

CASE REPORT

心膜原発悪性中皮腫の1剖検例

山下理奈子^{1,2}・玉岡明洋¹・瀧 玲子²・
宮崎泰成¹・稲瀬直彦¹・明石 巧³

An Autopsied Case of Primary Pericardial Malignant Mesothelioma

Rinako Yamashita^{1,2}; Meiyo Tamaoka¹; Reiko Taki²;
Yasunari Miyazaki¹; Naohiko Inase¹; Takumi Akashi³

¹Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Musashino Red Cross Hospital, Japan; ³Division of Surgical Pathology, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Primary pericardial malignant mesothelioma is a rare disease with a poor prognosis. **Case.** A 64-year-old male, a former electrical worker with a history of exposure to asbestos, was found to have a thickened pericardium and pleural effusion in the left lung on a chest X-ray obtained during outpatient treatment for nephrotic syndrome and diagnosed with constrictive pericarditis. He was treated with oral medication, however, he gradually developed dyspnea on effort and hoarseness and was subsequently admitted to our hospital. He ultimately died of rapidly progressive heart failure, and an autopsy confirmed a diagnosis of primary pericardial malignant mesothelioma (epithelioid type). **Conclusions.** Although making an early diagnosis of pericardial mesothelioma is difficult, physicians must be aware of this disease in cases of constricted pericarditis.

(JJLC. 2014;54:158-164)

KEY WORDS — Primary pericardial malignant mesothelioma, Asbestos, Dyspnea on effort, Heart failure, Thickened pericardium

Received February 7, 2014; accepted April 28, 2014.

要旨 — **背景.** 心膜原発悪性中皮腫は稀であり、予後不良の疾患である。**症例.** 64歳男性、元電気工。ネフローゼ症候群にて通院中に胸部X線にて心膜肥厚と左胸水を指摘され、収縮性心膜炎と診断された。内服加療を受けていたが、徐々に労作時呼吸困難と嗄声が出現、当科入院となった。急速な心不全の進行により永眠され、剖

検にて心膜原発悪性中皮腫（上皮型）と診断された。**結論.** 心膜中皮腫の早期診断は困難であるが、収縮性心膜炎の鑑別において念頭に置くべきと思われた。

索引用語 — 心膜原発悪性中皮腫、アスベスト、労作時呼吸困難、心不全、心膜肥厚

背景

心膜原発悪性中皮腫は、全悪性中皮腫において稀な疾患であり、予後不良とされる。また中皮腫は原因としてアスベスト吸入曝露が重視されているが、心膜中皮腫は症例数も少なくアスベスト吸入曝露との関係性はまだ明らかではない。

今回、剖検で心膜原発悪性中皮腫と診断された1例を

経験したため、報告する。

症例

症例：64歳、男性。

主訴：労作時呼吸困難、嗄声。

職歴：22～42歳まで電気工（アスベスト曝露あり）、42～60歳まで事務職。

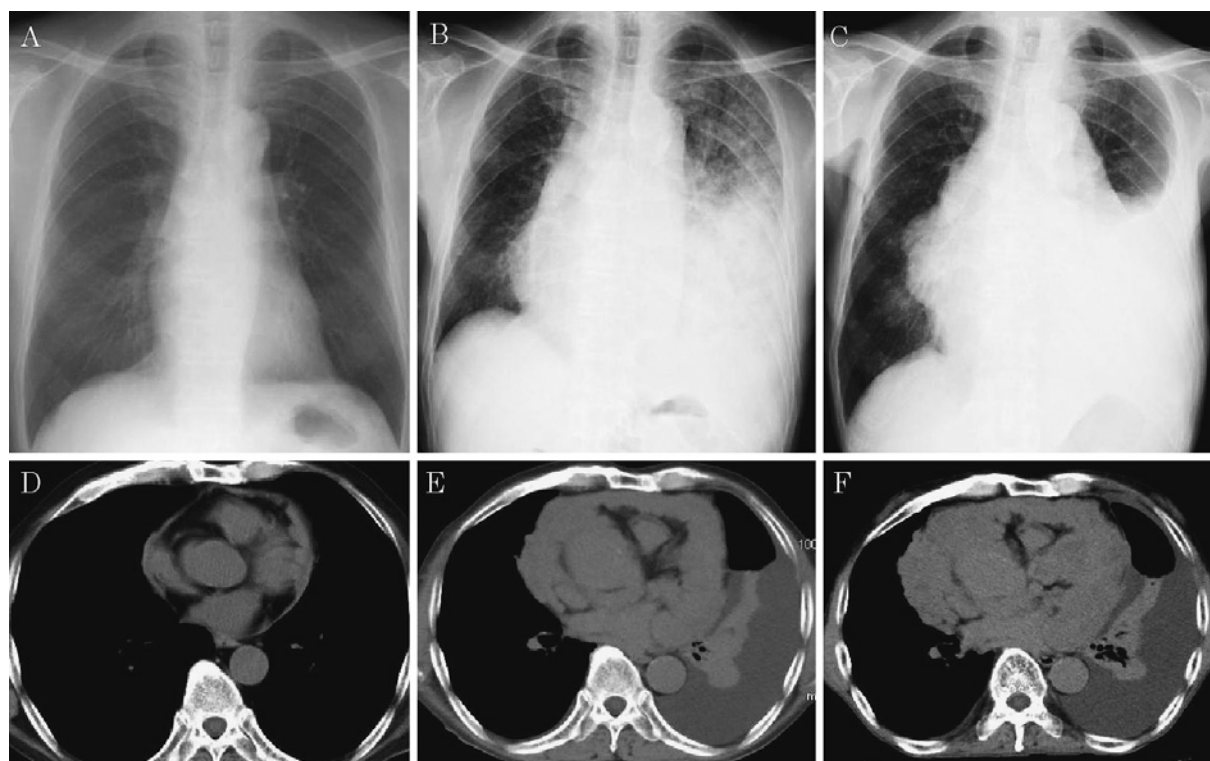
既往歴：61歳～ネフローゼ症候群（微小変化する）、ス

¹東京医科歯科大学呼吸器内科；²武蔵野赤十字病院呼吸器内科；³東京医科歯科大学病理診断科学。

受付日：2014年2月7日、採択日：2014年4月28日。

Table 1. Laboratory Data on Admission

【Hematology】	Cl	87 mEq/l	【Tumor markers】	【Pleural effusion】			
WBC	14000/ μ l	Ca	9.6 g/dl	CEA	6.2 ng/ml	Color	
RBC	454×10^4 / μ l	LDH	293 IU/l	SLX	55 IU/ml		yellow and cloudy
Hb	14.4 g/dl	AST	44 IU/l	ProGRP	22.4 pg/ml	Bacterial cultivation	
Ht	42.7%	ALT	17 IU/l	NSE	22 ng/ml		negative
Plt	25.9×10^4 / μ l	T-Bil	1.9 mg/dl	SCC	0.9 ng/ml	TP	2758 mg/dl
		CK	128 IU/l	CYFRA	48 ng/ml	LDH	229 IU/l
【Biochemistry】	Glu	281 mg/dl	【ABG (room air)】	CYFRA	70 ng/ml	Glu	132 mg/dl
TP	7.1 g/dl	HbA1c	8.8%	pH	7.407	CEA	3.3 ng/ml
Alb	2.9 g/dl	γ GTP	239 IU/l	PaO ₂	76.3 torr	ADA	16.7 IU/l
BUN	27.2 mg/dl	【Serology】		PaCO ₂	41.7 torr	Hyaluronic acid	27300 ng/ml
Cre	1.15 mg/dl	CRP	11.0 mg/dl	HCO ₃ ⁻	25.3 mmol/l	Cytology	Class II
Na	124 mEq/l	BNP	463.5 pg/ml	BE	1.4 mmol/l		
K	5.0 mEq/l						

**Figure 1.** The upper panels show a chest X-ray and the lower panels show a chest CT scan (A, D: on the first visit, B, E: at the appearance of dyspnea, C, F: on admission).

テロイド性糖尿病。

家族歴：肝臓癌（父），脳梗塞（母），肝硬変（妹）。

喫煙歴：15本/日×40年。

飲酒歴：焼酎2合/日。

現病歴：2006年4月よりネフローゼ症候群にて経口ステロイドによる加療を受けていた。2007年10月より，左胸水貯留，心膜肥厚，肝胆道系酵素の上昇を認め，2008年4月前医を受診した。胸水穿刺や心臓カテーテル検査

などを施行し，収縮性心膜炎と診断され，利尿薬が開始となった。その後も胸水の消失を認めることはなかった。2009年6月労作時呼吸困難と嘔声が出現し，胸部CTにて左胸水貯留および心拡大，肺内多発結節影の出現を認めたため，精査加療目的で当科入院となった。

入院時現症：意識清明，体温37.3℃，血圧90/56 mmHg，脈拍101/分・整，経皮的動脈血酸素飽和度97%（酸素1 l/分），正常肺胞呼吸音，第2肋間胸骨左縁にて



Figure 2. Chest CT (lung window) performed on admission shows left pleural effusion and multiple nodules in both lungs.

Levine II/VIの収縮期雑音を聴取. 腹部所見異常なし. 両下腿浮腫あり. 神経学的所見異常なし.

検査所見 (Table 1): 白血球増多とCRPの上昇, 腎機能障害, 肝機能障害, 耐糖能障害, BNPの上昇を認めた. 腫瘍マーカーはCEA, SLX, NSEのわずかな上昇とCYFRAの顕著な上昇を認めた. 血液ガス分析ではPaO₂ 76.3 torr (room air)と軽度の低酸素血症を認めた.

胸水所見: 色調は黄色混濁, 単核球優位の滲出性胸水(胸水LDH/血清LDH 0.78)であった. ヒアルロン酸の上昇なく, 細胞診はclass IIであった.

画像所見: 2006年4月の胸部X線では軽度心拡大を認めたが, 胸水貯留は認めなかった (Figure 1A). 胸部CTでは一部に心膜肥厚を認めていた (Figure 1D). 2008年8月の胸部X線では, 著明な心拡大と左胸水貯留を認めた (Figure 1B). 胸部CTではほぼ全周性の心膜肥厚と左胸水貯留を認めた (Figure 1E). 2009年7月当科入院時の胸部X線では, さらに心陰影の拡大を認め (Figure 1C), 胸部CTでは著明な心膜肥厚とそれに伴う心内腔の狭小化を認めた (Figure 1F). また両側全肺葉において多発小結節影を認めた (Figure 2).

胸部MRI (T2強調画像)では, CT同様に著明な心膜肥厚と心筋への浸潤により心内腔の狭小化を認めた. また大動脈弓下にも腫瘤様の心膜肥厚を認め, これが嗚声の原因として考えられた (Figure 3).

入院後経過: 画像経過および各種検査所見より心膜悪性中皮腫が疑われた. 確定診断目的でCTガイド下心膜

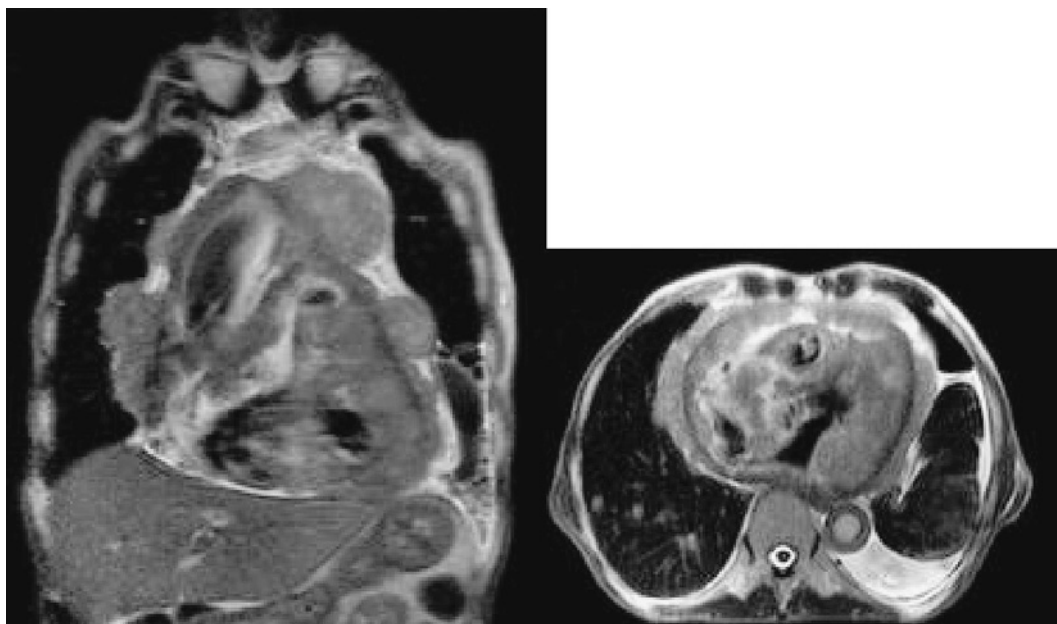


Figure 3. Chest MRI performed on admission shows a thickened pericardium invading the cardiac muscle on T2-weighted imaging.

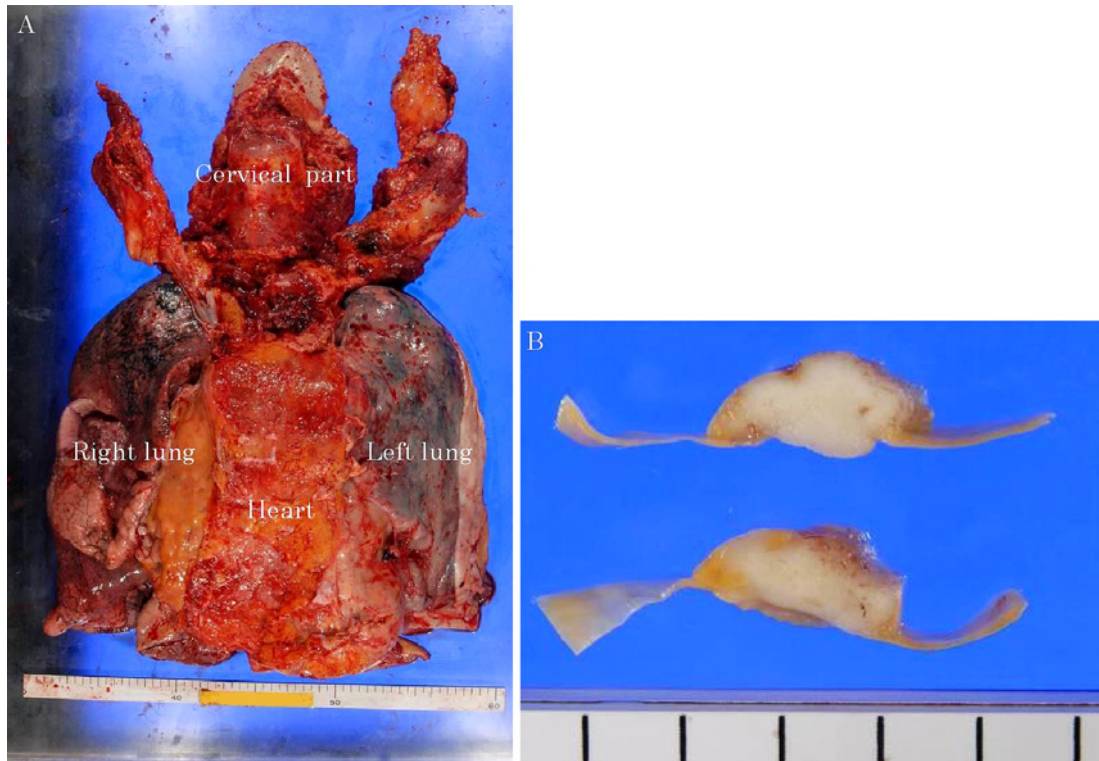


Figure 4. The left panel shows organs, including the bilateral lungs, heart and cervical region, resected due to tumor adherence (A). The right panel shows nodules in the parietal pleura (B).

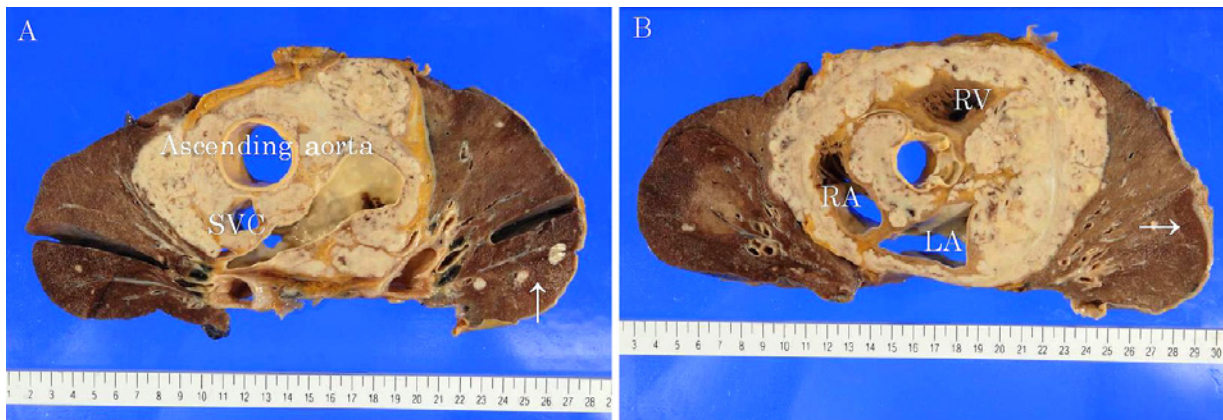


Figure 5. Gross findings of the resected specimen show multiple pulmonary metastases (A) and pleural thickening (B). SVC: superior vena cava, RA: right atrium, RV: right ventricle, LA: left atrium.

生検をすすめたが、ご本人が希望されなかったため施行できなかった。その後、心不全が進行して永眠され、病理解剖が施行された。

病理解剖所見：胸腔内臓器の癒着が強く、心臓、肺、頸部を一塊として摘出した (Figure 4A)。右壁側胸膜に 5~15 mm 大の孤立性結節を 3 か所 (右第 4 肋骨、右第 5 肋骨、右横隔膜面) 認めた (Figure 4B)。壁側心膜と臓側心膜は癒着し、1 cm ほどに肥厚、心臓との境界は不明瞭

であった。肥厚心膜は白色充実性で一部壊死に陥り、心筋へ浸潤し、左室・右室内腔の狭小化を認めた。また両側肺内に 10 mm 大までの白色結節の散在を認めた (Figure 5)。HE 染色では、類円形の核を有する腫瘍細胞が、管状、充実胞巣状の増殖を示した (Figure 6)。免疫染色では calretinin, D2-40, CK5/6, AE1/3 が陽性で、MOC31 と Ber-EP4 が一部陽性、WT-1, TTF-1, CEA が陰性であった (Figure 7)。

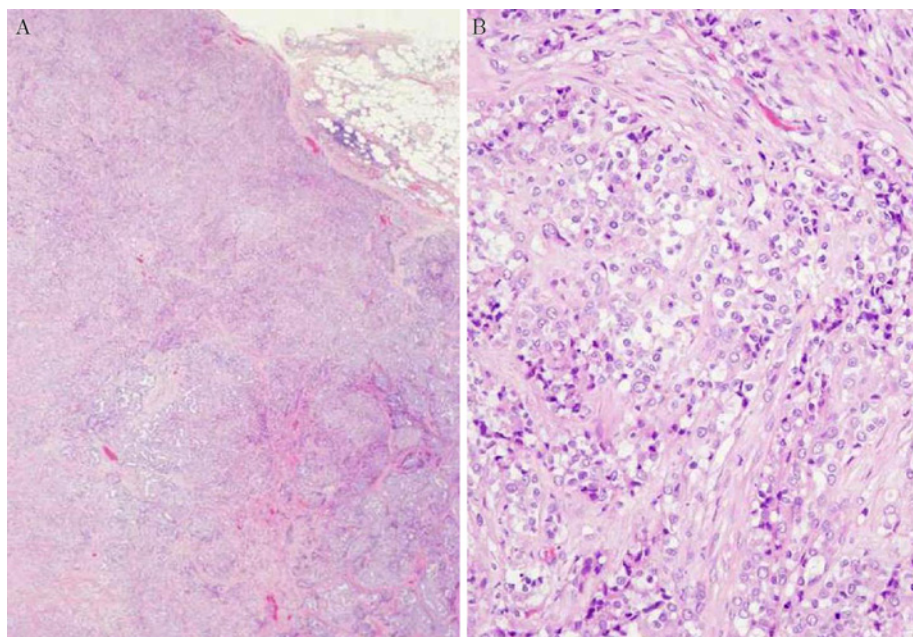


Figure 6. Histopathological findings of the resected specimen show tumor cells with oval nuclei in a tubuloalveolar pattern (**A**: HE staining $\times 40$, **B**: HE staining $\times 100$).

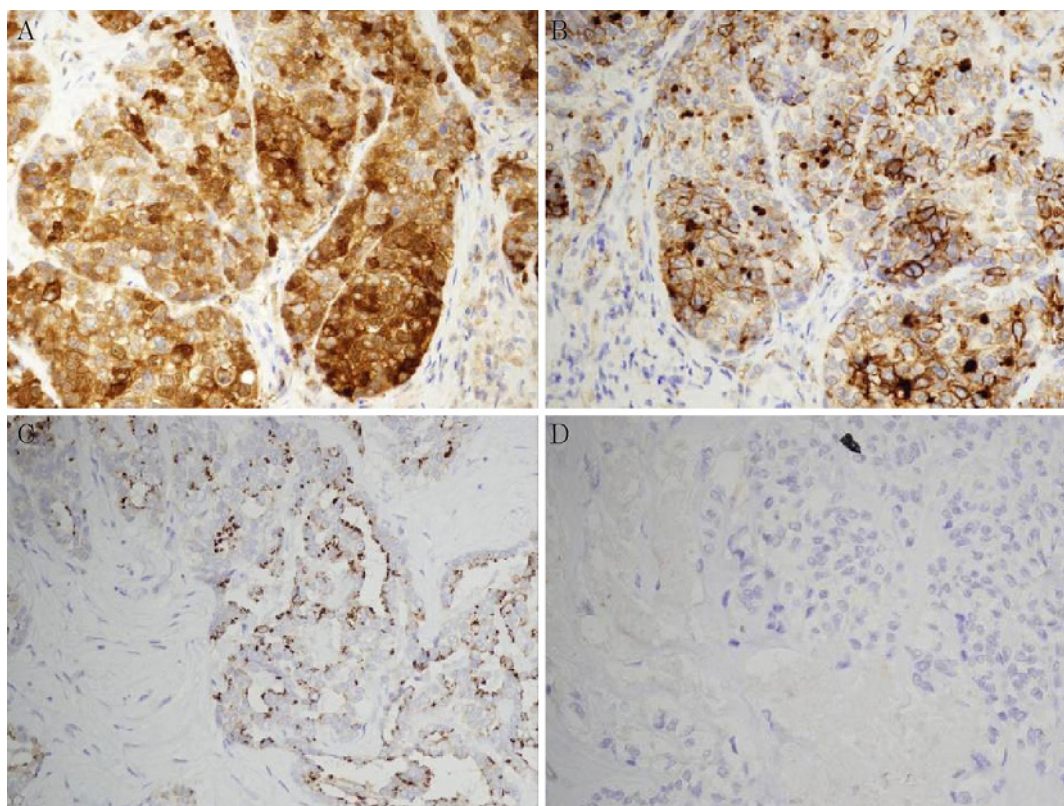


Figure 7. Immunohistochemical findings of the resected specimen show positive staining for calretinin (**A**), D2-40 (**B**) and CK5/6 (**C**), but negative staining for WT-1 (**D**).

以上より心膜原発悪性中皮腫(上皮型)と診断された。拡がりには心筋、右肺門、縦隔脂肪織、縦隔リンパ節への直接浸潤、肺(両側多発)、肝臓への血行性転移、右壁側胸膜、横隔膜へのリンパ行性転移、アスベスト関連所見として線維性胸膜炎、線維性心膜炎を認めた。

考 察

全悪性中皮腫のうち心膜原発悪性中皮腫は0.7~2%であり、本邦では1987~2000年までで約120例の報告にすぎない稀な疾患である。¹² また経過が早く、症状が出てから数か月で死亡する症例も少なくない。臨床的には心拡張障害が主であり、症状も胸部不快感や心不全症状など非特異的の症状が多いため、診断が困難である。男女比は2:1で男性に多い。³ Mirabellaは1982年以降に発表された心膜中皮腫109例の文献レビューを行い、日本やロシアでの発症が多いこと、比較的若年の患者に発症する傾向があること、アスベスト吸入曝露との関連性を立証する症例が多いことを指摘している。⁴ この他にも心膜中皮腫の20~27%にアスベスト吸入曝露を認めるとも報告されている。^{5,6} しかし、アスベストとの関連性や発症機序は未知な部分が多く、本症例もアスベスト吸入曝露歴があったが、因果関係は不明である。今後さらに症例数を増やし、アスベストと心膜原発悪性中皮腫との関連性について検討していく必要があると考えられる。

心膜原発悪性中皮腫の診断基準は、1974年にAndersenとHansenにより提唱され、⁷ 以下の4項目(I腫瘍は心外膜に限局し臓側心外膜を穿通していない、II転移はあってもリンパ節のみ、III他の原発性腫瘍が存在しない、IV死亡例では剖検がなされている)をすべて満たすことが必須条件となっている。実際、この基準を満たすものは40%程度とされ、近年では重複癌や他臓器への転移の報告もある。⁸ 診断は心嚢液細胞診や心膜生検による病理診断とMRIにて行われることが多く、心嚢液中のヒアルロン酸も参考となる。各症例報告より、心嚢水から悪性中皮細胞が検出される割合は30~40%程度と考えられ、胸膜中皮腫における胸水からの検出率と大きく変わらない。ただし、細胞診では反応性中皮細胞や腺癌細胞との鑑別が困難であり、確定診断に至らないことが多く、本症例も心嚢液細胞診で診断がつかなかった。さらに本症例ではご本人の同意を得られず心膜生検を施行できなかったため、生前には確定診断に至らなかった。心膜中皮腫の生前診断は10~20%と低く、本症例のように剖検によって診断がついた症例も少なくないが、生前診断例では心嚢液細胞診、CTガイド下もしくは超音波下による心膜生検がなされていた。⁹

病変の拡がりについてOzerらは、胸膜中皮腫の半数

近くの症例で心膜への浸潤を認めたと報告している。¹⁰ 中皮腫の中には、原発部位が胸膜であるか心膜であるかを同定するのに困難な例があることが推測される。本症例は心膜を中心に中皮腫病変が発生し、心筋や縦隔、右肺門への直接浸潤を認めたが、隣接する胸膜は線維性胸膜炎の所見であり、中皮腫病変は認めなかった。よってCTおよびMRI上は原発の同定は困難であったが、剖検の結果、心膜原発悪性中皮腫とされた。

中皮腫は組織学的に上皮型(epithelioid type)、肉腫型(sarcomatous type)、二相型(biphasic type)に分類され、上皮型はさらにtubulopapillary type、poor differentiated typeに、肉腫型はspindle type、anaplastic typeに細分化される。かつてDaweらは心膜中皮腫ではspindle typeが最も多いと報告したが、本邦では上皮型が最も多いとされ、^{11,12} 本症例も上皮型であった。

心膜原発悪性中皮腫の平均生存期間は診断から6か月程度と予後不良であり、治療は化学療法や放射線療法、限局症例では外科的切除などを行うこともあるが、今のところ治療を目的とした有効な治療法は確立されていない。なお、外科的切除に関しては大岩らが心膜中皮腫の治療について文献的に56例を検討し、外科的侵襲が術後の早期死亡と関係する可能性を指摘しており、適応に関しては十分な検討が必要であると考えられる。¹³ 胸膜中皮腫においては化学療法の有効性に関する様々な検討が行われている。シスプラチンとゲムシタピン、イリノテカン、ビノレルビンなどとの併用療法が行われ、一部では比較的良好な奏効率が報告されていたが満足できるものではなく、生存期間の延長には至っていないというのが現状であった。¹⁴ その後、ペメトレキセドが登場し、シスプラチンとペメトレキセドによる併用療法により、有意に生存期間の延長が得られ、¹⁵ 現在最も有効なレジメンといえる。これに基づき心膜中皮腫に対しても化学療法が行われ、一時的に症状が軽快したという報告もみられる。

結 語

心膜中皮腫は生前診断が困難であるが、たとえ診断がついたとしても、診断時には病状の進行により化学療法を行えない場合も少なくない。収縮性心膜炎の鑑別において心膜中皮腫を念頭に置き、早期診断を行うことが重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

REFERENCES

1. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest*. 1983;77:321-343.
2. 齋藤 希人, 正田 栄, 俵原 敬, 三上 直, 間遠文貴, 小

- 田切圭一, 他. 原発性心膜悪性中皮腫の1例と本邦集計例(118例)の検討. *心臓*. 2003;35:611-620.
3. 中野孝司. 増加する中皮腫の診療と対策. *日内会誌*. 2008;97:1090-1097.
 4. Mirabella F. Pericardial mesothelioma. Evolution and update in the last decade. *Pathologica*. 1993;85:377-386.
 5. Kaul TK, Fields BL, Kahn DR. Primary malignant pericardial mesothelioma: a case report and review. *J Cardiovasc Surg*. 1994;35:261-267.
 6. Chahinian AP. Clinical presentation and natural history of mesothelioma: pleural and pericardial. In: Pass HI, Vogelzang N, Carbone M, eds. *Malignant mesothelioma*. New York: Springer; 2005:380-390.
 7. Andersen JA, Hansen BF. Primary pericardial mesothelioma. *Dan Med Bull*. 1974;21:195-200.
 8. Sardar MR, Kuntz C, Patel T, Saeed W, Gnall E, Imaizumi S, et al. Primary pericardial mesothelioma unique case and literature review. *Tex Heart Inst J*. 2012;39:261-264.
 9. Papi M, Genestreti G, Tassinari D, Lorenzini P, Serra S, Ricci M, et al. Malignant pericardial mesothelioma. Report of two cases, review of the literature and differential diagnosis. *Tumori*. 2005;91:276-279.
 10. Ozer N, Shehu V, Aytemir K, Ovünç K, Emre S, Kes S. Echocardiographic findings of pericardial involvement in patients with malignant pleural mesothelioma with a history of environmental exposure to asbestos and erionite. *Respirology*. 2000;5:333-336.
 11. 清水宗悦, 露崎輝夫, 望月俊直, 平野誠一郎, 川畑和人, 木川田隆一, 他. 原発性心膜中皮腫の1剖検例. *日内会誌*. 1983;72:83-89.
 12. Dawe CJ, Wood DA, Mitchell S. Diffuse fibrous mesothelioma of the pericardium; report of a case and review of the literature. *Cancer*. 1953;6:794-808.
 13. 大岩 寛, 住居晃太郎, 今津通教, 小野広一, 蓼原 太, 檜井俊英, 他. 肺静脈の閉塞をきたした心膜悪性中皮腫の1症例. *心臓*. 2000;32:438-445.
 14. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer*. 2002;87:491-496.
 15. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644.