血性心嚢液貯留を繰り返した胸部放射線治療歴のある 悪性心膜中皮腫の1手術例

伊藤 駿太郎* 茂木 健司* 櫻井 学*
谷 建吾* 橋本 昌典* 高原 善治*

27年前に胸部放射線治療歴がある64歳女性。3年前から慢性的な血性心嚢液の貯留を認めドレナージを繰り返したが、しだいに全身浮腫と夜間呼吸困難が増悪した。心膜肥厚と右室圧波形のdip and plateau patternより収縮性心膜炎と診断し、心膜切除術と心外膜切開術(waffle procedure)を施行した。しかし、病理組織所見から悪性心膜中皮腫と診断、術後17日目に死亡した。悪性心膜中皮腫は非常に稀で予後はきわめて不良な疾患であり、今後増加することが予想される。胸部放射線治療歴があり原因不明の血性心嚢液貯留を繰り返す症例において、本疾患は念頭に置かなければならない。日心外会誌50巻1号:34-37(2021)

キーワード: 悪性心膜中皮腫; 胸部放射線治療後; 収縮性心膜炎

Post-Irradiation Malignant Pericardial Mesothelioma with Recurrent Bloody Pericardial Effusion: a Case Report

Shuntaro Ito*, Kenji Mogi*, Manabu Sakurai*, Kengo Tani*, Masafumi Hashimoto* and Yoshiharu Takahara* (Division of Cardiovascular Surgery, Funabashi Municipal Medical Center Heart and Vascular Institute*, Funabashi, Japan)

We report a case of a 64-year-old woman with a history of radiation therapy for breast cancer 27 years ago who developed malignant pericardial mesothelioma. Since 3 years ago, the recurrent bloody pericardial effusion was getting worse, which caused general edema and nocturnal dyspnea. She had a thickened pericardium and the right ventricular pressure curve showed a dip-and-plateau pattern. We diagnosed constrictive pericarditis and performed a pericardiectomy and waffle procedure on the thickened epicardium without cardiopulmonary bypass. The post-operative histology confirmed malignant pericardial mesothelioma and she died on the 17th postoperative day. Pericardial malignant mesothelioma is a rare disorder but very aggressive. This fatal disease may be considered in a patient with recurrent bloody pericardial effusion who has a history of thoracic radiation therapy. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 50: 34-37 (2021)

Keywords: malignant pericardial mesothelioma; post-irradiation; constrictive pericarditis

症 例

症例: 64歳, 女性。

主訴: 全身浮腫, 夜間呼吸困難。

現病歴: 2012年の健診で心胸郭比の拡大を指摘され、心エコーで心嚢液貯留を認めた。2013年に心嚢穿刺、心臓MRI, FDG-PETを施行したが悪性所見は明らかでなく、放射線性心膜炎の診断で以後外来経過観察されていた。2014年8月より下肢浮腫と労作時呼吸困難が出現し、心嚢液の増加を認めたため心嚢穿刺ドレナージを施行、同

年11月にも同処置を施行された。12月には胸腔鏡下心膜開窓術を施行し、心膜病理組織診では反応性中皮増生と診断された。しかし、その後も体重増加を伴う労作時呼吸困難で入退院を繰り返した。2015年2月、全身浮腫と夜間呼吸困難が出現し、加療目的に緊急入院した。

既往歴: 16歳 肺結核, 37歳 右乳癌(手術, 放射線治療), 64歳 左乳癌(手術), アスベスト被曝歴なし。

家族歴: 父 肺癌, 母 大腸癌。

嗜好歴: 喫煙なし。

入院時現症: 身長 154 cm, 体重 42 kg, 血圧 94/64

2020年4月15日受付, 2020年9月11日採用

Corresponding author: Shuntaro Ito

Division of Cardiovascular Surgery, Funabashi Municipal Medical Center Heart and Vascular Institute, Funabashi, Japan

E-mail: soumu@mmc.funabashi.chiba.jp

* 船橋市立医療センター心臓血管センター心臓血管外科

〒273-8588 船橋市金杉1-21-1

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

Preoperative chest X-ray shows bilateral pleural effusion, right interleaved pleural effusion, and heart enlargement.

Fig. 2

Preoperative computed tomography shows a thick pericardium.

mmHg, 脈拍 118 回/分, 体温 36.7℃, SpO₂ 98% (室内気), 頸静脈怒張なし, 眼瞼結膜蒼白なし, 心雑音聴取せず, 心膜ノック音聴取せず, 両側肺野で湿性ラ音を聴取, 両側下腿に強い圧痕性浮腫あり。

入院時血液生化学所見: Hb 15.5 g/dl, PLT 26.5 万/ μ l, AST 41 IU/L, ALT 45 IU/L, UN 23 mg/dl, Cre 0.84 mg/dl, BNP 296.6 pg/ml.

胸部 X 線写真所見 (Fig. 1): 両側胸水, 右葉間胸水あり。心胸郭比 58%。

胸部 CT 所見 (Fig. 2): 両側胸水あり。心膜は全体的に不均一に肥厚している。

心電図所見: 脈拍 116 回/分, 洞調律, 完全右脚ブロック。

経胸壁心臓超音波所見: 左室壁運動正常, EF 69%, IVST 9 mm, LVPWT 8 mm, LVDd 34 mm, LVDs 21 mm, E/A 1.5, DcT 104 ms, E/e' 7.3, 下大静脈拡大,

Fig. 3

The pathological findings at pericardiectomy. Immunohistochemistry shows nuclear and cytoplasmic positivity for calretinin in the tumor cells.

呼吸性変動低下, trivial AR, mild MR, mild TR, 心嚢液ほぼなし, 心膜は全体的に不均一に肥厚 (5~10 mm), 左室拡張障害あり, 左室圧排あり。

心臓カテテル検査所見: 肺動脈楔入圧 24 mmHg, 肺動脈圧 36/26 (28) mmHg, 右室圧 35/22 (25) mmHg, 平均右房圧 24 mmHg, 右室圧波形は dip and plateau pattern を示した。

以上の所見から, 収縮性心膜炎による急性右心不全と診断した。利尿剤への反応にも乏しく, 第 8 病日に心膜切除術を施行した。

手術所見: 胸骨正中切開でアプローチした。心嚢膜は肉眼的に 5 mm 以上厚みがあり, 適宜 Heart Positioner を用いて心臓を脱転しながら, ほぼ全周性に剥離切除した。さらに心外膜は硬化変性し心筋と強固に癒着しており, 心外膜切開術 (waffle procedure) を併施した。

病理組織所見 (Fig. 3): 上皮様の配列をなす異形細胞に富む。免疫染色でサイトケラチン (AE1/AE3), カルレチニン, D2-40, CK5/6 が陽性, CEA, BerEP4, ER が陰性であり上皮型悪性心膜中皮腫と診断された。

術後経過: 呼吸困難の症状は一時的には改善したが, 数日の経過で再燃し徐々に増悪した。その後も薬物治療を継続したが改善に乏しく, 第 25 病日に死亡した。

考 察

心臓原発腫瘍の発生頻度は剖検例の 0.028~0.5%¹⁾ と非常に稀であるが, そのうち半数が悪性中皮腫である²⁾。悪性心膜中皮腫は 50~60 歳前後で発症することが多く, 初期は比較的急性に血性心嚢液が貯留しそれにより動悸や息切れ, 浮腫を生じる。進行するとしだいに心膜が肥厚し, 収縮性心膜炎と類似した病態を呈する。予後はきわめて不良であり, 診断から 6 カ月程度で死亡に至るとされる³⁾。本

症例は血性心嚢液貯留で発症したが進行は緩徐であり、慢性的な心嚢液貯留に対するドレナージを繰り返した。発症から3年で収縮性心膜炎を呈し、心膜切除術を施行するまで確定診断には至らなかった。

リスク因子として胸部放射線治療歴やアスベスト被曝歴が報告されており、Naeini ら⁴⁾は悪性心膜中皮腫と胸部放射線治療後の *p16* 遺伝子欠損との関連を指摘している。本症例では遺伝子検査は行っていないものの、27年前に乳癌に対する胸部放射線治療を受けており発症と関連していた可能性がある。

一方で現在日本では、40年前の石綿大量輸入およびアスベスト被曝から長期の潜伏期間を経て、胸膜中皮腫による死亡者数が増加傾向にある^{5,6)}。本症例では明らかなアスベスト被曝歴は有していなかったが、今後心膜中皮腫患者も増加することが十分に予想されるため注意が必要である。

診断には心嚢液中の腫瘍マーカーとしてヒアルロン酸値が有用であったとする報告⁷⁾もあるが、多くは心嚢液中の腫瘍マーカーや細胞診では確定診断に至ることは困難であり、生前診断に至るのは30%未満であるとの報告²⁾もある。本症例も心嚢液細胞診は陰性であり、心嚢液中のヒアルロン酸値は測定していなかったがその他 CEA や CA19-9 などの腫瘍マーカーは陰性であった。また本症例では心嚢液のドレナージおよび病理組織検体の採取を目的に胸腔鏡下心膜切開術を施行したが、採取した心膜 (Fig. 4) は 40×30 mm と十分量であったにもかかわらず、組織診で確定診断に至ることができなかった。心膜切開の部位については、心臓損傷や不整脈を起こさずかつ横隔神経から離れた部位でなければならない⁸⁾ため、本症例では心嚢液が多く貯留し心臓との癒着が少ない部位を選択し、結果的に変性の少ない検体を採取した可能性がある。患者の安全第一であるが、可能な限り肥厚変性が強いと思われる部位

Fig. 4

The pathological findings at video-assisted thoracoscopic pericardial fenestration. The photomicrographs of hematoxylin and eosin show chronic epicarditis with active mesothelial proliferation.

の病理組織検体が診断に必要である可能性が示唆された。

治療は一般的な心不全治療に加えて化学療法と外科的治療が考慮されるが、McGehee ら³⁾が報告した 103 症例の review によれば化学療法が唯一予後を改善させ、特にプラチナ製剤 (±ペメトレキセド) を使用すると効果的であるとしている。また、外科的治療の至適時期や術式については一定の見解は得られていない。しかしながら、西ら⁹⁾による 17 例の手術症例の検討によれば、腫瘍が限局性病変で完全摘除しえた複数の症例で長期生存が得られ、びまん性病変で心外膜切開術のみ施行したものでは予後を改善しなかったことから、可能であれば腫瘍の完全摘除を目指すべきであると考えられる。一方でこれまでの生前診断された報告は本症例と同様に術中検体で確定診断に至った例がほとんどであるため、早期に診断し外科的に介入する時期を逸しないことが今後の課題である。また西らの報告では、びまん性病変で腫瘍を完全摘除できなかった 8 例のうち術後化学療法を行った 1 例は予後が 1 年であったのに対し、術後化学療法を行わなかった 7 例は予後が 3 日～8 カ月であったことから、術後化学療法により生存期間を延長できる可能性が示されている。本症例では術中所見において心外膜が硬化変性し心筋と強固に癒着していたため、腫瘍の完全摘除は難しく、救命は困難であったと考えられた。また術後化学療法についても希望されなかったため、治療効果は一時的な症状改善に留まり、予後を改善するには至らなかった。

結 語

悪性心膜中皮腫は非常に稀で予後はきわめて不良であるが、今後増加することが予想される疾患である。胸部放射線治療歴があり原因不明の血性心嚢液貯留を繰り返す症例において、悪性心膜中皮腫は念頭に置かなければならない。診断および治療における外科的介入の至適時期についてはさらなる検討が必要である。

謝辞：本論文作成にあたり、ご指導いただいた当院臨床病理の清水辰一郎先生に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Japanese Society of Pathology. Annual of the pathological autopsy cases in Japan. Nihon Byouri Bouken Shuhou Kankokukai, 1975-2010.
- 2) Kaul TK, Fields BL, Kahn DR. Primary malignant pericardial mesothelioma: a case report and review. J Cardiovasc Surg (Torino) 1994; 35: 261-7.
- 3) McGehee E, Gerber DE, Reisch J et al. Treatment and outcomes of primary pericardial mesothelioma: a contemporary review of 103 published cases. Clin Lung Cancer 2019; 20: e152-7.
- 4) Naeini YB, Arcega R, Hirschowitz S et al. Post-irradiation

- pericardial malignant mesothelioma with deletion of p16 : a case report. *Cancer Biol Med* 2018 ; 15 : 97-102.
- 5) Morinaga K. Epidemiology of malignant mesothelioma. *Nihon Kyobu Rinsho* 2004 ; 63 : 247-54.
 - 6) Environmental Restoration and Conservation Agency. (n.d.). Asbestos Health Damage Relief, 2019. <https://www.erca.go.jp/asbestos/what/higai/jittai.html> (accessed 25 July, 2019)
 - 7) Takeda K, Ohba H, Kyodo H et al. Pericardial mesothelioma : hyaluronic acid in pericardial fluid. *Am Heart J* 1985 ; 110 : 486-8.
 - 8) Shomura Y, Fujinaga K, Takahashi Y et al. Video-assisted thoracoscopic pericardial fenestration for pericardial effusion. *Jpn J Chest Surg* 2014 ; 28 : 132-6.
 - 9) Nishi H, Shimizu N. Malignant pericardial mesothelioma : a clinical study of 13 cases from National Rousai Hospital. *Jpn J Chest Surg* 2014 ; 28 : 842-7.