症　例　報　告

ペメトレキセドを含むプラチナ併用化学療法により長期生存が得られた原発性心膜悪性中皮腫の1例

田中　知宏・才田　優・庄子　聡・野嵜幸一郎
五十嵐夏恵・佐藤　昂・岡島　正明・三浦　理
田中　純太・青木　信将・小屋　俊之・各務　博
成田　一衛
新潟大学医歯学総合病院第一内科

渡部　聡・吉澤　弘久
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

篠原　博彦
県立がんセンター新潟病院呼吸器外科

土田　正則
新潟大学医歯学総合病院第二外科

清水　崇
国立病院機構西新潟中央病院呼吸器内科

A Case of Long - term Survival with Primary Pericardial Mesothelioma Treated by Pemetrexed and Platinum - based Chemotherapy

Tomohiro TANAKA, Yu SAIDA, Satoshi SHOJI, Koichiro NOZAKI
Natsue IGARASHI, Ko SATO, Masaaki OKAJIMA, Satoru MIURA
Junta TANAKA, Nobumasa AOKI, Toshiyuki KOYA
Hiroshi KAGAMU and Ichiei NARITA
Department of Medicine (II), Niigata University Medical and Dental Hospital

Reprint requests to: Satoshi WATANABE
Bioscience Medical Research Center
Niigata University Medical and Dental Hospital
1 - 754 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8520 Japan

別刷請求先：〒951 - 8520　新潟市中央区旭町通1 - 754
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
渡部　聡

Satoshi WATANABE and Hirohisa YOSHIZAWA

Bioscience Medical Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital

Hirohiko SHINOHARA

Niigata Cancer Center Hospital

Masanori TSUCHIDA

Department of Surgery（Ⅱ）, Niigata University Medical and Dental Hospital

Takashi SHIMIZU

Nishi Niigata Chuo National Hospital

要　旨

症例は71歳男性．上縦隔腫瘤，左胸水，心嚢液貯留の精査目的に当科を紹介され入院した．心嚢水セルブロック法による組織学的診断で上皮型原発性心膜悪性中皮腫と診断された．ペメトレキセドとプラチナ併用化学療法を計4コース施行し，stable diseaseが得られた．2013年5月現在，抗癌剤の最終投与日から約18か月間が経過し無増悪生存中である．原発性心膜悪性中皮腫は稀であり，標準治療は確立されていない．本症例から，ペメトレキセドを含むプラチナ併用化学療法が有効である可能性が示唆された．

キーワード：原発性心膜悪性中皮腫，シスプラチン，カルボプラチン，ペメトレキセド

緒　言

原発性心膜悪性中皮腫はかつて稀な疾患であり生前診断が困難とされる．早期の正確な診断法や標準治療はいまだ確立されていない．今回，我々はペメトレキセドを含む化学療法終了後1年半以上の長期生存を得た1例を経験したため，文献的考察を加えて報告する．

症　例

患　者：71歳，男性．

主　訴：労作時呼吸困難感，動悸，両下腿の浮腫．

既往歴：17歳虫垂炎手術，40歳右鼠径ヘルニア，本態性高血圧症．

喫煙歴：20本/日×50年間．飲酒1合/日．ペット飼育歴なし．

家族歴：特記すべき事項なし．

職業歴：15歳から50年間電気関連の工事現場で断熱材の取り扱い業に従事．アスベスト吸入歴あり．

現病歴：2011年1月頃より右胸痛，4月頃よりMRC 2度の労作時呼吸困難感，動悸，両下腿の浮腫が出現した．6月中旬に近医を受診し，胸部単純X線写真にて肺門部に陰影を認められ，近医総合病院を紹介された．胸部Computed Tomography（CT）にて上縦隔腫瘤，心嚢水および左胸水貯留を指摘され，前医に入院した．胸水細胞診，心嚢水細胞診では悪性所見を認めなかったが，胸水，心嚢水中のヒアルロン酸が著増しており胸膜悪性中皮腫を疑われた．胸腔鏡による確定診断目的に当科を紹介され7月8日に入院した．

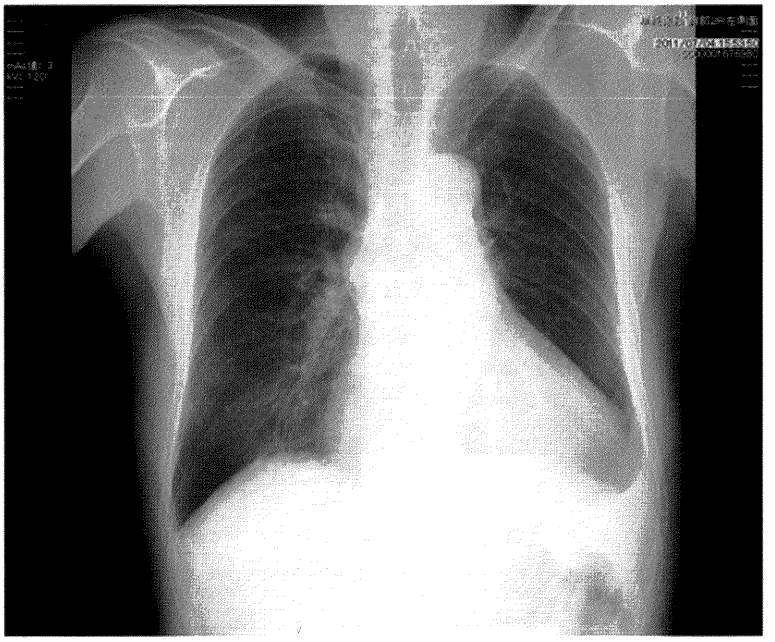


図1　入院時胸部単純X線写真
右肺門部の拡大，左右横隔膜角の鈍化を認める．

入院時現症：身長157cm，体重54kg（3ヵ月で9kg減少），血圧138/82 mmHg，脈拍69/分，整，体温36.5℃，意識清明．頸静脈の怒張なし．心雑音なし．左全肺野の呼吸音は減弱．両下腿に浮腫あり．Performance status 1.

入院時検査所見：炎症反応は陰性，腫瘍マーカーの上昇なし．

入院時動脈血ガス分析（室内気）：pH 7.418，$PaCO_2$ 39.9 Torr，PaO_2 102.5 Torr，HCO_3^- 25.2m Eq/L.

入院時胸部単純X線写真（図1）：右第1弓の突出，右上縦隔の拡大を認める．左胸水あり．心胸郭比66％．

入院時胸部造影CT（図2）：右上縦隔に径50mm大の辺縁不整，境界明瞭な腫瘤影を認めた．腫瘤は上行大動脈および上大静脈に近接していた．左胸水，心嚢水貯留あり．リンパ節腫大なし．肺野に異常なし．胸膜肥厚なし．

入院時心臓超音波検査：2cmの全周性エコーフリースペースを前壁側優位に認めた．左室駆出率85％であり心機能は保たれていた．

臨床経過：7月14日に局所麻酔下胸腔鏡を施行した．直接所見では明らかな腫瘍性病変は認めず，胸水細胞診，胸膜組織診では悪性所見を認められなかった（**図3**）．心嚢水セルブロック法では乳頭状に増生する異型中皮細胞を認め，免疫組織染色では，Calretinin，Wilms tumor（WT）-1，D2-40，AE1/AE3が陽性であった（**図4**）．CEAは陰性であった．以上より，上皮型原発生心膜悪性中皮腫と診断した．8月2日よりペメトレキセド（500mg/m^2）とシスプラチン（75mg/m^2）併用化学療法を計3コース，腎機能障害が出現したためペメトレキセド（500mg/m^2）とカルボプラチン（AUC6）併用療法を1コース施行した．化学療法前後で腫瘍のサイズは不変であったが（stable disease），心嚢水と左胸水はほぼ消失した（**図5**）．2013年5月現在，抗癌剤の最終投与日から約18か月間無増悪生存中である．

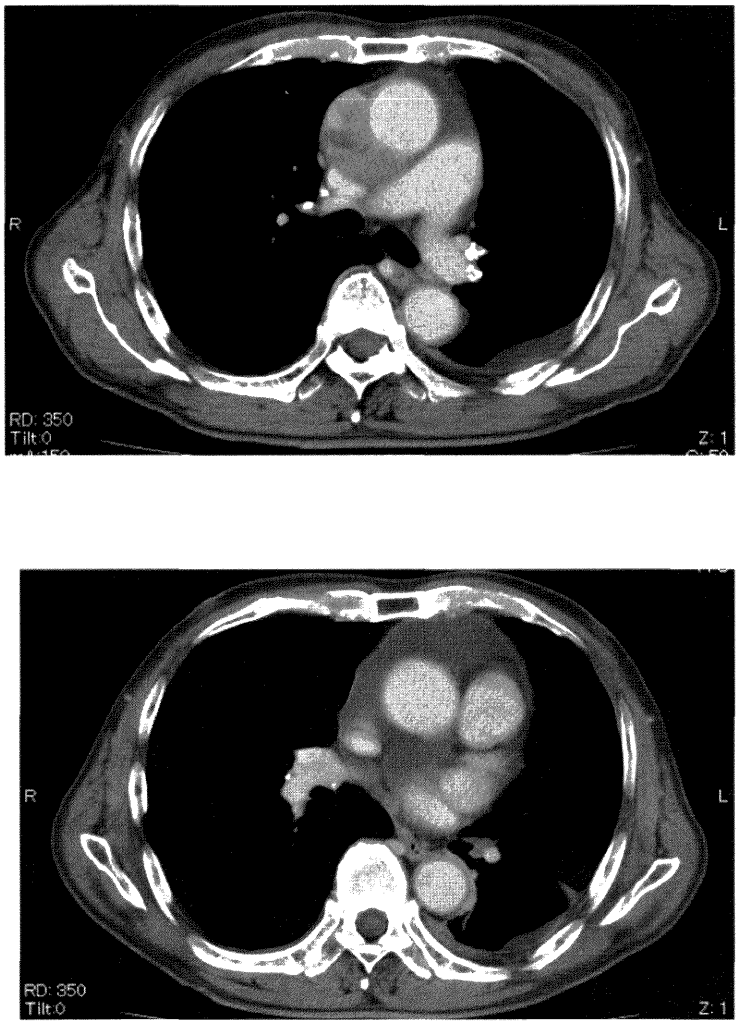


図2　入院時胸部造影CT所見
右上縦隔に径48mm大の腫瘤，左肺に胸水貯留をみとめる．
心嚢水の貯留あり．

考　　察

原発性心膜悪性中皮腫は悪性中皮腫全体の2％と稀な疾患である．本邦での平均発症年齢は46歳で，男女比は2：1と報告される[1]．石綿の曝露と本症との因果関係は示唆されているが，胸膜悪性中皮腫ほど明確ではない[2)－5)]．また近年，胸部放射線治療歴との関連が指摘されている[6)7)]．組織型は胸膜悪性中皮腫と同様に上皮型・肉腫型・二相型に分類される[2]．

また，原発性心膜悪性中皮腫の鑑別疾患として，反応性中皮・肺腺癌による心膜転移・肉腫・線維性心膜炎等多くの疾患が挙がる[1]．稀少な疾患故にAndersenらは原発性心膜悪性中皮腫の診断基準として，(1) 腫瘍は心膜に限局し臓側心膜を穿通しない，(2) 転移があってもリンパ節に留まる，

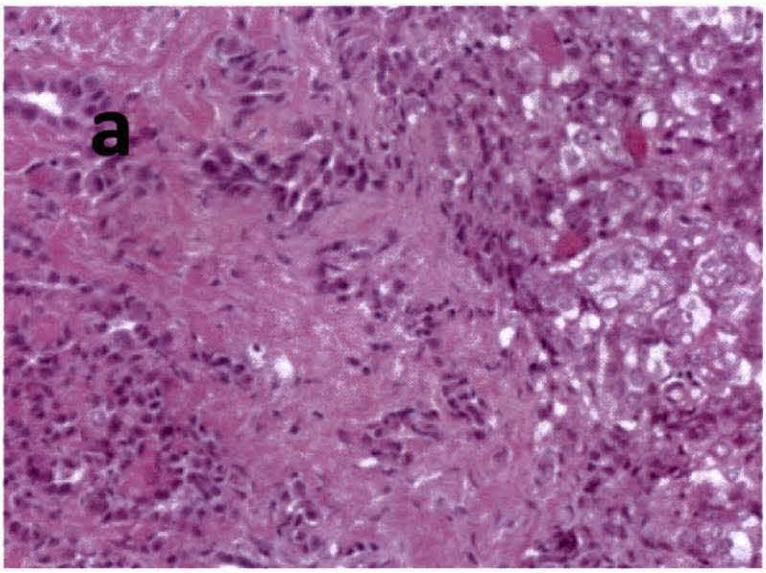


図3 局所麻酔下胸腔鏡所見
臓側・壁側胸膜ともに明らかな腫瘍性病変を認めなかった.

(3) 他臓器に原発性腫瘍が存在しない, (4) 死亡例では完全な剖検が行われていることの4項目を満たしているものと厳しく定義している[8]. 一方で, 所属リンパ節以外にも肺, 腎などの遠隔転移を25～45%の症例に認めるという報告もある[9]. 細胞診で確定診断に至る症例は稀であり[1], 診断の確定には組織学的な検討が必須である.

原発性心膜悪性中皮腫は悪性度が高く, 未治療例では生存期間中央値は6.6か月と予後不良である[2]. 集学的治療を施行しても16ヵ月以上の生存期間は見込めないとされていた[10][11]. 原発性心膜悪性中皮腫の標準化学療法はなく, 単剤化学療法ではゲムシタビン, 併用化学療法ではドキソルビシン, マイトマイシンC, ゲムシタビンやパクリタキセルとプラチナ併用化学療法が有効であったとの報告がある[12]. ペメトレキセドなどの葉酸代謝拮抗剤を含むプラチナ併用化学療法は胸膜悪性中皮腫では有意な生存期間の延長を認めている[13][14]. 原発性心膜悪性中皮腫に対してもペメトレキセドを含んだプラチナ併用化学療法への反応性が良好である報告が散見される[7][15][16]. 本症例もシスプラチンとペメトレキセドを併用し, 治療効果はstable diseaseで心嚢液の再貯留もなく無増悪生存中である.

原発性心膜悪性中皮腫は有効な治療法が確立されておらず予後不良とされている. 今回我々は, ペメトレキセドを含むプラチナ製剤との併用化学療法により, 長期間の予後が得られた症例を経験した. 胸膜悪性中皮腫同様, 原発性心膜悪性中皮腫においてもペメトレキセド投与により良好な治



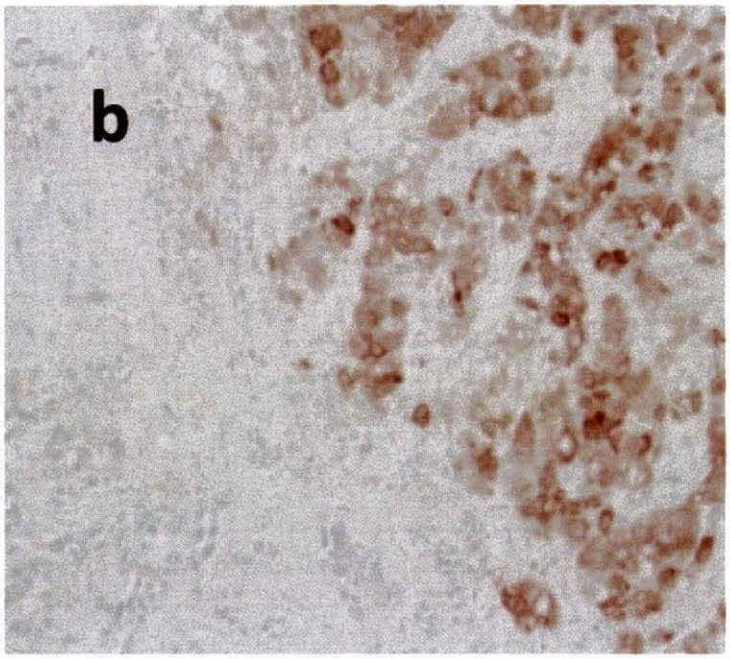


図4（a）ヘマトキシリン・エオジン染色
上皮型異型中皮細胞を認めた.
（b）免疫組織化学染色
Calretinin陽性の腫瘍細胞を認めた.

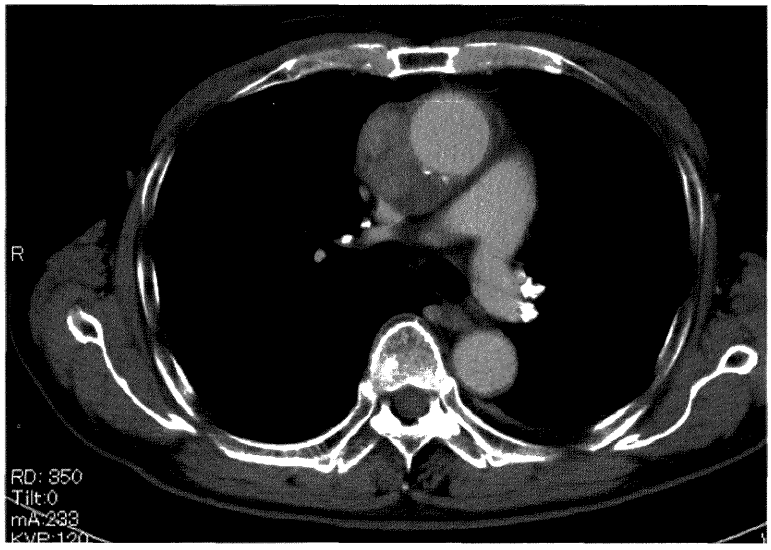


図5 併用化学療法4コース終了後の胸部造影CT写真
左胸水および心嚢水はほぼ消失した.

療結果が期待できることが示唆された.

文　献

1）野尻さと子, 弓野陽子, 佐藤敬太, 小野寺怜利, 中山勝利：肺腺癌を合併した心膜悪性中皮腫の1例. 日呼吸会誌 47: 104－109, 2009.
2）大岩　寛, 住居晃太郎, 今津通教, 小野広一, 蓼原　太, 檜井俊英, 山木戸道郎, 中西　正, 吉岡伸吉郎, 武島幸男, 大岩慈郎：肺静脈閉塞をきたした心膜悪性中皮腫の1例. 心臓 32: 438－445, 2000.
3）Kayatta MO, Dineen SP, Sica G, Puskas JD and Pickens A: Primary pericardial mesothelioma in 19 year old presenting as pericarditis. The annu－als of Thoracic Surgery 2013 Jan 23 [Epub ahead of print].
4）Rizzardi C, Barresi E, Brollo A, Casseti P, Schneider M and Melato M: Primary pericardial mesothelioma in an asbestos－exposed patient with previous heart surgery 30: 1323－1326, 2010.
5）Vornicu M, Arora S and Achilleos A: Primary pericardial mesothelioma: a rare cardiac malig－nancy 37: 576－577, 2007.
6）Bendek M, Ferenc M and Freudenberg N: Cardio－vascular Pathology 19: 377－379, 2010.
7）Small GR, Nicolson M, Buchan K and Broadhurst P: Pericardial malignant mesothelioma: a latent complication of radiotherapy? : European Journal of cardio－thoracic surgery ; 33: 745－747, 2008.
8）森　公介, 岸本卓巳：原発性心膜悪性中皮腫の1例：肺癌 35: 795－801, 1995.
9）Tateishi K, Ikeda M, Yokoyama T, Urushihata K, Yamamoto H, Hanaoka M, Kudo K, Sakai Y, Nakayama J and Koizumi T: Primary malignant sarcomatoid mesothelioma in the pericardium: Internal medicine 52: 249－253, 2012.
10）齋藤希人, 正田　栄, 俵原　敬, 三上　直, 間遠文貴, 小田切圭一, 堀部吉宗：原発性心膜悪性中皮腫と本邦集計例（118例）の検討. 心臓 35: 611－620, 2003.
11）Vavalle J, Bashore MT and Klem I: Surprising finding of a primary pericardial mesothelioma 26: 624－627, 2010.
12）Vigneswaean WT and Steganacci PR: Pericardial Mesothelioma: Current Treatment Options

Oncology 1: 299－302, 2000.
13) Vogelzang NJ, Rusthoven LJ, Symanouski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C and Paoletti P: Phase III study of Pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma: Journal of clinical oncology 21: 2636－2644, 2003.
14) van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, van Klaveren RJ, van Marck EA, Vincent M, Legrand C, Bottomley A, Debruyne C and Giaccone G: Randamized phase III study of Cisplatin with or without Raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: An intergroup study of the European organization for research and treatment of cancer lung group and the national cancer institute of Canada 23: 6881－6889, 2005.
15) Cristina S, Jesus M, Eva C, Josep MS and Rosa B: Lung Cancer 60: 291－293, 2008.
16) Doval DC, Pande SB, Sharma JB, Rao SA, Prakash N and Vaid AK: Report of a case of pericardial mesothelioma with liver metastases responding well to pemetrexed and platinum-based chemotherapy : Journal of thoracic oncology 2: 780－781, 2007.

（平成25年5月23日受付）