日消外会誌　43（11）：1098～1105，2010年

原　著

悪性腹膜中皮腫の検討

岡山労災病院アスベスト疾患ブロックセンター，同　外科*

西　英行　鷲尾　一浩　河合　央*
大村　泰之*　間野　正之*

はじめに：悪性腹膜中皮腫はまれな疾患であるが，遭遇する頻度は増加している．症例数が少なく，その経過，診断，治療方針に関して明らかにされていない．今回，我々は12例を経験したので，その臨床病理，石綿ばく露の関与について検討した．**方法**：1993年1月～2009年3月までに岡山労災病院アスベスト疾患ブロックセンターで診断・加療した悪性腹膜中皮腫12例を対象とした．**結果**：男性10例，女性2例で，平均年齢は66歳であった．石綿ばく露歴を11例（91.7％）に認め，職種別では造船業，石綿製造業の占める割合が高く，石綿肺や胸膜プラークの合併より石綿ばく露の関与が示唆された．確定診断は，10例（83.3％）が開腹または腹腔鏡による生検で得られた．組織型は上皮型11例（91.7％），二相型1例（8.3％）であった．主な治療は，化学療法が10例（83.4％），手術療法は1例（8.3％）に行われた．予後は，生存期間中央値は12.0か月で，2年生存率は19.3％であった．**考察**：発生にはアスベストばく露が強く関与すると考えられた．解剖学的に根治手術は困難であり，局所制御や転移を防ぐために，各種治療法の組み合わせによる，治療法の確立を急ぐ必要がある．

はじめに

腹膜中皮腫は腹膜中皮細胞に発生する悪性腫瘍であり，低悪性度から高悪性度までの広範囲の臨床病態を含めた原発性腹膜腫瘍である．また，アスベストばく露との関連からも注目されている予後不良な疾患である[1]．しかし，我が国においては症例が少なく[2]，その研究報告も少ない．今回，我々は当院における腹膜中皮腫症例を検討したので報告する．

対象と方法

1993年1月～2009年3月までの期間に，当院において病理組織学的に悪性中皮腫と診断された112例を経験した．発生部位としては，胸膜96例，腹膜12例，心膜3例，精巣1例であった．今回，我々は悪性腹膜中皮腫症例12例を対象とし，臨床病理学的および石綿ばく露に関して検討した．胸膜病変が主で腹膜病変を伴うものは胸膜中皮腫とした．腹水のヒアルロン酸の値については，胸水の値に準じて検討した[3]．職業性石綿ばく露に関しては，石綿初回ばく露年齢，ばく露期間，中皮腫発症までの潜伏期間，胸部画像上における石綿肺，胸膜プラーク，胸水の有無，円形無気肺，びまん性胸膜肥厚について検討した．さらに手術あるいは剖検が可能であり肺組織が得られた症例については神山変法[3]を用いて，肺内石綿小体数を算定し，乾燥肺重量1gあたりの数値で表現した．組織分類は，肺癌取扱い規約（第6版）の組織分類に従った[4]．

生存率は診断時を起点として2009年3月現在での転帰を調査し，Kaplan-Meier法を用いて算出した．

結　果

悪性腹膜中皮腫12例の性別内訳は，男性10例，女性2例で，平均年齢は66歳（53～80歳）であった．胸膜および胸腔に腫瘍性の病変を併存するものはなかった．職歴および生活歴から石綿ばく露が推定された例は11例（91.7％）であった．診断

＜2010年4月28日受理＞別刷請求先：西　英行
〒702-8055　岡山市南区築港緑町1―10―25　岡山労災病院

Table 1 Patients Characteristics

	N = 12
Gender	
Male	10 (83.3%)
Female	2 (16.7%)
Age (years)	
Range	53–80
Mean ± standard deviation	66 ± 10
Asbestos exposure	11 (91.7%)
Occupation	N = 11
Shipyard worker	5 (45.4%)
Asbestos products manufacturer	4 (36.4%)
Construction worker	1 (9.1%)
Warehouse worker	1 (9.1%)
Hyaluronic acid (> 100ug/ml)	4/7
Abdominal pain	5 (41.7%)
Performance status	
1–0	11 (91.7%)
2–	1 (8.3%)
Duration to diagnosis (months)	
Range	1–7
Median	2.0
Mean ± standard deviation	2 ± 2
Methods to diagnosis	
Thoracoscopic or Laparoscopic Biopsy	3 (25.0%)
Open biopsy	7 (58.3%)
Cytologic study	2 (16.7%)
Histologic type	
Epithelioid	11 (91.7%)
Sarcomatoid	0
Biphasic	1 (8.3%)
Treatment	
Chemotherapy	10 (83.4%)
Operation + Chemotherapy	1 (8.3%)
Best supportive care	1 (8.3%)

時に腹水を認めた例は7例(58.3%)で，腹水中ヒアルロン酸値は6例で測定され，12～1,300μg/mlで100μg/ml以上の高値[5]を示したものが4例であった．全例症状発見で，腹部膨満感が6例(50.0%)，腹部痛が5例（41.7%），全身倦怠感が1例(8.3%)であった．最初の医療機関受診日から確定診断が得られるまでの期間は1～7か月，中央値2か月，平均2か月であった(**Table 1～3**)．腹部CTにおいて(**Table 2，4**)，腹水を認めるもの7例，多発結節を認めるもの10例（**Fig. 1**），腹膜に高度の肥厚を認めるもの5例(**Fig. 2**)，腸管壁に肥厚を認めるもの6例(**Fig. 3**)，腸間膜に肥厚を認めるもの2例であった(**Fig. 3**)．診断方法では，開腹または腹腔鏡による組織診での病理組織学的診断が10例（83.3%）であった（**Table 1，2，Fig. 4**）．病理組織型は上皮型11例(91.7%)，二相型1例（8.3%）であった．鑑別診断のための免疫組織化学的染色検査としては，**Table 5**に示すように，多様なマーカーが組み合わされ，特に中皮腫関連マーカーのCalretininおよび中皮腫に対する陰性マーカーのCEAは全例に行われていた．主な治療は，化学療法単独が10例（83.4%）と多く，手術療法＋化学療法が1例（8.3%），対症療法が1例（8.3%）であった（**Table 1，3**）．化学療法の内容では，first-lineとしてpemetrexed(MTA)＋cisplatin（CDDP）が4例，carboplatin（CBDCA）＋MTAが2例，CDDP＋gemcitabine（GEM）が2例，GEM＋vinorelbine（VNR）が2例であった．手術療法の術式は，腫瘍および腸管切除が行われた（**Table 3**）．

職業性石綿ばく露については，初回石綿ばく露年齢は16～39歳，中央値22歳，平均26±8歳で，石綿ばく露期間は1～40年，中央値5年，平均11±12年，初回ばく露からの潜伏期間は12～65年，中央値44年，平均42±13年であった(**Table 6**)．職種別では造船業，特に保温に関する職務および石綿製造業が多く，高濃度ばく露がうかがわれた(**Table 1**)．胸部画像上，じん肺第1型以上を示す石綿肺の合併が3例，胸膜プラークの合併が8例，石綿小体数は1例において898,145本/乾燥肺1gより石綿ばく露の関与が示唆された．(**Table 6**)．

予後についてみると，生存期間中央値は12.0か月で，5年生存はなく，2年生存率は19.3%であった（**Fig. 5**）．

考　察

悪性中皮腫は体腔内面を広く覆う中皮細胞に発生する悪性腫瘍で，胸膜，腹膜，心膜，および極めてまれに腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜に発生する．胸膜と腹膜に発生するものが多く，全体の80%が胸膜，10～20%が腹膜とされてい

Table 2　Patients Characteristics of peritoneal mesothelioma

No of patients	Gender	Age	Chief complaint	Hyaluronic acid in Ascites (μg/ml)	CT finding	Diagnosis methods Site
1	Male	75	Abdominal distension Appetite loss	109	Ascites, Multiple tumor Thickness of omentum	Biopsy Omentum
2	Male	80	Abdominal distension Appetite loss	940	Ascites, Multiple tumor Omental cake	Cytology Ascites
3	Male	53	Abdominal distension Anal pain	1,300	Ascites Multiple tumor	Cytology Ascites
4	Male	59	Abdominal tumor Abdominal pain		Ascites Tumor of abdominal wall	Biopsy Peritoneum
5	Male	67	Abdominal distension Appetite loss	20.8	Ascites Omental cake	Biopsy Peritoneum
6	Male	68	Upper abdominal pain	12	Ascites, Multiple tumor Omental cake	Biopsy Omentum
7	Male	58	Abdominal distension Appetite loss	140	Ascites, Multiple tumor Omental cake	Biopsy Peritoneum
8	Female	76	General fatigue		Multiple tumor Thickness of peritoneum	Biopsy Omentum
9	Male	62	Lower abdominal pain		Multiple tumor	Biopsy Mesentrium tumor
10	Female	80	Abdominal distension Appetite loss		Multiple tumor	Biopsy Mesentrium tumor
11	Male	54	Abdominal pain		Multiple tumor Thickness of peritoneum	Biopsy Peritoneum
12	Male	57	Abdominal pain		Multiple tumor Ileus	Biopsy Mesentrium tumor

Table 3　Patients Characteristics of peritoneal mesothelioma

No of patients	Histologic type	Treatment	Contents	Prognosis
1	Epithelioid	Chemotherapy	CBDCA + MTA 9 courses → MTA 5 courses	12 months Alive
2	Epithelioid	Chemotherapy	GEM + VNR 1 course	1 month Death
3	Epithelioid	Chemotherapy	CDDP + GEM 9 courses → VNR 2courses	15 months Death
4	Epithelioid	Chemotherapy	CBDCA + MTA 2 courses → GEM + VNR 2 courses	10 months Death
5	Epithelioid	Chemotherapy	CDDP + GEM 5 courses → MTA 2 courses	6 months Death
6	Epithelioid	Chemotherapy	CDDP + MTA 4 courses → CBDCA + MTA 2 courses	24 months Alive
7	Epithelioid	Chemotherapy	CDDP + MTA 4 courses → TXT 1 course	4 months Death
8	Epithelioid	Chemotherapy	GEM + VNR 2 courses → CDDP (intra abdominal)	12 months Death
9	Epithelioid	Chemotherapy	CDDP + MTA 10 courses → MTA 2 courses	11 months Alive
10	Epithelioid	Chemotherapy	CDDP + MTA 4 courses	4 months Alive
11	Epithelioid	Best support care		6 months Death
12	Biphasic	Operation Chemotherapy	cytoreduction → CDDP + GEM 2 courses	4 months Alive

CDDP：cisplatin, CBDCA：carboplatin, MTA：pemetrexed, GEM：gemcitabine, VNR：vinorelbine, TXT：docetaxel

Table 4 CT findings of Peritoneal Mesothelioma

No of patients	Much of ascites	Multiple modular	Nodular size (≦1cm)	Omentum Cake	Thickness of peritoneum	Thickness of intestinal canal	Thickness of mesentrium	Pleural plaque
1	++	+	+	+		+		+
2	+	+		+	+	+	+	+
3	++	+				+		
4								
5	++	+	+	+	+	+	+	+
6	++		+	+				+
7	++	+		+	+	+		+
8	+	+			+	+		
9		+						+
10		+						+
11		+			+			+
12		+						

+ : positive finding. ++ : massive positive findings

Fig. 1 CT of peritoneal mesothelioma. Discrete masses are present at multiple sites around the abdomen. The tumor masses associated with the greater omentum in d.

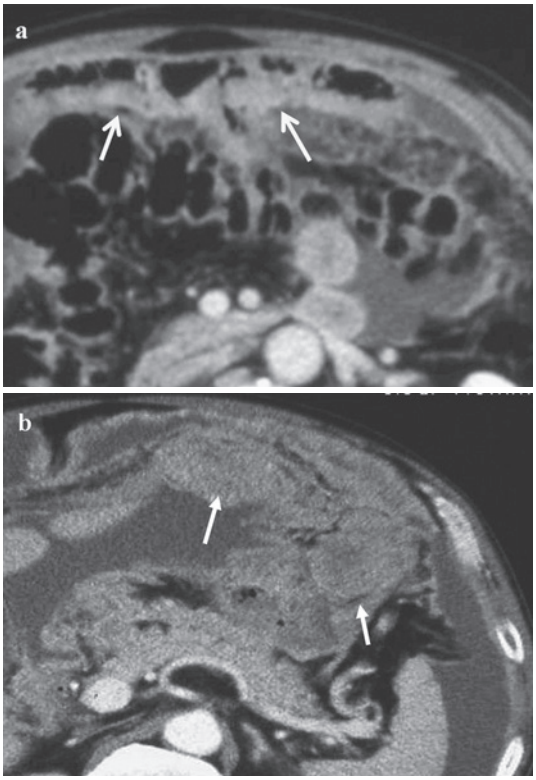


Fig. 2 CT of peritoneal mesothelioma. The thickening of visceral peritoneum is showed in a. A large volume of solid tumor is layered out on the abdominal wall in b.

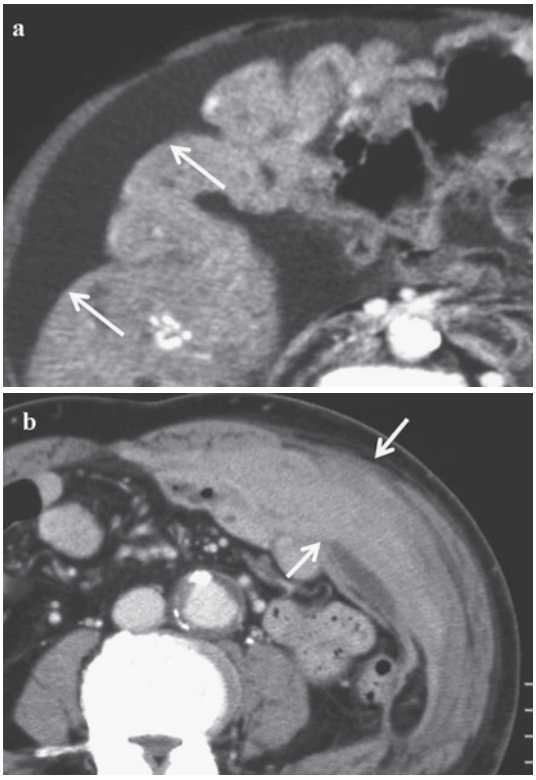


Fig. 3　CT of peritoneal mesothelioma. The thickening of intestinal canal (a) and mesentery (b) are showed.

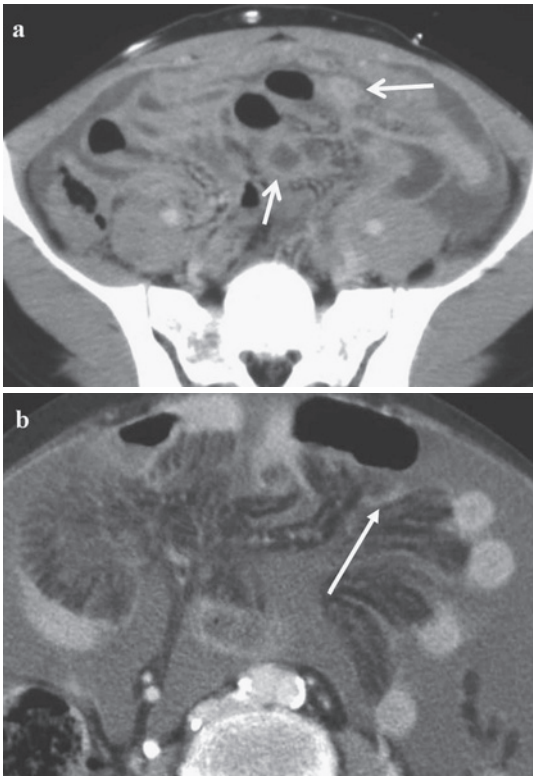


Fig. 4　Laparoscopic findings of peritoneal mesothelioma. The thickening of greater omentum (a) and tumor of parietal peritoneum (b) are showed.

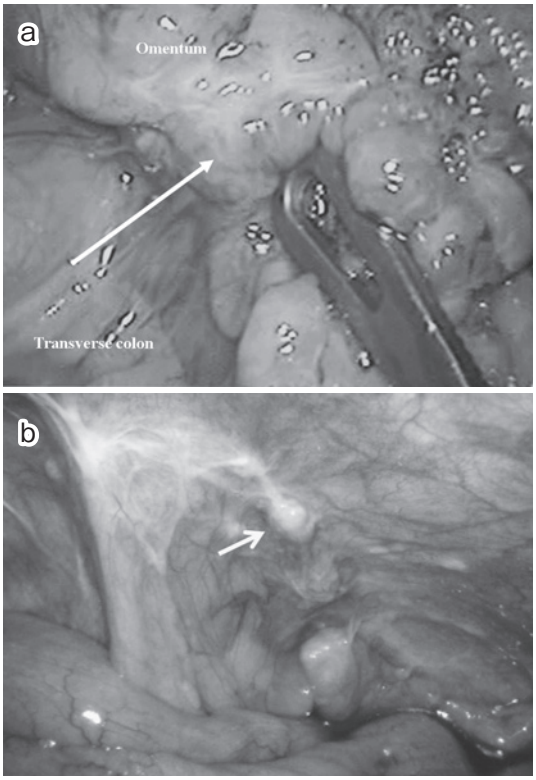


Table 5　Immunostains of Peritoneal Mesothelioma

No of patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Calretinin	+	+	+	+	−	+	+	+	+	+	+	+
AE1/AE3		+	+		+	+		+	+		+	+
CAM5.2	+	+				+				+	+	+
CK5/6	+								+	+		
Vimentin		+				+		−				
Thrombomodulin					+	+	+				+	+
D2-40					+							
EMA	+									+		
p53	+					+			+	+	+	+
CEA	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
TTF-1	−						−	−	−	−	−	−

+：positive stain　−：negative stain

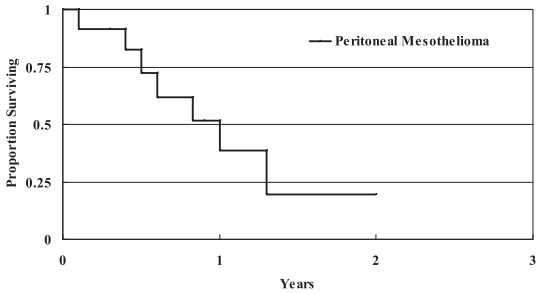
る[6]．男女比に関しては，米国の The Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）の database によると，腹膜中皮腫の 45% が女性であり，我が国でも 2003～2005 年の 3 年間の人口動態統計で把握された中皮腫死亡例の検討では 26% が女性であり，胸膜中皮腫の 17% と比較して女性の

Table 6 Patients Characteristics on asbestos exposure

	Peritoneal (N = 11)
The age of first asbestos exposure (years)	
Range	16–39
Median	22
Mean ± standard deviation	26 ± 8
The period of asbestos exposure (years)	
Range	1–40
Median	5
Mean ± standard deviation	11 ± 12
Latent period (years)	
Range	12–65
Median	44
Mean ± standard deviation	42 ± 13
Asbestos-related complication	
Asbestosis	3 (27.3%)
Pleural plaque	8 (66.7%)
Pleural effusion	4 (33.3%)
Round atelectasis	0
Diffuse pleural thickenings	0
The counts of asbestos bodies *	
～ 999/1g	0
1,000 ～ 4,999/1g	0
5,000 ～ /1g	1

* Asbestos bodies were counted for cases performed operation and autopsy

Fig. 5 Kaplan-Meier survival curves of all patients with pleural and peritoneal mesothelioma.



比率が高かった[7)8)]．当院の検討でも，胸膜中皮腫が8.6%で腹膜中皮腫が16.7%であり女性の比率が高かった[9)]．

画像診断において，CTは重要な位置を占める．加藤ら[10)]の我が国における2003～2005年の3年間の人口動態統計で把握された中皮腫死亡例の検討で，病理組織学的に再検討し，中皮腫と非中皮腫に分け，CTが得られた43例について，中皮腫群では，非中皮腫群と比較して，1)胸膜プラークの合併頻度が高く，2)大網病変の頻度が高く，3)1cm未満の結節病変が特徴であり，また非中皮腫群においては，直腸膀胱病変の頻度が高く，5cm以上の結節性病変を多く認めたと報告している．

腹膜中皮腫には低悪性度から高悪性度のものまで広範囲の病理組織像がある．低悪性度の中に高分化型乳頭状中皮腫や多嚢性中皮腫などがある．高悪性度の腹膜中皮腫は，胸膜中皮腫と同様に上皮型，肉腫型，二相型の組織亜型がある．オーストラリアの中皮腫登録では肉腫型はなく二相型も胸膜が31%に対して，腹膜は14%と少なく[11)]，Yanら[12)]の62例の報告でも，肉腫型はなく，上皮型が92%，二相型が8%と報告されている．我が国の2003～2005年の3年間の報告でも，上皮型が71%，肉腫型が14%，二相型が12%であり[7)]，肉腫型は少なかった．また，上皮型と肉腫型は他の腫瘍との鑑別が必要となり，免疫組織化学的に鑑別を進めるが，特に腺癌との鑑別が重要である．我が国の2003～2005年の3年間の腹膜中皮腫死亡例の組織型の再検討では，特に女性において卵巣あるいは腹膜原発の腺癌，特に漿液性腺癌との鑑別が問題となる例が比較的多く認められ，非中皮腫であった多くはパパニコロ染色のみによる細胞診，HE染色組織標本のみによる症例で，十分な免疫組織化学的検討がなされてないものであったと報告している[7)]．

アスベストばく露との関連は，胸膜中皮腫では主要な原因とされているが，悪性腹膜中皮腫では，アスベストばく露歴を有する比率は胸膜中皮腫のそれよりも少ないが，高濃度ばく露での発生が多いとされている[6)]．今回の検討でも，約90%にアスベストばく露歴を認め，職種，石綿肺や胸膜プラークの合併よりアスベストばく露との関連が強くうかがわれた．

治療に関しては，標準的な治療法が確立されていないのが現状である．腹膜中皮腫では，腫瘍を含めて全切除を行うことが解剖学的に不可能であるため，全身化学療法や腹腔内化学療法が中心に

行われている．患者数が少ないために，臨床試験は限られているが，全身化学療法としてCPT-11＋CDDP[13]やpemetrexed＋CDDP[14]の奏効率は25％程度と報告されている．腹腔に腫瘍が比較的長く留まり，広範囲の浸潤・進展がみられる反面，遠隔転移が少ないことより局所コントロールが重要な意味を持ち，腹腔内化学療法，温熱化学療法さらに最大限のcytoreductionの手術後に腹腔内化学療法や全腹腔照射が行われている[6]．Yanら[15]は，cytoreduction＋腹腔内化学療法に関して，2006年までの7報告240例の検討を行い，生存期間中央値（MST）は34～92か月，3年生存率43～65％，5年生存率29～59％であり，生存期間の延長が期待できると報告している．最近の報告では，Eliasら[16]は，26例にcytoreductionにoxaliplatinによる温熱化学療法とCPT-11の全身化学療法を行い，1例の治療関連死（4％）と63％の5年生存率であったことを報告している．当院では，胸膜中皮腫に準じた全身化学療法を主に行っているが，MSTは12か月と予後不良であり，pemetrexedにて24か月の生存例が最長という現状である．また，我が国の2003～2005年の3年間の腹膜中皮腫死亡例の治療に関しては，96例中手術療法が12例，化学療法が52例と全身化学療法が主体であり，全体のMSTは4.7か月，3年生存率4.3％，5年生存率1.1％で，化学療法の有無では，MST 7.7か月と3.0か月で統計学的に有意差を認めた[7]．しかし，化学療法単独では，予後は不良と考えられ，治療法に関しては全体の症例数が少ないので，多施設共同による症例の集積と集学的治療の検討が急務であると考えられた．

なお，文献は医学中央雑誌にてキーワードを「悪性腹膜中皮腫」，「疫学」，「診断治療」として，PubMedにて「malignant peritoneal mesothelioma」，「diagnosis」，「treatment」として1999～2008年までの期間で検索し，さらに検索文献より引用文献を検索した．

文　献

1）中野孝司：悪性腹膜中皮腫の診断と治療．Surg Fronti **15**：54―59, 2008
2）森永謙二：悪性中皮腫の疫学．日胸臨　**63**：247―254, 2004
3）神山宣彦：第二節　石綿小体．改訂新版　職業性石綿ばく露と石綿関連疾患―基礎知識と労災補償―．三信図書，東京，1995，p79―101
4）日本肺癌学会：臨床・病理　肺癌取扱い規約．改訂第6版．金原出版，東京，2003
5）Pettersson T, Froseth B, Riska H et al：Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. Chest **94**：1037―1039, 1988
6）Sugarbaker PH, Acherman YI, Gonzalez-Moreno S et al：Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma：The Washington Cancer Institute experience. Semin Oncol **29**：51―61, 2002
7）Takeshima Y, Inai K, Amatya VJ et al：Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan：clinicopathological analysis of 382 cases. Lung cancer **66**：191―197, 2009
8）玄馬顕一，加藤勝也，青江啓介ほか：わが国における胸膜中皮腫診療の現状（平成15～17年の3年間に胸膜中皮腫で死亡した502例の臨床的検討）．肺癌　**48**：438, 2008
9）西　英行，鷲尾一浩，間野正之：胸膜中皮腫の臨床診断．日呼外会誌　**22**：18―23, 2008
10）加藤勝也，岸本卓巳，武島幸男ほか：腹膜中皮腫症例のCT所見の検討．岸本卓巳編．平成18～19年度厚生労働科学研究「中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究報告書」．2008，p37―42
11）Leigh J, Robinson BWS：The history of mesothelioma in Australia 1945-2001. Edited by Robinson BWS, Chahinian AP. Mesothelioma. First edition. Martin Dunitz, London, 2002, p55―86
12）Yan TD, Popa E, Brun EA et al：Sex difference in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. Br J Surg **93**：1536―1542, 2006
13）Le DT, Deavers M, Hunt K et al：Cisplatin and irinotecan（CPT-11）for peritoneal mesothelioma. Cancer Invest **21**：682―689, 2003
14）Jänne PA, Woznaik AJ, Belani CP et al：Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma：outcomes of an expanded access program. Clin Lung Cancer **7**：40―46, 2005
15）Yan TD, Welch L, Black D et al：A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. Ann Oncol **18**：827―834, 2006
16）Elias D, Bedard V, Bouzid T et al：Malignant peritoneal mesothelioma：treatment with maximal cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy. Gastroenterol Clin Biol **31**：784―788, 2007

Malignant Peritoneal Mesothelioma

Hideyuki Nishi, Kazuhiro Washio, Hiroshi Kawai*,
Yasushi Omura* and Masayuki Mano*
Main Center of Asbestos-related Disease for Diagnosis and Treatment and
Department of Surgery*, Okayama Rosai Hospital

Background/Aims：Rare malignant peritoneal mesothelioma appears to be increasing in incidence. Its unusual presentation however has left its natural history, diagnosis, and management obscure. We report 12 cases of malignant peritoneal mesothelioma, its clinicopathological features, and its relationship to asbestos exposure. **Patients and methods**：Subjects were 12 persons-10 men and 2 women averaging 66 years of age, 11 of whom（91.7%）had confirmed asbestos exposure-seen from January 1993 to March 2009 for malignant peritoneal mesothelioma. **Results**：Malignant peritoneal mesothelioma involves an occupational history, e.g. shipyard work or asbestos product manufactures of heavy asbestos exposure and complications of asbestosis and pleural plaque. Ten of our 12 subjects were definitively diagnosed by laparoscopy and open surgery. Histologically 11 had epithelial and 2 biphasic mesothelioma. Chemotherapy was conducted in 10（83.4%）, surgery in 1（8.3%）. Median survival was 12.0 months. Two-year survival was 19.3%. **Conclusion**：Malignant peritoneal mesothelioma is strongly related to asbestos exposure, and its diffuse nature makes a radical resection. Combined treatments may reduce local recurrence and systemic spread.

Key words：malignant peritoneal mesothelioma, diagnosis and treatment, asbestos exposure

〔Jpn J Gastroenterol Surg 43：1098—1105, 2010〕

Reprint requests：Hideyuki Nishi　Main Center of Asbestos-related Disease for Diagnosis and Treatment, Okayama Rosai Hospital
1-10-25 Chikkomidorimachi, Minami-ku, Okayama, 702-8055 JAPAN

Accepted：April 28, 2010

©2010 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　Journal Web Site：http://www.jsgs.or.jp/journal/