

急速な腹水貯留にて死亡した腹膜原発肉腫型悪性中皮腫の1例

岩下明日香^{1)*} 中田伸司¹⁾ 羽田 悟²⁾
袖山治嗣¹⁾ 清澤研道³⁾

- 1) 長野赤十字病院消化器外科
- 2) 長野赤十字病院病理部
- 3) 長野赤十字病院消化器内科

A Case of Sarcomatoid Peritoneal Mesothelioma with Death due to Rapid Aggravation of Ascites

Asuka IWASHITA¹⁾, Shinji NAKATA¹⁾, Satoru HATA²⁾
Harutsugu SODEYAMA¹⁾ and Kendo KIYOSAWA³⁾

- 1) *Department of Gastroenterological Surgery, Nagano Red Cross Hospital*
- 2) *Department of Pathology, Nagano Red Cross Hospital*
- 3) *Department of Gastroenterological Internal Medicine, Nagano Red Cross Hospital*

A 70-year-old man with a history of doing wiring work for 30 years was admitted to our hospital because of lower abdominal pain and ascites. Four months before admission he underwent cholecystectomy due to cholelithiasis and cholecystitis. At that time there were no macroscopic abnormal findings in the peritoneum, surface of the gall bladder, liver, stomach or intestine. We suspected peritonitis carcinomatosa, but ascetic fluid was light yellow and clear, and cytology showed no malignant cells. Computed tomography (CT) showed no malignant findings in visceral organs including the liver, pancreas, spleen, kidney and lung, but prominent ascites and thickening of the peritoneum and omentum were observed. After admission the ascites increased significantly and pleural effusion appeared. The patient died due to respiratory insufficiency two weeks from the onset of disease. Autopsy findings revealed sarcomatoid mesothelioma of the peritoneum, omentum and mesentery. Asbestos bodies were found in the lung, and the concentration of hyaluronic acid in ascites was very high. In conclusion, in cases with rapidly progressive and refractory ascites, asbestos-induced mesothelioma should be included in the differential diagnosis. *Shinshu Med J 58 : 69-74, 2010*

(Received for publication September 29, 2009 ; accepted in revised form November 26, 2009)

Key words : peritoneal mesothelioma, sarcomatoid type, ascites, asbestos, hyaluronic acid

腹膜原発悪性中皮腫, 肉腫型, 腹水, アスベスト, ヒアルロン酸

I 緒 言

悪性中皮腫は中皮細胞由来の腫瘍で、アスベスト暴露により発生数が増加傾向であることが指摘され、社会問題となっている。腹膜原発のものは悪性中皮腫全体の約1/4と比較的稀で¹⁾、早期診断が困難な上確立した治療法がない予後不良な疾患である。その中でも肉腫型は頻度が少なく予後は最も不良である²⁾。今回

我々は、症状発現後約2週間という急激な経過で死亡に至り、病理解剖にて腹膜原発の肉腫型悪性中皮腫と診断した症例を経験した。

II 症 例

患者：70歳、男性。

主訴：下腹部痛。

既往歴：2007年8月より胃潰瘍・十二指腸潰瘍に対して内服加療開始。2008年1月、慢性胆嚢炎・胆嚢腺筋症にて腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行。

* 別刷請求先：岩下明日香 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部附属病院小児科

家族歴：特記事項なし。

職業歴：配線工事の仕事（30～60歳），農業酪農（60歳～）。

現病歴：2008年5月上旬より下腹部痛と便秘を自覚。同月中旬より倦怠感および腹痛がありほとんど食事が取れない状態となり当科外来を受診。腹部CTで多量の腹水と腸間膜の濃度上昇を認め、癌性腹膜炎が疑われ、入院となった。

入院時現症：身長159 cm，体重63.1 kg，意識清明，血圧116/72 mmHg，脈拍70/分整，体温36.4℃。結膜に貧血，黄疸なし。表在リンパ節は触知せず。呼吸

音・心音に異常なし。腹部は全体的に膨隆し腹水を認め、腸蠕動音は減弱，下腹部に圧痛を認めたが，筋性防御はなかった。直腸診にて前壁に播種を疑う硬い結節を触知した。

検査所見：

<血液検査（表1）> WBC 8,310/ μ l Hb 16.0 g/dl Ht 47.7% BUN 28.3 mg/dl Cre 1.01 mg/dl CRP 6.97 mg/dl であり，炎症所見および脱水に伴う腎障害を認めた。CEA 1.0 ng/dl，CA 19-9 12 U/ml であり上昇を認めなかった。

<便潜血>免疫学的潜血陰性，化学的潜血陽性（オルトリジン3+，グアヤツク3+）。

<胸部腹部単純写真>胸部で胸水や肺野異常陰影は認めなかった。腹部で小腸ガスを認めたが，ニボー像は認めなかった。

<腹部CT（図1）>著明な腹水を認め，腸間膜や腹膜に不均一な肥厚や造影効果を認めた。肝・胆・膵等には異常を認めなかった。

<腹腔穿刺・細胞診（表2）>外観は黄色透明で滲出性の腹水と考えられた。一般生化学検査や細菌培養を施行したが，悪性腫瘍，結核，膵炎，感染症等につき有意な所見は認めなかった。細胞診では，異型中皮細胞を認めたが明らかな悪性像はなく，これは炎症に対し反応性に増殖したものと考えられた。

<消化管内視鏡>上部消化管内視鏡にて胃体部から前庭部にかけて中心にびらんを伴う発赤病変を多数認めた。組織診では軽度の異型を伴う胃底腺組織を認め

表1 入院時血液検査所見

(血算)		(生化)	
WBC	8,310/ μ l	AST	18 IU/l
Seg	85% Eo 1%	ALT	14 IU/l
Ba	1% Mo 2%	LDH	79 IU/l
Ly	10%	ALP	199 IU/l
RBC	493万/ μ l	TP	6.4 g/dl
Hb	16.0 g/dl	Alb	3.7 g/dl
Ht	47.7%	CK	155 IU/l
Plt	26.3万/ μ l	T.Bil	0.7 mg/dl
		AMY	54 IU/l
	(凝固)	BUN	28.3 mg/dl
PT	13.0秒 (76%)	Cr	1.01 mg/dl
APTT	25.7秒	Na	144 mEq/l
	(腫瘍マーカー)	K	4.0 mEq/l
CEA	1.0 ng/dl	Cl	107 mEq/l
CA19-9	12 U/ml	BS	140 mg/dl
		CRP	6.97 mg/dl



図1 腹部造影CT

著明な腹水，腹膜や腸間膜の不整な肥厚や造影効果を認める。肝・胆・膵などの臓器に明らかな異常は認めない。

たが悪性所見は認めず，Group IIの診断だった。

入院後経過：臨床所見，検査所見等より癌性腹膜炎を疑い，原因精査ならびに全身状態改善のための治療を開始した。しかし，腹痛に加え腹水による腹部膨満と胸水出現による呼吸苦が出現し，利尿剤投与や腹水穿刺で対処したがコントロール不良であり，第9病日

に永眠された。死亡後遺族の同意を得て病理解剖を行った。

病理解剖の後，腹水中ヒアルロン酸54,800 ng/ml（基準値なし）血清ヒアルロン酸840 ng/ml（基準：50以下）血清CYFLA21-1 47 ng/ml（基準：3.5以下）と異常値を示していたことが判明した。

病理解剖所見：腹水は血性で2,600 mlであった。腹膜と腸間膜全体にそら豆大の結節性病変を多数認めた（図2）。臓器実質への浸潤は認めなかった。病理組織にて結節病変部では，肉腫様の紡錘型悪性細胞の増殖を認めた（図3）。形態や配列は不均一であり，また細胞分裂像を多数認め，増殖能力の高い低分化型悪性腫瘍が考えられた。免疫染色では各種間葉系の腫瘍マーカーはいずれも陰性であり，Cytokeratin-multi（以下AE1/AE3）やKeratin WSSが陽性であった。CalretininやEpithelial Membrane Antigen（以下EMA）が陽性でCarcinoembryonic Antigen（以下CEA）は陰性であることから悪性中皮腫が疑われた。両側に各200 ml ずつの血性胸水を認めたが胸膜には異常を認めず，また心膜や精巣鞘膜などには異常を認めなかった。以上の病理所見より腹膜原発の肉腫様悪性中皮腫と診断した。右肺下葉組織からはアスベスト小体が検出された（図4）。

胆嚢管のクリッピング部近傍に，Bs～Bm にかけての総肝管および総胆管の内壁に白色肥厚を認めた。病理所見は中～低分化管状腺癌であり，ss，pHinf₀，pGinf₀，pPanc₀，pDu₀，pPV₀，pA₀，N₀，Stage IIの平坦浸潤型胆管癌と診断した。免疫染色ではCEA，CA19-9，CA125が陽性で形態や免疫染色が腹膜の腫瘍病変のものとは異なるため，中皮腫とは別に胆管癌を合併したものと診断した。

表2 腹水検査所見

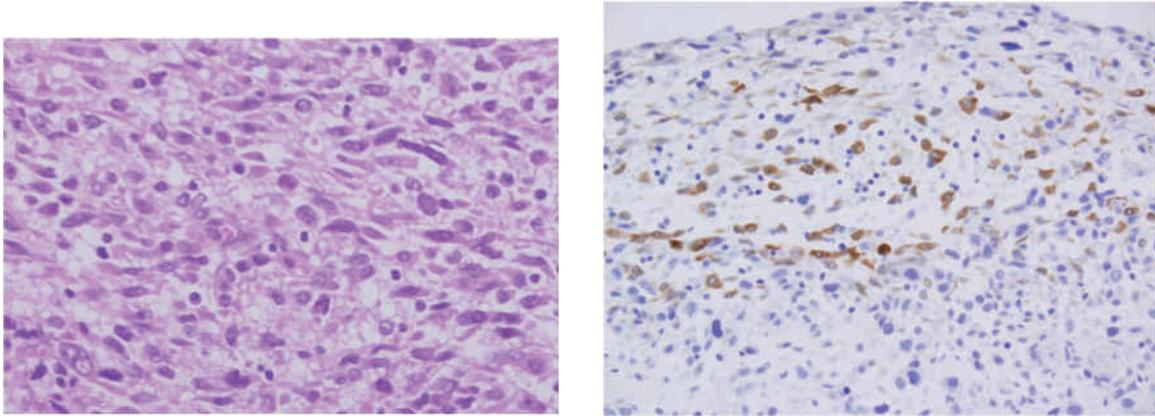
＜腹水＞	
外観	黄色透明
混濁	1+
赤血球数	1,600/ μ l
有核細胞	1,780/ μ l
Ly	41%
大食細胞	44%
Seg	5%
Eo	5%
中皮細胞	1%
異型細胞	4%
リバルタ反応	陰性
LDH	510 IU/l
総蛋白	4.2 mg/dl
アルブミン	2.5 mg/dl
糖	121 mg/dl
アミラーゼ	31 IU/l
CEA	<0.5 mg/dl
CA19-9	4 U/ml
ADA	10.4 IU/l
細胞診*1	class III
Gram 染色	白血球 1+
Ziel-Neelsen 染色	陰性
細菌培養	陰性
ヒアルロン酸*2	54,800 ng/ml

* 1 細胞診は，3回試行し全て同様の結果であった。

* 2 剖検時



図2 切除標本肉眼所見
小腸間膜や腹膜全体にそら豆大の結節性病変を認める。



A

B

図3 腹膜結節病変部の病理組織

A：HE×40。紡錘型の悪性細胞の増殖を認める。悪性細胞は形態も配列も不均一であり，細胞分裂像を多数認めた。

B：Calretinin×40。悪性細胞は核・細胞質ともに Calretinin 陽性であった。他に EMA，AE1/AE3が陽性で，CEA 等の腺癌マーカーは陰性であった。

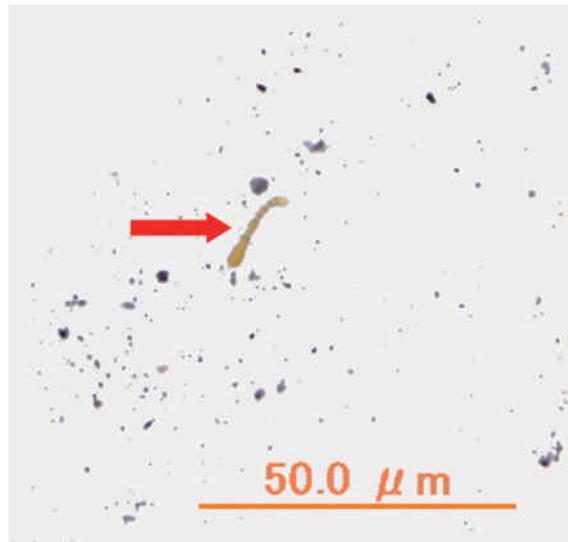


図4 アスベスト小体

右肺下葉の融解物よりアスベスト小体が検出された。

III 考 察

悪性中皮腫は胸膜・腹膜などを被覆する中皮細胞に由来する悪性腫瘍で，全悪性腫瘍の約0.2%を占める³⁾。発生部位は胸膜が65%と最も多く，以下腹膜(25%)，心膜(4%)，精巣鞘膜(3%)，その他(1%)と続く¹⁾。

腹膜中皮腫でアスベスト暴露歴がある例は15~30%であり，胸膜中皮腫が80%以上であるのに比べかなり少ない。しかしながら，胸膜中皮腫は環境汚染な

どによる低濃度暴露者が多く，腹膜中皮腫は職業的な高濃度暴露者が多いとの報告があり¹⁾，実際に，暴露歴がある場合の肺のアスベスト含有量は腹膜中皮腫患者において明らかに多いと報告されている⁴⁾。これは，低濃度暴露では気管支・肺への影響が少なく胸膜を標的に病態が形成されるため胸膜中皮腫を発症しやすいのに対し⁴⁾⁵⁾，腹膜中皮腫は肺から吸収されたアスベストがリンパ行性に腹膜に到達し起こるのであり，より多くのアスベスト暴露が必要であるためと考えられている¹⁴⁾。なお，消化管から入るアスベストが腹膜

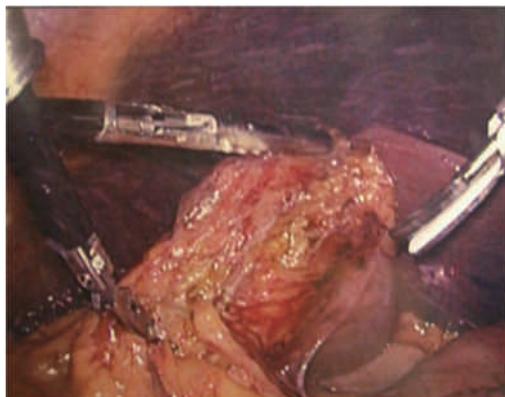


図5 腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した際の所見
(死亡4カ月前)
腹膜に異常所見は認めなかった。

中皮腫の原因ではないかとの意見があるが、これはニューヨーク・ウッドストックのアスベスト汚染水道水の事例がその可能性を否定している⁹⁾。アスベスト暴露から悪性中皮腫発症までの潜伏期間は平均30～40年であるとの報告が多い¹⁴⁾。本症例も発症40年前から30年間配線工事の職業歴があり、また肺組織からアスベスト小体が検出されており、高濃度暴露下にあった可能性がある。

悪性中皮腫は組織学的に上皮型、二相型、肉腫型に分類され、腹膜での頻度はそれぞれ75%、24%、1%である⁷⁾。肉腫型が少なく、また最も予後不良とされている²⁾。

臨床病型では腹水型、腫瘤形成型と、両者の特徴を併せ持つ混合型がある⁴⁾。腹水型では多量の腹水を認めるが、腹膜はびまん性に肥厚し小結節を伴うのみで腫瘤形成はほとんどない。腹水貯留は、腫瘍の存在がリンパ流障害や血管透過性亢進を起すためと考えられている⁸⁾。腫瘤形成型では腹水はほとんど認めず腫瘤形成が主体で、疼痛が強く早期にイレウスを来しやすい。一般に肉腫型では腫瘤形成型となることが多いとされるが³⁾、本症例は腹水型にあたりと考えられる。

検査では腹水細胞診、CT等の画像所見、腹水中のヒアルロン酸およびCYFLA21-1の上昇などが診断の手がかりとなることがある。腹水細胞診は陽性率が5～12%と低く¹⁾、上皮様成分のみが検出されることが多いため肉腫型では更に陽性率が低くなる⁹⁾。本症例でも3回の腹水細胞診で明らかな悪性所見を得られなかった。CTでは一般的に、腹水貯留や大網、腸間膜の肥厚といった結核性腹膜炎や癌性腹膜炎を考えさせる所見が多く、鑑別診断が必要となる¹⁰⁾。

確定診断は組織生検による。腹膜中皮腫の場合腹腔鏡下生検を行う場合が多い。腺癌や反応性中皮細胞との

鑑別には免疫組織学的検索が必要となる¹¹⁾。腺癌に比して中皮腫で陽性率が高いマーカーとしてCalretinin, cytokeratin 5/6, mesothelinなどが、悪性中皮腫が陰性で腺癌に陽性率の高いマーカーとしてCEA, MOC-31, Ber-EP4などがある¹¹⁾。しかしこれらの抗体も単一では中皮腫と腺癌の鑑別には不十分であり、中皮腫マーカー陽性かつ腺癌マーカー陰性を確認するのが肝要である。反応性中皮細胞との鑑別には、EMAが中皮腫で陽性となり反応性中皮細胞で陰性となること、desminがその逆となることなどを参考とする。肉腫型中皮腫と真の肉腫との鑑別にはpancytokeratinのAE1/AE3やCytokeratinCAM5.2が有用とされている¹¹⁾。本症例では、腹膜生検は全身状態が不良なため施行できなかったが、病理解剖にてCalretinin, EMA, AE1/AE3が陽性であり、かつCEAが陰性であったことから悪性中皮腫と診断した。また病理解剖時に胆管癌が確認されたが、細胞形態や免疫染色の所見は腹腔内病変とは明らかに異なるため、重複癌と判断した。

腹膜悪性中皮腫の一般的な経過としては、腹腔内の侵襲は急速だが転移や他臓器への浸潤は稀である²⁾。平均余命は6～12カ月との報告があり予後不良である⁸⁾。本症例は、死亡4カ月前の腹腔鏡下胆嚢摘出術の際は腹膜に異常所見を認めておらず(図5)、当時のCTでも腹膜肥厚等の所見は認めなかった。症状発現から約2週間で死亡に至ったことから、急激な経過で進行し不良な経過を辿ったと考えられる。

腹膜原発悪性中皮腫は比較的稀ではあるが、アスベスト暴露が社会問題となっている昨今では無視できない疾患である。我が国のアスベスト輸入量は1955年頃より1970年代半ばにかけて急増した。1995年以降の中皮腫死亡数は、40年を隔てそれにほぼ平行に推移して

おり⁴⁾、中皮腫は今後も増加する疾患であると思われる。従来は確立した治療法がなく予後不良な疾患とされてきた中で、最近ではシスプラチンの腹腔内投与を中心とした多剤併用化学療法により生存期間の延長を得たとの報告や⁴⁾²⁾、日本ではあまり行われていないが、腫瘍量の減量を目的とした外科治療と腹腔内化学療法の併用で明らかな予後の改善を得たとの報告もある²⁾。しかしながら、本症例のように急激な経過で進行する例もあり、さらなる経験と検討が必要である。

IV 結 語

急激な腹水増多で、発症後2週間の経過で死亡に至った1例を経験した。病理解剖にて腹膜原発悪性中皮腫・肉腫型と診断した。4カ月前の腹腔鏡では腹膜に異常を認めず、短期間の急激な進行が疑われた。病理組織所見も急激な進行に矛盾しない、著しい細胞増殖を示唆する所見であった。

文 献

- 1) 三池 忠, 児玉眞由美, 沼田正嗣, 有馬志穂, 佐々木秀法, 山下 清, 久富木康子, 林 克裕, 岩砂里美, 藤原直樹, 千々岩一男, 山本一治, 不二也寸志: 腹膜原発悪性中皮腫の一例. 宮崎医学誌 30: 81-85, 2006
- 2) Nonaka D, Kusamura S, Baratti D, Casali P, Cabras A, Younan R, Rosai J, Deraco M: Diffuse malignant mesothelioma of the peritoneum. *Cancer* 104: 2181-2188, 2005
- 3) 佐々木正道: 悪性中皮腫の病理. *病理と臨床* 7: 709-719, 1989
- 4) 中野孝司: 増加する中皮腫の診療と対策. *日内会誌* 97: 182-190, 2008
- 5) 森永謙二: 中皮腫疫学. *病理と臨床* 22: 660-665, 2004
- 6) Browne ML: Cancer incidence and asbestos in drinking water, Town of Woodstock, New York, 1980-1998. *Environ Res* 98: 224-232, 2005
- 7) Kannerstein M, Churg, J: Peritoneal mesothelioma. *Hum Pathol* 8: 83-94, 1997
- 8) Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR: Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 8: 1104-1109, 1988
- 9) 瀧之上史, 生沼利倫, 楠美嘉晃, 関 利美, 小松京子, 大荷澄江, 杉谷雅彦, 根元則道: 腹膜原発二相性悪性中皮腫の一例. *日臨細胞会誌* 46: 381-385, 2007
- 10) 村上知之, 亀井敏昭, 井内康輝: 心膜・腹膜および精巣鞘膜発生の中皮腫. *病理と臨床* 22: 701-705, 2004
- 11) 岸本卓巳: 悪性中皮腫の診断. *Annual Review 呼吸器* 2007. pp 169-175, 中外医学社, 東京, 2007
- 12) 小倉 修, 野口智弘, 永田耕治, 野間秀歳, 前村 誠, 東本昌之, 竹林勇二, 前田昭三郎: Carboplatin と Paclitaxel の併用療法が著効した腹膜悪性中皮腫の一例. *癌と化学療法* 33: 1001-1004, 2006

(H 21. 9. 29 受稿; H 21. 11. 26 受理)