

## 産婦人科で治療を行った悪性腹膜中皮腫の2例

|       |                                                                                                                                                                                                          |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | 言語: jpn<br>出版者: 静岡産科婦人科学会<br>公開日: 2019-09-24<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 古川, 琢麻, 伊藤, 敏谷, 安立, 匡志, 田村, 直顕,<br>望月, 琴美, 向, 麻利, 柴田, 俊章, 村上, 浩雄, 中山, 毅, 内田,<br>季之, 鈴木, 一有, 伊東, 宏晃<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/10271/00003656">http://hdl.handle.net/10271/00003656</a>                                                                                                                  |

## 産婦人科で治療を行った悪性腹膜中皮腫の 2 例

### Two cases of malignant peritoneal mesothelioma treated in our departments of obstetrics and gynecology

浜松医科大学産婦人科教室

古川琢麻、伊藤敏谷、安立匡志、田村直顕、望月琴美、向麻利、柴田俊章、  
村上浩雄、中山毅、内田季之、鈴木一有、伊東宏晃

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine  
Takuma FURUKAWA, Toshiya ITOH, Masashi ADACHI, Naoaki TAMURA,  
Kotomi MOCHIZUKI, Mari MUKAI, Toshiaki SHIBATA, Hirotake MURAKAMI,  
Takeshi NAKAYAMA, Toshiyuki UCHIDA, Kazunao SUZUKI, Hiroaki ITOH

キーワード : peritoneal mesothelioma、cytologic diagnosis、chemotherapy、ovarian cancer、  
peritoneal cancer

#### 〈概要〉

悪性腹膜中皮腫の 2 例を経験した。1 例目は下腹部痛、倦怠感を主訴に受診し、腹膜炎による癌性腹膜炎が疑われ、2 例目は骨盤内腫瘍および腹水・胸水貯留を認め卵巣癌Ⅲ期以上が疑われ、それぞれ試験開腹手術を行い術後病理検査にて上皮型の悪性腹膜中皮腫と診断された。中皮腫の確定診断に伴いアスベスト暴露歴を確認したところ、両症例ともアスベスト暴露の可能性が示唆された。術後療法としてペメトレキセドとシスプラチンによる化学療法を行い、1 例目は部分奏効、2 例目は化学療法に抵抗性を示した。また、2 例目は病期進行中にニボルマブを導入したが Progressive disease にて治療を終了した。腹膜悪性中皮腫は稀な疾患であり、術前の画像所見および細胞診にて診断することは困難であるが、腹膜炎や卵巣癌が疑われる症例においては、本疾患も鑑別疾患の一つになる

可能性を念頭に置く必要があると考えられた。

#### <Abstract>

We encountered two cases of malignant peritoneal mesothelioma. The first patient visited our department with chief complaints of lower abdominal pain and malaise, and suspicion of cancerous peritonitis due to peritoneal cancer. The second patient was suspected as having stage III or above ovarian cancer with a pelvic mass and ascites/pleural effusions. These patients underwent laparotomy and were diagnosed with epithelial peritoneal mesothelioma by postoperative pathological examination. Upon the definitive diagnosis of mesothelioma, a history of asbestos exposure was suspected in both cases. Chemotherapy with pemetrexed and cisplatin was

performed as postoperative therapy. The first patient showed a partial response, while the second one was resistant to the chemotherapy. For the second patient, nivolumab was introduced due stage progression. However, the treatment was terminated because of progressive disease. Peritoneal malignant mesothelioma is a rare disease, which cannot be easily diagnosed by preoperative imaging or cytology. This disease should be considered in the differential diagnosis of patients suspected of having peritoneal or ovarian cancer.

#### 〈緒言〉

中皮腫は胸膜、腹膜、心膜などに発生する中皮細胞由来の悪性腫瘍である。胸膜由来のものが 80～85%と多数を占め、腹膜由来のものは 10～15%、その他の部位からの発生は 1%以下とされている。稀な疾患であるが、中皮腫による死亡者数は厚生労働省の統計では平成 28 年 1550 名と年々増加傾向であり、発症のピークはアスベストとの関連から 2030 年頃には 3000 名程度まで上昇すると推測されている<sup>1)</sup>。一方で、未だ診断・治療ともに困難な予後不良の疾患である。今回、我々は術前に腹膜癌または卵巣癌が疑われたが、病理学的検査にて悪性腹膜中皮腫と診断し、術後化学療法を行った 2 例を経験したので報告する。

#### 〈症例〉

症例 1 : 71 歳

主訴 : 下腹部痛および倦怠感

既往歴 : 気管支喘息、気管支拡張症 (22 歳下葉切除)、子宮筋腫 (43 歳子宮摘出)、胆石症

(54 歳胆嚢摘出)

生活歴 : 喫煙なし、機会飲酒

家族歴 : 父 肺癌

現病歴 : 3 か月前から下腹部痛と倦怠感が出現し、当院消化器内科を受診した。血液検査で炎症反応高値であり、上下部消化管内視鏡検査では異常所見認めず、CT 画像所見から癌性腹膜炎が疑われたため、当院婦人科紹介受診となった。

現症 : 血圧 142/62mmHg、心拍数 76 回/分、体温 37.0℃、両下腹部に圧痛あり、腹部に明らかな腫瘍は触知しない。

入院時血液検査 : WBC 9,850/ $\mu$ L、CRP 21.9mg/dL、Hb 9.1g/dL、CA125 326U/ml、CA19-9 <2U/ml

腹部 CT 検査では、腹腔内脂肪組織濃度の上昇や、大網中心に小結節の多発を認め、骨盤内に腹水が貯留していた (Fig.1A, B)。

腹部 MRI 検査では、T1 強調画像、T2 強調画像ともに卵巣腫大や腫瘍性病変は認めなかった。拡散強調画像にて、腹膜・消化管表面・大網に高信号域を認めたが (Fig.2)、明らかな原発巣を疑う所見を認めなかった。

以上の検査結果から腹膜癌による癌性腹膜炎が疑われ、試験開腹術を施行した。

手術所見 : 腹腔内は高度の癒着を認め、大網部分切除と S 状結腸腹膜垂の結節切除術のみを施行した (suboptimal surgery)。

肉眼的に大網は境界不明瞭な白色病変が癒合巣状に存在していた (Fig.3A)。HE 染色では核小体の目立つ大型異型細胞と、弱酸性の細胞質を有した大型異型上皮細胞が乳頭状に増生していた (Fig.3B)。免疫染色では中皮腫陽性マーカーである calretinin が陽性となり、中皮腫陰性マーカー (肺腺癌・扁平上皮癌マ-

カー) である claudin4 では染色されなかった (Fig.3C,D)。以上より、上皮型悪性中皮腫と診断した。

アスベスト暴露歴について聴取すると、近所の瓦屋根や断熱材からの多量の埃への暴露を認めた。

診断確定の後に、ペメトレキセド (PEM) 500mg/m<sup>2</sup> とシスプラチン (CDDP) 75mg/m<sup>2</sup> による癌化学療法を開始し、6 コース施行後に撮影した CT 画像では、腹水の減少と結節影の軽度縮小を認めた (Fig.1C, D)。また、腫瘍マーカーの CA125 は低下傾向であった (Fig.4)。RECIST 改訂版 version1.1 により部分奏効 (Partial Response ; PR) と判定し、現在経過観察中である。

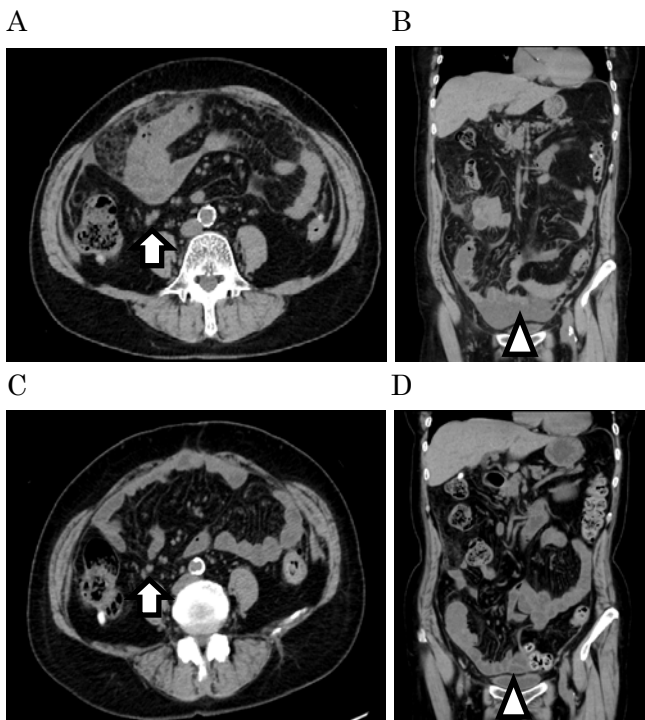


Fig.1 症例 1 腹部 CT 所見

A, B:入院時、腹腔内に小結節 (白矢印) と、腹水の貯留 (白矢頭) を認めた。

C, D: 化学療法 6 コース後、結節影の軽度縮小 (白矢印) と、腹水減少 (白矢頭) を認めた。

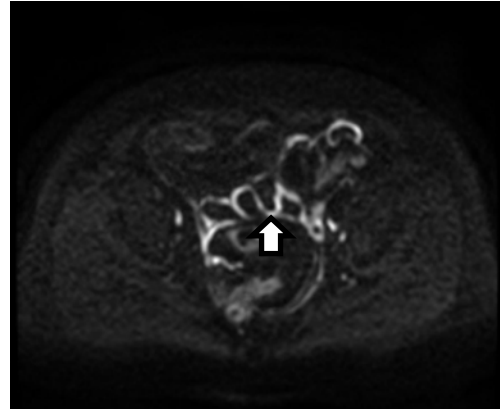


Fig.2 症例 1 腹部 MRI 画像

:腹膜・消化管表面・大網に高信号域を認めた (白矢印)。

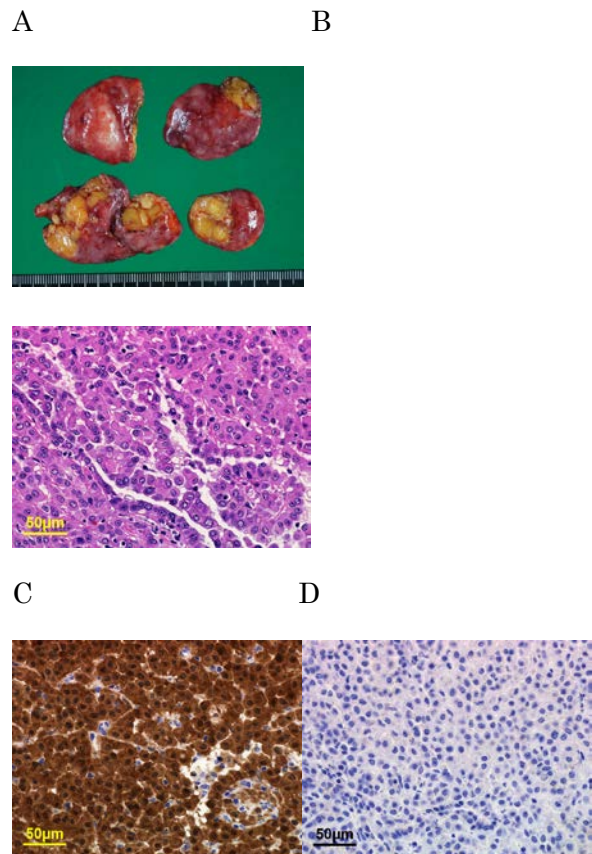


Fig.3 症例 1 大網の病理画像

A:肉眼所見

B:HE 染色

C:Calretinin 染色、腫瘍細胞の核及び細胞質に陽性を示した (核がより強く染色される)。

D:Claudin4 染色、腫瘍細胞の細胞膜が陰性で

あった。

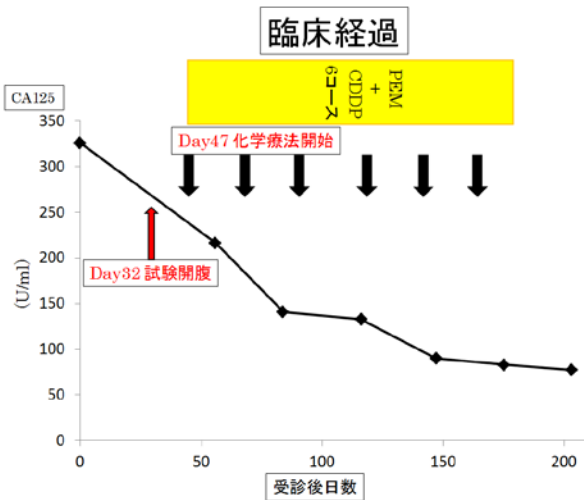


Fig.4 症例 1 CA125 の推移

PEM+CDDP6 コース施行し、画像所見の改善とともに CA125 は低下傾向を示した。

症例 2 : 48 歳

主訴：腹部膨満

既往歴：特記すべき事項なし

生活歴：喫煙なし、飲酒なし

父：肺気腫

現病歴：3ヶ月前から下腹部痛、倦怠感が出現しており、当院消化器内科を受診した。CT 検査にて骨盤内腫瘍と多量の腹水、右胸水、肺門部リンパ節の腫大を認め、卵巣癌や腹膜癌の転移による癌性胸膜炎が疑われた (Fig.5)。上下部消化管内視鏡を施行したが、異常所見は認めず、精査・加療目的に当科紹介受診となった。現症：血圧 144/103mmHg、心拍数 121 回/分、腹部膨満であり、経腹および経膈超音波検査にて腹水を多量に認め、両側付属器が腫大していた。

入院時血液検査：WBC 10,430/ $\mu$ L、CRP 4.51mg/dL、Hb 9.7g/dL、CA125 195U/ml、CA19-9 2U/ml

腹部 MRI 画像では、右卵巣が 70mm、左卵

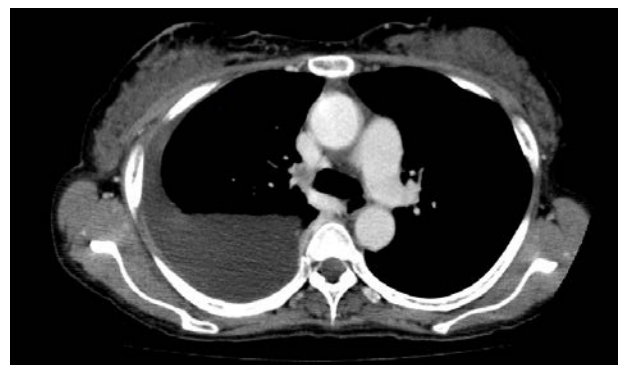
巣が 60mm と腫大しており、腹膜には最大 70mm の結節病変を認めた。両側卵巣と腹膜の結節病変は T2 強調画像で軽度高信号、T1 強調画像で等信号、拡散強調画像で高信号であった。卵巣の腫瘍は T2 強調画像で、中心部に卵巣実質様の高信号を示す成分があり、周囲に充実成分が増生する形態を示していた。また、充実成分には造影効果を認め、漿液性腺癌や転移性卵巣癌などの悪性腫瘍が疑われた。

(Fig.6A-D)

胸腹水は血性・やや粘調性であり癌細胞は認めなかった。

画像所見から卵巣腫瘍が疑われ、受診後 8 日目に試験開腹術を施行した。

A



B

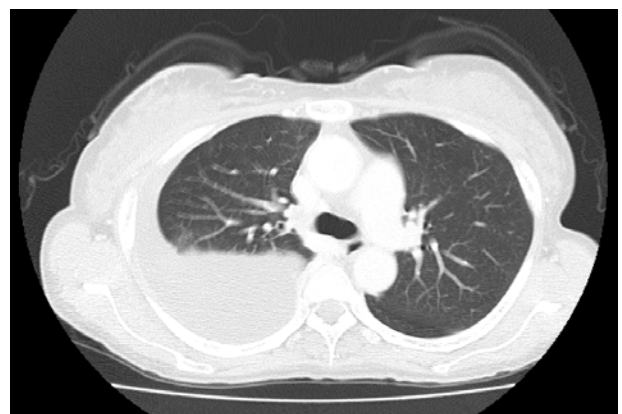


Fig.5 症例 2 入院時 CT 画像

A:右肺門部肺門部リンパ節に 15mm 大のリンパ節腫大を認めた。

B:右胸水の貯留を認めた。

手術所見：多量に腹水貯留しており (5000ml)、子宮は超鵝卵大であった。両側付属器腫瘍は結腸表面と連なるように腫瘍塊が存在していた。腹膜や大網には播種が多数存在していた。

単純子宮全摘+両側付属器摘出+大網部分切除+下行結腸-S 状結腸表面の腫瘍性病変切除術を施行し、肉眼的にみられる腫瘍塊は摘出した (optimal surgery)。

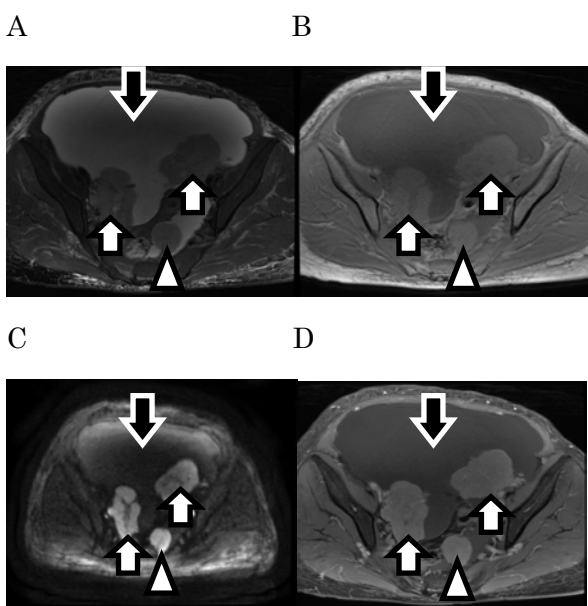


Fig.6 症例 2 入院時腹部 MRI 画像

A:T2 強調画像、B:T1 強調画像、C:拡散強調画像

D:造影脂肪抑制 T1 強調画像

卵巣腫大 (白矢印) を認め、ダグラス窩に腹膜結節病変 (白矢頭) を認めた。腹腔内に腹水が貯留していた (黒矢印)。

摘出した腹膜播種病変は肉眼的に辺縁不整で白色充実性の腫瘍が外表突出していた (Fig.7A)。

付属器腫瘍と腹膜播種病変の HE 染色では、炎症性細胞の浸潤を伴い、主として乳頭状を呈

した上皮様異型細胞が増殖・浸潤していた (Fig.7B)。免疫染色では、症例 1 と同様に中皮腫マーカーのみで染色され、上皮型悪性中皮腫と診断した (Fig.7C,D)。

アスベスト暴露歴について聴取すると、過去に在住していた住宅のボイラーからの粉塵に暴露した可能性があった。

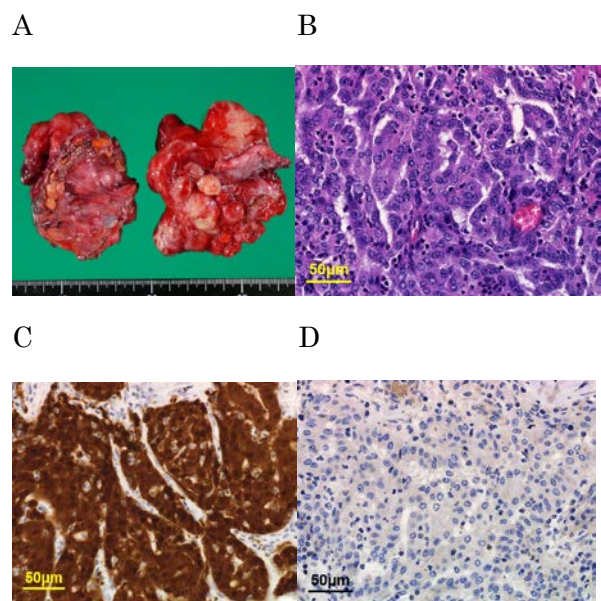


Fig.7 症例 2 腹膜播種病変の病理画像

A:肉眼所見

B:HE 染色

C:Calretinin 染色. 腫瘍細胞の核及び細胞質に陽性を示した (核がより強く染色されている)。

D:Claudin4 染色. 腫瘍細胞の細胞膜が陰性であった。

確定診断の後から PEM (500mg/m<sup>2</sup>) と CDDP (75mg/m<sup>2</sup>) を開始した。化学療法施行後から CA125 の低下が見られたが、12 コース施行後も腹膜病変は残存した。腹水の増悪を認めたため進行 (Progressive disease ; PD) と判断し、レジメンをゲムシタビン (GEM 1000mg/m<sup>2</sup>) に変更した。3 コース施行後に、

右胸水の増悪で PD と判断した。そのため、その後レジメンを GEM (1000mg/m<sup>2</sup>) とカルボプラチン (CBDCA 4mg/GFR+25) に変更した。

6 コース施行後、右胸水は減少し、腹膜播種病変は不変であったため安定 (Stable disease ; SD) と判断し、一度化学療法は休業し経過観察の方針とした。しかし、その後脾門部播種が突如発生し、当院消化器外科にて、腹腔鏡下脾門部播種摘出術を施行した。骨盤内は癒着が激しく観察困難であったが、脾上極に 3cm 大の播種結節を認め、これを切除した。腹膜結節も認めたため同時に摘出し、病理結果はともに悪性中皮腫であった。術後からパクリタキセル (PTX 175mg/m<sup>2</sup>)、CBDCA (4mg/GFR+25) で治療再開 (TC 療法) したが、3 コースで腹腔内播種が増大し PD と判断した。

次にレジメンを、ビノレルビン (VNR 25mg/m<sup>2</sup>) に変更した。3 コース施行後、さらに腹膜播種が増悪したため PD と判断し、ドキソルビン (DXR 50mg/m<sup>2</sup>) にレジメンを変更した。9 コース施行したが、播種増大はさらに進行し PD と判断したため、化学療法は中止し best supportive care (BSC) の方針とした。

その後、免疫チェックポイント阻害薬である Nivolumab の悪性胸膜中皮腫への適応拡大が認められたため、本症例も 4 コース施行 (240mg/body) したが播種病変はさらに増大したため PD と判断した。また、ニボルマブ投与により、CTCAE v4.0 における Grade3 のインフュージョンリアクション (2 回目に血圧低下・呼吸困難) と Grade3 の下痢も認めたため治療を中止し、再度 BSC の方針となり永眠された (Fig.8)。

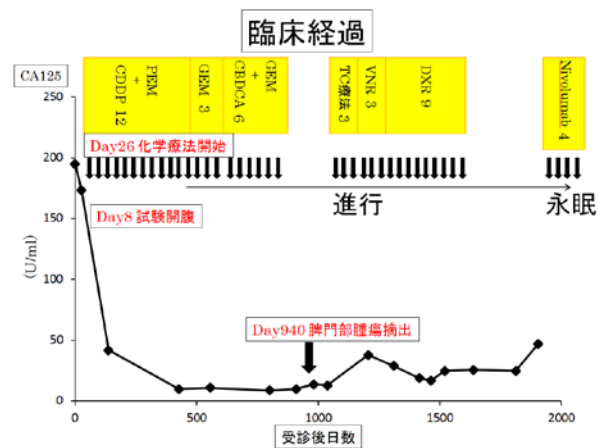


Fig.8 症例 2 CA125 の推移

化学療法施行後、CA125 は低下傾向を示したが、腫瘍増悪とは関連していない。

#### 〈考察〉

今回我々は悪性腹膜中皮腫の 2 例を経験した。中皮腫の発生は 50-70 歳台に多く、男女比は 4:1 とされるが、悪性腹膜中皮腫の女性比率は 40%と高いことが報告されており<sup>2)</sup>、今回のように婦人科疾患を疑い産婦人科に受診されるケースも存在する。臨床病期はびまん型と限局型に分けられ、組織学的に上皮型 (60%)、肉腫型 (10%)、二相型 (30%) に分類され<sup>3)</sup>、本症例は 2 症例ともびまん型の上皮型悪性腹膜中皮腫であった。予後不良の疾患であり、菊池らの報告 (1983-2011 年の期間 104 症例の検討) では、全生存期間中央値は 12 ヶ月で、5 年生存率は 19.4%である<sup>4)</sup>。

今回我々が経験した悪性腹膜中皮腫の 2 例は、腹膜癌または卵巣癌を疑い試験開腹による摘出腫瘍の病理学的検査にて診断された。症例 1 では、粗大な腫瘍の形成を認めず、術前の画像評価では中皮腫を鑑別することは困難であった。症例 2 では、術前の胸水・腹水細胞診にて反応性の中皮細胞を認めたが癌細胞は検出されず、画像所見から卵巣癌Ⅲ期以上と考えてい

た。

悪性中皮腫の症状としては、腹部膨満 (50.9%)、腹痛 (44.1%)、腹部腫瘍 (18.2%)、食欲不振 (8.2%) 等で特徴的な臨床症状はないことが多く<sup>5)</sup>、今回の 2 症例においても主訴は下腹部痛と倦怠感、腹部膨満であった。

悪性腹膜中皮腫の画像所見は、大網の脂肪繊維濃度上昇や腹膜の肥厚、結節などが一般的であり、本症例でも同様の所見を認めた。画像上特異的な所見はなく、鑑別疾患として癌性腹膜炎、腹膜原発漿液性癌、腹膜偽粘液腫、悪性リンパ腫、結核性腹膜炎など多数の疾患が挙げられ<sup>6)</sup>、術前の画像所見から診断につなげることは困難と考えられる。また、症例 2 では腹水中に中皮細胞を認めたが、細胞診による正誤率は 20-30%と低いとされている<sup>7)</sup>。以上より、悪性腹膜中皮腫は症状・画像所見・細胞診による診断は難しく、手術検体による病理組織学的な評価が不可欠な疾患である。

一方、腹膜癌や卵巣癌を疑う所見が見られた場合は稀ではあるが悪性腹膜中皮腫も鑑別疾患に挙がるのが分かった。中皮腫患者の場合、70-80%にアスベスト暴露歴があり、悪性腹膜中皮腫では胸膜中皮腫よりアスベスト暴露歴を有する比率は低いものの高濃度暴露での発生が多く<sup>8)</sup>、腹膜癌や卵巣癌を疑う患者に対してもアスベスト暴露について聴取を行う必要があると考えられる。アスベスト以外の原因として生殖細胞系列における BAP1 変異なども知られている<sup>9)</sup>ことから、悪性腹膜中皮腫を念頭に置いた問診として、①家族を含めた詳細な職業歴②近隣のアスベストを使用するような工場の存在や建物の解体歴などの生活歴③1950 年から 1980 年代に建築された家での居住歴④家族歴 (BAP1 遺伝子) ⑤胸水や肺結節病変など胸部

の異常の指摘されたことがあるか等が挙げられる。

悪性中皮腫の多くがびまん型であるため治療法は化学療法が中心となる。悪性胸膜中皮腫に対しては、Vogelzang らが PEM+CDDP 療法と CDDP 単独療法の第Ⅲ相比較試験を行い、生存期間中央値が 12.1 ヶ月 vs 9.3 ヶ月、無増悪生存期間の中央値が 5.7 ヶ月 vs 3.9 ヶ月、奏効率が 41.3% vs 16.7% であり、いずれにおいても PEM+CDDP 療法で優位な結果が得られ<sup>10)</sup>、本邦においても 2007 年に悪性胸膜中皮腫に対し PEM+CDDP 療法が保険適応とされ標準治療となっている。一方、腹膜中皮腫は患者数が少なく、本邦において悪性腹膜中皮腫に保険適応となっている標準化学療法はないが、悪性胸膜中皮腫に準じて PEM+CDDP 療法が施行されることが多い。Janne らは、悪性腹膜中皮腫における PEM+CDDP 療法の奏効率について報告しているが、他の化学療法歴がある患者の奏効率が 23.3%、化学療法歴がない患者の奏効率が 25%であった<sup>11)</sup>。また、菊池らの本邦のメタ解析による case series study では 104 例中、化学療法が 47 例、手術単独が 23 例、腫瘍縮小術+化学療法が 16 例に行われ、根治手術不能な症例に対して、腫瘍縮小術+化学療法が化学療法単独よりも治療成績がよい (平均生存期間 10 ヶ月、5 年生存率 30%) ことを報告している<sup>4)</sup>。今回の症例 1 は初診時から 12 ヶ月を経て経過観察中であり、症例 2 は初診から 5 年 11 ヶ月の生存期間であった。菊池らの報告においても、腫瘍縮小術+化学療法が化学療法単独に比べ生存期間を延長させる可能性が示唆されているが、今後、更なる多施設による前向き研究が必要である。

PEM+CDDP 療法に加え、2018 年 8 月に免

疫チェックポイント阻害薬のニボルマブが「癌化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に適応拡大され、二次療法の 1 つとして注目されている。今回の症例 2 でも、ニボルマブを使用した、病期の進行に伴い治療を終了した。今後ニボルマブの治療成績に関して更なる報告の蓄積が待たれる。

### 結論

今回、我々は腹膜悪性中皮腫の 2 例を経験した。腹膜悪性中皮腫は稀な疾患であるが、腹膜癌や卵巣癌が疑われる症例においては、本疾患も鑑別疾患の一つとして念頭に置く必要があると考えられた。

“本論文の内容は令和元年度静岡産科婦人科学会春季学術集会で発表した”

### 〈参考文献〉

- 1) 山本信之, 肺癌診療ガイドライン 2018 年度, 金原出版
- 2) 中野孝司. 悪性腹膜中皮腫の診断と治療. Surg Fronti 2008; 15: 168-173
- 3) 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: 391-398
- 4) 菊池由宣, 岸本有為, 伊藤謙, 他. 腹膜悪性中皮腫-本邦報告例および自験例の検討-. 東邦医学会雑誌. 2012; 59: 174-182
- 5) 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
- 6) 小山貴. 腹膜・腹膜下腫瘍の画像診断. 腹膜・後腹膜疾患の画像診断と IVR. 2019; 35: 164-175
- 7) Paintal A, Raparia K, Zakowski MF, et al. The diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology: a reappraisal and results of a multi-institution survey. Cancer cytopathol. 2013 Dec; 121: 703-707
- 8) Takeshima Y, Inai K, Vishwajeet A, et al. Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan: clinicopathological analysis of 382 cases. Lung Cancer 2009; 66: 191-197
- 9) Attanoos RL, Churg A, Galateau-Salle F, et al. Malignant mesothelioma and its non-asbestos causes. Arch Pathol Lab Med. 2018; 142: 753-760
- 10) 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: 2636-2644
- 11) Janne PA, 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: 40-46