

## ●症 例

## 家族性地中海熱の経過中に悪性胸膜中皮腫を発症した 1 例

近 壯一朗<sup>a</sup> 井上 純人<sup>b</sup> 五十嵐 朗<sup>b</sup>  
東海林佳兼<sup>b</sup> 柴田 陽光<sup>b</sup> 久保田 功<sup>b</sup>

要旨：症例は 61 歳，男性。反復性の胸膜炎，腹膜炎の発症がみられることから遺伝子検査を行ったところ，家族性地中海熱と診断された。コルヒチンの内服を行っていたが，その後も胸膜炎，腹膜炎を繰り返していた。その後右胸膜の肥厚を認めるようになったため，胸膜全層生検を施行し悪性胸膜中皮腫と診断された。悪性中皮腫は多くの症例でアスベストの曝露が関与していると考えられているが，本症例では曝露歴が認められなかった。家族性地中海熱の経過中に悪性中皮腫を発症する例は，胸膜以外を含めてもきわめてまれであると考えられた。

キーワード：悪性胸膜中皮腫，アスベスト，家族性地中海熱

Malignant pleural mesothelioma, Asbestos, Familial Mediterranean fever

## 緒 言

家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF) は，胸膜や腹膜炎を炎症の主座として常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性疾患とされている。同疾患の合併症としてはアミロイドーシスが挙げられるが，中皮腫を合併する例の報告はほとんどみられない。今回我々は，アスベスト曝露歴のない FMF 患者に悪性胸膜中皮腫を合併した，きわめてまれな 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：61 歳，男性。

主訴：胸痛。

家族歴：親族に FMF の罹患者なし。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴 なし。飲酒歴 機会飲酒。アレルギー なし。職業 製造業や工事現場での勤務あるがアスベスト曝露歴なし。

現病歴：X-7 年頃より胸膜炎，腹膜炎を発症し入院を繰り返していた。原因検索のため胸腔鏡検査も施行したが組織学的には中皮細胞と炎症細胞の浸潤を認め，

histiocytic/mesothelial hyperplasia の診断であった。その後も胸膜炎，腹膜炎を繰り返すことから X-4 年に末梢血を用いて Mediterranean fever (MEFV) 遺伝子検査を施行した。エクソン 2 の Glu148Gln 変異と，エクソン 3 の Arg408Gln 変異および Pro369Ser 変異の複合ヘテロ接合体であることが判明し，Tel-Hashomer criteria を満たしたため FMF と診断された。コルヒチン投与が開始されたが，その後も腹膜炎やそれに伴う腸閉塞，胸膜炎により入院を繰り返していた。X 年，胸部造影 CT にて右胸膜のびまん性肥厚，PET-CT にて同部位の一部に集積が認められた。右胸痛，労作時呼吸困難が出現し，血液検査にて CRP 高値，胸部 X 線写真で右胸膜肥厚を認めたため活動性の胸膜炎として入院となった。

入院時現症：身長 157.3 cm，体重 39.3 kg，血圧 107/64 mmHg，脈拍 74/min・整，体温 37.1℃，意識清明。表在リンパ節触知なし。眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。胸部聴診上右中下肺野の呼吸音低下を認めた。腹部は平坦・軟・圧痛なし。肝脾腎は触知せず。右胸部皮膚に胸腔鏡の術痕あり。両下腿浮腫なし。神経学的所見に特記事項なし。

入院時検査所見：総蛋白 6.9 g/dl，アルブミン 2.8 g/dl，CRP 10.97 mg/dl，白血球 3,850/μl (Neut 63.0%，Lym 29.4%，Mon 7.0%，Eos 0.30%，Bas 0.30%)，赤血球 430 万/μl，Hb 11.2 g/dl，Ht 35.3%，血小板 53.7 万/μl と，低蛋白血症，炎症反応高値，貧血を認めた。腫瘍マーカーは CEA 3.39 ng/ml，CYFRA 2.0 ng/ml，SCC 0.7 ng/ml と，いずれも基準範囲内であった。

胸部 X 線写真 (図 1)：右胸膜は高度に肥厚し腫瘤状に

連絡先：井上 純人

〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2

<sup>a</sup>山形大学医学部附属病院卒後臨床研修センター

<sup>b</sup>同 内科学第一 (循環・呼吸・腎臓内科) 講座  
(E-mail: sinoue@med.id.yamagata-u.ac.jp)

(Received 23 Mar 2016/Accepted 19 Dec 2016)



図1 胸部 X 線写真. 右胸膜の高度な肥厚と腫瘤状の陰影を認めた.

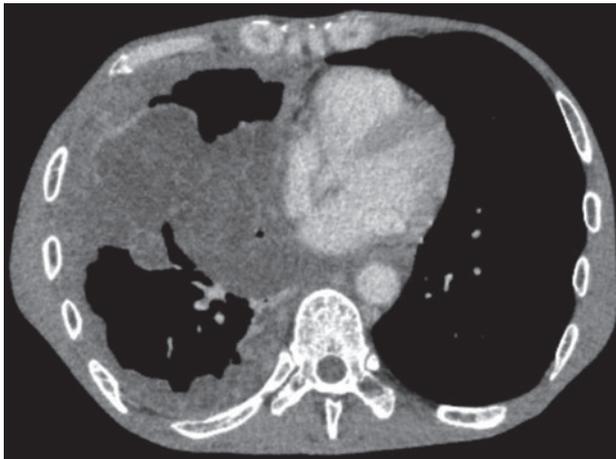


図2 胸部造影 CT. 右胸膜に結節・腫瘤状を呈するびまん性肥厚を認めた. リンパ節の明らかな腫大は認めなかった.

なっていた.

胸部造影 CT (図2): 右胸膜に結節・腫瘤状を呈するびまん性肥厚を認め, 以前の所見と比較すると全体的に増強していた. 明らかな腫大を示すリンパ節を認めなかった.

PET-CT (図3): 肥厚した右胸膜の一部に<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) の集積を認めた. 腹部臓器やリンパ節への集積は認めなかった.

入院後経過: 単純 CT ガイド下に胸膜生検を施行したところ, 悪性中皮腫が疑われる所見が得られたが, 確定診断には至らなかった. 全身麻酔下で胸膜全層生検術を施行したところ, hematoxylin-eosin 染色で線維性組織内に腺管様構造を示す細胞集塊の浸潤と増生が認められ

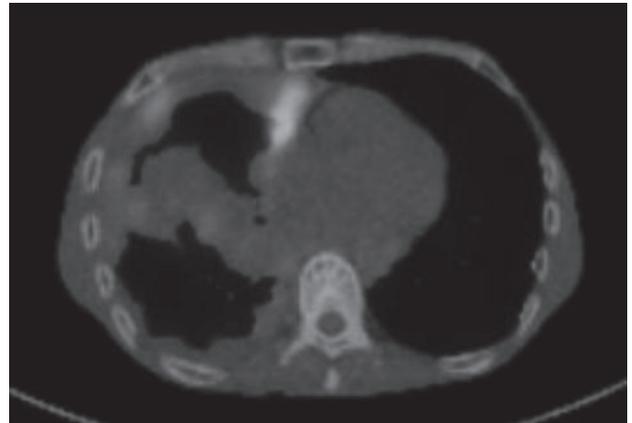


図3 PET-CT. 肥厚した右胸膜の一部に FDG の集積を認めた. 腹部臓器やリンパ節への集積は認めなかった.

(図4), さらに免疫染色では calretinin 陽性, WT-1, D2-40 にびまん性に陽性, CEA, TTF-1 陰性という結果となり (図5), 上皮型悪性中皮腫と診断された. アスベスト小体など石棉曝露を示唆する所見も確認されなかった. 診断後, シスプラチン (cisplatin : CDDP), ペメトレキド (pemetrexed : PEM) により化学療法を3コース行った. 病変は改善, 悪化を認めず不変と判断した. その後は化学療法継続の同意を得られず, 対症療法を中心に行った. 徐々に全身状態の悪化を認め, 診断から1年後に死亡となった. 病理解剖は施行しなかった.

## 考 察

FMF は, 繰り返す発熱および漿膜炎症状を特徴とした常染色体劣性遺伝の遺伝子疾患で, 自然免疫の異常により発症する自己炎症性疾患である. FMF は 2009 年の疫学的調査において, 日本全国での患者数は約 500 人程度とされ, 希少な疾患といえる. 95% の患者に腹膜炎による腹痛が現れ, 一部では胸膜炎症状や関節炎症状が起ることもある<sup>1)</sup>. アミロイドーシスの危険因子でもあり, その予防と炎症発作の低下目的で治療にはコルヒチンが投与される<sup>2)</sup>. 原因遺伝子は 16 番染色体短腕の MEFV という遺伝子で, この遺伝子がコードする Pyrin という蛋白は炎症を抑制する働きがあると報告されており, その機能異常により炎症が持続し FMF を発症すると考えられている<sup>1)</sup>. その重症度は MEFV 遺伝子の変異型に影響されるといわれているが, ほかの遺伝子や環境因子の影響も受けるため, 詳細はわかっていない. 本症例は家族内発症を認めず, 孤発例と考えられた.

悪性中皮腫は, 胸膜をはじめとする中皮細胞から発生する悪性腫瘍である. 発症には, アスベスト曝露が強く関与していることはすでに知られており, 我が国では

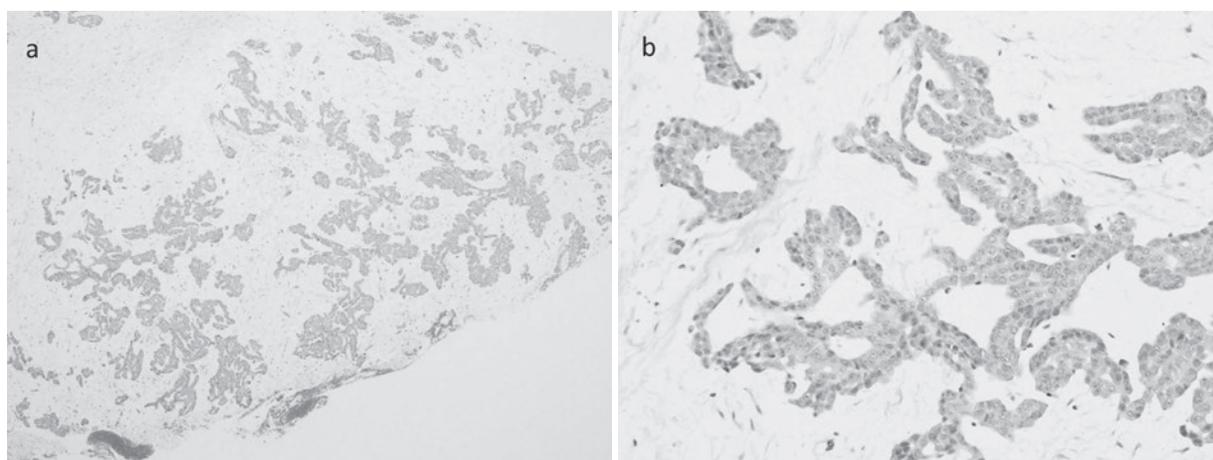


図4 組織所見 (hematoxylin-eosin 染色). (a) 低倍率, (b) 高倍率. 線維性組織内に腺管様構造を示す細胞集塊の浸潤と増生が認められた.

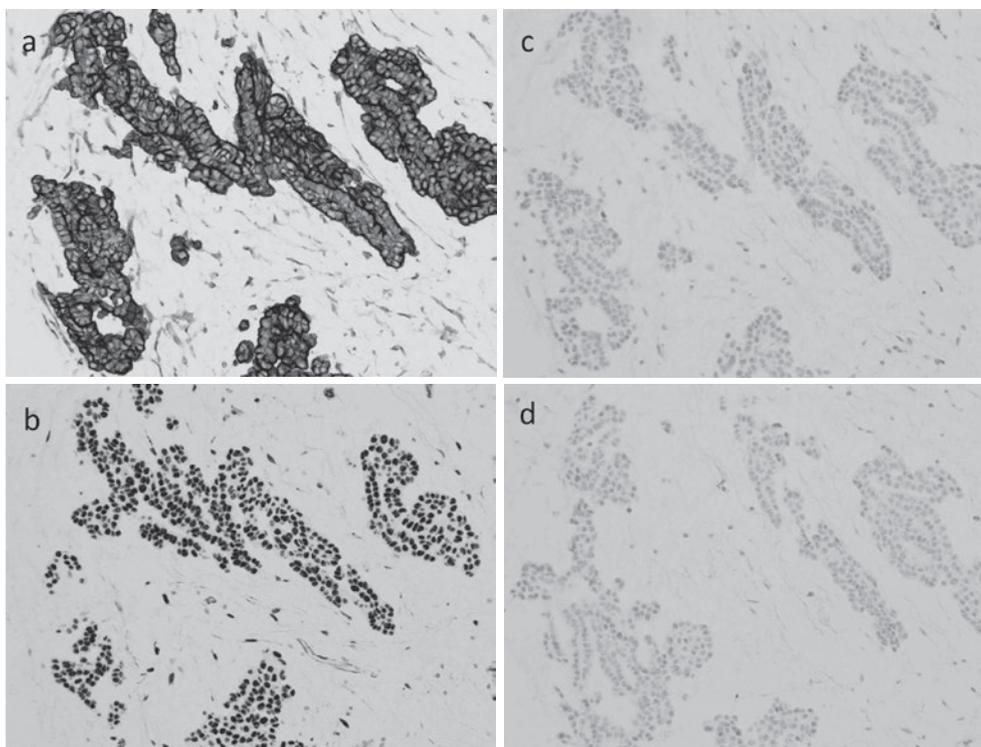


図5 組織所見. 免疫染色ではD2-40陽性 (a), WT-1陽性 (b), CEA陰性 (c), TTF-1陰性 (d)であった.

2006年にその使用が禁止されるまでは建設現場などで多用されてきたこと、悪性中皮腫の発症には30~40年という長期の潜伏期間を経ることから、現在も社会問題となっている疾患である。しかし悪性中皮腫の約20%の症例ではアスベスト曝露歴が不明であるとされている。本症例ではさまざまな職歴があったものの、詳細な聴取に加え、病理学的にもアスベストの曝露歴は確認できなかった。またX-7年からの胸部単純CTでも胸膜プ

ラークは認められず画像所見からもアスベスト曝露は否定的であった。本症例のようにFMF患者に合併した悪性中皮腫の報告例は、過去の報告において腹膜に発症した例が散見されるものの<sup>1)3)4)</sup>、胸膜に発症した例はきわめてまれであり、検索しえた範囲ではわずか2例のみであった<sup>5)6)</sup>。いずれも明らかな石綿曝露の記載はなかった。FMFと悪性中皮腫の合併についてその機序は明らかとなっていないが、FMFによる反復性の炎症が誘因と

なっている可能性が示唆されている<sup>2)</sup>。

FMFによる反復性の炎症の機序としては以下が考えられている。MEFV遺伝子がコードする蛋白Pyrinは、781アミノ酸からなり、顆粒球、好酸球、活性化単球、漿膜・滑膜の線維芽細胞に発現している<sup>7)</sup>。Pyrinは細胞内では微小管やアクチンに局在しており、N末端側のPYRIN domain (PYD)、C末端側のB30.2 domainと、両者の間のB-Box domain, coiled coil domainの4つのdomainより構成される<sup>9)</sup>。PYDでインフラマソームのASCと結合する。インフラマソームは、Nod-like receptor (NLR), apoptosis-associated speck-like protein which contains a caspase recruitment domain (ASC), カスパーゼ1からなり、インターロイキン (IL)-1 $\beta$ の産生を制御する、細胞内の蛋白質複合体である。ASCはIL-1 converting enzymeであるカスパーゼ1を活性化するが、PyrinがASCと結合することでカスパーゼ1の活性を抑制している<sup>7)</sup>。FMF患者における炎症惹起の機序の詳細ははまだ明らかではないが、MEFV遺伝子変異によりPyrinの発現低下あるいは機能障害を生じ、炎症性カスケードを調節できないことに関連していると考えられている<sup>10)</sup>。上記のインフラマソームは傷害因子により活性化される。傷害因子としては、外因性のものとして痛風の原因である尿酸ナトリウム結晶、偽痛風の原因であるピロリン酸カルシウム二水和物結晶、石綿肺、珪肺の原因となる石綿、二酸化ケイ素結晶などがある。傷害因子は貪食されたマクロファージ内で分解されず、長時間とどまると活性酸素種が産生され、持続的にインフラマソームを活性化する。このような自己炎症的機序によるインフラマソームの活性化による疾患はインフラマソーム病と定義され、それぞれ外因性、内因性に分類される。FMFは内因 (遺伝子性や遺伝性) によるインフラマソーム病に分類されている<sup>7)</sup>。本症例ではFMFによる内因性の自己炎症によって石綿による外因性自己炎症と同じような機序が起こり、結果的に悪性胸膜中皮腫を発症した可能性があると考えられる。

胸膜炎の鑑別疾患として、FMFおよび中皮腫の存在を念頭に置く必要があると考えた。

本論文の要旨は第100回日本呼吸器学会東北地方会 (2015年, 仙台市) で報告した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 柴田 陽光: 講演料 (日本ベーリンガーインゲルハイム, アストラゼネカ), 研究費・助成金 (ノバルティス ファーマ)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Hershcovici T, et al. Familial Mediterranean fever and peritoneal malignant mesothelioma: a possible association? *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 509-11.
- 2) Livneh A, et al. Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 326-31.
- 3) Riddell RH, et al. Peritoneal malignant mesothelioma in a patient with recurrent peritonitis. *Cancer* 1981; 48: 134-9.
- 4) Gentiloni N, et al. Peritoneal mesothelioma in recurrent familial peritonitis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 276-9.
- 5) Challita S. Mesothelioma and familial Mediterranean fever: A relationship? *Rev Mal Respir* 2015; 32: 271-4.
- 6) Lidar M. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Chest Med* 2002; 23: 505-11.
- 7) 増本純也. インフラマソーム. *日臨免疫会誌* 2011; 34: 346-54.
- 8) Matzner Y, et al. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood* 2000; 96: 723-31.
- 9) Mansfield E, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001; 98: 851-9.
- 10) 斎藤 潤, 他. 家族性地中海熱: MEFV遺伝子異常と治療法の実際. *日臨免疫会誌* 2007; 30: 78-85.

**Abstract****A case of malignant pleural mesothelioma complicated with familial Mediterranean fever**Soichiro Kon<sup>a</sup>, Sumito Inoue<sup>b</sup>, Akira Igarashi<sup>b</sup>, Yoshikane Tokairin<sup>b</sup>, Yoko Shibata<sup>b</sup> and Isao Kubota<sup>b</sup><sup>a</sup>Postgraduate Clinical Training Center, Yamagata University Hospital<sup>b</sup>Department of Cardiology, Pulmonology, and Nephrology, Yamagata University School of Medicine

A 61-year-old man, suffering from recurrent pleuritis or peritonitis, was diagnosed as familial Mediterranean fever (FMF) because of the mutation of Mediterranean fever (MEFV) gene. Even though he was treated by colchicine to reduce inflammation and prevent attack, he repeated the morbidity to the pleuritis and peritonitis. A biopsy was performed by using a video-assisted thoracic scope against the thickened pleura in which FDG-PET had strongly accumulated. Results of immunohistochemical staining (positive for calretinin, WT-1, and D2-40, negative for CEA and TTF-1) indicated the presence of malignant pleural mesothelioma. Because this case has never been exposed to asbestos, recurrent pleural inflammation resulting from FMF may cause malignant mesothelioma. We report an extremely rare case of malignant pleural mesothelioma complicated with FMF.