

## 悪性腹膜中皮腫の2例

日本大学第3外科, 同 病理\*

笠倉 雄一 藤井 雅志 望月 文朗  
間崎 武郎 岩井 重富 山田 勉\*

悪性腹膜中皮腫を2例経験した。2例はともにアスベスト暴露歴があり, 1例は肺アスベストーシスと認定されていた。2例はともに多量の腹水貯留を認め, 腹部膨満と腹痛が主訴であり, 腹水はともに黄緑色で粘調度が高く, 細胞診により中皮腫が強く疑われた。術前の確定診断は困難とされており, 腹水が貯留する疾患, 特に癌性腹膜炎との鑑別が重要であり腹腔内臓器の精査により除外診断が必要であった。2例はともに臨床的分類ではびまん型, 組織型では上皮型であった。1例は回腸に狭窄を認め, 他の1例は温熱療法にて効果なく, 抗腫瘍剤の投与のためにともに開腹術が行われた。cisplatin と etoposide の腹腔内投与は腹水貯留に対しては有効であった。しかし現在本疾患に対する有効な治療はなく, 予後は極めて不良であり, 今後遺伝子治療や免疫療法を含めた新たな集学的治療の検討が必要である。

### 緒言

中皮腫は漿膜から発生する比較的まれな腫瘍であり, 胸膜原発が多く2/3を占め, 腹膜原発は1/3と少なく, 1998年末までに261例の報告があるが, ほとんどが悪性で予後不良である<sup>1)~4)</sup>。術前細胞診による正診率は12.5%と極めて低く, 癌性腹膜炎との鑑別が病理組織学的にも困難とされている<sup>2)</sup>。治療是集学的治療が主体であり, 予後不良である。今回, 我々は粘調度の高い多量の黄緑色腹水を有し, また腹水細胞診からは中皮腫に特徴的な細胞膜印子縁を有する核膜明瞭なN/C比の高い細胞を認め, 特殊染色ではヒアルロニダーゼ消化法で陽性, CEA:陰性, PAS:陰性であった。さらに各種画検査による鑑別診断を行った結果, 悪性腹膜中皮腫と診断した2症例の経験を報告する。

### 症例

症例1: 63歳, 男性

主訴: 腹部膨満および腹痛

既往歴: 塵肺(肺アスベストーシス), 建設業に30年間携わっていた。

現病歴: 1998年12月, 腹部膨満感および腹痛が出現し, 近医受診し多量の腹水貯留を指摘され精査目的に紹介入院した。

入院時現症: 胸部には異常所見はなく, 腹部は軽度

膨満していた。頸部リンパ節は触知せず, 結膜に黄染や貧血は認めなかった。

入院時検査所見: 異常なし。

胸部単純X線像: 両肺野全体に散布性の粒状陰影を認めた(Fig. 1)。

腹部CT像: 腹水の多量な貯留を認め, また壁側腹膜の結節性肥厚を認めた(Fig. 2)。

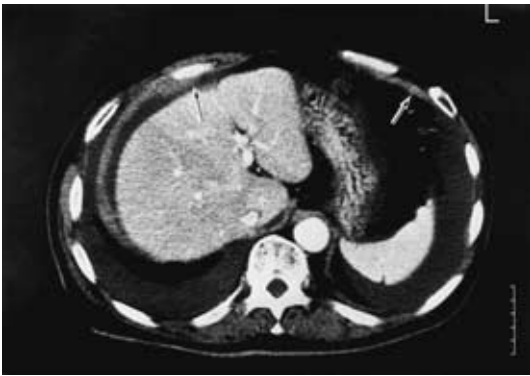
小腸造影X線検査: 回腸に約5cmの全周性の狭窄像を認めた(Fig. 3)。

腹腔穿刺: 採取腹水は淡い黄緑色で粘調度が高く, 細胞診にて中皮腫疑い(class IIIb)の診断を得た。

Fig. 1 The chest X-ray showed small rounded opacities of asbestosis (case 1)



Fig. 2 An enhanced CT showed a large volume of ascites and a marked thickening of nodes in the parietal peritoneum (case 1)



手術所見：多量の腹水貯留を認め、大網および腸間膜は全体的に硬化しており、部分的に癒痕様の線条を呈していた。狭窄部は回腸末端より口側約70cm部で約8cmに渡り硬化していた(Fig. 4A, B, C)。狭窄部を切除し、腹腔内を洗浄後それぞれ生食500mlに混和した cisplatin/100mg・etoposide/100mgを腹腔内全体に散布し閉腹した。

症例2：56歳，男性

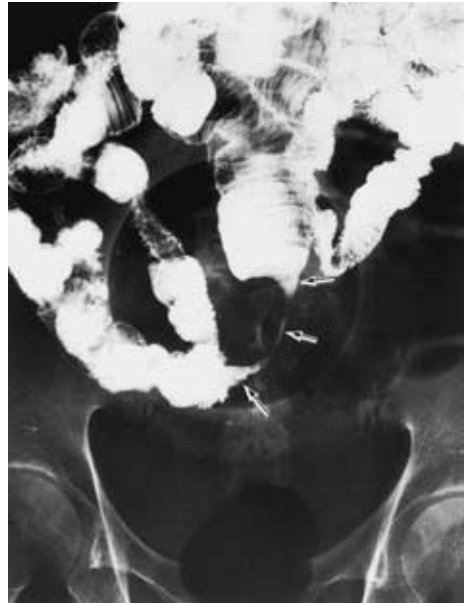
1998年10月，腹部膨満および下腹部痛を主訴として近医受診，多量な貯留腹水の精査目的に紹介入院となった。既往歴として特記すべきことはないが，アスベスト取扱い業に数か月間携わっていた。血液検査は異常なく，現症でも腹部膨満以外異常を認めなかった。

腹腔穿刺：採取腹水は淡黄色で粘稠度は非常に高く，腹水採取には陰圧吸引が必要であった。細胞診では中皮腫が強く疑われた(class IIIb)。

手術所見：多量の淡黄色，高粘稠度の腹水を伴う，腸間膜，大網，腹壁に粟粒大のコロイド包状の腫瘍を広範かつびまん性に認めた。生食20,000mlにて腹腔内を洗浄し，腹水を除去した後 cisplatin/150mg・etoposide/150mgを症例1と同様に散布し閉腹した。

病理組織所見：症例1の切除腸管壁は全周性に肥厚しており，組織所見では線維性の間質増生を伴い，大小の腺腔を形成する異型細胞が漿膜下層から粘膜下層まで，びまん性に浸潤している像を認めた。また2例ともに大網および腸間膜に腺腔形成する異型細胞の増殖像を認め，特殊染色ではヒアルロニダーゼ消化法で陽性で，CEA：陰性であり，上皮型の悪性中皮腫の所見であった(Fig. 5A, B, C)。

Fig. 3 A small intestine series revealed that the lesion was in the ileum (which was 5 cm in diameter) and allowed only partial circulation due to stenosis. Mucosal irrgulation was not seen in the stenotic lesion (case 1)



術後経過および予後：2例ともに術後3週後に再度，ドレーンより抗腫瘍剤の腹腔内投与を行ったが，症例2は白血球減少(1,500/mm<sup>3</sup>)を認めため，dose downし症例1と同様，cisplatin/100mg・etoposide/100mgとした2例ともに腹水に対し効果を認め，現在術後4か月を経過した時点でも腹水貯留は認めていない(Fig. 6A, B)。

### 考 察

腹膜中皮腫はやや男性に多く，年齢は40～50歳台に多く<sup>1)2)</sup>，アスベスト暴露との関連が報告されている<sup>1)2)</sup>。臨床症状は多量の腹水貯留による腹部膨満および腹痛が大半を占める<sup>1)2)</sup>。診断には腹水細胞診は欠かせないが正診率が低率なため確定診断は困難であるとされ<sup>1)2)</sup>，一方画像検査が有用であり腹水貯留の他，壁側腹膜，腸間膜，腸管壁，大網などの結節状の肥厚が見られ，時には充実性腫瘍像や周囲臓器への直接浸潤像が見られる<sup>3)</sup>。臨床的分類は限局型とびまん型に分類され，びまん型が大部分を占め，悪性例が多い<sup>4)</sup>。組織学的には上皮型，混合型，線維型に分類され，腹膜中皮腫は上皮型が多い<sup>4)</sup>。今回経験した2例は，ともに

Fig. 4 Operative findings (case 1)

A : The Omentum was entirely stiff as seen in carcinomatosis. B : The mesentery was entirely stiff and partially streaky, also. C : The stenotic lesion in the ileum was 8 cm in length macroscopically.

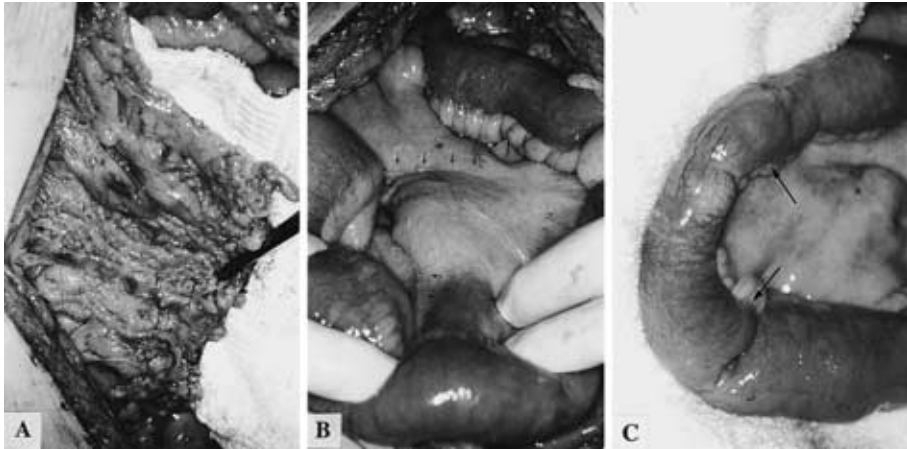
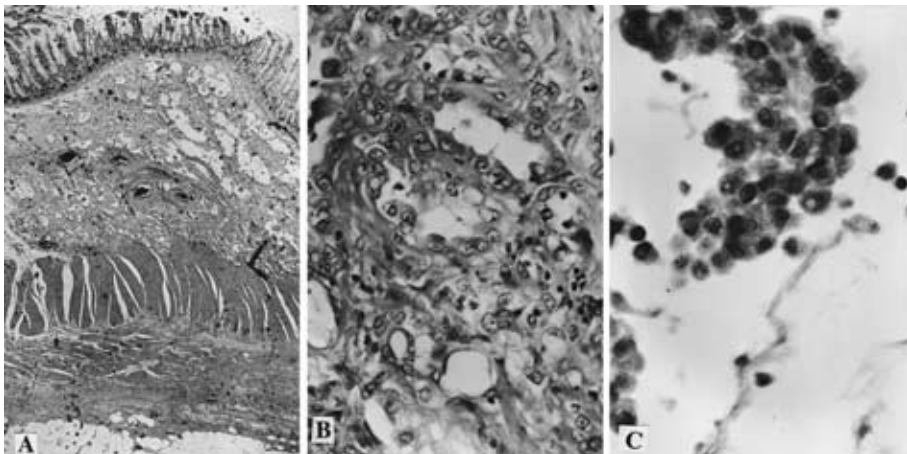


Fig. 5 Microscopic findings from the wall of the ileum (case 1) and omentum (case 2) (H &amp; E)

A : A tumor (an invasion of malignant cells) was seen from the subserosa to the submucosa in the ileum (case 1). B : Malignant mesothelial cells with tubulo-papillary pattern reveal infiltrative growth (case 1). C : An epithelial-type growth with tubulo-papillary pattern was seen in the omentum (case 2).



明らかなアスベスト暴露歴があり、症例2は5回に渡る腹水の細胞診で中皮腫が強く疑われたが、腹水が貯留する疾患、特に癌の腹膜転移との鑑別診断が重要であり、腹腔内臓器の精査により除外診断が必要と思われる。以前より腹腔鏡の有用性は言われているが<sup>65)</sup>、最近の腹腔鏡の発達により生検診断が容易であり、診断

率の向上が期待される。確定診断はHE染色だけでは困難であり、粘液組織化学的検査法・特殊染色法・電子顕微鏡所見を組み合わせで行っているのが現状である<sup>67)</sup>。臨床的分類では2例ともにびまん型であり、組織型もともに上皮型であった。

症例1は細胞診では確診が得られず、消化管精査の

Fig. 6 Enhanced CT image of the abdomen ( case 2 )  
 A : A large volume of ascites was seen( preoperative ).  
 B : The ascites has disappeared ( 4 months after operation )



結果、回腸の狭窄が判明したものであったが、この狭窄部の漿膜面は肉眼的に正常であるが、腫瘍細胞は腸管壁を全周性に浸潤していた。現在の所、この様な報告例はない。本症例の狭窄部の漿膜は組織的にもほとんど正常であり、一部に腫瘍が接している部分が認められ、ここから発生した腫瘍が筋繊維に沿って上方へ浸潤したものと考えられた。

治療は限局型のものであれば良悪性を問わず手術治療が第1選択であるが、びまん型は悪性の場合が多く開腹出来ない症例が半数を占め、開腹しても姑息的手術に終わることが多い<sup>12)</sup>。進行・再発症例に対しては一般に放射線治療、化学療法、温熱療法などが行われるが、それぞれ単独効果は乏しく、これらの組み合わせによる集学的治療が主体である。我々の経験例の症例1は小腸の狭窄を認め、また術前に確定診断には至っておらず開腹術を行った。しかし、腫瘍はびまん性に腹腔内全体に及んでおり狭窄部の切除術を行い、抗腫瘍剤を腹腔内全体に散布し、排液および薬剤注入目的にドレーンを2本挿入し手術を終了した。症例2

はほぼ確定診断が得られており、温熱療法で効果なく、また腹腔内穿刺(24Fr)による腹水のドレナージは粘調度が高いために容易ではなく、抗腫瘍剤を投与しても腹腔内全体に拡散させることは困難と判断し、開腹にて腹水を清拭した後、抗腫瘍剤の散布を行った。現在、悪性中皮腫に対する有効な治療法は確立されておらず、化学療法は一般に多剤併用療法が主流であり、近年では cisplatin との多剤併用が有効であるとの報告が多く、paclitaxel・cisplatin により66.7%の奏効率を得たとの報告<sup>8)</sup>や mitomycin・cisplatin・doxorubicin の三者併用が有効との報告<sup>9)</sup>がある。本2症例も cisplatin を使用し効果が得られたが、予後は不良とされており、欧米では15年の生存率が報告されているが<sup>10)</sup>、平均生存期間は12.5か月との報告がある<sup>8)</sup>。本邦では長期生存例の報告はなく、約60%が1年以内に死亡している<sup>12)</sup>。本症例2例は cisplatin・etoposide の腹腔内投与により腹水は消失し、ともに外来 follow up 中であるが、中皮腫に対する治療として、以前に我々は胸膜中皮腫に対する養子免疫療法の経験例を持つが、十分な投与ができずに症例を失ってしまい効果判定は出来なかった。また免疫療法と抗腫瘍剤の併用療法として interferon と carboplatin の報告があるが、満足のいく効果は得られておらず<sup>11)</sup>、今後、予後向上のためにさらなる集学的治療が必要である。また最近では、遺伝子解析が進み1p, 3p, 9p, 22q の欠失<sup>12)</sup>、14p や22q12にある抑制遺伝子の一つである NF2などの異常が中皮腫に特徴的であることが指摘され<sup>13)14)</sup>、今後これらの遺伝子導入の応用による遺伝子治療の可能性があり、米国ではすでに herpes simplex に thymidine kinase 遺伝子の結合体を投与し、その後抗 virus 剤を投与し死滅させる方法を基盤とした遺伝子治療<sup>15)16)</sup>が行われており、その結果が期待される。

#### 文 献

- 1) 仲 紘嗣, 仲 綾子: 日本における腹膜中皮腫の臨床報告100例に関する臨床病理学的検討. 癌の臨 30: 1 10, 1984
- 2) 北原健志, 尾上謙三, 高田美奈子ほか: 悪性腹膜中皮腫の1例と本邦報告例の検討. 日臨外医会誌 54: 1659 1663, 1993
- 3) 新見晶子, 上野恵子, 磯部義憲ほか: 悪性中皮腫の画像診断; CT 所見を中心に. 臨放線 32: 935 939, 1987
- 4) 佐々木正道: 石綿汚染と疾患; 悪性中皮腫の病理. 病理と臨 7: 709 719, 1989
- 5) Roberts GH and Campbell GM: Exfoliative cytology of diffuse mesothelioma. J Clin Pathol 25:

- 577 582, 1972
- 6) 小武家俊博, 米原修治, 井内康輝ほか: 悪性中皮腫, とくに肉腫型の診断ならびに上皮型中皮腫と腺癌の鑑別. 病理と臨 5 : 1290 1299, 1987
- 7) Duan HJ, Itoh N, Yamagami O et al : Diffuse malignant peritoneal mesothelioma in a young woman with a high serum level of CA125. Acta Pathol Jpn 41 : 158 163, 1991
- 8) Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE et al : Clinical picture, response to therapy, and survival of women with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. J Surg Oncol 70 : 6 12, 1999
- 9) Pennucci MC, Ardizzoni A, Pronzato P et al : Combined cisplatin, doxorubicin, and mitomycin for the treatment of advanced pleural mesothelioma. Cancer 79 : 1897 1902, 1997
- 10) Asensio JA, Goldblatt P and Thomford NR : Primary malignant peritoneal mesothelioma. Arch Surg 125 : 1477 1481, 1990
- 11) O'Reilly EM, Ilson DH, Saltz LB et al : A phase II trial of interferon alpha 2a and carboplatin in patients with advanced malignant mesothelioma. Cancer Invest 17 : 195 200, 1999
- 12) Cheng JQ, Jhanwar SC, Lu YY et al : Homozygous deletions within 9p21-22 identify a small critical region of chromosomal loss in human malignant mesotheliomas. Cancer Res 53 : 4761 4763, 1993
- 13) Teixeira MR, Giercksky KE, Ikonou IM et al : Translocation (3;3)(p14;q29) as the primary chromosome abnormality in a peritoneal mesothelioma. Cancer Genet Cytogenet 103 : 73 75, 1998
- 14) Cheng JQ, Lee WC, Klein MA et al : Frequent mutations of NF2 and allelic loss from chromosome band 22q12 in malignant mesothelioma : evidence for a two-hit mechanism of NF2 inactivation. Gene Chromosomes Cancer 24 : 238 242, 1999
- 15) Hwang HC, Smythe WR, Elshami AA et al : Gene therapy using adenovirus carrying the herpes simplex-thymidine kinase gene to treat in vivo models of human malignant mesothelioma and lung cancer. Am J Respir Cell Mol Biol 13 : 7 16, 1995
- 16) Serman DH, Kaiser LR, Albelda SM : Gene therapy for malignant pleural mesothelioma. Hematol Oncol Clin North Am 12 : 553 569, 1998

#### Malignant Peritoneal Mesothelioma : Report of 2 Cases

Yuichi Kasakura, Masashi Fujii, Fumiro Mochizuki, Takerou Mazaki,  
Shigetomi Iwai and Tsutomu Yamada\*

3rd Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

\*Department of pathology, Nihon University School of Medicine

We experienced two patients with malignant peritoneal mesothelioma. Both patients had a history of exposure to asbestos ; one had been given a diagnosis of asbestosis. Both patients showed ascites retention ; they complained of abdominal flatulence and abdominalgia, and the ascitic fluids appeared bright yellow and viscous in nature. Cytological examination, suggested mesothelioma. The preoperative diagnosis was considered difficult because of the importance of differentiating from the diseases which cause ascites, particularly cancerous peritonitis. Accordingly, exclusion diagnosis by dissection of the celiac viscera was necessary. In both cases, mesothelioma was classified as diffuse clinically and as epithelial histologically, and special stainings exhibited positive for malignant peritoneal mesothelioma by hyaluronidase digestion method. One patient had constriction in the ileum. Another showed no response to chemotherapy ; therefore celiotomy was performed to administer the antitumor drugs, but the treatment was palliative. The antitumor drugs cisplatin and etoposide were used and they were effective in reducing the volume of ascites. However, at present, no effective therapy is available to treat mesothelioma. As its prognosis is significantly poor, a new multidisciplinary therapy were including gene therapy and immunotherapy should be searched for.

Key word : malignant peritoneal mesothelioma

[ Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 70 74, 2000 ]

Reprint requests : Yuichi Kasakura 3rd Department of Surgery, Nihon University School of Medicine  
30 1 Oyaguchi-kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo, 173 JAPAN