

●症 例

生前診断した原発性悪性心膜中皮腫の1剖検例

樹神 元博¹⁾ 館野 博喜¹⁾ 田坂 定智¹⁾
副島 研造¹⁾ 浅野浩一郎¹⁾ 林 雄一郎²⁾

要旨：症例は40歳男性。石綿曝露歴なし。1カ月前からの労作時呼吸困難を主訴に近医を受診。胸部X線および心臓超音波検査で心嚢液の貯留を認め、心タンポナーデの状態であったため、心嚢ドレナージを施行された。心嚢液細胞診にて心膜中皮腫が疑われ、精査目的に当院に転院した。心膜生検、心膜開窓術を施行し、悪性心膜中皮腫（二相型）と診断した。ペメトレキセド（pemetrexed）とシスプラチン（cisplatin）の併用化学療法を行うも効果なく、収縮性心膜炎による心不全が進行し、症状出現から約3カ月の経過で永眠した。病理解剖では心嚢腔にびまん性に腫瘍を認め、その他、肺動脈血栓塞栓と出血性肺梗塞を認めた。心膜中皮腫は生前診断が困難なうえに心タンポナーデなどの重篤な合併症を伴いやすく、いまだに有効な治療法は確立されておらず予後不良である。本例は生前診断され、ペメトレキセドと白金製剤による化学療法を施行した貴重な症例と思われ報告する。

キーワード：悪性心膜中皮腫，ペメトレキセド，心膜開窓術

Malignant pericardial mesothelioma, Pemetrexed, Pericardial window placement

緒 言

悪性中皮腫は胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜などの漿膜中皮細胞由来の悪性腫瘍である。胸膜に発生するものが最も多く、最近の本邦における105例の悪性中皮腫のまとめでは胸膜由来が89.5%、腹膜由来が6.7%、心膜由来が1.9%であり精巣鞘膜由来が1%であった¹⁾。心膜原発の悪性中皮腫はきわめてまれな疾患で、剖検で診断されることが多いが、今回我々は、生前診断し化学療法を施行した心膜中皮腫の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：40歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

職業：医師。

生活歴：喫煙5本/日×10年間，アルコール機会飲酒，石綿曝露歴なし。

現病歴：生来健康であった。入院の約1カ月前より

全身倦怠感，食欲低下，労作時呼吸困難（MRC分類Grade II）が出現し，徐々に症状が悪化したため入院10日前に勤務先の病院を受診した。胸部X線上心拡大，心臓超音波検査で著明な心嚢液貯留を認め，心タンポナーデと診断され同院に緊急入院した。翌日に心嚢ドレナージを施行された。心嚢液は淡血性であり，細胞診で中皮細胞を認めた。心膜中皮腫が疑われたため，精査加療目的で当院呼吸器内科に転院した。

入院時現症：身長172cm，体重76kg，血圧110/79mmHg，脈拍113/分，整。体温37.0℃。SpO₂95%（室内気）。意識は清明。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄疸なし。表在リンパ節触知せず。頸静脈怒張あり。口腔内に異常所見なし。胸部聴診上呼吸音に異常なく，心尖部でIII音を聴取した。心雑音なし。腹部聴診所見に異常なし。両側下腿浮腫あり。

検査所見（Table 1）：フィブリノーゲン，FDP，Dダイマーの上昇，CRP，LDHの軽度上昇を認め，BNPは412.5pg/mlと上昇していた。腫瘍マーカーではCA125が124U/ml，オステオポンチンが1,100ng/mlと上昇していた。心嚢液は血性滲出性で，ヒアルロン酸は221,000ng/mlと高値であり，細胞診はclass IIIであった。

心電図：心拍数116/分，洞性頻脈，左房負荷，R波の増高不良を認めた。

胸部X線所見（Fig. 1A）：心陰影の拡大，左胸水を認めた。

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

¹⁾慶應義塾大学医学部呼吸器内科

²⁾同 病理診断部

Table 1 Laboratory findings

<u>Hematology</u>		γ -GTP	73 IU/l	<u>Pericardial effusion</u>	
WBC	7,000/ μ l	CK	60 mg/dl	Hematic	
Neut	75.4%	BUN	9.2 mg/dl	Exudative	
Lym	15.6%	Cr	0.9 mg/dl	Hyaluronic acid	22.1 $\times 10^4$ ng/ml
Mono	7.4%	Na	143.7 mEq/l	ADA	14.2 IU/L
Eosi	1.3%	K	4.0 mEq/l	Cell counts	222/ μ l (Ly 87.4%)
Baso	0.3%	Cl	107 mEq/l	CYFRA	240 ng/ml
RBC	525 $\times 10^4$ / μ l	Glu	110 mg/dl	Culture	(-)
Hb	14.5 g/dl	CRP	1.92 mg/dl	Acid-fast stain	Negative
Ht	44.4%	IgG	922 mg/dl	TB PCR	(-)
MCV	85 fl	IgA	328 mg/dl	Cytology	Class III
Plt	31.7 $\times 10^4$ / μ l	IgM	124 mg/dl		
APTT	26.6 sec	BNP	412.5 pg/ml	<u>Pleural effusion</u>	
PT%	80%	QFT	(-)	Yellow, pellucid	
Fib	509 mg/dl	CEA	2.3 ng/ml	Transudative	
FDP	9.0 ng/ml	CA125	124 U/ml	Hyaluronic acid	1.9 $\times 10^4$ ng/ml
D-dimer	4.8 μ g/ml	CYFRA	2.9 ng/ml	ADA	3.7 IU/L
TP	6.4 g/dl	Osteopontin	1,100 ng/ml	Cell counts	340/ μ l (Ly 85.3%)
ALB	3.4 g/dl			CYFRA	51 ng/ml
T-Bil	0.9 mg/dl	<u>Arterial blood gases (room air)</u>		Culture	(-)
AST	31 IU/l	pH	7.451	Acid-fast stain	Negative
ALT	33 IU/l	PaO ₂	73.4 Torr	TB PCR	(-)
ALP	278 IU/l	PaCO ₂	35.1 Torr	Cytology	Class IIIB
LDH	236 IU/l	HCO ₃ ⁻	24.1 mmol/l		

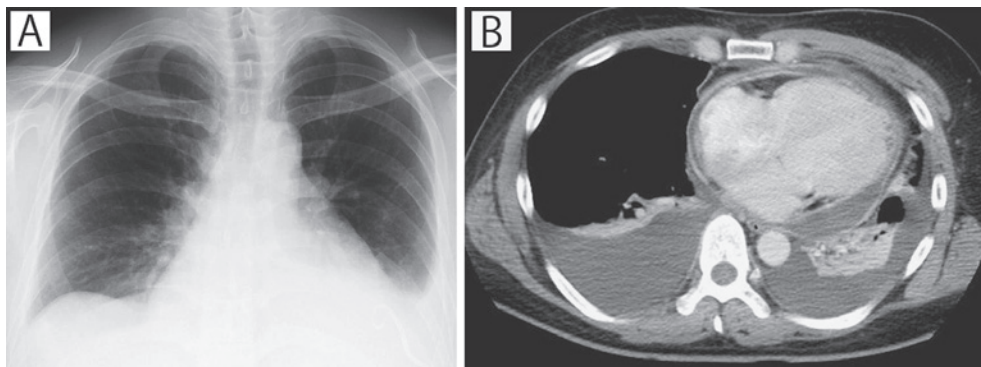


Fig. 1 A) A chest radiograph showing cardiac enlargement and left pleural effusion. B) A chest CT image showing pericardial thickening, pericardial and pleural effusion and passive atelectasis of bilateral lower lobes.

胸部 CT 所見 (Fig. 1B) : 心膜の肥厚, 心嚢液の貯留, 両側胸水, 両下肺の無気肺を認めた. 胸膜プラークや石綿肺の所見は認めなかった.

心臓超音波検査所見 : 中等量の心嚢液を認め, 後側壁の心膜が一部癒着していた. 同部の心筋内にエコー輝度の不均一な部分を認めた. また前壁に壁運動異常を認めた.

PET 所見 (Fig. 2) : 心膜に沿って全周性に FDG の集積 (SUV 6.54) を認めた.

入院後経過 : 確定診断および姑息的治療をかね第 7 病日に胸腔鏡下に胸膜生検, 心膜生検, 心膜開窓術を施行

した. 術中所見では心膜は硬く肥厚しており, 切開を入れると淡褐色で軽度混濁した心嚢液を認め, 肥厚した心膜の断面は黄白色調を呈し癒着していた. 可視範囲では胸膜の肥厚および癒着は認めなかった. 組織学的にはヘマトキシリン・エオジン染色で心膜を中心に腫瘍細胞を認めた. 腫瘍細胞はヘマトキシリンに濃染する核を有する紡錘形の細胞で, 線維化を伴いつつ束状に増殖し肉腫様形態を示していた (Fig. 3A). 部分的に異型立方細胞が腺管様構造を示す箇所を認めた (Fig. 3B). 免疫染色では腫瘍細胞はカルレチニン陽性 (Fig. 3C), D2-40 陽性で, CEA 陰性であった. 胸膜生検組織では, 腫大し

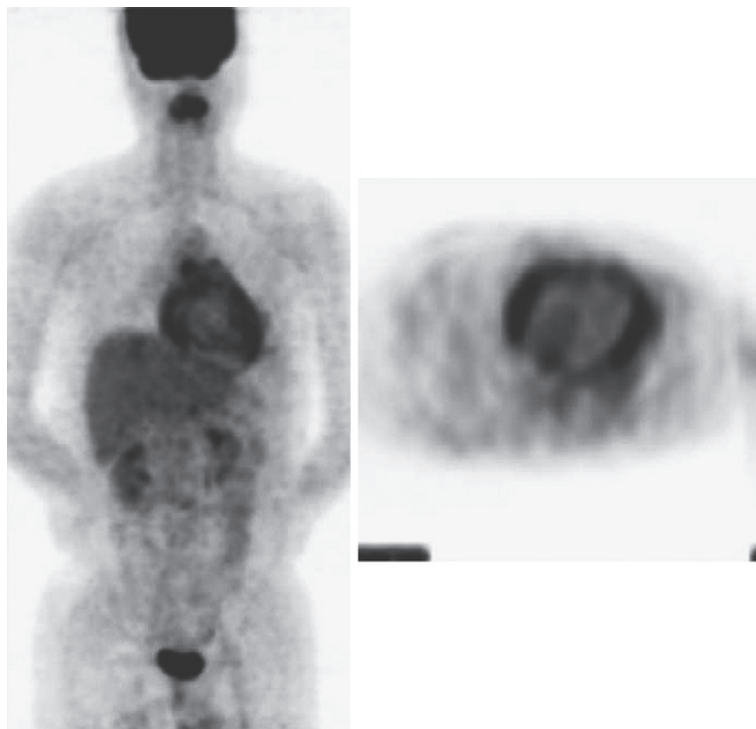


Fig. 2 FDG-PET showing abnormal uptake of FDG around the pericardium.

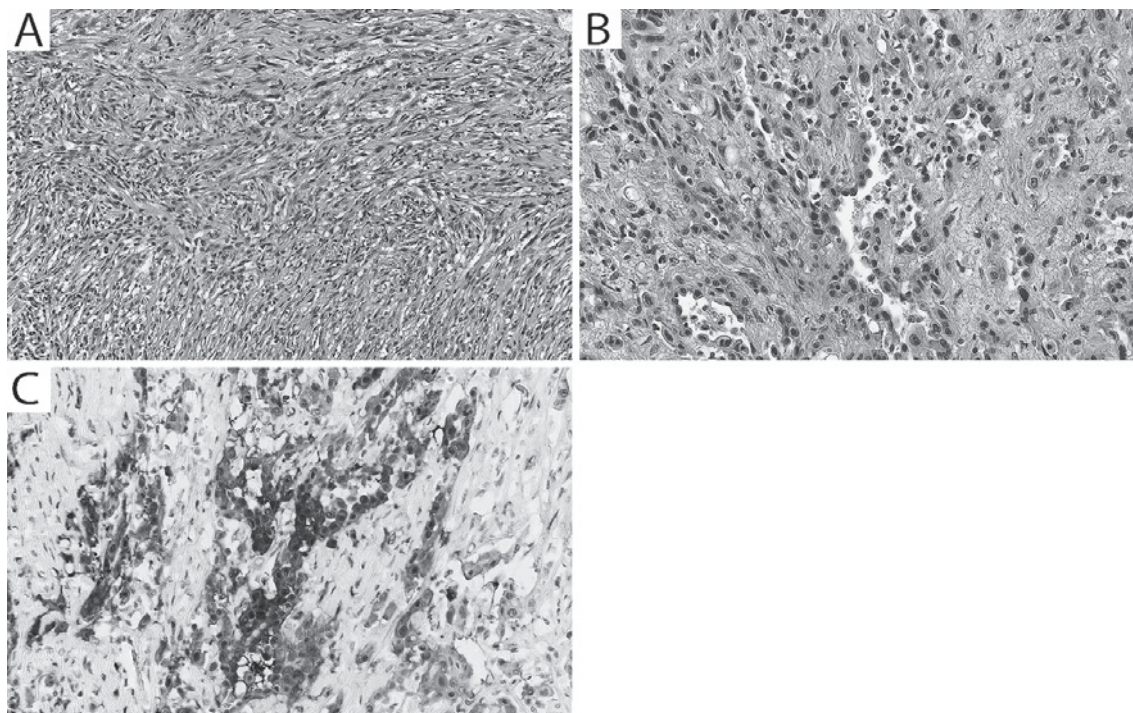


Fig. 3 The pathological findings of the resected pericardium showing spindle-shaped atypical cells with fascicular sarcomatous proliferation. B) In some areas, cuboidal atypical cells forming gland-like structures were observed (hematoxylin-eosin stain). C) Immunohistochemistry showed nuclear and cytoplasmic positivity for calretinin in the tumor cells.

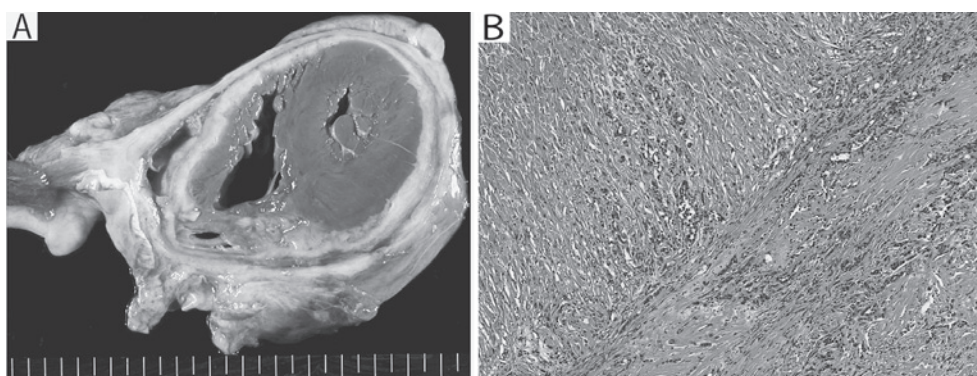


Fig. 4 Autopsy findings: A) The cut surface of the heart shows the pericardium to be partially thickened and slightly yellow. B) The pathological findings of the pericardium show the invasion of the tumor cells into the myocardium.

た中皮細胞を認めるのみで明らかな腫瘍細胞は認めなかった。以上より、原発性悪性心膜中皮腫、二相型と診断した。心臓超音波検査で腫瘍の心筋への浸潤が疑われたことから、心膜切除での根治および心機能の改善は困難と判断した。第12病日より胸膜中皮腫に対するものと同様のプロトコール²⁾でペメトレキセド (pemetrexed) 500 mg/m²とシスプラチン (cisplatin) 75 mg/m²による化学療法を開始した。しかし自覚症状は徐々に悪化し、心臓超音波検査上も心機能の改善を認めず、第26病日の胸部CTでは心膜の肥厚の進行を認めた。第29病日から血痰が出現し、胸部CT所見から肺梗塞の可能性も考慮されたが、胸痛や呼吸状態の悪化を認めず、心臓超音波検査で肺動脈圧の上昇も認めなかった。数日で血痰は消失したが、循環動態を含め全身状態は徐々に悪化した。腎機能障害のため、2コース目の化学療法はシスプラチンからカルボプラチン (carboplatin) 400 mg/body (AUC5) に変更し、第35病日より開始したが、明らかな効果は認めなかった。第40病日より再度血痰が出現し、第45病日に突然の呼吸苦、チアノーゼ、血圧低下をきたし、発症から約3カ月の経過で死亡した。

剖検所見：肉眼的には心膜は全周性に黄白色調を呈し、硬く肥厚しており、一部で癒着していた (Fig. 4A)。左・右心耳内血栓、上・下大静脈内血栓、肝うっ血、両側胸水および肺動脈血栓塞栓形成と出血性肺梗塞の所見を認めた。顕微鏡的には心膜にびまん性に腫瘍細胞の浸潤を認め、一部で心筋にも浸潤していた (Fig. 4B)。胸膜を含め他臓器には中皮腫の病変を認めず、石棉線維や石棉小体は認めなかった。

考 察

心膜の悪性疾患の多くは続発性であり、肺癌や乳癌が原発となることが多い³⁾。原発性の心膜腫瘍はまれであ

り、その中で原発性悪性心膜中皮腫はおよそ2~3%を占めるとされ、原発性心膜腫瘍の中ではもっとも多い⁴⁾。心外膜および心嚢の中皮細胞由来であり、悪性中皮腫全体のおよそ1~2%を占めるにすぎない¹⁾⁴⁾。AndersenとHansen⁵⁾は1974年に心膜原発悪性中皮腫の基準として、①腫瘍が臓側、壁側心外膜に局限し、②転移があってもリンパ節のみであり、③他に原発性腫瘍が存在せず、④完全な剖検がなされている、の4項目を挙げている。現在までのところ、およそ350例が文献的に報告されており、疫学的な調査によれば、年間4千万人に1人 (0.002%) の割合で発生するとされている⁶⁾。1994年にThomasonら⁷⁾は1972年から1992年に報告された本症の英語文献をまとめている。その後、2009年にNilssonとRasmuson⁸⁾は1993年から2008年に報告された文献をまとめ、前者と比較して性差、年齢、アスベスト曝露の有無、組織型、細胞診、転移および予後について報告している。本邦では2003年に齋藤ら⁹⁾が118例の検討をしている。それらの報告によれば、本症は男女比2.5~3:1と男性に多く、すべての年齢層で発生が見られたが、20歳以下は少なく、40歳台から60歳台に多く発生している。アスベスト曝露との関連については、一部の症例で関連があると推定されている⁷⁾⁸⁾が、胸膜や腹膜原発の中皮腫とは異なり、多くの症例で関連がはっきりしておらず⁷⁾⁸⁾、本例でも関連は認めなかった。

本症の診断には胸部X線、CT、MRI、PET、エコーなどが有効であるが、病初期には所見に乏しいことも多く、また画像所見のみでは確定診断に至らない。確定診断には病理組織学的な裏づけが欠かせないが、心嚢液の細胞診や小さな生検標本のみでは診断は難しく、多くの症例が剖検もしくは大きな手術標本で診断されている⁷⁾⁸⁾。Sumanら¹⁰⁾によれば、およそ200例の報告例のうち生前に診断がついたのは25%にすぎない。本例に

においても心嚢液の細胞診は class III であったが、開窓術で得られた検体で確定診断に至った。悪性中皮腫は一般的に組織学的に上皮型、肉腫型、二相型およびそのほかの組織亜型に分類される。上皮型が最も多く、次いで二相型が多く、肉腫型は比較的少ない¹⁾。さまざまな腺癌や肉腫との鑑別が必要とされ、さらに胸膜炎との鑑別も重要である¹⁰⁾。これらの鑑別には中皮細胞に特異性の高い抗体（中皮マーカー）に加えて、腺系上皮に特異性の高い抗体（上皮マーカー）および各間葉系細胞に特異性の高い抗体（肉腫マーカー）を組み合わせ免疫組織化学染色を行うのが有用である。

胸膜中皮腫に対してはペメトレキセドとプラチナ製剤の併用化学療法が有用とされているが²⁾、心膜中皮腫については、症例数が非常に限られる上に生前診断されることが少ないことから、いまだに有効な治療法が確立されていない。しかし化学療法に反応を示したとする報告も散見されることから^{12)~15)}、早期に本症を診断し、治療および延命を目指した集学的治療を施行することが重要である。外科的には心膜全切除がされることもあるが¹⁶⁾、多くの症例が切除不能な段階で診断されるため適応症例は少ない。また手術侵襲が大きく、術後早期死亡との関連も示唆されている¹⁷⁾。心嚢液コントロールのため胸骨下経皮的心膜開窓術や心膜胸腔開窓術、心膜癒着などが施行されるが、症状の緩和のための姑息的な治療であり、生命予後は改善しない¹⁸⁾。

本例においては受診後早期より本症を疑い、積極的に心膜開窓術をすることで比較的早期に確定診断ができた。さらに胸膜中皮腫に有効とされるペメトレキセドとシスプラチンによる全身化学療法を施行したが、明らかな抗腫瘍効果を認めなかった。急速な経過をたどり、最終的には腫瘍の進展による心機能障害、循環不全を来し、それに伴い肺動脈血栓症および急性出血性肺梗塞を発症し直接の死因となったと考えられた。今後の症例の集積と本症に対する治療法の確立が強く望まれる。

引用文献

- 1) Fujimoto N, Aoe K, Gemba K, et al. Clinical investigation of malignant mesothelioma in Japan. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1755-1759.
- 2) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, 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.
- 3) Kralstein J, Frishman WH. Malignant pericardial diseases: diagnosis and treatment. *Cardiol Clin* 1987; 5: 583-589.
- 4) Patel J, Sheppard MN. Primary malignant mesothelioma of the pericardium. *Cardiovasc Pathol* 2011; 20: 107-109.
- 5) Andersen JA, Hansen BF. Primary pericardial mesothelioma. *Dan Med Bull* 1974; 21: 195-200.
- 6) Butz T, Faber L, Langer C, et al. Primary malignant pericardial mesothelioma—a rare cause of pericardial effusion and consecutive constrictive pericarditis: a case report. *J Med Case Reports* 2009; 3: 9256.
- 7) Thomason R, Schlegel W, Lucca M, et al. Primary malignant mesothelioma of the pericardium. Case report and literature review. *Tex Heart Inst J* 1994; 21: 170-174.
- 8) Nilsson A, Rasmuson T. Primary Pericardial Mesothelioma: Report of a Patient and Literature Review. *Case Rep Oncol* 2009; 2: 125-132.
- 9) 齋藤希人, 正田 栄, 俵原 敬, 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.
- 10) Suman S, Schofield P, Large S. Primary pericardial mesothelioma presenting as pericardial constriction: a case report. *Heart* 2004; 90: e4.
- 11) 村上知之, 青江啓介, 平本章夫, 他. 【中皮腫の診断と治療】胸膜中皮腫の病理診断 診断現場の工夫と課題. *癌の臨床* 2007; 52: 665-672.
- 12) Maruyama R, Sakai M, Nakamura T, et al. Triplet chemotherapy for malignant pericardial mesothelioma: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 245-248.
- 13) Santos C, Montesinos J, Castaner E, et al. Primary pericardial mesothelioma. *Lung Cancer* 2008; 60: 291-293.
- 14) 小澤雄一, 須田隆文, 長谷川浩嗣, 他. 局所温熱化学療法及び全身化学療法を行い長期生存し得た心膜原発悪性中皮腫の1例. *肺癌* 2007; 47: 137-142.
- 15) Doval DC, Pande SB, Sharma JB, et al. Report of a case of pericardial mesothelioma with liver metastases responding well to pemetrexed and platinum-based chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 780-781.
- 16) Eren NT, Akar AR. Primary pericardial mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3: 369-373.
- 17) 大岩 寛, 住居晃太郎, 今津通教, 他. 肺静脈の閉塞をきたした心膜悪性中皮腫の1症例 本邦56例の検討. *心臓* 2000; 32: 438-445.
- 18) 小倉理代, 日浅芳一, 細川 忍, 他. ゲムシタピンにて腫瘍縮小効果とQOL改善が得られた心膜悪性中皮腫の1例. *心臓* 2004; 36: 647-652.

Abstract**An autopsied case of primary malignant pericardial mesothelioma diagnosed antemortally**

Motohiro Kodama¹⁾, Hiroki Tateno¹⁾, Sadatomo Tasaka¹⁾, Kenzo Soejima¹⁾, Koichiro Asano¹⁾
and Yuichiro Hayashi²⁾

¹⁾Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of Medicine

²⁾Department of Pathology, Keio University School of Medicine

A 40-year-old man was admitted to our hospital with a 1-month history of dyspnea and appetite loss. Chest computed tomography and echocardiography showed moderate pericardial effusion and pericardial thickening. The patient had no history of exposure to asbestos. We created a pericardial window in order to make a diagnosis and to relieve the symptoms using video-assisted thoracoscopic surgery and performed biopsies of the pericardium and the pleura. Immunohistologic analysis of the pericardium confirmed a diagnosis of biphasic pericardial mesothelioma. We gave the patient two cycles of chemotherapy, including pemetrexed and platinum, but his condition did not improve and he died 3 months after onset.