

●症 例

アスベスト曝露歴のある原発性悪性心膜中皮腫の1剖検例

関口 恵史^{a,b} 花房 徹郎^c 落合 甲太^c
 福島 啓^c 大島 民旗^c 木野 茂生^d

要旨：症例は69歳，男性，鉄道車両の配管作業に従事していた。入院約30年前に胸部X線写真で異常陰影を指摘されたが検査を自己中断した。約1ヶ月前に近医を受診し石灰化胸膜プラークを認め，悪性胸膜中皮腫の疑いと緩和ケア目的で入院となったが，入院44日目に誤嚥性肺炎を合併し急性呼吸不全で死亡した。病理解剖で原発性悪性心膜中皮腫（二相型中皮腫）と診断された。本症例は元事業主への聞き取り調査で職業性アスベスト曝露歴を明らかにし，かつ病理診断をした貴重な症例であり，これらの関連性を示唆する症例と考えられた。

キーワード：アスベスト，原発性悪性心膜中皮腫，病理解剖

Asbestos, Primary malignant pericardial mesothelioma, Autopsy

緒 言

悪性中皮腫は発症率の低い悪性疾患であり，なかでも原発性悪性心膜中皮腫（primary malignant pericardial mesothelioma：PMPM）はきわめて発症率が低く，我が国で1.9%（105例中2例）¹⁾，また海外（イタリア）では0.3%（3,059例中8例）との報告がある²⁾。アスベスト曝露と悪性中皮腫との関連性についての疫学的報告は増えつつあるが³⁾，一方でアスベストとPMPMの因果関係についてはいまだ明らかになっていない。さらに，学術報告においてアスベスト曝露歴がありかつPMPMを発症した症例報告は数少なく，我々が検索した限りにおいて我が国では2報に限られる⁴⁾⁵⁾。今回，患者の元雇用主に対し業務内容について聞き取り調査を行って過去のアスベスト曝露歴を明らかにし，また病理診断によりPMPMと診断した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：69歳，男性。

主訴：全身倦怠感。

家族歴：特記なし。

既往歴：胸部X線写真異常陰影（胸膜肥厚）指摘。遺尿症。

喫煙歴・飲酒歴：タバコ約20本/日（期間不明），日本酒約3合/日。

職業歴：鉄道車両の配管工（アスベストが吹き付けられた車両に配管を設置する作業に約37年間従事。防塵マスクの着用なし）。

現病歴：入院約30年前（1982年頃），会社の検診で胸部異常陰影を指摘されて以来，胸部X線写真で経過観察していたが，2年前に自己中断した。入院約1年前から食欲低下を，約3ヶ月前には全身倦怠感を自覚したが呼吸器症状は喀痰のみであった。入院1ヶ月前に腰痛を主訴に近医を受診し，石灰化胸膜プラークおよび腫瘤影が認められ精査目的で他院へ入院となった。入院後，腰部圧迫骨折と診断され経過中に腰痛は自然軽快した。精査で悪性中皮腫が疑われたが，全身状態悪化のため生検困難，また治療適応外となり緩和ケア目的で紹介入院となった。

入院時現症：身長160.5cm，体重42.0kg，body mass index 15.3 (kg/m²)，意識清明，体温36.6℃，脈拍90/min・整，血圧96/54mmHg，呼吸促迫認めず。経皮的動脈血酸素飽和度95%（室内気）。眼瞼結膜貧血（+）。咽頭発赤認めず。頭頸部リンパ節腫脹および圧痛なし。頸静脈怒張なし。呼吸音清明，心雑音聴取せず。腹部所見なし。下腿浮腫なし。両手ばち指（+）。神経学的所見なし。

連絡先：福島 啓

〒555-0024 大阪府大阪市西淀川区野里3-5-22

^a西淀病院

^b聖ルチア病院

^c西淀病院地域総合内科

^d耳原総合病院病理診断科

(E-mail: hfkshima@qb3.so-net.ne.jp)

(Received 12 Apr 2014/Accepted 4 Dec 2014)

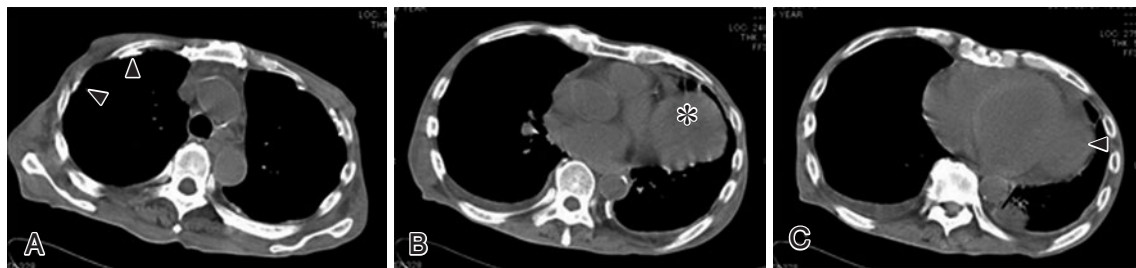


図1 胸部CT像。(A) 胸膜プラーク (矢頭)。(B) 直径約7 cmの腫瘍像 (*). (C) 胸膜肥厚, 心膜肥厚 (矢頭) および心嚢液貯留が認められる。

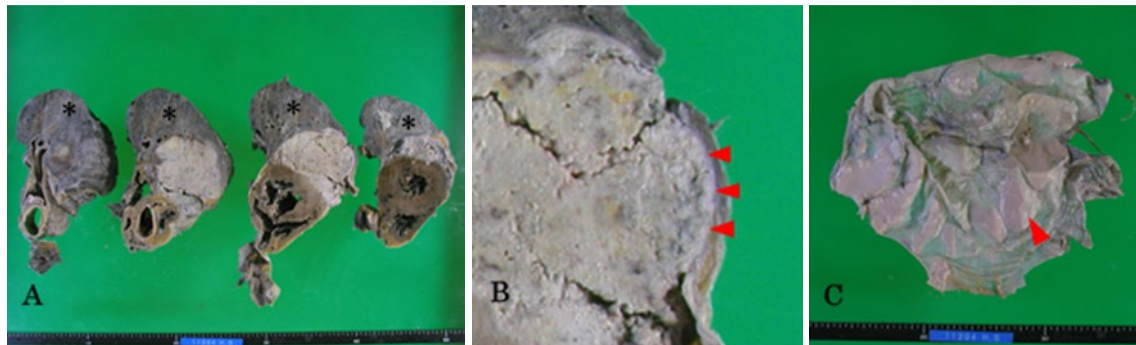


図2 病理解剖像。(A) 腫瘍の肉眼像。図は心臓の水平断を連続的(4分割)に示し、分割した心臓を左から右上側から下側になるように並置。各断面で心臓に左肺の一部(*)が付随している。(B) 腫瘍の拡大図。矢頭: 心膜。灰白色の腫瘍の大部分は心膜腔内に存在している。(C) 胸膜プラークの肉眼像。矢頭: プラークの一つ。

入院時検査所見: 血液検査では貧血, 肝胆道系酵素上昇, 炎症反応高値および血小板増加を認めた。画像所見について, 胸部X線写真では左第4弓に腫瘍影を認めた。胸部CT写真では, 左胸部に直径約7 cmの心膜に連続する腫瘍像を認め, 心膜肥厚, 心嚢液貯留, 両側胸水および石灰化胸膜プラークを認めた(図1)。心電図では, 低電位を認めたが洞調律で有意なST変化は認めなかった。心エコー検査では, 駆出率27.3% (Teich法), 心膜腔内に実質様エコーあり, 壁運動低下を認めた。

入院後経過: 入院時から労作時呼吸困難および喀痰の症状を認め, 強い全身倦怠感を自覚し終日はほぼ臥床の状態であった。生検困難のため心膜原発か胸膜原発かについての評価はできなかったが, 画像所見で肺と心臓両臓器に腫瘍の浸潤像が認められたため, この時点では臨床的に悪性胸膜中皮腫, 臨床病期IV期(T4N0M0)と診断した。入院後, ステロイド投与や輸血による対症療法を行い, 一時的に症状改善を認めたため在宅ケアに切り替えた。その後誤嚥性肺炎を合併し全身状態悪化のために西淀病院再入院となった。抗菌薬による加療を行ったが病状回復せず急性呼吸不全のため死亡した。本症例では家族の承諾のうえ, 労災申請を目的に患者の元事業主への聞き取り調査を行い, 悪性中皮腫の確定診断のため

病理解剖を行った。聞き取り調査は, 財団法人淀川勤労者厚生協会, 社会医学研究所(大阪市西淀川区野里)に依頼し, 長期にわたる職業性アスベスト曝露が明らかとなった。

病理解剖所見: 心臓の左半分は腫瘍で置換され, 腫瘍は左肺実質および胸壁に直接浸潤していた(図2A, B)。心嚢内は灰白色の粘液で充満していた。腫瘍浸潤部以外の心外膜に腱斑, 出血斑はなく, 脂肪組織の発育は良好であった。右心房, 左心房, 右心室, 左心室に拡張はなく, 右心室, 左心室, 心室中隔に肥大は認められなかった。三尖弁, 肺動脈弁, 僧帽弁, 大動脈弁に異常所見はなかった。組織学的には, 心膜は線維性に肥厚し, その中には大型の中皮腫細胞が充実性で乳頭状およびびまん性に増殖する上皮型の部分と, 多形形あるいは紡錘形細胞の増殖からなる肉腫型の部分から構成されており, 二相型中皮腫と評価された(図3A, B)。また免疫染色で中皮細胞系マーカーとしてカルレチニンおよびD2-40で陽性となり, 陰性マーカーとしてCEAおよびTTF-1は陰性であった(図3D, E)。肺については, 左肺には心嚢部から連続する9.0 cm×11 cm×9.0 cmの灰白色の腫瘍が連続していた。右肺の形態は正常で分葉異常は認められなかった。両側の壁側胸膜に胸膜プラークが認められ

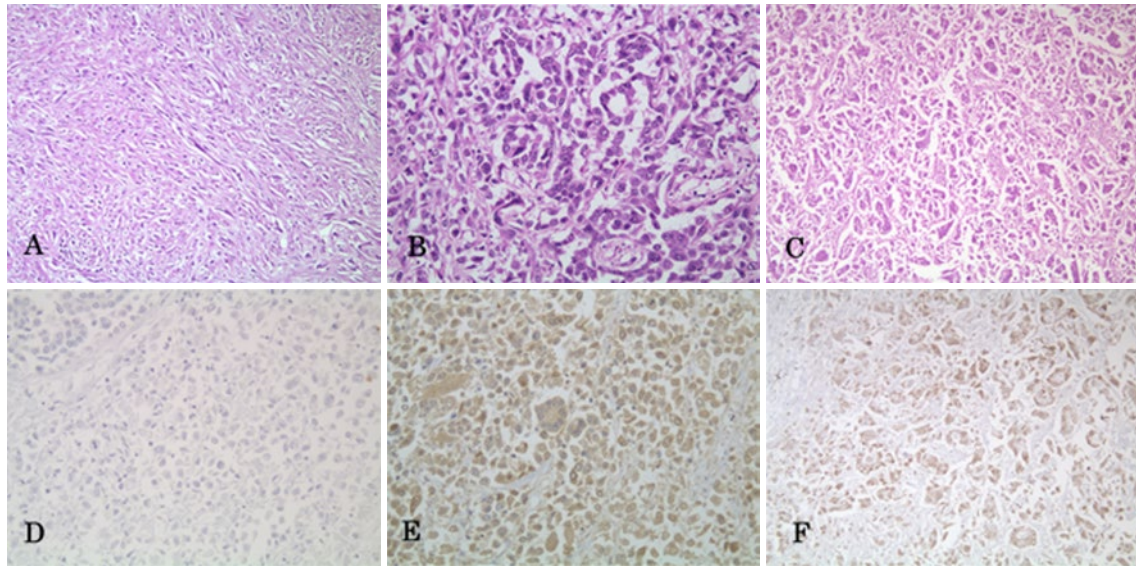


図3 腫瘍の組織像。(A) 腫瘍組織中の肉腫型を示す [hematoxylin-eosin (HE) 染色]. (B) 上皮型を示す (HE 染色). (C) 副腎転移像 (HE 染色). (D) 原発腫瘍のCEAによる免疫染色像 [diaminobenzidine (DAB) 発色]. CEA陰性を示す. (E) 原発腫瘍のカルレチニンによる免疫染色像 (DAB発色). 細胞質に陽性領域を認める. (F) カルレチニンによる副腎転移腫瘍の免疫染色像 (DAB発色).

(図2C), 組織学的にも緻密な膠原線維で構成されていた。傍気管および傍気管支リンパ節の腫大は認めず, 大動脈周囲のリンパ節および食道周囲のリンパ節腫大, さらに肝門部, 胃周囲および膵臓周囲のリンパ節腫大も認めなかった。剖検では副腎に1 cm 大の結節状の転移巣が認められた。組織学的にも腫瘍細胞の顕著な増殖がみられ, 免疫染色でカルレチニン陽性となった(図3C, F)。そのほか主要臓器に明らかな転移巣は認められなかった。

考 察

現在, アスベストとPMPMとの関連性についてはいまだ明確な結論は出ていない。これまで学術的に報告された症例として, アスベスト曝露歴があり, かつ悪性心膜中皮腫を発症した症例報告はごく限られており, 我々が検索した限りでは1970年代から現在まで国内外で17例程度である。したがって, 本症例は確実な曝露歴を聞き取り調査で明らかにし, 心膜原発中皮腫を病理学的に診断した貴重な症例であると考えられた。

一般的にPMPMは腫瘍が心膜に生じるため心タンポナーデや不整脈など心合併症のリスクが高く, 生検困難例が多いとされている⁶⁾。また, PMPMの臨床症状は非特異的であり, 画像上の特徴としてほぼ均等な心膜のびまん性の肥厚があり炎症性疾患との鑑別が必要との見解がある一方で⁷⁾, 画像検査が診断に寄与しない症例も多いとの報告もある⁸⁾。したがって, 正確な診断には臨床

症状や画像診断では不十分な場合があることに配慮せざるをえず, 現状では最終診断には病理解剖が必要な場合も多いと考えられる。また, 悪性胸膜中皮腫の約74% (19剖検例中14例) は心臓浸潤があるとの報告があり⁹⁾, 解剖学的に心膜原発の多く (10例中8例) が胸膜病変を伴っているとの報告もある¹⁰⁾。したがって, 中皮腫が心膜原発と診断するためには, 胸膜原発の心膜あるいは心臓浸潤を除外することが必要となる。本症例では, びまん性の心膜肥厚を示さず, 胸部CT写真および病理解剖所見において心膜肥厚とあわせて原発巣と考えられる明白な腫瘍像を示していた。したがって, 原発巣が肺, 胸膜ではなく心膜であることを確認する必要があったが, 本症例では病理解剖で一部肺実質への浸潤は認められたが, 腫瘍本体は心膜内に存在しており, また免疫染色で腫瘍細胞が中皮細胞由来であることを確認し, 原発巣は心膜と評価できるに十分な結果を得た。また, 中皮腫について報告した疫学的調査では, 病理解剖あるいは生検成功例でPMPMと確定診断された症例を調査対象としていない報告も多い。さらに, 病理解剖は我が国においては遺族の同意が必要で設備や労力もかかり容易には施行できない現状があることを考慮すれば, 本症例はアスベスト曝露歴のあるPMPMを病理診断した貴重な症例と考えられた。

Andersonら¹¹⁾は他臓器からの浸潤や転移を否定するため, 心膜原発と診断する基準を4つ設けている。すなわち, ①腫瘍は臓側, 壁側心膜に限局している, ②転移

があってもリンパ節のみ, ③他の原発性腫瘍が存在しない, ④死亡例では完全な剖検がなされている, というものである。PMPMの胸膜原発との鑑別が難しく確定診断が困難な背景から, 近年までこの基準を参考にした文献が報告されている。一方で, 森ら¹²⁾はこの基準について, 画像診断の発達により局在診断が可能であることから, 診断そのものに必ずしも剖検は必要ないと述べている。しかしながら, 今回の症例では画像検査で心膜原発か胸膜原発かの診断がつかず, 実際には病理解剖によって腫瘍本体は心膜内に存在し, 腫瘍の一部が肺実質へ浸潤していたことが明らかになった。したがって, 画像検査で局在診断が困難な症例に対しては, 確定診断のために剖検が必要であると考えられた。また, 本症例では病理解剖で一部肺実質への浸潤がみられ, 副腎に転移巣が認められた。本症例を Anderson の基準と照合した場合, 病理解剖で他の原発性腫瘍が認められなかったことから基準の項目 3 に該当し, 項目 4 にも該当していたが, 項目 1 には肺への浸潤がみられたことから該当せず, 項目 2 にも該当しなかった。すなわち, 本症例は Anderson の基準をすべて満たしてはいないが, 最終的に心膜原発と病理診断された。Karadzic ら¹³⁾の報告によると, PMPM の 25~45% に転移が認められ, リンパ節, 肺および腎臓に転移が認められたとの報告がある。病期の進行に従い隣接臓器への浸潤や転移の可能性が高くなることから, Anderson らの基準に該当しない症例についても, 心膜原発の可能性を否定せず, 確定診断のため病理解剖や免疫組織学的検査を行うことが望ましいと考えられた。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

1) Fujimoto N, et al. Clinical investigation of malignant

- mesothelium in Japan. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1755-9.
- 2) Mensi C, et al. Pericardial mesothelioma and asbestos exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 214: 276-9.
- 3) Straif K, et al. A review of human carcinogens. Part C: metals, arsenic, dusts and fibers. *Lancet Oncol* 2009; 10: 453-4.
- 4) 小林秀樹, 他. ¹⁸F-FDG-PET/CT が診断に有用であった悪性心膜中皮腫の 1 例. *心臓* 2012; 44: 1280-6.
- 5) 曾原 寛, 他. アスベストとの関連性が示唆された心膜原発性悪性中皮腫の 1 例. *心臓* 1994; 26: 200-5.
- 6) 樹神元博, 他. 生前診断した原発性悪性心膜中皮腫の 1 剖検例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 964-8.
- 7) 村上文彦, 他. 心不全を症状とした心膜悪性中皮腫の 1 例. *日心臓血管外会誌* 2013; 42: 480-4.
- 8) Tateishi K, et al. Primary malignant sarcomatoid mesothelioma in the pericardium. *Intern Med* 2013; 52: 249-53.
- 9) Wadler S, et al. Cardiac abnormalities in patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1986; 58: 2744-50.
- 10) Loire R, et al. Malignant mesothelioma of the pericardium: an anatomical study of 10 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 255-62.
- 11) Anderson JA, et al. Primary pericardial mesothelioma. *Danish Med Bull* 1974; 21: 195-200.
- 12) 森 公介, 他. 原発性心膜中皮腫の 1 例. *肺癌* 1995; 35: 795-801.
- 13) Karadzic R, et al. Primary pericardial mesothelioma presenting as constrictive pericarditis. *Arch Oncol* 2005; 13: 150-2.

Abstract**An autopsy case of primary malignant pericardial mesothelioma with a history of asbestos exposure**

Keishi Sekiguchi^{a,b}, Tetsuro Hanafusa^c, Kota Ochiai^c,
Hiroshi Fukushima^c, Tamiki Oshima^c and Shigeo Kino^d

^aNishiyodo Hospital

^bSt. Lucia's Hospital

^cDepartment of General Internal Medicine, Nishiyodo Hospital

^dDepartment of Clinical Pathology, Mimihara General Hospital

A 69-year-old man with supposed malignant mesothelioma who had a history of exposure to asbestos and signs of calcified pleural plaque and pleural fluid on radiographic examination was admitted to our hospital for palliative care. His chief complaint was general fatigue. Respiratory symptoms were absent, except for increased expectoration. He died of respiratory failure as a result of aspiration pneumonia 44 days after admission. Life history revealed high dense exposure to asbestos while for a long period he was a plumber working on trains. Autopsy elucidated that the tumor mostly involved the pericardial cavity and was derived from pericardium, not pleura. Histological analysis revealed a biphasic type of mesothelioma. Immunohistochemical analysis revealed that the tumor comprised mesothelial cells positive for calretinin and negative for carcinoembryonic antigen. Pathological analysis concluded that the tumor represented a biphasic type of primary malignant pericardial mesothelioma (PMPM). A relationship between PMPM and asbestos has been suggested in recent studies; however, few case reports have described PMPM associated with asbestos exposure. Our report described a case with definitive pathological diagnosis of PMPM associated with a history of exposure to asbestos based on a survey of previous employers of the patient.