

審査腹腔鏡にて診断できた悪性腹膜中皮腫の1例

山田 靖¹⁾ 小原久典^{1)*} 杉山結理佳¹⁾
平林 暲¹⁾ 内山夏紀¹⁾ 品川真奈花¹⁾
竹内穂高¹⁾ 井田耕一¹⁾ 宮本 強¹⁾
小泉知展²⁾ 塩沢丹里¹⁾

1) 信州大学医学部産科婦人科学教室
2) 信州大学医学部附属病院信州がんセンター

Malignant Peritoneal Mesothelioma Diagnosed by a Laparoscopy : A Case Report

Yasushi YAMADA¹⁾, Hisanori KOBARA¹⁾, Yurika SUGIYAMA¹⁾
Ryo HIRABAYASHI¹⁾, Natsuki UCHIYAMA¹⁾, Manaka SHINAGAWA¹⁾
Hodaka TAKEUCHI¹⁾, Koichi IDA¹⁾, Tsutomu MIYAMOTO¹⁾
Tomonobu KOIZUMI²⁾ and Tanri SHIOZAWA¹⁾

1) *Department of Obstetrics and Gynecology, Shinshu University School of Medicine*
2) *Cancer Center of Shinshu University Hospital*

Malignant mesothelioma is rare, and its prognosis is markedly poor. It is often difficult to distinguish malignant mesothelioma from carcinomatous peritonitis of other solid tumors. We report a case of malignant peritoneal mesothelioma diagnosed by a laparoscopy with the consent of her and her family. A 68-year-old Japanese woman, who indicated ascites, multiple abdominal masses, and a high level of CA125, was referred to our hospital. The ascites cytology by conventional smear and cell block technique were all negative. We evaluated the abdominal wall adhesion around the umbilicus using abdominal ultrasonography and considered we could safely perform a laparoscopy. The laparoscopy revealed peritoneal thickening and multiple white nodules on the greater omentum, liver, diaphragm, and uterus. The biopsy was performed from the greater omentum and peritoneum. In histopathological examination, atypical eosinophilic cells were observed and calretinin and D2-40, both known as mesothelial markers, were positive. She was diagnosed with malignant peritoneal mesothelioma and treated with six cycles of carboplatin, pemetrexed, and bevacizumab therapy followed 30 cycles of pemetrexed and bevacizumab as maintenance therapy, of which therapeutic efficacy was the complete response. A laparoscopy is effective for the diagnosis of malignant peritoneal mesothelioma. *Shinshu Med J 71 : 109–114, 2023*

(Received for publication October 19, 2022 ; accepted in revised form January 10, 2023)

Key words : Malignant peritoneal mesothelioma, laparoscopy

悪性腹膜中皮腫, 審査腹腔鏡

I 緒 言

悪性腹膜中皮腫では、腹腔内に多発する腫瘍と腹水を生じるために固形癌の癌性腹膜炎との鑑別に難渋する場合があります¹⁾、腹水細胞診や腹水セルブロック法を

用いた免疫染色でも診断に至らない場合には生検による病理組織学的検査が必要となる。近年、進行卵巣癌などにおいて腹腔内観察や進行期決定のための審査腹腔鏡の有効性が報告されており²⁾、今回、我々は審査腹腔鏡にて診断できた悪性腹膜中皮腫の1例を経験したため報告する。

* Corresponding author : 小原久典 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部産科婦人科学教室
E-mail : hkobara@shinshu-u.ac.jp

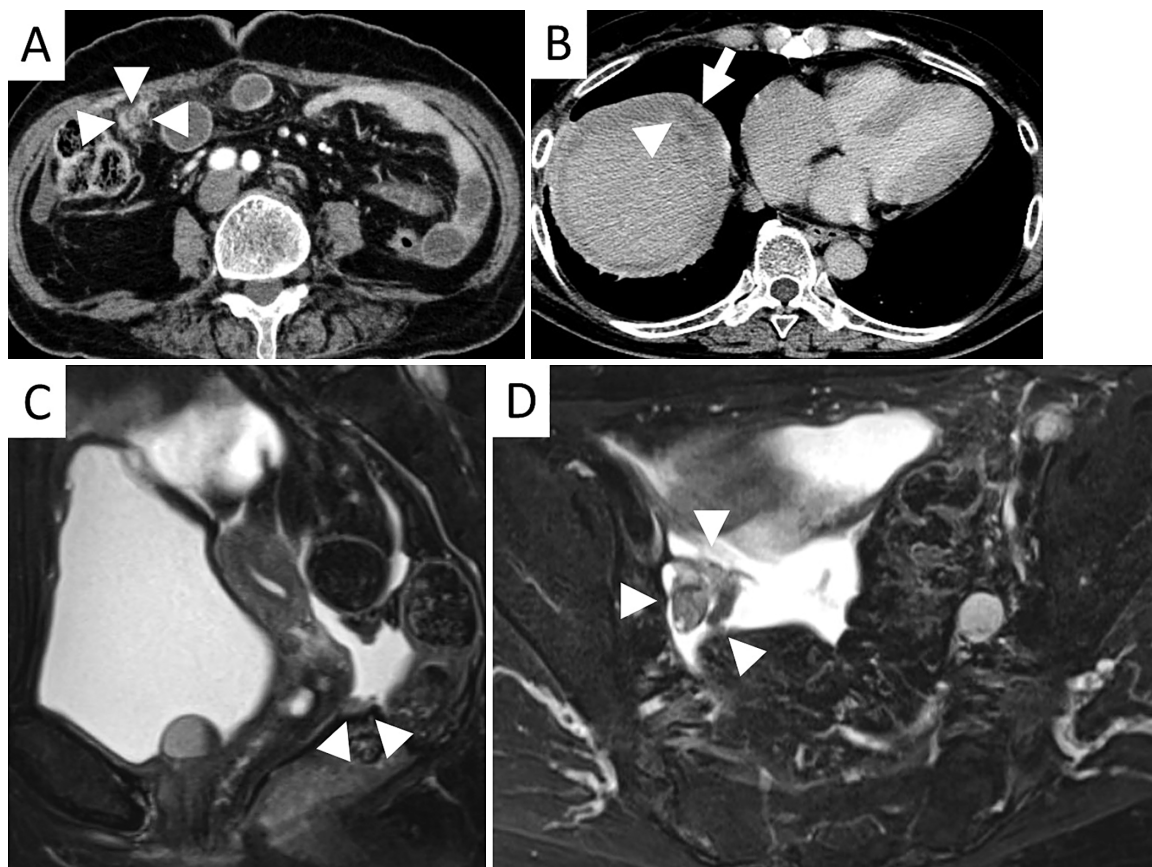


図1 術前の画像所見

- A, B: 腹部造影CT検査 C: 骨盤部MRI検査脂肪抑制 T2強調矢状断像 D: 骨盤部MRI検査脂肪抑制 T2強調水平断像
 A: 大網に腫瘍が認められる (矢頭)。
 B: 肝表面の腫瘍 (矢頭) があり, 横隔膜下腹膜は肥厚していた (矢印)。
 C: ダグラス窩に腹水貯留と結節が認められる (矢頭)。
 D: 右付属器に腫大はない (矢頭)。

II 症 例

症例は68歳の2妊2産の女性で身長は158 cm, 体重は49 kgであった。45歳で閉経し, 合併症として糖尿病と高血圧があり, 30歳代に左卵巢囊腫に対して左付属器摘出術, 50歳代に左鼠径ヘルニアに対して修復術が行われていた。体重減少を主訴に近医内科を受診し, 造影CT検査を施行したところ腹腔内に腹膜播種を疑う腫瘍が多数認められた。上部・下部消化管内視鏡検査では悪性腫瘍を疑う所見はなく, CA125が上昇していたことから婦人科領域の悪性腫瘍が疑われ, 当科を紹介され受診した。

初診時の診察では子宮腔部が2つ認められ, 双頸双角子宮と考えられた。経膈超音波検査で子宮に悪性腫瘍を疑う所見はなく右卵巢の腫大もなかったが, ダグラス窩に腹水が貯留し, 腹膜が肥厚していた。前医で撮影された造影CT検査では大網と肝表面に複数の腫

瘍があり, 横隔膜下腹膜が肥厚していた (図1 A, B)。また, 左腎臓は欠損し同定できなかった。骨盤部造影MRI検査では子宮は双頸双角子宮であったが, 悪性腫瘍を疑う所見はなかった。また右付属器にも異常はなかったが, ダグラス窩腹膜に結節があり, 少量の腹水が貯留していた (図1 C, D)。腫瘍マーカーはCA125: 936.8 U/mlと上昇していたが, CA19-9とCEAは基準範囲内で, 子宮頸部細胞診はNILMであった。また, 血液検査では白血球は5220/ μ lと正常値であったが, CRPは11.58 mg/dlと上昇していた。腹膜癌または結核性腹膜炎を疑い, ダグラス窩穿刺にて腹水を採取したところ, 腹水細胞診は疑陽性で中皮細胞に混じり円形の核を持つ細胞集塊が認められた。腹水セルブロック法では類円形の核と好酸性の細胞質を有する細胞が小集塊を形成し, calretininが陽性でPAX8が陰性のため中皮由来の細胞と考えられた。しかし, 悪性腹膜中皮腫で陽性となるGLUT1とIMP3

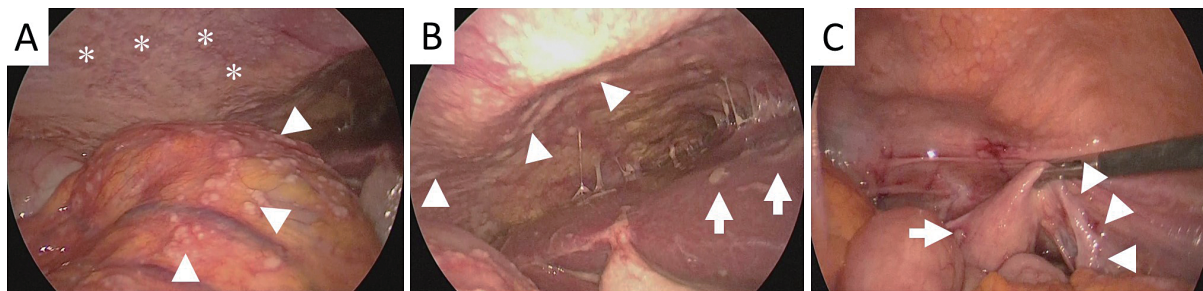


図2 手術所見

- A：大網の白色結節（矢頭）が認められ，壁側腹膜は肥厚していた（*）。
 B：横隔膜下腹膜（矢頭）と肝表面（矢印）に白色結節が認められた。
 C：右付属器に腫大はなく（矢頭），子宮漿膜に白色結節が認められた（矢印）。

が陰性であったため，炎症による反応性中皮細胞の可能性が否定できず確定診断には至らなかった。一方，腹水細菌培養と抗酸菌培養，クォンティフェロン検査は陰性で結核性腹膜炎は否定的であった。

本例の診断としては腹膜癌以外に悪性腹膜中皮腫の可能性があるため，手術による組織採取が必要と考え，外科的負荷の軽減のために卵巣癌で広く行われるようになっている審査腹腔鏡の施行を考慮した。この際の術中合併症としては消化管穿孔が懸念され，特に第一穿刺の際に注意を必要とする。このため安全な第一穿刺が可能かどうかを検討するために，腹式深呼吸をゆっくり繰り返しながら腹部超音波検査を行い腹壁と腸管との可動性を観察したところ，呼吸に合わせて腸管が腹壁に対して水平方向に移動し可動性が良好であったことから，臍周囲の癒着の可能性は低いと判断した。加えてCT検査で臍周囲に粗大な病変がないことより腹腔鏡下手術時の第一穿刺が安全に施行できると判断し，本人と家族からインフォームドコンセントを得たのちに審査腹腔鏡を行う方針とした。

ポート配置は臍上に5 mm，左下腹部に11 mm，右下腹部と下腹部正中に5 mmのダイヤモンド型の4ポートとした。まず，臍上にオプティカル法にて径5 mm エンドパス®XCEL ブレードレストロッカー OPTIVIEW®を設置し，カメラポートとしたが，第一穿刺で合併症は生じなかった。腹腔内を観察したところ臍周囲に癒着は認められず，肝表面や横隔膜下腹膜，大網，子宮漿膜に複数の白色の結節があり，壁側腹膜は白色調で全体的に肥厚していた。左付属器は摘出後で子宮と右卵巣と卵管に異常は認められなかった（図2）。大網と腹膜の腫瘤を生検し，組織回収用バックに収納して左下腹部の11 mmのポートから腹腔外へ搬出した。ポートサイト再発の予防のためできるだけ

腹水を除去して手術を終了した。手術時間は68分，出血量は2 gで術中合併症はなかった。大網と腹膜の腫瘤の病理組織学的検査では共に好酸性の胞体を持つ異型細胞が認められ，免疫組織化学染色で中皮マーカーの calretinin と D2-40が陽性で，CEA と Ber-EP4，ER，PAX8が陰性であったため悪性腹膜中皮腫と病理診断した（図3）。

術後の化学療法については，当院腫瘍内科に紹介し，近年悪性腹膜中皮腫において有効性が報告されているプラチナ製剤とペメトレキセド（PEM）と血管新生阻害薬であるベバシズマブ（BV）の併用療法を行う方針とした。本症例は片腎のためより腎毒性を軽減するためにプラチナ製剤はカルボプラチン（CBDCA）を選択し，CBDCA（AUC=5）・PEM（500 mg/m²）・BV（15 mg/kg）療法を6コース，その後PEM・BVによる維持療法を30コースを施行し，画像上の治療効果は完全奏功であった。治療中の副作用はGrade 2の血液毒性とGrade 1の悪心と倦怠感を生じたが，Grade 3以上の副作用は認められなかった。治療終了後14か月（審査腹腔鏡後45か月）の時点でCA125が上昇したために造影CT検査を施行したところ，複数の腹膜播種が認められ再発と診断し，CBDCA・PEM・BV療法を再開している。

III 考 察

本邦の悪性腹膜中皮腫の発生頻度は年間85人で全中皮腫の10%を占め³⁾，生存期間中央値は12か月，5年生存率は19.4%と極めて予後不良である⁴⁾。腹痛や腹水貯留による腹部膨満などの症状やCT検査にて腹部腫瘤や大網の肥厚が認められるが，これらは固形癌の癌性腹膜炎においても生じる症状や画像所見であるため，腹膜癌などとの鑑別が重要である。腹水細胞診が

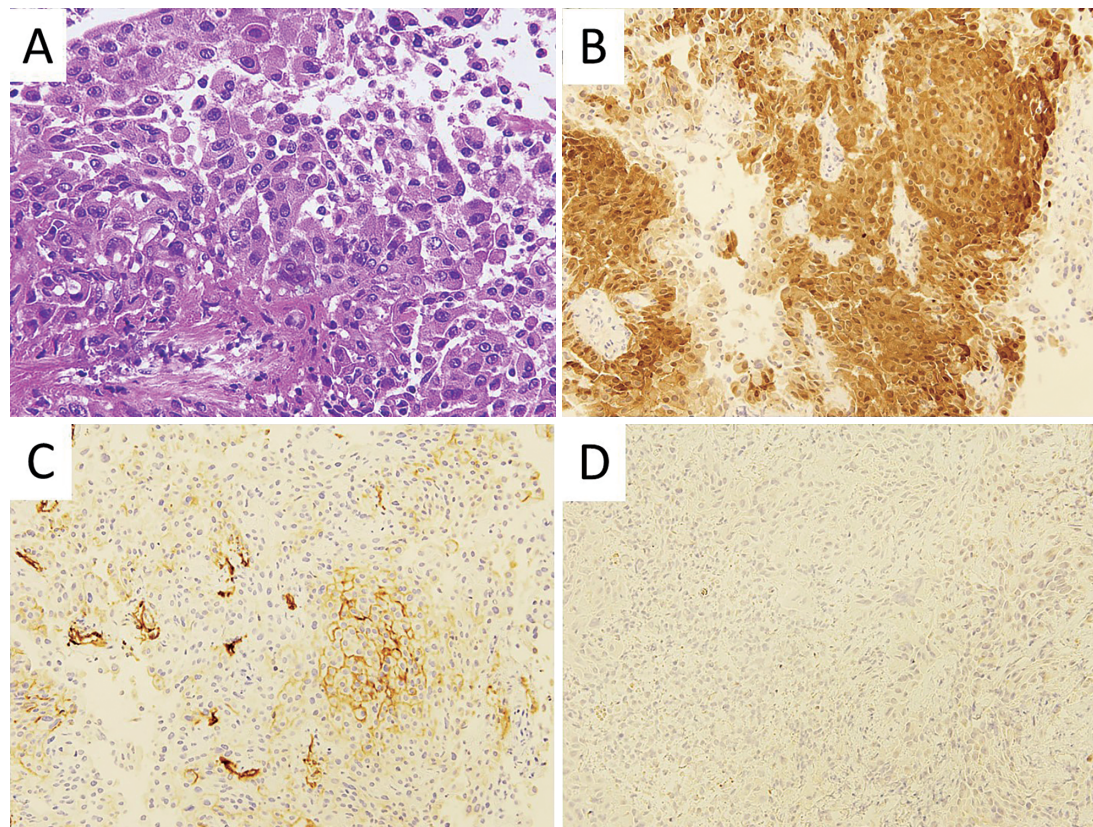


図3 病理組織学的所見

- A : HE 染色 400倍 B : 免疫染色 calretinin 200倍 C : 免疫染色 D2-40 200倍 D : 免疫染色 PAX8 200倍
 A : 好酸性の胞体を持つ異型細胞が認められた。 B : calretinin 免疫染色陽性。
 C : D2-40免疫染色陽性。 D : PAX8免疫染色陰性。

診断に有用とはされているもののその正診率は12.5%と低く¹⁾、細胞診で診断できない場合は生検による病理組織学的検査が必要となる。また、近年はMSI検査やクリニカルシーケンス検査が保険適用となり、腫瘍組織の遺伝子異常を調べ、治療薬を選択することが可能となったために治療前に検査可能な量の腫瘍組織を採取することの重要度が増している。

腹水細胞診や腹水セルブロック法で診断することが困難な理由として、炎症による反応性中皮細胞との鑑別が困難な異型性の軽度な悪性中皮腫があるためとされている⁵⁾。悪性中皮腫細胞と反応性中皮細胞は共に免疫組織化学染色にてcalretininやD2-40などの中皮マーカーが陽性となるが、一般的に悪性中皮腫細胞ではEMA, GLUT1, IMP3が陽性でdesminが陰性となり、反応性中皮細胞ではEMA, GLUT1, IMP3が陰性でdesminが陽性となる⁵⁾。さらに、悪性腹膜中皮腫の診断では中皮マーカーが陽性であることに加えCEAやBer-EP4などの腺癌マーカーが陰性であることを確認する必要がある⁶⁾。本症例の腹水セルブロック法

ではcalretininやD2-40が陽性でPAX8が陰性のため中皮由来と思われる細胞と考えられた。しかし、EMAは陽性、desminは陰性であったが、GLUT1, IMP3は陰性であり、悪性腹膜中皮腫の確定診断には至らなかった。このために生検による組織学的検査が必要と考えられ、近年、診断と組織採取を目的として卵巣癌や卵管癌、腹膜癌で普及している審査腹腔鏡にて腹腔内の観察と生検を行い、悪性腹膜中皮腫における審査腹腔鏡の報告は数件のみであるが⁷⁾⁸⁾、診断に有用であると考えられた。また、本症例では行わなかったが、近年、中皮腫においてp16遺伝子ホモ接合性の欠失やBAP1遺伝子の変異を認めることから、反応性中皮細胞との鑑別にFISH法によるp16のホモ欠失の確認や、BAP1蛋白の欠失を免疫組織化学染色で確認することの有用性が報告されており⁵⁾、今後、悪性腹膜中皮腫の診断にも用いられるようになるかもしれない。

審査腹腔鏡は開腹術と比べ出血量が少なく、手術時間や入院期間が短縮し、術後より早期に化学療法が開始できることが挙げられる⁹⁾。しかし、腹膜播種など

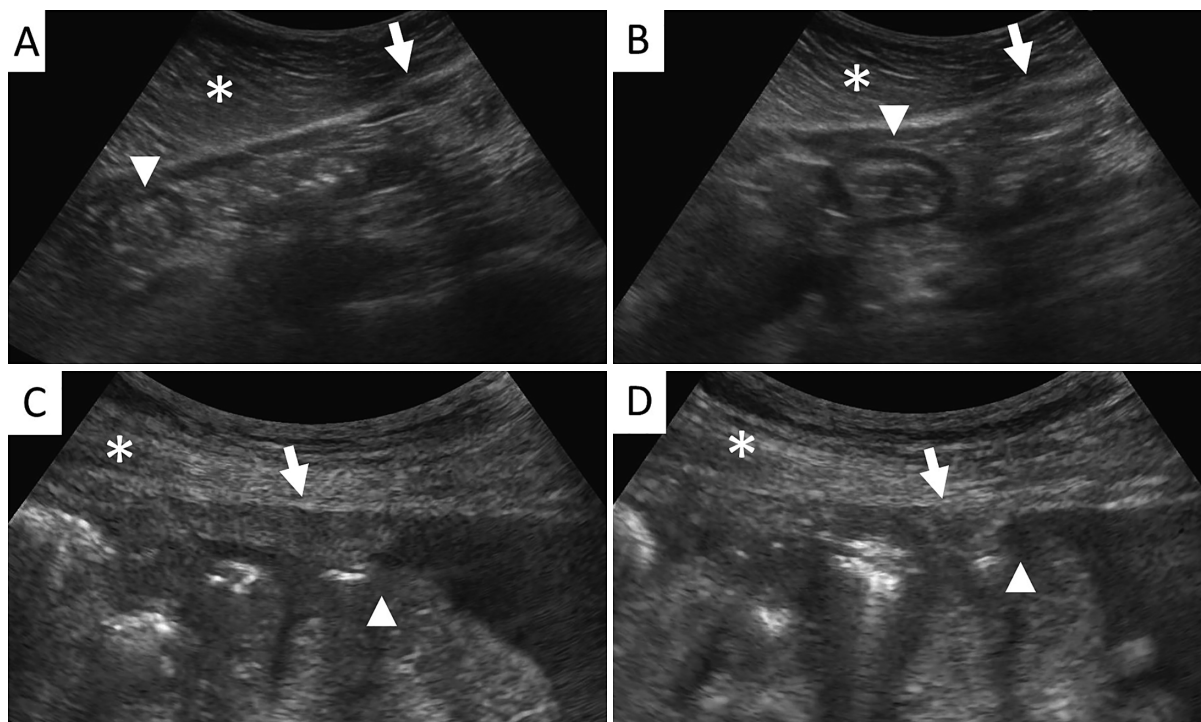


図4 腹部超音波検査による癒着の評価

A：非癒着例吸気時 B：非癒着例呼気時 C：癒着例吸気時 D：癒着例呼気時

A, B：臍部(矢印)において腹壁(*)と胃(矢頭)は水平方向に十分に移動している。

C, D：腹壁(*)に腹膜播種と考えられる肥厚を認め(矢印), 腸管(矢頭)は水平方向の移動が乏しい。

により腹壁と消化管が癒着している場合には術中合併症として消化管穿孔が懸念され、特に第一穿刺の際に注意を必要とする。廣田ら¹⁰⁾は腹腔鏡下手術4,660例において臍輪部の第一穿刺で合併症が生じた症例は25例(0.5%)で、その内訳は大網損傷12例(48%)、小腸損傷6例(24%)、腹壁血管損傷3例(12%)、後腹膜組織損傷3例(12%)、横行結腸損傷1例(4%)であったと報告している。大西ら¹¹⁾は腹腔鏡下手術前に患者に腹式深呼吸を行わせ、腹部超音波検査にて腹腔内臓器の呼吸性移動と移動距離、移動ベクトル、腹壁と臓器との境界エコー像を評価したところ、第一穿刺部である臍部の腹壁癒着の診断は感度84%、特異度99%、正診率97%であったと報告している。当科では審査腹腔鏡を含む腹腔鏡下手術を検討する際は、腹式深呼吸をゆっくり繰り返しながら腹部超音波検査を行い、臍周囲の腹壁と腸管との可動性を評価し癒着の有無を判断している。別症例の非癒着例と癒着例の腹部超音波画像を示すが(図4)、本症例でも同様に術前の評価を行うことにより安全に審査腹腔鏡を施行できた。大西らの報告では腹膜播種を伴う症例は含まれていなかったが、術前の腹部超音波検査での癒着の判断は、腹膜播種を伴う悪性疾患に対する審査腹腔鏡

の可否を判断するのに有用である可能性が示唆された。

また、審査腹腔鏡特有の術後合併症としてはポートサイト再発があり、Nagarshethら¹²⁾の報告では婦人科悪性腫瘍83症例に対して87回審査腹腔鏡または腹腔鏡下手術を行い、ポートサイト再発は2例(2.4%)であったが、その2症例とも腹水貯留を伴う卵巣癌と腹膜癌の症例であった。進行卵巣癌に対する審査腹腔鏡のポートサイト再発は17~46.7%とよりリスクが高く¹³⁾¹⁴⁾、ポートサイト再発を予防する工夫としては、①最小限の創で適切にトロッカーを設置する、②抜去や突然の脱気を防ぐためにトロッカーを固定する、③腫瘍にはできるだけ触れず破綻を避けマージンを確保して切除する、④トロッカーの抜去や再挿入は最小限としトロッカーをポピヨンヨードで拭う、⑤組織を回収バック内に収納して腹腔外へ搬出する、⑥手術を終了する前にできるだけ腹水を除去する、⑦気腹を解除する前に腹腔内にドレーナージュチューブを留置する、⑧手術中にCO₂ガスが漏れないようにする、⑨殺腫瘍性の薬剤を腹腔内に散布する、⑩閉創時に腹膜を含む腹壁構造を閉じるなどが挙げられている¹⁵⁾。悪性腹膜中皮腫に対して審査腹腔鏡を行った後にポートサイト再発が生じた報告もあるために上記

に準じた対応が必要と考える¹⁶⁾。本症例は審査腹腔鏡時に生検した組織を回収バックに収納して搬出し、できるだけ腹水を除去して手術を終了しているが、再発時にポートサイト再発は生じていない。

IV 結 論

悪性腹膜中皮腫では診断にしばしば組織学的検査を

必要とするが、審査腹腔鏡は開腹術と比べ腹腔内の観察や生検をより低侵襲に行うことができ、悪性腹膜中皮腫の診断に有用であると考えられた。

V 利益相反

著者と共著者全員に関して開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 北原健志, 尾上謙三, 高田美奈子, 富永修盛, 渡辺慶太, 中野陽典: 腹膜悪性中皮腫の1例と本邦報告例の検討. 日臨外会誌 54: 1659-1663, 1993
- 2) 永井智之, 島田宗昭, 湊 敬道, 他: 進行卵巣癌に対する審査腹腔鏡の有用性に対する検討. 日産婦科内視鏡会誌 35: 92-97, 2019
- 3) 中野孝司: 悪性腹膜中皮腫の診断と治療. Surgery Frontier 15: 168-173, 2008
- 4) 菊池由宣, 岸本有為, 伊藤 謙, 他: 腹膜悪性中皮腫一本邦報告例および自験例の検討一. 東邦医会誌 59: 174-182, 2012
- 5) 廣島健三: 中皮腫の病理診断の update. 医学のあゆみ 261: 150-156, 2017
- 6) 平野博嗣: 胸膜以外から発生する悪性中皮腫: 腹膜悪性中皮腫および心膜悪性中皮腫. 東医大誌 77: 3-10, 2019
- 7) 新井正明, 落合 亮, 増田 淳, 他: 腹腔鏡下生検で診断した悪性腹膜中皮腫の1例. Kitasato Med J 62: 65-70, 2012
- 8) Pusiol T, Zorzi MG, Morichetti D, Pisciolli I: Peritoneal malignant psammomatous mesothelioma. Indian J Pathol Microbiol 54: 208-209, 2011
- 9) Hashimoto D, Chikamoto A, Sakata K, et al: Staging laparoscopy leads to rapid induction of chemotherapy for unresectable pancreaticobiliary cancers. Asian J Endosc Surg 8: 59-62, 2015
- 10) 廣田 稔, 坂部京子, 宮崎 純, 他: 気腹針およびトロカール穿刺に起因する合併症の解析とその予防. 東海産婦内視鏡手術研究会誌 3: 66-71, 2015
- 11) 大西敏雄, 土田裕一, 米井彰洋, 菊池剛史: 術前超音波検査による腹腔鏡手術の癒着マッピング. 日臨外会誌 81: 1238-1242, 2020
- 12) Nagarsheth NP, Rahaman J, Cohen CJ, Gretz H, Nezhat F, et al: The incidence of port-site metastases in gynecologic cancers. JSLS 8: 133-139, 2004
- 13) Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, Neven P: Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer 15: 776-779, 2005
- 14) Ataseven B, Grimm C, Harter P, et al: Prognostic Impact of Port-Site Metastasis After Diagnostic Laparoscopy for Epithelial Ovarian Cancer. Ann Surg Oncol 23: 830-840, 2016
- 15) Gao Q, Guo L, Wang B: The Pathogenesis and Prevention of Port-Site Metastasis in Gynecologic Oncology. Cancer Manag Res 12: 9655-9663, 2020
- 16) 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

(R 4. 10. 19 受稿; R 5. 1. 10 受理)