

急速な転帰を辿った腹膜悪性中皮腫の一部検例

*An autopsy case of malignant peritoneal mesothelioma followed an acute course.*岡 秀治¹⁾, 高橋 賢治²⁾, 鈴木 裕子²⁾, 岩本 英孝²⁾, 浅井 真人²⁾, 斉藤 裕樹²⁾
Hideharu Oka Kenji Takahashi Yuko Suzuki Hidetaka Iwamoto Mahito Asai Hiroki Saito

Key Words : 腹膜悪性中皮腫 腹水

はじめに

腹膜悪性中皮腫は腹部悪性腫瘍の中でも稀な疾患であり、本邦においてはこれまで数百例しか報告がない。現在までのところ確立された治療法はなく、予後不良の疾患である。今回、我々は急速な転帰を辿った腹膜悪性中皮腫の一例を経験したため、病理所見と予後との関連を含めて報告する。

症例

症例 : 59歳, 男性
主訴 : 腹部膨満感
既往歴 : 尿管結石 (39歳時), 高脂血症 (45歳時より), 足踵良性腫瘍 (52歳時)
家族歴 : 次男, 白血病
居住歴 : 木造家屋
職業 : 精神介護職員
嗜好 : 飲酒なし, 喫煙なし
現病歴 : 高脂血症にて当科外来通院中。5日前からの腹部膨満感を主訴に, 2009年5月下旬当科受診。CT上, 多量の腹水が認められた(図1)。上部消化管内視鏡検査, 腹部超音波検査を施行するも腹水貯留の原因となるような所見を認めなかった。その後も, 短期間での急速な腹水の増量が認められたため, 精査加療目的に受診後4日目で当科入院となった。

入院時現症 : 身長 165.6 cm, 体重 74 kg, 血圧

110/80 mmHg, 脈拍 100 /分(整), 体温 37.2 °C, 腹部膨満, 下腹部に圧痛を認める。

入院時検査所見 : WBC 11900 /mm³と炎症反応の上昇と, BUN 41.0 mg/dl, Cre 1.30 mg/dlと腎機能障害を認めた。また, CA125 519.7, IL2-Receptor 1200と高値を認めた。その他, 特記すべき異常は認めなかった(表1)。

入院後経過 :

入院当日, 腹部膨満感の増悪を認めたため, 腹水穿刺を施行した(排液2300 ml)。腹水の性状は滲出性であり, 検査結果は表2の通りであった。血圧, アルブミン低値のため, 同日よりFFPの投与を開始した。第一病日, 前日の腹水穿刺にも関わらず, CT上, 腹水貯留の増悪が認められた(図2)。自覚症状も穿刺後数時間はやや改善したものの, 翌朝には元の状態に戻っていた。第二病日, 腹満症状が更に強くなったため, 再度腹水穿刺を施行した(排液2500 ml)。尿量の減少を来したため, 利尿剤・カテコラミン製剤の投与を開始した。第三病日, 症状は持続したままであり, 収縮期血圧は70台と低下。腹水細胞診の追加報告では, 結核菌陰性, 細菌培養陰性であったが, ヒアルロン酸 189,000 ng/mlと異常高値を認め, 遊離中皮細胞が多数認められたことから腹膜悪性中皮腫の疑いが強いと考えられた(表2)。第四病日, 症状軽減のため再度腹水穿刺を施行した(排液3000 ml)。血液上では, カリウム6.4 mEq/lと高値を認め, 腎機能の急速な悪化が進んでいた。第五病日より, 疼痛の訴えが強いため塩酸モルヒネの持続静注を開始した。第六病日, 血液上ではカリウムが7.8 mEq/lと更なる悪化を認め, 同日午後, 状態が急速に悪化し, 永眠された(表3)。

¹⁾名寄市立総合病院 研修医

Resident, Nayoro City General Hospital

²⁾名寄市立総合病院 消化器内科

Department of Gastroenterology, Nayoro City General Hospital

病理解剖所見：

腹腔内には3800 mlの腹水が貯留し、原発巣は腸間膜に存在した約10 cmの腫瘤と考えられた(図3, 4). 小腸は白色～黄褐色, 米粒大～空豆大の結節状腫瘤でびまん性に被覆されていた(図5). 胸腔内に異常所見はなく, 横隔膜を越えての腫瘍浸潤は認められなかった.

組織像では, HE染色で中皮腫細胞がびまん性に間質内で浸潤増生していることを認めた. 免疫染色としてはCalretinin, D2-40, AE1/AE3が陽性(図6). 病理診断は悪性中皮腫二相型であった. 腫瘍細胞は紡錘形の肉腫様成分と上皮様成分が混在していて, 免疫染色の結果は中皮腫細胞として矛盾しないことより, 悪性中皮腫と診断した.

考察

悪性中皮腫は全ての腫瘍の中で1 %以下と頻度が低い¹⁾. その中でも, 腹膜悪性中皮腫はさらに頻度が低く, 本邦では数百例の報告があるのみである. 発症年齢は50～70歳で, 男性に多い傾向がある. 胸膜悪性中皮腫の発生にはアスベストが誘因の約90 %とされているが, 腹膜悪性中皮腫の場合にはアスベストの曝露が必ずしも関与があるとは言い難く, 関与があるのは5.5 %との報告も見受けられ, 本症例においても曝露歴は認めなかった²⁾.

悪性中皮腫の発生部位別頻度では, 胸膜が約80～90 %と大部分を占め, 腹膜は次いで約10～20 %を占めている. 進展様式は予後の悪いびまん型のもものが約85 %, 限局型が約15 %である. 組織型と平均生存期間MSTは上皮型(60 %, 13 ヶ月), 肉腫型(10 %, 5.8 ヶ月), 二相型(30 %, 10.2 ヶ月)と報告されている³⁾⁴⁾. 本症例の進展様式は, びまん性・二相型であり, 報告上予後が最も悪いものではなかった.

臨床症状は, 腹水貯留(90 %), 腹部膨満感(50.9 %), 腹痛(44.1 %), 腹部腫瘤(18.2 %)を認めることが多く, 本症例でも前記3項目を認めた²⁾.

典型的な検査所見としては, CTで造影効果を伴う小結節が認められること, 腹水中ヒアルロン酸の上昇, 血清中CA125の上昇, 腹水細胞診で遊離中皮細胞を認めることが挙げられる.

免疫学的染色では, 中皮腫細胞と腺癌細胞の鑑別が重要となる. 中皮腫のマーカーとしては, Calretinin, Mesothelin, Thrombomodulin, CK5/6, AE1/AE3, WT-1, D2-40など, 腺癌細胞のマ-

ーカーでは, CEA, Ber-EP4, MOC-31, CAM5.2などが両者の鑑別に有用である. 本症例ではCalretinin, D2-40, AE1/AE3が陽性であり中皮腫として矛盾しなかった.

鑑別診断として, 癌性腹膜炎, 脾性腹水, 結核性腹膜炎, 悪性リンパ腫, lupus腸炎などが挙げられ, 腹水細胞診が診断に有用となる. 腹膜悪性中皮腫の場合は, 腹水細胞診は陽性率5～12.5 %, 術前診断は13 %と低く, 確定診断には開腹生検が必須となる⁵⁾. 本症例では, ヒアルロン酸, CA125の高値が著明であったことに加え, CTで造影効果を伴う小結節影を認めたこと, 腹水細胞診で遊離中皮細胞を認めたことが診断の一助となった.

治療法としては, 限局型の場合には手術を施行している報告もあるが, 多くはゲムシタピン, シスプラチン, パクリタキセルや多剤併用療法などの化学療法を行っている. しかし, いずれも奏効率が30 %以下と低く, 確立された治療法がないのが現状である. 胸膜悪性中皮腫に対しては, 米国ではペメトレキセド(商品名:アリムタ)が予後の向上に有効との報告があり, 今後腹膜悪性中皮腫への治療適応の検討が望まれる¹⁾. 本症例に関しては急速な経過を辿ったため, 治療に至ることは困難であった.

本症例に特徴的であったのは, 二相型でMST約10 ヶ月の報告に比して発症より約2週間と急速な経過を辿ったことである. その原因として, 細胞周期に関する遺伝子異常が可能性の一つとして挙げられる.

中皮腫での頻度の高い遺伝子異常は9番染色体短腕にあるp14, p16の欠失である⁶⁾. p14タンパクはMDM2活性を抑制することでp53の分解を抑制し, p16はCDK4/6に結合し, CDK4/6/cyclinDの活性を阻害し, pRbのリン酸化を防ぐ. このようにp53とpRbにより細胞周期の調節が行われているが, p14, p16の欠失に伴い細胞周期の進行が起こることで, 細胞増殖が促進する. 特に高頻度の有糸分裂とp16欠失は死亡率増加に関与しており, また二相型と肉腫型は上皮型よりもp16欠失の割合が高いとの報告もあり, このことがMSTに大いに関与していると考えられる⁷⁾. 本症例では遺伝子異常については検討しておらず, あくまで仮説に過ぎないが, 急速な転帰を辿った原因の一つであった可能性が考えられた. 遺伝子異常についての検討は, 今後の課題の一つである.

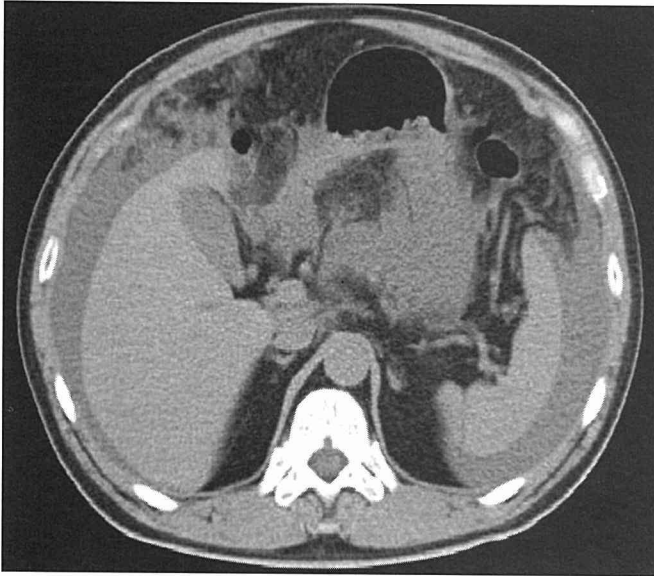


図1：初診時CT 多量の腹水貯留を認める

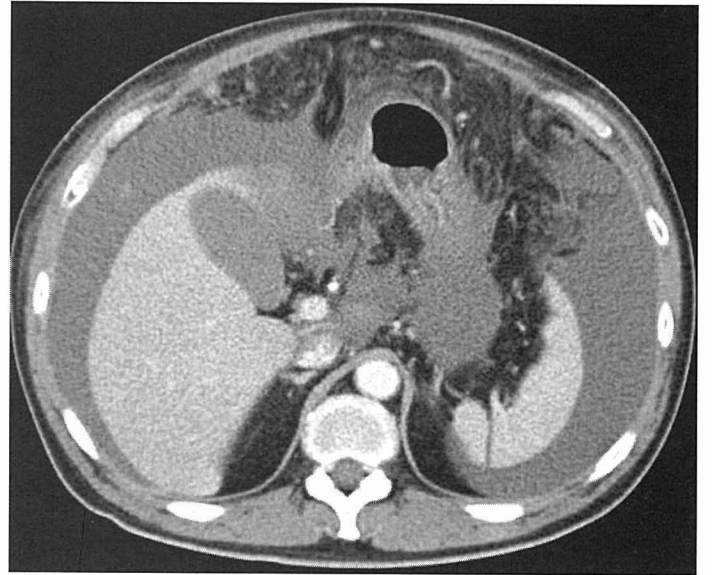


図2：入院時CT 初診時に比べ腹水の増加を認める

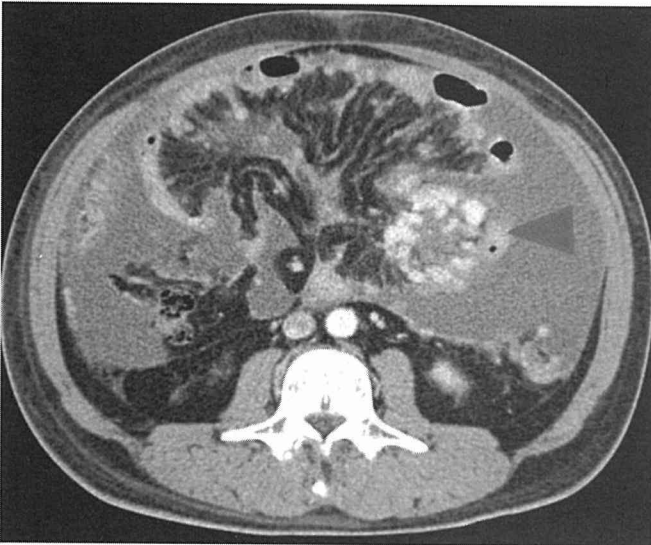


図3：腹部造影CT 造影効果を伴う結節状腫瘍を認める

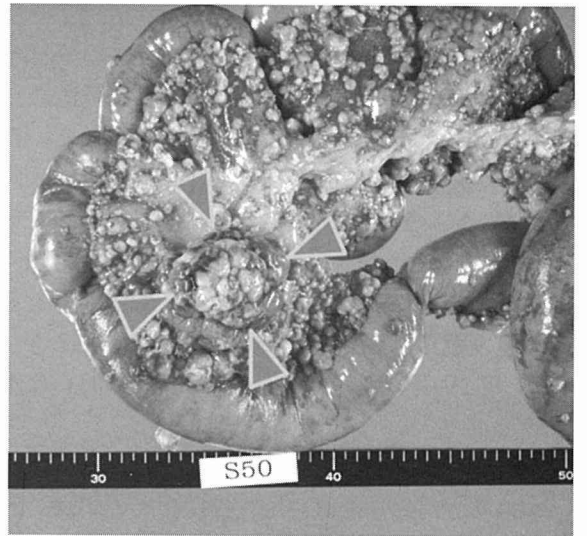


図4：病理標本① 中央に約10 cm大の腫瘍を認める

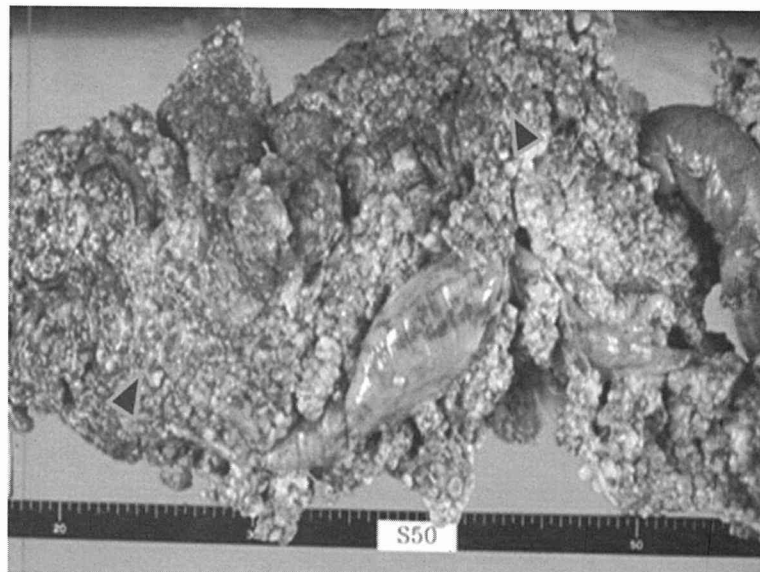


図5：病理標本② 小腸が白色～黄褐色，米粒大～空豆大の結節状腫瘍でびまん性に被覆されている

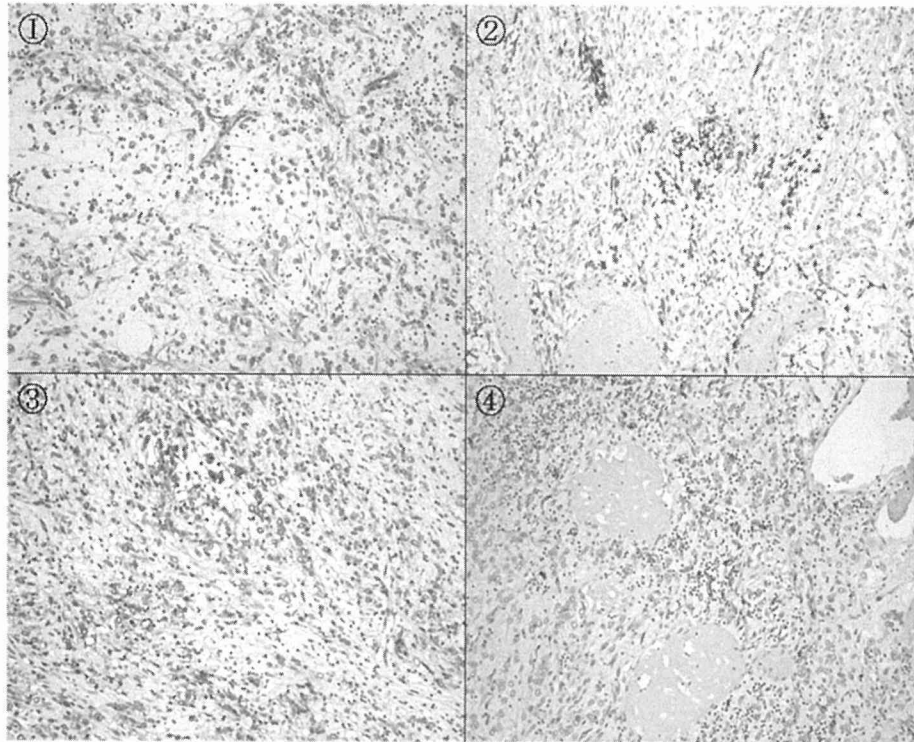


図6：病理組織標本

- ①HE染色(×100) 核，細胞は正常中皮細胞に類似し，他の上皮系，間葉系細胞の構造的特徴を示していない
- ②Calretinin(×100) 紡錘形細胞で一部陽性
- ③D2-40 ほぼ全ての細胞で陽性
- ④AE1/AE3 紡錘形細胞で一部陽性

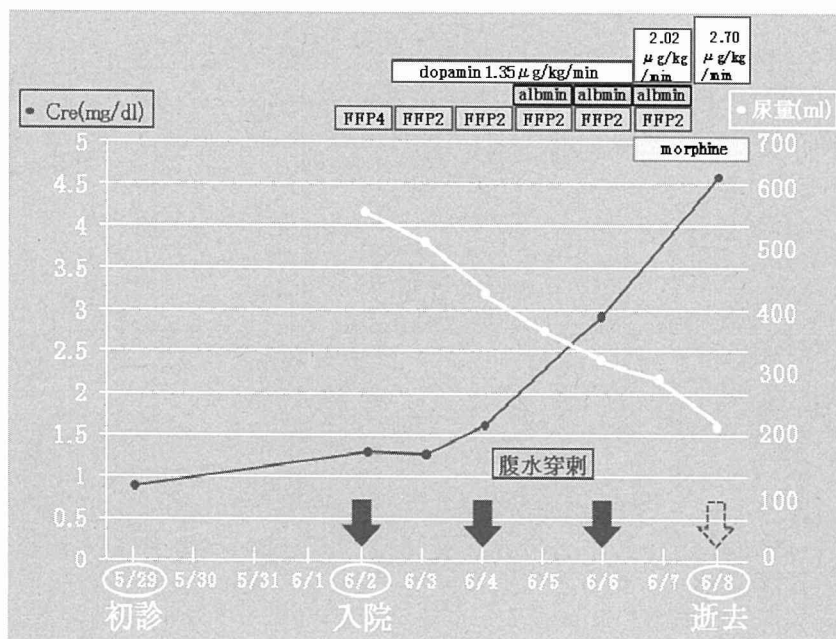
表1：入院時血液生化学所見

WBC	11900 /mm ³	TP	5.7 g/dl	CEA	<0.50 ng/ml
RBC	529×10 ⁴ /mm ³	Alb	3.2 g/dl	CA19-9	2.9 U/ml
Hb	14.5 g/dl	T-Bil	0.5 mg/l	AFP	2.9 ng/ml
Ht	43.30 %	ALP	115 IU/ l	CA125	519.7 U/ml
Plt	47.9 ×10 ⁴ /mm ³	γ GTP	30 IU/ l	S IL2-R	1200 U/ml
PT%	67.40 %	AST	12 IU/ l	PSA	0.672 ng/ml
PT	1.24	ALT	8 IU/ l	ANA	40 倍
APTT	29.9 sec	LDH	137 IU/ l	AMA	陰性
Fib	486 mg/dl	AMY	38 IU/ l	TSH	3.24 μ IU/ml
FDP	3 μ g/ml	BUN	41.0 mg/dl	FT-3	3.01 pg/ml
AT-III	101 %	Cre	1.30 mg/dl	FT-4	0.80 ng/dl
		CPK	62 IU/l		
		Na	130 mEq/l		
		K	5.0 mEq/l		
		Cl	95 mEq/l		

表2：腹水検査所見

TP	4.6 g/dl	AMY	21 IU/l
Alb	2.8 g/dl	AFP	2.1 ng/ml
LDH	156 IU/	CEA	<0.50 ng/ml
腹水LDH/血清LDH	1.1	CA19-9	2.1 U/ml
腹水TP/血清TP	0.8	ADA	10.4 IU/l
		結核菌PCR	陰性
		ヒアルロン酸	189,000 ng/ml

表3：入院後経過



おわりに

本症例は腹膜悪性中皮腫という稀な疾患であり、また急速な転帰を辿ったことから、診断から治療に至ることが困難であった。腹水貯留の鑑別診断には腹膜悪性中皮腫の可能性を念頭に置き、早期診断が重要であると考えられた。

文 献

- 1) Alastair J Moore, Robert J Paker and John Wiggins : Malignant mesothelioma. Orphanet Journal of Rare Disease 34 : 1-11, 2008
- 2) Dominique ELIAS, Valerie BEDARD : Malignant peritoneal mesothelioma : treatment with maximal cytoreductive

surgery plus intraperitoneal chemotherapy. Gastroenterol Clin Biol 31 : 784-788, 2007

- 3) 中野孝司：悪性中皮腫の診断と治療. 癌と化学療法 33 : 1215-1220, 2006
- 4) 前田昭太郎, 片山博徳：中皮腫の臨床病理 — 体腔液細胞診によるびまん性悪性中皮腫の確定診断方法を中心に—. 診断病理 23 : 167-176, 2006
- 5) Iftikhar Ahmed, Anastasios Koulaouzidis : Malignant peritoneal mesothelioma as a rare cause of ascites. Journal of Medical Case Reports 121 : 1-4, 2008
- 6) 植松和嗣：発症機序の分子生物学. THE LUNG-perspectives 14 : 306-310, 2006
- 7) Alain C Borczuk, Robert N Taub : P16 Loss and Mitotic Activity Predict Poor Survival in Patients with Peritoneal Malignant Mesothelioma. Clin Cancer Res 11 : 3303-3308, 2005