

## ●症 例

## Weber-Christian 病の経過中に発症した悪性中皮腫の 1 例

今林 達哉<sup>a</sup> 河野 能士<sup>a</sup> 伊達 紘二<sup>a</sup>  
石野 秀岳<sup>b</sup> 田宮 暢代<sup>a</sup> 岩崎 吉伸<sup>a</sup>

要旨：症例は 62 歳の男性。Weber-Christian 病の経過中に右胸水が出現した。局所麻酔下胸腔鏡検査で右壁側胸膜に多発する結節を認め、生検にて上皮型悪性中皮腫と診断した。病歴聴取上、明らかな職業性アスベスト曝露歴はなかった。全身状態不良につき化学療法は適応外と考え、胸水の対症療法に胸膜癒着術を実施した。腸間膜脂肪織炎に合併したアスベスト曝露歴のない悪性中皮腫の報告は 1 例みられるが、全身の脂肪織炎である Weber-Christian 病に合併した例は我々が検索した範囲ではみられない。慢性の脂肪織炎が悪性中皮腫の発症に関与した可能性が考えられ、報告した。

キーワード：Weber-Christian 病, 悪性中皮腫, 脂肪織炎, アスベスト曝露

Weber-Christian disease, Malignant mesothelioma, Panniculitis, Asbestos exposure

## 緒 言

Weber-Christian 病 (Weber-Christian disease : WCD) は再発性有熱性非化膿性結節性脂肪織炎とも称され、発熱と皮下結節の出現・消退を繰り返す、全身の脂肪織に慢性的な炎症を呈する原因不明の疾患である<sup>1)~4)</sup>。一方、職業性アスベスト曝露歴のない悪性中皮腫の頻度は少なく、我が国の厚生労働省 2003~2005 年の追跡調査<sup>5)</sup>では 25% 程度と報告されている。今回我々は、WCD の経過中に職業性アスベスト曝露歴のない悪性中皮腫を発症した 1 例を経験したので、悪性中皮腫の発症機序についても、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：62 歳，男性。

主訴：呼吸困難 (Medical Research Council dyspnea scale Grade 1)。

既往歴：虫垂炎手術 (19 歳)。明らかな外傷歴なし。

家族歴：父 脳出血。姉 脳梗塞，高血圧。

嗜好歴：喫煙歴 20 本/日×36 年 (20~56 歳)。飲酒

歴 機会飲酒。

粉塵吸入歴：なし。明らかな職業性アスベスト曝露なし。

職業歴：電気工事関係の事務職 (現場作業の従事なし)。

現病歴：2005 年 8 月に腹痛が出現し、腹部 computed tomography (CT) にて回盲部腫瘍が疑われ手術を受けた。回盲部は大網で覆われ一塊となり、同部位を切除した。病理組織所見 (Fig. 1A, B) では、脂肪壊死と好中球、単核球の浸潤からなる脂肪織炎を認め、一部に中皮細胞の増生がみられた。悪性所見はなく、細菌培養も陰性であった。その後も腹痛以外に四肢、体幹の結節紅斑、発熱を繰り返すため、2007 年 1 月京都府立医科大学膠原病内科に紹介された。上記症状および腹部手術の病理組織所見から WCD と診断された。プレドニゾロン (prednisolone) 内服と増悪時にシクロフォスファミド (cyclophosphamide) のパルス療法が計 14 回行われ、コントロールされていた。2009 年より右胸水が出現したが、増量しないため経過観察されていた。2010 年 1 月より胸水が増量してきたため、同年 3 月に胸水が採取され、細胞診にて Class V、悪性中皮腫の可能性が高いと診断された。同年 7 月中旬に精査目的で当科に入院した。

入院時現症：身長 166.5 cm，体重 39.8 kg，body mass index 14.3 m<sup>2</sup>/kg，体温 36.6℃，血圧 102/79 mmHg，脈拍 95/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度 96% (室内気)，結膜に貧血，黄疸なし。表在リンパ節触知せず。胸部聴診上右下肺野呼吸音の減弱あり。心音整，心雑音聴取せ

連絡先：今林 達哉

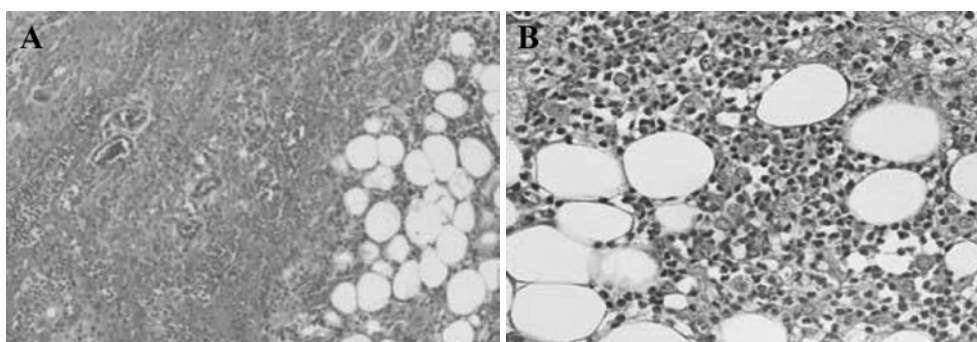
〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路 上 梶井町 465

<sup>a</sup> 京都府立医科大学呼吸器内科

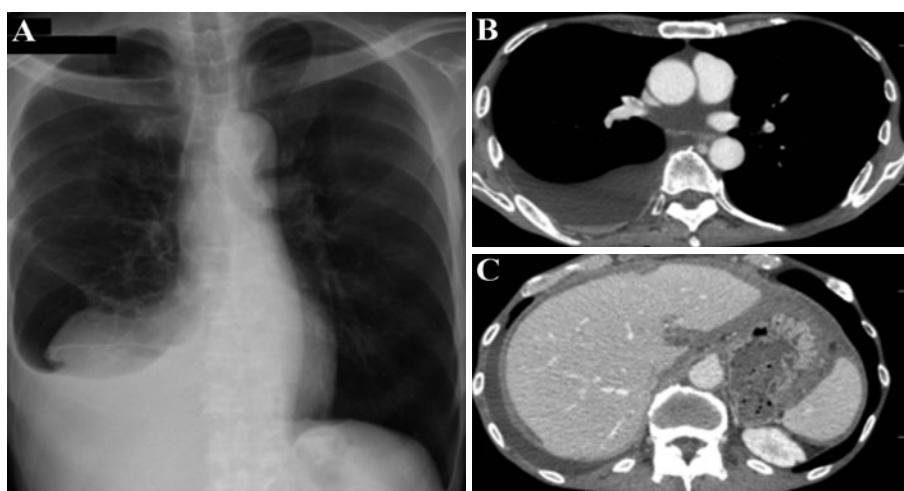
<sup>b</sup> 同 膠原病・リウマチ・アレルギー科

(E-mail: imabayas@koto.kpu-m.ac.jp)

(Received 9 Sep 2011/Accepted 23 Feb 2012)



**Fig. 1** Surgically resected greater omentum specimen. Hematoxylin and eosin (HE) staining (A:  $\times 40$ ; B:  $\times 400$ ) shows panniculitis with fat necrosis and infiltration of neutrophils and mononuclear cells. Mild mesothelial hyperplasia is also noted in part, but no evidence of neoplasia.



**Fig. 2** (A) Chest radiograph on admission shows right pleural effusion. Enhanced chest and abdominal CT on admission shows (B) right pleural effusion and right pleural thickening; (C) adipose tissue change into soft-tissue density.

ず。腹部平坦、硬、蠕動音低下、全体に圧痛を認め、複数の手術痕あり。四肢に皮下結節あり、下腿浮腫なし。全身皮下脂肪の著明な減少あり。

入院時血液検査：血小板数が54.8万/ $\mu\text{l}$ に増加していた。赤沈が84 mm/h、C-reactive proteinが5.1 mg/dlと炎症反応が上昇していた。アルブミンが2.8 g/dlと低下していた。腫瘍マーカーはcytokeratin 19 fragment (CYFRA)が16.0 ng/mlと上昇し、carcinoembryonic antigenとpro-gastrin releasing peptideは正常範囲であった。

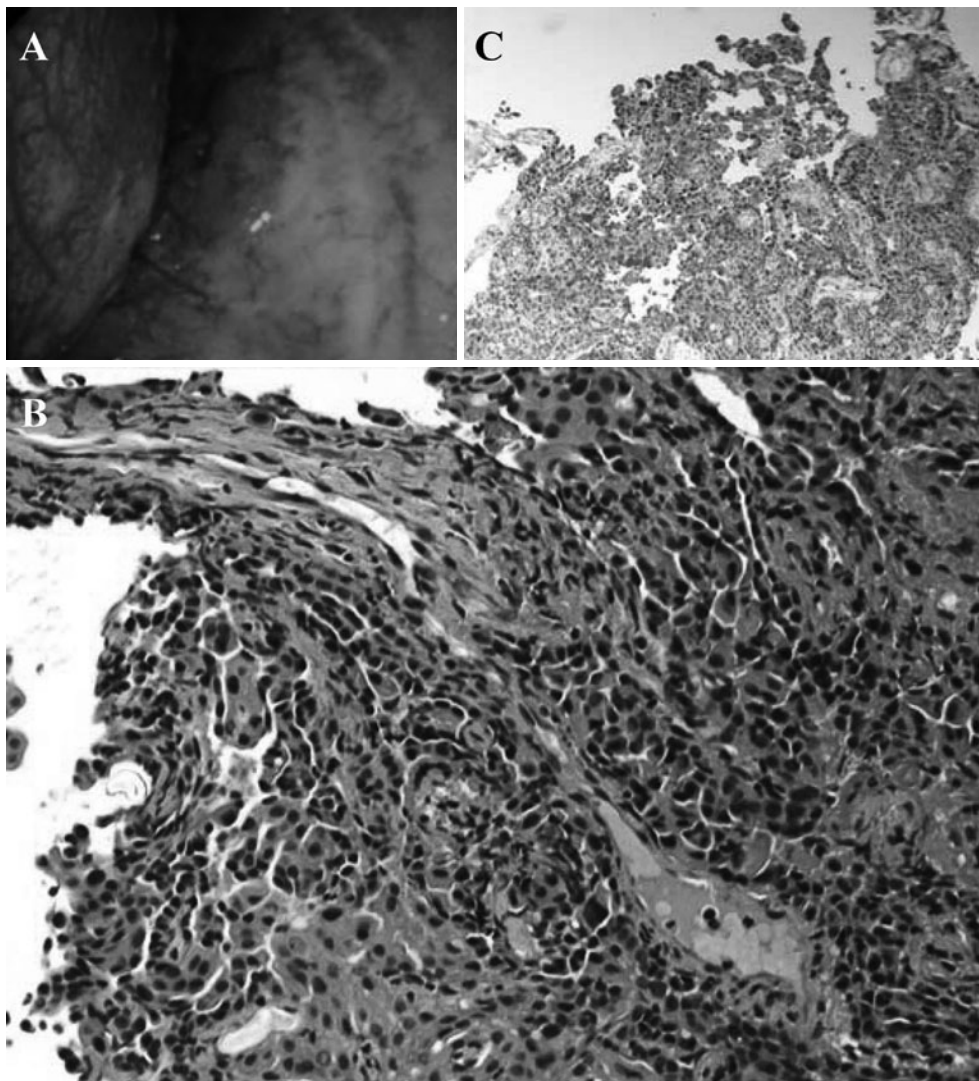
胸水所見：黄色混濁の滲出性で、CYFRAが220.0 ng/ml、ヒアルロン酸が18.8万 ng/mlと上昇していた。

胸部X線写真 (Fig. 2A)：右胸水貯留を認めた。

胸腹部CT (Fig. 2B, C)：右胸水貯留、右胸膜肥厚に加え、心膜液が貯留していた。皮下および腹腔内の脂肪織が減少し、肝臓などの腹部臓器周囲に軟部影を認めた。

入院後経過：画像経過からは、悪性中皮腫は胸膜原発と考えられた。CTでみられた腹腔内の軟部影は腹部超音波では高エコーを呈し、悪性中皮腫の腹腔内浸潤が考えられた。しかし、腹水が少量で穿刺困難であったため、腹腔内の精査が行えなかった。また、大網切除検体の中皮細胞の増生所見から推察し、腹膜原発の可能性も完全に否定できないと考えられた。心膜液貯留の原因は、WCDの心膜脂肪織炎あるいは悪性中皮腫の浸潤が疑われた。以上から、International Mesothelioma Interest Group, 1995臨床病期分類でT4N0M0 Stage IVと考えられた。

7月下旬に局所麻酔下胸腔鏡検査 (Fig. 3A)を実施した。胸腔内には壁側胸膜および横隔膜に径10 mm前後で黄褐色調の丘状結節が多発し、narrow band imagingで血管増生を認めた。同病変からの生検の病理組織所見 (Fig. 3B)では、好酸性の大きい胞体を有する多形細胞



**Fig. 3** (A) Thoracoscope shows multiple nodules on the right parietal pleura. Thoracoscopic pleural biopsy specimen. (B) HE staining ( $\times 400$ ) shows epithelial-type malignant mesothelioma. Tumor cells of a tubular or papillary pattern had large rounded nuclei and eosinophilic wide cytoplasm. (C) Tumor cells are positive for calretinin.

が乳頭状ないし充実性に増殖していた。免疫染色では cytokeratin 5/6 (+), calretinin (+) (Fig. 3C), D2-40 (+), WT-1 (+), Ber-EP4 (-), CEA (-), TTF-1 (-) で、上皮型悪性中皮腫と診断された。胸腔鏡検査後より持続胸腔ドレナージを開始した。WCDのため栄養状態がきわめて不良であり、全身化学療法は困難と考えられた。7月下旬に胸腔内へOK-432を投与し胸膜癒着術を行い、良好な胸水コントロールが得られたため、8月中旬に退院した。退院後は患者の希望で、自宅近くの病院へ通院することとなった。

### 考 察

悪性中皮腫は中皮細胞由来と考えられる悪性疾患で、

アスベスト曝露が主要な原因とされ、発生頻度に差はあるものの疫学的に多数の報告<sup>6)~8)</sup>がみられる。発症機序については、アスベスト繊維と細胞との物理的相互作用、繊維由来のフリーラジカルによるDNA損傷などの直接的作用のほか、マクロファージなどの炎症細胞による活性酸素や細胞増殖因子の産生を介した間接的作用などが考えられているが、十分には解明されていない。ただ、アスベスト曝露以外にも悪性中皮腫の発生原因となる因子が存在する可能性も示唆されており、Antmanらによる放射線治療後に照射野近傍の中皮腫を生じた4症例の報告<sup>9)</sup>や、simian virus (SV) 40によりハムスターに中皮腫が発生することが実証されている<sup>10)</sup>。SV40が人間に悪性中皮腫を発生させるかどうかは異論が多い<sup>11)</sup>が、

アスベスト曝露者における悪性中皮腫の発生頻度を増加させる promoter としての役割を指摘する報告もある<sup>12)</sup>。本例では、病歴聴取からは職業性アスベスト曝露歴がなく、アスベスト以外の発生要因も考えられた。

一方、WCD は脂肪細胞の融解壊死を伴う全身性の脂肪織炎と発熱を再発性に繰り返す疾患で、原因不明のものを狭義の WCD と呼び、基礎疾患や比較的病因の明らかかなものは Weber-Christian 症候群として区別される<sup>3)4)</sup>。本例では虫垂炎手術以外の既往や外傷歴がなく、膠原病に関連した血液検査の異常がなかったことから、狭義の WCD と診断された。一般に WCD は予後不良で、死因としては循環不全・感染・出血が多く、悪性腫瘍の合併も報告されている。WCD と悪性腫瘍の関係については、膝悪性腫瘍<sup>13)</sup>や造血器腫瘍<sup>14)15)</sup>との合併報告例が散見され、1979 年の飯島らの報告<sup>4)</sup>では、我が国での WCD 136 例の検討において、胃癌と肺癌の合併例が1例ずつ報告されている。最近では、Epstein-Barr virus や *Helicobacter pylori* の感染に伴う慢性炎症が悪性疾患を惹起する可能性も唱えられ、WCD の慢性の脂肪織炎と悪性腫瘍発症の関与も考える。

本例はアスベスト曝露歴のない WCD に悪性中皮腫が合併した例であり、我々が検索したかぎりでは我が国で初めての報告例となる。Harris らはアスベスト曝露歴のない腸間膜脂肪織炎の患者に悪性中皮腫を合併した1例を報告<sup>16)</sup>している。彼らはこの報告の中で胸膜下脂肪組織の慢性炎症が悪性中皮腫の発症に寄与した可能性を論じている。腸間膜脂肪織炎は WCD と比し、一般に予後が良好で、病変が腸間膜に限局するなどの相違はあるものの、その組織像は類似しており<sup>17)~19)</sup>、本例では WCD が悪性中皮腫の発症に関連している可能性も考えられる。

解剖学的に壁側胸膜は、胸腔面の最表層が単層の中皮細胞である中皮細胞層で覆われ、外側に向かって順に中皮下層・内弾力膜・結合組織層・脂肪組織・外弾力膜で構成されている。そのため中皮細胞層と脂肪組織は近接しており、WCD でみられる脂肪織炎が長期に及ぶと中皮細胞に慢性的な刺激が加わりやすく、悪性中皮腫の発症に関与する可能性が考えられる。同じように、本症例の大網切除標本の中皮細胞の増生も、近傍の脂肪織炎からの刺激によって生じたと推察できる。また、上皮型悪性中皮腫ではまず壁側胸膜に mesothelioma-in-situ として発生した後、脂肪組織に浸潤するといわれており<sup>20)</sup>、悪性中皮腫と脂肪組織との親和性が高く、悪性中皮腫の進展に脂肪組織が寄与する可能性がある。

本例では職業歴を含む病歴聴取で明らかなアスベスト曝露歴はなかったが、肺組織や経気管支肺胞洗浄液におけるアスベスト小体の定量的評価がなされていないため、アスベストへの曝露を完全には否定しきれない。本例で

は全身の脂肪織炎である WCD の経過中に胸膜に悪性中皮腫に罹患しており、アスベスト曝露の有無にかかわらず、WCD がその発症に寄与した可能性が推察される。

謝辞：本例の病理組織所見についてご教示いただきました京都府立医科大学病院病理部安川 覚先生、ならびに本論文の作成にあたりご助言いただきました京都府立医科大学膠原病・リウマチ・アレルギー科の河野正孝先生に、心から深謝申し上げます。

## 引用文献

- 1) Weber FP. A case of relapsing nonsuppurative nodular panniculitis, showing phagocytosis of subcutaneous fat cells by macrophages. *Br J Dermatol* 1925; 37: 310-1.
- 2) Christian HA. Relapsing febrile nonsuppurative nodular panniculitis. *Arch Intern Med* 1928; 42: 338-42.
- 3) White JW Jr, Winkelmann RK. Weber-Christian panniculitis: A review of 30 cases with this diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 56-62.
- 4) 飯島正文, 滝沢清宏, 溝口昌子, 他. Weber-Christian 病について—自験一卵性双生児例, 並びに本邦報告例の統計的検討—. *日皮会誌* 1979; 89: 599-620.
- 5) 玄馬顕一, 岸本卓巳. 遺族からの同意が得られた症例の調査結果 (1) 平成 15~17 年に死亡した中皮腫症例の臨床像についての検討. 平成 18~19 年度厚生労働科学研究. 中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究報告書 2008: 18-30.
- 6) Achatzy R, Beba W, Ritschler R, et al. The diagnosis, therapy and prognosis of diffuse malignant mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 445-8.
- 7) Ruffie P, Feld R, Minkin S, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1157-68.
- 8) Nesti M, Marinaccio A, Chellini E, et al. Malignant mesothelioma in Italy, 1997. *Am J Ind Med* 2004; 45: 55-62.
- 9) Antman KH, Corson JM, Li FP, et al. Malignant mesothelioma following radiation exposure. *J Clin Oncol* 1983; 1: 695-700.
- 10) Cicala C, Pompetti F, Carbone M. SV40 induces mesotheliomas in hamsters. *Am J Pathol* 1993; 142: 1524-33.
- 11) MacLachlan DS. SV40 in human tumors: new documents shed light on the apparent controversy. *Anticancer Res* 2002; 22: 3495-9.
- 12) Cristaudo A, Foddis R, Vivaldi A, et al. SV40 enhances the risk of malignant mesothelioma among people

- exposed to asbestos: a molecular epidemiologic case-control study. *Cancer Res* 2005; 65: 3049-52.
- 13) Foulet A, Copin MC, Jaillard S, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas revealed by Weber-Christian syndrome. *Ann Pathol* 1995; 15: 438-42.
- 14) Martínez AM, Herrero SV. Weber Christian disease with immunoblastic lymphoma. Apropos of a case. *Rev Clin Esp* 1989; 185: 74-6.
- 15) 重清俊雄, 小阪昌明, 斎藤史郎, 他. Weber-Christian 病の経過中に IgG (λ) 骨髄腫を発症した 1 例. *臨床血液* 1986; 12: 2291-7.
- 16) Harris RJ, van Stolk RU, Church JM et al. Thoracic Mesothelioma Associated with abdominal Mesenteric panniculitis. *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89 : 2240-2.
- 17) Ogden WW, Bradburn DM, Rives JD, et al. Mesenteric panniculitis, review of 27 cases. *Ann Surg* 1965; 161: 864-75.
- 18) Herrington JL, Edwards WH, Grossman LA, et al. Mesenteric manifestations of Weber-Christian disease. *Ann Surg* 1961; 154: 949-65.
- 19) 上谷潤次郎, 武藤徹一郎, 斎藤英昭, 他. 腸間膜脂肪織炎 (Mesenteric Panniculitis) の 2 例と文献的考察. *大腸肛門誌* 1981; 34: 543-8.
- 20) 井内康輝, 加藤勝也, 亀井敏昭, 他. 画像と病理像から学ぶ中皮腫アトラス. 篠原出版社, 東京, 2009; 271-7.

### Abstract

#### A case of malignant mesothelioma associated with Weber-Christian disease

Tatsuya Imabayashi<sup>a</sup>, Yoshihito Kouno<sup>a</sup>, Koji Date<sup>a</sup>, Hidetake Ishino<sup>b</sup>,  
Nobuyo Tamiya<sup>a</sup> and Yoshinobu Iwasaki<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pulmonary Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

<sup>b</sup>Department of Inflammation and Immunology Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

A 62-year-old man, who had been treated for Weber-Christian disease, was admitted to our hospital because of right pleural fluid. A thoroscope under local anesthesia showed multiple nodules on the right parietal pleura. The patient was given a diagnosis of malignant mesothelioma by biopsy of the nodules. He denied exposure to asbestos through a detailed medical interview. He could not receive systemic chemotherapy because of his poor condition and malnutrition. One patient with malignant mesothelioma without asbestos exposure has been reported to have related to abdominal mesenteric panniculitis, but there is no report of malignant mesothelioma related to Weber-Christian disease. We reported a case of malignant mesothelioma complicated with Weber-Christian disease. Chronic panniculitis would play an important role in onset of the disease.