（肺癌．2016;56:1040-1045）
© 2016 The Japan Lung Cancer Society

CASE REPORT

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

稲福賢司[1]・諸星隆夫[1]・足立広幸[1]・
公盛啓介[1]・津浦幸夫[2]・益田宗孝[3]

A Resected Case of Localized Malignant Pleural Mesothelioma That Was Preoperatively Diagnosed as Lung Cancer

Kenji Inafuku[1]; Takao Morohoshi[1]; Hiroyuki Adachi[1];
Keisuke Koumori[1]; Yukio Tsuura[2]; Munetaka Masuda[3]

[1]Department of General Thoracic Surgery, [2]Department of Diagnostic Pathology, Yokosuka Kyosai Hospital, Japan; [3]Department of Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan.

ABSTRACT —— ***Background.*** Localized malignant pleural mesothelioma has been reported as a rare tumor that exhibits histological and immunohistological findings, but not biological findings, which are similar to diffuse malignant pleural mesothelioma. ***Case.*** A 59-year-old female patient with no history of asbestos exposure presented to our hospital to undergo an investigation for an abnormal chest shadow that had been detected during regular visits for articular rheumatism treatment. Computed tomography revealed a mass of approximately 5.5 cm in diameter in the left apex; a superior sulcus tumor was therefore suspected. Computed tomography-guided biopsy revealed non-small cell lung cancer, which was identified as stage IIIA (cT3N2M0). After chemoradiotherapy, left upper lobectomy with partial chest wall resection was performed. 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. Immunostaining was positive for a mesothelioma marker and negative for lung cancer markers. Since there were no signs of the diffuse development of the tumor into the pleura, the case was diagnosed as localized malignant pleural mesothelioma. The patient remains well with no relapse at 8 months after surgery. ***Conclusion.*** Localized malignant pleural mesothelioma may have a different pathogenesis to diffuse malignant pleural mesothelioma. Further studies of the biological behavior are essential to evaluate the effectiveness of this treatment approach.

(*JJLC.* 2016;56:1040-1045)

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

Corresponding author: Takao Morohoshi.
Received May 11, 2016; accepted August 9, 2016.

要旨 —— 背景．限局性悪性胸膜中皮腫は，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と類似した所見を示すが，生物学的特徴が異なる稀な腫瘍と報告されている．**症例．**59 歳女性，アスベスト曝露歴なし．関節リウマチで近医通院中に，胸部異常陰影を認め当院を紹介受診した．CT で左肺尖部に 5.5 cm の腫瘤を認め，肺尖部胸壁浸潤肺癌の疑いであった．CT ガイド下生検で，非小細胞肺癌（cT3N2M0，stage IIIA）の診断となり，化学放射線療法を施行後に左上葉切除と胸壁合併切除を施行した．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，腫瘍は臓側胸膜と壁側胸膜の間に存在していた．肺実質への浸潤は認めなかった．免疫染色では，中皮腫マーカーが陽性，肺癌マーカーが陰性であった．腫瘍の胸膜へのびまん性進展は認めず，限局性悪性胸膜中皮腫と診断した．術後 8 か月現在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．今回の治療法の可否の検討のためにも，今後症例の積み重ねに

横須賀共済病院 [1]呼吸器外科，[2]病理診断科；[3]横浜市立大学外科治療学教室．
論文責任者：諸星隆夫．
受付日：2016 年 5 月 11 日，採択日：2016 年 8 月 9 日．

よる病態の解明が大きな課題である．

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

悪性胸膜中皮腫は進展様式により，限局性悪性胸膜中皮腫（localized malignant pleural mesothelioma，以下LMPM）とびまん性悪性胸膜中皮腫（diffuse malignant pleural mesothelioma，以下DMPM）に分類される．LMPMは組織学的および免疫組織化学的にDMPMと類似した所見を示すが，生物学的特徴が異なる稀な腫瘍であると報告されており，[1-3] その病態に関しては未だに不明な点も多い．また，LMPMに対する標準的治療法も確立されていないのが現状である．今回我々は，術前に肺癌の診断を得て，化学放射線療法後に手術を行ったところ，術後病理診断でLMPMと診断された1例を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

症　例

症例：59歳 女性．

主訴：なし．

家族歴：従妹 乳癌，叔父 肺癌．

既往歴：35歳時急性腎盂腎炎，50歳時慢性関節リウマチ．

生活歴：喫煙歴 10本×29年（30～59歳，喫煙指数290），アスベスト曝露歴 なし．

職業歴：事務職．

現病歴：慢性関節リウマチで近医通院中に，胸部単純X線写真で左上肺野の異常陰影を指摘され，当科紹介となった．

現症：身長156.1 cm，体重46.6 kg，体温36.4℃，血圧138/88 mmHg，脈拍78/分 整，SpO_2 99%（room air），全身状態は良好，胸部聴診上呼吸音は清，表在リンパ節は触知されず．

血液検査：Hb 10.5/μlと軽度貧血を認めた．腫瘍マーカーは，CEA 0.9 ng/ml（正常域＜5.0），SCC 0.3 ng/ml（正常域＜1.5），CYFRA 2.1 ng/ml（正常域＜3.5），ProGRP 48.3 pg/ml（正常値＜70）であった．心電図，呼吸機能検査に異常所見を認めなかった．

胸部単純X線所見（Figure 1）：左肺尖部に腫瘤影を認めた．胸水貯留は認めなかった．

胸部造影CT所見（Figure 2a，2b）：左肺尖部に5.5 cmの充実性腫瘤を認め，胸壁に広範囲に接していた．また，縦隔リンパ節腫大を認めた．胸水や胸膜肥厚は認めなかった．

FDG-PET所見：CTで認めた左上葉腫瘤にSUVmax 9.8のFDG集積を認めた．その他の部位に集積は認めなかった．

臨床経過：左肺尖部腫瘤に対して，CTガイド下生検を施行した．病理組織学的に，クロマチンが増量した大型核と好酸性胞体を有する低分化な異型細胞の充実性増殖を認めた．免疫染色では，AE1/3（＋），CEA（－），TTF-1（－），p63（－），CD56（－），synaptophysin（－），chromogranin A（－）であった．以上より，肺尖部胸壁浸潤を伴う原発性非小細胞肺癌（cT3N2M0-stage IIIA）と診断し，化学放射線療法を施行した．Cisplatin（80 mg/m^2）＋vinorelbine（25 mg/m^2）を3コースと同時放射線療法（1回線量2 Gy，計60 Gy）を施行した．治療後，腫瘤は4.7 cmに縮小した．また，縦隔リンパ節も縮小した（Figure 2c，2d）．RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）による効果判定ではSD（stable disease）であり，手術を施行した．

手術所見：まず胸腔鏡で胸腔内を観察した．胸水や播種，胸膜プラークは認めなかった．腫瘍は肺尖部に存在し，背側で胸壁と強固に癒着しており，胸壁浸潤が疑われた．後側方開胸とし，左上葉切除と胸壁合併切除（第1，2，3，4肋骨離断），ND2a-2リンパ節郭清を施行した．胸壁欠損部はComposix Meshで再建した．

切除標本と病理組織学的所見：割面では胸壁に接する

Figure 1. A chest radiograph showing a mass in the left apex.

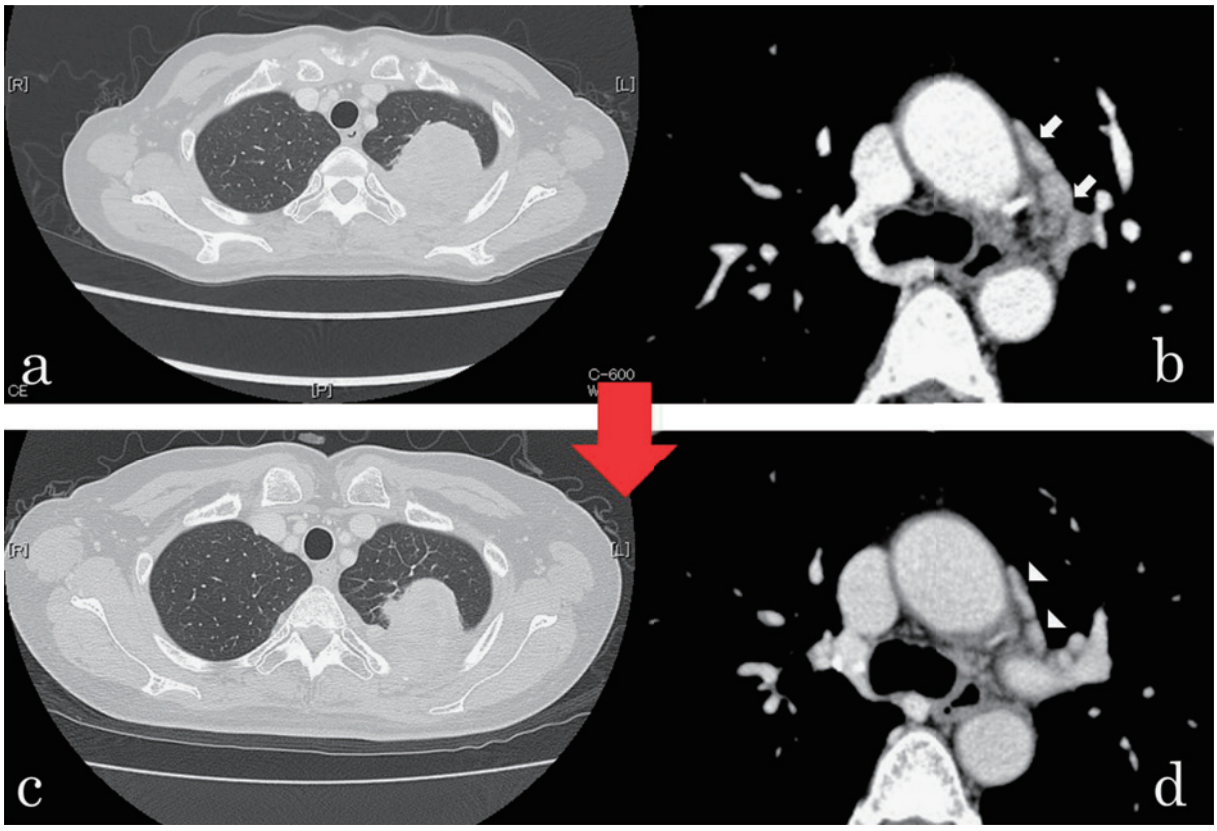

Figure 2. Computed tomography revealed a mass measuring approximately 5.5 cm in diameter in the left apex **(a)** and swelling of the mediastinal lymph nodes **(b,** arrows**)**. Computed tomography after chemoradiotherapy revealed the reduction of the tumor size to 4.7 cm **(c)** and the shrinkage of the mediastinal lymph node **(d,** arrowheads**)**.

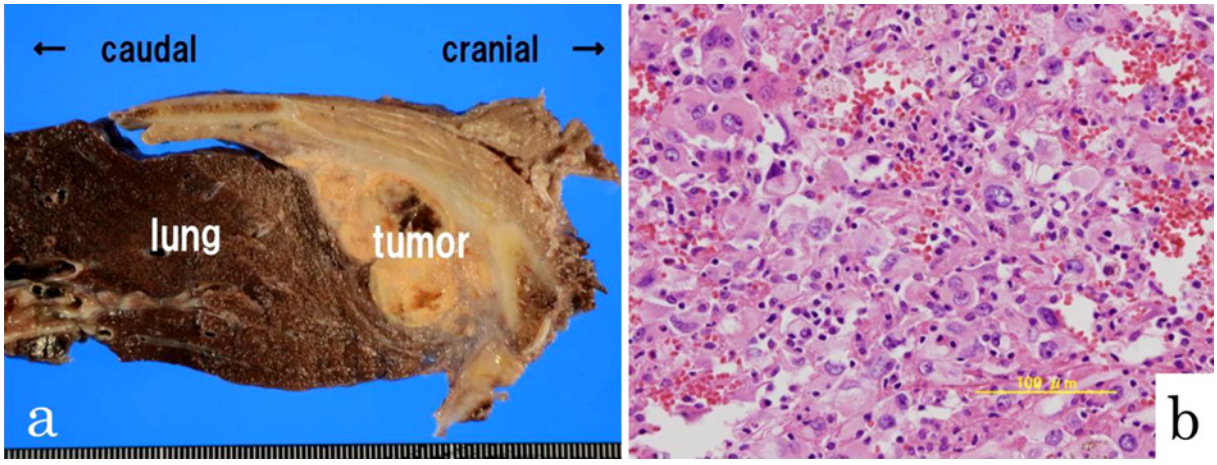

Figure 3. **(a)** The macroscopic findings: A light yellow solid tumor was observed (5.0 cm in size) with hemorrhagic necrosis adjacent to the pleura. **(b)** Hematoxylin and eosin staining: The histopathological findings showed the proliferation of extremely poorly differentiated large epithelium-like atypical cells with extensive hemorrhagic inner necrosis with a high degree of cellularity.

ように，5.0 cm の淡黄色充実性腫瘍を認め，内部に出血壊死を伴っていた（Figure 3a）．病理組織学的に，腫瘍内部に広範な出血壊死を伴い，極めて低分化で大型の上皮様異型細胞が充実性に増殖していた．腫瘍周囲に泡沫細

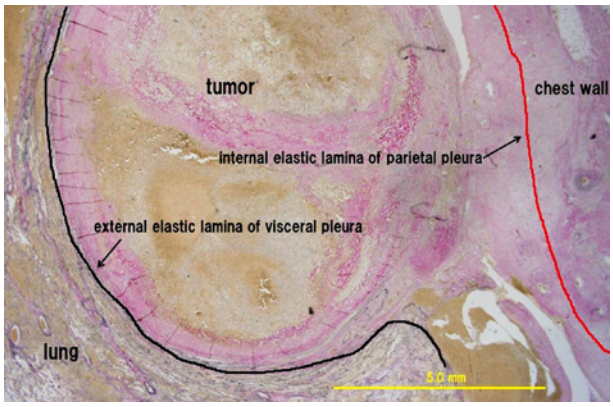

Figure 4. Elastica van Gieson staining: The head of the tumor was located between the external elastic lamina of the visceral pleura and the internal elastic lamina of the parietal pleura. No invasion was observed into the lung parenchyma. The tumor was generated from the parietal pleura and proliferated to displace the lung parenchyma.

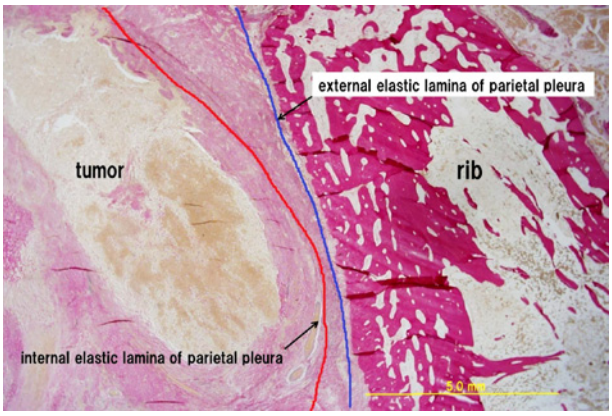

Figure 5. Elastica van Gieson staining: Although the slight invasion of the tumor into the internal elastic lamina of the parietal pleura was observed, no invasion was observed into the external elastic lamina of the parietal pleura.

胞の浸潤や出血を伴っていた(Figure 3b). 腫瘍の局在診断のためにエラスチカ・ワンギーソン（EVG）染色を施行した．腫瘍は臓側胸膜と壁側胸膜の間に首座を置き，わずかに臓側胸膜外弾性板に浸潤を認めるも，肺実質内進展は認めなかったことから，壁側胸膜から発生し，肺実質を圧排して増殖していることが示された（Figure 4）．免疫染色では calretinin（＋），D2-40（＋），WT-1（＋），EMA（＋），CD146（＋），CEA（－），TTF-1（－），napsin A（－），p40（－）であった．腫瘍細胞は腫瘤部分に限局し，断端は陰性であった．リンパ節に転移を認めなかった. 断端が陰性であることと, 臨床所見・手術所見上，腫瘍の胸膜へのびまん性進展は認めなかったことより，LMPM（上皮型）と診断した．なお，腫瘍は壁側胸膜内弾性板へのわずかな浸潤は認めたものの，壁側胸膜外弾性板への浸潤は認めず（Figure 5），病理病期 pT1bN0M0-stage IB と診断した．アスベスト小体計測では，乾燥正常肺組織 1 g あたり 85 本であった．

術後経過：術後合併症なく軽快退院した．DMPM に準じて，cisplatin（80 mg/m^2）＋pemetrexed（500 mg/m^2）による術後補助化学療法を 1 コース施行したが，本人の希望で中止した．術後 8 か月現在，無再発で外来経過観察中である．

考　察

LMPM は 1994 年に Crotty ら[4]により最初に報告され，Allen ら[1]により定義された疾患である．その定義では，1．肉眼的，組織学的に限局した病変，2．組織学的および免疫組織化学的に DMPM と同じ組織型を示す腫瘍，とされている．LMPM の手術例の報告は，PubMed および医学中央雑誌で検索したところ 62 例であった（Table 1）.[2,3,5-13] 現在までに指摘されている LMPM の主な臨床的特徴は，I．アスベスト曝露歴が少ないこと，II．再発形式として，局所再発や遠隔転移が多く，びまん性進展が少ないこと，III．手術予後が良好であること，である.[1-3]

I．アスベスト曝露歴について

Allen ら[1]は 21 例中 4 例（19.0%）のみにアスベスト曝露歴が明らかだったことから，DMPM と比較してアスベストとの関連が少ない可能性を示唆している．本症例でも，アスベスト小体数は 85 本/g であり，アスベスト曝露は認めなかった．一方，我々が集計した報告集を検討すると，アスベスト曝露の有無について記載されていた 44 例中 24 例（54.5%）にアスベスト曝露歴を認めた．症例数が少なく，今後の積極的な調査が必要であるが，LMPM とアスベストの関連性は否定できないと考えられる．

II．再発形式について

術後再発形式が記載されていたのは 24 例であった. 局所再発 18 例，遠隔転移 5 例，対側再発 1 例であり，びまん性胸膜進展を認めなかった．Allen ら[1]は，自験例で局所再発や遠隔転移を来した症例は認めたが，びまん性胸膜進展例を認めなかったことから，播種性病変を含む多発局所再発とびまん性の病態は区別されるべきものと報告している．

III．予後について

我々が集計した報告集を検討すると，詳細な予後が記載されていた 51 例の生存期間中央値は 36 か月，1 年生存率 79.4%，2 年生存率 62.2%，5 年生存率 49.1% であった．一方，DMPM の予後について，由佐ら[14]が報告した

Table 1. Summary of Previously Reported Cases

Author	Number of cases	Age	Sex	Asbestos exposure	Size (cm)	Site	Histology	Treatment	Procedure	Status
Crotty	6	64.1 (mean)	4 cases M 2 cases F	3 cases + 3 cases −	6.7 (mean)	5 cases V 1 case P	3 cases E 3 cases B	All cases Op 1 case + pre and post Op Ra	All cases TR 1 case + L 1 case + L + PRC 1 case + PRD	Mean survival 29 mo Mean disease free survival 26 mo 2 cases LR
Sakurada	1	62	M	NR	15	P	NR	Op	NR	NR
Ojeda	1	66	M	+	7	P	E	Op	TR + L + PRC	Brain meta 1 mo, ARD 1 mo
Okamura	1	56	M	−	7	NR	S	Op	TR + PRL + PRC	Contralateral rec 4 mo brain meta 16 mo, DOD 17 mo
Erkilic	1	61	F	−	5	P	E	Op → Ra after LR	TR + PRL + PRC	LR 5 mo, ARD 12 mo
Narita	1	68	F	−	10	V	S	Op → Op after LR	TR + PRL	LR 38 mo, DOA 144 mo
Umezu	1	70	M	−	3.8	NR	E	Op → injection of anticancer drug into thoracic cavity after LR	TR + PRL + PRC	LR 8 mo, ARD 24 mo
Gomez	1	47	M	−	8	P	S	Op	TR + PRC	ANRD 8 mo
Nishi	1	53	M	+	3.5	P	B	Op	NR	DOD 6 mo
Hirano	1	70	M	−	3.2	P	E	Op → Ch after LR	TR + PRL + PRC	LR 21 mo, DOD 29 mo
Asioli	2	69	M	−	8.5	NR	B	Op	TR + P + PRC	DOD 7 mo
		62	M	−	4	NR	E	Op	TR + L + PRC	ANRD 20 mo
Allen	21	61.6 (mean)	15 cases M 6 cases F	4 cases + (details unknown)	5.4 (mean)	NR	14 cases E 6 cases B 1 case S	All cases Op	NR	Mean survival 40 mo, Mean disease free survival 36 mo, 3 cases LR
Khan	1	77	M	−	1.7	P	E	Op	NR	ANRD 12 mo
Turna	1	50	M	−	3	NR	B	Op	TR + L	ANRD 12 mo
Takahashi	1	54	F	+	5	NR	B	Op	TR + PRL + PRC	ANRD 24 mo
Akamoto	1	52	M	−	4.3	P	E	Op	TR	LR 12 mo, DOD 36 mo
Inagaki	1	58	M	+	6	P	B	Op → EPP after LR	TR + PRL + PRC	LR 10 mo, ARD 14 mo
Nakas	10	56-80 (details unknown)	All cases M	9 cases + (details unknown)	12.9 (mean)	NR	4 cases E 2 cases B 4 cases S	All cases Op 2 cases pre Op Ch 6 cases post Op Ch 7 cases post Op Ra (details unknown)	All cases TR + PRC 6 cases + PRL (details unknown)	Mean survival 56 mo, 4 cases LR (details unknown)
Tanzi	2	68	M	+	① 4 ② NR	NR	B	Ch → Op + post Op Ra after LR → Op after LR	① TR + PRL + PRC ② TR + PRC	Alive 131 mo after 1st treatment (LR 24 mo. After 1st OP, ANRD 11 mo after 2nd OP)
		64	M	+	9	NR	S	Op + post Op Ra	TR	ANRD 22 mo
Maeda	1	64	F	−	0.6	V	E	Op	L (incidental findings in lung cancer Op)	ANRD 8 mo
Iesato	1	79	F	−	8	P	E	Op	TR + PRC	ANRD 12 mo
Hayashi	1	70	M	−	10	P	B	Op	TR + PRC	DOD 8 mo, Stomach-bone-mediastinum meta
Nishi	1	65	M	+	7	P	B	Op → Ch and Ra after LR	TR + PRC	LR 6 mo, ARD
Andrews	1	82	M	NR	7.2	P	E	Op	L + PRC	ANRD 10 mo
Obuchi	1	70	M	+	11.5	P	B	Op	L + PRC	ANRD 30 mo
Takei	1	65	M	−	5	P	B	Op	TR + PRL	ANRD 7 mo

M, male; F female; +, positive; −, negative; NR, no record; V, visceral pleura; P, parietal pleura; E, epithelioid; B, biphasic; S, sarcomatoid; Op, operation; Ra, radiation; LR, local recurrence; Ch, chemotherapy; EPP, extrapleural pneumonectomy; TR, tumorectomy; L, lobectomy; PRC, partial resection of the chest wall; PRD, partial resection of the diaphragm; PRL, partial resection of the lung; P, pneumonectomy; mo, months; meta, metastasis; ARD, alive with recurrent disease; rec, recurrence; DOD, dead of the disease; DOA, dead of other disease; ANRD, alive with no recurrent disease.

51 例の検討では，全症例の生存率は 1 年生存率 50.6%，2 年生存率 25.0%，3 年生存率 12.7%（中央値 12.3 か月）であり，症例数は少ないものの，DMPM と比べると LMPM の方が予後良好な可能性がある．さらに術式について検討すると，詳細な術式が記載されていた 38 例はすべて腫瘍切除などの「局所切除」であり，このうち 19 例（50%）

が無再発生存（中央値 24 か月）であった．LMPM では局所切除のみでも比較的長期の無再発生存が得られる可能性が示唆された．

本症例では，5.0 cm という腫瘍の大きさに比べて，壁側・臓側胸膜への浸潤傾向が極めて少なかった．稲垣ら[2]は 6.0 cm の LMPM に対して，胸壁合併腫瘍切除，肺部分切除を行っているが，病理組織学的には，肺とは癒着のみで肋骨実質への浸潤は認めず，さらにリンパ管・血管侵襲は認めなかったと報告している．また，大渕ら[12]は 11.5 cm の LMPM に対して，胸壁合併左肺上葉切除を行っているが，やはり肋骨浸潤や肺実質への浸潤は認めなかったと報告しており，DMPM に比べて浸潤傾向が少なく，局所に留まる傾向が強い可能性がある．

DMPM と LMPM との関連性については未だに不明な点も多い．しかしながら，上述したような LMPM の生物学的特徴を考慮すると，DMPM とは病態が異なる可能性がある．

結　語

術前に肺癌と診断された，LMPM の 1 切除例を経験した．LMPM は，DMPM とは異なる病態である可能性が示唆された．今後，症例の積み重ねによる病態の解明および標準的治療法の確立が待たれる．

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Nakano T, Hamanaka R, Oiwa K, Nakazato K, Masuda R, Iwazaki M. Localized malignant pleural mesothelioma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60:468-474.
4. Crotty TB, Myers JL, Katzenstein AL, Tazelaar HD, Swensen SJ, Chrug A. Localized malignant mesothelioma. A clinicopathologic and flow cytometric study. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:357-363.
5. Sakurada T, Shiiku C, Hachiro Y, Kikuchi Y, Kagaya H, Oouchi H, et al. A case of localized pleural mesothelioma. *Kyobu Geka.* 1997;50:158-161.
6. 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.
7. 西　英行，岸本卓巳，間野正之，福田和馬，小松原正吉．限局性悪性胸膜中皮腫の 1 例．日職災医会誌．2002;50:392-395.
8. Akamoto S, Ono Y, Ota K, Suzaki N, Sasaki A, Matsuo Y, et al. Localized malignant mesothelioma in the middle mediastinum: report of a case. *Surg Today.* 2008;38:635-638.
9. 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.
10. 西　英行，清水信義．限局性悪性胸膜中皮腫の 1 例．日呼外会誌．2013;27:93-99.
11. Andrews W, Paul S, Narula N, Altorki NK. Localized mesothelioma tumour arising synchronously with a primary contralateral lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17:1061-1062.
12. 大渕俊朗，諸鹿俊彦，山下眞一，岩﨑昭憲．限局性悪性胸膜中皮腫の 1 切除例．日呼外会誌．2015;29:517-520.
13. 竹井大祐，山木　実，則行敏生，竹元雄紀，河島茉澄，齊藤竜助，他．限局性悪性胸膜中皮腫．胸部外科．2015;68:761-763.
14. 由佐俊和，伊豫田明，門山周文，佐々木一義，鈴木　実，山川久美，他．多施設共同研究グループによるびまん性悪性胸膜中皮腫 51 症例の臨床的検討．肺癌．2005;45:241-247.