心不全を症状とした心膜悪性中皮腫の1例

村上文彦 市川誠二 碓氷章彦*

難治性の拡張障害による心不全症状を呈した心膜悪性中皮腫の1例を経験した。症例は67歳、男性。下腿浮腫を中心とした右心不全症状で発症し、入院加療を行い心不全は軽減したが、3カ月後に顔面浮腫、胸水が出現し、心不全の悪化として再入院管理となった。急速に進行したびまん性心膜肥厚による収縮性心膜炎により心不全が増悪するため、心膜開窓を目的に手術を行ったが心膜は全周にわたり肥厚著明で心筋組織と強固に癒着していたため、前面を広い範囲で開窓するにとどまった。術中診断はできず病理検査のカルレチニン染色陽性で悪性中皮腫と診断したが、術後心不全が増悪し術後22日に永眠された。心膜悪性中皮腫はきわめて稀であり、また術前診断は困難であり、予後不良である。しかし、心膜悪性中皮腫は発生増加が予想されるため、収縮性心膜炎治療においてつねに念頭に置かななくてはならない疾患である。日心外会誌 42巻6号：480-484 (2013)

キーワード：心膜悪性中皮腫、収縮性心膜炎、アスベスト関連疾患

A Case of Constrictive Heart Failure Caused by Primary Malignant Pericardial Mesothelioma
Fumihiko Murakami, Seiji Ichikawa and Akihiko Usui* (Department of Thorac-Cardiovascular Surgery, Meijo Hospital, Nagoya, Japan, and Department of Cardiac Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan)

A 67-year-old man was admitted with right heart failure. He had severe peripheral edema of his lower limbs. The heart failure was treated by diuretics, but after 3 months, he was re-admitted with facial edema and pleural effusion. At this time, the pericardium thickened diffusely and rapidly, constricting the heart. Pericardiectomy was performed to alleviate symptoms of heart failure. The thickened pericardium firmly adhered to the epicardium, from which it was inseparable. A partial pericardiectomy was done. The diagnosis was not confirmed during operation, but primary malignant pericardial mesothelioma was diagnosed on immunohistological examination with carletinin. The patient died from massive pleural effusion and heart failure on the 22nd postoperative day. Primary malignant pericardial mesothelioma is an extremely rare pathology, which is difficult to diagnose and has a poor prognosis. However, this pathology is the disease which we should always mention as a cause of constrictive pericarditis. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 42: 480-484 (2013)

Keywords: malignant pericardial mesothelioma, constrictive heart failure, disease from the exposure with asbestos

心膜悪性中皮腫はきわめて稀な疾患であり、また固有の症状に乏しいため、診断に苦慮することが多いが、今回、びまん性心膜病変のため内科治療に反応しにくい慢性心不全症状を呈し、心膜開窓術後の病理検査でようやく診断に至った1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：67歳男性。

主訴：下腿の腫脹。

既往歴：特になし。喫煙は20歳から50歳まで、現在禁煙している。石綿被曝なし。

現病歴：平成20年8月8日頃より下腿の腫れに気がついた。8月11日近医受診し、採血結果では若干の貧血、低栄養であった。腹部エコーでは脂肪肝と右胸水貯留、肝静脈拡張の所見があり、心不全の診断で利尿剤の投与を受け、8月26日当院循環器科に紹介初診となった。動悸、息切れ等の症状はなかった。

理学的所見：身長169cm、体重54kg。脈拍100で不整。血圧130/88mmHg。心雑音なし、下肺野で湿性音あり。肝2横指触知。

胸部レントゲン写真：両側胸水を認めるが、肺うっ血は

2013年4月19日受付、2013年7月16日採用

Corresponding author: Fumihiko Murakami

名城病院胸部心臓血管外科

〒460-0001 名古屋市中区三の丸1-3-1

*名古屋大学大学院医学系研究科病態外科学講座心臓外科学

本研究において一切の利益相反や研究資金の提供はない。
None of the authors of this manuscript has any financial or personal relationship with other people or organizations that could inappropriately influence their work.

Fig. 1 Echocardiography

Fig. 2 Echocardiography

なし。

心電図：心房細動，脈拍 112/分。

血液検査：Hb 12.5 g/dl，TP 6.3 g/dl，ALB 3.4 g/dl，BNP 180 pg/ml，他異常なし。

心エコー：左室の壁運動は全周性に低下しており EF 46%，LVDd 41 mm，LVDs 31 mm。左房・右房ともやや拡大。IVC 20 mm。心膜は 10～15 mm と肥厚しており 150 ml 程度の心嚢水を認めた。三尖弁閉鎖不全軽度あり (Fig. 1)。

初回入院経過：翌 8 月 27 日入院。経静脈利尿剤投与に反応良好で下腿浮腫は 2～3 日で改善した。以後は利尿剤を内服投与で管理した。入院時は心房細動頻脈であり，治療に従い脈拍は低下したが洞調律とはならず，ワーファリンの内服を開始し 9 月 6 日退院とした。

心筋シンチ：TI と BMIPP との解離はなく，明らかな集積低下はなく，心筋虚血，心筋症を疑う所見はなかった。

外来での経過：9 月 26 日利尿剤内服はしているが下腿浮腫が再度出現した。9 月 29 日心房細動に対し 50 J で除細動を施行し洞調律に復し，ワーファリンは中止したが，下腿浮腫があり利尿剤のみを継続した。下腿浮腫は徐々に軽減したが，12 月 6 日頃より顔面浮腫が出現し，12 月 9 日両側胸水貯留があり，心不全悪化のため再入院となった。

胸部レントゲン写真：右優位に両側胸水貯留を認めた。

心電図：洞調律，脈拍 92。

血液検査：WBC 5,400/ μ l，Hb 13.0 g/dl，TP 7.2 g/dl，CRP 0.97 mg/dl，Na 137.7 mEq/l，K 3.6 mEq/l，BNP 261 pg/ml。

心エコー：LVDd 38，LVDs 29 mm，LVEF 47%。左室は小さく，壁運動は全周性に低下していた。心膜は著明に

Fig. 3 Computed tomography

肥厚し最大 18 mm，心周囲にエコーフリースペースを認めるが可動性はなく心嚢水ではなく均一な内容物も疑われた。僧帽弁の E/A が 1.26，D.T. が 120 msec であった (Fig. 2)。

入院後胸腹部 CT：胸水および腹水の貯留あり，心膜は前面から右側にかけて著明に肥厚し，心嚢内には心膜と同輝度の約 1.5 cm 厚の内容物を心表面間に認めた。内容物の性状は血性または膿性であると診断した (Fig. 3)。腹部臓器に腫瘍を疑われる所見なし。結核性心膜炎などの炎症性心膜炎に伴う心膜肥厚を疑った。

入院後経過：原因は不明であるが，収縮性心膜炎および心嚢内内容物による心タンポナーデが心不全悪化の病態と考え，心不全治療を行った。利尿剤の投与を開始したが体重の増加があり投与量の増加 (フロセミド 40 mg/日) を

Fig. 4 RV pressure

Fig. 5 Pathological finding (Carletinin)

行い、さらにカテコラミンの使用を開始した。また胸水が増加してくるため12月19日右側胸腔穿刺を行った。量は700 ml、性状は漿液性で黄色透明であった。細胞診、細菌培養、胸水検査に提出した。その後も胸水は両側で増加していた。12月24日悪性腫瘍の関連を考え胃内視鏡検査を施行したが慢性胃炎のみであった。自己免疫性疾患のスクリーニングで行った採血の結果抗SSA抗体が陽性、抗SSB抗体は陰性、リウマチ因子は28で陽性であった。甲状腺機能も問題は認めなかった。ツベルクリン反応4×4 mmで陰性であった。12月26日下腿浮腫は変わらず、両側の胸水増加が認められた。採取した胸水中のヒアルロン酸は19,400 ng/ml、ADA 6.7 IU/lでありヒアルロン酸は高値ではあるものの50,000 ng/mlには達せず胸膜中皮腫ではないと診断しカテコラミンとフロセミドの増量で心不全治療を強化した。12月28日低Na血症となったが、尿量は1,050 ml程度でありフロセミドを減量し、利尿剤を増減しつつ管理を行った。カルペリチドも使用したが、尿量は増加しなかった。1月14日心臓カテーテル検査を行った。冠動脈には異常所見はなかったが壁運動は全周性に低下しており、LVEDV 84.6, LVESV 41.4 mlでLVEFは51.1%、圧ゲーターはPCW 30, PA 38/23, RV 41/17/26, RA 28, IVC 24, LV 98/15/24, Ao 100/72 mmHgであった。CI 1.7 ml/min、右室圧波形はdip & plateauであった(Fig. 4)。

その後も尿量は1,500～2,000 mlと保たれているものの両下腿浮腫は改善せず、胸水貯留も増加傾向であった。心膜腫瘍の疑いはあるが収縮性心膜炎による心不全であるため、心膜剥皮術の目的で胸部心臓血管外科に転科となった。

手術所見：1月26日全身麻酔下に胸骨正中切開で開胸

Fig. 6 Chest XP 18 POD

し、心膜前面を切開した。心膜厚は1.2～2.0 cmほどで弾性硬、光沢があり、ところどころに石灰化を含み壁内には血管が豊富であった。周囲組織と癒合し一塊となっており、電気メス、リュエルを用いて切除を進めると心外膜に達したが心膜との癒着は高度で用手的には剥離はできなかった。また心嚢腔内には心嚢水は認めなかった。心膜の剥離・切開を進めていき右方は右心耳まで、左方は左前下行枝を超える部位まで、下方は鋭縁枝を超えるところまで広げた。それだけでは左室の壁運動の改善が十分ではないと考え、横隔膜面の心膜の右側と左側に縦方向の切開を心基部まで追加した。術中は心膜の硬度、石灰化の局在などより結核性心膜炎を強く疑った。

病理検査：術中所見で中皮腫の診断はできなかったが、

切除した心膜はカルレチニン染色で陽性を示し、上皮型の悪性中皮腫と診断した (Fig. 5).

術後経過：術直後は下腿浮腫が著明に改善し、カテコラミン量、利尿剤を減量しても尿量の増加が見られたが、第2病日以降胸水貯留は増加し、カテコラミン、利尿剤増量への反応はなくなった。胸水貯留のために呼吸状態が悪化し、第5病日には右胸腔穿刺1,300 ml、第7病日には左胸腔穿刺1,007 ml、第10病日には右胸腔穿刺1,195 mlを行った。第12病日には尿量は2,700 mlあるものの全身浮腫が著明となり酸素化も悪化、第18病日には胸部レントゲン写真では胸水貯留、肺水腫の所見となった (Fig. 6)。その後も各種薬剤には反応なく第22病日永眠された。

考 察

収縮性心膜炎の原因としては手術後の心膜切開後症候群や感染、特に結核によるものがまず考えられる¹⁾。報告例は血液検査、画像診断に加え胸水各種マーカー検査、胸水細胞診等の諸検査でも原疾患の確定診断がつかず、心膜腫瘍の疑いはあったが収縮性心膜炎の症状を緩和する目的で心膜剥皮術を行ったが、術中所見においても中皮腫の診断は困難であり、カルレチニン等の免疫染色による病理検査結果で心膜悪性中皮腫と診断した。

心膜の悪性腫瘍のほとんどは転移性腫瘍であり心膜原発腫瘍はその発生頻度が剖検例の0.028~0.05%²⁾と非常に稀な疾患である。しかし心膜原発腫瘍のなかで最も多いのは悪性中皮腫であり50%を占める³⁾。悪性中皮腫は胸膜、腹膜に多発し、心膜原発は1.2~9.2%を占めるにすぎない。海外の報告例は2010年までの集計報告が150例前後⁴⁾となっている。また、本邦での剖検例では1975年から2010年までの35年間で156例²⁾の報告がある。心膜悪性中皮腫には固有の症状はなく心タンポナーデなどの拡張障害による心不全症状で初発する⁵⁾が、鑑別も容易ではなく、生前に診断に至るものは30%未満である^{3,6)}。多くは予後不良であり約半数が診断より6カ月以内に死亡しており⁷⁾、早期診断率が低いこともその理由と考えられる。画像上の特徴としては心膜がびまん性にほぼ均等な肥厚を示すことであり腫瘍よりも炎症性疾患との鑑別が必要となる。報告例では心嚢水が短期間に消失し可動性のない様な内容物となり、びまん性心膜肥厚に変化していた。急速なびまん性の心膜病変の進行には悪性中皮腫を念頭に置くべきである。また悪性中皮腫の腫瘍マーカーとしてヒアルロン酸値が重要である。胸膜中皮腫に関しては、80~90%の中皮腫患者で早期に体腔液の出現がみられ、胸水ヒアルロン酸値が10万ng/ml以上の場合、中皮腫を強く疑う指標となり、30万ng/ml以上では感度93%、特異度100%である⁸⁾が、その一方約50%では5万ng/ml以下を示し、ヒアル

ロン酸値にかかわらず原因不明の胸水ではつねに中皮腫を疑わねばならない。心膜中皮腫例の心嚢液に関してはヒアルロン酸値がすべて44万ng/ml以上を示し診断に有用であったという報告⁹⁾もある。また体腔液細胞診による中皮腫の早期診断が早期治療を行ううえできわめて重要と報告されているが、胸膜病変であっても悪性中皮腫の胸水細胞診は半数が陰性であり、細胞診のみでの確定診断に至ることは困難である。他報告例でも剖検もしくは大きな手術標本でようやく診断に至った症例がほとんどである^{3,4,10,11)}。病理診断においては免疫組織学的染色であるカルレチニン染色は中皮腫で78.6~100%の陽性率^{12,13)}であり信頼できる診断法といえる。

胸膜中皮腫では化学療法に抵抗性を示す症例が多く有効性は10~20%である¹⁴⁾。放射線療法単独の有効例はなく、根治療法は外科的切除である。胸膜中皮腫においては胸膜剥皮切除術、胸膜肺全摘術などが行われ¹⁵⁾、1年生存率55%、3年生存率20%程度と報告されている¹⁶⁾。一方心膜中皮腫においては全心膜切除等の根治切除可能な症例がごくわずかである。診断の困難さもあって、手術施行時には心筋内に胎盤様に広い範囲で直接浸潤し³⁾、心膜病変の境界は不明瞭な症例がほとんどで、中皮腫の完全切除は困難である。収縮性心膜炎の解除と循環動態の改善を図っての心膜部分切除または心膜開窓術のみを行う症例が大多数であり、外科切除後5年生存を得たという報告は3例のみであった^{17,18)}。報告例は石綿の被曝歴を認めておらず、病理標本で石綿小体の確認もできずアスベスト被曝との関連は不明であるが、一般には悪性中皮腫とアスベスト被曝との関連を強く論じられている。中皮腫発生までには40年程度の期間を要するといわれており、実際石綿輸入量と中皮腫発生については、輸入量増加から約30~40年の間隔において悪性中皮腫の増加が認められている。現在、胸膜中皮腫の発生率が急激に増加しており、2030年頃まで増加が続くと報告されている¹⁹⁾。心膜中皮腫は非常に稀な疾患であるが、胸膜中皮腫の発生率の増加を鑑みると、今後は発生が増加すると予想される疾患である。また心膜中皮腫は症例数が少ないこともあり、剖検例の年次推移に一定の傾向が見出せないが²⁾、原因不明の心膜病変による収縮性心膜炎においては、つねに想定しなくてはならない疾患と考えている。

結 語

難治性の拡張障害による心不全症状を呈した心膜悪性中皮腫の1例を報告した。心膜悪性中皮腫はきわめて稀であり、画像診断、腫瘍マーカー診断は困難が多い。経過も速やかであることが多く、報告例も術後早期に死亡した。今後、心膜悪性中皮腫は発生増加が予想されるため、進行性

のびまん性心膜肥厚を来す収縮性心膜炎症例においては念頭に置かなくてはならない疾患である。

文 献

- 1) Bertog, S.C., Thambidorai, S.K., Parakh, K. et al. : Constructive pericarditis etiology and cause-specific survival after pericardiectomy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **43** : 1445-1452, 2004.
- 2) Japanese Society of Pathology : Annual of the pathological autopsy cases in Japan. *Nihon Byouri Bouken Shuhou Kankoukai*, 1975-2010.
- 3) Kaul, T.K., Fields, B.L. and Kahn, D.R. : Primary malignant pericardial mesothelioma : A case report and review. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* **35** : 261-267, 1994.
- 4) Patel, J. and Sheppard, N.M. : Primary malignant mesothelioma of the pericardium. *Cardiovasc. Pathol.* **20** : 107-109, 2011.
- 5) Suman, S., Schofield, P. and Large, S. : Primary pericardial mesothelioma presenting as pericardial constriction : A case report. *Heart* **90** : e4, 2004.
- 6) Sein, M., Neuman, A., Dale, J. et al. : Cardiac tamponade as the initial manifestation of primary pericardial mesothelioma. *Med. Pediatr. Oncol.* **24** : 208-212, 1995.
- 7) Murakami, T., Kamei, T., Iuti, Y. et al. : Pericardial, Peritoneal malignant mesothelioma and malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis. *Pathol. Clin. Med.* **22** : 701-707, 2004.
- 8) Roboz, J., Greaves, J., Silides, D. et al. : Hyaluronic acid content of effusions as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. *Cancer Res.* **45** : 1850-1854, 1985.
- 9) Takeda, K., Ohba, H., Kyodo, H. et al. : Pericardial mesothelioma : Hyaluronic acid in pericardial fluid. *Am. Heart J.* **110** : 486-488, 1985.
- 10) Watanabe, A., Sakata, J., Kawamura, H. et al. : Primary pericardial mesothelioma presenting as constrictive pericarditis : A case report. *Jpn. Circ. J.* **64** : 385-388, 2000.
- 11) Lagrotteria, D.D., Tsang, B., Elavathil, L.J. et al. : A case of primary malignant pericardial mesothelioma. *Can. J. Cardiol.* **21** : 185-187, 2005.
- 12) Ordonez, N.G. : Value of calretinin immunostaining in differentiating epithelial mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Mod. Pathol.* **11** : 929-933, 1998.
- 13) Izumi, H., Kumasaka, T., Miyamoto, H. et al. : Immunohistochemical studies of malignant pleural mesothelioma using the mesothelium-related antigens. *J. Jpn. Lung Cancer* **40** : 711-717, 2000.
- 14) Su, S. : Mesothelioma : Path to multibodality treatment. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **21** : 125-131, 2009.
- 15) Okabe, K. : Malignant pleural mesothelioma. *Nihon Kyobu Rinsho* **69** : 232-238, 2010.
- 16) Sakai, F. : Pleural mesothelioma. *J. Jpn. Med. Assoc.* **138** : 192-193, 2009.
- 17) Gonin, A., Perdin, A., Delahaya, J.T. et al. : Primary malignant tumors of the pericardium. *Arch. Mal. Coeur.* **55** : 139-163, 1962.
- 18) Andersen, J.A. and Hansen, B.F. : Primary pericardial mesothelioma. *Danish. Med. Bull.* **21** : 195-200, 1974.
- 19) Morinaga, K. : Epidemiology of malignant mesothelioma. *Nihon Kyobu Rinsho* **63** : 247-254, 2004.