HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

診断的腹腔鏡手術により診断できた悪性腹膜中皮腫の2例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2025-03-28 キーワード (Ja): キーワード (En): Malignant mesothelioma, peritonitis carcinomatosa, diagnostic laparoscopic surgery 作成者: 角, 暢浩, 髙橋, 伸卓, 平嶋, 泰之 メールアドレス: 所属: 静岡がんセンター
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000376

診断的腹腔鏡手術により診断できた悪性腹膜中皮腫の 2 例

Two cases of malignant peritoneum mesothelioma diagnosed by diagnostic laparoscopic surgery

静岡県立静岡がんセンター　婦人科
角　暢浩、髙橋　伸卓、平嶋　泰之
Division of Gynecology, Shizuoka Cancer Center
Nobuhiro KADO, Nobutaka TAKAHASHI, Yasuyuki HIRASHIMA

キーワード：Malignant mesothelioma、peritonitis carcinomatosa、diagnostic laparoscopic surgery

〈概要〉
悪性中皮腫は主に胸膜、腹膜に発生する予後不良な疾患である。アスベスト曝露との関連性がよく知られているが、明らかではない症例もみられる。そして悪性腹膜中皮腫は稀な疾患であり、臨床的に特異的な所見もないため鑑別に苦慮する。今回我々は癌性腹膜炎を指摘され、診断的腹腔鏡手術により悪性中皮腫と診断できた 2 例を経験した。症例 1: 37 歳　発熱、食欲不振を主訴に近医を受診し癌性腹膜炎のため紹介されたが、腹水細胞診、セルブロック法による確定診断は困難であった。症例 2：65 歳　咳嗽を主訴に近医を受診し、癌性腹膜炎のため当科を紹介されたが腹水貯留は限定的であり、腹腔穿刺を実施できなかった。2 症例とも診断的腹腔鏡手術を行い、症例 1 は悪性腹膜中皮腫肉腫型もしくは二相型、症例 2 は悪性腹膜中皮腫もしくは胸膜中皮腫　上皮型と診断された。癌性腹膜炎の原因疾患は多岐にわたり、その確定診断はしばしば困難なこともある。その中でも稀な悪性腹膜中皮腫の 2 症例の確定診断に診断的腹腔鏡手術が有用であった。

Abstract
Malignant mesothelioma is a disease with a poor prognosis that occurs primarily in the pleura and peritoneum. Although the association with asbestos exposure is well known, it is unclear in some cases. Malignant peritoneal mesothelioma is a rare condition characterized by the absence of specific findings, making it difficult to distinguish. In this report, we describe two cases of malignant mesothelioma diagnosed through diagnostic laparoscopic surgery in patients with peritonitis carcinomatosa. Case 1: A 37-year-old woman was referred for peritonitis carcinomatosa due to fever and anorexia. However, the diagnosis was difficult to make by cytology and cell block of ascites. Case 2: A 65-year-old woman was referred for peritonitis carcinomatosa with a chief complaint of cough. Nevertheless, the ascites was limited in some area and abdominal paracentesis could not be performed. Consequently, diagnostic

laparoscopic surgery was performed in both cases. We found that the diagnosis of Case1 was malignant peritoneal mesothelioma sarcomatoid type or biphasic and that of Case2 was malignant peritoneal mesothelioma or pleural mesothelioma epithelioid type. The diagnosis of peritonitis carcinomatosa is complicated and malignant peritoneal mesothelioma should be considered as a differential diagnosis, and diagnostic laparoscopic surgery proved to be a valuable option in achieving a precise diagnosis.

〈緒言〉

悪性中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に発生する悪性腫瘍であり、発生部位としては胸膜が 80～85%、腹膜が 10～15%である [1)]。悪性（腹膜）中皮腫は、組織分類では上皮型、肉腫型、両方の成分が混在する二相型に分類される。また組織分類は予後に関係し、肉腫型および二相型が予後不良と言われている [2)]。原因として、欧米男性の 78～88%、女性では 23～65%の悪性中皮腫ではアスベスト（石綿）の曝露との関連性を指摘されているが、アスベストの曝露が明らかではない症例もある。アスベストが関与する症例では、曝露開始から発症までの潜伏期間が 25～50 年とされており、本邦における今後の悪性中皮腫の発生ピークは 2030 年頃で、年間 3,000 人程度の罹患者数が予測されている。本邦の悪性腹膜中皮腫の発生頻度は年間 85 人と稀であり、臨床ではほとんど遭遇する機会がなく [3)]、疾患の特異的な所見もないため原発性腹膜癌などの固形癌の癌性腹膜炎との鑑別に苦慮する場合がある [4),5)]。今回我々は癌性腹膜炎を疑われ、診断的腹腔鏡手術により悪性中皮腫と確定診断できた 2 例を経験した。

〈症例〉

症例 1：37 歳　1 妊 1 産

主訴：発熱、食思不振

既往歴：特記事項なし

嗜好歴：機会飲酒、喫煙歴なし

職業歴：梱包作業、アスベスト曝露歴なし

家族歴：母 乳癌（45 歳）

現病歴：来院 1 か月前に心窩部痛、悪心、発熱を主訴に近医救急外来を受診した。CT 検査では腹腔内に広範に腹膜播種が同定された。また発熱に対して抗生剤を投与するも改善はなかった。ダグラス窩穿刺による腹水細胞診は Adenocarcinoma の診断結果であり、癌性腹膜炎の精査・加療目的で当院に紹介された。

初診時現症：身長 161.5 cm、体重 102.1 kg、BMI：39.2 kg/m^2、PS（ECOG）：2

腹部所見：特記事項なし

経腟超音波検査：子宮頸部、子宮内膜：異常所見なし、両側付属器：腫大なし

ダグラス窩に echo free space を認めたが、明らかな結節は同定できなかった。

初診時血液検査所見

血液・生化学検査：白血球 10040 /μL、ヘモグロビン 9.3 g/dL、血小板 664000 / μL、総蛋白 6.6 g/dL、アルブミン 2.0 g/dL、GOT 28 U/L、GPT 32 U/L、LDH 132 U/L、ALP 143 U/L、コリンエステラーゼ 112 U/L、尿素窒素 6.5 mg/dL、クレアチニン 0.50 mg/dL、総ビリルビン 0.4 mg/dL、CRP 31.90 mg/dL

腫瘍マーカー：CEA 1.2 ng/mL、CA19-9 4U/mL、CA125 93U/mL であった。

上部内視鏡検査（前医）：異常所見はみられなかった。

下部内視鏡検査：AV 30cm の S 状結腸に軽度管腔狭小を伴う粘膜浮腫域を認め、通常のスコープで強い抵抗があった。大腸の粘膜面の変化はなく原発巣となる病変を指摘できなかった。

造影 CT 検査（図 1）： 両側卵巣は軽度腫大していたが、明らかな腫瘍性病変は認めなかった。大網は著明に肥厚し、腹膜播種を認めた。腹腔内の壁側腹膜はびまん性に肥厚し、淡い造影効果がみられた。その他の臓器に原発巣となるような腫大はみられなかった。

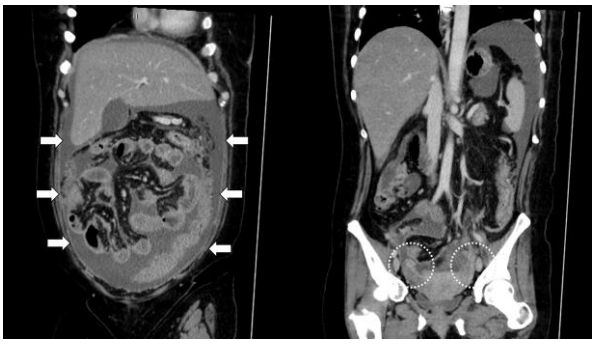

図 1 造影 CT 検査（冠状断）（症例 1）
壁側腹膜は淡く造影され（矢印）、腹腔内に腹水貯留を認めた。両側卵巣（点線円）に腫瘍性病変を認めなかった。

各種検査からは原発性腹膜癌による癌性腹膜炎が考えられ、鑑別診断としては他臓器原発もしくは原発不明癌による癌性腹膜炎、悪性中皮腫などが挙げられた。

病理学的診断のためダグラス窩穿刺で腹水を採取し、セルブロック法を用いて評価した。腹水には炎症細胞とともに大型の異型細胞が散在性にみられ、免疫染色では Ber-EP4（－）、CEA（－）、ER（－）、PAX-8（－）、WT-1（＋）、SHEG1 判定不能、p53 変異型（＋）、Ki-67（＋）、MOC31 少数陽性、BAP1 判定困難であった。加えて腫瘍細胞は少数かつ散在性であり確定診断は困難であった。また、前医の腹水細胞診では carcinoma もしくは悪性中皮腫などの組織型の推定は困難であった。

以上から確定診断目的に診断的腹腔鏡手術を実施した。

手術所見：全身麻酔下に診断的腹腔鏡手術を施行した。臍部に 12 mm カメラポート、および臍部左、左側腹部それぞれに 5 mm ポートを挿入し、診断的腹腔鏡手術を開始し、腹腔内全域を観察した。壁側腹膜は大小微細な播種で置換され、大網には著明な播種がみられた。壁側腹膜の播種を切除し、回収バッグへ収容し体外へ搬出した。手術時間は 57 分、出血量は少量であった（図 2）。

図 2 術中写真（症例 1）
壁側腹膜と大網（矢印）は微細な腹膜播種で置換されていた。

病理組織学的検査（図 3）
HE 染色：異型紡錘形細胞が密に増殖する病変で錯綜状に配列する。一部硝子化のように見える部分もある。深部では異型紡錘形細胞は脂肪組織に達している。
免疫組織化学染色：Ber-EP4（－）、CEA（－）、CAM5.2（＋）、SHEG1（＋）、WT-1 少数陽性、Calretinin 一部陽性、MTAP および BAP1 欠失は明らかではない。肉腫型中皮

腫を考えるが、腹水細胞診の異形細胞は上皮型様にも見えるので二相型の可能性も鑑別に挙がった。

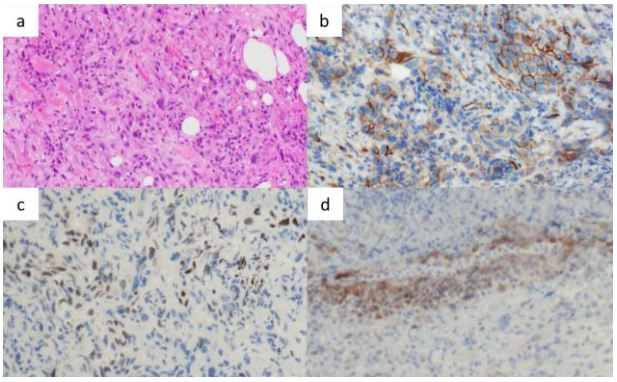

図 3 腹膜播種の病理画像（症例 1）

a. HE 染色

b. SHEG1 染色：陽性

c. WT-1 染色：少数陽性

d. Calretinin 染色：一部陽性

術後経過：術後から癌性腹膜炎に対する低アルブミン血症に対してアルブミン補充を行った。また水分摂取が過多であったため、胸水、腹水の増悪を予防するため飲水量の調整を行った。第 2 病日に胸部レントゲンでの左胸水貯留を認めた。第 4 病日に酸素飽和度が 80%台に低下し、精査した結果、誤嚥性肺炎の診断で、酸素投与、抗生剤を使用した。第 6 病日に小腸イレウスを併発したため胃管を挿入した。その後左胸水の増悪を認め、意識障害、呼吸状態の悪化をきたし、第 8 病日に誤嚥性肺炎のため永眠された。

症例 2：65 歳　2 妊 2 産

主訴：咳嗽

既往歴：咳喘息、卵巣嚢腫（定期フォロー中）

嗜好歴：機会飲酒、喫煙歴なし

職業歴：自営業、アスベスト曝露歴なし

家族歴：父 膀胱癌（85 歳）、母方叔父 膀胱癌(50 歳)

現病歴：来院 2 か月前より出現した咳嗽が改善しないため、前医を受診した。CT 検査では胸水貯留、胸膜播種を疑う所見を認めたが、肺内には明らかな結節影を認めなかった。腹腔内には腹水貯留もあり、卵巣癌による癌性腹膜炎を疑われ、当院へ紹介受診された。

初診時現症：身長 151.4 cm、体重 51.1 kg、BMI：22.3 kg/m2、PS (ECOG)：0

腹部所見は特記事項なし

経腟超音波検査：子宮頸部、子宮内膜、両側付属器：異常所見なし

初診時血液検査所見

血液・生化学検査：白血球 7790 /μL、ヘモグロビン 13.9 g/dL、血小板 488000 /μL、総蛋白 7.4 g/dL、アルブミン 3.5 g/dL、GOT 15 U/L、GPT 11 U/L、LDH 152 U/L、ALP 58 U/L、コリンエステラーゼ 250 U/L、尿素窒素 8.1 mg/dL、クレアチニン 0.59 mg/dL、総ビリルビン 0.4 mg/dL、CRP 0.78 mg/dL

腫瘍マーカー：CEA 1.1 ng/mL、CA19-9 5 U/mL、CA125 23 U/mL

上部・下部内視鏡検査：異常所見なく、原発巣を疑う所見はみられなかった。

単純 CT 検査：子宮周囲は high density な構造と一塊となっていた。骨盤内の一部、傍結腸溝から上腹部に腹水が限局して貯留し、大網肥厚がみられた。その他右胸水、右鎖骨上窩リンパ節に腫大を認めた。

単純 MRI 検査：下腹部から骨盤内に多発する腹膜播種を認めたが両側卵巣は同定できなかった。また腹膜播種の子宮浸潤が疑われた（図 4）。

PET-CT 検査：腹膜播種を疑う異常集積が多

発しており、両側の胸水貯留を認めた。また胸膜播種を疑う点状集積、右鎖骨上窩リンパ節への集積を認めた。

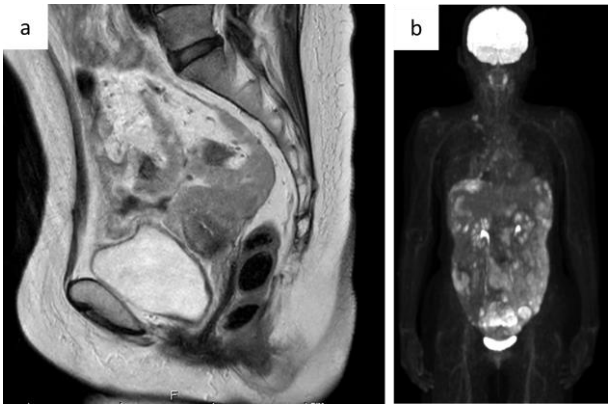

図 4　画像所見（症例 2）

a. MRI 検査（T2 強調画像）：
ダグラス窩に粗造な播種結節があり一部子宮に浸潤している

b. PET-CT 検査：腹膜播種を疑う異常集積が多発している

精査の結果、癌性腹膜炎・胸膜炎を認めるが、原発性腹膜癌の可能性よりも他臓器原発もしくは原発不明癌による癌性腹膜炎、悪性中皮腫などが鑑別診断として挙げられた。確定診断目的に診断的腹腔鏡手術を実施した。

手術所見：全身麻酔下に診断的腹腔鏡手術を施行した。臍部 3 cm 下方から 12 mm カメラポート、および臍部左上、左下腹部それぞれに 5 mm ポートを挿入し診断的腹腔鏡手術を開始、腹腔内全域を観察した。子宮底部は確認できたが、播種のため両側付属器は観察できなかった。大網や腸管表面には多数の播種がみられ、横隔膜下面にも播種を認めた。壁側腹膜の播種を切除し、回収バッグへ収容し体外へ搬出した。手術時間は 63 分、出血量は少量であった（図 5）。

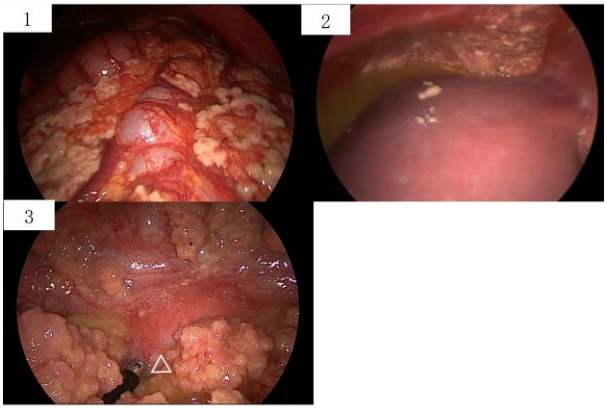

図 5 術中写真　（症例 2）

1：大網播種が散在している

2：横隔膜下面に粗造な腹膜播種がみられる

3：骨盤内では子宮と腹膜播種が一塊として存在している（△：子宮底部）

病理組織学的検査（図 6）

HE 染色：立方状の上皮様腫瘍細胞が乳頭状に増殖する病変で砂粒体を伴う。核異型は高度ではなく、核の大きさは比較的均質である。壊死や核分裂像は目立たない。

免疫組織化学染色：Ber-EP4 判定不能、SHEG1（＋）、WT-1（＋）、Calretinin（＋）、MTAP retain、BAP1 loss、HNF1B（－）、p53 wild type、Ki-67 index low、Claudin-4（－）、明らかな脂肪浸潤は認めないが、BAP1 の欠失が見られることから悪性中皮腫と考えられた。

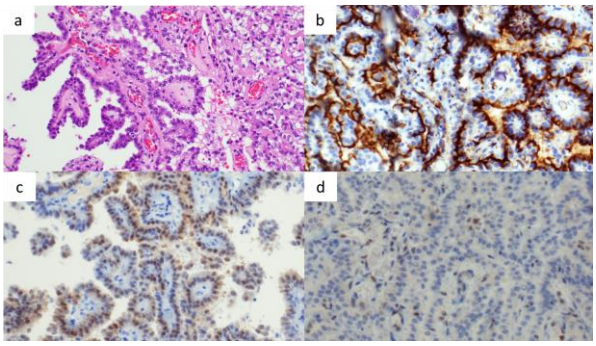

図 6 腹膜播種の病理画像（症例 2）

a. HE 染色

b. SHEG1 染色：陽性
c. Calretinin 染色：陽性
d. BAP1 染色：欠失

術後経過：術後経過は良好であり第4病日に退院した。悪性中皮腫（上皮型）（腹膜原発もしくは胸膜原発）の診断で当院消化器内科にて治療を開始された。（第30病日： Ipilimumab＋Nivolumab療法）

〈考察〉

癌性腹膜炎が疑われ、診断的腹腔鏡手術による生検で悪性中皮腫と診断された 2 症例を経験した。アスベスト曝露歴がなくても悪性中皮腫を生じる例があり、診断的腹腔鏡手術による生検が確定診断に有用であることが示された。

アスベスト曝露による悪性中皮腫の形成は正常な中皮細胞に対する進行中の炎症反応により最終的に中皮腫細胞に変化することで起こるとされる [6]。一方で腫瘍抑制遺伝子である *BAP1* の生殖細胞系列変異をもつと、悪性中皮腫の他に，ブドウ膜メラノーマ，腎癌，皮膚メラノーマなどが好発し、*BAP1* tumor predisposition syndrome（*BAP1*-TPDS：*BAP1* 腫瘍易罹患性症候群）と呼ばれる症候群を生じる [1),7)]。*BAP1* 以外で悪性中皮腫の原因となる生殖細胞系列変異として、 *BRCA2*、*CHEK2* などの遺伝子変異も報告されている [1)]。症例 1 は若年発症ではあるため遺伝性腫瘍の可能性が鑑別にあがる。*BAP1* 腫瘍易罹患性症候群は常染色体顕性遺伝であり、現在までの報告では、診断された症例のほとんどが親も罹患者であり、de novo 発症の報告は 1 例である。症例 1 は特記すべき家族歴がないことから、*BAP1* 腫瘍易罹患性症候群の可能性は低いと考えられる。アスベスト曝露や遺伝性素因以外の要因が悪性腹膜中皮腫の発症に関与していると推測される。

今回経験した 2 症例は診断的腹腔鏡手術による生検が確定診断に有用であった。悪性中皮腫の診断に使用される方法としては、細胞診、セルブロック法、CT ガイド下生検、診断的腹腔鏡（胸腔鏡）手術があげられる。
細胞診の感度は32-51％と報告とされている [8),9)]。これは細胞像では中皮腫は反応性中皮と類似し、中皮腫の病理診断に重要な浸潤所見を判断することができないためである [10)]。したがって中皮腫の鑑別には、セルブロックを含む細胞診標本で免疫染色を検討することが推奨されている [11)]。（表1）

表 1　悪性中皮腫（上皮型/二相型）と癌腫、反応性中皮との鑑別に必要な免疫染色

陽性マーカー	陰性マーカー	反応性中皮との鑑別
Calretinin*	CEA	BAP1
D2-40*	Ber-EP4	MTAP
SHEG1*	MOC-31	
WT-1	ER*	
	Claudin 4*	
	PAX 8*	

*は卵巣癌との鑑別に有用

症例1はセルブロック法のみでは確定診断に至らなかった。橋本らのセルブロック法における悪性中皮腫の診断精度の検討では、感度 81.8%、特異度 100%、陽性的中率 100%であった [12)]。偽陰性となった4 症例の内訳は上皮型 3例、二相型1 例であった。上皮型3 例が偽陰性となった原因は中皮腫細胞が胸膜表層に存在していな

かったためと述べられている。悪性胸膜中皮腫では上皮型が最も多く胸水貯留をきたしやすいのでセルブロックによる診断は有用とされる一方、肉腫型では胸水が貯留することは少なく、胸水細胞診そのものが肉腫型の診断に適さないと考えられている。二相型の症例では肉腫成分を有するため，胸水中にこぼれた中皮腫細胞数が少なかったため偽陰性となったと推察されている[12)]。以上から肉腫型もしくは二相型の疑いである症例1では、腹水中に存在する中皮腫の細胞数が少なかったため、セルブロック法では検出できなかったと考えられた。現状では診断的腹腔鏡手術が悪性腹膜中皮腫を評価する精度の高い方法としてあげられている[5)]。加えて悪性中皮腫の診断においては間質あるいは脂肪組織への浸潤が最も確実な所見であることから直接的な組織生検は重要である[2)]。また癌性腹膜炎に対する診断的腹腔鏡手術は、①直接播種を生検することで原発臓器の同定・推定が可能となる、②腫瘍の遺伝子変異に基づく治療が検討できる、③進行卵巣癌では初回手術でoptimal以上の手術可能かを判断しsuboptimal surgeryとなる症例を低減できることが有用とされる[13)]。一方で悪性中皮腫は局所浸潤性が非常に高く、針生検や胸膜生検の創部皮下への腫瘍浸潤が報告されているため手術の際には創部は最小限であること、またその後の手術の際の切開と重なるような創部とすることが必要である[14),15)]。

悪性腹膜中皮腫は稀な疾患ではあるが、疾患との関係性が深いアスベスト曝露歴がなくても中皮腫を生じる例がある。またその確定診断には診断的腹腔鏡手術による生検が有用であることが分かった。卵巣に腫瘍を認めないなど、進行卵巣癌の病態として非典型的な癌性腹膜炎をみた場合は、悪性腹膜中皮腫も鑑別の1つとして考慮する必要がある。

結論

悪性腹膜中皮腫ではしばしば癌性腹膜炎に似た病態をきたすため、その診断には組織学的検査が重要となる。診断的腹腔鏡手術による生検は診断精度が高く、かつ低侵襲で実施できる方法だと考えられる。

〈参考文献〉

1. 日本肺癌学会 編集. 肺がん診療ガイドライン 2022 年度, 金原出版
2. 日本肺癌学会 編. 悪性胸膜中皮腫病理診断の手引き 第 1.0 版
3. 北原健志，尾上謙三，高田美奈子，他. 腹膜悪性中皮腫の 1 例と本邦報告例の検討. 日臨外会誌 1993;54: 1659-1663
4. 山田靖，小原久典，杉山結理佳，他. 審査腹腔鏡にて診断できた悪性腹膜中皮腫の 1 例. 信州医誌 2023;71(2): 109-114
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Mesothelioma: Peritoneal, Version 2. 2023
6. Timothy AY, Joachim GA, Sanjay P, et al. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. Nat Rev Cancer 2017; 17(8): 475-488
7. Gene Reviews Japan. “BAP1 腫瘍易罹患候群”.Gene Reviews 日本語版サイト.2023. http://grj.umin.jp/grj/bap1tpds.htm,(参照 2023-1-1).
8. Renshaw AA, Dean BR, Antman KH, et al. The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of

malignant mesothelioma. Chest 1997 111: 106-109

9. de Pangher Manzini V, L. Recchia, M Cafferata, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. Annals of Oncology 2010; 21: 348-353
10. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2012 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med 2012; 136:1-21
11. Fetsch PA, Abati A. Immunocyto-chemistry in effusion cytology: a contemporary review. Cancer 2001; 93: 293-308
12. 橋本昌樹, 結城美智子, 中道徹, 他. 悪性胸膜中皮腫診断におけるセルブロックを併用した胸水細胞診の有用性についての単一施設後ろ向き研究. 肺癌 2020; 60: 972-978
13. 日本婦人科腫瘍学会 編. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年度, 金原出版
14. K Kawaguchi, T Taniguchi, N Usami N, et al.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
15. Agarwal PP, Seely JM, Matzinger FR, et al. Pleural mesothelioma: sensitivity and incidence of needle track seeding after image-guided biopsy versus surgical biopsy. Radiology 2006; 241: 589-594