

図 9. 各種免疫組織染色の結果を示す。

これらの免疫染色の結果を表 1 にまとめた。

表 1 免疫染色結果のまとめ

Marker	Score	Marker	Score
Calretinin	1+	Desmin	0
D2-40	0		
WT-1	2+	LCA	0
CK5/6	0	CD3	0
AE1/AE3	0	CD20	0
CAM5.2	2+	ALK1	0
EMA	0	CD30	0
CEA	0	CD68	0
TTF-1	0		

中皮系のマーカーは陽性で、肺癌あるいは悪性リンパ腫に関連するマーカーは陰性であった。

【診断】

悪性胸膜中皮腫（リンパ組織球様中皮腫：lymphohistiocytoid mesothelioma）

臨床病期 T1bN2M1b stageIV

【臨床経過】

シスプラチン 75mg/m² + ペメトレキセド 500mg/m² による全身化学療法を開始した。

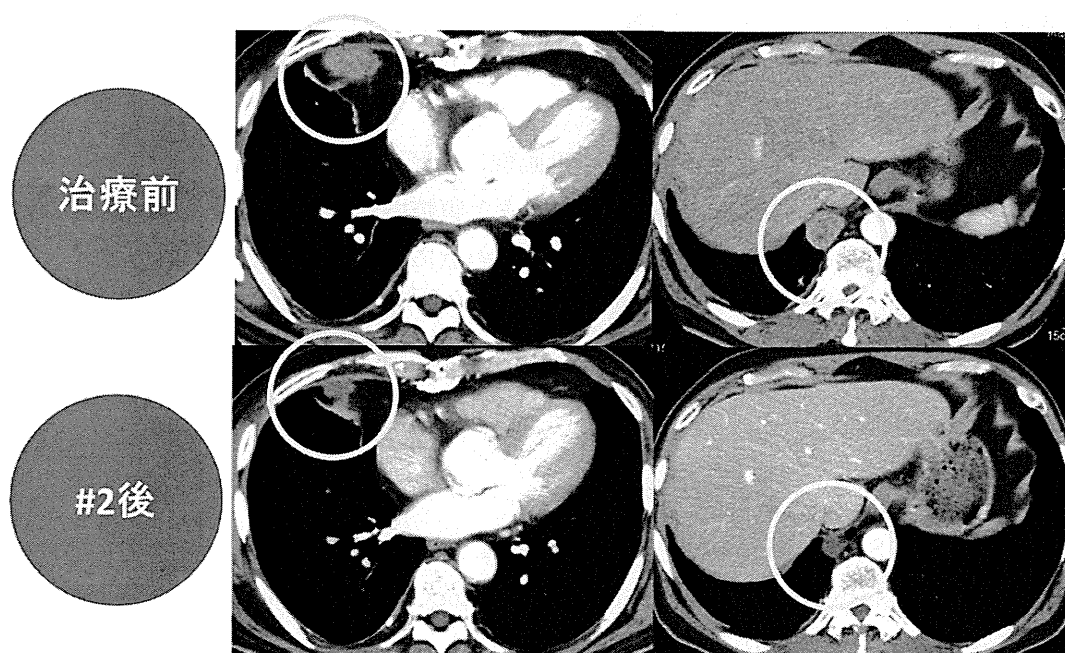


図 10. 化学療法後の造影 CT

2 コース終了後の胸部 CT では、右前胸部や横隔膜面の胸膜、葉間胸膜の腫瘍はそれぞれ縮小傾向を認めた。また気管前リンパ節や腹腔内リンパ節も縮小効果を認めた。

表 2 化学療法に伴う有害事象

症状	grade
好中球減少	grade4
便秘	grade2
吃逆	grade1
食欲不振	grade1
全身倦怠感	grade1

血液検査上、1コース目の day12 に最低値となり、白血球数 1,700/ μ L、好中球数 459/ μ L と、grade4 の好中球減少を認めたが、発熱はみられなかった。消化器毒性は軽度であった。治療前のベースライン径和に比して標的病変径和が 30%以上減少しており、新病変の出現を認めず、最良総合評価は部分奏功(PR)と判断した。有害事象も認容範囲内であり引き続き同化学療法を施行中である。

【考察】

リンパ組織球様中皮腫の 1 例を報告した。リンパ組織球様中皮腫は中皮腫の組織亜型の 1 つであるが、その頻度はきわめてまれである。組織球様の外見を呈する中皮細胞とリンパ球の重厚な浸潤を特徴とする。過去の文献によると、以前は肉腫型中皮腫の 1 つに分類され予後不良と考えられていたが¹⁾、Galateau-Sallé F らの報告によるとむしろ上皮型の特徴に類似することが報告されている²⁾。

今回の中皮腫パネルでは、本症例において CT 画像にて認められた横隔膜上の石灰化病変が胸膜ブランクなのか中皮腫病変の一部なのか、また腹腔内に認められたリンパ節腫張は化学療法後、胸腔内病変と同様に縮小したのかなどの点について議論がなされたほか、リンパ組織球様中皮腫の特徴について上皮型中皮腫に近似するのがあるいは肉腫型中皮腫に類似するのかなどの点について意見を交換し、希少な中皮腫症例について実りあるディスカッションがなされた。

【参考文献】

- 1) Kawai T, Hiroi S, Nakanishi K, Takagawa K, Haba R, Hayashi K, Kawachi K, Nozawa A, Hebisawa A, Nakatani Y. Lymphohistiocytoid mesothelioma of the pleura. *Pathol Int.* 60(8):566-74, 2010.
- 2) Galateau-Sallé F, Attanoos R, Gibbs AR, Burke L, Astoul P, Rolland P, Ilg AG, Paireon JC, Brochard P, Begueret H, Vignaud JM, Kerr K, Launoy G, Imbernon E, Goldberg M. Lymphohistiocytoid variant of malignant mesothelioma of the pleura: a series of 22 cases. *Am J Surg Pathol.* 31(5):711-6, 2007.

(4) 23年前に左乳癌に対する放射線治療歴を有する患者に発症した悪性心膜中皮腫の1例の剖検例

塩田広宣、安川朋久、由佐俊和、佐田諭己、
千代雅子、尾崎大介、廣島健三

【要旨】

背景：悪性心膜中皮腫は非常に稀な疾患であり、一部の症例では石綿ばく露との関連が報告されているが、依然としてその発症原因は不明である。

症例：47歳の女性で、職業性の石綿ばく露歴はなかった。24歳時に左乳癌に対し乳房温存術と術後化学療法と放射線療法を施行された。2012年6月に胸部違和感にて近医を受診し、心嚢液貯留を指摘され、前医にて心嚢穿刺を施行された。細胞診にて少数の異型細胞を認めたが経過観察となった。9月下旬より咳、呼吸困難を自覚し、10月下旬に浮腫が出現したため前医を受診した。胸部CTにて左胸水貯留と心膜の肥厚を認め、11月当院に紹介、転院した。胸腔鏡検査を施行し、著明に肥厚した心膜と胸膜播種巣を生検し二相型悪性中皮腫と診断された。全身化学療法を2コース施行したが原病は増悪し、2013年2月、永眠され剖検を施行した。剖検では悪性心膜中皮腫の進展による心不全が死因とされた。放射線照射部位に一致した壁側胸膜に線維化を認めたが、胸膜プラークは存在しなかった。

結語：本症例は石綿ばく露歴を有しておらず、23年前の放射線治療の照射部位に一致した部位に悪性心膜中皮腫の発症を認めた。悪性心膜中皮腫の中には、放射線治療の晩期合併症として発症する例が存在する可能性が示唆されたため報告した。

【はじめに】

悪性心膜中皮腫は非常に稀な疾患であり、一部の症例では石綿ばく露がその発症に関与したとの報告も有るが、多くはその原因は不明である。今回我々は、23年前の左乳癌術後に放射線治療歴を有する患者に発症した悪性心膜中皮腫の1例を経験したので報告する。

【症例】

症例：47歳、女性。

主訴：咳嗽、呼吸困難、浮腫。

現病歴：2012年6月頃より全身倦怠感、胸部不快感を主訴に近医を受診し、心嚢液貯留を指摘された。近医より紹介された前医にて心嚢穿刺を施行された。心嚢液の細胞診では異型細胞を少数認めたものの、自覚症状が改善したため経過観察となった。同年9月下旬より咳嗽、呼吸困難が出現し、次第に浮腫を伴うようになり、10月中旬に前医を受診した。胸部X線写真にて左大量胸水貯留を認め、11月初旬に精査・加療目的に当院に紹介され、転院した。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：なし。

既往歴：24歳時に Stage I の左乳癌に対し乳房温存術を施行された。ホルモンレセプターは ER 陽性、PgR 陽性であった。HER2 スコアは 0 であった。術後に全身化学療法（詳細不明）および放射線治療（⁶⁰Co (γ線) による接線照射を 2Gy/day で計 50Gy および電子線によるブースト照射を 2.5Gy/day で計 5Gy の Total 55Gy) を施行された。

家族歴：特記事項なし。悪性中皮腫の家族内発症や乳癌の家族歴は認めなかった。

職業歴：23～47歳、主婦。職業性の石綿ばく露歴は認めなかった。

居住地：0～47歳、千葉県いすみ市に居住しており、18～22歳の大学の4年間のみ東京に居た。近隣に工場などはなかった。

初診時現症：身長：158 cm、体重：65.8 kg（普段は 54～55kg）。血圧：102/80 mmHg、脈拍：112/分、整、体温：36.6℃、動脈血酸素飽和度（SpO₂）：97%（室内気）。意識は清明だが、やや無欲状であった。眼瞼結膜に貧血を認めたが、眼球結膜に黄染はなかった。顔面から頸部に浮腫を認めた。左前胸部に手術痕を認め、皮膚のひきつれを認めた。左下肺野で呼吸音は減弱していた。腹部は膨隆していたが、軟らかく、圧痛はなかった。上肢は両側とも手背に軽度の浮腫を認めた。下肢は圧痕を伴う浮腫が著明であった。全身状態の評価としては、Performance status (PS)：2、Hugh-Jones: III 度であった。

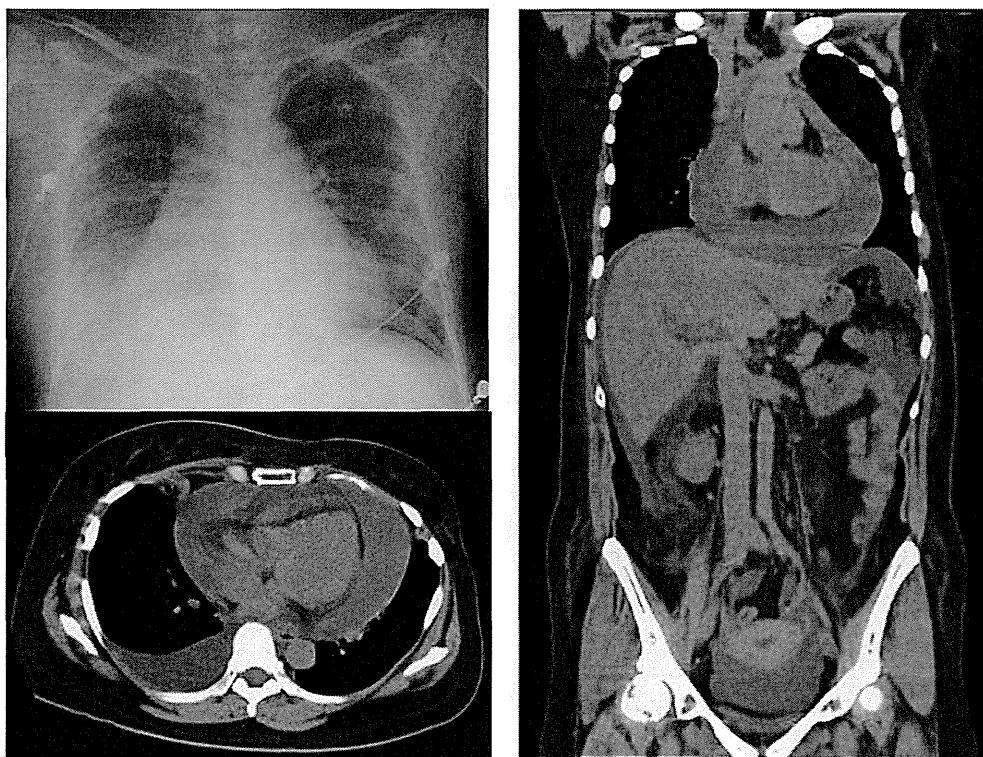
初診時検査所見(表 1)：血算に異常値は認めなかった。血液生化学検査では、AST、ALT、ALP、LDH および CRP の上昇を認めた。腫瘍マーカーは、CEA、SCC、シフラは基準値内であったが、NSE が 19.4 ng/ml（基準値 13.0 ng/ml 未満）と高値であった。

表1 初診時検査所見

【血算】 WBC 7.1x10 ³ /μl RBC 462 x10 ⁴ /μl Hb 13.5 mg/dl Ht 42.3 % Plt 434x10 ³ /μl	【生化学】 Na 136 mEq/l K 4.8 mEq/l Cl 98 mEq/l BS 122 mg/dl Ca 4.5 mEq/l AST 44 IU/L ALT 47 IU/L ALP 411 IU/L LDH 264 IU/L T-Bil 0.8 mg/dl T-Chol 141 IU/L TG 87 IU/L TP 6.6 g/dl Alb 3.6 g/dl BUN 10 mg/dl Cr 0.7 mg/dl CPK 97 IU/L UA 7.0 mg/dl Amy 37 IU/L CRP 7.2 mg/dl	【腫瘍マーカー】 CEA 1.1 ng/ml (0-5.0) SCC 0.6 ng/ml (0-1.5) シフラ 2.5 ng/ml (0-3.5) NSE 19.4 ng/ml (0-16.3)
【凝固】 PT Time 17.4 秒 PT 活性値 50 % PT INR 1.41 APTT Time 38.5 秒		【動脈血ガス分析】 (room air) pH 7.426 PaO ₂ 66.8 mmHg PaCO ₂ 34.9 mmHg HCO ₃ 22.4 mol/l BE -1.4 mol/l A-aDO ₂ 41.15 Lac 2.4 mmol/l

前医初診時の画像所見（図 1）：胸部 X 線写真では心陰影の拡大を認め、CT では心嚢液、右胸水および腹水貯留を認めた。心膜の肥厚は明らかではなかった。

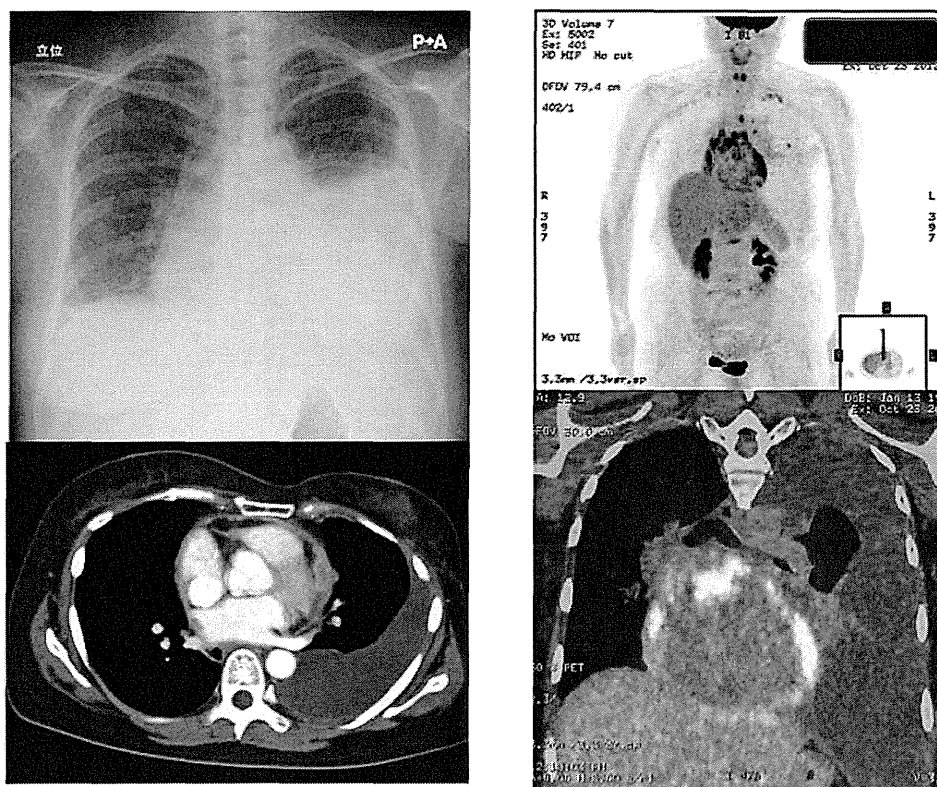
図 1



胸部 XP では心陰影の拡大を認め、CT では心嚢液、右胸水および腹水貯留を認めた。心膜の肥厚は明らかではなかった。

当院初診時の画像所見（図 2）：胸部 X 線写真では、左胸水貯留及び心陰影の右側への偏位を認めた。胸部造影 CT では、左胸水貯留に加え、心膜の肥厚を認めた。PET-CT では心膜に一致した FDG の集積を認め、胸膜への FDG の集積は部分的であった。

図 2

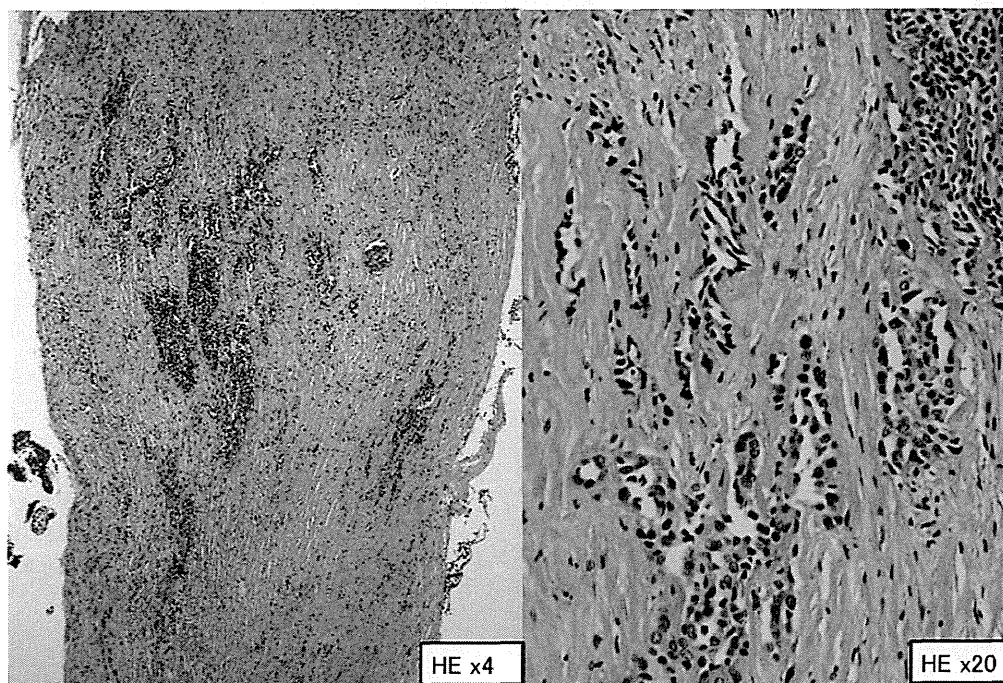


当院転院時には左胸水貯留および心膜の全周性の肥厚を認め、PET-CT では心膜に沿った FDG の集積を認めた。

入院後経過：左大量胸水貯留に対し胸腔ドレナージ術を施行した。Day5 に診断目的に胸腔鏡下心膜生検術を施行した。壁側胸膜には大小不同の白色の結節を認め、肉眼的に胸膜播種の所見であった。心膜は硬く肥厚していた。肉眼的に明らかな胸膜プラークは認めなかった。なお、心嚢は癒着しており、心嚢液貯留を認めなかった。肥厚した心膜および胸膜の結節（播種巣）を生検した。

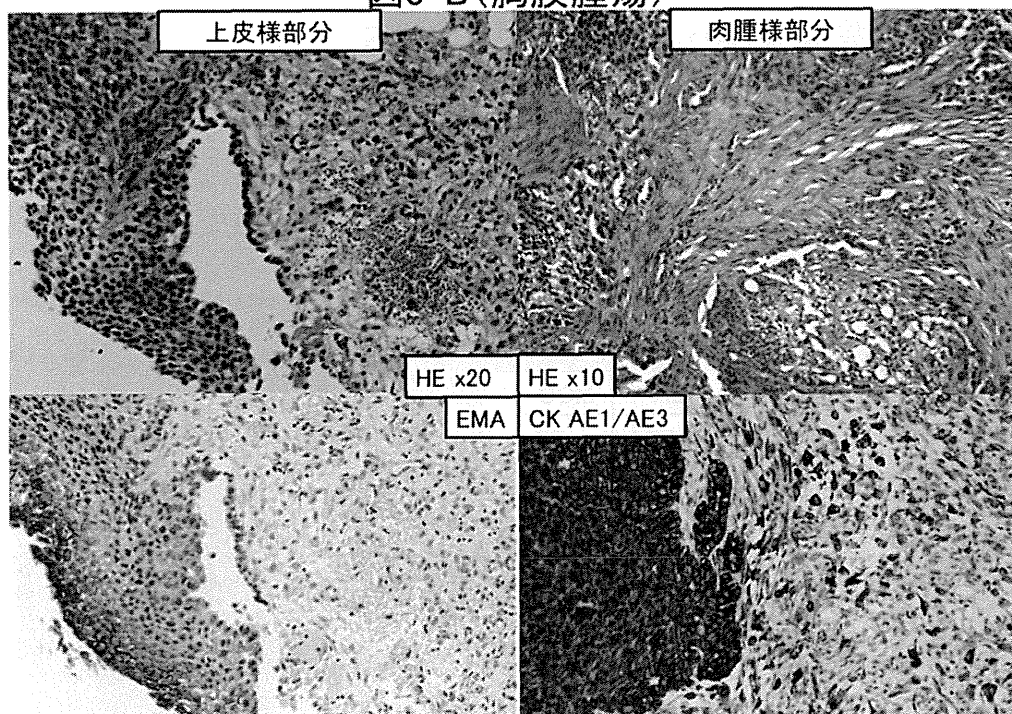
病理診断（図 3A,B,C,D）：線維性に肥厚した組織に管腔形成を認めた。また、上皮様結合を示す腫瘍細胞が大小の胞巣を形成し浸潤増殖していた。異型性を示す肉腫様部分も混在していた。上皮性成分は CK AE1/AE3、CAM5.2、EMA、Carletinin、D2-40 が陽性で、CK5/6 は一部で陽性、WT-1 は弱陽性であった。CEA、MOC-31、Ber-EP4、ER はいずれも陰性であった。肉腫様成分は D2-40 が一部で陽性で、その他は陰性であった。以上より、二相型の悪性中皮腫と診断した。

図3-A(心膜)



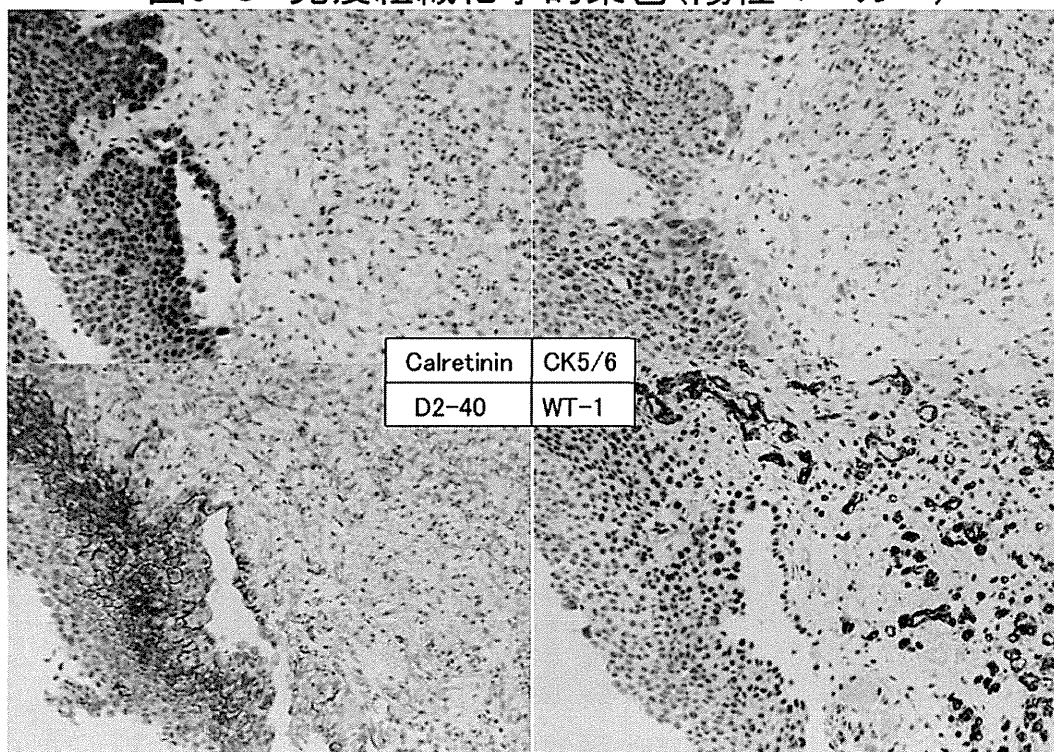
(A) 線維性に肥厚した組織に管腔形成を認めた。

図3-B(胸膜腫瘍)



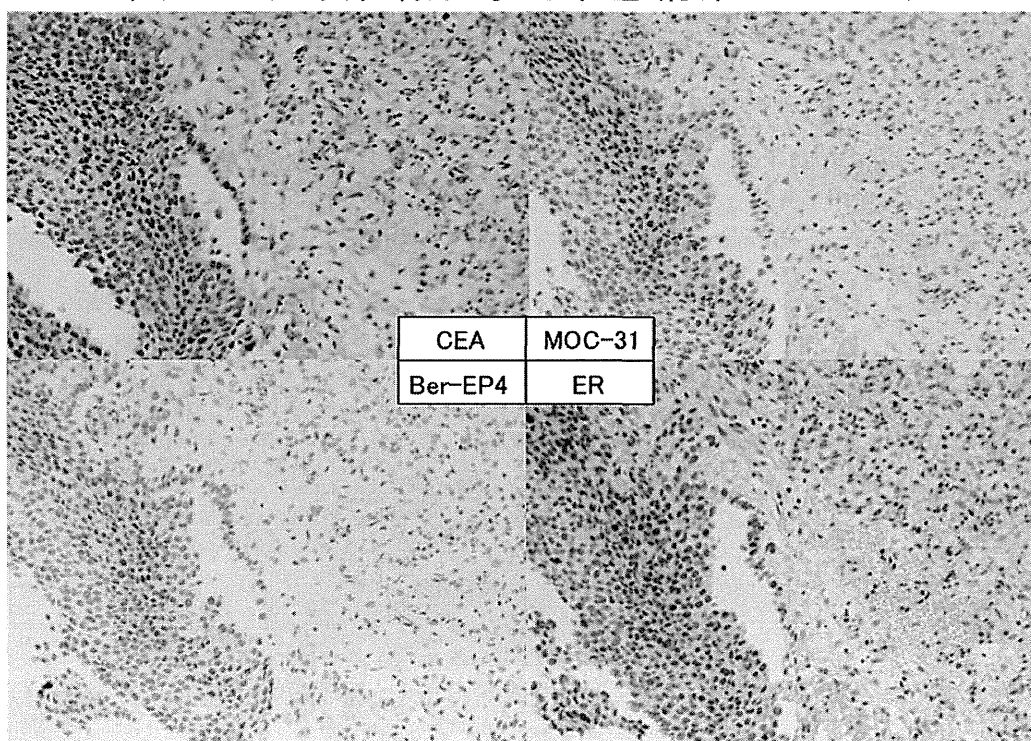
(B) 上皮様結合を示す腫瘍細胞が大小の胞巣を形成し浸潤増殖していた。EMA、CK AE1/AE3 が陽性であった。

図3-C 免疫組織化学的染色(陽性マーカー)



(C) Calretinin、D2-40 は陽性で、CK5/6 は一部で陽性、WT-1 は弱陽性であった。

図3-D 免疫組織化学的染色(陰性マーカー)



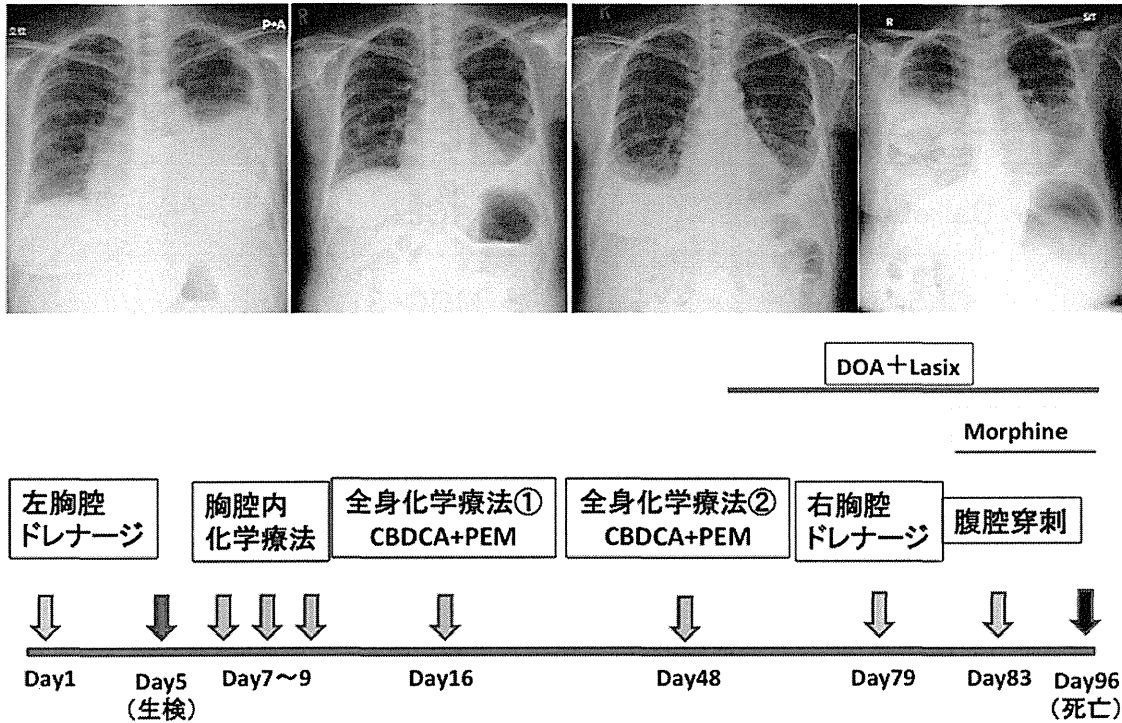
(D) CEA、MOC-31、Ber-EP4、ER はいずれも陰性であった。

表2 免疫組織化学染色のまとめ

中皮腫の陽性マーカー	判定	中皮腫の陰性マーカー	判定
Calretinin	(+)	CEA	(-)
CK5/6	(+/-)	MOC-31	(-)
D2-40	(+)	Ber-EP4	(-)
WT-1	(+)	ER	(-)
EMA	(+)		
CK AE1/AE3	(+)		

治療経過 (図 4) : Day7~9 に左胸水のコントロールを目的に、マイトマイシン C 10mg を胸膜内に投与した。Day16 にカルボプラチンとペメトレキセドによる全身化学療法の 1 コース目を施行した。副作用として grade4 の骨髄抑制が出現し G-CSF 製剤の投与を要したが、Day35 に退院となった。Day43 に全身化学療法 2 コース目施行目的に入院となったが、腹部膨満、下腿浮腫の悪化を認め、胸部 X 線写真では右胸水の増量を認めたため胸腔ドレナージ術を施行した。右胸水の細胞診は陰性であった。また、末梢ラインの確保が困難であったため、中心静脈ポートを留置した。体液貯留傾向に対しては、ドパミン製剤の持続静注およびループ利尿薬を投与し、浮腫は軽度の改善を認めたため、Day48 より全身化学療法 2 コース目を 80%に減量して投与した。下腿の浮腫などの心不全徴候は残存したものの、ループ利尿薬にてコントロールされたため Day63 に退院となった。Day79 に全身化学療法 3 コース目施行目的に入院となったが、下腿浮腫、腹部膨満感が著明で、胸腹部 CT にて右胸水および腹水貯留を認めた。ドパミン製剤とループ利尿薬の持続静注を開始した。右胸水貯留に対しては胸腔ドレナージ術を行った。また、Day83 には腹腔穿刺を施行した。なお、右胸水と腹水の細胞診はともに陰性であった。その後心不全兆候はさらに悪化し、呼吸困難感が著明となったため麻薬製剤等を使用し症状緩和を図ったが、次第に全身状態は悪化し Day96 に永眠された。

図4

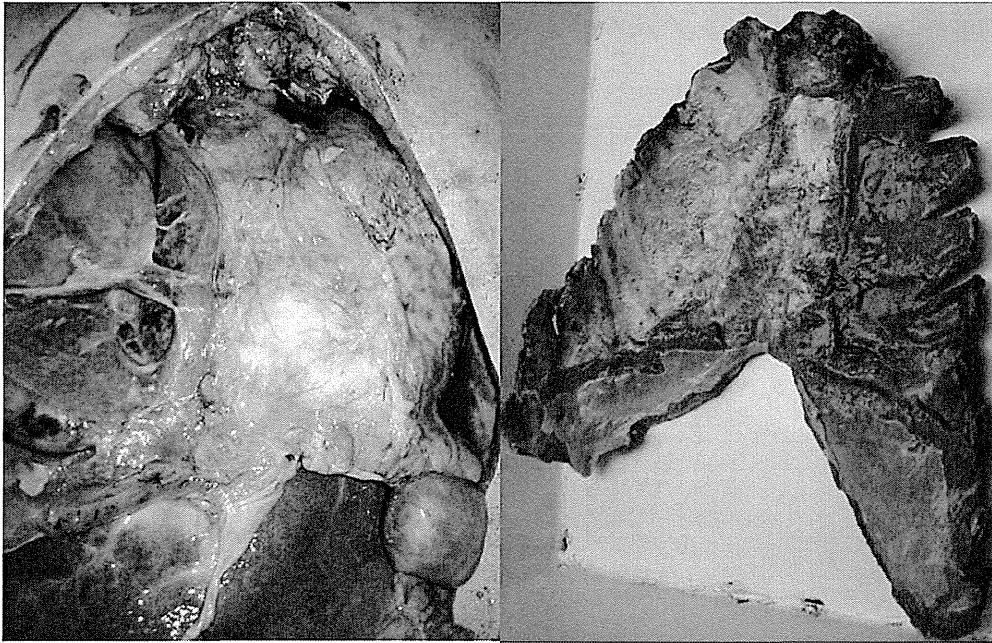


治療経過。

剖検所見 (図 5A,B) : 心膜はびまん性に癒着し、左壁側胸膜の腹側では白色に色調変化を認めた。腫瘍は心臓を取り囲むように存在していた。右肺門リンパ節に転移を認めた。左臓側胸膜には腫瘍を認めたが、心膜と比し腫瘍量は少なかった。剖検診断としては二相型の悪性心膜中皮腫で、左胸膜、右肺門リンパ節に転移を認めた。副所見として、全身性浮腫、肺水腫、諸臓器うっ血、虚血性壊死を認めた。また、左右ともに混濁した胸水を 600ml、漿液性の腹水を 500ml 認めたが、右胸膜播種や腹膜播種は認めなかった。悪性心膜中皮腫の進展による心不全が直接死因と考えられた。

なお、本症例の剖検肺にて石綿小体数を検討したところ、1,000本/g乾燥肺未満であった。石綿ばく露レベルとしては一般住民レベルであった (表3)。

図5-A



(A) 心膜はびまん性に癒着し、左前胸壁には線維化を認めた。

図5-B

心尖部

右肺割面

左肺割面



(B) 腫瘍は、心臓を取り囲むように存在していた (図左)。右肺門リンパ節に転移を認めた (矢印、図中央)。左臓側胸膜の一部に腫瘍を認めたが、腫瘍は限局性で、不均一であった (図右)。

表3
 ～本症例の剖検肺のアスベスト小体数(本/g乾燥肺)～

部位	石綿小体数	下限値
右肺上葉	302	60
右肺下葉	0	87
左肺上葉	905	113
左肺下葉	525	105

【考察】

AndersenとHansen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、壁側心外膜に限局し、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¹⁾。本症例では①～④の4項目をすべて満たしており、悪性心膜中皮腫と診断した。

本邦では2003年に齋藤らが118例の悪性心膜中皮腫と診断された症例を検討している。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²⁾。診断には胸部X線、CT、MRI、PET-CT、エコーなどが有用であるが、病初期には所見に乏しいことが多い。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十分な大きさの生検や手術材料(標本)で診断されている³⁾⁴⁾。Sumanらによれば、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⁵⁾。本例においても心嚢液の細胞診では診断できず、胸腔鏡下心膜生検術で得られた検体で確定診断に至った。

Warrenらは、悪性心膜中皮腫において石綿ばく露が有意なリスクファクターであると述べている⁶⁾が、石綿による悪性心膜中皮腫の発症メカニズムについては十分には解明されていない。一部の症例で石綿ばく露との関連があると推定されている³⁾⁴⁾が、明らかな関連を認めない例が多い。

悪性心膜中皮腫と放射線治療との関連に関しては、本例を含め6例の報告が有るのみである⁷⁻¹¹⁾。既往としては、ホジキンリンパ腫が3例、乳癌が3例であった。過去に化学療法に加え、心臓が照射範囲に入る胸部への放射線治療歴を認めた。特に乳癌症例は3例とも左側であった。そして、石綿ばく露歴はいずれも明確ではなく、放射線照射終了後14～27年を経過した晩期に発症していた(表4)。悪性心膜中皮腫の発症に放射線治療が何らかの影響を及ぼす症例が存在する可能性があると考えられた。

表4
～心膜中皮腫と放射線治療との関連～

症例	報告年	既往歴	年齢/性別	化学療法	放射線治療	放射線照射方法	アスベスト曝露歴	発症までの期間
1	2001	HL	49/F	+	+	マントル照射	記載無し	記載無し
2	2008	左乳癌	62/F	+	+	記載無し	?(家庭内曝露)	14年
3	2010	non-HL	40/M	+	+	記載無し	—	27年
4	2010	HL	39/M	+	+	頸部～縦隔	記載無し	24年
5	2012	左乳癌	72/F	+	+	記載無し	—	25年
⑥	2014	左乳癌	47/F	+	+	テレコバルト照射	—	23年

※HL= Hodgkin's lymphoma

治療に関しては、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¹²⁾が、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。本症例においては心膜生検術によって確定診断が得られ、胸膜中皮腫に有効とされるペメトレキセドとカルボ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。最終的には腫瘍の進展による心拡張障害による重度の心不全が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。

【結語】

胸部や縦隔に放射線照射歴を有する患者が、治療終了後の遠隔期に原因不明の心嚢液貯留や心タンポナーデを認めた場合は、稀ではあるが悪性心膜中皮腫を念頭に置いて診断および治療にあたる必要があると考えられた。

【参考文献】

- 1) Andersen JA, Hansen BF : Primary pericardial mesothelioma. *Danish Med Bull* 21 : 195-207, 1974.
- 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*35 : 611-620, 2003.
- 3) Thomason R, Schlegel W, Lucca M, Cummings S, Lee S. Primary Malignant mesothelioma of the pericardium. Case report and literature review. *Tex Heart Inst J.* 21 : 170-174, 1994.
- 4) Nilsson A, Rasmuson T. Primary Pericardial Mesothelioma : Report of a Patient and Literature Review. *Case Rep Oncol.* 2:125-132, 2009.
- 5) Suman S, Schofield P, Large S. Primary pericardial mesothelioma presenting as pericardial constriction : a case report *Heart* 90 : e4, 2004.
- 6) Warren WH : Malignancies involving the pericardium. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 12 : 119-129, 2000.
- 7) Velissaris TJ, Tang AT, Millward-Sadler GH, Morgan JM, Tsang GM. Pericardial mesothelioma following mantle field radiotherapy. *J Cardiovasc Surg.* 42:425-427, 2001.
- 8) Small GR, Nicolson M, Buchan K, Broadhurst P. Eur Pericardial malignant mesothelioma: a latent complication of radiotherapy? *J Cardiothorac Surg.* 33:745-747, 2008.
- 9) Yildirim H, Metintaş M, Ak G. Malignant pericardial mesothelioma following thoracic radiotherapy; dissemination from pericardium to pleura. *Tuberk Toraks.* 58:301-305, 2010.
- 10) Bendek M1, Ferenc M, Freudenberg N. Post-irradiation pericardial malignant mesothelioma: an autopsy case and review of the literature. *Cardiovasc Pathol.* 19:377-379, 2010.
- 11) Sardar MR, Kuntz C, Patel T, Saeed W, Gnall E, Imaizumi S, Lande L. Primary pericardial mesothelioma unique case and literature review. *Tex Heart Inst J.* 39:261-264, 2012.
- 12) 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* 21 : 2636-2644, 2003.

おわりに

本研究の趣旨をご理解いただき、継続的にまたは新たに低線量腹臥位 CT 検診に参加していただいた現在および過去の職業性石綿ばく露労働者の皆様に深謝します。また、石綿肺あるいは石綿肺合併肺癌によって死亡し剖検をされ、石綿肺の画像及び病理診断に協力していただいた患者の御遺族の皆様に深謝します。

これまでに集積した肺癌事例のうち 30 例と年齢及び画像上の背景がほぼ一致した 60 例を対象として、研究分担者の加藤勝也、芦澤和人は各々岡山と長崎において、胸部レントゲンおよび CT の比較読影実験を行い、CT の有用性について芦澤和人が検討結果をまとめた。そのデータ解析は研究分担者本田純久が行った。その結果、胸部レントゲンでは胸膜プラークの存在により偽陽性の頻度が高いことから正しい読影が難しく、肺癌診断における CT の有用性が明らかとなった。

岡山労災病院及び奈良県立医科大学の石綿肺症例の職業歴、臨床経過は研究代表者の岸本卓巳が、画像所見は研究分担者の加藤勝也、荒川浩明、芦澤和人が、また、病理は研究分担者の岡本賢三、井内康輝と研究協力者の大林千穂先生が担当し、画像及び病理組織所見をバーチャルスライドにして、担当者全員が一同に会して石綿肺と診断してよいかどうかについて討論を行った。石綿肺典型例であっても蜂巢肺を形成する症例があるが、比較的早期病変と思われる部位での *subpleural dots*、*curvilinear lines* については、石綿肺診断上重要な所見であるとともに *asbestos airway disease* の範疇に入る症例が存在することが判った。

中皮腫パネルの開催には研究協力者の武島幸男先生が中心となり、労働者健康福祉機構の後援を受けた。本研究班からは研究代表者の岸本卓巳、研究分担者青江啓介と研究協力者宮本洋輔先生、塩田広宣先生が症例呈示を行い、岸本卓巳、青江啓介が司会を担当して症例確定診断のまとめにあたった。

中皮腫診断に関しては、骨肉腫と骨形成型の肉腫型中皮腫の鑑別、良悪性の判断に苦慮する症例も少なくなく、中皮腫診断に苦慮するような症例を集めた全国的な診断会の開催が望まれる。

本研究班としては、職業性石綿ばく露歴のある労働者に対する肺癌及び胸膜中皮腫の早期診断のための低線量 CT 撮影の意義、石綿肺及び中皮腫診断のために必要な診断方法やその重要な所見を一般医に広く普及させて行きたいと思っている。

