日臨外会誌　72（9），2425―2430，2011

症　例

Pemetrexed＋CDDP 療法を実施した腹膜中皮腫の１例

中野総合病院外科[1]，同　病理検査部[2]，東京医科歯科大学病理部[3]
上田吉宏[1]　榎本直記[1]　本山一夫[1]
大野　玲[1]　廣川勝昱[2]　倉田盛人[3]

症例はアスベスト曝露歴を有した70歳男性．2008年５月下旬に下腹部膨満を主訴に来院．大量の腹水貯留が見られるも，腹膜播種をきたしうる原発巣は検出されず，腹水ドレナージ後に審査腹腔鏡を施行．腹膜全体に白色の小結節を無数に認め，同病変の病理検査の結果，中皮腫の診断となった．胸膜中皮腫の合併はなかったが，その治療に倣い６月より Pemetrexed＋CDDP 療法を開始．一時的に効果を得たが，５クール後に腹水増加など見られ Progressive disease の状態となった．以降，各種化学療法を順次行ってきたが病勢が進行し，診断から約15カ月後に死亡した．比較的稀な疾患である腹膜中皮腫に対する Pemetrexed の使用経験を中心に文献的考察を加えて報告する．

索引用語：腹膜中皮腫，Pemetrexed，化学療法

緒　言

腹膜中皮腫は比較的稀な疾患で，確立した治療がなく，予後不良な疾患である．今回われわれは本疾患に対して，Pemetrexed を含む化学療法を実施した１症例を経験したので，若干の文献的考察を加えてこれを報告する．

症　例

患者：70歳，男性．

主訴：腹部膨満，食欲不振．

既往歴：高血圧，前立腺肥大症で内服治療中．

生活歴：約50年にわたり内装業に就きアスベストの濃厚な暴露歴を有した．

現病歴：平成20年５月下旬に食欲不振および腹部膨満を主訴に受診．著明な腹水貯留を認め，精査・加療目的に入院となる．

入院時現症：身長153cm，体重51kg，体温37.4℃．腹部は腹水で著明に膨満していた．

入院時検査所見：WBC 5,800/μl，CRP 10.1mg/dl と炎症所見を認め，Hb 11.0g/dl と軽度の貧血を認めた以外には特記すべき事項なし．

腹部造影 CT：大量腹水および大網の点状影を認め腹膜播種が示唆されたが，原発巣となりうる病変は指摘できず（**Fig. 1A**）．

上部消化管内視鏡・注腸検査：腹膜播種の原発となりうる悪性所見を認めず．

入院後経過：消化器癌の腹膜播種を想定したが，その原発巣は特定されず，腹水のドレナージ後に審査腹腔鏡を実施．腹水のヒアルロン酸は35,600ng/ml と高値を示し，細胞診では中皮類似の異型の強い細胞が多数見られ Class Ⅴ相当であった．

手術所見：腹腔内には白色の結節が無数に存在し，大網は収縮し結節を形成．骨盤腔内では癒着が強固でS状結腸・小腸が一塊になっていた（**Fig. 1B，C**）．骨盤腔内の腹膜結節ないし大網結節を採取し病理学的検査へ提出．

病理組織学的所見：H.E.染色で一部乳頭状増生を伴う充実性の腫瘍細胞増殖を認めた．免疫染色では Calretinin・CK-7・D2-40が陽性で，CEA・Ber-EP4 が陰性となり，上皮型中皮腫の診断が確定した（**Fig. 2**）．

治療経過：中皮腫が腹腔内にびまん性に存在していることから Cytoreduction Surgery は行わず，全身化学療法を実施した．平成20年６月より Pemetrexed＋CDDP 療法（21日を１クールとして Day 1 に Pemetrexed 500mg/m^{2}および CDDP 75mg/m^{2}を静注）を開始した．３クール終了時点で腹部 CT 検査上腹水の減少や大網などの結節影の縮小が見られ，血清

2011年４月22日受付　2011年６月17日採用
〈所属施設住所〉
〒164-8607　東京都中野区中央４―59―16

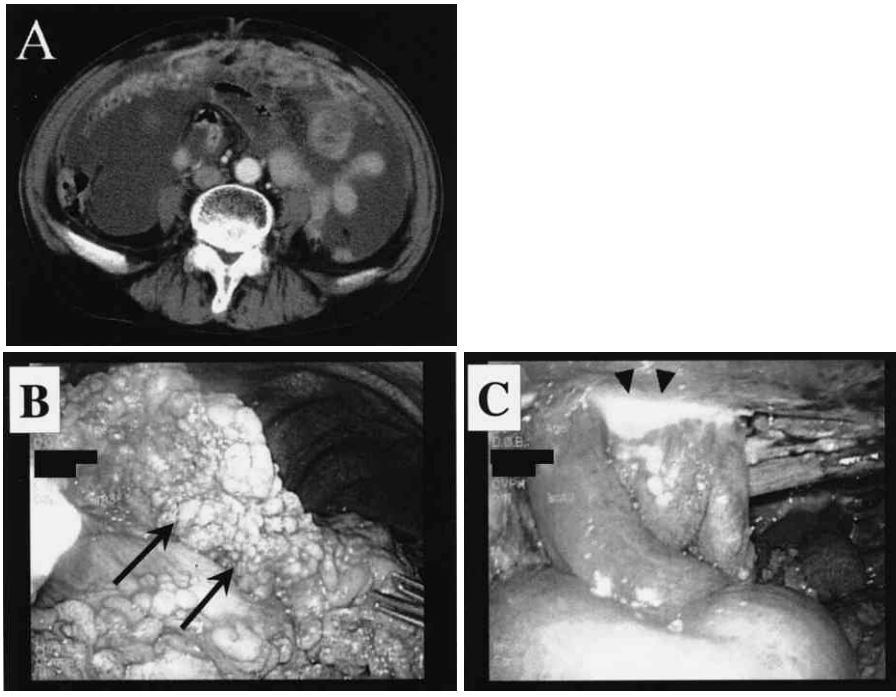


Fig. 1　(**A**) Abdominal CT scan showed disseminated nodules and massive ascites, but no original malignancy was detected. (**B**), (**C**) Laparoscopic findings : Omentum was thickened with the appearance of "omental caking" (arrows) and the small intestine adhered to the peritoneum (arrow heads).

ヒアルロン酸値も正常化し(**Fig. 3**)，一時的に Partial Response を得たが(**Fig. 4A**)，5 クール終了時点では腹水の再貯留を認め（**Fig. 4B**)，Progressive Disease（以下 PD）の状態となり，Grade3相当の骨髄抑制や食思不振などの有害事象も見られたため中止した．二次治療として Gemcitabine＋CDDP 療法（21日を 1 クールとして Day 1・8 に Gemcitabine 800mg/m²および CDDP 35mg/m²を静注)を実施．前治療より有害事象は軽度で腹部膨満感の軽減も見られ，3 クール終了時点での腹部 CT 検査では腹水および結節影の消失を認めたが(**Fig. 4C**)，その後 4 クール終了時点で下腹部に腫瘤出現し再び PD となった（**Fig. 4D**)．その後 Carboplatin, Paclitaxel, Vinorelbine を順次使用したが病勢は進行し，平成21年 8 月に永眠された．初診時から15カ月の経過であった．

考　察

中皮腫は漿膜に発生する腫瘍性病変で，多くは胸膜原発で，腹膜原発は1/5程度，その他心膜や精巣鞘膜からの発生も少数ある[1]．

アスベスト曝露が中皮腫の原因として広く認められているが，他にサル免疫不全ウイルス40（SV40）感染や慢性腹膜炎の既往や放射線曝露もまれながら関連が示唆されている[1]．

鑑別疾患としては，胃・結腸・膵臓などの腹膜転移の他，女性であれば卵巣癌やまれではあるが乳癌の腹膜転移が挙がる．

疾患の希少性に加えて，徴候が非特異的で潜伏期間が長いため，診断は困難なことが多い．CT 等の画像検査は補助的な立場でしかなりえず，血液生化学検査や腫瘍マーカーのうち病勢を反映しうるものは少ない．CEA や CA19-9は相関がなく，CA125の方が有用とされる．その他ヒアルロン酸値もマーカーとなりうる[2]．自験例では CA125は全治療期間でほぼ一定値を示していたが，CA15-3値とヒアルロン酸値が病勢と平行に推移した．Soluble mesotheline-related peptide が診断および病勢把握に有用という報告があり[3]，アスベスト曝露歴を有する高リスク者に対するサーベイランスとしての使用が期待される．

診断確定には腹水の細胞診や，切除標本の病理学的検索が必要である[4]．自験例でも採用した腹腔鏡は病

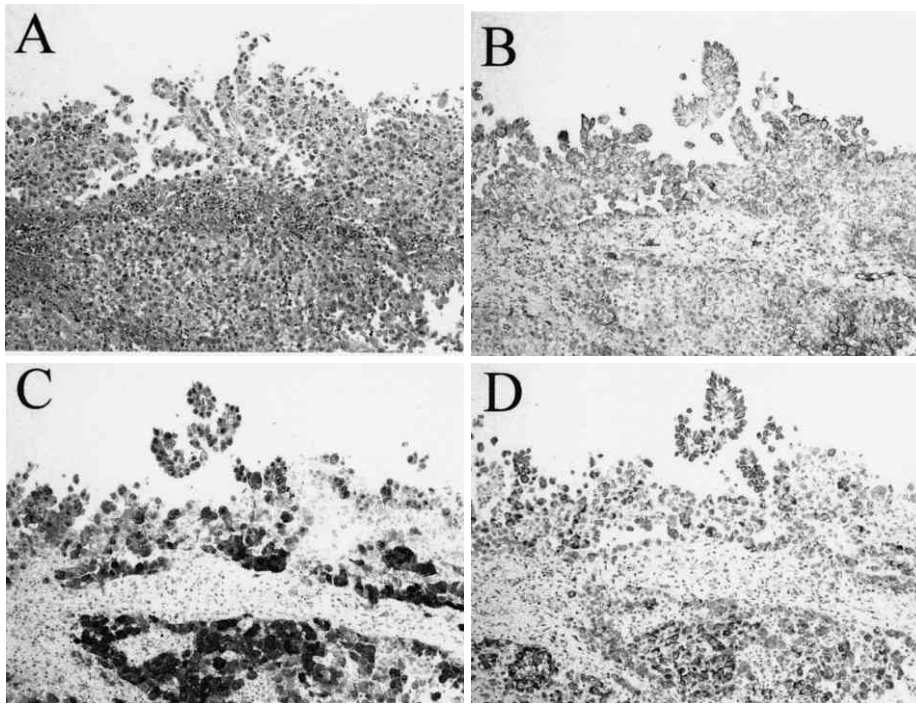


Fig. 2 Pathological findings : (**A**) H.E. stain×100, (**B**) Calretinin immunostaining×100, (**C**) CK-7 immunostaining×100, (**D**) D2-40 immunostaining×100.

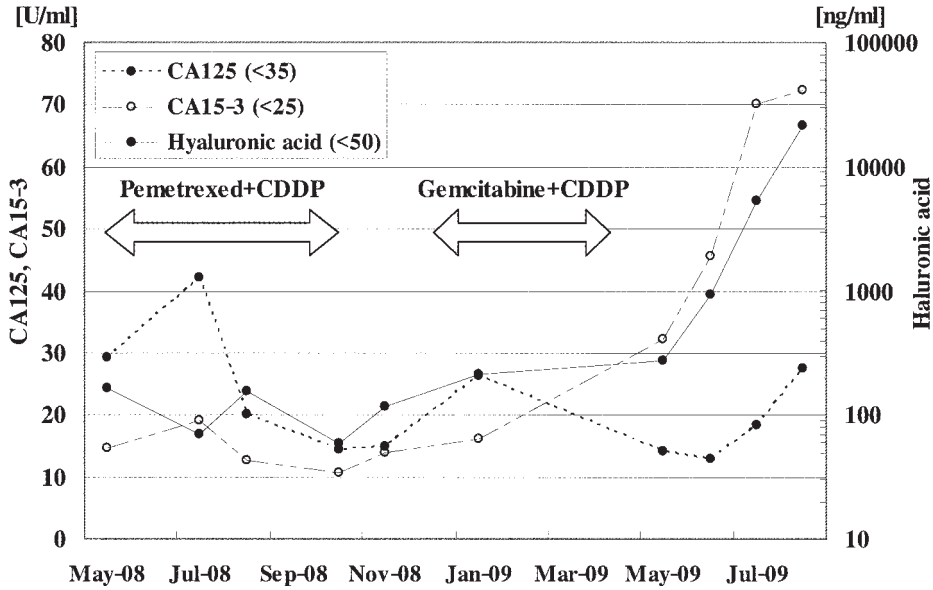


Fig. 3 Changes in serum levels of CA125, CA15-3 and hyaluronic acid Hyaluronic acid is shown on a logarithmic scale.

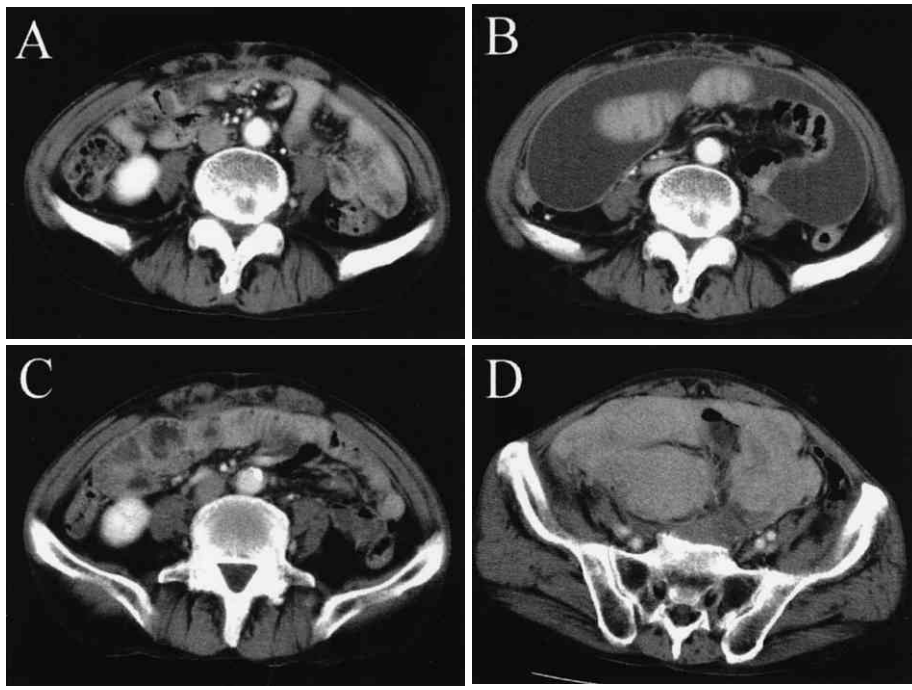


Fig. 4　Abdominal CT scan
(**A**) Ascites disappeared and nodules decreased after three cycles of a combination of chemotherapy with Pemetrexed and CDDP. (**B**) Ascites appeared again after five cycles of chemotherapy with Pemetrexed and CDDP. (**C**) Ascites and nodules decreased again after three cycles of chemotherapy with Gemcitabine and CDDP. (**D**) Large solid tumor appeared after four cycles of chemotherapy with Gemcitabine and CDDP.

変の摘除が可能であるとともに，病変の広がりの評価にも有用であると考えられる．病理学的診断には免疫染色の所見が重要となる．Calretinin・CK5/6・D2-40・WT-1などが陽性となり，CEA・Ber-EP4さらに女性であればEstrogen receptorやProgesterone receptorなどが陰性となることで，上記の鑑別疾患を除外し，診断が確定する[5]．本邦でも中央環境審議会石綿健康被害判定小委員会の「医学的判定に係る資料に関する留意事項」の中で，H.E.染色により上皮型・肉腫型・二相型の組織学的分類を行った上で，上記の陽性マーカーと陰性マーカーをそれぞれ2つ以上確認することが診断の確からしさを担保するために必須としている．

治療としては手術や化学療法が中心で，放射線治療の意義は定まっていない．病巣が限局されている症例ではen blocな腫瘍切除が可能であるが，腹腔内にびまん性に存在する場合では，可及的な腫瘍切除（Cytoreducive Surgery）にとどまる．このような症例では，腹腔内温熱化学療法を付加することで治療効果が得られると報告されてきたが[2)6)~8)]，合併症や施設面での制限などから多くは実施困難で，ごく限られた症例しか適応できない．そのため全身化学療法が治療の主体となる[9]．

Berghmansら[10]は中皮腫に対する各種抗癌剤の効果についてメタ解析を行い，単剤ではCDDPが最も有効と報告している．一方Vogelzangら[11]は胸膜中皮腫患者に対するPemetrexed＋CDDP療法とCDDP単独療法の第Ⅲ相比較試験を行い，前者で生存期間，腫瘍増悪までの期間，奏効率のいずれにおいても優れた結果が得られ，Pemetrexed＋CDDP療法が胸膜中皮腫に対する標準的治療の立場を獲得した．腹膜原発の中皮腫に対しても同様に有効性が期待され，海外ではその使用報告があるが，国内では数例の報告例が散見される程度で十分なエビデンスがなく，広く実施されているわけではない（今回の治療開始に当たり，院内の倫理委員会の承認と本人・家族からの同意を得た．）．その他のKey drugとしてGemcitabine等が挙げら

Table 1. Summary of systemic chemotherapy for malignant mesothelioma reported in the literature

Author	Regimen	Result	Appendix
Janne PA et al.[12]	Pemetrexed +CDDP	DCR : 71.2% OS : * TTP : *	73 Cases All peritoneal
Simon GR et al.[13]	Pemetrexed +GEM	DCR : 50% OS : 26.8M TTP : 10.4M	Phase II trial 20 Cases All peritoneal
Uktan G et al.[14]	GEM +CDDP	DCR : 73.1% OS : 19.5M TTP : 4M	26 Cases Pleural 16 Cases Peritoneal 10 Cases
Zucali PA et al.[15]	GEM +VNR	DCR : 43.3% OS : 10.9M TTP : 2.8M	73 Cases All pleural Pemetrexed-pretreated
Tsavaris N et al.[16]	CDDP +VBL	DCR : 70% OS : * TTP : 5.2M	20 Cases Pleural 17 Cases Peritoneal 3 Cases

GEM : Gemcitabine, VNR : Vinorelbine, VBL : Vinblastine
DCR : disease control rate, OS : overall survival, TTP : time to progression
* : not described

れ，**Table 1** のようにまとめられるが[12)~16)]，いずれのレジュメにおいても満足いく結果は得られていないのが現状である．自験例でも Pemetrexed と Gemcitabine と CDDP を中心に化学療法を行い，それぞれ一定の治療効果を得ることができ，長期間腹部膨満などの症状から開放され外来通院を継続することができた．しかし寛解を得ることは出来ず，数クールで耐性の出現を見た．また Pemetrexed を含むレジュメでは葉酸やビタミン B_{12} の投与を行ったが，有害事象が比較的強く出現した．

腹膜中皮腫に対する免疫組織化学的検索で，c-kit は陰性だが epidermal growth factor receptor (EGFR) の過剰発現が見られるという報告がある[17)]．この結果を踏まえると，分子標的薬として Imatinib は否定的であるまでも，Geftinib の有効性が期待されるが，両者とも効果は否定的であるようである[18)]．今後の治療薬剤として Bevacizumab やサリドマイドなどの研究が想定されている．

症例数が少なく臨床試験の計画は困難だが，長い潜伏期間を経て今後増加傾向が見込まれるため，治療指針の確立が待たれる．

結　語

稀な悪性疾患である腹膜中皮腫に対する Pemetrexed を含む化学療法の経験を報告した．

References

1) Manzini VP, Recchia L, Cafferata M, et al : Malignant peritoneal mesothelioma : a multicenter study on 81 cases. Ann Oncol 2010 ; 21 : 348—353
2) Hotta T, Taniguchi K, Kobayashi Y, et al : Chemotherapy and serum hyaluronic acid levels in malignant peritoneal mesothelioma. Hepatogastroenterology 2004 ; 51 : 1073—1083
3) Robinson BWS, Creaney J, Lake R, et al : Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. Lancet 2003 ; 362 : 1612—1616
4) Bani-Han KE, Gharaibeh KA : Malignant peritoneal mesothelioma. J Surg Oncol 2005 ; 91 : 17—25
5) Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al : Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma : A consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med 2009 ; 133 : 1317—1331
6) Park BJ, Alexander HR, Libutti SK, et al : Treatment of primary peritoneal mesothelioma by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP). Ann Surg Oncol 1999 ; 6 : 582—590

7) Sugarbaker PH, Yan TD, Stuart OA, et al : Comprehensive management of diffuse malignant peritoneal mesothelioma. Eur J Surg Oncol 2006 ; 32 : 686—691
8) Yan TD, Welch L, Black D, et al : A systemic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. Ann Oncol 2007 ; 18 : 827—834
9) Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L : Systemic chemotherapy in the management of malignant peritoneal mesothelioma. Eur J Surg Oncol 2006 ; 32 : 676—681
10) Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al : Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma : a systematic review of the literature with meta-analysis. Lung Cancer 2002 ; 38 : 111—121
11) 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
12) 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
13) Simon GR, Verschraegen CF, Janne PA, et al : Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma : final report of a phase II trial. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 3567—3572
14) Utkan G, Buyukcelik A, Yalcin B, et al : Divided dose of cisplatin combined with gemcitabine in malignant mesothelioma. Lung Cancer 2006 ; 53 : 367—374
15) Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I, et al : Gemcitabine and Vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. Cancer 2008 ; 112 : 1555—1561
16) Tsavaris N, Mylonakis N, Karvounis N, et al : Combination chemotherapy with cisplatin-vinblastine in malignant mesothelioma. Lung Cancer 1994 ; 11 : 299—303
17) Trupiano JK, Geisinger KR, Willingham MC, et al : Diffuse malignant mesothelioma of the peritoneum and pleura, analysis of markers. Mod Pathol 2004 ; 17 : 476—481
18) Deraco M, Bartlett D, Kusamura S, et al : Consensus statement on peritoneal mesothelioma. J Surg Oncol 2008 ; 98 : 268—272

A CASE OF PERITONEAL MESOTHELIOMA TREATED WITH CDDP AND PEMETREXED

Yoshihiro UEDA[1)], Naoki ENOMOTO[1)], Kazuo MOTOYAMA[1)], Ryo OONO[1)], Katuiku HIROKAWA[2)] and Morito KURATA[3)]
Department of Surgery[1)] and Pathology[2)], Nakano General Hospital
Department of Pathology, Tokyo Medical and Dental University[3)]

A 70-year-old man, with a history of occupational asbestos exposure for more than 50 years, complained of abdominal distension and came to our hospital in May 2008. No original malignancy which could have caused the massive ascites was detected, so we performed diagnostic laparoscopy after the paracentesis to evacuate ascites. All around the peritoneum we found numerous white nodules, specimens of which were diagnosed as malignant mesothelioma pathologically. We chose a combination of chemotherapy with CDDP and Pemetrexed as the first line of treatment. He showed temporary improvement initially, but after the 5th cycle he became worse and ascites increased again. Although we tried some other chemotherapy, his condition deteriorated and he died about 15 months after the diagnosis. Peritoneal mesothelioma is such a rare entity that there is no standard management. But the disease is expected to increase in number in the near future, so management techniques need to be investigated further.

Key words : peritoneal mesothelioma, Pemetrexed, chemotherapy