

●症 例

石綿曝露と重喫煙を背景とする 原発性悪性心膜中皮腫と原発性肺癌の同時性重複癌の1例

藤田 隆則^a 菊池 正夫^b 樋口 睦^c 緒方謙太郎^d

要旨：症例は70歳の男性。主訴は発熱、血痰であり、両側の胸水貯留と肺腫瘍陰影の精査で入院となった。プリンクマン指数が1,500の重喫煙者であり、職業性石綿曝露歴が確認された。収縮性心膜炎の増悪で死亡し、剖検施行後、原発性悪性心膜中皮腫と原発性肺腺癌の同時性重複癌であったことが判明した。また、心膜中皮腫の左肺への直接浸潤と左副腎、右肺、食道、縦隔リンパ節への転移が確認され、右肺転移巣には中皮腫とは明らかに異なる肺腺癌組織の存在が確認された。さらに免疫組織化学的には、中皮腫は一部にCEA弱陽性を呈する上皮型であった。

キーワード：原発性悪性心膜中皮腫、原発性肺腺癌、免疫組織化学染色、癌胎児性抗原

Primary malignant pericardial mesothelioma, Primary pulmonary adenocarcinoma,
Immunohistochemistry, Carcinoembryonic antigen (CEA)

緒 言

悪性中皮腫は漿膜中皮細胞由来の悪性腫瘍で、最近の我が国における悪性中皮腫のまとめによると主な発症部位は、胸膜(85.5%)、腹膜(13.2%)、心膜(0.8%)、精巣鞘膜(0.5%)となっている¹⁾。生前診断が困難で有効な治療法も確立されておらず、予後不良である。原発性悪性心膜中皮腫自体がまれであるが、原発性肺癌との同時性重複癌の報告例は検索した限りでは、我が国では2例のみである^{2,3)}。また中皮腫の肺転移巣では、同一肺葉内の同一部位に接する状態で原発性肺腺癌が確認された、まれな症例を経験したのでここに報告する。

症 例

患者：70歳、男性。

主訴：発熱、血痰。

既往歴：アルコール性肝炎、糖尿病、脂質異常症、脳梗塞。

家族歴：父：肺気腫、母：肺癌。

生活歴：喫煙歴：30本/日×50年（プリンクマン指数：1,500）、飲酒歴：ビール1,500ml/日×50年。

職業歴：20～70歳まで、石綿含有建材（断熱材など）を扱う内装業の仕事に従事していた。

現病歴：2012年5月初旬、左不全片麻痺を発症し近医にて右中大脳動脈領域の出血性脳梗塞と診断された。同年11月初旬頃より、発熱、血痰が出現したため再受診し、肺炎、気管支拡張症と診断されるが改善せず精査加療目的にて2013年1月初旬、当院紹介入院となった。

入院時現症：身長153cm、体重47.7kg、意識清明、体温37.6℃、血圧94/51mmHg、脈拍85回/min・整、経皮的動脈血酸素飽和度94%（室内気）、眼瞼結膜に貧血を認めた。心音の減弱があり、左下肺に水泡音を聴取し、左不全片麻痺を認めた。

検査所見：白血球数14,160/μl、C反応性蛋白（CRP）14.52mg/dl、血小板数53.6×10⁴/μl、脳性ナトリウム利尿ペプチド313.1pg/ml、ヘモグロビンA1c（JDS）6.9%と上昇し、貧血（ヘモグロビン値8.8g/dl）、肝機能障害、低ナトリウム血症を認めた。腫瘍マーカーの血清可溶性メソテリン関連ペプチド（soluble mesothelin related protein：SMRP）1.2nmol/L（基準値1.5nmol/L未満）に異常は認めず、胸水は漏出性でヒアルロン酸値36,500ng/mlで有意な上昇を示さず、細胞診はClass IIであった。

胸部X線写真：肺舌区に腫瘍影、両側胸水、横隔膜石灰化を認めた。心胸郭比53.4%であった。

連絡先：藤田 隆則

〒190-8531 東京都立川市錦町4-2-22

^a 国家公務員共済組合連合会立川病院呼吸器内科

^b 同 内科

^c 同 放射線科

^d 同 病理科

(E-mail: t.fujita@tachikawa-hosp.gr.jp)

(Received 11 Jul 2014/Accepted 10 Aug 2015)

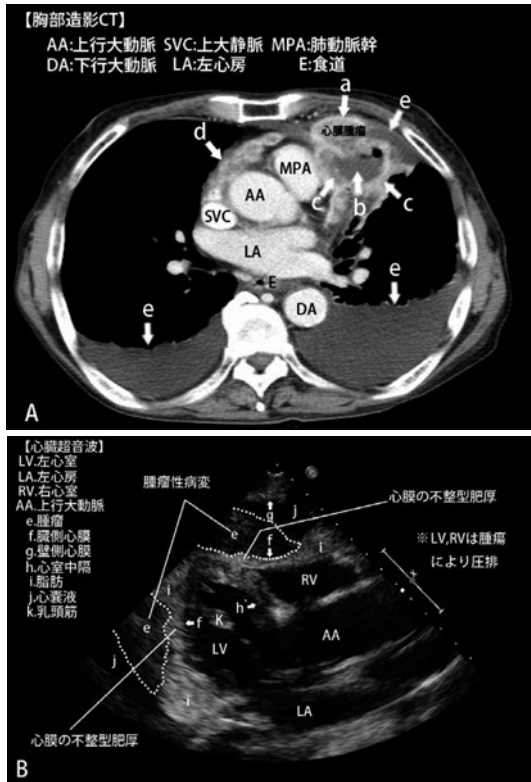


図1 (A) 胸部造影CT. 左室上部前方では心膜面から出た腫瘍性病変を形成し (a), 鏡面像を伴う肺の空洞内には液体が貯留 (b), 空洞周囲の腫瘍 (c), 辺縁が濃染された多発心膜腫瘍 (d), 両側胸水 (e) を認めた. (B) 心臓超音波像. 心外膜に腫瘍性病変 (e), 心膜の不整形肥厚 (f) を認めた.

心電図: 低電位, 非特異的 ST-T 変化を認めた.

胸部 (単純・造影) CT: 心膜に沿う辺縁が濃染された多発心膜腫瘍と, 左室上部前方では心膜面から出た腫瘍性病変を, また鏡面像を形成した空洞, 両側胸水を認めた (図1A). 両上肺野は気腫性変化, 両肺底部は間質性変化を認め, 両側横隔膜ブランク, 縦隔リンパ節腫大, 右肺底部に腫瘍影を認めた.

心臓超音波: 心外膜に腫瘍性病変, 心膜不整形肥厚, 心室拡張障害を認めた (図1B).

入院後経過: 画像所見から悪性腫瘍が疑われたが詳細は不明であった. 感染症, 心不全の治療をしたが改善せず第38病日に突然死した. 全身状態が悪く生前診断ができなかった.

剖検所見: 心嚢全体を占拠する白色調の腫瘍は心筋に浸潤する一方で, 左肺の縦隔胸膜と癒着していた (図2). 組織学的には心膜部の腫瘍細胞は明瞭な核小体を有する異型核と好酸性胞体からなっていた. また原発部位と考えた一段と大きな心膜腫瘍 (図2, *) は縦隔・臓側胸膜の壁を貫通し左肺上葉実質内に浸潤していた. 脈管侵

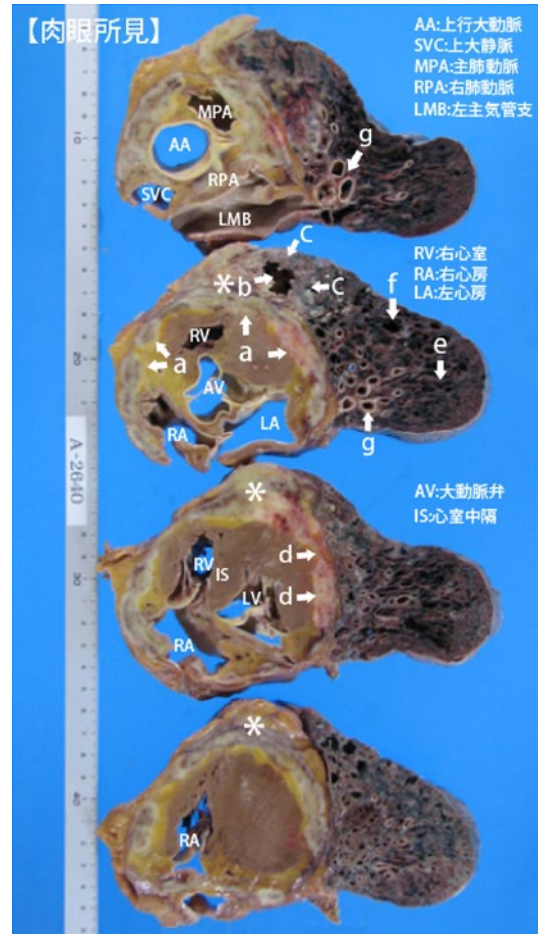


図2 肉眼所見. 左肺と心臓の横断断面: 心基部から心尖部まで白色調の腫瘍が心嚢を占拠し, 心筋に浸潤していた (a). 原発と思われる心膜腫瘍 (*) は縦隔・臓側胸膜を貫通して左肺上葉実質内に侵襲し, 空洞を形成していた (b). 空洞の周囲に腫瘍化を認めた (c). 心膜, 縦隔・臓側胸膜は癒着していた (d). 石綿が顕著で (e), 肺気腫 (f), 気管支拡張症 (g) を認めた.

襲が強く循環障害性の壊死性空洞を形成し, 空洞周囲や心膜と癒着した胸膜には腫瘍化を認めたが癒着のない胸膜には認めず, また左肺胸膜には播種性病変を認めなかった. 上記所見より, 心膜原発の悪性中皮腫が左胸膜へ浸潤し, さらに肺実質内に侵襲したものと診断した. 一方, 右下葉肺底部背側に上記腫瘍と非連続性の径2.5 cm大の腫瘍を認めた. 組織学的には腺癌の成分を示し, これと接して心膜腫瘍に類似した腫瘍成分を明らかに認めた. 両者は混ざり合っておらず明確にその領域を二分しており, 心膜中皮腫の転移部位に肺原発の腺癌を確認した. また中皮腫は左副腎, 縦隔リンパ節, 食道に転移していた. 各腫瘍の hematoxylin-eosin (HE) 染色と免疫組織化学染色の結果を図3および表1に示す. また肺実質には気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibro-

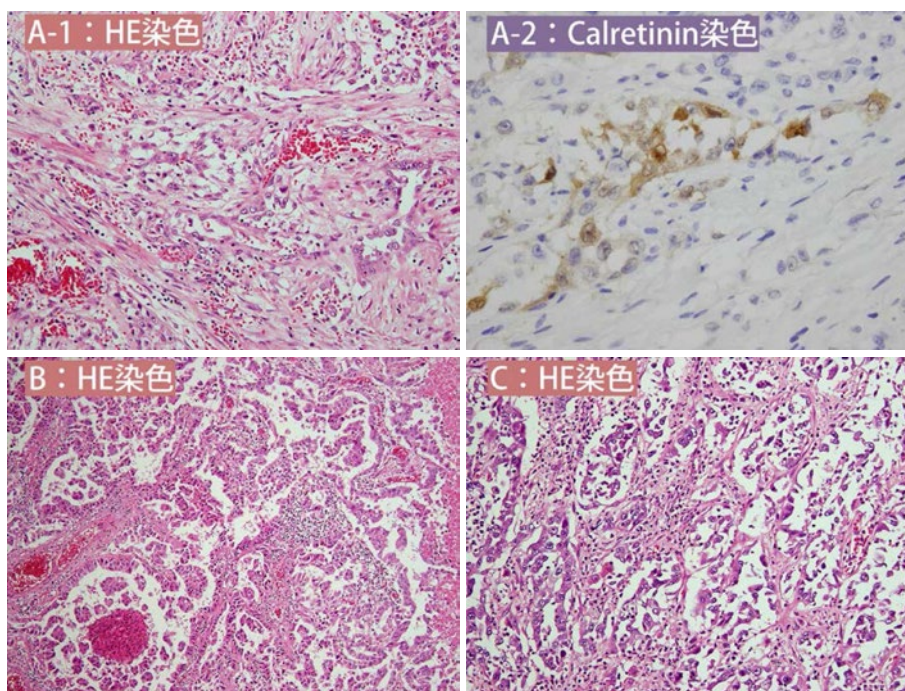


図3 組織所見。(A-1)心膜部腫瘍. HE染色(対物×20). 腺腔様の構造や紡錘形の腫瘍細胞を認めた。(B)右肺底部腫瘍. HE染色(対物×20). 異型核を伴う乳頭状腺癌を認めた。(C)左副腎に転移した腫瘍. HE染色(対物×40). 中皮腫細胞を認めた.
免疫組織化学染色所見。(A-2)心膜部腫瘍. Calretinin染色(対物×40). 陽性を示した(胞体, 核).

表1 各腫瘍の免疫組織化学染色

マーカー	心外膜腫瘍	右肺下葉腫瘍		食道転移巣	副腎転移巣	左肺空洞周囲部
		腺癌成分	肺転移巣			
Calretinin	陽性 (胞体, 核)	陰性	陽性 (胞体, 核)	陽性 (胞体, 核)	陽性 (胞体, 核)	陽性 (胞体, 核)
D2-40	陽性	陰性	陰性	弱陽性	陰性	陽性
WT-1	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
CK5/6	陽性	陰性	陽性	—	陽性	陽性
TTF-1	陰性	陽性	陰性	陰性	陰性	陰性
CEA	弱陽性 (一部)	強陽性 (びまん性)	陰性	弱陽性 (一部)	弱陽性 (一部)	弱陽性 (一部)

D2-40 : podoplanin, WT-1 : Wilms' tumor-1, CK5/6 : cytokeratin, TTF-1 : thyroid transcription factor-1, CEA : carcinoembryonic antigen (Dako社のClone II-7を使用).

sis and emphysema : CPFE), 気管支拡張症を認め(図2), 石綿小体と横隔膜線維性プラークを認めたが, 細気管支中心部の石綿小体を伴う線維化を確認できず, 石綿肺とは断定できなかった. なお, 頭部は未解剖のため腫瘍転移などは不詳である.

考 察

心膜の悪性疾患では原発性はまれで, 肺癌や乳癌からの転移が多く⁴⁾, 原発性悪性心膜中皮腫は約2~3%とされ⁵⁾, 悪性中皮腫全体の約1%にすぎない¹⁾⁵⁾. Andersen

らは心膜原発の証明に, ①腫瘍は臓側, 壁側心外膜に局限し, 壁側心外膜を穿通していない, ②転移はあってもリンパ節のみである, ③他の原発性腫瘍が存在しない, ④死亡例で完全な剖検がされている, という診断基準を定めた⁶⁾. 本症例は中皮腫が壁側心外膜を穿通し肺に浸潤, またリンパ節以外に肺, 副腎, 食道に転移し, 肺転移巣では, 同一肺葉内に原発性肺腺癌が確認された同時性重複癌であり, この基準を満たしていない. また腫瘍の大きさや広がりから心膜病変に比べ胸膜病変は明らかに軽度で, 組織学的検索にて初めてわかる程度であり,

したがって、心膜原発の中皮腫が左胸膜に浸潤し、さらに肺実質内に侵襲し、また他臓器に血行性・リンパ行性転移したものと考えた。近年、他臓器に浸潤・転移するものや、他臓器癌と合併した重複癌の症例もみられるが²⁾、原発性悪性心膜中皮腫と原発性肺癌の重複は、我が国では大西ら²⁾と野尻ら³⁾の報告の2例のみである。また悪性中皮腫の転移について Scharmach⁷⁾らは、48例中5例(10%)に副腎転移が認められたと報告しているが、心膜中皮腫の副腎転移の頻度に関する報告は見あたらない。悪性中皮腫は組織学的には上皮型(55.9%)、肉腫型(21.7%)、二相型(17.8%)、その他に分類されるが¹⁾、本症例は上皮型で腺癌との鑑別が重要となり⁸⁾、免疫組織化学染色にて中皮腫陽性・陰性マーカーを基に判断する。前者には calretinin, podoplanin, 後者には carcino-embryonic antigen (CEA), thyroid transcription factor-1 などがある⁹⁾。本症例は中皮腫の一部に CEA 弱陽性を呈したが、CEA には一部共通な抗原活性を有する数多くの交差抗原が知られており¹⁰⁾、用いる抗体によっては CEA 陽性の悪性中皮腫の報告例がある¹¹⁾¹²⁾。本症例は抗 CEA モノクローナル抗体 II-7 (Dako) を使用している。また本症例は腫瘍随伴徴候として中皮細胞の産生する interleukin-6 による血小板増多と CRP の増加を認めた¹³⁾。なお、胸膜・腹膜原発の中皮腫は石綿と高い相関性を示すとされるが、心膜中皮腫の場合は不明である¹⁴⁾。本症例は職業性石綿曝露歴が確認され、関連性が示唆された。また原発性肺腺癌が確認されたが、プリンクマン指数 1,500 の重喫煙者であり、石綿と喫煙の両方の曝露を受けると肺癌発症のリスクが約 50 倍になるという報告がある¹⁵⁾。本症例は両方の曝露による相乗効果が強く示唆された。直接の死因は収縮性心膜炎が増悪し、突然死したものと考えられた。

本症例は 20 歳頃からの石綿曝露と喫煙が、50 年の時を経て悪性中皮腫と肺癌を発症させたことになる。石綿被害を風化させないために、今後とも地道な患者の掘り起こしと情報の発信が望まれる。

謝辞：本症例の病理所見につき、ご指導、ご助言を賜りました元防衛医科大学病理学教授・学校長の鳥湯親雄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) Gemba K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 2012; 103: 483.
- 2) 大西 尚, 他. 心タンポナーデにて発症した原発性心膜中皮腫, 肺癌, 前立腺癌の同時性三重複癌の 1 例. *日呼吸会誌* 1999; 37: 236-9.
- 3) 野尻さと子, 他. 肺腺癌を合併した心膜原発悪性中皮腫の 1 例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 104-9.
- 4) Kralstein J, et al. Malignant pericardial diseases: diagnosis and treatment. *Cardiol Clin* 1987; 5: 583-9.
- 5) Patel J, et al. Primary malignant mesothelioma of the pericardium. *Cardiovasc Pathol* 2011; 20: 107-9.
- 6) Andersen JA, et al. Primary pericardial mesothelioma. *Dan Med Bull* 1974; 21: 195-200.
- 7) Scharmach M, et al. Vergleich der Metastasierungsmuster maligner Pleuramesotheliome und pulmonaler Karzinome. *Pneumologie* 2006; 60: 277-83.
- 8) 村上知之, 他. 胸膜中皮腫の病理診断—診断現場の工夫と課題—. *癌の臨* 2007; 52: 665-72.
- 9) Kushitani K, et al. Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol Int* 2007; 57: 190.
- 10) 松岡雄治. CEA および関連抗原の新しい腫瘍マーカーとしての可能性. *癌と化療* 1983; 10: 1754.
- 11) 宮石 理, 他. 心膜中皮腫の 1 剖検例. *J Jpn Soc Cytol* 1992; 31: 1019-25.
- 12) Sakuma N, et al. An autopsy case of diffuse malignant mesothelioma of the pericardium. *Pathol Int* 1997; 47: 64-7.
- 13) Nakano T, et al. Interleukin 6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 1998; 77: 907.
- 14) Nilsson A, et al. Primary Pericardial Mesothelioma: Report of a Patient and Literature Review. *Case Rep Oncol* 2009; 2: 125-32.
- 15) Hammond EC, et al. Asbestos Exposure, Cigarette Smoking and Death Rates. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330: 473.

Abstract**A case of synchronous double cancer including primary malignant pericardial mesothelioma and primary pulmonary cancer with a background of asbestos exposure and heavy smoking**Takanori Fujita^a, Masao Kikuchi^b, Mutsumi Higuchi^c and Kentarou Ogata^d^aDepartment of Respiratory Medicine, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations, Tachikawa Hospital^bDepartment of Internal Medicine, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations, Tachikawa Hospital^cDepartment of Radiology, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations, Tachikawa Hospital^dDepartment of Pathology, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations, Tachikawa Hospital

A 70-year-old man with chief complaints of a high fever and bloody sputum was admitted for an intensive examination of pleural effusion of both lungs and pulmonary mass shadows. He was a heavy smoker whose Brinkman Index (BI) was 1,500, and he had a history of occupational exposure to asbestos dust. The direct cause of his death was assumed to be the exacerbation of constrictive pericarditis. An autopsy showed synchronous double cancer, including primary malignant pericardial mesothelioma and primary pulmonary adenocarcinoma and also showed the direct infiltration of malignant pericardial mesothelioma to the left lung and the metastasis of it to the left adrenal gland, the right lung, esophagus, and mediastinal lymph nodes. The autopsy also revealed the existence of the tissue of pulmonary adenocarcinoma, which was obviously different from that of the mesothelioma in the right pulmonary metastatic lesion of the mesothelioma. Moreover, this type of mesothelioma proved to be epithelioid, one that immunohistochemically tested carcinoembryonic antigen (CEA) partially and slightly positive.