

## 骨盤～会陰部に発生した悪性中皮腫の1例

—メソトレキセート大量動注療法と放射線療法の試み—

北里大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 馬場志郎教授)

松本 和将, 吉田 一成, 穎川 晋

嶺井 定紀, 平井 祥司, 馬場 志郎

北里大学医学部病理学教室 (主任: 亀谷 徹教授)

桑 尾 定 二

MALIGNANT MESOTHELIOMA PRESENTING AS A PERINEAL  
AND PELVIC MASS  
—A TRIAL OF HIGH DOSE INTRA-ARTERIAL METHOTREXATE  
INJECTION AND IRRADIATION—

Kazumasa MATSUMOTO, Kazunari YOSHIDA, Shin EGAWA,

Sadanori MINEI, Shoji HIRAI and Shiro BABA

*From the Department of Urology, Kitasato University School of Medicine*

Sadahito KUWAO

*From the Department of Pathology, Kitasato University School of Medicine*

A 50-year-old male with the complaints of lumbago and voiding disturbance was diagnosed to have malignant mesothelioma. Serum CA-125 was found to be elevated. The tumor was stained positive immunohistochemically only for CA-125 and epithelial membrane antigen. Magnetic resonance imaging of the pelvic demonstrated a large mass extending from the right external obturator muscle to the perineum. He was treated by two courses of methotrexate given intra-arterially (2,000 mg) followed by external beam irradiation at a total dose of 60 Gy. Disease progression was not apparent 15 months after treatment.

(Acta Urol. Jpn. 46 : 201-204, 2000)

**Key words:** Malignant mesothelioma, Pelvic tumor, Neoplasms

## 結 言

悪性中皮腫は比較的稀な腫瘍であり、心膜、胸膜、腹膜、精巣固有漿膜などの漿膜面より発生すると考えられている<sup>1)</sup>。再発を高率に認めるため外科的治療切除は困難であり、しかも化学療法や放射線療法に抵抗性を示すことが多く、急速に進展し予後は不良である<sup>2-4)</sup>。今回、われわれは骨盤～会陰部に発生した悪性中皮腫の1例を経験し、メソトレキセート投与<sup>5)</sup>と局所放射線療法による治療を試みたので若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患者: 50歳, 男性

主訴: 排尿困難

既往歴: 20歳時に虫垂炎, 薬物アレルギー

家族歴: 特記すべきことなし

社会歴: アスベスト等暴露の経験なし。

現病歴: 1997年5月頃より腰痛が出現し、当院整形外科を受診。保存的治療にて経過観察していた。症状の改善が認められないため magnetic resonance imaging (以下 MRI と略す) を施行したところ右側骨盤内より会陰部にかけて径約 7~8 cm ほどの腫瘍を認め、さらに排尿困難も出現したため当科紹介受診となった。

現症: 身長 162.2 cm, 体重 65 kg。身体所見で右大腿内側から会陰部にかけて約 7×6 cm の固い腫瘍を認めた。直腸診では右直腸壁を中心に広範囲に拡がる不整な硬結とオレンジ大の腫瘍を触知したが、前立腺は同定できなかった。肛門反射は減弱していた。

画像検査所見: 胸部単純X線写真上、異常所見は認められなかった。膀胱鏡検査や逆行性尿道造影では球部尿道付近に後外方よりの圧排と軽度の狭小を認めた (Fig. 1)。骨盤部 MRI では恥骨や、右閉鎖筋より陰茎脚にかけて浸潤する多嚢胞性の大きな腫瘍を認めた。

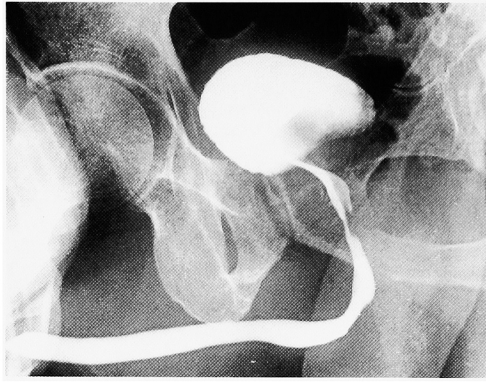


Fig. 1. Retrograde urethrography indicated a mild stenosis at the bulbous urethra.



Fig. 2. Magnetic resonance imaging scans of the pelvis demonstrated a large mass extending from the right external obturator muscle to the perineum.

(Fig. 2). 腹部～骨盤部 computed tomography (以下 CT と略す)にて腹水は認められず、リンパ節や内臓転移も認めなかった。血管造影上、腫瘍は hypervascular であった。

臨床検査所見ならびに外来経過：血液一般所見に異常はなく、血液生化学所見ではアルカリフォスファターゼ (ALP) 335 IU/l と上昇を認めるほかに異常所見はなかった。腫瘍マーカーは PSA 1.0 ng/ml (ダイナボット AxSYM 法, 正常値 2.0 ng/ml 以下) であり、その他のマーカーでは CA-125 のみ 280 U/ml (IRMA 法, 正常値 35 U/ml 以下) と高度に上昇していた。その他の尿検査、尿沈渣所見などに異常は認められなかった。経直腸的超音波ガイド下に前立腺針生検術を施行したが異常は認められなかった。しかし、経会陰的に腫瘍を生検したところ組織学的に低分化な一部腺管状構造を伴う小形胞巣を形成し、管腔にむけて hobnail pattern を示しながら増殖する像を認めた (Fig. 3)。免疫組織染色では CA-125, EMA (epithelial membrane antigen) に好染し (Fig. 4),

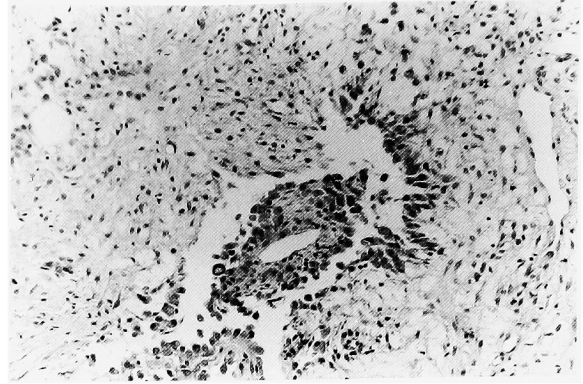


Fig. 3. Microscopically, tumor cells showed microcystic arrangement and were partially associated with hobnail pattern (hematoxylin and eosin staining).

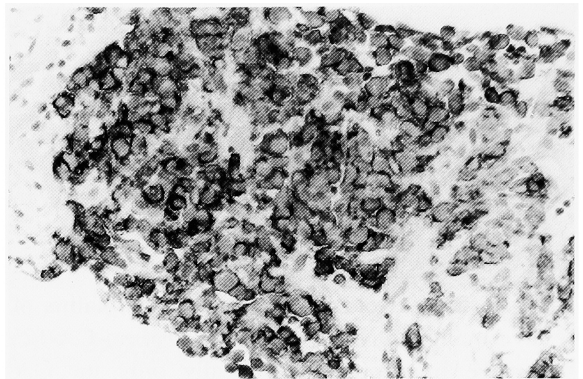


Fig. 4. Immunohistochemical staining was positive for CA-125 and epithelial membrane antigen (CA-125 staining).

CA19-9, CEA や NSE は血清濃度、免疫組織染色とも正常域ないし陰性であった。以上から骨盤～会陰部に発生した進行性の多嚢胞性悪性中皮腫と診断し、化学療法を目的として入院となった。

治療経過：動脈内カテーテルを留置し、メソトレキセート 2,000 mg を12時間かけて動脈内注入した。4週間隔で計2クール施行した。しかし、2クール終了後、さらに腫瘍の増大傾向を見たため、局所放射線外照射療法を坐骨部中心に合計 60 Gy 施行した。放射線治療後、腫瘍の増大傾向は認められず、15カ月経過した1999年8月現在外来通院中である。

## 考 察

中皮腫は心膜、胸膜、腹膜、精巣固有漿膜などの漿膜を有する面から発生すると考えられている<sup>1)</sup> 中皮腫の発生率は剖検例において0.01～0.1%と稀であり、腹膜由来のものはそのうち44%とされている<sup>2)</sup> 腹膜発症例では良性はきわめて少なく、び慢性で悪性のものがほとんどであり、男女別ではやや男性に多く50歳台と中高年に比較的多いとされている<sup>2,6)</sup>

胸膜中皮腫は発生誘因としてアスベストの暴露が関与していると考えられているが<sup>7)</sup>、腹膜由来の場合ア

スベスト以外に何らかの慢性刺激が関与している可能性も挙げられており<sup>6)</sup>, 開腹術や腹膜炎の既往が発症誘因となるとの報告も散見される<sup>8)</sup> 本症例は明らかなアスベスト等の被曝は確認されていないが, 虫垂炎の手術の既往があり発症部位も同側であることから因果関係は否定できない。

直腸近傍に発生する腫瘍として rhabdomyosarcoma, liposarcoma, fibrous histiocytoma, lipoma, lymphangioma などが挙げられる<sup>1,9)</sup> 鑑別診断法としては生検, 手術による組織学的診断が重要となる。中皮腫は病理組織学的に epithelial type, fibrous (sarcomatoid) type, biphasic または mixed type の3種に分類される<sup>10)</sup> Leigh らは746例の中皮腫を組織型に分類し, 44%は epithelial type, 22%に biphasic または mixed type, fibrous (sarcomatoid) type は9%に認めたとしているが, 残り25%は確定し難いと報告している<sup>11)</sup> 一般に悪性中皮腫と腺癌の病理組織学的鑑別は困難な場合が多い。Motoyama らは免疫染色で CA-125 陽性の中皮腫によく見受けられる特徴であるが, 血清中の濃度と免疫染色の強調度とは相関しないとしている<sup>12)</sup> 本症例は通常の H.E. 染色において低分化像を認め, 中皮由来腫瘍の特徴の1つである hobnail pattern を示し, CA-125, EMA を用いた免疫染色法で好染する組織像を認めた<sup>13)</sup> 画像所見や病理組織において明らかな発生源を同定するには至らなかったが, 血清 CA-125 の高値を認める epithelial type の骨盤～会陰部に発症した悪性中皮腫と診断した。女性患者では卵巣腫瘍鑑別のために血清 CA-125 の測定は見受けられるが<sup>14)</sup>, 男性患者の診断困難な腹部腫瘤例に対しても, 診断の一助になると思われる。

現時点では外科的切除が中皮腫に対する唯一の根治術であると考えられているが, 栄養血管が豊富であり完全切除が困難である場合が多い<sup>15)</sup> また手術後, 多嚢胞性中皮腫の局所再発は3カ月から2年以内に27～75%に見られるとされており, 良性腫瘍であっても術後の経過観察は重要である<sup>16)</sup> 悪性の場合は進行が著しく速く治癒切除はなおさら困難であり, 予後はほぼ1年以内とされている<sup>2)</sup> また, 放射線, 化学療法に対する感受性も低く満足のいく結果が得られていない<sup>3,4)</sup> その中で, Lederman らは悪性中皮腫手術後, 化学療法と放射線療法の併用療法を施行し60% (6/10) に再発を予防し得たと報告している<sup>17)</sup> Raymond らは骨盤内中皮腫に対して 5-FU と放射線療法を用いて完全寛解 (CR) を得ている<sup>18)</sup> Solheim らは胸腹中皮腫に対して大量メソトレキセート (3,000 mg) を4クール全身投与し2% (1/60) に CR, 35% (21/60) に部分寛解 (PR) を得ている<sup>5)</sup>

本症例は恥骨, 大腿筋や陰茎脚への浸潤を認め術後

の歩行障害が予想され, 患者の同意も得られなかったため外科的切除を断念し化学療法のみを選択することとなった。動注療法は一般的に局所の薬剤濃度を高め, 全身の薬剤濃度を低下させると考えられている<sup>19)</sup> 本症例の腫瘍は hypervascular であり, 生来多くの薬物アレルギーを有していたため, 単剤で有効性の高いメソトレキセートの動注療法を選択した<sup>3)</sup> 残念ながら2クール終了後も腫瘍縮小効果は得られなかったため, 放射線療法を追加したところ僅かながら腫瘍は縮小し, 結果として現在までのところ排尿, 排便障害も進行せず, 腫瘍の増大傾向を抑制することができ, 診断後2年を経過した現在外来経過観察中である。しかし, 悪性中皮腫は予後不良であり, 今後腫瘍の急速な再燃, 転移も予想されるため注意深い経過観察を行っていく予定である。

## 結 語

骨盤から会陰, 右大腿部にかけて発症した悪性中皮腫を経験した。メソトレキセートの大量動注療法後, 放射線療法にて腫瘍の増大傾向抑制を得ることができたが, 今後も厳重な経過観察が必要である。

## 文 献

- 1) Echenique J and Graham SD Jr: Pelvic fibrous mesothelioma with obstructive symptoms. *Urology* **29**: 142-146, 1988
- 2) Kannerstein M and Churg J: Peritoneal mesothelioma. *Hum Pathol* **8**: 83-94, 1977
- 3) Ryan CW, Herndon J and Vogelzang NJ: A review of chemotherapy trials for malignant mesothelioma. *Chest* **113**: 66S-73S, 1998
- 4) Graaf-Strukowska L, Zee J, Putten W, et al.: Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura—a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **43**: 511-516, 1999
- 5) Solheim ØP, Sæter G, Finnanger AM, et al.: High-dose methotrexate in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura. a phase II study. *Br J Cancer* **65**: 956-960, 1992
- 6) 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* **30**: 1-10, 1984
- 7) Wagner JC, Sleggs CA and Marchand P: Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* **17**: 260-271, 1960
- 8) Ross MJ, Welch WR and Scully RE: Multilocular peritoneal inclusion cysts (so-called cystic mesothelioma). *Cancer* **64**: 1336-1346, 1989
- 9) Schutz MJ and Fink R: Localized fibrous nodular mesothelioma of the pelvis. *South Med J* **91**: 280-282, 1998

- 10) Enzinger FM and Weiss SW: Mesothelioma. in Soft Tissue Tumors. Edited by Enzinger FM and Weiss SW. 3rd ed., pp. 787-819, Mosby, St Louis, 1995
- 11) Leigh J, Rogers AJ, Ferguson DA, et al.: Lung asbestos fiber content and mesothelioma cell type, site, and survival. *Cancer* **68**: 135-141, 1991
- 12) Motoyama T, Watanabe T, Okazaki E, et al.: Immunohistochemical properties of malignant mesothelioma cells in histologic and cytologic specimens. *Acta Cytol* **39**: 164-170, 1995
- 13) Bateman AC, Al-Talib RK, Newmann T, et al.: Immunohistochemical phenotype of malignant mesothelioma: predictive value of CA-125 and HBME-1 expression. *Histopathology* **30**: 49-56, 1997
- 14) Bercero EA, Pérez GM, Bragado FG, et al.: Prognostic value of high serum levels of CA-125 in malignant secretory peritoneal mesotheliomas affecting young women. a case report with differential diagnosis and review of the literature. *Histopathology* **31**: 267-273, 1997
- 15) Yokota T, Horie H, Shimotsuma M, et al.: Pelvic mesothelioma: intraoperative control of hemorrhage by clamping the feeding arteries. *Am J Gastroenterol* **85**: 103-104, 1990
- 16) Li YP, Guico R, Parikh S, et al.: Cystic mesothelioma of the retroperitoneum. *JCU J Clin Ultrasound* **20**: 65-68, 1992
- 17) Lederman GS, Recht A, Herman T, et al.: Long-term survival in peritoneal mesothelioma. *Cancer* **59**: 1882-1886, 1987
- 18) Abratt RP, Pontin AR, Roman TE, et al.: Tumour spread through the obturator foramen. *Br J Radiol* **58**: 673-674, 1985
- 19) 内藤克輔: 浸潤性膀胱癌に対する動注療法—生存率の向上および膀胱温存に貢献できるか?—。日泌尿会誌 **85**: 1313-1321, 1994

(Received on August 16, 1999)  
(Accepted on November 29, 1999)