

●症 例

癌性腹膜炎を合併した原発性肺癌の2例

黄 英文^a 佐山 宏一^b 清水健一郎^a 須藤 晃彦^a
 千代谷 厚^a 田島 敦志^c 向井万起男^d

要旨：症例1は70歳，女性．肺癌（腺癌，cT4N2M1，stage IV）の診断のもと化学療法を施行されたが治療効果は乏しく，新たに腹水が出現し癌性腹膜炎と診断された．performance status 3であったが，ゲフィチニブ（gefitinib）を投与開始したところ，腹水は著明に減少し9ヶ月間外来での治療が可能であった．症例2は55歳，女性．肺癌（腺癌，cT4N0M0，stage IIIB）と診断された後，セカンドラインまで化学療法が行われたが，癌性腹膜炎と下肢深部静脈血栓症を併発し緊急入院．下大静脈フィルターを挿入した後gefitinibを試みたが，腹水のコントロールは困難を極め2ヶ月後に原病死した．原発性肺癌に癌性腹膜炎を合併することは少ないが，合併した場合の平均余命は2ヶ月と著しく悪い．さらに全身状態不良のため化学療法を選択できないことが多く，報告例はまれである．今回我々は，癌性腹膜炎を合併した原発性肺癌の2例を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

キーワード：原発性肺癌，癌性腹膜炎，化学療法，分子標的治療

Lung cancer, Peritonitis carcinomatosa, Chemotherapy, Targeted therapy

緒 言

原発性肺癌は遠隔転移をきたした進行肺癌で発見されることが多く，遠隔転移巣として脳，骨，肝臓，副腎等が好発部位として挙げられる．今回我々は，原発性肺癌に癌性腹膜炎を合併した2症例を経験した．日本病理学会の病理剖検輯報データベースによれば腹膜・腸間膜への転移は約7～8%と報告されているが，全例が癌性腹膜炎を合併することはなく，日常臨床で遭遇することはまれである．また癌性腹膜炎の治療に言及した報告は非常に少なく，貴重な症例と考えられたので報告する．

症 例

【症例1】

患者：70歳，女性．

主訴：腹部膨満感，両下腿浮腫．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：特記事項なし．

喫煙歴：なし．

飲酒歴：機会飲酒．

現病歴：2005年7月頃より右胸部不快感を自覚するようになり，同年9月近医受診．胸部X線右胸水を指摘され，胸水細胞診の結果Class Vで腺癌と診断された．精査加療目的で済生会宇都宮病院呼吸器内科紹介受診．FDG-PET検査では右肺下葉，右胸膜，縦隔リンパ節，骨，肝，腹膜への集積を認め原発性肺癌（腺癌，cT4N2M1，stage IV：UICC第6版による）と診断された．この時点で腹水は認められなかった（Fig. 1C）．診断時performance status (PS) 1であり，カルボプラチン（carboplatin：CBDCA）＋塩酸ゲムシタピン（gemcitabine：GEM）による化学療法を6コース施行されたが，progressive disease (PD)であった．本人の希望と年齢，PSを考慮しビノレルビン（vinorelbine：VNR）単剤による化学療法を選択したが，2コース終了した後，腹部膨満感と両側下腿の著明な浮腫を認めたため2006年7月下旬緊急入院となった．

入院時現症：身長154.0cm，体重48.4kg．体温37.6℃，血圧104/76mmHg，脈拍数96/min，呼吸回数18/min．結膜に明らかな貧血や黄疸を認めない．表在リンパ節を触知せず．胸部：心音純，胸部右側で呼吸音減弱．腹部膨満あり，圧痛なし．両側下腿浮腫あり．

入院時検査所見（Table 1）：軽度の貧血と炎症反応上昇を認めた．carcinoembryonic antigen (CEA)は578.0

連絡先：黄 英文

〒321-0974 栃木県宇都宮市竹林町911-1

^a 済生会宇都宮病院呼吸器内科

^b 慶應義塾大学医学部呼吸器内科

^c 済生会宇都宮病院呼吸器外科

^d 慶應義塾大学医学部病理診断部

(E-mail: hdfmkoh@yahoo.com)

(Received 28 Jun 2011/Accepted 14 Nov 2011)

Table 1 Laboratory data on admission (Case 1 and Case 2)

Case 1				Case 2			
Hematology		Biochemistry		Hematology		Biochemistry	
WBC	7,300/ μ l	TP	6 g/dl	WBC	1,410/ μ l	TP	5 g/dl
Neu	75%	Alb	2 g/dl	Neu	60%	Alb	2.3 g/dl
Lym	18%	T.Bil	0.6 mg/dl	Lym	29%	T.Bil	0.8 mg/dl
Mono	7%	ALP	1,072 IU/L	Mono	9%	ALP	219 IU/L
Eosino	0%	γ -GTP	23 IU/L	Eosino	0%	γ -GTP	13 IU/L
Baso	0%	AST	36 IU/L	Baso	2%	AST	14 IU/L
RBC	3.09×10^6 / μ l	ALT	26 IU/L	RBC	2.53×10^6 / μ l	ALT	8 IU/L
Hb	9 g/dl	LDH	296 IU/L	Hb	7.8 g/dl	LDH	191 IU/L
Plt	37.4/ μ l	BUN	18.8 mg/dl	Plt	21.4/ μ l	BUN	14.7 mg/dl
		CRE	0.5 mg/dl			CRE	0.8 mg/dl
		Na	138 mmol/L			Na	140 mmol/L
		K	3.6 mmol/L	Coagulation		K	4.4 mmol/L
		Cl	103 mmol/L	PT	11.5 s	Cl	103 mmol/L
		CRP	2.1 mg/dl	APTT	32.3 s	CRP	10.2 mg/dl
				FNG	542.8 mg/dl		
				D-dimer	11.7 μ g/ml		
		Tumor marker		Protein C	136%	Tumor markers	
		CEA	578 ng/ml	Protein S	154%	CEA	0.6 ng/ml
						SLX	63 U/ml

ng/ml であった。

入院時胸部 X 線写真 (Fig. 1A) : 右肺野全体の透過性が低下していた。

入院時腹部 CT (Fig. 1D) : 著明な腹水貯留を認めた。骨盤付属器に異常所見なし。

入院後経過 : 腹水細胞診の結果は Class V であり, 原発性肺癌による癌性腹膜炎と診断した。PS の点から細胞障害性抗癌剤の投与は困難と判断し, 本人および家族との話し合いの結果, 腺癌, 女性, 非喫煙者, 日本人であることから gefitinib を 8 月 2 日より開始した。その後 Fig. 1D から Fig. 1E のように腹水は著明に減少し, 外来通院可能となった。腹水同様下腿浮腫も改善したが, 胸水は軽度減少した程度であった。外来での治療を継続したが, 投与開始後 9 ヶ月の時点で腹水が増加し食欲不振, 腹部膨満感が増悪したため再入院となった。麻痺性イレウスを併発し対症療法を行ったが, gefitinib 開始から 11 ヶ月目に原病死した。

【症例 2】

患者 : 55 歳, 女性。

主訴 : 腹部膨満感, 両下腿浮腫。

既往歴 : 32 歳時, 子宮筋腫に対して手術。

家族歴 : 特記すべきことなし。

喫煙歴 : なし。

飲酒歴 : 機会飲酒。

現病歴 : 2004 年 7 月労作時呼吸困難を自覚するようになったため近医受診。胸部 X 線上右胸水を指摘され

済生会宇都宮病院紹介受診。胸水細胞診で Class V が検出され, 全身検索の結果遠隔転移は認められず, 原発性肺癌 (腺癌, cT4N0M0, stage IIIB : UICC 第 6 版による) と診断された。症例 1 と同様, この時点では腹水は認められなかった (Fig. 2C)。癌性胸膜炎に対して胸膜癒着術を施行した後, 同年 8 月より CBDCA + GEM による化学療法を 6 コース施行した。partial response (PR) と判断され外来経過観察されていたが, 2005 年 11 月腹水貯留を認め再入院となった。癌性腹膜炎と診断されたが, PS 1 であったためセカンドラインの化学療法 CBDCA + VNR を 2 コースまで行った。しかし 2006 年 3 月下旬著明な両下腿浮腫と腹部膨満を認めたため緊急入院となった。

入院時現症 : 身長 156 cm, 体重 58.4 kg, 体温 37.5°C, 血圧 110/62 mmHg, 脈拍数 109/min, 呼吸回数 16/min。結膜に明らかな貧血や黄疸を認めない。表在リンパ節を触知せず。胸部 : 心音純, 肺野清。腹部膨満あり, 圧痛なし。両側下腿浮腫あり。

入院時検査所見 (Table 1) : 白血球減少と貧血, CRP の上昇を認めた。sialyl SSEA-1 antigen (SLX) が 63.0 U/ml と高値を示した。

入院時胸部 X 線 (Fig. 2A) : 特記すべき所見なし。

腹部 CT (Fig. 2D, Fig. 2F) : 大量の腹水と下大静脈に 7 cm までの血栓を認めた。骨盤付属器に異常所見なし。

入院後経過 : 腹部膨満感が強く腹水の穿刺排液を頻回に要する状態で抗凝固療法の継続が困難と判断されたた

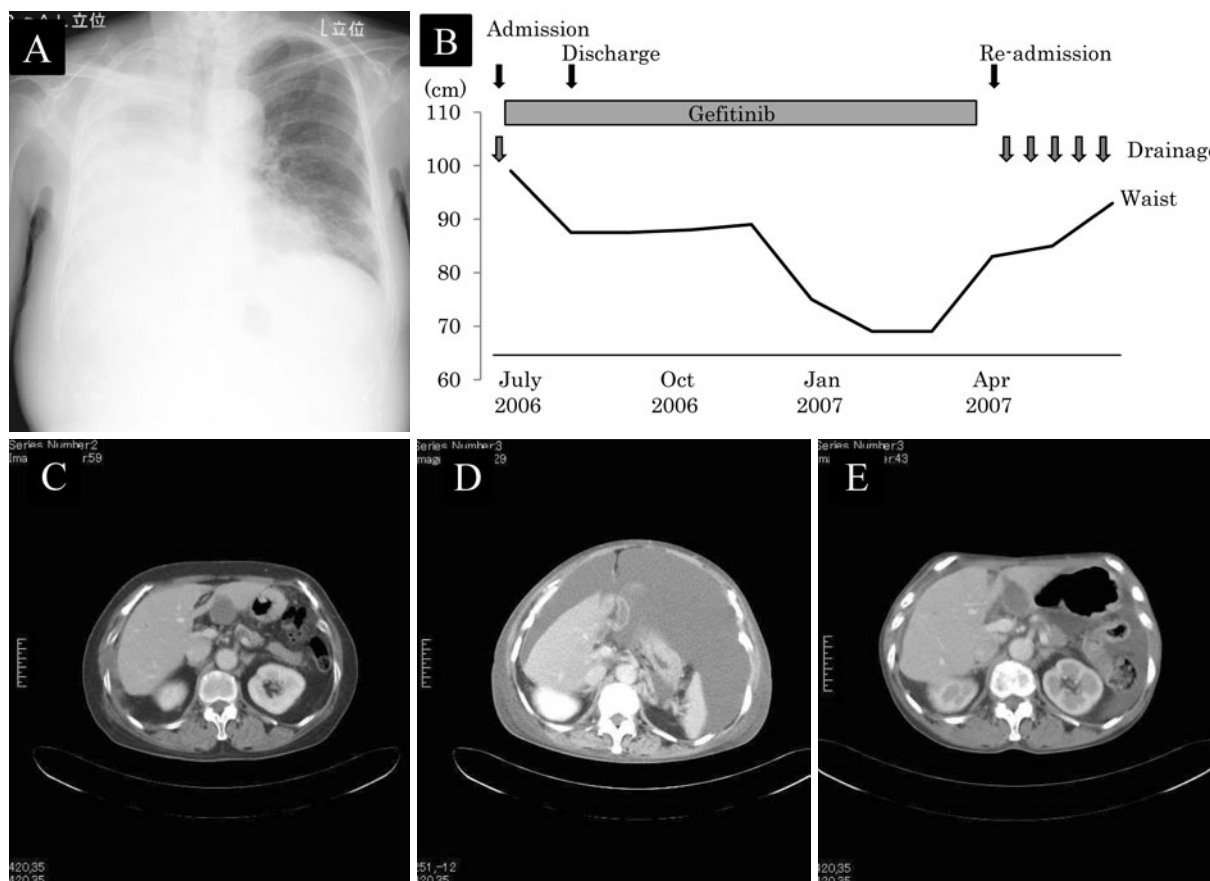


Fig. 1 (A) Chest X-ray on admission showing pleural effusion on the right side. (B) Clinical course. (C-E) Abdominal CT findings (C: before admission; D: on admission; E: after receiving gefitinib), showing decreased ascites (Case 1).

め、右内頸静脈より下大静脈フィルター (inferior vena cava filter : IVC filter) を挿入した (Fig.2G). 患者本人と相談のうえ、同年4月中旬より gefitinib 内服を開始し1ヶ月間服用したが、Fig.2D, Eのように、その後も週2~3回、1回につき1~3L 排水を行わなければ自覚症状の改善が得られず、腹水のコントロールは困難をきわめた。その後対症療法に徹したが、6月上旬に原病死した。

考 察

原発性肺癌は遠隔転移をきたした進行肺癌で発見されることが多いが、癌性腹膜炎を合併することはまれである。桜庭らは横隔膜を境として頭側に位置する臓器が原発巣である腫瘍のうち、癌性腹膜炎のみを合併する頻度は0.3%、癌性胸膜炎と癌性腹膜炎を合併する頻度は1.1%と報告している¹⁾。肺癌に限定した場合、癌性胸膜炎合併が17.5%であるのに対して癌性腹膜炎のみは0.14%、癌性胸膜炎と癌性腹膜炎の合併は0.9%とさらに低かった。症例1は癌性胸膜炎が先行した後に癌性腹膜炎を合併し、症例2は胸膜癒着術後に癌性腹膜炎のみで再発し

た経過であった。また癌性腹膜炎を合併した場合の予後はきわめて悪く、診断後の平均余命は2ヶ月と報告されている²⁾。

癌性腹膜炎の頻度について考察すると、Sato らの報告²⁾では1,041例の肺癌患者のうち12例(1.2%)に癌性腹膜炎を合併し、1989年に報告された全国肺癌患者登録データでは肺癌10,344例中、peritoneum への転移は3例のみであった³⁾。一方、2005~2009年における日本病理学会：病理剖検輯報データベースによれば「原発部位：気管支・肺」における「転移部位：腹膜・腸管膜」の頻度は7.09~8.23%であった⁴⁾。原発性肺癌の癌性腹膜炎の発生頻度に関する正確なデータは少なく遭遇する頻度も低い、剖検データから推察すると臨床データの0.1~1.2%より高い可能性が考えられた。

癌性腹膜炎の進展にはリンパ系が重要な役割を果たしており、進展経路として retrosternal lymphatic pathway が関与すると考えられている¹⁾。この経路は右横隔膜に分布する小孔と縦隔壁側胸膜に分布する小孔から粒子を含むリンパ液を輸送して横隔膜面のリンパ管網を形成し、その小孔を通じて癌細胞が播腫される。一方腹水

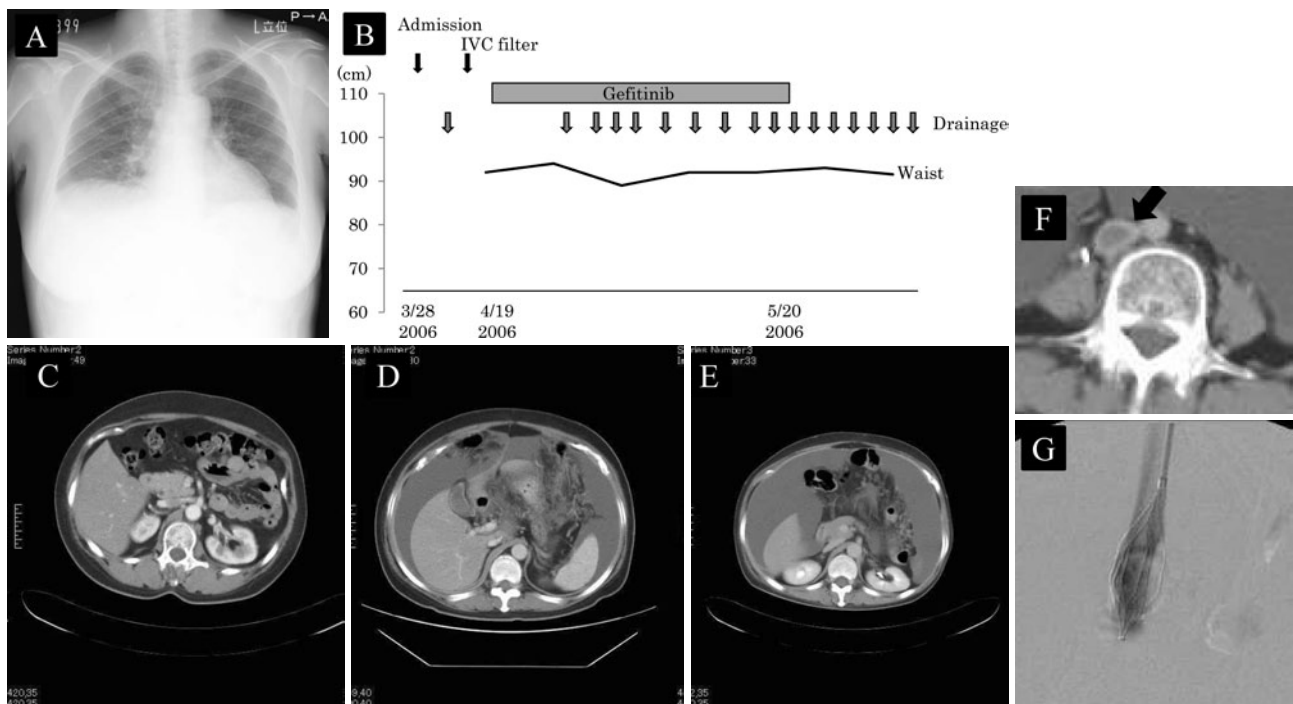


Fig. 2 (A) Chest X-ray on admission. (B) Clinical course. (C-E) Abdominal CT findings (C: before admission; D: on admission; E: after receiving gefitinib), showing no change of ascites between D and E. (F) Arrow shows an embolism in IVC. (G) IVC filter was inserted (Case 2).

の産生にはリンパ液の吸収障害やリンパ液の産生増加、毛細血管の透過性亢進等が関与しているが、腫瘍細胞から産生される物質、塩基性線維芽細胞増殖因子 basic fibroblast growth factor : bFGF) や血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) の重要性が指摘されている。特に VEGF は 1983 年に腫瘍血管の透過性亢進因子として発見され⁵⁾、現在までに癌性腹膜炎の腹水中 VEGF 濃度が高値を示すこと⁶⁾や、動物実験において VEGF の機能を阻害することにより腹水産生が完全に抑制されること⁷⁾、さらに胸水中 VEGF 高値が肺癌の予後不良因子であることが明らかにされており⁸⁾、VEGF が癌性胸膜炎と癌性腹膜炎の病態に深く関与することが示唆されている。

Imaizumi らは胃癌の腹膜転移マウスモデルを用いて、抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブ (bevacizumab) を腹腔内投与した後、治療効果を判定し、bevacizumab 投与群は腹水量が有意に減少し生存期間が延長したことを報告している。すなわち同薬剤が胃癌による腹膜転移を抑制する可能性があると考えしている⁹⁾。また癌性腹膜炎に対する bevacizumab の効果についての総説では、癌性腹膜炎に対して VEGF を抑制することにより効果が得られることが *in vitro*, *in vivo* で数多く報告されているものの臨床試験の報告はなく、少数例の報告のみにとどまっていることが指摘されてい

る。臨床例の報告をまとめると、症例数は 1~9 例、bevacizumab 5~15 mg/kg を 3~4 週間隔で経静脈もしくは腹腔内投与され、長期間腹水がコントロールされていた。多くの研究データと臨床例の知見より、癌性腹膜炎に対する bevacizumab の臨床試験の必要性が強調されている¹⁰⁾。

治療方法としては利尿剤投与、塩分制限、腹腔-静脈シャント術などの対症療法が一般に行われ、腸閉塞症状を伴う場合にはオクトレオチド (octreotide) が用いられる。しかし腹部膨満や食欲低下等著しく不快な症状が遷延することが多く、緩和目的で用いるモルヒネ製剤によりイレウス症状を悪化させる危険性がある。さらに PS 不良のため化学療法は選択できないことが多い。癌性腹膜炎を合併した肺癌の報告は小腸転移による汎発性腹膜炎¹¹⁾を除き、我々が検索した範囲では 12 例と少なく、そのなかでも実際に化学療法や分子標的治療が行われた症例は gemcitabine 1 例¹²⁾、gefitinib 2 例¹³⁾¹⁴⁾のみであった。gefitinib を投与された 2 例のうち中田らの報告では、肺腺癌転移による癌性腹膜炎は細胞障害性抗癌剤が無効であったが gefitinib 投与により腹水が減少し QOL が改善したと報告している¹³⁾。藤生らは肺癌による癌性腹膜炎に対して腹水中の上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 遺伝子変異を確認した上で gefitinib を投与し、縮小効果を認めた¹⁴⁾。gefitinib

は東洋人、非喫煙者、女性、腺癌に有効であると報告されていたが、2004年に肺腫におけるEGFR遺伝子変異の突然変異が報告され¹⁵⁾¹⁶⁾、遺伝子変異の有無により効果に違いがあることが明らかになり、現在では症例によりファーストラインに位置付けされる薬剤である¹⁷⁾。EGFR遺伝子変異検査は2007年6月に保険収載されたが、本症例の癌性腹膜炎診断時にはコマーシャルベースで検査を行うことができず測定できなかった。治療経過から症例1はEGFR遺伝子変異が陽性で治療効果が得られたが、後に耐性¹⁸⁾を獲得し病勢が進行したものと推察された。癌性腹膜炎は腺癌の頻度が高く²⁾、さらに gefitinib はEGFR遺伝子変異陽性でPSの低下している患者に対して治療効果があることが報告されているので¹⁹⁾、EGFR遺伝子変異を確認することにより癌性腹膜炎の治療の選択肢となりうると考えられた。

癌性腹膜炎は治療困難であり予後不良の病態であるが、今後の症例蓄積に加えて癌性腹膜炎の機序が明らかにされることにより分子標的治療の知見が広がり、QOL改善、予後改善につながることを期待される。

本論文の要旨は第173回日本呼吸器学会関東地方会(東京)において報告した。

引用文献

- 1) 桜庭晶子, 饗庭三代治. 癌性胸膜炎の腹腔への進展, 癌性腹膜炎の胸腔への波及に横隔膜は隔壁として影響を与えるか? 肺腫 1994; 34: 903-10.
- 2) Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, et al. Peritoneal carcinomatosis in lung cancer patients. *Oncology reports* 2001; 8: 1305-7.
- 3) 国立がんセンター. 昭和63年全国肺がん患者登録. TNMによる肺がん病期分類(第7報). —昭和56・57・58年次症例—(3年追跡結果).
- 4) 日本病理学会: 病理剖検輯報データベース 2005~2009.
- 5) Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-5.
- 6) Kraft A, Weindel K, Ochs A, et al. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer* 1999; 85: 178-87.
- 7) Mesiano S, Ferrara N, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: inhibition of ascites formation by immunoneutralization. *Am J Pathol* 1998; 153: 1249-56.
- 8) Hsu IL, Su WC, Yan JJ, et al. Angiogenetic biomarkers in non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion: correlations with patient survival and pleural effusion control. *Lung Cancer* 2009; 65: 371-6.
- 9) Imaizumi T, Aoyagi K, Miyagi M, et al. Suppressive effect of bevacizumab on peritoneal dissemination from gastric cancer in a peritoneal metastasis model. *Surg Today* 2010; 40: 851-7.
- 10) Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, et al. Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: a potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites? *Oncologist* 2009; 14: 1242-51.
- 11) 伊藤博道, 加藤明紀, 野崎礼史, 他. 化学療法中に小腸穿孔をきたしたIV期肺腫の1例. 日臨外会誌 2008; 69: 1651-4.
- 12) 磯谷澄都, 戸谷嘉孝, 斉藤雄二, 他. 肺腺癌の癌性腹膜炎にGemcitabineが奏功した1例. 肺腫 2003; 43: 1045.
- 13) 中田寛章, 辻 忠克, 大崎能伸. Gefitinibが有効であった肺線腫転移による癌性腹膜炎の1例. 癌と化学療法 2003; 31: 87-9.
- 14) 藤生浩一, 鈴木弘行, 宮本秀昭, 他. ゲフィチニブ投与1年後に発症した急性肺障害・間質性肺炎の1例. 肺腫 2009; 49: 183-6.
- 15) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
- 16) Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.
- 17) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2010; 11: 121-8.
- 18) Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell-lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786-92.
- 19) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1394-400.

Abstract**Two cases of peritonitis carcinomatosa resulting from lung cancer**

Hidefumi Koh ^a, Koichi Sayama ^b, Kenichiro Shimizu ^a, Akihiko Sudoh ^a,
Atsushi Chiyotani ^a, Atsushi Tajima ^c and Makio Mukai ^d

^a Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Saiseikai Utsunomiya Hospital

^b Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

^c Department of General Thoracic Surgery, Saiseikai Utsunomiya Hospital

^d Department of Pathology, Keio University School of Medicine

We report two cases of peritonitis carcinomatosa resulting from lung cancer. Case 1: A 70-year-old woman, diagnosed with advanced lung cancer, received platinum-based chemotherapy. It was ineffective, and she developed abdominal distension. She was admitted to our hospital where we diagnosed her with peritonitis carcinomatosa. Three weeks after receiving gefitinib, she was discharged and the treatment was continued for 9 months in an outpatient clinic. Case 2: A 55-year-old woman admitted to our hospital was suffering from peritonitis carcinomatosa and deep vein thrombosis. She was diagnosed with lung cancer 20 months prior to admission and had received chemotherapy. She underwent inferior vena cava filter placement after admission and commenced gefitinib. We frequently aspirated her ascites, even though she was receiving gefitinib. Unfortunately she died after 2 months. We encountered rare cases of peritonitis carcinomatosa resulting from lung cancer where the prognosis was very poor.