

●症 例

動悸を契機に診断に至った肺混合型小細胞癌の心臓浸潤の1剖検例

木下賀央里 山口 朋禎 春原 沙織
板倉 潮人 本郷 公英 白杵 二郎

要旨：症例は77歳，男性．労作時の動悸を主訴に近医を受診した．心臓超音波検査にて心臓内に腫瘍を認めためたため当院へ紹介となり，各種検査の結果，左下葉を原発とする肺癌の左房浸潤の診断に至った．緩和治療および脳転移に対する全脳照射のみで比較的長期生存が得られ，剖検にて肺混合型小細胞癌の組織診断に至った．肺癌の心臓浸潤では，不整脈などさまざまな心臓の合併症を伴い，突然死のリスクも高いとされている．動悸などの循環器症状を主訴とする場合にも，肺癌をはじめとする呼吸器疾患の可能性を考慮すべきである．剖検所見とともに報告する．

キーワード：肺癌，心臓浸潤，肺混合型小細胞癌

Lung carcinoma, Cardiac invasion, Combined small cell lung carcinoma

緒 言

原発性肺癌の心臓浸潤は比較的まれであり，特異的な自覚症状に乏しい場合も多く，生前に診断することは困難である．さらにその手術成績は他の局所進展型肺癌と同様，良好とはいいがたい¹⁾²⁾．今回我々は，動悸を主訴とし当初心臓腫瘍疑いで受診するも，画像診断などに基つき肺癌の左房浸潤の診断に至った症例を経験した．支持療法を中心として，診断後比較的長期生存を得ることができた．剖検所見とともに報告する．

症 例

患者：77歳，男性．

主訴：動悸．

既往歴：特記すべき事項なし．

家族歴：弟が肺癌で死去（組織型は不明）．

生活歴：喫煙歴，20本/日×57年（20～77歳）．飲酒歴，機会飲酒．アレルギー歴，なし．

職業歴：建築関係，粉塵曝露歴なし．

現病歴：2011年2月頃より労作時の動悸を自覚し徐々に増悪傾向となったため，同年8月近医を受診した．心臓超音波検査にて左房内を占拠する腫瘍を認め，左房内

心臓腫瘍（粘液腫）疑いにて，当院心臓外科に紹介受診となる．術前検査として胸部CTを施行したところ，左肺下葉から連続して左房内に突出する巨大腫瘍を認めたため，当科に入院となった．

入院時現症：意識清明．身長159cm，体重55kg．血圧120/60mmHg，脈拍88/min・整．体温36℃．経皮的動脈血酸素飽和度96%（室内気）．Performance status (PS) 1．胸部聴診上心尖部でLevine II/VIの拡張期雑音を認め，左下肺野の呼吸音は減弱．腹部所見に異常なし．下腿浮腫なし，表在リンパ節触知せず，ばち指なし．

入院時検査所見：血清乳酸脱水素酵素482IU/L，癌胎児性抗原13.4ng/ml，扁平上皮癌関連抗原1.8ng/ml，ニューロン特異的エノラーゼ156ng/ml，ガストリン放出ペプチド前駆体290pg/mlと腫瘍マーカーの上昇を認め，その他血液・生化学検査には異常を認めなかった．呼吸機能検査では閉塞性障害を示した．

入院時胸部X線写真（図1a）：心胸郭比51.7%，左下肺野は心陰影に重なり透過性が低下し，下行大動脈と左横隔膜のシルエットサイン陽性．左肋骨横隔膜角は鈍．右下肺野に軽度網状影を認めた．

胸部造影CT（図1b～d）：左下葉から肺静脈に沿って左房まで浸潤する13.7cm×5.7cm大の不整形の腫瘍影を認め，対側へ及ぶ縦隔リンパ節腫大を伴っていた．びまん性に気腫性変化が顕著であり，右肺底部に軽度間質性変化を認めた．

心電図：脈拍77/min，洞調律・整，正常軸，V₁にて陰性P波を認めた．ST-T変化なし．

経胸壁心臓超音波検査（図1e）：左房径46mm，左室

連絡先：木下 賀央里

〒211-8533 神奈川県川崎市中原区小杉町 1-396

日本医科大学武蔵小杉病院呼吸器内科

(E-mail: s9036@nms.ac.jp)

(Received 22 Nov 2014/Accepted 22 Apr 2015)

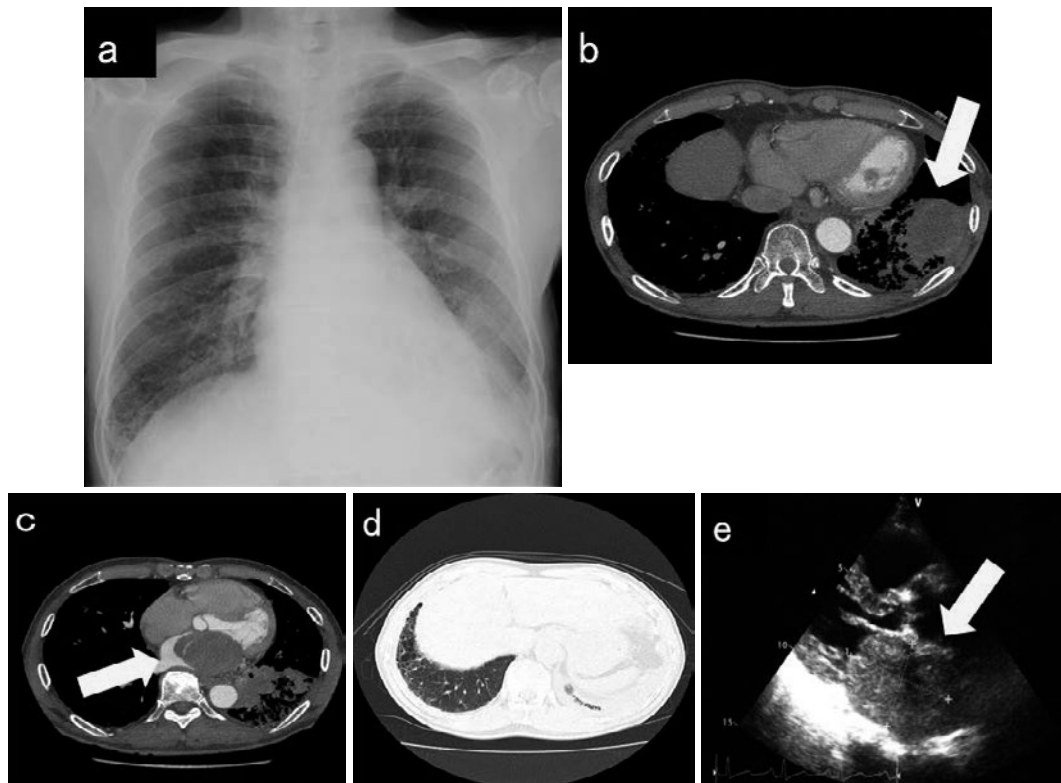


図1 (a) 入院時胸部X線写真(臥位). 心胸郭比51.7%, 左下肺野は透過性低下し肋骨横隔膜角は鈍, 右下肺野には軽度網状影を認める. 下行大動脈と左横隔膜のシルエットサイン陽性. (b, c, d) 胸部造影CT. 左下葉から左房まで連続して浸潤する13.7 cm×5.7 cm大の不整形の腫瘤(矢印)を認め, これにより左房内腔はほぼ占拠されていた. 右下葉胸膜直下に間質性変化を認める. (e) 経胸壁心臓超音波検査. 僧帽弁に嵌頓するも可動性のある, 左房内をほぼ占拠する59×44 mmの腫瘤(矢印)を認める.

駆出率60%, 左室壁運動に異常なし, 僧帽弁圧較差49 mmHg, 機能的僧帽弁口1.1 cm² (pressure half time法). 僧帽弁に嵌頓するも可動性のある, 左房内をほぼ占拠する59×44 mm大の腫瘤を認めた.

入院後経過: CTガイド下肺生検を施行し, 細胞診はclass II, 組織診で大細胞性神経内分泌性腫瘍 (large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC) の可能性が高いとの結果であったが, 組織変性が強く組織型の確定診断には至らず, 病期cT4N3M0, stage IIIBの原発性肺癌と診断した. 全身化学療法を検討したが, 高齢者であり, 間質性肺炎合併の可能性があったため化学療法施行により増悪するリスクがあったこと, さらに患者本人の強い希望により支持療法の方針となった. また, 入院後発作性心房細動, 腫瘍による機能的僧帽弁狭窄症を認めたため, 塞栓症のリスクを考慮しワルファリン (warfarin) の投与を開始した. 2012年2月に多発脳転移を認め, 全脳照射を施行するも徐々に全身状態は悪化し, 2012年4月に呼吸不全にて死亡. 病理解剖を施行した.

剖検所見: 肉眼的に左肺に12×7 cmの巨大な腫瘍がみられ, 心膜から左心房内に進展し, 左心房内では5×4

cm大の腫瘍として認められた. 左肺から心膜を介して心臓内への浸潤が顕著であった(図2). リンパ節は左肺門から縦隔にかけて腫瘍と一塊となり, 左肺はほぼ含気がみられず小転移巣を認め, 右肺には通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: UIP) パターンの線維化を認めた. また150 mlの心嚢液貯留と, 肝臓, 脾臓および両側副腎に転移巣を認め, 両肺および心外膜, 心筋には癌性リンパ管症の所見を認めた. 組織学的には, 末梢側はLCNECが主体であったのに対し(図3a~c), 肺門に近い中枢側や心房浸潤巣はsmall cell lung carcinoma (SCLC)(図3d, e)が主体であり, 遠隔転移巣はすべて組織学的にLCNECを示し, リンパ管侵襲像や一部のリンパ節にはadenosquamous carcinomaの像もみられた. 以上より, 病理組織診断は肺混合型小細胞癌 (combined SCLC)であった.

考 察

本症例は動悸を主訴に発見され, 心臓腫瘍(粘液腫)が疑われたが, その後肺癌の心臓浸潤と診断された. 剖検においては, 転移性心臓腫瘍の頻度は2.3~18.3%とい

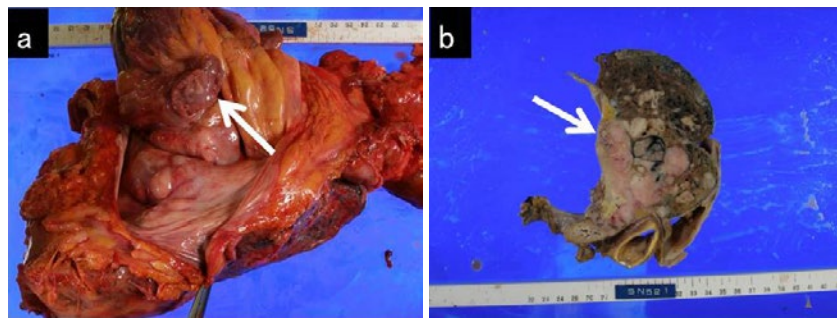


図2 剖検所見. (a) 左房側の心嚢腔に腫瘍が癒着し切離した断面像 (矢印). (b) 固定標本. 左肺から心膜を介して (矢印) 腫瘍の心臓内への浸潤を認めた.

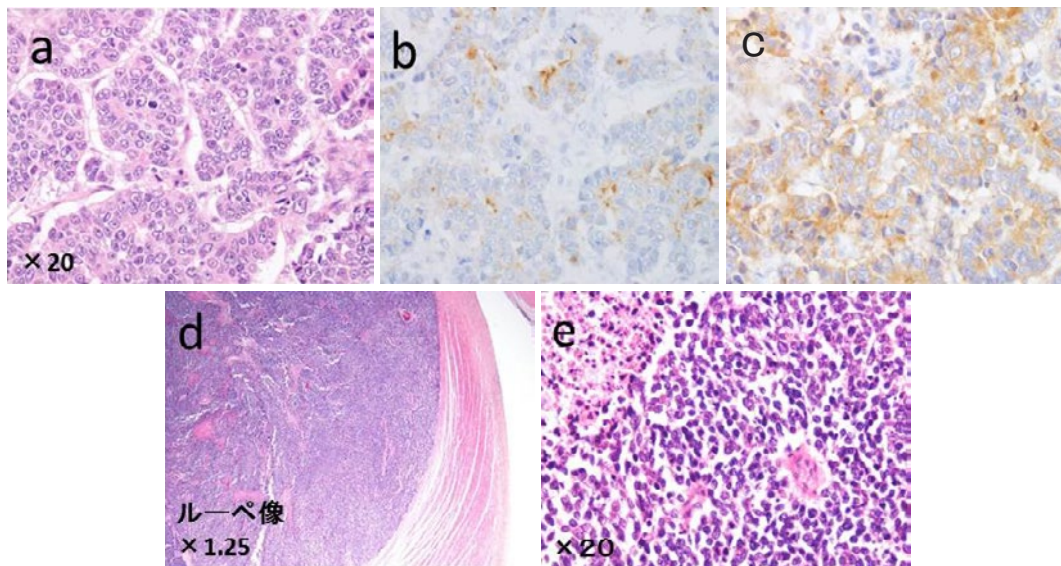


図3 病理所見. (a) 腫瘍の末梢側では、大型の核を持ち核小体は明瞭で胞体を持つ細胞が胞巣状の増殖を示した (hematoxylin-eosin 染色). 免疫染色では (b) chromogranin A, および (c) synaptophysin が陽性であった. (d, e) 腫瘍の中核側では、N/C 比が高く顆粒状のクロマチンを有する核小体不明瞭な細胞が認められ、心筋への浸潤も認めた (hematoxylin-eosin 染色).

われており^{3,4)}、原発巣としては、肺癌 (腺癌 21%, 扁平上皮癌 18.2%), 食道癌, 悪性リンパ腫, 乳癌や白血病などが多くと報告されている。また、肺癌のうち SCLC に大細胞癌を含めた未分化癌としては、19.5% に心臓転移を認めるとされている⁴⁾。本症例のような combined SCLC は SCLC の特殊型に分類されており、肺癌の心臓転移・浸潤のうち SCLC の占める割合は約 11~17%^{5,6)} と報告されている。肺癌の心臓転移・浸潤は自覚症状に乏しく、生前診断が困難であり、剖検で初めて発見されることも多い⁷⁾。診断には心エコーや CT, MRI のほか、ポジトロンエミッション断層撮影 (positron emission tomography: PET) も有用とされている^{8)~10)}。本症例では腫瘍の浸潤に起因すると思われる発作性心房細動を認めたが、心臓への転移や浸潤の部位によっては、経過中に突然死や心不全を伴う症例も多く存在する¹¹⁾。また、心

房筋は菲薄なため腫瘍が心房に浸潤するように存在する場合は、心房細動をはじめさまざまな不整脈が起こりうる¹²⁾。

心臓への転移経路としては、直接浸潤・血行性転移・逆行性リンパ節転移が挙げられるが、本症例では腫瘍の直接浸潤に伴うものが主と考えられた。直接浸潤の場合は肺静脈を沿って進展することが多いとされており²⁾、本症例においても画像所見より肺静脈に沿って左房まで浸潤したものと推定されたが、剖検所見では腫瘍による組織破壊が強く、明らかな肺静脈への浸潤を確認できなかった。心臓・心膜に転移を認めた原発性肺癌 23 例の剖検では、18 例がリンパ行性転移であったと報告されており⁵⁾、本症例においても剖検時の所見からリンパ行性転移の可能性も考えられた。

本症例のような心臓浸潤を伴う進行肺癌の治療法とし

ては、外科手術や全身化学療法、放射線療法が挙げられるが、実際は診断時の全身状態より、緩和治療にとどまる例が少なくない¹³⁾。術前に化学放射線療法を行い、腫瘍の縮小が得られた後に、左房合併切除、気管分岐部形成を行い完全切除に至ったとの報告もあるが¹⁴⁾、手術適応はきわめて限定的と考えられる。本症例でも全身化学療法を検討したが、高齢であるうえ、化学療法に伴う重篤な有害事象や画像上網状影を認め間質性肺炎の可能性が否定できなかったこと、PSの低下などの点が危惧された。さらに患者本人の意思を考慮し、積極的治療は施行しなかった。また、剖検にて部位により組織型が異なり、combined SCLCの診断に至ったが、このような場合は純粋なSCLCに比べ化学療法に対する感受性が低いことが示唆されており¹⁵⁾、化学療法を施行しても治療反応性が悪かった可能性や、剖検結果にてUIPの診断に至ったが化学療法施行により間質性肺炎が増悪していた可能性が考えられる。本症例では支持療法を選択したが、心臓浸潤による症状出現後、約14ヶ月と比較的長い生存期間を得られた。腫瘍の局在が左房であったこと、さらに不整脈に対する内服治療などを行い終末期に至るまで心不全や心タンポナーデを認めなかったことが長期生存に影響したと考えられる。

肺癌の心臓浸潤は自覚症状が乏しく、早期発見がなされないことも多い。不整脈や心電図異常は、肺癌心臓転移の場合頻度の高い所見であり、肺癌患者において、胸部症状の出現や、胸部聴診上心雑音の出現、心電図変化を認めた場合などは心臓への浸潤・転移も疑い、心エコー等を積極的に施行し早期診断に努めることが、患者の予後や quality of life に影響すると考えられた。また主訴が動悸だけの場合でも、心疾患のみにとらわれず、本症例のように呼吸器疾患が背景にある可能性も念頭に置くことが重要であると考えられる。

謝辞：本症例に対し、貴重なご助言を賜りました日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野 弦間昭彦教授、および診断に多大なご協力をいただきました当院病理部 北山康彦教授、許田典男先生に深謝いたします。

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) Spaggiari L, et al. Extended pneumonectomy with partial resection of the left atrium, without cardiopulmonary bypass, for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 234-40.
- 2) 中川晴夫, 他. 左房合併切除を行った進行肺癌 22 例の検討. *日胸外会誌* 1988; 36: 330-5.
- 3) Al-Mamgami A, et al. Cardiac metastases. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 369-72.
- 4) Bussani R, et al. Cardiac metastases. *J Clin Pathol* 2007; 60: 27-34.
- 5) Tamura A, et al. Cardiac metastasis of lung cancer. A study of metastatic pathways and clinical manifestations. *Cancer* 1992; 70: 437-42.
- 6) 原田 徹, 他. 原発性肺癌の臓器転移に関する解析. *慈恵医大誌* 2006; 121: 223-40.
- 7) Robert W. Primary and secondary neoplasms of the heart. *Am J Cardiol* 1997; 80: 671-82.
- 8) 太宰康伸, 他. 急性心筋梗塞類似の心電図変化を示し、心エコー上心筋内腫瘍を認めた肺癌の心筋転移の1例. *呼と循* 1989; 37: 461-5.
- 9) Weg IL, et al. Cardiac metastasis from adenocarcinoma of the lung. Echocardiographic-pathologic correlation. *Am J Med* 1986; 80: 108-12.
- 10) Sato R, et al. FDG-PET and chemotherapy for successful diagnosis and treatment of cardiac metastasis from non-small cell lung cancer. *Intern Med* 2012; 51: 1909-12.
- 11) 長神康雄, 他. 洞房結節転移、心筋転移を認め突然死を来した原発性肺癌の1例. *肺癌* 2011; 51: 212-6.
- 12) Kasai T, et al. Cardiac metastasis from lung adenocarcinoma causing atrioventricular block and left ventricular outflow tract obstruction. *Chest* 2007; 131: 1569-72.
- 13) Sarjeant JM, et al. Cancer of the heart: epidemiology and management of primary tumors and metastases. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 407-21.
- 14) 吉井直子, 他. 術前化学放射線療法が奏効した気管分岐部・左房浸潤肺癌手術の1例. *肺癌* 2010; 50: 491.
- 15) Yamada K, et al. Combined high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung: clinicopathological and immunohistochemical study of 34 surgically resected cases. *Pathol Int* 2014; 64: 28-33.

Abstract**A case of combined small cell lung carcinoma with cardiac invasion diagnosed by palpitation on exertion**

Kaori Kinoshita, Tomoyoshi Yamaguchi, Saori Sunohara, Shioito Itakura,
Kimihide Hongo and Jiro Usuki

Department of Respiratory Medicine, Nippon Medical School, Musashikosugi Hospital

A 77 year-old male was admitted with the symptom of palpitations on exertion. A tumor lesion was observed in cardiac ultrasonography. Several examinations led to the diagnosis of lung carcinoma with the complication of left-atrial invasion. Following the patient's will, and considering various side effects of chemotherapy, we performed only palliative care, including whole-brain irradiation therapy for brain metastasis. As a result, comparatively long-term survival was acquired, and lastly we diagnosed combined small cell lung carcinoma by autopsy. It is reported that patients having lung carcinoma with cardiac invasion are at high risk of sudden death by complications of various cardiac diseases. This case suggests that we must consider the possibility of lung cancer, even when patients show only cardiac symptoms.