

化学療法により長期生存中の悪性腹膜中皮腫の1例

二渡 信江, 横田 光央, 中本 修司, 信太 昭子, 小野里 航,
近藤 康史, 高橋 禎人, 西 八嗣

北里大学メディカルセンター外科

症例は、35歳男性。2年前より、臍部腫瘍を自覚した。2か月前から臍部腫瘍が目立つため当院紹介受診した。臍部に5.5 × 5.0 cmの腫瘍を触知し、CT検査では、臍部腫瘍、膀胱直腸窩に腫瘍、腹水貯留を認めた。臍部腫瘍に対し、超音波ガイド下針生検を施行し、上皮型の悪性腹膜中皮腫と診断された。全身化学療法gemcitabine + cisplatinを9コース、pemetrexedを7コース施行し、腫瘍の縮小を認めた。初診より4年1か月経過し、腫瘍増大なく生存中である。

Key words: 悪性腹膜中皮腫, 化学療法, 長期生存

序 文

悪性腹膜中皮腫は腹膜中皮細胞に発生する悪性腫瘍で、比較的まれな腫瘍である。確立した治療法はなく、予後不良な疾患とされている。今回、われわれは化学療法により長期生存中の1例を経験したので報告する。

症 例

症例: 35歳, 男性。

主訴: 臍周囲腫瘍。

既往歴: なし。

アスベスト曝露歴: なし。

家族歴

父; 悪性リンパ腫, 叔父; 悪性リンパ腫, 母; 乳癌, 祖父; 胃癌。

現病歴

2年前より臍部腫瘍を自覚していたが放置していた。2か月前から5 kg減量したところ、臍部腫瘍が目立つようになり、近医受診した。臍上腹壁腫瘍の診断で当院紹介となった。

入院時現症

身長178.0 cm, 体重78.0 kg。眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄染もなかった。臍直上に5.5 × 5.0 cmの弾性硬の腫瘍を触知した。表在リンパ節は触知しなかった。

入院時血液検査所見

CRP 0.45 mg/dl, ヒアルロン酸63.3 ng/mlと軽度高値以外に明らかな異常は認めなかった (Table 1)。

腹部超音波検査

皮下から腹壁に5.27 × 2.2 cmの充実性腫瘍様像を認めた (Figure 1)。

腹部CT検査

臍部に6.0 × 5.0 × 3.0 cmの腫瘍性病変, 膀胱直腸窩に4.8 × 3.3 cmの腫瘍影と腹水貯留, 左上腹部の大網は腫瘍を形成していた (Figure 2)。

PET検査

臍部, 膀胱直腸窩, 左横隔膜下, 肝下面に異常集積を認め, 臍部の腹壁腫瘍と腹膜播種と診断された。

上部消化管内視鏡検査, 下部消化管内視鏡検査, 胸部CT検査で明らかな異常は認められなかった。

画像上, 腹壁腫瘍, 腹膜播種と診断されたが, 原発部位は不明であった。確定診断目的に, 臍部の腹壁腫瘍に対し超音波ガイド下針生検を施行した。

Table 1. Laboratory data on admission

WBC	7.2	$10^3/\mu\text{l}$	CA19-9	3.6	U/ml	ALP	215	IU/l
Neut	63.8	%	CA125	5.5	U/ml	γ -GPT	14	IU/l
Lymph	27.7	%	CEA	1.2	ng/ml	CK	99	IU/l
Mono	4.6	%	Serum hyaluronic acid	63.3	ng/ml	Amy	70	IU/l
Eosino	3	%	TP	7	g/dl	BUN	15.1	mg/dl
Baso	0.9	%	Alb	4	g/dl	Cr	0.87	mg/dl
Hb	16.1	g/dl	T.Bil	0.7	mg/dl	Na	143	mEq/l
Ht	47.9	%	AST	9	IU/l	K	4.4	mEq/l
Plt	309	$10^3/\mu\text{l}$	ALT	14	IU/l	Cl	106	mEq/l
			LDHg	149	IU/l	Ca	9.2	mg/dl
						CRP	0.45	mg/dl



Figure 1. Ultrasonography

Ultrasonography showed a 52.7×22 mm solid mass in the umbilical region.

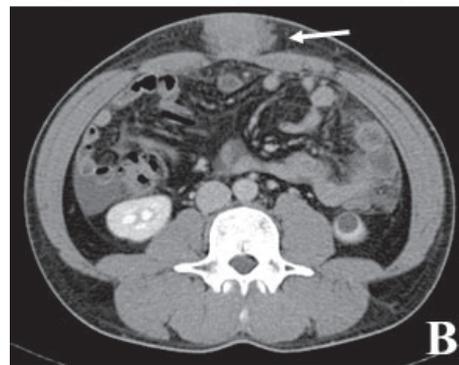
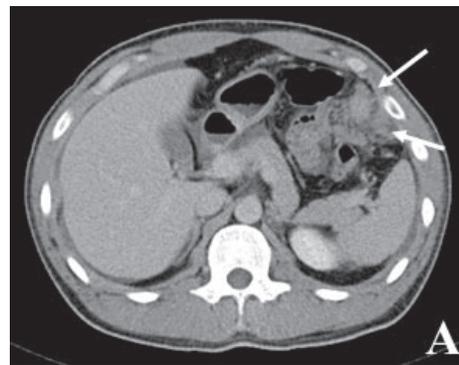


Figure 2. Computed tomography

A. The tumor was detected in the greater omentum of the left upper quadrant (omental cake sign).

B. The tumor was detected in the umbilical region.

C. Tumors and a large amount of ascites were observed in the pelvic cavity.

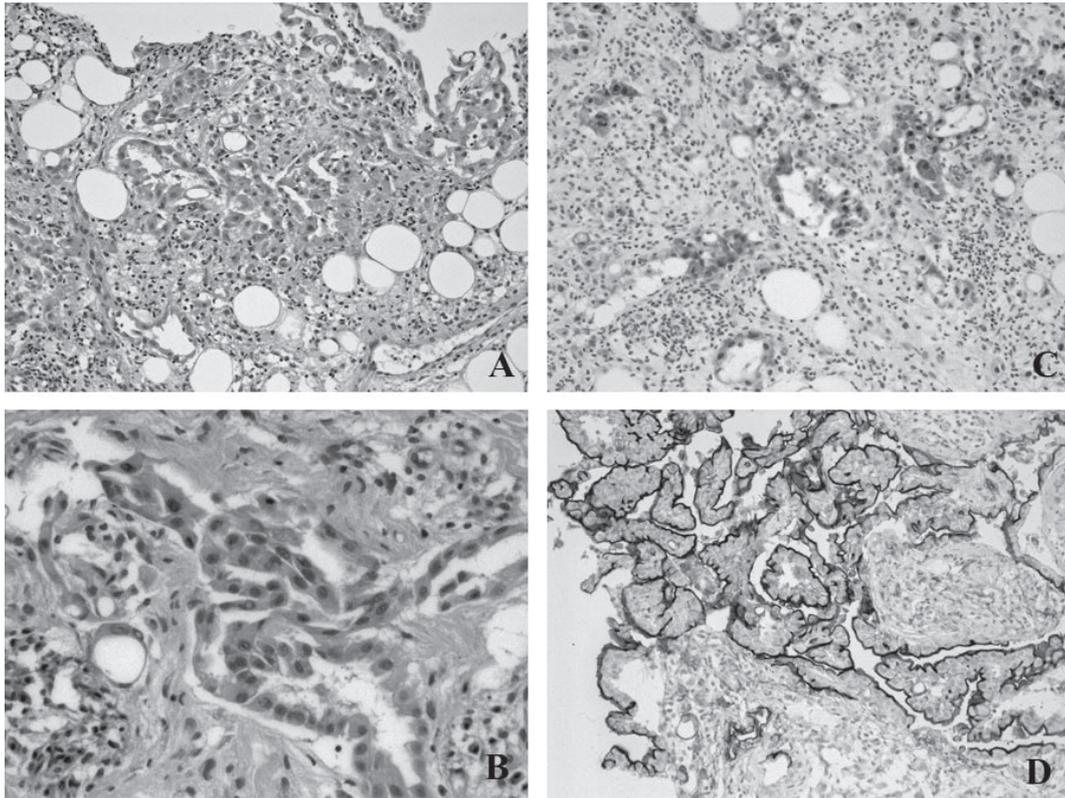


Figure 3. Pathological findings

A, B. The tumor cells take irregular papillary structure in an atypical cuboidal form indicating the moderate dyskaryosis (H&E stain, **A.** $\times 200$, **B.** $\times 400$).
C, D. Calretinin-positive, D2-40-positive (**C.** Calretinin, $\times 200$, **D.** D2-40stain, $\times 200$).

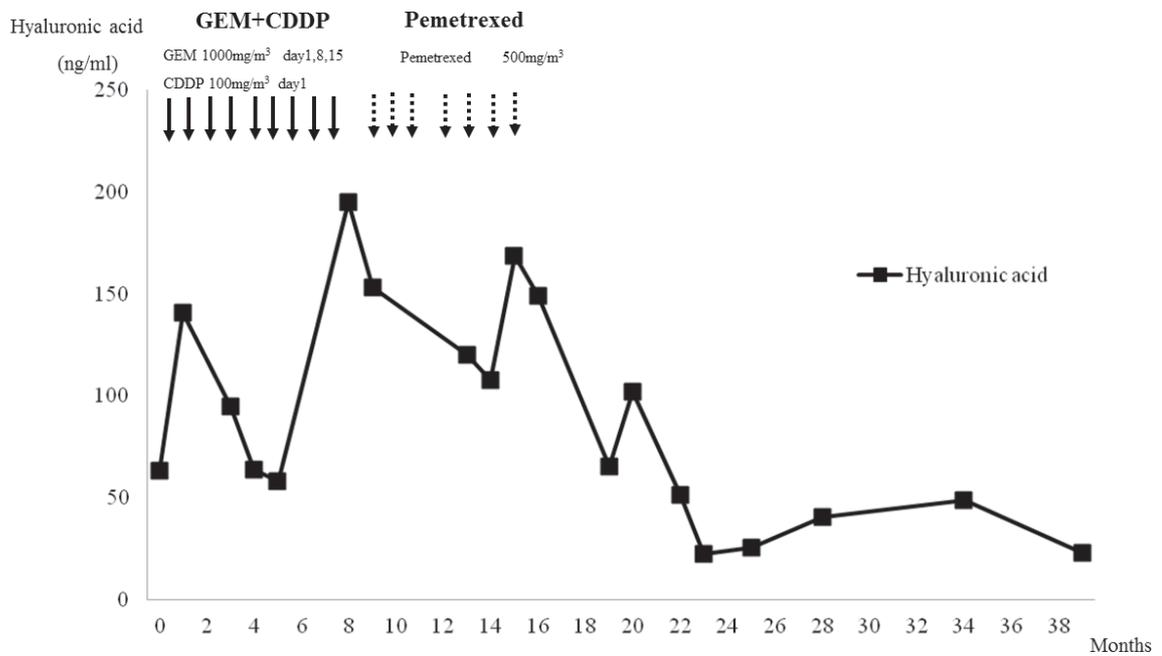


Figure 4. Clinical course and transition of serum hyaluronic acid

After nine cycles of chemotherapy (GEM + CDDP) and seven cycles of secondary chemotherapy (PEM), serum hyaluronic acid decreased.

生検病理組織検査

組織学的には、脂肪細胞、線維細胞などで構成される軟部組織内に、中等度の核異型を示す不整立方状の中皮様細胞が不規則な乳頭状構造をとり浸潤性に増殖する腫瘍が認められた。腫瘍細胞は、PAS染色陰性、アルシアン青染色陽性、コロイド鉄染色強陽性を呈し、免疫染色では、Keratin (AE + AE3), EMA, Calretinin, Cytokeratin 5/6, WT-1, D2-40が陽性、Moc-31, Ber-EP4, CEA, CD15 (LeuM1), TTF-1, S-100蛋白は陰性であった。また、Ki-67陽性率は10%であった。以上より、上皮型の悪性腹膜中皮腫と判断された (Figure 3)。

臨床経過 (Figure 4)

全身化学療法を選択し、gemcitabine (GEM) + cisplatin (CDDP) 療法を選択した。治療効果判定マーカーとして、血清ヒアルロン酸値を測定した。GEMは1,000 mg/m³をDay1, 8, 15, CDDP 100 mg/m³をDay1, を1コー

スとし4週おきに施行した。2コース終了後、CT検査で臍部の腹壁腫瘍は6.0 × 5.0 × 3.0 cmと変化はみられなかったが、膀胱直腸窩の腹膜播種は4.2 × 2.4 cmと若干縮小していた (Figure 5A, B, C)。治療効果は、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 改訂版version1.1によりstable disease (SD) と評価したが、腫瘍の増殖抑制効果があったものと判断し、GEM + CDDPによる全身化学療法を継続した。4コース終了後のCT検査でも、腹壁腫瘍は6.0 × 5.0 × 3.0 cmと変化はみられなかったが、腹膜播種は3.9 × 2.0 cmと若干縮小し、SDの評価であった (Figure 5D, E, F)。6コース終了後、腹壁腫瘍は変化はみられなかったが、腹膜播種は3.5 × 2.0 cmとなり、評価はSDであった (Figure 5G, H, I)。しかし、8コース終了後、腹膜播種は3.0 × 1.4 cmと縮小していたが、腹壁腫瘍は7.0 × 5.5 × 4.0 cmに増大し、SDを維持していたが腫瘍の増殖抑制効果はないと判断した (Figure 6A, B, C)。GEM + CDDPによる全身化学療法を9コース施行した後 (治療開始後7か月経過)、

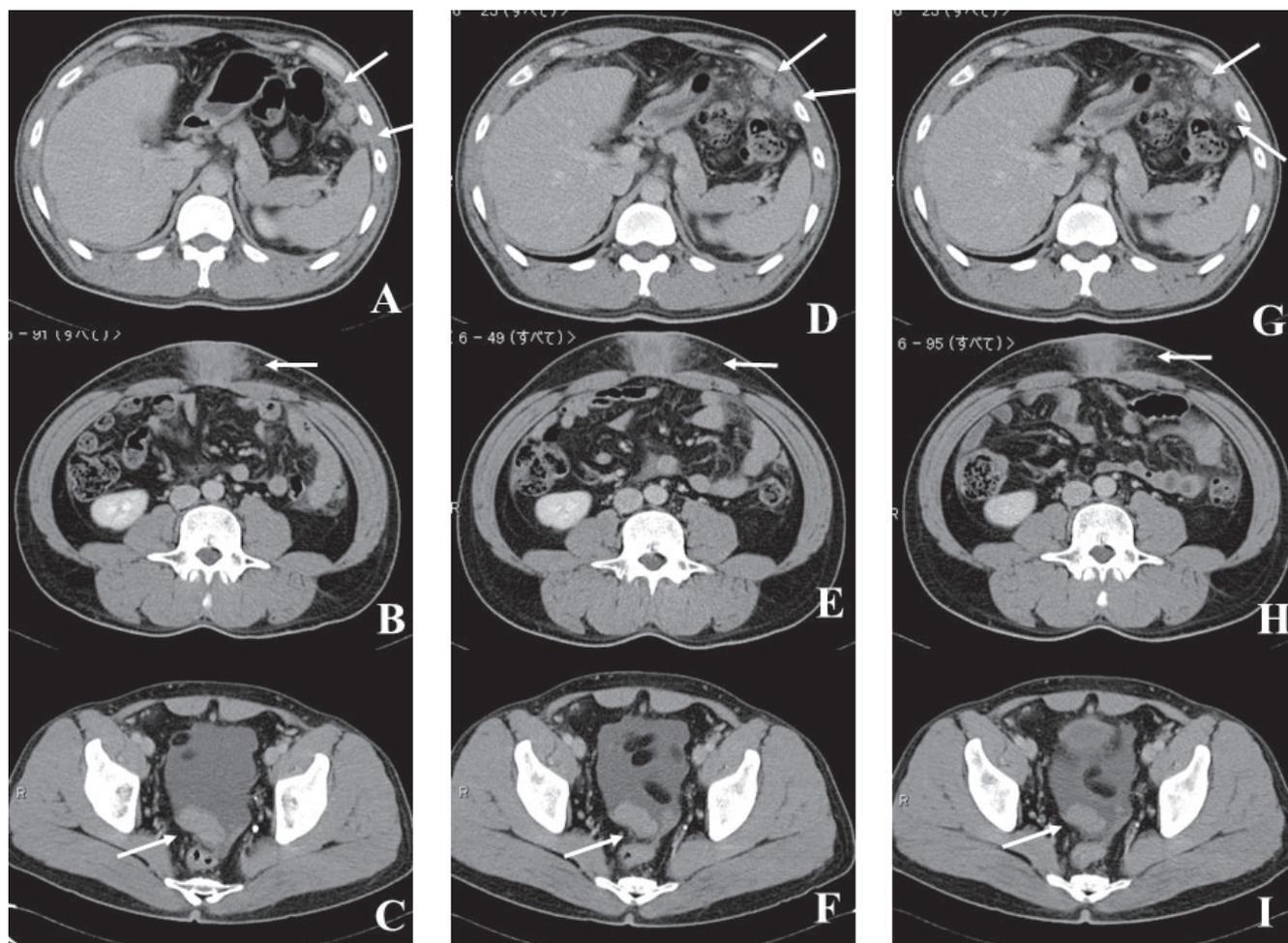


Figure 5. Computed tomography

A, B, C. After two cycles of chemotherapy (GEM + CDDP)

D, E, F. After four cycles of chemotherapy

G, H, I. After six cycles of chemotherapy

有害事象はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0で評価し、Grade 2の腎機能障害が認められた。そのため、CDDPの継続は困難と判断し、Pemetrexed (PEM) 500 mg/m²を3週間に1回の投与による全身化学療法に変更した。PEMを2コース終了後、腹壁腫瘤は4.4 × 3.5 × 2.8 cmに縮小し、腹膜播種は2.6 × 1.3 cmと縮小し、partial response (PR) と評価した (Figure 6D, E, F)。PEMを5コース終了後、腹壁腫瘤は2.0 × 3.5 × 2.4 cmに、腹膜播種は大きさが測定できないほど縮小しPRを維持していた (Figure 6G, H, I)。また、腹水貯留も減量していた。7コース施行 (治療開始から15か月経過) し、腹膜播種の縮小、腹水消失は認められたが、腹壁腫瘤は残存していた。しかし、有害事象でGrade 3の腎機能障害を認めたため、化学療法を中止した。化学療法中止後は、血液検査ではヒアルロン酸の低下を認めた。その後、腹壁腫瘤も2.0 cmと変化なく、CTでも腹膜播種の増大を認めず、化学療法中止より2年8か月経過した現在も、増大傾向を認めておらず、PRを維持している (Figure 7)。初診よ

り4年1か月経過し、外来通院中である。

考 察

中皮腫は体腔内面を広く覆う中皮細胞に発生する悪性腫瘍で、胸膜、腹膜、心膜、および極めて稀に腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜に発生する。胸膜と腹膜に発生するものが多く、その比率は4:1とされている¹⁾。臨床病期は、びまん型と限局型にわけられ、組織学的には、上皮型 (60%)、肉腫型 (10%)、二相型 (30%) に分類されている¹⁾。五十嵐ら²⁾の、2006年から2011年までの本邦報告例60例の検討によると、平均年齢65歳、男女比は2.3:1、肉眼的にはびまん型が81%、限局型が19%で、病理組織学的には上皮型66%、肉腫型10%、二相型24%であった。またアスベスト曝露は51%に認められていた。本症例は、びまん型の上皮型悪性腹膜中皮腫であり、明らかなアスベスト曝露歴は認めなかった。

悪性腹膜中皮腫の画像診断は、腹水、腹膜の不正肥

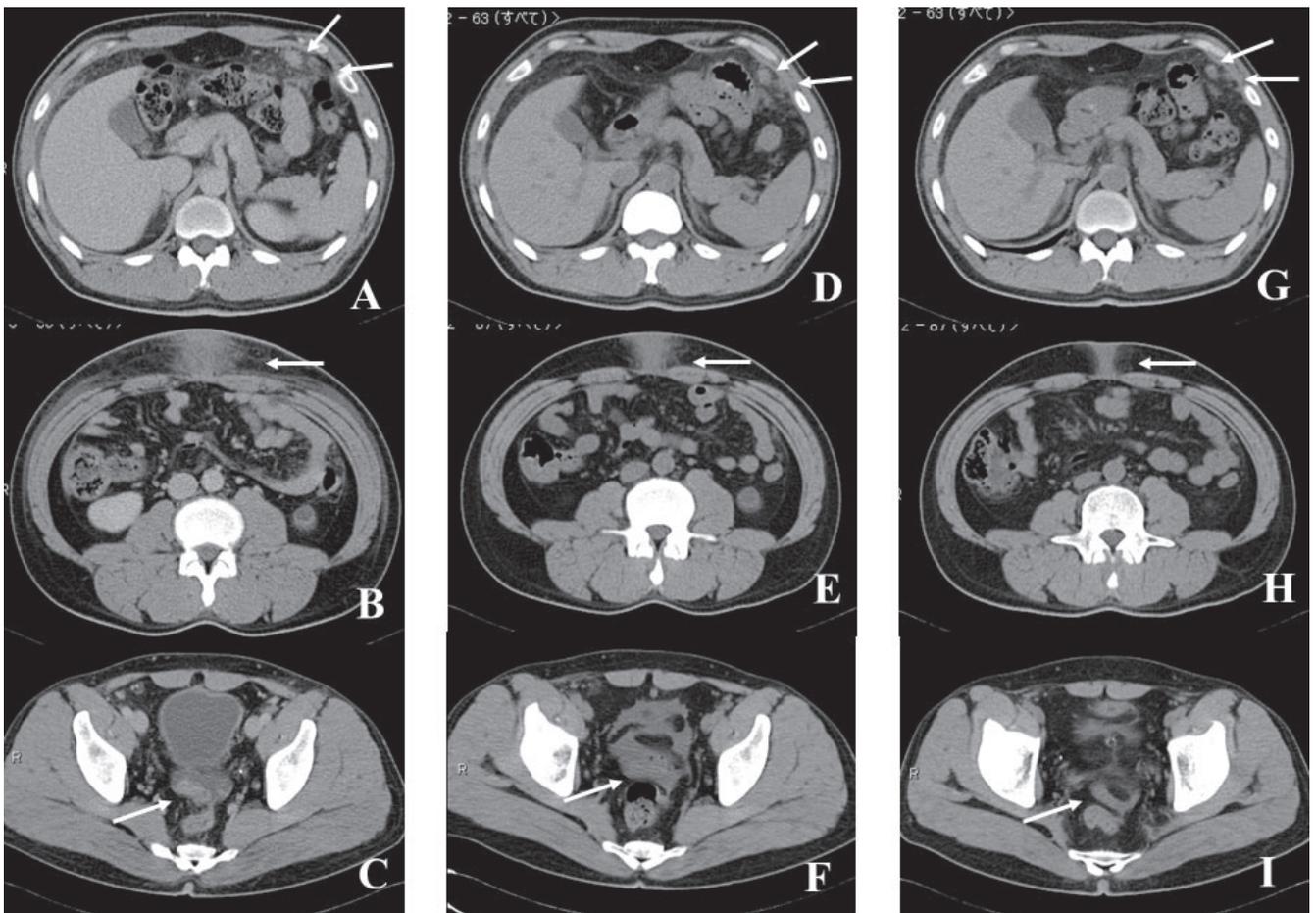


Figure 6. Computed tomography

A, B, C. After eight cycles of chemotherapy

D, E, F. After two cycles of secondary chemotherapy (Pemetrexed), the tumors were shrunk and ascites were disappeared.

G, H, I. After five cycles of secondary chemotherapy

厚や腫瘍形成が主な所見とされる。大網病変を認めることが多く、大網の腫瘍を形成すると、いわゆる「omental cake」の所見を呈する³。しかし、これらの所見は悪性腹膜中皮腫に特異的な所見ではなく、消化器癌や卵巣癌の大網転移でもよくみられる所見のため、これらの疾患との鑑別が重要である。

悪性腹膜中皮腫の確定診断は、病理組織学的診断が必須である。侵襲性からは腹水細胞診の診断が望ましいが、細胞診による確定診断は困難とされてきた。しかし、免疫組織化学的手法を用いて腹水細胞診の詳細な解析により確定診断を行うための努力がなされている。腺癌との鑑別には、悪性中皮腫に陽性率の高いマーカー (Calretinin, D2-40, Thrombomodulin, Cytokeratin5/6など)、腺癌に陽性率の高いマーカー (CEA, Moc-31, Ber-ER4, TTF-1など) の中から複数個の抗体を組み合わせることで診断の精度をあげている⁴。本症例は、臍直上に5 cmを超える腫瘍を認めたため、腹腔内を解放することなく安全に超音波ガイド下針生検を施行し、組織診断で悪性腹膜中皮腫と診断できた。

びまん型の悪性腹膜中皮腫の治療に対しては、現在確立した治療法はない。姑息手術や全身/腹腔内化学療法、放射線治療を施行した報告では、生存期間中央値 (MST) は、12か月とされていた⁵。本邦では、西ら⁶が2003年から2008年の6年間の悪性腹膜中皮腫死亡114例での検討を報告しており、MST 4.8か月、1年生存率25.4%、3年生存率5.0%と予後不良とされている。Barattiら⁷は1996年1月から2012年3月までの減量手術 (遺残腫瘍2.5 mm以下) と腹腔内温熱化学療法による治療108例を報告し、MST 63.2か月、5年生存率52.4%、10年生存率44.6%と良好な成績であったとしている。予後因子として、上皮型、リンパ節転移陰性、Ki-67陽性率 $\leq 10\%$ が挙げられていた。本症例は、上皮型、リンパ節転移陰性、Ki-67陽性率10%と予後良好因子を満たしていた。本邦では、外科的切除に加え全身化学療法や腹腔内化学療法が多く行われている。全身化学療法では、胸膜中皮腫に準じた治療を選択していることが多く、GEM + CDDP⁸、PEM + CDDP⁹、Irinotecan (CPT-11) + CDDP¹⁰が主に行われている¹。GEM + CDDP

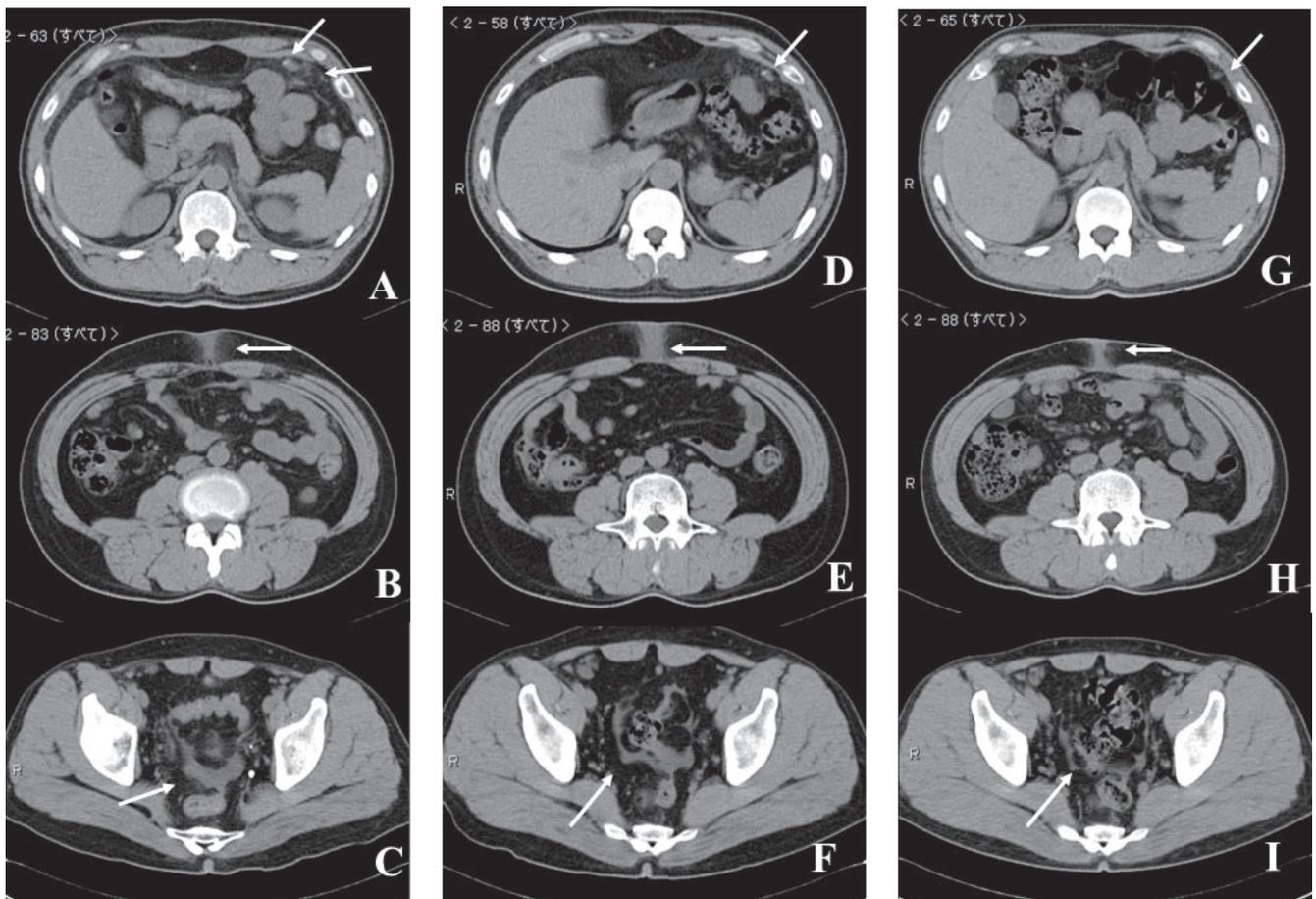


Figure 7. Computed tomography

A, B, C. Two months after chemotherapy
 D, E, F. Eight months after chemotherapy
 G, H, I. Twenty-five after chemotherapy

は、Nowakらの53例を対象とした第II相試験で、奏効率47.6%、生存期間中央値(MST) 11.2か月と報告されていた⁸。PEM+CDDPは、Vogelzangらの大規模第III相試験で、CDDP単独投与と比較し、奏効率41.3%、MST 12.1か月と、CDDP単独投与群(奏効率16.7%、MST 9.3か月)に比べ、奏効率、生存期間の延長を認めた⁹。CPT-11+CDDPはDeaversらが腹膜中皮腫17例で、奏効率24%と報告している¹⁰。Jänneらは、PEM+CDDPの腹膜中皮腫での奏効率25%と報告している¹¹。本症例は、びまん型の悪性腹膜中皮腫であり、腹腔内に多数の腫瘍が広がっていたため、手術での完全腫瘍摘出は困難と判断し、胸膜中皮腫ではあるが奏効率の高いGEM+CDDPをFirst lineとして選択した。腫瘍縮小、腹水も減少したため治療の継続が望まれたが、腎機能障害の有害事象がみられたため、Second lineの治療はCDDPを除いた化学療法を考えた。治療効果を期待し、胸膜中皮腫で奏効率の高いPEMを選択した。

医学中央雑誌で2000年から2014年3月までの「悪性腹膜中皮腫」、「治療」をキーワードとして会議録を除いて検索した本邦報告例は73例であり、そのうち24か月以上の長期生存症例は、8例であった(Table 2)^{2,12-18}。自験例を含めた9例の平均年齢は55歳と若く、上皮型が多かった。1例を除き、CDDPの投与が行われてい

た。また、化学療法を中止してからの長期生存例は、松本ら¹⁴の化学療法により腫瘍が完全に消失した1例を除くと報告はみられなかった。本症例は、腹壁腫瘍が残存しているまま化学療法を中止し、腫瘍の増大なく2年8か月经過している。症例数が少ないため、長期生存例の特徴は不明であるが、本症例は35歳と若く長期にわたり化学療法が施行できたため、長期生存している可能性があると考えられた。

予後不良とされているびまん型悪性腹膜中皮腫に対し、化学療法により長期生存している症例を経験したので報告した。

文 献

1. 中野孝司. 悪性中皮腫: 頻度と臨床的アプローチ. *Biomed Res Trace Elem* 2006; 17: 391-8.
2. 五十嵐健太郎, 林 雅博, 佐藤宗広, 他. 全身化学療法が奏効した悪性腹膜中皮腫の1例. *日本消化器病学会雑誌* 2012; 109: 451-9.
3. 加藤勝也, 岸本卓巳, 玄馬頭一, 他. 悪性中皮腫の画像診断. *Surg Front* 2008; 15: 28-33.
4. 亀井敏昭. 悪性中皮腫の体腔液細胞診とその診断精度. *Surg Front* 2008; 15: 34-42.

Table 2. Reported cases of long-term survival with malignant peritoneal mesothelioma in Japan

No.	Gender	Age	Clinical type	Histologic type	Treatment	Prognosis	Year	Author
1	F	74	Diffuse	Epithelioid	CDDP (intra-abdominal), MTX (intra-abdominal)	25 months Death	2001	Horikawa ¹²
2	F	47	Diffuse	Epithelioid	CDDP (intra-abdominal)	46 months Death	2002	Fujiwara ¹³
3	F	34	Diffuse	Biphasic	PTX	62 months Alive	2009	Matsumoto ¹⁴
4	F	67	Diffuse	Epithelioid	CDDP + GEM	54 months Alive	2009	Tanida ¹⁵
5	M	53	Diffuse	Epithelioid	CDDP, MMC (intra-abdominal) →CDDP + GEM	37 months Alive	2010	Tomie ¹⁶
6	M	68	Diffuse	Epithelioid	CDDP + PEM →CBDCA + PEM	24 months Alive	2010	Nishi ¹⁷
7	M	64	Diffuse	Epithelioid	CDDP + PEM →PTX + GEM	36 months Alive	2012	Igarashi ²
8	M	45	Diffuse	Epithelioid	CDDP + PEM →PEM	54 months Alive	2014	Kobayashi ¹⁸
9	M	35	Diffuse	Epithelioid	CDDP + GEM →PEM	49 months Alive	2015	Our case

CDDP, Cisplatin; MTX, Methotrexate; PTX, Paclitaxel; GEM, Gemcitabine; MMC, Mitomycin C; PEM, Pemetrexed; CBDCA, Carboplatin

5. Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: systematic review of clinical management and biological research. *J Surg Oncol* 2011; 103: 822-31.
6. 西 英行, 脇 直久, 河合 央, 他. 全国死亡例調査による本邦悪性腹膜中皮腫の検討. *日消外会誌*2012; 45: 475-82.
7. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Cancer* 2013; 49: 3140-8.
8. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002; 87: 342-5.
9. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
10. Le DT, Deavers M, Hunt K, et al. Cisplatin and irinotecan (CPT-11) for peritoneal mesothelioma. *Cancer Invest* 2003; 21: 682-9.
11. Jänne PA1, Wozniak AJ, Belani CP, et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. *Clin Lung Cancer* 2005; 7: 40-6.
12. 堀川直樹, 東山考一, 坂本 隆, 他. CDDPの腹腔内反復注入が奏効した悪性腹膜中皮腫の1例. *日臨外会誌*2001; 62: 3054-8.
13. 藤原 圭, 加藤秀章, 日下部篤宣, 他. 電子顕微鏡画像が診断に有用であった悪性腹膜中皮腫の1例. *日消誌*2002; 99: 1114-8.
14. 松本健太郎, 上原智仁, 平田敬治, 他. Paclitaxel投与により長期生存中のびまん性悪性腹膜中皮腫の1例. *日消外会誌* 2009; 42: 606-10.
15. Tanida S, Kataoka H, Kubota E, et al. Combination chemotherapy with cisplatin and gemcitabine in malignant peritoneal mesothelioma. *Int J Clin Oncol* 2009; 14: 266-99.
16. 富江 晃, 奥山祐右, 榎 泰之, 他. 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: 1971-4.
17. 西 英行, 鷺尾一浩, 河合 央, 他. 悪性腹膜中皮腫の検討. *日消外会誌*2010; 43: 1098-105.
18. 小林真理子, 森脇俊和, 越智大介, 他. シスプラチン(CDDP) + ペメトレキセド (PEM) 療法が奏効した上皮型悪性腹膜中皮腫の1例. *癌と化学療法*2014; 41: 361-4.

A case of long-term survival with malignant peritoneal mesothelioma treated by chemotherapy

Nobue Futawatari, Mitsuo Yokota, Shuji Nakamoto, Akiko Shida, Wataru Onozato, Yasushi Kondo, Yoshihito Takahashi, Yatushi Nishi

Department of Surgery, Kitasato University Medical Center

The patient was a 35-year-old man. Two years earlier, he became aware of a mass in the umbilical region. From 2 months before this presentation, the umbilical region mass became noticeable, so he was referred to our hospital. A 5.5 × 5 cm mass was palpated in the umbilical region. Computed tomography showed the tumors in the umbilical region and in the vesicorectal space, and ascites were observed. In an ultrasound-guided needle biopsy, a diagnosis of epithelial malignant peritoneal mesothelioma was reached. Nine courses of systemic chemotherapy (GEM + CDDP), and 7 courses of Pemetrexed were performed. After the first examination, 4 years and 1 month have passed, the tumor has not enlarged, and the patient has survived.

Key words: malignant peritoneal mesothelioma, chemotherapy, long-term survival