

診断的腹腔鏡手術にて悪性腹膜中皮腫と診断した1例

宮原 新¹⁾・中本 康介¹⁾・徳毛健太郎²⁾・神原 貴大³⁾
真田ひかり¹⁾・大谷 麻由¹⁾・豊田祐里子¹⁾・宇山 拓澄¹⁾・野村 有沙¹⁾
榎園 優香¹⁾・森岡 裕彦¹⁾・大森由里子¹⁾・寺岡 有子¹⁾・野坂 豪¹⁾
関根 仁樹¹⁾・友野 勝幸¹⁾・山崎 友美¹⁾・古宇 家正¹⁾
向井百合香¹⁾・武島 幸男³⁾・工藤 美樹¹⁾

1) 広島大学病院 産科婦人科
2) 広島大学病院 がん化学療法科
3) 広島大学大学院医系科学研究科 病理学

A case of malignant peritoneal mesothelioma diagnosed by laparoscopy

Shin Miyahara¹⁾・Kosuke Nakamoto¹⁾・Kentaro Tokumo²⁾・Takahiro Kambara³⁾
Hikari Sanada¹⁾・Mayu Otani¹⁾・Yuriko Toyota¹⁾・Takuto Uyama¹⁾・Arisa Nomura¹⁾
Yuka Enokizono¹⁾・Hirohiko Morioka¹⁾・Yuriko Omori¹⁾・Yuko Teraoka¹⁾・Suguru Nosaka¹⁾
Masaki Sekine¹⁾・Katsuyuki Tomono¹⁾・Tomomi Yamazaki¹⁾・Iemasa Koh¹⁾
Yurika Mukai¹⁾・Yukio Takeshima³⁾・Yoshiki Kudo¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima University Hospital
2) Department of Clinical Oncology, Hiroshima University Hospital
3) Department of Pathology, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences

悪性中皮腫は診断や治療に苦慮する 경우가多く、予後不良な疾患である。悪性中皮腫のうち悪性胸膜中皮腫が80%を占めるのに対し、悪性腹膜中皮腫は10~20%を占める。腹腔内に発生する腫瘍としては稀だが、腹膜癌と治療が異なるため、診断の際には鑑別が重要となる。今回、腹膜癌の疑いで診断的腹腔鏡手術を行い悪性腹膜中皮腫と診断した1例を経験したので報告する。症例は77歳、腹部膨満感を主訴に近医を受診し、単純CT検査にて腹水および腹膜播種を疑う多数の腫瘍を認め、当科へ紹介となった。腹膜癌を疑い、診断的腹腔鏡手術を施行した。大網の腫瘍を一部摘出し、術中迅速病理組織診断を行ったところ、粘液性癌であった。腹膜癌として非典型的な組織型であったため、化学療法を開始せず、永久病理組織診断の結果を確認したところ、上皮型の悪性腹膜中皮腫であった。悪性腹膜中皮腫の原因のほとんどがアスベスト曝露であり、本邦における発症のピークは2030年頃と見込まれているため、腹膜癌を疑った場合には、悪性腹膜中皮腫を鑑別診断の一つとして考え、診断的腹腔鏡手術による診断が有用である。

Malignant mesothelioma is often difficult to diagnose and treat and has a poor prognosis. Malignant pleural mesothelioma accounts for 80% of malignant mesotheliomas, whereas malignant peritoneal mesothelioma accounts for 10-20%. Although this tumor is relatively rare within the abdominal cavity, distinguishing malignant peritoneal mesothelioma from peritoneal cancer is of paramount importance, as the treatment strategies greatly differ. We report a case of malignant peritoneal mesothelioma diagnosed after diagnostic laparoscopic surgery for suspected peritoneal cancer. The patient, a 77-year old, was referred to our department after a simple computed tomography (CT) scan showed multiple masses with suspected ascites and peritoneal dissemination. Diagnostic laparoscopic surgery was performed for suspected peritoneal cancer. Part of the mass was removed, and intraoperative rapid histopathological diagnosis revealed mucinous carcinoma. Given that the histology was atypical for peritoneal cancer, chemotherapy was not initiated. Permanent histopathology confirmed the diagnosis of an epithelial-type malignant peritoneal mesothelioma. Since most of the causes of malignant peritoneal mesothelioma are asbestos exposure, and its peak incidence in Japan is expected to be around 2030, diagnostic laparoscopic surgery is useful when peritoneal cancer is suspected. This approach helps ensure the comprehensive consideration of malignant peritoneal mesothelioma as a potential differential diagnosis.

キーワード：悪性腹膜中皮腫，腹腔鏡手術，腹膜癌

Key words：malignant peritoneal mesothelioma, laparoscopic surgery, peritoneal cancer

緒 言

悪性腹膜中皮腫は腹膜の中皮細胞に発生する稀な悪性腫瘍で、診断や治療に苦慮する 경우가多く、予後不良な疾患である^{1) 2)}。悪性腹膜中皮腫の発生の原因は、ほとんどがアスベスト曝露とされており、本邦における発症のピークは2030年頃と見込まれている¹⁾。悪性腹膜中皮腫は腹膜癌と類似した臨床症状を呈するが、治療が異なるため、正確な診断が重要となる。今回、腹膜癌の疑いで診断的腹腔鏡手術を行い悪性腹膜中皮腫と診断した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：77歳，女性

妊娠分娩歴：3妊3産

主訴：腹部膨満感

既往歴：特記なし

家族歴：特記なし

職業歴：アスベスト曝露歴なし

現病歴：数ヶ月前より腹部膨満感を認め、徐々に増悪してきたことから、近医内科を受診した。経腹超音波検査で、腹水の貯留を認め、体幹部単純CT検査で、腹水および腹膜播種を疑う多数の腫瘤を認めたため、当科へ紹介となった。

初診時現症：身長は145 cm，体重は38 kgであった。腹部膨満を認め、臍部に2 cm大の腫瘤を認めた。

検査所見：経腹超音波検査では、子宮は萎縮し、子宮内膜の肥厚を認めなかった。両側付属器の腫大を認めず、腹水の貯留を認めた。骨盤部造影MRI検査でも、子宮や両側付属器に腫瘤を認めなかった。体幹部造影CT検査では、左右の傍結腸溝に最大5 cm大の腫瘤を認め（図1 A, B）、大網はomental cake状の腫瘤を形成していた。PET-CT検査では、腹膜播種を疑う腫瘤にFDGの異常集積（SUV max=8.8）を認めた（図1 C, D）が、原発巣を疑う所見はなかった。上下部消化管内視鏡検査でも、原発巣となりうる腫瘍を認めなかった。以上から腹膜癌を疑い、診断的腹腔鏡手術を施行した。腫瘍マーカーに関して、CEA, CA19-9, CA125はいずれも基準値範囲内であった。

手術所見：臍部に腫瘤を認めた（図2 A）ため、全身麻酔下に臍部より3 cm尾側にカメラポート5 mmを挿入した。腹腔内を観察すると、黄色粘性の混濁した腹水が約2000 ml貯留していた。大網はomental cakeを形成していた（図2 B）。横隔膜下面，胃壁，腸間膜には粟粒大の白色の小結節が散在していた（図2 C, D）。両側付属器に腫瘍性病変を認めなかった（図2 E, F）。虫垂は癒着のため確認できなかった。Predictive indexは10/14点（omental cake: 2点，peritoneal carcinosis: 2点，diaphragmatic carcinosis: 2点，mesenteric retraction: 2点，bowel infiltration: 2点，stomach infiltration: 0点，liver metastasis: 0点）であったため、PDS（primary debulking surgery）は困難と判断

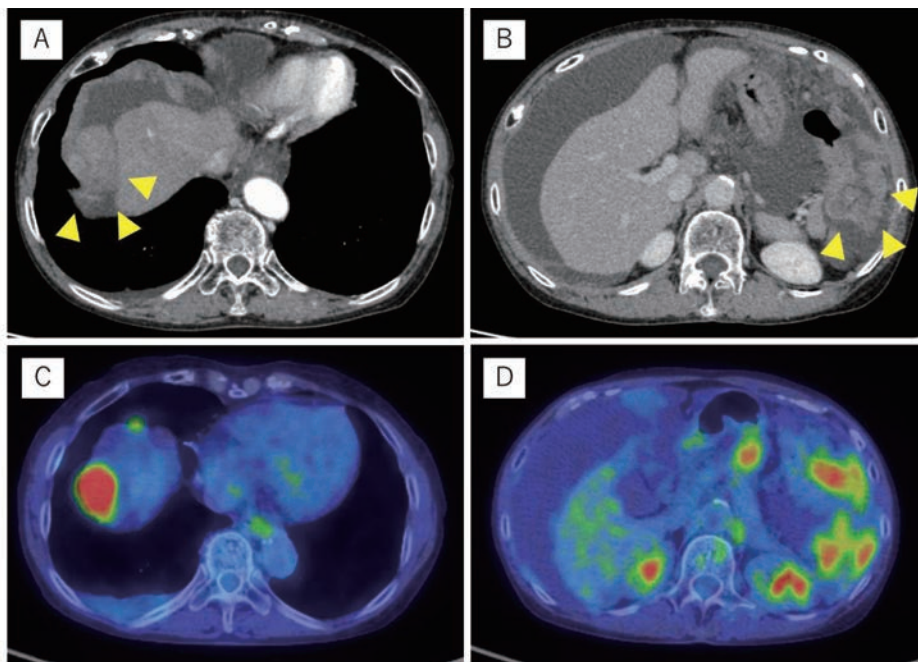


図1 画像所見

- (A) 造影CT：右傍結腸溝の腹膜播種を疑う腫瘤（矢頭）
 (B) 造影CT：左傍結腸溝の腹膜播種を疑う腫瘤（矢頭）
 (C, D) PET-CT：腹膜播種を疑う腫瘤に一致したFDGの異常集積

し、組織生検の方針とした。臍周囲の皮膚を切開し腫瘍を摘出した。腫瘍を摘出後の臍部より腹腔内へアプローチし、直視下で大網の腫瘍を生検した。診断可能な組織が採取できていることと、術後早期に化学療法を開始することを目的に術中迅速病理組織診断に提出した。組織型は粘液性癌であった。手術時間は67分、術中出血量は35 gであった。

病理組織診断：Hematoxyrin Eosin (HE) 染色では大網および臍部の腫瘍に乳頭状ないし癒合管状構造を示し、浸潤性に増殖する腫瘍を認めた(図3 A, B)。免疫組織化学染色では悪性中皮腫の陽性マーカーとして用いられるcalretinin, WT-1, D2-40がいずれも陽性であった(図3 C, D, E)。漿液性癌との鑑別として用いたp53の免疫組織化学染色は陽性細胞の割合が少なく、分布が不均一であり漿液性癌は否定的であった(図3 F)。以

上から、上皮型の悪性腹膜中皮腫と診断した。

術後経過：術後の経過は良好で術後4日目に退院した。上皮型の悪性腹膜中皮腫に対して、当院のがん化学療法科にて、術後20日目よりnivolumab (360 mg/body) とipilimumab (1 mg/kg) の併用療法を施行した。重篤な有害事象なく管理できたが、3サイクル施行後に腹腔内腫瘍の増大を認めた。2nd lineとして、cisplatin (75 mg/m²) とpemetrexed (500 mg/m²) の併用療法に変更したところ、腹腔内腫瘍が縮小した。現在はpemetrexed (500 mg/m²) 単剤の維持療法に移行し、病勢進行なく経過している。

考 案

悪性中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜の中皮細胞に発生する悪性腫瘍であり、胸膜が80~85%、腹

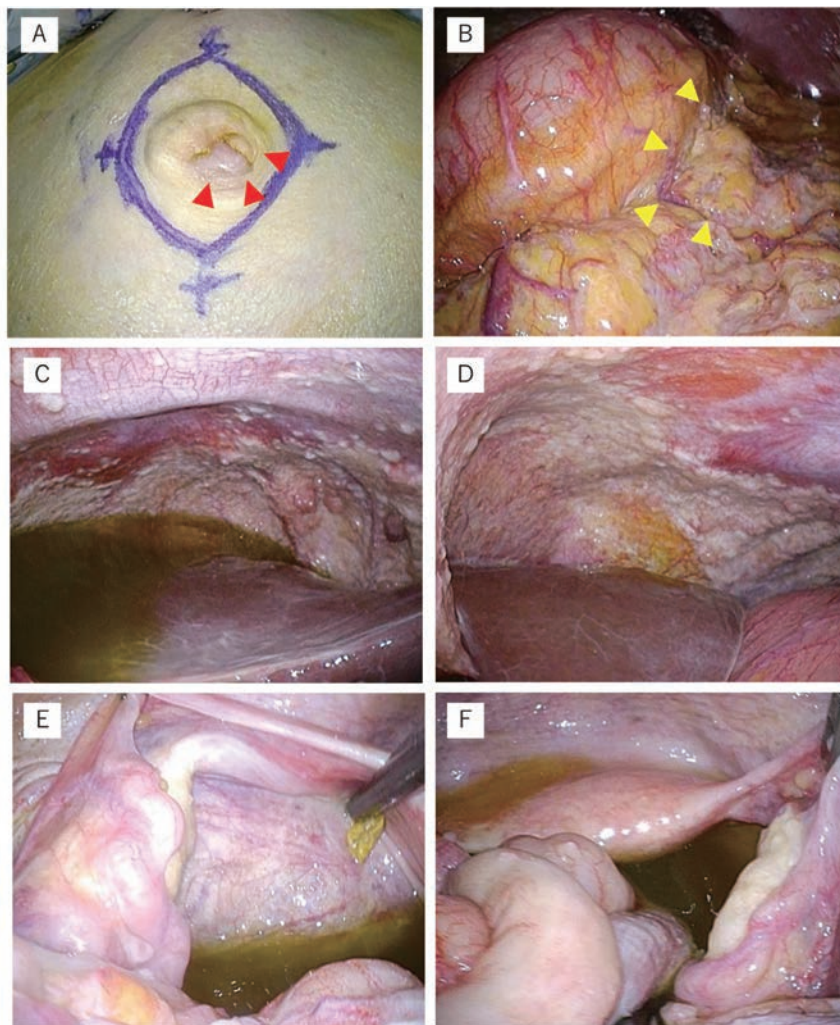


図2 手術所見

- (A) 臍部の腫瘍 (矢頭)
- (B) 大網：omental cakeを形成 (矢頭)
- (C) 左横隔膜下面：粟粒大の白色の小結節が散在
- (D) 右横隔膜下面：粟粒大の白色の小結節が散在
- (E) 左付属器：腫瘍性病変なし
- (F) 右付属器：腫瘍性病変なし

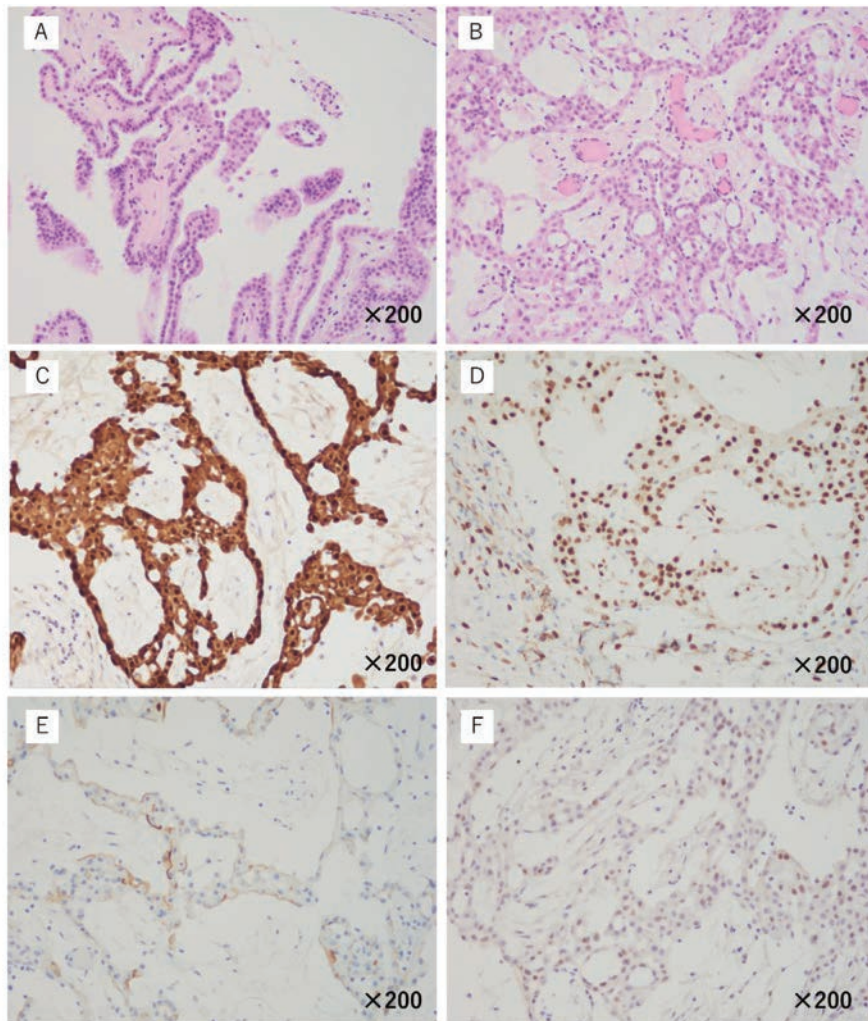


図3 切除標本病理組織所見

- (A) 大網：乳頭状構造を示し、浸潤性に増殖 (HE染色×200)
 (B) 臍部皮膚：癒合管状ないし充実胞巣状構造 (HE染色×200)
 (C) 大網：Calretinin陽性 (×200)
 (D) 大網：WT-1陽性 (×200)
 (E) 大網：D2-40陽性 (×200)
 (F) 大網：p53部分陽性 (×200)

膜が10～15%、その他の部位での発生は1%以下である¹⁾。悪性腹膜中皮腫の1年生存率は32.5%、3年生存率は7.2%と極めて予後不良な疾患である²⁾。悪性胸膜中皮腫の生存期間中央値7.9ヶ月(7.3～8.5ヶ月)に比較し、悪性腹膜中皮腫は4.7ヶ月(3.8～5.7ヶ月)との報告もあり³⁾、悪性中皮腫の中でも腹膜発生は予後不良である。悪性腹膜中皮腫の男女比は4：3と男性に多く、平均年齢は53.8歳である⁴⁾。悪性中皮腫の発生にはアスベストをはじめとする線維性鉱物のほか、生殖細胞系列における*BAP1*変異、慢性腹膜炎、トロトラストとの関連⁵⁾も指摘されているが、ほとんどの原因はアスベスト曝露とされている。また、悪性腹膜中皮腫において、アスベスト曝露歴を有する比率は悪性胸膜中皮腫よりも少ないが、高濃度曝露との関連が報告されている²⁾。アスベスト曝露から25年～50年の潜伏期間を経て発症するため、

本邦における発症のピークは2030年頃と見込まれている¹⁾。本症例ではアスベストの曝露歴はなかった。

悪性腹膜中皮腫に特異的な臨床症状はなく、腹部膨満、腹痛、腹部腫瘤、食欲不振などの身体所見が認められる²⁾。腫瘍マーカーは、CA125、AFP、CEAが高値を示す症例が報告されているが、いずれも感度は低く、疾患特異的な腫瘍マーカーが存在しない⁶⁾。CT検査などの画像所見では、腹水貯留や壁側腹膜、腸間膜、大網などに結節状の肥厚が認められ、充実性腫瘤像や周囲臓器への直接浸潤が疑われる所見を呈することがある⁷⁾。腹膜癌や卵巣癌の腹膜播種、結核性腹膜炎でも同様の所見を示すため、悪性腹膜中皮腫を画像所見から診断することは困難である⁸⁾。

本症例の画像検査では多数の腹膜播種を疑う腫瘤を認めるものの、付属器に腫大がなく、明らかな原発巣を認

めないことから、腹膜癌を考えた。近年、腹膜癌の治療戦略として、PDSが困難な症例ではNAC (neoadjuvant chemotherapy) + IDS (interval debulking surgery) が有用とされている。当科では、PDSが困難で病状が進行した症例に対して、診断的腹腔鏡手術による組織採取および術中迅速病理組織診断を施行している。診断的腹腔鏡手術は開腹手術と比較して低侵襲であり、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を開始できる利点がある⁹⁾。一方、婦人科悪性腫瘍に対して腹腔鏡手術を行った場合、ポート部位への再発率は2.3%であるが、腹水を伴う卵巣癌および腹膜癌に対しては50%の確率で発生するという報告がある¹⁰⁾。悪性中皮腫では手術創に沿って播種病変を形成することがあり、特に悪性胸膜中皮腫に対して胸腔鏡手術を行った場合のポート部位への再発率は43%と報告されているため¹¹⁾、悪性腹膜中皮腫においても注意が必要である。腹膜播種により腹壁と消化管が癒着している場合には、第1ポートを挿入する際の腸管損傷等にも注意が必要である¹²⁾。術中迅速病理組織診断は、術中の術式変更や治療方針変更の判断に有用である。診断的腹腔鏡手術の際には、原発巣の確認や、遺伝子検査も含めた診断可能な組織量が採取できていることの確認を目的とする。本症例では、腹水による腹部膨満も強く、早期の治療介入が必要な状態と判断し、診断的腹腔鏡手術による組織採取と術中迅速病理組織診断を施行した。悪性腹膜中皮腫では腹腔内でびまん性もしくは集簇した白色の小結節を多数認め、混濁した腹水が存在することが報告されており¹³⁾、本症例も同様の所見を認めた。術中迅速病理組織診断の結果は粘液性癌であり、腹膜癌としては非典型的であった。腹膜癌以外の疾患の可能性を考慮し、永久病理組織診断の結果を確認した後に、化学療法を選択する方針とした。術中迅速病理診断は、実施可能な施設に限られ、また時間的な制約によって切片の作成方法や検索範囲に限られるため、本症例のように診断が難しい場合もある。特に悪性中皮腫に対する迅速凍結切片での診断は正診率が84%に留まるため、迅速凍結切片での確定診断を行わないことが推奨されている¹⁾。また、悪性腹膜中皮腫の診断における腹水細胞診が有用とされているものの、正診率は12.5%と低い⁴⁾。原発巣が不明な腹膜播種病変を疑う場合には、悪性腹膜中皮腫の可能性も含め、適切な治療戦略を選択する上で組織採取を目的とした診断的腹腔鏡手術は有用であると考えらる。

悪性腹膜中皮腫の組織型分類は悪性胸膜中皮腫と同様で、上皮型・肉腫型・二相型に分類され、診断には免疫組織化学染色が必須である。本症例のような上皮型の悪性腹膜中皮腫はHE染色で乳頭状増殖や充実性増殖など腺癌に類似した所見を示し、漿液性癌との鑑別が重要である。悪性中皮腫の陽性マーカーとしてはcalretinin,

D2-40, WT-1などが挙げられる¹⁴⁾。CalretininとD2-40は、漿液性癌の10~30%で陽性となるのに対して、上皮型の悪性腹膜中皮腫で90%以上が陽性となるため鑑別に有用である。一方でWT-1は、上皮型の悪性腹膜中皮腫の90%以上が陽性となるが、漿液性癌でも83~100%が陽性となるため注意が必要である¹⁵⁾。中皮腫の陰性マーカーとしてはMOC-31, BerEP4, CD15などが挙げられる¹⁵⁾。上皮型の悪性腹膜中皮腫の診断には、複数のマーカーを組み合わせて行う。本症例では、術中迅速病理組織診断で悪性中皮腫の診断に至らず、永久病理組織診断のHE染色から上皮型の悪性腹膜中皮腫を疑った。免疫組織化学染色でcalretinin, D2-40, WT-1のすべてが陽性であり、上皮型の悪性腹膜中皮腫として矛盾しない所見であった。また、p53は部分的に陽性であり、漿液性癌は否定的であった。

悪性胸膜中皮腫と異なり、悪性腹膜中皮腫の標準的治療法に確立されたものはなく、悪性胸膜中皮腫に準じてcisplatinとの併用療法が行われていた²⁾。近年、免疫チェックポイント阻害薬を用いたnivolumabとipilimumabの併用療法が標準的な化学療法 (cisplatinとpemetrexedの併用療法) よりも全生存期間を4ヶ月延長し、安全性プロファイルが同程度であったと報告された¹⁶⁾。本症例では初回治療としてnivolumabとipilimumabの併用療法を選択したが、治療効果を認めなかった。2nd lineは従来の薬剤を選択し、cisplatinとpemetrexedの併用療法を行ったところ奏効した。現在はpemetrexed単剤の維持療法に移行できている。悪性腹膜中皮腫の予後は不良だが、本症例のように治療が奏効する可能性があるため、診断は重要である。

結 語

今回、我々は腹膜癌を念頭において診断的腹腔鏡手術を行い、悪性腹膜中皮腫の診断に至った症例を経験した。悪性腹膜中皮腫は稀であるが、今後増加が予想されている。腹腔内に多数の腫瘤があり、明らかな原発巣を認めない場合には悪性腹膜中皮腫を鑑別疾患の一つとして考え、診断的腹腔鏡手術による診断が有用である。

文 献

- 1) 日本癌治療学会編：悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン2020年版, <http://www.jsco-cpg.jp/lung-cancer/guideline2/> [2023.06.24]
- 2) 西英行, 吉田亮介, 脇直久, 河合央, 石崎雅浩, 山下和城. 悪性腹膜中皮腫の検討. 日本消化器外科学会誌 2016; 49: 367-375.
- 3) Gemma K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. Acta

- Oncologica 2013; 52: 803-808.
- 4) 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. 日本臨床外科学会雑誌 1993; 54: 1659-1663.
 - 5) Fadrique AG, Mehta A, Mohamed F, Dayal S, Cecil T, Moran BJ. Clinical presentation, diagnosis, classification and management of peritoneal mesothelioma: a review. J Gastrointest Oncol 2017; 8: 915-924.
 - 6) Kim J, Bhagwandin S, Labow MD. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. Ann Transl Med 2017; 5: 236.
 - 7) 富江晃, 奥山祐右, 榎泰之, 田中信, 福居顕文, 吉田憲正, 藤本荘太郎. CisplatinとGemcitabineの併用化学療法が奏効した悪性腹膜中皮腫の1例. 癌と化学療法 2010; 37: 1971-1974.
 - 8) 松木浩子, 森合博一, 小林英樹, 山田裕輔, 鈴木妙子, 竹村真一, 鈴木勝男, 野沢佳弘. 腹腔鏡下腹膜生検の迅速病理診断が有用であった結核性腹膜炎の1例. 医学検査 2014; 63: 418-422.
 - 9) Hashimoto D, Chikamoto A, Sakata K, Nakagawa S, Hayashi H, Ohmuraya M, Hirota M, Yoshida N, Beppu T, Baba H. Staging laparoscopy leads to rapid induction of chemotherapy for unresectable pancreaticobiliary cancers. Asian J Endosc Surg 2015; 8: 59-62.
 - 10) Nagarsheth NP, Rahaman J, Cohen CJ, Gretz H, Nezhat F. The incidence of port-site metastases in gynecologic cancers. Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons 2004; 8: 133-139.
 - 11) Kawaguchi K, Taniguchi T, Usami N, Fukui T, Ishiguro F, Nakamura S, Yokoi K. FDG PET/CT is useful for detecting infiltration to the port site in patients with malignant pleural mesothelioma. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014; 62: 157-162.
 - 12) 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 2020; 81: 1238-1242.
 - 13) 柴本峰彩子, 山田達也, 高橋直樹, 西村ゆう, 川上英之, 江原一尚, 川島吉之. 審査腹腔鏡により確定診断した腹膜中皮腫の1例. 日臨外会誌 2020; 81: 2531-2539.
 - 14) Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, Butnor KJ, Chirieac LR, Churg AM, Dacic S, Sallé FG, Gibbs A, Gown AM, Krausz T, Litzky LA, Marchevsky A, Nicholson AG, Roggli VL, Sharma AK, Travis WD, Walts AE, Wick MR. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med 2018; 142: 89-108.
 - 15) Ordóñez NG. Value of immunohistochemistry in distinguishing peritoneal mesothelioma from serous carcinoma of the ovary and peritoneum: a review and update. Adv Anat Pathol 2006; 13: 16-25.
 - 16) Baas P, Scherpereel A, Nowak A, Fujimoto N, Peters A, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Jahan T, Antonia S, Oulkhair Y, Bautista Y, Cornelissen R, Greillier L, Grossi F, Kowalski D, Rodríguez-Cid J, Aanur P, Oukessou A, Baudelet C, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021; 397: 375-386.

【連絡先】

宮原 新
 広島大学病院産科婦人科
 〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3
 電話 : 082-257-5262 FAX : 082-257-5262
 E-mail : miyas222@outlook.jp