症 例

腹膜炎症状で発生した腹膜悪性中皮腫の 1 例

榎本 明美¹⁾ 根津 幸穂¹⁾ 森野 咲子²⁾ 小濃 啓子²⁾河野 哲也²⁾ 山田 茂樹²⁾ 今野 良¹⁾自治医科大学附属大宮医療センター婦人科¹⁾, 同 病理部²⁾

Key words : Malignant peritoneal mesothelioma — Cytology — Post-radiation therapy — Peritonitis — Case report

背景 : 腹水細胞診で悪性中皮腫を診断するのは難しいといわれる。われわれは、腹水細胞診が診断の重要な手がかりとなった 1 例を経験したので報告する。

症例 : 79 歳, 女性。22 歳より約 10 年間の冷蔵庫製作従事歴あり。41 歳時に子宮摘出後, コバルト治療の既往があるが, 診断や治療の詳細は記録が処分されており不明である。右下腹部を中心とした腹膜炎症状にて受診時, 腹水を指摘された。血液検査では白血球数や CRP 上昇がみられた。超音波検査, CT, MRI では腹水以外の病変を認めず, 上部・下部消化管内視鏡検査でも異常がなかった。その後, 抗生物質の点滴で症状と血液検査データの改善が繰り返されたため, 診断に難渋した。しかし, 腹水穿刺細胞診で異型のある中皮細胞を認め, PAS 染色や calretinin などの免疫細胞学的染色を追加し, 悪性中皮腫疑いと診断した。その後, 開腹手術を行い, 生検組織で腹膜悪性中皮腫 (上皮型) と診断した。

結論 : 腹膜悪性中皮腫を腹水細胞診で診断するのは難しいとされるが, 細胞診において出現細胞の注意深い観察と, 免疫組織化学的染色を追加検討することで診断の手がかりを得ることができた。

I. はじめに

最近アスベストによる悪性中皮腫の増加が問題となっている。しかし, 多くは胸膜悪性中皮腫であり, 胸部所見がなく腹部症状のみの腹膜中皮腫では, その頻度が少ないため腹腔内臓器由来の他の疾患を疑われることが多く, また, 腹水が採取できても反応性中皮との鑑別が難しいた

め, 細胞診のみで悪性中皮腫と診断することは難しい。今回, 腹痛, 腹水の腹膜炎様症状で発症し, 腹水細胞診にて診断した腹膜悪性中皮腫の 1 例を経験したので, 報告する。

II. 症 例

症 例 : 79 歳, 女性。

主 訴 : 下腹痛。

既往歴 : 41 歳時, 他院にて子宮全摘術後, コバルト照射治療 (本人からは子宮筋腫と聞いているが, 過去の記録はすでに処分され詳細不明)。

職業歴 : 22 歳頃より約 10 年間の冷蔵庫製作に従事。

現病歴 : 2 産。

右下腹痛にて前医受診の際, 腹水を指摘され MRI を施行したが病巣不明で, 腹水細胞診より悪性中皮腫が疑われたため, 9 日後当院婦人科紹介, 1 週間後に下腹痛の増悪のため入院された。入院時, 発熱はなかったが, 血液検査

A case of malignant peritoneal mesothelioma presenting as acute peritonitis

Akemi ENOMOTO¹⁾, M.D., Sachiho NETSU¹⁾, M.D., Sakiko MORINO²⁾, C.T., I.A.C., Keiko ONOU²⁾, C.T., I.A.C., Tetsuya KAWANO²⁾, C.T., I.A.C., Shigeki YAMADA²⁾, M.D., Ryo KONNO¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Gynecology, ²⁾ Department of Pathology, Jichi Medical University Omiya Medical Center

論文別刷請求先 〒330-8503 さいたま市大宮区天沼町 1 の 847 自治医科大学附属大宮医療センター婦人科 榎本明美

平成 18 年 2 月 13 日受付

平成 18 年 6 月 1 日受理

で WBC 12480/ μ l, CRP 12.30 mg/dl と上昇, そのほかの血液生化学検査結果は異常なし (血清 LDH 141mU/l: 正常 110~220). 腹腔内の炎症を疑い, 抗生剤フロモキシセフナトリウム 1 g $\times$ 2 回/日を投与, 8 日後に WBC 7970/ μ l, CRP 0.49 mg/dl に改善し腹痛も消失した. 腹水の原因精査のため施行した上部・下部消化管内視鏡検査では異常なく, また胸部 CT も腹水以外の所見を認めなかった. 入院時, 腹水穿刺で 700 ml の黄色透明漿液性の腹水が採取され腹水細胞診を行ったが, 前医と同様, 悪性中皮腫を疑うものであった.

腫瘍マーカーは入院時の CA125: 628 U/ml から 1 ヶ月後には 322 U/ml に低下した. 他の腫瘍マーカーは, 入院時 CA19-9: 27.9 U/ml, CEA: 2.4 U/ml と正常範囲であった. 高齢のため本人がその後積極的な検査や治療を希望せず, 症状の軽快とともに退院となった.

ところがその 1 ヶ月半後より下腹痛のため再入院. 血液検査で WBC 12960/ μ l, CRP 11.06 mg/dl と再び炎症所見があり, フロモキシセフナトリウム 1 g $\times$ 2 回/日を点滴開始したが, 腹痛は持続し 37~38 $^{\circ}$ C 前後の発熱がみられたため, 4 日目にパニペナム・ベタミプロン 0.5 g $\times$ 2 回/日点滴に変更したところ, 解熱した. 入院中の MRI では, やはり腹水以外の異常所見はみられなかった (Photo. 1). 腹痛も消失し, 入院 18 日目に WBC 10490/ μ l, CRP 3.63 mg/dl まで改善し退院した. 外来ではクラリスロマイシン 400 mg/日を内服継続した.

初診後約 3 ヶ月半頃より腹痛再燃, 腹水増加のため再入院となった. 入院後 1 日目 3200 ml, 2 日目 1000 ml, 5 日目 500 ml の黄色透明漿液性腹水を穿刺排液した. 腹水細菌培養は陰性であった. 6 日目に試験開腹手術を施行した.

下腹部正中切開にて開腹すると, 既往の手術および放射線治療のため腹壁の筋膜, 腹直筋, 腹膜は一層に癒合していた. 腹腔内全体に高度の癒着を認め, 小腸表面や腸間膜には白色の粟粒大結節病変がびまん性に広がっており, 骨盤腹膜は一層の白い膜で覆われたような所見であった. 腹腔内にはほかに明らかな腫瘤塊を認めず, 虫垂も肉眼的異常なかった. 既往の手術で子宮のほかに両側付属器も摘出されていたことも判明した. 癒着剥離後, 小腸表面および骨盤腹膜の結節状病変, 大網の一部を生検し終了した.

術後, カルボプラチン+ゲムシタビン 2 剤併用による化学療法を施行した (D1: CBDCA (AUC5) + GEM 1000 mg/m², D8: GEM 1000 mg/m² を 3 週ごとに点滴). 3 コース終了時には腹水は残存するも増加せず, CA125 は 70~100 U/ml 前後を推移していたが, その後, 本人が治療中止を希望, 初診より 1 年後に腸閉塞, 胸水貯留から全身衰弱となり, 永眠された.

III. 細胞学的所見

初回入院時の穿刺腹水のパパニコロウ染色では, 好中球を主体とする軽度の炎症性背景に, 中皮細胞に類似する多数の異型細胞を認めた. 背景には粘液物質や肉腫様を呈する異型の強い異型細胞は認めなかった. 出現する異型細胞は大小不同を呈し, 散在性から緩やかな平面的結合集団を形成, マリモ状集団は確認できなかった. 核は単核から二核を呈し, 比較的細胞の中心性に位置し, 軽度の大小不同および核形不整を認めた. 核クロマチンは細顆粒状に増量し, 1~数個の明瞭な核小体を有した. 細胞質は豊富でライトグリーンに好染し, 一部に空胞化を認めた. 細胞の中央が厚く, さめ細かい硬い感じを呈し, 一方, 細胞辺縁ではレース状の網目状構造や微絨毛が観察された (Photo. 2, 3).

PAS 染色では, 細胞質内にびまん性から大型な滴状の陽性所見を認めた (Photo. 4). May-Gimza 染色でも中皮腫を疑う所見であった (Photo. 5). また, 抗 calretinin 抗体による免疫細胞学的検索では, 細胞質に陽性所見を認めた (Photo. 6). 以上より上皮型悪性中皮腫を推定した.

手術時採取した腹水や骨盤腹膜・小腸表面の擦過細胞診からも, 術前の腹水に出現したものと同様の異型細胞が散見された.

IV. 手術時摘出組織所見

大網や腹膜生検組織の HE 染色では, 単調な核所見を呈する上皮様腫瘍細胞集塊が, tubular または papillary pattern を呈し, 間質内に浸潤増殖していた (Photo. 7).

免疫組織化学的検索では, calretinin は広く陽性 (Photo. 8), cytokeratin (KL-1) は ring-like appearance を示す陽性像であり, EMA (epithelial membrane antigen) は部分的に細胞膜に陽性, vimentin および CEA はともに陰性で, 悪性中皮腫に合致する所見であった.

以上より, 悪性中皮腫 (上皮型) と診断した.

V. 考 察

日本における悪性中皮腫による死亡数は 1995 年の 500 人 (男 356, 女 144) から, 2002 年には 810 人 (男 604, 女 206) と増加傾向である. その原因は過去のアスベスト作業従事者が, 曝露開始から長期の潜伏期間 (胸膜中皮腫では平均 37 年) を経て発症しているためと推測されている. 発生部位の 80% は胸膜原発で, 腹膜が 10~20% 程度, 心

膜1%, 精巣鞘膜が0.1%以下とされ, 腹膜原発は少ない。ちなみに日本の死亡統計の悪性中皮腫発症部位の胸膜比(胸膜/腹膜)は7.4倍(男9.7, 女4.0)とされるが, 森永によると, 日本では女性の腹膜中皮腫の割合が多い傾向が指摘されている¹⁾。

発症年齢は50~70歳代が多く, 初発症状は, 腹膜中皮腫では腹痛, 腹部膨満, 腹水, 発熱, 体重減少などである。

中皮腫は病理学的に, 上皮型(epithelioid type), 肉腫型(sarcomatoid type), 二相型(biphasic type)の3種に分類される。腹膜中皮腫では上皮型が多く, 肉腫型はまれである²⁾。

腹膜中皮腫は予後不良で, 1年以上の生存率は22.2%と報告されている³⁾。その後の報告では, 発病後4年以下で死亡した予後不良群とそれ以上の良好群に分けると, 予後不良群は生存期間中央値が12ヵ月に対し, 良好群では7年と大きな差があり⁴⁾, 腫瘍と共存または明らかな再発病巣を認めないまま長期生存する症例の報告もある⁵⁾。しかし, その差がなにによるものかは明らかでない。

今回経験した症例から, 腹膜中皮腫の問題点の一つは診断の難しさにあると思われた。

まず, 臨床経過の点では, 本例の主訴は腹痛であり, 後に発熱や血液検査における白血球数増加やCRP上昇がみられ, 感染性腹膜炎を疑う経過であった。過去の報告でも, 腹痛や発熱のために, 急性虫垂炎や急性胆嚢炎疑いで開腹され, 初めて診断がついた症例の報告もある⁶⁾。

本例では初回入院時に右下腹痛や血液検査上の炎症所見が抗生剤で軽快したため虫垂炎の併発も否定できないが, その際, 採取された腹水は黄色透明漿液性で, 細菌感染を疑うものではなかった。腹水細菌培養は施行しなかったが, 3度目の入院時の腹水細菌培養は陰性であった。胸膜中皮腫の研究では, 腫瘍細胞よりG-CSF(granulocyte colony-stimulating factor)やIL-6(Interleukin-6)が産生されるとの報告もあり^{7,8)}, 腫瘍より炎症症状をもたらすサイトカインが産生されていた可能性もある。

次に, 本例では診断のため腹水細胞診を施行した。腹水細胞診は良性疾患(肝硬変など)や悪性疾患(消化器癌による癌性腹膜炎, 女性では卵巣癌, 特にnormal sized ovarian cancer syndromeなど)の診断に有用である。

しかし, 過去の報告では腹膜中皮腫の腹水細胞診での正診率は12.5%と低い⁹⁾。その理由は, 腹膜中皮腫がまれであることや, 細胞診上, 悪性中皮腫と反応性中皮の区別が難しいこと, また他の悪性疾患(腺癌など)との鑑別が難しい例も存在するためと思われる。

反応性中皮との鑑別では, 細胞所見は悪性中皮腫細胞の

多くが小型で, 出現パターンは比較的単調かつ細胞異型も軽度のことが多い反面, 反応性中皮細胞でも形態学的変化の幅が大きく, 強い異型性を示すことがあり両者の区別を難しくしている。

一方, 腺癌との鑑別には最近では, 免疫組織学的染色を用いることが多い。例えば, 悪性中皮腫と漿液性乳頭状腺癌の鑑別における免疫組織学的研究では, calretinin, thrombomodulin, keratin5/6が悪性中皮腫に高率に陽性を示すのに対し, 漿液性乳頭状腺癌では陽性率が低いことから, 鑑別に有用とされる¹⁰⁾。これらの知見を細胞診に応用することで診断の精度を向上させる試みがなされている¹¹⁾。

当症例では, 腹膜炎症状を呈したため反応性中皮との鑑別が難しかったが, 腹水細胞診のパパニコロウ染色で中皮由来の細胞に異型を多数認めたこと, さらにその異型細胞の細胞質に顆粒状にPAS染色陽性所見を有したことから, 悪性中皮腫を疑った。さらに腹水細胞の免疫染色でもcalretinin陽性所見が確認された。

なお, 本例は既往に子宮の手術後にコバルト治療歴がある。アスベストのように疫学的証明はされていないが, 放射線被曝による腹膜中皮腫の発生の可能性を指摘した報告もある¹²⁾。しかし, 中皮腫の診断後改めて本人に尋ねたところ, 22歳から約10年間冷蔵庫製作に従事していたことが判明した。かつて冷蔵庫のコンプレッサー内のパッキンに白石綿が使われていたこともあり, アスベスト曝露の可能性も疑われた。

治療法は, 限局型では外科的切除が有効とされるが, びまん性発育の例では外科的摘出は難しく, 化学療法が主体となる。現在のところ標準的な化学療法は確立されていないが, 胸膜中皮腫では最近カルボプラチンとゲムシタビンの2剤併用化学療法が奏効したとの報告もある¹³⁾。そのため本症例でもこの2剤で化学療法を行った。

Abstract

Background : The cytological diagnosis of malignant peritoneal mesothelioma with ascites is often difficult. We report a case in which cytological findings showing evidence of ascites provided an important clue for diagnosis.

Case : A 79-year-old woman with acute abdominal pain was discovered to have ascites. She had received radiation therapy to her pelvic region when she was 41 years old for the treatment of an unspecified disease. A blood test showed an elevated white blood cell count and CRP level. She was examined using ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, and an upper and lower endoscopy, but no abnormal mass was detected. Cytologi-

cal examination of an ascites sample showed atypical mesothelial cells. The presence of PAS-staining positive granules in the cytoplasm and the results of an immunocytological examination (i.e., anti-calretinin antibody) suggested a malignant mesothelioma. A few months after her first visit to our outpatient clinic, she was diagnosed as having a malignant mesothelioma during an exploratory laparotomy.

Conclusion : Careful cytological examination of ascites specimens and immunohistochemical examinations may assist in the diagnosis of malignant mesothelioma.

文 献

- 1) 森永健二. 中皮腫の疫学. 病理と臨床 2004 ; 22 : 660~666.
- 2) Baker, P.M., Clement, P.B., Young, R.H. Malignant peritoneal mesothelioma in women. Am J Clin Pathol 2005 ; 123 : 724~737.
- 3) 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. 癌の臨床 1984 ; 30 : 1~10.
- 4) Kerrigan, S.A.J., Turnnir, R.T., Clement, P.B., Young, R.H., Churg, A. Diffuse malignant epithelial mesothelioma of the peritoneum in women. Cancer 2002 ; 94 : 378~385.
- 5) Asensio, J.A., Goldblatt, P., Thomford, N.R. Primary malignant peritoneal mesothelioma. Arch Surg 1990 ; 125 : 1477~1481.
- 6) Kerrigan, S.A.J., Cagle, P., Churg, A. Malignant mesothelioma of the peritoneum presenting as an inflammatory lesion. Am J Surg Pathol 2003 ; 27 : 248~253.
- 7) Rikimaru, T., Ichikawa, Y., Ogawa, Y., Higuchi, E., Kinoshita, M., Oizumi, K., et al. Production of granulocyte colony-stimulating factor by malignant mesothelioma. Eur Respir J 1995 ; 8 : 182~184.
- 8) Nakano, T., Chahinian, A.P., Shinjo, M., Tonomura, A., Miyake, M., Togawa, N., et al. Interleukin 6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer 1998 ; 77 : 907~912.
- 9) 北原建志, 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. 日臨外医学会誌 1993 ; 54 : 1659~1663.
- 10) Ordonez, N.G. Role of immunohistochemistry in distinguishing epithelial peritoneal mesotheliomas from peritoneal and ovarian serous carcinomas. Am J Surg Pathol 1998 ; 22 : 1203~1214.
- 11) 亀井敏昭, 岡村 宏, 渋谷 秀, 佐久間暢夫, 村上知之. 悪性中皮腫の体腔液細胞診—中皮腫細胞の特徴と反応性中皮や腺癌との鑑別を主—to. 病理と臨床 2004 ; 22 : 693~700.
- 12) Babcock, T.L., Powell, D.H., Bothwell, R.S. Radiation-induced peritoneal mesothelioma. J Surg Oncol 1976 ; 8 : 369~372.
- 13) Favaretto, A.G., Aversa, S.M., Paccagnella, A., Manizini, Vde P., Palmisano, V., Oniga, F., et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with pleural mesothelioma : multicentric phase II study. Cancer 2003 ; 97 : 2791~2797.

写真説明

- Photo. 1** Pelvic MRI (sagittal view). No abnormal mass is visible, but ascites can be clearly seen in the pelvic cavity.
- Photo. 2** Cytological findings for ascites sample. Various sizes of mesothelial cells with inflammatory cells are visible (Pap.staining, $\times 20$).
- Photo. 3** Cytological findings for ascites sample. Mono- and poly-nucleated cells are visible. Some cells have more than two distinct nucleoli (Pap. staining, $\times 40$).
- Photo. 4** Cytological findings for ascites sample. PAS-positive granules are visible in the cytoplasm (PAS.staining, $\times 40$).
- Photo. 5** Cytological findings for ascites sample. Mesothelial cells with thick basophilic cytoplasm are visible (May-Giemsa staining, $\times 40$).
- Photo. 6** Immunocytochemical staining for anti-calretinin antibody. A positive reaction is present in the cytoplasm ($\times 40$).
- Photo. 7** Histological findings in the omentum. The proliferation of small round tumor cells with a tubular and papillary pattern is visible (HE-staining, $\times 20$).
- Photo. 8** Immunohistochemical findings of a biopsy specimen stained for anti-calretinin antibody. A positive reaction is present in the cytoplasm of the tumor cells ($\times 20$).

Photo. 1

Photo. 2

Photo. 3

Photo. 4

Photo. 5

Photo. 6

Photo. 7

Photo. 8