

入院時現症：身長151.3cm、体重54.4kg、血圧126/76mmHg、脈拍62/分、整、呼吸数20/分、体温36.2℃、SpO₂ 95%（室内空気）、意識清明、結膜に貧血・黄染なし、表在リンパ節触知せず、聴診では心音は整、心雑音なし、右下肺に呼吸音の減弱を認めた。腹部所見、神経学的所見に異常なし。下腿浮腫やばち状指は認めなかった。

入院時画像所見（図1）：胸部単純X線写真では右肺野に気胸を伴い air-fluid level を形成した胸水貯留を認めた。左肺野には異常所見は認めなかった。

入院時検査所見（表1）：胸水穿刺を行ったところ、肉眼的には黄色透明、浸出性胸水（pH 7.32、胸水中LDH 604 IU/ℓ、蛋白5.7g/dl、細胞分画 好酸球23%、リンパ球18%、組織球56%）であった。胸水の塗抹・培養、細胞診では有意な所見認めず。血液

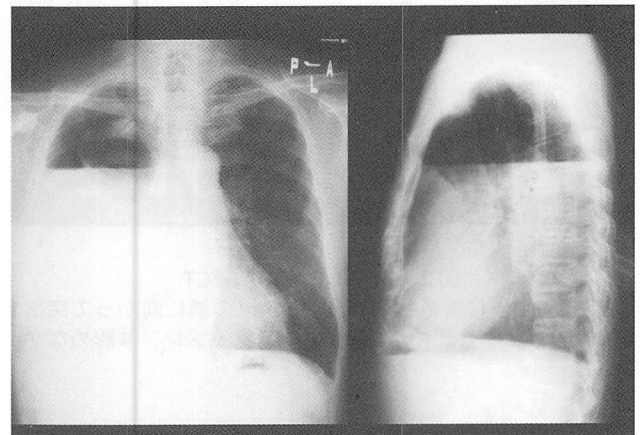


図1. 入院時胸部X線写真
右肺野に気胸を伴い air-fluid level を形成した胸水貯留を認める

表1 入院時検査所見
Laboratory findings on admission

Hematology		Arterial blood gas (Room Air)	
WBC	5,200 /μℓ	ALP	182 IU/ℓ
Neut	56.0 %	LDH	181 IU/ℓ
Eosino	7.0 %	γGTP	31 IU/ℓ
Baso	1.0 %	T-Bil	0.6 mg/dℓ
Lym	32.0%	Cr	0.7 mg/dℓ
Mono	4.0 %	BUN	9 mg/dℓ
RBC	481×10 ³ /μℓ	BS	88 mg/dℓ
Hb	15.2g/dℓ	Na	143 mEq/ℓ
Ht	45.1 %	K	3.9 mEq/ℓ
Plt	179×10 ³ /μg	Cl	104 mEq/ℓ
ESR	24mm/h	Ca	9.0 mg/dℓ
Blood chemistry		Serology	
TP	7.3 g/dℓ	HTLV-1	(-)
Alb	4.0 g/dℓ	IgE	1183 IU/ml
T-Cho	226 mg/dℓ	シフラ	2.89ng/mℓ
TG	283 mg/dℓ	CEA	3.9 ng/mℓ
GOT	21 IU/ℓ		
GPT	17IU/ℓ		
		Pleural effusion	
		PH	7.322
		TP	5.7g/dℓ
		LDH	604 IU/ℓ
		Sugar	70 mg/ℓ
		WBC	400 /μℓ
		Histiocyte	56 %
		Eosino	23 %
		Lym	18 %
		ADA	33.4 U/ℓ
		CEA	2.3 ng/mℓ
		Bacterial culture	(-)
		Tbc culture	(-)
		Cytology Pap.class	I

検査では血沈24hr/hr, IgE 1183 IU/ℓと軽度上昇していた。

入院後経過：臨床経過、胸水中好酸球数が高値であることから、自然気胸に伴う反応性胸水と判断して、胸腔ドレーンチューブを挿入し胸水のドレナージおよび脱気を行った。胸水はチューブ挿入後4日で排液量50ml/日と十分に排液されたが気胸が持続するため入院6日目に胸部CT撮影を行った。CT上、右S10胸膜下に癒痕状に14×24mmの肺に向かって突出する臓側胸膜肥厚を認めた(図2)。中皮腫が鑑別診断にあがったが、わずかな胸膜肥厚であった

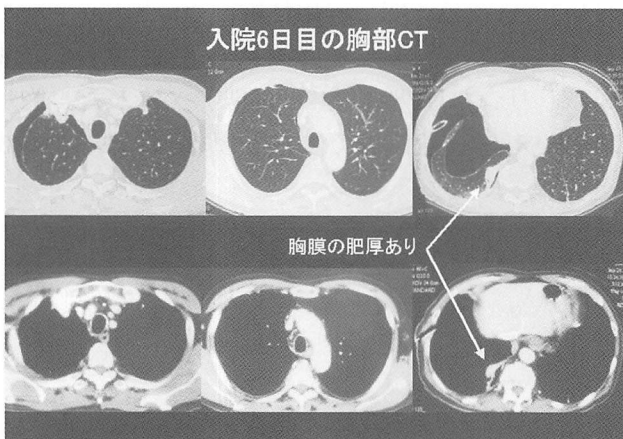


図2. 入院6日目の胸部CT

右S10胸膜下に癒痕状に14×24mm大の肺に向かって突出する臓側胸膜肥厚を認めた。明らかなブラ・ブレブは認めなかった。

こと、CTにてブラ、ブレブを認めなかったため直ちに胸腔鏡は行わなかった。しかし、その後も胸腔ドレーンチューブより吸引圧20cmH₂Oで陰圧ドレナージを続けたが軽快せず、入院20日目に気胸治療のため胸腔鏡を行った。その際、胸膜肥厚部位の生検を行った。胸腔鏡によると右臓側胸膜表面全体が斑状に黄白色の薄い皮膜が覆っていて、その間に小さな気胸を起こしている孔が多数認められ外科的に切除、縫縮することは不可能であった。そのため胸膜肥厚部位の生検のみで胸腔鏡手術は終了し、再度、胸腔ドレーンを挿入することとなった。臓側胸膜の病理所見では、肥厚した胸膜を認め、紡錘形またはくびれた大きな核を有する立方状の中皮細胞が網状・柵状に増生しており、その間質は弾性線維の増加を伴う繊維化を認めた。また、免疫染色ではCK5/6

(+)、Carletinin (+)、CD34 (-)、Pankeratin (+)、Vimentin (±)、P53 (+)、CEA (-) という結果で、中皮腫(上皮型)と診断された(図3)。その後も気胸はわずかながら持続したが、右胸膜・肺全摘術は侵襲性が大きく患者が希望しないことより施行せず、ピシバニールによる胸膜癒着術を行ったところ air-leak は止まり、10月22日に胸腔ドレーンチューブを抜管した(図4)。

11月11日より化学療法(CDDP 70mg/m²: day 1, GEM 1000mg/m²: day 1, 8, 15)を4サイクル行った。途中、便より糞線虫が検出され2週間間隔で2回、Ivermectin 9mgで治療を行ったことと、化学療法による顆粒球減少症により、当初の予定ど

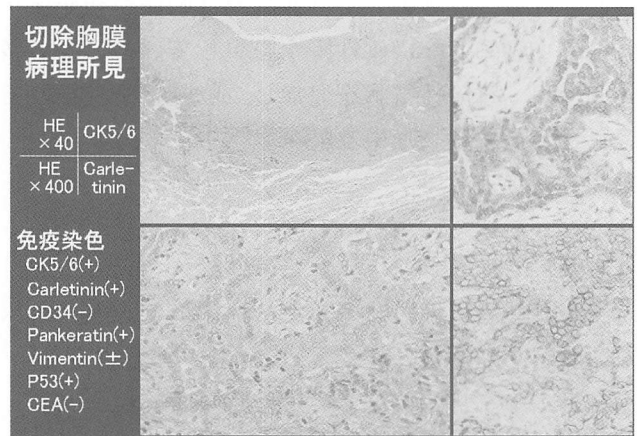


図3. 胸腔鏡下に切除した胸膜病理所見

肥厚した胸膜を認め、紡錘形またはくびれた大きな核を有する立方状の中皮細胞が網状・柵状に増生しており、その間質は弾性線維の増加を伴う繊維化を認めた。また、免疫染色の結果より悪性胸膜中皮腫(上皮型)と診断された。

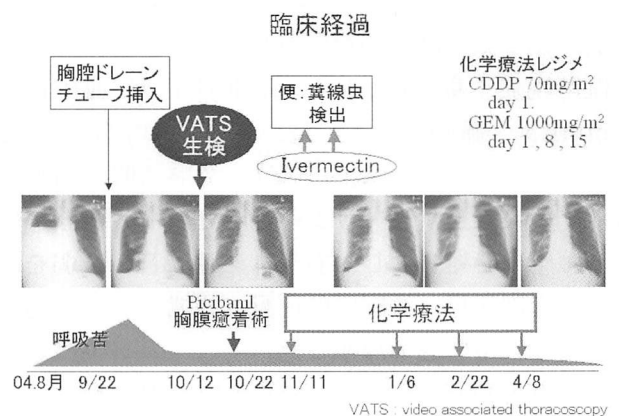


図4. 臨床経過

おり4週毎の化学療法が出来なかった期間が存在した(図4)。

化学療法4サイクル終了時の胸写、CTでは、右S10に接する胸膜の肥厚が悪化し、拡大していることが示された(図5b)。また、入院時に併発していた難治性気胸に対し胸膜癒着を施行したが、癒着が部分的で胸腔内肺外に含気が存在しているのが認められる(図5a)。化学療法4サイクル終了前後より、右側胸部痛が軽度ながら出現してきているが、NSAID投与にて緩和されていた。

化学療法4サイクル時の評価にて中皮腫の増大を認めたこと、化学療法の奏効率がこれまでの報告で低いことを考慮し、現在は患者へのインフォームド Consentの上、化学療法は行わずに結果観察を行っている。

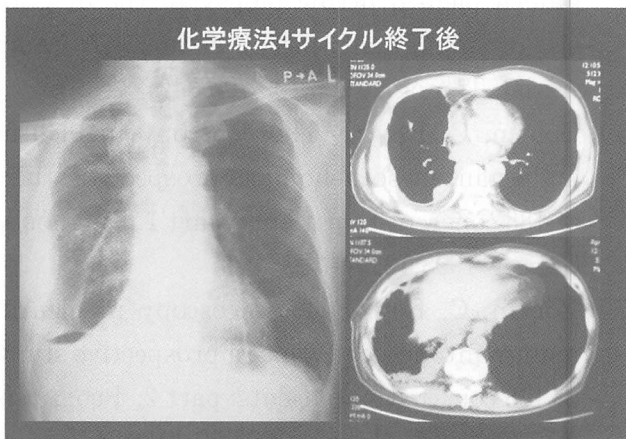
間が長く発症までに30-40年を要する。8割が男性に発症し、アスベストを扱う職人の8-13%に中皮腫が発症すると考えられている。本症例は切除病理標本からアスベスト繊維は認められなかったが、若い頃より60歳代まで解体業に勤務されアスベスト曝露歴がありそれが誘因と考えられた²⁾。最近、Co-ActivatorとしてSimian virus40(SV-40)感染の役割が注目されている。De Luca Aは35症例の中皮腫の組織の86%にSV-40様の遺伝子配列を認めたと報告している³⁾。本症例でSV-40の関与は検討していない。

中皮腫の最も多い症状には呼吸困難と非胸膜性胸痛がある。本症例では来院時、呼吸困難の増悪を認めたが胸痛は認めなかった。片側性胸水は一般に認めることが多い。それに加え本症例では同側に難治性気胸を併発していた。中皮腫に伴う気胸の報告は多くはないが、アスベスト曝露患者に認める気胸では本疾患も念頭に置く必要であろう⁴⁾。

一般に胸水穿刺では診断率が低く信頼性に乏しいとされる。MetintasらはCTガイド下経皮的胸膜生検では1回、2回生検でそれぞれの診断率は60%、85%⁵⁾、Boutinらは胸腔鏡下胸膜生検で90%以上の診断率⁶⁾であったと報告している。本症例も胸腔鏡下肺生検にて診断に至ることができた。

胸膜中皮腫は病理学的に大きく3型に分類される。上皮型(epithelial type)、肉腫型(sarcomatoid type)、混合型(mixed type)で、それぞれの頻度は50%、15%、35%である。図3に示すように本症例は上皮型であった。病期分類としてこれまでButchartらの分類が用いられることが多かったが、Stage Iでも臓側胸膜病変の有無で平均生存期間がそれぞれ7ヶ月、32.7ヶ月と予後に大きな差が認められるとの報告⁷⁾があり、International Mesothelioma Interest Group(IMIG)が用いられることが多くなっている⁸⁾。それによると本症例はStage II(T2N0M0)であり、上皮型という病理組織を考慮すると手術可能症例といえる。

外科的拡大切除術(extrapleural pneumonectomy:EPP)を行うことが唯一の根治治療とされるが、その侵襲性とリスクが比較的大きいこともあり患者の同意が得られず、本症例では化学療法を選択することとなった。化学療法の奏効率は報告により大き



(図5a)

(図5b)

図5. 化学療法4サイクル終了後の胸部X線写真・CT
右S10の椎体に接する部位の胸膜肥厚の増大を認めた。右下肺横隔膜に接する部位から縦隔側にかけて部分的に胸膜が癒着した気胸が慢性的に残存している。

【考察】

悪性胸膜中皮腫は近年、本邦も含め世界的に増加してきている。米国では毎年2500人(1925-29年生まれの男性に多い)、欧州では1998年に5000人が死亡(1945-50年の男性に多い)と報告されている¹⁾。日本での正確な発症者は不明であるが、2040年までに10万人の死亡が予測されるとの報告がある(第75回日本産業衛生学会2002年4月、村山武彦)。過去のアスベストへの曝露が大きな誘因とされ、潜伏期

く異なり0-48%とされ、標準的治療薬は定まっていない。また、化学療法の緩和治療と比較した無作為試験での有効性も証明されていない。しかし、新規抗癌剤を組み合わせた2剤併用で奏効率が改善したとの報告もある。Byrneらは、21人に対しCisplatinと gemcitabine 併用にて奏効率48%と報告している。本症例においても CDDP + GEM にて4サイクル治療を行った。現在、performance status grade 1であるが、次第に胸膜肥厚が増大してきたため奏効率、予後に関し本人に告知した上で、今後、化学療法を行わず緩和治療を中心に行っていくこととした。放射線治療に関してはEPP手術を行った症例においては生命予後に有効であると報告されている。しかし、片肺切除を行わない場合は照射量が限られてしまい有効性は示されていないため、現時点では本症例へ放射線治療は行っていない。

Cancer and Leukemia Group Bによる337例を検討した報告によると、LDH>500IU/ℓ、performance statusが悪いこと、胸痛、血小板数>400,000/μℓ、上皮型以外の病理組織、75歳以上が独立した予後因子である¹⁾。本症例では上記因子の中でLDH上昇のみが一致した。一般に中皮腫の平均生存期間は症状発症より約1年、手術経験の多い施設の報告ではEPP+化学療法で2年生存率38%、5年生存率15%といわれている。

【結 語】

悪性胸膜中皮腫に難治性気胸を発症した1例を経験した。気胸治療と一部胸膜生検目的にて胸腔鏡下肺生検を行ったことで早期診断が得られた。以前に解体業者勤務の際に吸入したアスベストが原因と考えられた。現在のところ、悪性胸膜中皮腫に対する満足できる化学療法がなく、手術は侵襲が非常に大きい。今後、本邦における本疾患の増加が予測されるためアスベスト使用の全面禁止策に加え、アスベスト曝露歴のある患者でのHRCTでの胸膜病変の発見とVATSを含めた積極的な早期診断、有効な治療法が開発されることが望まれる。

【参考文献】

1) Massimo P, James B, et al. Malignant Pleural Mesothelioma: Update, Current

Management, and Newer Therapeutic Strategies. Chest 2004; 126:1318-1329

- 2) DANIEL H.Sterman, STEVEN M.AlbeldaA :Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. Respirology 2005;266-283
- 3) De Luca A,et al. The retinoblastoma gene family pRb/p105, p107, pRb2/p130 and simian virus-40 large T-antigen in human mesotheliomas. Nat Med. 1997 ; 10 : 3(8) :913-6.
- 4) Saint-Georges F, et al. Spontaneous pneumothorax revealing malignant pleural mesothelioma. Three case reports. Rev Pneumol Clin. 2004 Sep;60(4):229-33.
- 5) Metintas, M, Ozdemir, N, Isikoy, S, et al CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. J Comp Assist Tomogr 1995;19,370-374
- 6) Boutin, C, Rey, F Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients: part 1. Diagnosis. Cancer 1993;72,389-393
- 7) Boutin, C, Rey, F Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients: part 2. Prognosis and Staging. Cancer 1993;72,394-404
- 8) International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. Chest 1995;108,1122-1128
- 9) 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