後腹膜腔に原発したと思われる悪性中皮腫の1例

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター泌尿器科 (主任: 東間 紘教授)

井 口 靖 浩 東 間 紘

済生会川口総合病院泌尿器科 (主任: 奥村俊子部長)

奥 村 俊 子

埼玉医科大学第2病理学教室 (主任: 高浜素秀教授)

高 浜 素 秀

RETROPERITONEAL MALIGNANT MESOTHELIOMA A Case Report

Yasuhiro Iguchi and Hiroshi Toma

Department of Urology, Tokyo Women's Medical College

(Director: Prof. Hiroshi Toma)

Toshiko Okumura

Saiseikai Kawaguchi General Hospital

(Director: Dr. Toshiko Okumura)

Motohide Takahama

Department of Pathology, Saitama Medical School

(Director: Prof. Motohide Takahama)

A case of primary malignant mesothelioma grew from retroperitoneal space is reported. A 39-year-old man was admitted to our hospital with the right non-functioning kidney on April, 1993. He had felt the right lumbal dull pain and scrotal pain about 6 month ago, the pain became stronger gradually. He consulted the other clinic, and there, he was pointed out of the loss of function of his right Kidney by the IVP. Examination of cystoscopy, retrograde pyelography, percutaneous antegrade pyelography, CT scan and ultrasonography suggested retroperitoneal tumor with unknown origin. His right ureter was totally obstructed by this tumor, and the right kidney had lost the function. The right nephrectomy and partial ureterectomy were done but this tumor was hard to be resected because of its sever invasion to the surrounding muscles and bones. The pathology of this tumor resulted in a Malignant Mesothelioma. After the operation several chemotherapy was done but any effectiveness was not gained. The tumor made rapid progress and he died of multiple organ failure in 8 months after the first operation. Malignant Mesothelioma generally arises from serous membrane, so almost of this tumor are found in the peritoneum and pleura. But in this case, the tumor developed in the retroperitoneum. I have given this case a great deal of consideration and due to its unusual nature I make this report.

Key words: non-functioning kidney, mesothelioma, retroperitoneum

要旨: 後腹膜腔から発育した悪性中皮腫の症例を報告する。患者は39歳男性で1993年4月に右無機能腎を主訴に当科入院した。その6カ月前より右腰背部と陰嚢に鈍痛を自覚していたが徐々に痛みは増強した。

他院にてIVPを施行され、この時右無機能腎を指摘された。当院にて膀胱鏡検査、逆行性腎盂造影、経皮的腎盂造影、CT、超音波エコーなどを施行し後腹膜腔に原発不明の腫瘍があることが判明し、これにより右尿管は完全に閉塞されており、右腎は無機能となっていた。右腎摘と右尿管部分切除が施行されたが腫瘍は周囲の筋肉、骨に浸潤しており切除不可能であった。病理組織学的に腫瘍は悪性中皮腫であった。術後、化学療法を施行したが無効であった。腫瘍は急激に成長し、最初の手術後8カ月目に多臓器不全にて死亡した。

悪性中皮腫は一般に漿膜面より発生すると云われており、そのため腹膜、胸膜原発の事が多い、しかし本症例では後腹膜腔に発生しており、非常にめずらしい症例なので文献的考察を加えて報告する。

キーワード：無機能腎、中皮腫、後腹膜腔

結 言

中皮腫 (mesothelioma) は、胸膜、腹膜、心膜などの体腔上皮に原発する腫瘍として定義されているが、その殆どは悪性 (malignant mesothelioma) で、びまん性に発生するものが多い。好発部位は、胸膜、腹膜、心膜および精巣漿膜であり、外科領域で取り扱われることが多く、泌尿器科領域では、非常に稀な疾患である。この度、我々は水腎症を契機に発見された後腹膜腔原発と思われた悪性中皮腫を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：39歳、男性。

主訴：右腰部痛。右陰囊部痛。

既往歴：6歳時に両側鼠径ヘルニア根治術。

家族歴：特記すべき事なし。

職業歴：石綿 (アスベスト) 被爆なし。

現病歴：1992年年末より上記主訴を自覚するも放置、1993年2月より徐々に痛みが増強するため近医を受診した。IVPにて、右無機能腎を指摘され当科紹介となり、精査目的で当科入院となる。

入院時現症：身長174cm。体重66kg。胸部に異常を認めず、右下腹部に軽度圧痛を認めるも腫瘍は触れない。右側背部に Knock Pain を認め、右精巣に圧痛あり。両側下腹部に手術痕あり。腹水なし。

入院時検査所見：末梢血：WBC 7,500/mm³, RBC $5.09 \times 10^6/\text{mm}^3$, Hb 15.8g/dl, Ht 48.6%, Plt $24.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。

尿検査では特に異常を認めなかった。また、尿細胞診は自尿、腎盂尿、共に陰性であった。

血液生化学検査：BUN 13mg/dl, Crea 1.0mg/dl, Na 138mEq/l, K 4.4mEq/l, Cl 102mEq/l, T-Bil 1.03mg/dl, GOT 19KU, GPT 10KU, LDH 438IU/l, ALP 238IU/l, CRP 1.2mg/dl, CEA 1.2ng/ml, CA19-9 6.0ng/ml, SCC 1.6ng/ml, AFP 3.3ng/ml。

画像検査所見：腹部超音波検査では著明な右水腎水尿管を認めた。

IVP 検査では右腎は全く造影されなかった。また、RP 検査では膀胱内に粘膜変化はないが、右尿管口は後方より圧排されており、カテーテル挿入は不可能であった。経皮的腎盂造影では右尿管交差部で完全閉塞

図1 経皮的順行性腎盂造影。左図で中部尿管が完全に圧排、閉塞されている。

図2 腹部CT。右尿管を巻き込むように腫瘍が骨盤腔に広がっている。

しており下部尿管は造影されなかった (図1)。腹部CT検査では右下部尿管を巻き込む mass (45×55×80 mm) が膀胱右側から背側にかけて存在した (図2)。腎シンチグラフィーでは右腎機能は廃絶していた。

以上より1993年5月17日、右後腹膜腫瘍の疑いにて右腎尿管及び、腫瘍摘出術を施行した。

手術所見：全麻下に右腎、尿管と共に腫瘍摘出術を施行した。右腎は高度の水腎を呈しており、実質も菲薄であった。尿管は著明に拡張していたが、交差部下

図3 病理組織学所見(光顕所見)。腫瘍細胞は異型度の低い核と好酸性の細胞質を持った上皮様細胞で、tubulopapillary pattern をとりながら腺管腔を形成している(×100)。

図4 コロイド鉄染色。間質性粘液を中心に腫瘍組織はコロイド鉄により染色される(×100)。

方で腫瘍が精索を巻き込み周囲組織と強く癒着しており、剥離困難であった。腫瘍は白色で瘢痕組織様に固く、びまん性に周囲に広がっており摘出不可能であった。尿管を可及的に剥離し、周囲の腫瘍組織の一部と共に切離、摘出した。

病理組織学的所見(図3)：

1) 腫瘍細胞は立方状の上皮様細胞で、異型度の低い核と好酸性の細胞質を持ち、一部に印環細胞状に空胞化したものも認めた。

2) 腫瘍は尿管周囲より粘膜面に向かって瀰漫性に発育しており、tubulopapillary pattern をとりながら腺腔構造を形成していた。また、豊富な間質成分を伴っていた。

3) 腫瘍細胞は、Cytokeratin 陽性、コロイド鉄染色陽性(図4)、hyaluronidase 処理にて陰性(図5)、また、CEA 染色陰性、Vimentin 染色陰性であった。

図5 Hyaluronidase 処理。同染色は hyaluronidase 処理にて消化され陰性となった(×400)。

図6 病理組織学的所見(光顕所見)。尿管粘膜上皮に向って、腫瘍細胞が瀰漫性に浸潤しているが粘膜上皮に腫瘍細胞の発育を認めない(×100)。

4) 尿管粘膜上皮に、一部浸潤を認めるものの炎症所見が主であり、腫瘍細胞は粘膜下より粘膜上皮に向って浸潤していた(図6)。

電顕所見：

1) 細胞内分泌腔内に microvilli の突出を認めた(図7)。

2) 胞体内にケラチンと思われる中間径フィラメントを認めた(図8)。

以上より、本腫瘍は間質と細胞質にヒアルロン酸を豊富に産生している上皮性悪性中皮腫、即ち Malignant Mesothelioma と診断した。

術後経過：残存腫瘍に対して化学療法として、CDDP (90mg/m²) 単独療法を1クール施行した。次いで MVAC (MTX 30mg/m², VBL 3mg/m², ADM 30mg/m², CDDP 70mg/m²) 療法を2クール追加した。しかし、結果は、いずれも CT 上、NC であった。術後2カ月目に、著明な右下肢腫脹を認め、右外腸骨静脈

図7 病理組織学所見(電顕所見). 分泌腔内(自由縁)に比較的長い microvilli の突出を認める (bar, 5 μ m).

図8 病理組織学所見(電顕所見). 胞体内にケラチンと思われる中間径フィラメントを認める (bar, 4 μ m).

血栓症と診断され、人工血管置換術を施行した。腫瘍組織は右外腸骨動静脈を巻き込み、腸骨から恥骨まで広く浸潤していた。その後も腫瘍は急激に発育を続け骨盤腔から後腹膜腔を広く占拠し、腸閉塞を生じ経口摂取不能となり、術後8カ月目に悪液質にて死亡した。死後解剖を施行し、以下の所見を得た。

肉眼的所見：腫瘍は弾性硬の白色繊維状で境界不鮮明であり、下部後腹膜および小骨盤腔を占拠しており、その中に左尿管、膀胱、直腸、総腸骨動静脈などが埋没していた。腫瘍の発育形式から、やはり膀胱右側の腸骨窩から内鼠径輪部にかけて最も密に腫瘍に占拠されており、ここを原発に骨盤腔内に広く浸潤していったと考えられた。

組織学的所見：不整形腺腔構造と索状配列を示す上皮性腫瘍細胞と、繊維性または繊維肉腫様腫瘍細胞の二相性性格をみる。壊死傾向はごく一部に限られてお

り、治癒傾向はほとんどなかった。

転移：腫瘍は膀胱壁、直腸壁、脊椎(L5, S)骨に連続性に浸潤しており、肝臓に多発性転移を認めた。

考 察

泌尿器科領域に於て、悪性中皮腫に遭遇する機会は非常に稀であるが、本例の様に水腎症を呈する原因として尿路以外の組織から発生する腫瘍の存在も考慮に入れておく必要がある¹⁾。悪性中皮腫は、剖検例で0.01~0.1%の発生頻度であり、腹膜原発のものは40%とされている²⁾。男女比は4:3で男性に多く、発症年齢は平均51.3歳である³⁾。本症発生に於て重要なのはアスベスト被爆歴の有無であり、石綿工業労働者の実に90%に発生するという報告もある⁴⁾。職業歴は勿論のこと、生活環境も十分に聴取する必要がある⁵⁾。好発部位は、胸膜、腹膜、心膜および精巣漿膜であり、肉眼的分類としてびまん型と限局型があるが、腹膜発症例ではびまん型が多い^{6,7)}。一般に中皮腫は、臓側および壁側漿膜に結節隆起が生じ、それぞれが融合して漿膜のびまん性肥厚をきたし、各臓器に周囲から浸潤する。臓器浸潤が生じてから症状が現れることが多いため早期発見は困難で⁸⁾、又、びまん型が多いため外科的切除も難しく、かつ化学療法、放射線療法にも抵抗性であるため予後は非常に悪い^{9,10)}。転移は、リンパ節、肝、肺、胸膜、心臓の順に多く、大部分が診断後1年から2年で死亡する。最近、cisplatin, adriamycinを中心とした抗癌剤の全身投与および胸腔、腹腔内投与の有効例の報告があるが、いずれも20%前後のresponse rateとまだ十分な効果を得ていない。本症の場合でも、腫瘍が尿管に浸潤し水腎症を呈して腰背部痛を自覚するまで無症状であった。一般に腹腔内原発の場合でも自覚症状は、腹部膨満、腹痛、食思不振、発熱といった不定愁訴の症状が多い。ところで、中皮腫は、漿膜腔の被覆細胞由来の腫瘍であり、解剖学的に後腹膜には原発しないと考えられるが、本例では、過去に鼠径ヘルニア根治術の既往があり、この際の腹膜の迷入が本症の後腹膜発症の一因として考えられた。即ち、ヘルニア囊原発の悪性中皮腫は文献的に数は少ないが、外傷などの外的刺激を機にヘルニア囊の上皮性増殖が生じ、そこにアスベスト被爆などのmalignant potentialが加わると悪性中皮腫に転ずるという報告がある^{11)~13)}。又、ヘルニア根治術後30年目に同部に中皮腫を生じたという報告¹⁴⁾もある通り、ヘルニア囊に手術操作という外的刺激が加わり、完全な囊の摘除が行われぬ場合に、残存囊の腹膜上皮面が後

腹膜腔に露呈し、これを起源に中皮腫が発生したと考えても矛盾はない。実際、本腫瘍はヘルニア根治術の際の主な操作部位である鼠径管の上部より発生しており、漿膜を有する迷入腹膜を原発として腫瘍が発生し、精索、尿管を巻き込み後腹膜腔に発育浸潤したと考えるのが自然である。しかし、確定診断は術前にはつかず、術後の病理診断に頼らざるを得なかった。本症の病理学的所見は特徴的¹⁵⁾¹⁶⁾であり、以下にまとめると、(組織学的特徴)

1. 大多数は二相性(上皮型+線維肉腫型)あるいは上皮型で、線維肉腫型は少ない。上皮型は腹膜に多く、線維肉腫型は胸膜に多い。

2. 上皮型では、立方状あるいは類円形細胞が乳頭状、管状、乳頭管状または、索状、敷石状に配列し、多核巨細胞を高率(38.5%)に認める。また、細胞質、間質内にヒアルロン酸を認める。このため、PAS陰性、アルシアンブルーまたはコロイド鉄染色陽性で、ヒアルロニダーゼで消化される。

(免疫組織化学的特徴)

1. cytokeratin, vimentin 染色陽性(上皮型50%, 線維肉腫型89%, 混合型100%)。

2. CEA, CA-125, Leu M-1, B-72, BER-EP4いずれも陰性。

3. EMA, HMFG 陽性。

尚、電顕所見として、異常に長い微絨毛(長さ/直径が10以上)と豊富な細胞質内の張原繊維の存在が上皮型中皮腫の特徴とされている。

本例の場合、腫瘍の発育が尿管周囲より粘膜炎に向かっており、尿管粘膜に腫瘍細胞を認めず、尿路上皮腫瘍が否定的であることと、各種組織染色でヒアルロン酸の産生を証明できたことが診断の根拠となったわけだが、上記の病理学的特徴を十分に理解しておくことが重要である。また、鼠径ヘルニアの手術の既往が本症診断のヒントになったわけだが、中皮腫の発生学的知識と解剖学的理解も重要である。

中皮腫は、石綿肺、石綿肺合併肺癌に次ぐ第3の石綿関連疾患であるが、本邦では石綿消費量が多く、発症までの潜伏期間が10~15年ということを考えると、今後症例が増加する可能性がある⁵⁾¹⁵⁾。また、高齢化に伴い、多種の手術既往を持つ患者を扱う機会がますます増えてくることが予想される。本症の発症背景を念頭に置き、過去の既往歴、職業歴にも十分注意を払いながら早期発見、早期治療を心掛けてゆくべきであると考え。

結 語

水腎症を契機に発見された悪性中皮腫を経験したが、その進展形式より後腹膜原発と考えられ、泌尿器科領域では本邦第1例と考えられる。

文 献

- 1) 古田 希, 町田豊平, 大石幸彦, 赤阪雄一郎, 池本庸, 中西憲二: 腎周囲 Cystic mesothelioma の1例. 日泌尿会誌, 82, 1990—1993, 1991.
- 2) Suzuki, Y.: Pathology of human malignant mesothelioma. Semin. Oncol., 8, 268—282, 1980.
- 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, 30, 1—10, 1984.
- 4) 君塚五郎, 村井嘉寛, 北川正信, 林 豊: 石綿と発癌. 病理と臨床, 7, 720—728, 1989.
- 5) Selikoff, I.J. and Seidman, H.: Asbestos-associated deaths among insulation workers in the United States and Canada, 1967—1987. Ann. N.Y. Acad. Sci., 643, 1—14, 1991.
- 6) Klemperer, P., et al.: Primary neoplasma of the Pleura. A report of 5 cases. Arch. Pathol., 11, 385—412, 1937.
- 7) Kannerstein, M., et al.: Peritoneal mesothelioma. Human Pathol., 8, 83—93, 1977.
- 8) 石塚慶次郎, 栗栖 茜: 腹膜中皮腫の臨床—自験例および本邦報告83例の検討. 外科, 40, 977—982, 1978.
- 9) 三原直子, 蜂須賀徹, 宮原晋一: 化学療法によく反応した悪性中皮腫の1例. 癌の臨床, 33, 1939—1944, 1987.
- 10) Antman, K.H.: Current concepts, malignant mesothelioma. N. Engl. J. Med., 303, 200—202, 1980.
- 11) Chik Kwun Tang, et al.: Malignant peritoneal mesothelioma in an inguinal hernia sac. Cancer, 37, 1887—1890, 1976.
- 12) Joseph, B., et al.: An unusual presentation of malignant mesothelioma: The incidental finding of tumor in the hernia sac during herniorrhaphy. J. Surg. Oncol., 18, 159—161, 1981.
- 13) 松井孝至, 別所 隆, 中安邦夫, 里井 豊, 飯尾宏, 米村桂八: 外鼠径ヘルニア手術時に発見された腹膜中皮腫の1例. 日臨外医会誌, 55, 1288—1292, 1994.
- 14) Grove, A., et al.: Mesotheliomas of tunica Vaginalis Testis and hernia sac. Virchows Archiv Pathol. Anat., 415, 283—292, 1989.
- 15) Suzuki, Y.: Diagnostic criteria for human malignant mesothelioma. Acta Pathol. Japonica, 42, 767—786, 1992.
- 16) 佐々木正道: 悪性中皮腫の病理. 病理と臨床, 7, 709—719, 1989.
- 17) Wagner, J.C., Sleggs, C.A. and Marchand, P.: Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in North Western Cape Province. Brit. J. Ind. Med., 17, 260, 1960.

(1995年6月13日受付, 1996年6月7日受理)