

症例報告

細胞診で多数の腫瘍細胞が見られた 腹膜原発肉腫型悪性中皮腫の一例

奈良県立医科大学附属病院病理部

田中京子, 西川 武

奈良県立医科大学病理診断学講座

嶋田亜也, 森川佐和子, 武田麻衣子,
榎本泰典, 笠井孝彦, 野々村昭孝

奈良県立医科大学内科学第二講座

須崎康恵

奈良県立医科大学消化器・総合外科学講座

植田 剛, 北野睦子, 小山文一, 中島祥介

CYTOPATHOLOGICAL FEATURES OF ASCITES IN A CASE OF PERITONEAL SARCOMATOID MESOTHELIOMA

KYOKO TANAKA and TAKESHI NISHIKAWA

Pathology Section, Nara Medical University Hospital

AYA SHIMADA, SAWAKO MORIKAWA, MAIKO TAKEDA, YASUNORI ENOMOTO,
TAKAHIKO KASAI and AKITAKA NONOMURA

Department of Diagnostic Pathology, Nara Medical University School of Medicine

YASUE SUZAKI

The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

TSUYOSHI UEDA, MUTSUKO KITANO, FUMIKAZU KOYAMA and YOSHIYUKI NAKAJIMA

Department of Surgery, Nara Medical University

Received November 8, 2011

Abstract : Generally, malignant sarcomatoid mesothelioma (MSM) has few desquamated tumor cells in the ascitic effusion when compared to those of epithelioid type, and is said to present difficulty in cytopathological diagnosis. There are few reports of the cytopathological features of MSM.

We report herein cytopathological features of tumor cells found in ascites of a 58-year-old male patient with MSM.

In ascitic fluid, sarcomatoid large atypical polygonal and short spindle cells with irregular nuclei, irregular membranous invagination, and distinct nucleoli were seen.

Although there is no definite evidence of mesothelial differentiation in sarcomatoid atypical cells in the ascitic fluid by immunostaining, a diagnosis of peritoneal malignant mesothelioma was made according to the histopathological features of a surgical peritoneal sample and the clinical course of this patient.

When various sarcomatoid atypical cells are seen in the ascitic fluid, it seems to be necessary to include MSM in the differential diagnosis.

Key words : sarcomatoid mesothelioma, cytology, immunohistochemistry, primary peritoneum

はじめに

腹膜原発悪性中皮腫は中皮腫全体の約 1/4 と比較的稀であり、その中でも肉腫型の報告の頻度は少なく予後は最も不良である²⁾。今回我々は組織診断で腹膜原発肉腫型中皮腫と診断され、手術時腹水細胞診にて多数の腫瘍細胞が見られた症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例 58 歳, 男性

主訴 下痢, 腹痛

家族歴 特記事項はなし

生活歴 喫煙(25-30 歳 20 本/day), 酒 機会飲酒。

毎年職場の健康診断を受けていたが、胸腹部検査で異常を指摘されたことはなかった。

職業歴

20 歳から 27 歳までバイクや船エンジンの設計・性能試験、自衛隊ジェットエンジンの修理などに従事していた。粉塵吸入や有機溶剤の接触があり、またアスベスト暴露については可能性はあるが詳細は不明であった。

現病歴

2011 年 8 月初旬より下痢が続き、腹痛も増強してきたため近医を受診。腹部に臍を中心とした小児頭大の腫瘤を触知し、これによると考えられる sub-ileus 状態であった。入院後精査では CT 所見において、触知した腫瘤に一致して充実性成分を含む腫瘍を認め、外科的切除の適応と考えられ、当院消化器外科を紹介受診となった。9 月 28 日、小腸腫瘍・小腸間膜腫瘍疑いに対して手術が施行された。手術時所見は、腫瘍は強固に小腸を巻き込み小腸間膜中央部に多数の係蹄と一塊となった手掌大の腫瘍を認めた。周辺の腸間膜、小腸壁、体綱、結腸壁、ダグラス窩、前腹膜に多数の腹膜転移結節を認めた。手術時 3800ml と多量の淡黄色透明の腹水貯留がみられ、一部が細胞診に提出された。小腸のほぼ全域が腫瘍に巻き込まれており切除不能、バイパス術施行困難と判断され、大網・腹壁の結節性病変を生検し閉腹された。その後組織診断で肉腫型中皮腫と診断され、化学療法が開始されたが徐々に全身状態が悪化、11 月下旬に永眠された。

II. 細胞所見

腹水細胞診ではリンパ球優勢の炎症性背景に、反応性の中皮細胞を疑う細胞に混じり、孤立散在性に多数の異型細胞が認められた(Fig.1)。N/C 比は高くないが、核形不整で核縁の不規則な陥入が見られ、クロマチン増量時に明瞭な核小体を有していた。細胞質は類円、多辺形

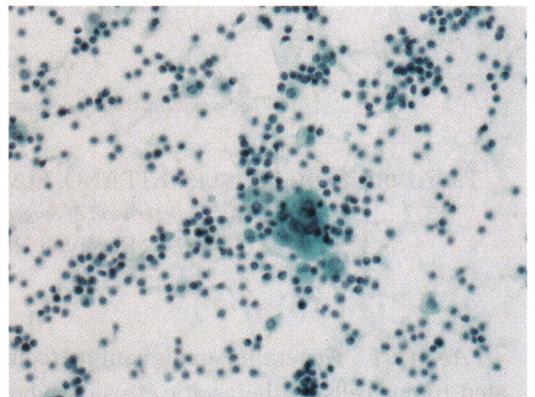


Fig. 1. Solitary and cluster atypical polygonal cells were seen in inflammatory background with lymphocytic infiltration.

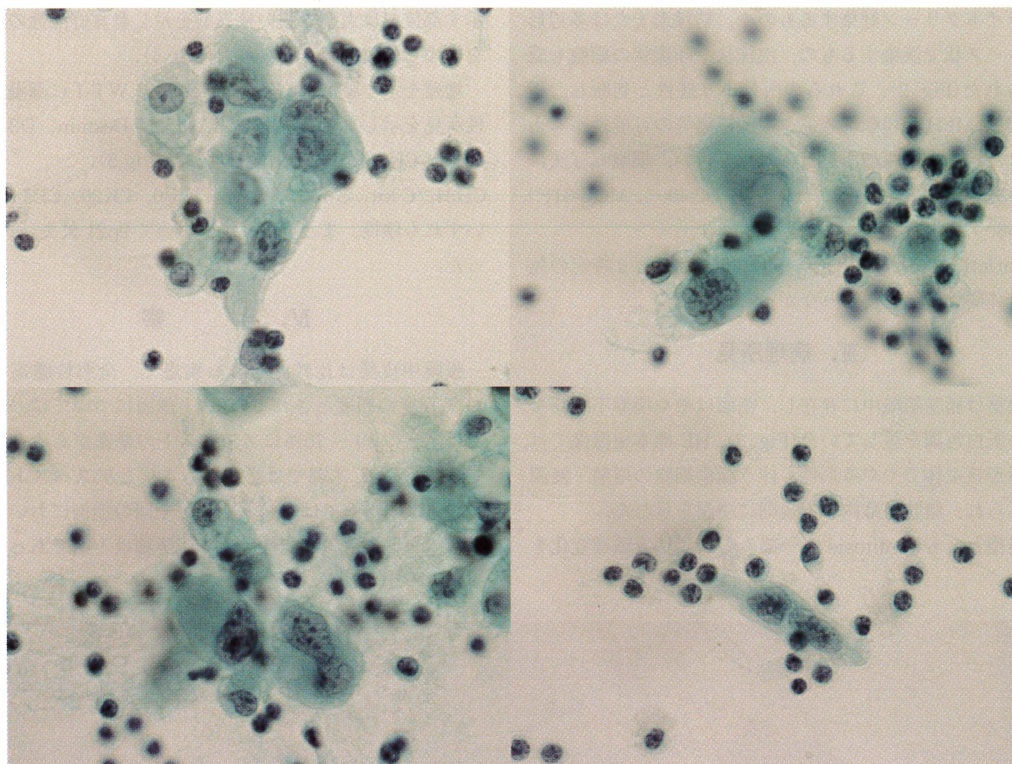


Fig. 2. Atypical large polygonal and short spindle cells with irregular nuclei, irregular membranous invagination, and distinct nucleoli were seen.

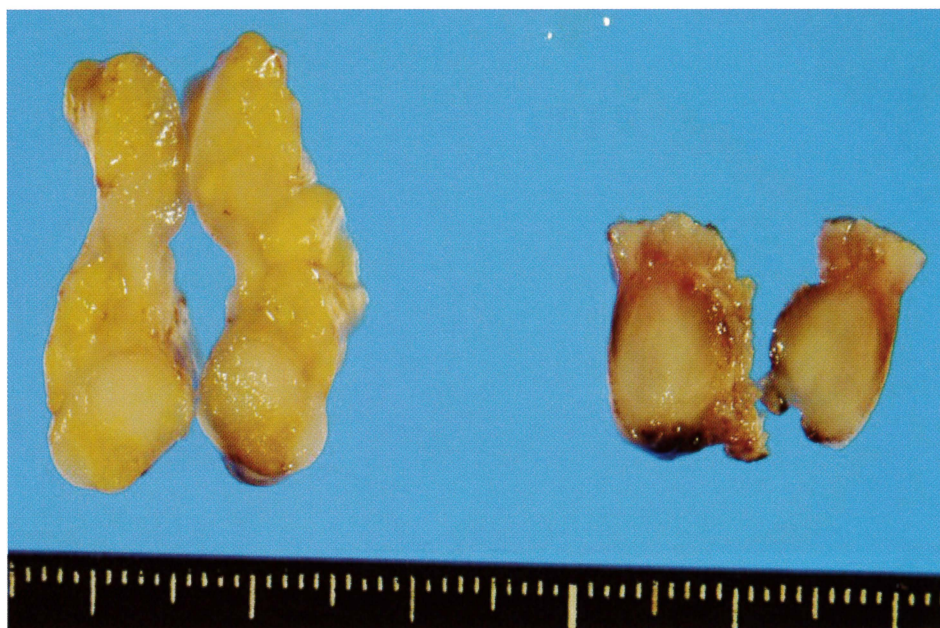


Fig. 3. Cut surface of the formalin fixed specimen show white and solid tumor appearance.

でライトグリーン好染するものや、紡錘形または多辺形やレース状で淡染するもの、泡沫状や印環状の細胞も認められた(Fig. 2)。これらの所見より悪性と判断し、脂肪肉腫、MFH等の軟部腫瘍や肉腫様癌等の可能性が考えられた。その後組織所見との対比を行い、細胞転写法により免疫染色を試みた。その結果、D2-40(-)、MOC-31(-)、CD68(-)、

Carletinin (-)、S-100(-)、CD146(-)、であり特定の免疫抗体陽性所見は得られなかった。

Ⅲ. 病理所見

腫瘍は脂肪組織中に存在し、断面はやや境界不明瞭な硬い灰白色調を呈していた(Fig. 3)。HE 標本組織像では、紡錘形核主体でやや多形性も伴う腫瘍細胞の増殖・浸潤がみられ、脂肪組織内に不規則に浸潤を示した。核異型とともに mitosis も一部みられ、粘液腫様変化を

示す部位では大型で強い核異型を示し豊富好酸性の胞体を有する腫瘍細胞もみられた(Fig. 4)。

増殖を示す腫瘍細胞は、Carletinin、WT-1に瀰漫性陽性所見を示し、AE1/AE3、CAM5.2、Desmin、D2-40、Bcl-2、CK7に部分的陽性を示した(Fig.5)。CD34、C-kit、S-100、CEA、CK5/6、CK20、CD146はいずれも陰性。またFISH法において9p21欠失(-)であった。

Ⅳ. 考 察

腹膜中皮腫は比較的まれな疾患で、全悪性腫瘍の約0.2%程度の頻度とされている³⁾。誘因については、欧米では本症の10～70%にアスベストの暴露があるとされている⁴⁾。しかし本邦では必ずしも本症とアスベスト暴露の関連は明らかではないとされ⁵⁾、今回の症例においてもアスベスト暴露の可能性はあるが詳細は不明であった。

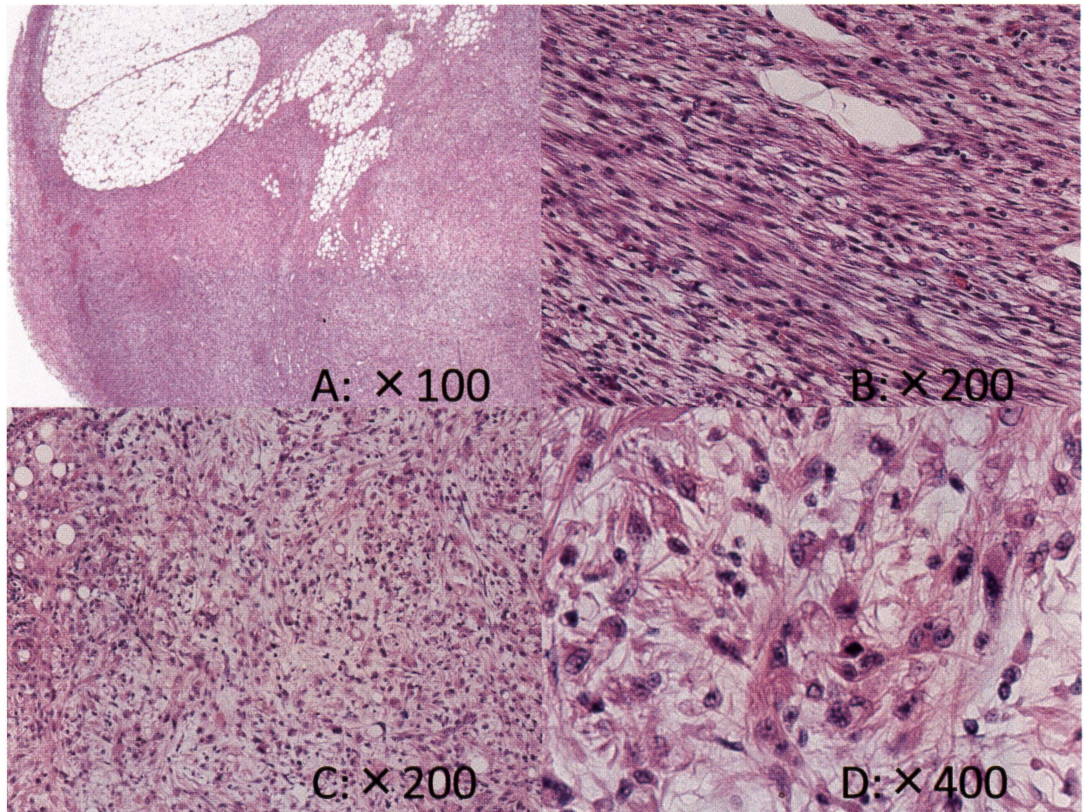


Fig. 4. A : Tumor cells infiltrate diffusely into the peritoneal fatty tissue, B : Tumor cells showing short spindle cell proliferate in a fascicular fashion. C : Tumor cells with area of a proliferation of haphazard fashion were also present. D : Tumor cells with polygonal or short spindle morphology with irregular nuclei and prominent nucleoli, show no epithelioid feature. (A-D : HE staining).

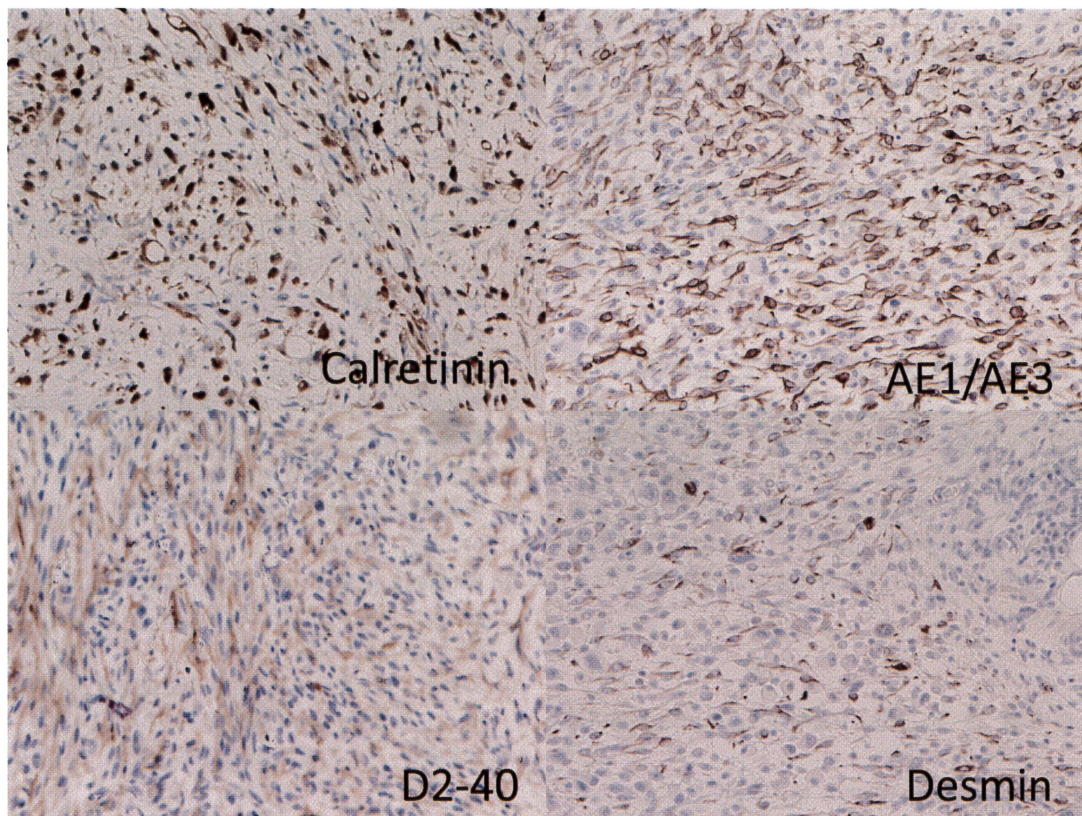


Fig. 5. Immunohistochemical study shows that most of the tumor cell are positive for calretinin, D2-40, Cytokeratin(AE1/AE3), and Desmin. The feature is consistent with sarcomatoid mesothelioma.

悪性腹膜中皮腫の臨床病型は腹水型、腫瘍形成型とその両者の特徴を併せ持つ混合型がある⁸⁾。腹水型では多量の腹水を認め、腹膜は瀰漫性に肥厚し小結節を伴うのみで腫瘍形成はほとんどない⁹⁾。出現する中皮腫細胞は、その大部分が上皮型中皮腫もしくは二相性中皮腫の上皮性腫瘍部から剥離する腫瘍細胞で、細胞診における陽性率は5～12%程度とされている¹⁾。これに対し腫瘍形成型では腹水はほとんど認めず⁶⁾、腫瘍形成が主体であり、一般に肉腫型に多いとされている³⁾。肉腫型中皮腫では細胞診陽性率はさらに低く¹⁰⁾、背景にリンパ球や組織球を認めるだけのことが多い⁷⁾。今回の症例では、腫瘍形成型にも関わらず腹水が多量に見られたことより混合型と推察され、巨大腫瘍であったこと、術中に採取された腹水であったことより比較的多数の腫瘍細胞が標本中に見られた症例と考えられた。

本症例のHE染色像は、紡錘形細胞の不規則な束状や花むしろ構造を示す中、粘液腫様変化を示す領域を伴っ

ていた。粘液腫様変化を示す領域には、大型で多形性を伴う腫瘍細胞が孤立散在性に増殖が認められ、細胞診に見られた細胞像に一致していた。胸膜肉腫型中皮腫の細胞像の特徴としてTao¹²⁾は、孤立散在性に出現する短紡錘形の細胞で、多形で不整な核と複数の明瞭な核小体を持ち、N/C比はそれほど大きくないことを挙げている。しかし亀井⁷⁾は、肉腫型悪性中皮腫の細胞像は、他の軟部肉腫を思わせる奇怪な核を有する悪性細胞として認められるとしている。また佐藤¹¹⁾は、孤立散在性に出現することが多く、細胞は一般的に大型で、形態は紡錘型が多いが類円形細胞もみられ、核形は不規則で核小体は大きい場合が多く、細胞質はライトグリーン好染で厚く見える場合と薄く見える場合があるとしている。しかし出現細胞は多様性で、決め手となる形態学的特徴は乏しく、多形癌、未分化癌や他の肉腫との鑑別は細胞形態からは困難である。免疫染色においては、一般に多形癌や大細胞癌、肉腫型中皮腫などはその発現が減弱し、陽性

率が低いと述べている。本症例においても同様の特徴を示す細胞が比較的多く出現したが、形態の特徴や免疫染色結果より他の肉腫などとの鑑別は困難であった。これらより細胞診のみで、肉腫型悪性中皮腫の診断は現時点では極めて困難と考えられ、臨床所見、画像所見、細胞所見、組織所見、免疫染色等の総合的な判断のうえ、推定病変の一つとして常に考慮する必要があると考えられた。

V. ま と め

今回の症例は、大量の腹水貯留を認め腫瘍細胞は比較的多く出現し、細胞異型が強く、細胞診の細胞像や免疫染色のみでの確定診断は困難であり、肉腫や肉腫様癌の鑑別を要した。

細胞診において肉腫様細胞の出現が見られた場合、画像所見や臨床情報等の情報も参考に、肉腫型悪性中皮腫の可能性も常に念頭に置き総合的な判断が必要であると考えられた。

文 献

- 1) 三池 忠 他：腹膜原発悪性中皮腫の一例。宮崎医学誌 **30** : 81-85, 2006
- 2) Nonaka D, Kusamura S, Casali P, Cabras A, Younan R, Rosai J, Deraco M : Diffuse malignant mesothelioma of the peritoneum. *Cancer* **104** : 2181-2188, 2005
- 3) 佐々木正道：悪性中皮腫の病理。病理と臨床 **7** : 709-719, 1989
- 4) 中 紘嗣, 中 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 **30** : 1-10, 1984
- 5) Antman KH : Current concepts : malignant mesothelioma. *N Engl J Med* **3030** : 200-202, 1980
- 6) 亀井敏昭, 岡村 宏, 佐久間暢夫：悪性中皮腫・体腔液細胞診アトラス (海老原善郎, 亀井敏昭 監修) 篠原出版新社, 東京, 2002, 82-98
- 7) 亀井敏昭 他：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に—病理と臨床 **2004**, **22**, 693-700
- 8) 中野孝司：増加する中皮腫の診療と対策。日内会誌 **97** : 182-190, 2008
- 9) Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR : Ascitic fluid analysis in malignancy related ascites. *Hepatology* **8** : 1104-1109, 1988
- 10) 淵之上 史：腹膜原発二相性悪性中皮腫の一部検例。日臨細胞学誌 **46** : 381-385, 2007
- 11) 佐藤勝明 他：肉腫型胸膜悪性中皮腫の一例。日臨細胞学誌 **47** : 301-305, 2008
- 12) Tao, L-C. The cytopathology of mesothelioma. *Acta cytol* 1979 ; **23** : 209-213.