

症例報告

## 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

産業医科大学第1外科

松本健太郎 上原 智仁 平田 敬治  
永田 直幹 山口 幸二

症例は34歳の女性で、平成14年11月上旬より食事や月経と関連性のない下腹部痛が出現し近医受診。腹水を伴う骨盤内腫瘍を指摘され、12月当科紹介入院となった。入院時検査所見でCA19-9、CA125の上昇を認めた。超音波検査、CTにて、子宮腹側、膀胱頭側に10×7cmの辺縁不整な腫瘍を認めた。子宮、卵巣とは境界明瞭で、周囲骨盤内臓器への明らかな浸潤は認められなかった。骨盤内腫瘍の診断にて手術を施行したところ、S状結腸近傍腹膜より有茎状に隆起する表面結節状の弾性硬な10cm大の腫瘍を認め、主病変であるこの腫瘍のみ摘出した。子宮、卵巣は正常形状なるも表面に播種様小結節を認め、ダグラス窩にも多数小結節を認めた。病理組織学的検査にてびまん性悪性腹膜中皮腫と診断された。術後3週連続投与1週休薬を1サイクルとするweekly paclitaxel投与を5クール施行したところ、腫瘍マーカー、画像検査所見とも正常化した。現在術後5年2か月無再発生存中である。

### はじめに

悪性腹膜中皮腫は比較的まれな腫瘍であり、診断、治療が困難で予後は極めて不良な疾患である<sup>1)2)</sup>。今回、我々はPaclitaxel(以下、TXL)を用いた化学療法にて長期生存中の1例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：34歳、女性

主訴：下腹部痛

既往歴：アスベスト接触歴なし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成14年11月上旬より食事や月経と関連性のない下腹部痛が出現し近医を受診。腹水を伴う骨盤内腫瘍を指摘され、12月当科紹介入院となる。

現症：身長157.4cm、体重57.0kg、血圧112/68mmHg、脈拍80回/分(整)。胸部聴診上異常は認めなかった。腹部は平坦・軟で、左下腹部に10cm大の表面平滑、可動性不良、圧痛のない弾性軟な

腫瘍を触知した。

入院時検査所見：血液一般、生化学検査は基準値内であった。腫瘍マーカーはCA19-9が55.7U/ml、CA125が64.9U/mlと上昇、CEAは基準値内であった。

腹部超音波検査：子宮底部から体部、膀胱に広く接する、11.7×7.4cm大の形状不整な腫瘍を認めた。内部エコーは繊細で比較的均一で、周囲臓器への明らかな連続性は認められなかった(Fig. 1)。

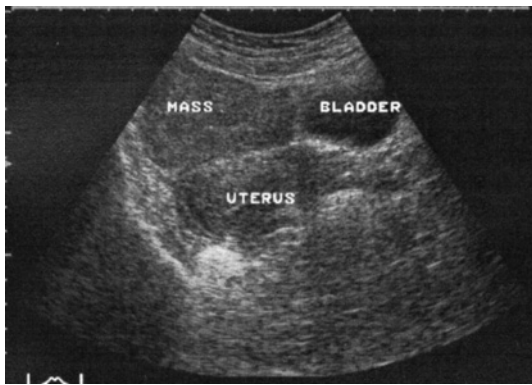
腹部CT：子宮腹側、膀胱頭側に10×7cmの辺縁不整、一部分葉状の腫瘍を認めた。子宮、卵巣とは境界明瞭で、周囲骨盤内臓器への明らかな浸潤は認められなかった(Fig. 2)。

以上の検査所見より、骨盤内腫瘍の診断で平成14年12月上旬に手術を施行した。

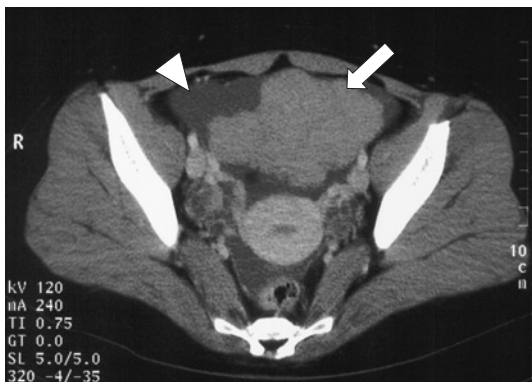
手術所見：下腹部正中切開で開腹。SD-Junction近傍腹膜より有茎状に隆起する表面結節状、一部乳頭状増殖を示す弾性硬な10cm大の腫瘍を認めた(Fig. 3)。子宮、卵巣は正常形状なるも表面に播種様小結節を認め、ダグラス窩にも多数小結節を認めた(迅速病理組織学的標本：clear cell carcinoma疑い)。また、淡黄色の腹水を700ml認め

<2008年12月17日受理>別刷請求先：松本健太郎  
〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1 産業  
医科大学第1外科

**Fig. 1** Ultrasonography of the abdomen revealed a solid tumor, measuring 11.7 × 7.4cm in diameter, which was adjacent to the uterus and bladder.



**Fig. 2** Abdominal CT revealed a huge tumor (arrow) with an irregular margin located within the pelvic cavity. The tumor had well-defined border from the uterus and ovary. A large amount of ascites (arrow head) was seen.



た(細胞診: class I)が、腹水中のヒアルロン酸の測定は行わなかった。根治性はないが症状を軽減させる目的で、主病変を可及的に摘出した。

摘出標本: 大きさは15×13×7cm。表面は結節状で一部乳頭状増殖を示し、断面は白色結節状で充実性であった(Fig. 4)。

病理組織学的検査所見: H.E染色では、乳頭状構造をとる異型立方状細胞からなる上皮様構造が、異型を有する紡錘形細胞からなる肉腫様成分を囲むような増殖像を認めた(Fig. 5)。特殊染色検査では、Alcian blue染色陽性で、ヒアルロニ

**Fig. 3** Intraoperative finding. The tumor, 10cm in diameter, with nodular surface arose from the serosa of the sigmoid colon.



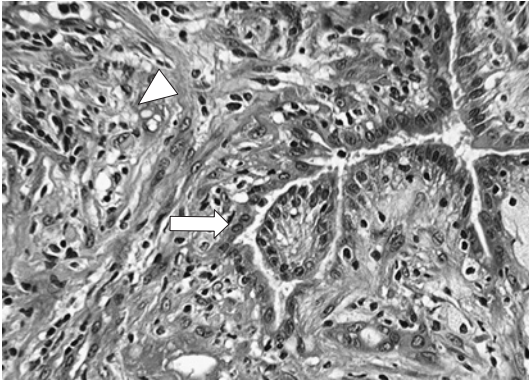
**Fig. 4** The surface of the resected specimen was nodular and partially papillary (15 × 13 × 7cm in diameter). Right specimen indicated the cut surface of the tumor.



ダーゼ消化後同染色が陰性となった。また、PAS染色陽性であった。免疫染色検査の結果(Table 1)と合わせ、悪性腹膜中皮腫(混合型)と診断した。

術後経過: CA19-9, CA125はともに術後基準値内まで低下した。術後2か月よりTXLのweekly投与を開始した。TXL 80mg/m<sup>2</sup>を1時間投与で毎週投与し、3週間連続投与1週間休薬を1クールとし、5クール施行した。この間、CA19-9は一時92.9U/mlまで上昇したがその後基準値内まで再低下した。CA125の上昇は認められな

**Fig. 5** Pathological finding (HE stain  $\times 400$ ). The tumor cells showed that epithelial component (arrow) consisting of atypical cuboidal cells, which form papillary pattern, surrounded sarcomatoid component (arrow head) consisting of atypical spindle cells.



かった。また、CT、超音波検査にて認めていた腹水も、化学療法施行中に消失した。5クール終了後本人の希望にて化学療法を中止したが、その後腫瘍マーカーの上昇、腹水の貯留は認めず、現在、術後5年2か月無再発生存中である。

### 考 察

悪性中皮腫は漿膜の中皮細胞から発生するまれな腫瘍で、腹膜中皮腫は全体の35%で胸膜に次いで多い<sup>3)</sup>。北原ら<sup>1)</sup>の本邦220例の報告によると、平均年齢は53.8歳で男女比は4:3であった。悪性が96.5%と大半を占め、肉眼的にはびまん性が85%、限局性が15%で、病理組織学的には上皮型56%、混合型32%、線維型(肉腫型)13%であった。この分類<sup>4)</sup>によると、自験例はびまん性混合型悪性腹膜中皮腫であった。

臨床症状では腹部膨満(50.9%)、腹痛(44.1%)、腹水(90%)が多く認められるが特異的な症状はなく、腹水細胞診も正診率が12.5%と低く、術前診断は困難である<sup>1)</sup>。予後に関しては65%が1年以内に死亡<sup>2)</sup>、平均生存期間は12.3か月である<sup>1)</sup>。

治療法としては大部分がびまん型であるため切除不能例が多く、外科的切除に加え化学療法が必要と考えられる。しかしながら、日本では胸膜中

**Table 1** Summary of the immunohistochemistry

	Epithelial component	Sarcomatoid component
Calretinin	+	-
CEA	-	-
EMA	-	-
Vimentin	-	+
HBME-1	+	-
Leu-M1	-	-

皮腫に対してはCDDP、Pemetrexedが保険適応となっているが、腹膜中皮腫に対して保険適応となっている化学療法薬はない。化学療法の報告例は、局所(腹腔内)化学療法では、CDDP、MMCを単独もしくは併用した腹腔内投与例<sup>5)~8)</sup>が多く、UFT内服併用例<sup>9)</sup>や放射線療法<sup>10)</sup>、温熱療法<sup>2)10)11)</sup>を組み合わせた集学的治療の報告もある。また、全身化学療法としてはCDDPとCPT-11の併用療法<sup>12)</sup>やCAP療法(CDDP+ADM+CP)<sup>13)14)</sup>、COMF療法(CP+Vincristine+MTX+5-FU)の報告例<sup>15)</sup>があるがいずれも奏効率が低く、長期生存例も少ない。

我々の症例では、術中に腹膜中皮腫と診断できなかったため、術中の抗癌剤の腹腔内投与および腹腔内投与用のport造設は行わなかった。そのため、抗癌剤の腹腔内投与を化学療法の第1選択としなかった。女性のびまん性悪性腹膜中皮腫に対し、TXLとCDDPの全身化学療法で奏効率66.7%であったとの報告<sup>16)</sup>があり、自験例も女性のびまん性の悪性腹膜中皮腫であったため、TXLをfirst lineとして使用することにした。医学中央雑誌(期間:1987年1月~2007年1月、キーワード:「腹膜中皮腫」,「paclitaxel」), Pub Med(期間:1960年1月~2007年1月、キーワード:「mesothelioma」,「peritoneal」,「diffuse」,「paclitaxel」)でびまん性腹膜中皮腫へのTXL使用例について検索したところ(抄録を除く)、全部で5件<sup>16)~20)</sup>の報告を認めた。Eltabbakhら<sup>16)</sup>は、TXLとCDDPの全身化学療法を用いて、3例中2例で奏効したと報告している。阿美ら<sup>17)</sup>は、1例にCDDPとTXLの腹腔内投与を行い、腹水が軽快したと報告している。また、小倉ら<sup>18)</sup>はCar-

boplatin と TXL の全身投与で著効した1例を報告している。一方、野崎ら<sup>19)</sup>は CDDP の腹腔内投与と TXL の全身投与を1例に施行したが、奏効しなかったと報告している。Sugarbacker ら<sup>20)</sup>は65例に腫瘍縮小手術、CDDP と ADM の術中腹腔内投与および術後の TXL 腹腔内投与といった集学的治療を行い、平均生存期間が79か月であると報告している。

腹膜中皮腫に対し TXL を用いた化学療法が有効であった理由としては、①腹膜、卵巣ともに中胚葉由来であること、②腹膜中皮腫の多くの例で、ヒト卵巣漿液性嚢胞腺癌由来の腹水細胞培養系を用いて作製したモノクローナル抗体である CA125<sup>21)</sup>が上昇していること、以上より、卵巣癌に対する標準的薬剤として用いられている TXL<sup>22)23)</sup>が腹膜中皮腫に有用であったのではないかと考えられた。

びまん性悪性腹膜中皮腫に対して外科治療と Paclitaxel の全身化学療法により長期無再発生存している症例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

## 文 献

- 1) 北原健志, 尾上謙三, 高田美奈子ほか: 腹膜悪性中皮腫の1例と本邦報告例の検討. 日臨外医会誌 **54**: 1659—1663, 1993
- 2) 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
- 3) Antman KH: Current concepts malignant mesothelioma. N Engl J Med **303**: 200—202, 1980
- 4) Stout AP, Murray MR: Localized pleural mesothelioma. Arch Pathol **34**: 951—964, 1942
- 5) 堀川直樹, 東山孝一, 坂本 隆ほか: CDDP の腹腔内反復注入が奏効した悪性腹膜中皮腫の1例. 日臨外医会誌 **62**: 3054—3058, 2001
- 6) 奥山正樹, 龍田眞行, 山田晃正ほか: 悪性腹膜中皮腫の2手術症例. 日臨外医会誌 **56**: 443—447, 1995
- 7) 斉藤美和子, 木田さとみ, 大島康嘉ほか: びまん性腹膜中皮腫6年半生存例. 福島医誌 **44**: 279—285, 1994
- 8) 岩井順子, 星 稔, 中島 伯ほか: CA125 が高値を呈し, CDDP と MMC の併用療法が著効した腹膜中皮腫の1例. 日生医誌 **24**: 156—162,

1996

- 9) 林 俊秀, 那須保友, 荒巻謙二ほか: MMC の腹腔内注入およびUFT内服により腹水の完全消失をみた腹膜悪性中皮腫の1例. 癌と化療 **16**: 2449—2452, 1989
- 10) 佐々木賢二, 吉田金広, 三浦連人ほか: 温熱化学療法および放射線療法が有効であった腹膜悪性中皮腫の1例. 日臨外医会誌 **56**: 2463—2466, 1995
- 11) 篠木信敏, 福田一郎, 衣田誠克ほか: 腹膜悪性中皮腫に対し温熱化学療法が有効であった1例. 癌と化療 **19**: 1676—1678, 1992
- 12) Ito H, Imada T, Kondo J et al: A case of malignant peritoneal mesothelioma showed complete remission with chemotherapy. Jpn J Clin Oncol **28**: 145—148, 1998
- 13) 三原直子, 蜂須賀徹, 山崎実好ほか: 化学療法によく反応した悪性腹膜中皮腫の1例. 癌の臨 **33**: 1939—1944, 1987
- 14) 杉本圭司, 高見元敏, 藤本高義ほか: 上腹部腫瘍を主訴としたびまん性腹膜悪性中皮腫の1例. 日臨外医会誌 **55**: 626—630, 1994
- 15) 仲 紘嗣: 腹腔内に大量出血をきたした限局性線維性悪性腹膜中皮腫の1手術症例. 癌の臨 **30**: 185—193, 1984
- 16) Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE et al: Clinical picture, response to therapy, and survival of woman with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. J Surg Oncol **70**: 6—12, 1999
- 17) 阿美克典, 長浜雄志, 安藤昌之ほか: Cisplatin (CDDP) + Paclitaxel (PTX) 腹腔内投与により腹水が軽快した悪性腹膜中皮腫の1例. 癌と化療 **32**: 1709—1711, 2005
- 18) 小倉 修, 野口智弘, 永田耕治ほか: Carboplatin と Paclitaxel の併用療法が著効した腹膜悪性中皮腫の1例. 癌と化療 **33**: 1001—1004, 2006
- 19) 野崎みほ, 鈴木 剛, 高橋秀和ほか: 腹膜原発悪性中皮腫の1例. 日消誌 **100**: 610—612, 2003
- 20) Sugarbacker PH, Yan TD, Stuart OA et al: Comprehensive management of diffuse malignant peritoneal mesothelioma. Eur J Surg Oncol **32**: 686—691, 2006
- 21) 葛谷和美, 桑原正喜, 有吉 寛: CA125. 広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査. 第6版. 日本臨床社, 大阪, 2005, 637—641
- 22) 川越秀洋, 河田高伸, 西尾 真ほか: 再発卵巣癌に対する Weekly Paclitaxel 療法の検討. 癌と化療 **30**: 151—154, 2003
- 23) 三沢昭彦, 安田 允: 再発・不応上皮性卵巣癌に対する Weekly Paclitaxel + Carboplatin (Weekly TJ) 併用化学療法—Phase I study—. 癌と化療 **33**: 1445—1452, 2006

**A Long-term Survival Case of Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma Treated with Paclitaxel**

Kentaro Matsumoto, Toshihito Uehara, Keiji Hirata,  
Naoki Nagata and Koji Yamaguchi

Department of Surgery 1, University of Occupational and Environmental Health

A 34-year-old female woman with lower abdominal pain since early November 2002 was found in abdominal CT to have a well-circumscribed pelvic tumor measuring 10cm in diameter. Under a diagnosis of intrapelvic tumor, we undertook surgical resection, finding a huge tumor of the sigmoid colon serosa, and the huge tumor was resected. Multiple disseminated small nodules were noted on the surface of the uterus, ovary, and Douglas cavity, yielding a diagnosis of malignant mesothelioma (diffuse mixed type) based on postoperative pathological examination. Intravenous Paclitaxel was given weekly for 3 consecutive weeks followed by a 1-week rest (one course). After 5 courses, complete remission was observed. The patient remains without recurrence 5 years and 2 months after surgery.

**Key words** : mesothelioma, paclitaxel

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 42 : 606—610, 2009]

**Reprint requests** : Kentaro Matsumoto Department of Surgery 1, University of Occupational and Environmental Health  
1-1 Iseigaoka, Yahata-nishi-ku, Kita-kyushu, 807-8555 JAPAN

**Accepted** : December 17, 2008