

浜田医療センター産婦人科における 原発性腹膜癌10症例の検討

小林正幸[†] 矢壁和之 李 理華 平野開士 長崎真琴*

IRYO Vol. 72 No. 11 (443-449) 2018

要 旨

平成22年から28年の7年間に浜田医療センター産婦人科（当科）にて治療開始した婦人科癌110例の内、原発性腹膜癌は10例（9.1%）でありまれな疾患とはいええない頻度であった。原発性腹膜癌の特徴は大量腹水、CA125値高値、腹水中の漿液性腺癌の存在、大網、腸間膜の癌性肥厚と腹膜病巣のほかには卵巣等の他臓器に原発病巣が見当たらない点である。治療ではカルボプラチン、パクリタキセルによる conventional TC（TC）療法を中心としたプラチナ製剤が奏功し2-3カ月で寛解に近い状態になるが再発率も高い疾患である。卵巣癌と同様に手術にて optimal から complete surgery を目指すのがよいとされている。今回の検討では初期治療に際し5例は手術を行ったが、病巣は腸、腸間膜、腹膜に及ぶことが多く、Neo Adjuvant Chemotherapy（NAC）後にも手術的完全摘出を目指すことは困難であった。抗癌剤のみで治療した症例も5症例中3症例の一次効果は臨床的 Complete Remission（CR）となり、その後2例で再発を認めたと、化学療法のみでの治療も、病状により選択され得る治療法であると考えられる。

キーワード 原発性腹膜癌

はじめに

原発性腹膜癌（腹膜癌）は、大網、横隔膜、腸間膜を覆う中皮細胞、さらにはこれと連続性がある卵巣表層上皮細胞から多中心性に発生する腫瘍である¹⁾。腹膜癌の診断には Gynecologic Oncology Group（GOG）の診断基準が広く用いられており²⁾、アメ

リカで1995年から2004年までの10年間で原発性腹膜癌は2倍以上の発生率になったとの報告のように近年増加傾向にあるとされている⁴⁾。

GOGの診断基準は概略すると、1. 両側卵巣の大きさはほぼ正常大 2. 卵巣外の病巣が卵巣表層の病巣より大きい 3. 顕微鏡的卵巣病巣は病巣がないかあっても5mm以内、4. 腺癌の組織学的、

国立病院機構浜田医療センター 産婦人科、*研究検査科 †医師
著者連絡先：小林正幸 国立病院機構浜田医療センター 〒697-8511 島根県浜田市浅井町777-12
e-mail: Kobayashi-m@hamada2.hosp.go.jp
(平成29年12月22日受付, 平成30年9月14日受理)

Outcomes of 10 Cases with Primary Peritoneal Carcinoma in Hamada Medical Center
Masayuki Kobayashi, Kazuyuki Yakabe, Lifa Lee, Haruhito Hirano and Makoto Nagasaki*, Department of Obstetrics and Gynecology, *Clinical Laboratory, Hamada Medical Center
(Received Dec. 22, 2017, Accepted Sep. 14, 2018)

Key Words: primary peritoneal carcinoma

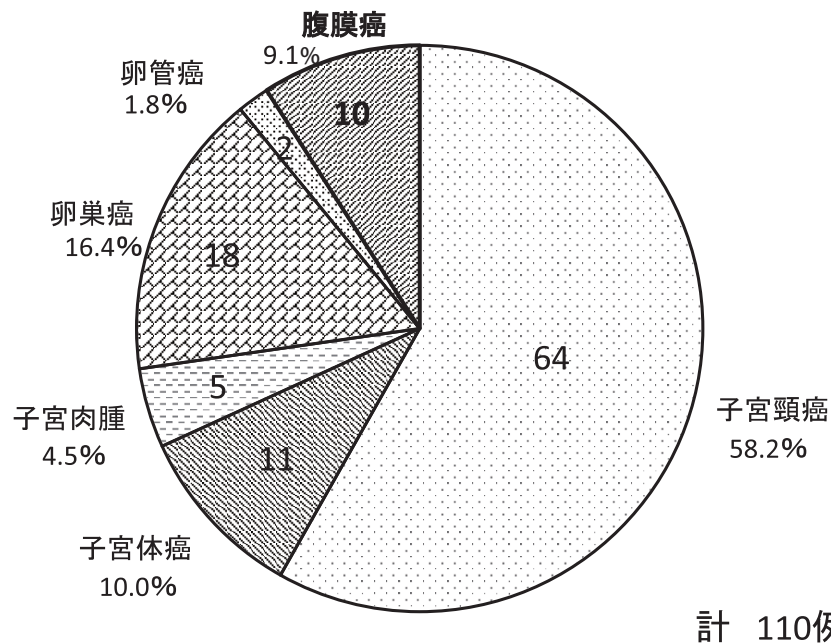


図1 当院で2010年から2016年の7年間に治療した婦人科癌患者の内訳

細胞学的特徴は卵巣漿液性腺癌と類似または同一となっている²⁾。

浜田医療センター（当院）でも近年腹膜癌を比較的多く経験した印象があり、2010年から2016年に治療開始した婦人科癌における腹膜癌の頻度、その治療成績について検討した。

研究方法

2010年から2016年の7年間に当科にて治療開始した婦人科癌110例の内訳を検討した。原発性腹膜癌10例の臨床情報を比較検討するとともに、初期治療に手術を組み入れた患者と化学療法のみで治療している患者別にCA125値の推移をグラフにして検討した。手術ありの患者のグラフは詳細がわかりやすいように、3年までと3年以上経過した群に分けて図示した。効果判定はRESISTガイドライン(JCOG版)に沿って行った³⁾。

研究結果

2010年から2016年の7年間に当院で婦人科癌を治療した総数は110名であり、子宮頸癌が64例で58.2%を占め最も多くみられた(図1)。その多くは上皮内癌(CIS)であった。原発性腹膜癌は10例(9.1%)であった(表1)。

腹膜癌患者10例を一覧表に示した(表1)。初期

治療に手術が含まれる患者5名を①から⑤に、手術をしていない患者を⑥から⑩に振り当てた。全患者の初診年齢は47歳から86歳(平均66.0歳)であった。

組織型は症例⑧は判別困難な腺癌であったが、ほかは漿液性腺癌であった。StageはすべてⅢc以上であり、stageⅣはすべて癌性胸膜炎をともなっていた。症例①はdose-dense TC(ddTC)療法を4コース行い腫瘍マーカーも低下してきて手術としたが、腹膜、腸間膜に粟粒大の播種を多数認めたとほかに、大網には最大5cmの腫瘤を複数認め、可及的に大網切除を行ったが、左腹膜から胃にかけて3cm大の腫瘤は摘出できなかった。子宮と両側付属器も摘出したが、子宮漿膜面と左卵巣の一部に癌が認められた。その後6コースddTCを追加して寛解と判断し経過観察した。3年1カ月で再発し摘出を試みて開腹したが、下降結腸の外側から腹膜にかけての再発で摘出できなかった。しかし再度のddTC療法で再度寛解状態になっている。症例②は腫瘍マーカーPET-CTなどによりComplete Remission(CR)と思われる状態で手術を行ったが、腹膜、腸間膜、大網、子宮、両側付属器に粟粒大の腫瘤を認め、癌の残存であった。子宮両側付属器大網は切除したが、腸間膜の結節などがあり完全摘出は無理であった。その後追加のTC療法を行ったが再燃し1年5カ月で死亡した。症例③、④、⑤はprimary debulking surgeryを行った。症例③、④において腫瘤は大網、腹膜、腸間膜などに認められ、大網の腫

表 1 腹膜癌症例一覧

| No | 初診 年齢 | stage | 病理 診断 | 腹水 | 胸水 | 初期治療 | 初期 抗癌剤 | 初期手術 内容 | 手術所見 | 初期 治療効 果判定 | 治療前 CA125値 (U/ml) | 再発の状態 | 再発後治療 | 予後 |
|----|----------|-------|-----------------------------|-----|----------|--------------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------|
| ① | 47 | IV | 漿液性 腺癌 | 多量 | あり | 化療→手術 →化療 | ddTC 10コース | AT+ BSO+ 大網切除 | sub optimal surgery | CR | 10,248 | 3年1カ月で 再発 | 試験開腹 ddTC: CR | 3年9カ月 寛解生存 |
| ② | 72 | IIIc | 漿液性 腺癌 | 多量 | あり | 化療→手術 →化療 | TC 8コース | AT+ BSO+ 大網切除 | optimal surgery | CR | 1,285 | 12カ月で 再発 | ゲムシタピン: PD | 1年5カ月 死亡 |
| ③ | 63 | IIIc | 漿液性 腺癌 | 中等量 | なし | 手術→化療 | TC 8コース | 減腫瘍 手術 | sub optimal surgery | CR | 552 | 1年9カ月で 再発 | TC: CR | 2年2カ月 寛解生存 |
| ④ | 70 | IV | 漿液性 腺癌 | あり | あり | 手術→化療 | TC+アバ スチン 3コース TC 5コース | AT+ BSO+ 大網切除 | sub optimal surgery | PR | 265 | 9カ月再燃 | エトポシド: PD ゲムシタピン: SD | 1年2カ月 死亡 |
| ⑤ | 52 | IIIc | 漿液性 腺癌 | なし | なし | 手術→化療 | TC 6コース | AT+ BSO+ 減腫瘍 手術 | optimal surgery | CR | 52.3 | 1年11カ月 再発 4年2カ月 再発 | TC+陽子線: CR TC+外照射: CR | 6年2カ月 寛解生存 |
| ⑥ | 86 | IV | 漿液性 腺癌 | 大量 | あり | 化療のみ | カルボプ ラチン 2コース | なし | | NE | 14,900 | | | 4カ月死亡 |
| ⑦ | 80 | IIIc | 漿液性 腺癌 | 大量 | ほぼ なし | 化療のみ | TC 9コース | なし | | PR | 10,000 以上 | 9カ月再発 | イリノテカン: PD リボソーマル化 ドキシソルピシ ン: PD | 2年1カ月 死亡 |
| ⑧ | 55 | IIIc | 腺癌: 漿 液性とは 断定され ない | 大量 | なし | 化療のみ | TC 8コース | なし | | CR | 1,429 | 1年で再発 | TC: CR | 1年9カ月 寛解生存 |
| ⑨ | 68 | IV | 漿液性 腺癌 | 大量 | 少量 あり | 化療のみ | TC 6コース | なし | | CR | 1,141 | 再発なし | | 1年2カ月 寛解生存 |
| ⑩ | 67 | IIIc | 漿液性 腺癌 | 多量 | 少量 あり | 化療のみ | カルボプ ラチン 8コース | なし | | CR | 573.5 | 10カ月で 再発 | エトポシド: PR ゲムシタピン: PD リボソーマル化 ドキシソルピシ ン: SD | 2年6カ月 担癌生存 |

注 TC: conventional TC療法 AT: abdominal total hysterectomy
ddTC: dose-dense TC療法 BSO: bilateral salpingo-oophorectomy

瘤や表層に近い腹膜病変などは可及的に摘出したが、腸間膜腫瘤や、大網の胃に近い腫瘤などは摘出できなかった。症例⑤はダグラスに6 cm 大の孤立腫瘤を認め卵巣癌の術前診断で開腹したが、卵巣は正常で、ダグラス窩腹膜に腹膜癌が存在し、ほかの腹腔内には明らかな腫瘤が認められなかった症例で、腫瘤を直腸からどうにか剥離して摘出できた。その後再発は認めるものの化学療法と放射線療法を組み合わせた治療で、6年以上生存している。

症例⑥から⑩では化学療法のみで治療しており手術は行っていない。いずれも術前の画像診断で腹腔

内の広範囲に癌の広がりを認め、まずは抗癌剤治療を優先した。症例⑥は高齢で全身状態が非常に悪く、内科的合併症もあり早期に死亡したが、症例⑧、⑨、⑩はいったん臨床的CRの状態には治療できた。しかし症例⑧は1年で再発し、再度TC療法でCRとなり1年9カ月寛解生存している。症例⑩は10カ月で再発し、現在リボソーマル化ドキシソルピシンで治療中である。症例⑨は1年2カ月の時点では再発を認めていない。症例⑦は治療に反応したものの9カ月で再燃し他の抗癌剤に反応せず1年9カ月で死亡した。

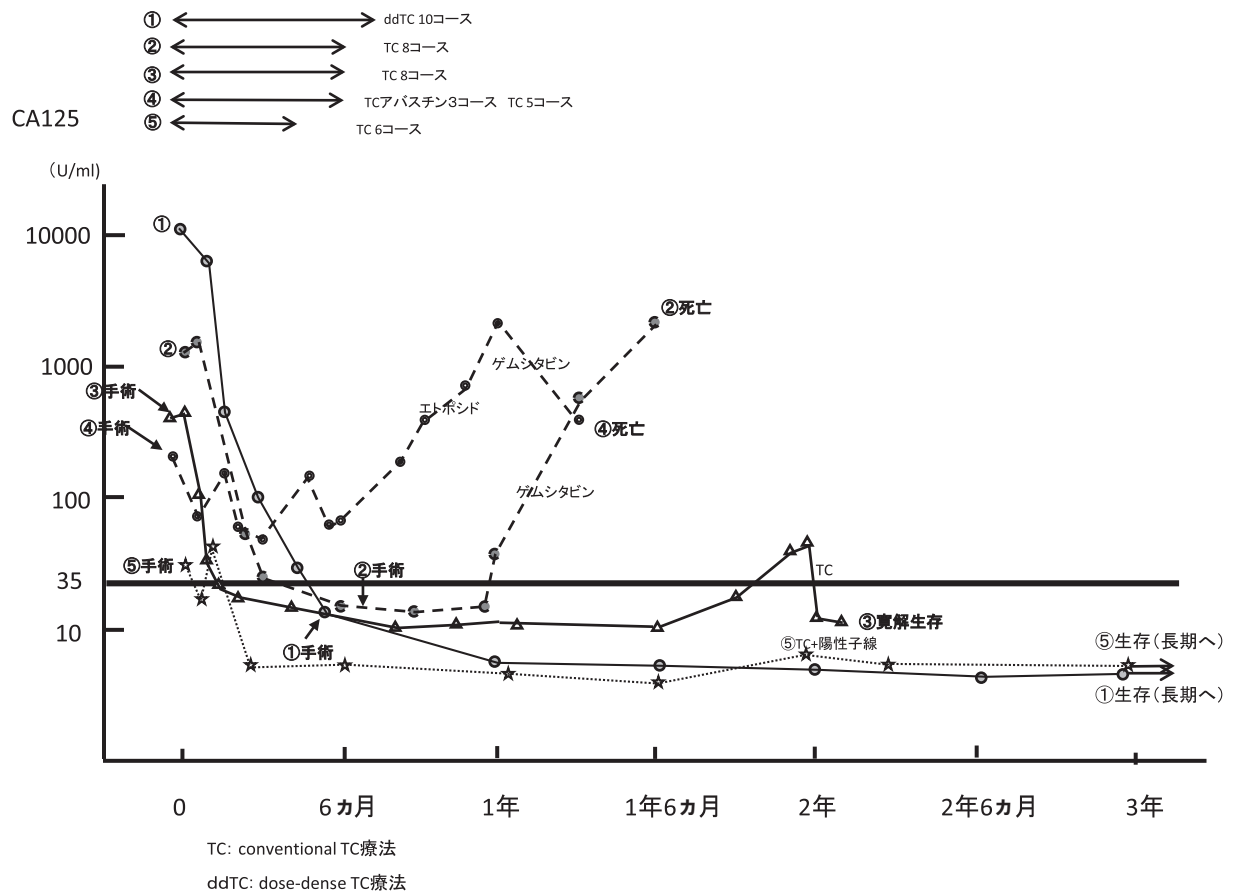


図2 腹膜癌症例の予後 (手術あり：3年まで)

治療効果はCA125値とよく相関するため、手術をした症例（3年まで：図2，3年以上：図3）と手術しなかった症例（図4）に分けて図に示した。図に示されているように、腹膜癌は非常にプラチナ製剤への感受性がよく、初期手術の有無にかかわらず2から3カ月後にはCA125値もほぼ正常化し腹水も消失する症例が多い（図2-4）。

一方いったん寛解しても半年から2年位で再発する症例が多くみられる。再発に関しては卵巣癌治療と同様な対処法でプラチナ製剤から6カ月以上たっている場合はプラチナ製剤を再度使用し、6カ月未満はエトポシド、ゲムシタビン、イリノテカン、リボソーマル化ドキソルピシンなどを単剤で投与し、腫瘍マーカーの上昇抑制や低下などの効果がみられる症例もある（表1，図2-4）。

考 察

原発性腹膜癌は腹膜由来の癌であるが、悪性腹膜中皮腫とは区別される疾患である。原発性腹膜癌の起源はこれまで原始体腔上皮から発生した腹膜が

secondary mullerian ductとして大網、腸間膜や、卵巣表層上皮などに多中心性に腫瘍を形成する全身疾患と考えられてきたが（secondary mullerian duct説）、近年では卵管采遠位端の卵管上皮内癌（Serous tubal intraepithelial carcinoma:STIC）が起因であるという説が注目されている¹⁾⁵⁾⁶⁾。

原発性腹膜癌の患者は、大量腹水、CA125高値で紹介されることが多い⁷⁾。穿刺細胞診で漿液性腺癌がみられ、PET CTなどにて、omentum cake、intestinal cakeなどと表現される大網や腸間膜への癌病巣を認めるが、卵巣や他臓器には原発と思わせるような癌病巣がないとこの疾患の可能性が高い。

以前はこのような患者を紹介されたとき、卵巣卵管には原発となる癌がないとのことで、産婦人科での治療を躊躇した症例もあった。

近年の研究により、原発性腹膜癌がsecondary mullerian duct説にせよ、卵管采遠位端の卵管上皮内癌由来説にせよ、婦人科系の癌であることがほぼ確立されていることと、TC療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）などプラチナ系の抗癌剤に非常に感受性がよいことが判明しており、この疾患は産

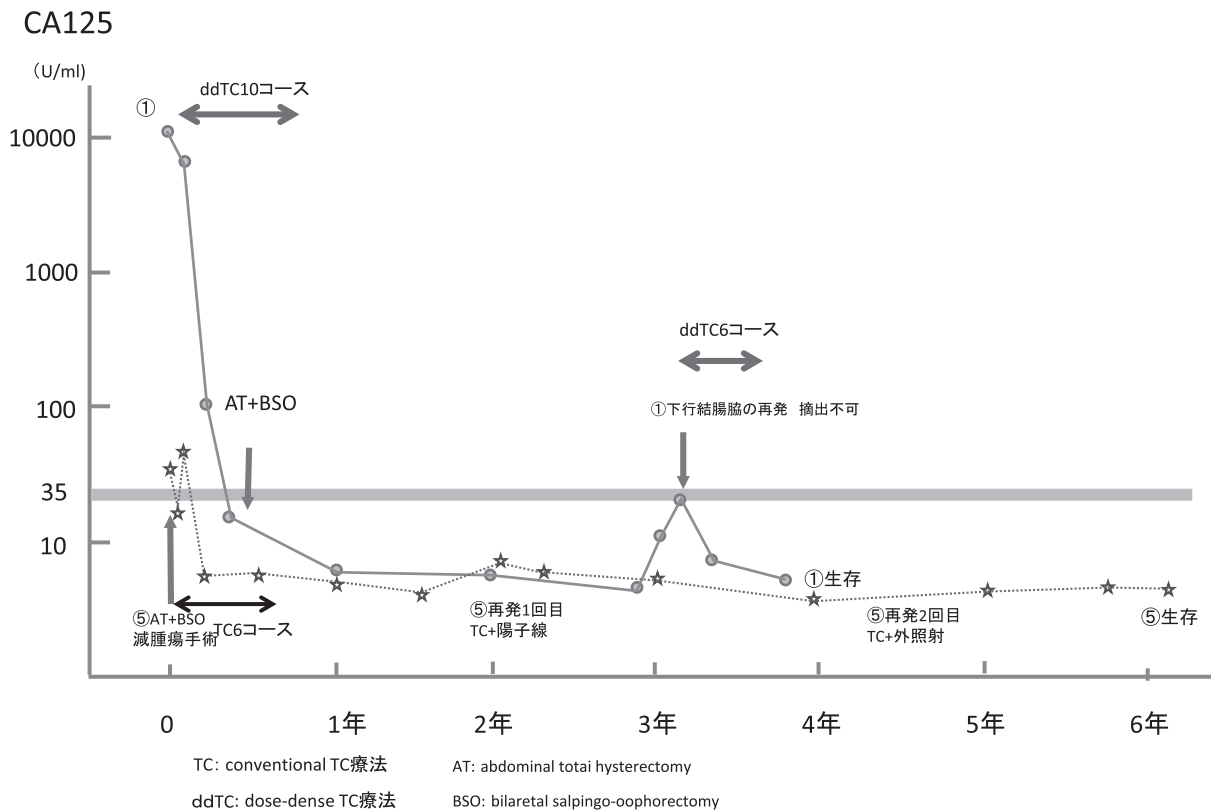


図3 腹膜癌症例の予後（手術あり：3年以上）

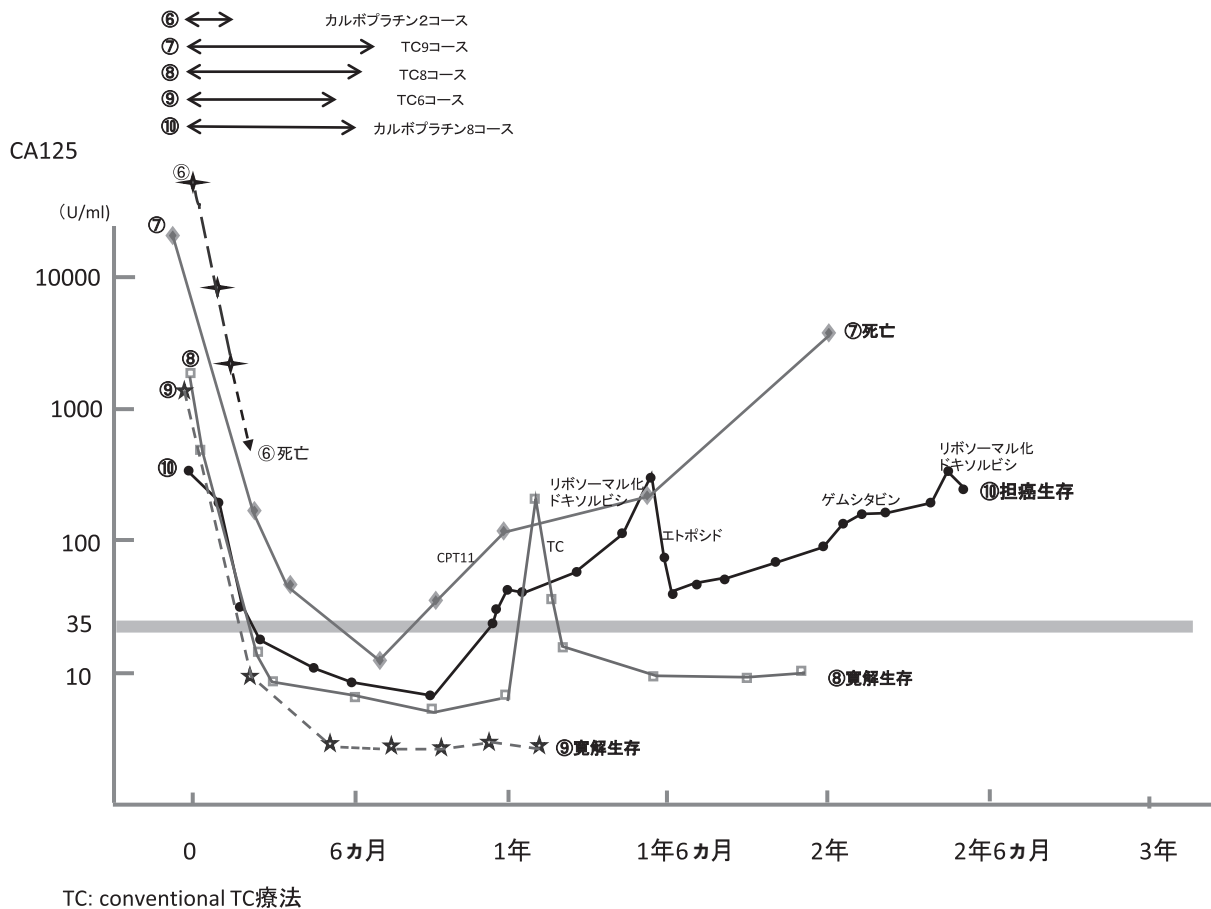


図4 腹膜癌症例の予後（手術なし）

婦人科が担当科になる疾患である¹⁾。

近年海外の文献でも増加傾向にあるといわれているが⁴⁾、卵巣がん治療ガイドラインにも書いてあるように日本の正確な発生頻度は明らかではない¹⁾。国立がん研究センターの希少がんセンターの記載をみると、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌を合わせた中で腹膜癌の占める割合は10%から20%といわれていると書かれている。当院では卵巣癌18例、卵管癌2例、原発性腹膜癌10例であり、まれとはいえない頻度であった。

治療法に関しては卵巣癌と同様 primary debulking surgery か interval debulking surgery により optimal surgery ないしでき得れば complete surgery をするのがよいといわれている¹⁾⁷⁾⁸⁾。当院でも10例中5例は初期治療として debulking surgery を行った。手術に際して大網や表在性の腸間膜、腹膜腫瘍、子宮、付属器に存在する腫瘍はそれ程侵襲なく摘出できた。しかし、腸間膜や臓器に深く浸潤している腫瘍は臓器合併切除などかなり侵襲的な手術をしなければ摘出困難であるし、手術的に癌細胞を完全摘出することは非常に困難な疾患であると考えられる。症例②のように、NAC 著効後摘出手術を考える際、手術内容は子宮摘出、付属器摘出、大網摘出、腸間膜、腹膜病巣の生検、リンパ節生検程度になると考えるが、本来広範囲に存在していたと考えられる腸間膜、腹膜の病巣は摘出できないのが現状である。この症例はその後増悪して1年5カ月で死亡したが、摘出できない病巣は抗癌剤の効果を期待するしかないと思われる。Complete surgery と報告されている症例は⁶⁾、抗癌剤が著効して摘出した組織に癌がみつからなかったという症例ではないだろうか。

初期治療に手術を行わなかった症例⑥から⑩も抗癌剤の一次効果はあり、⑧から⑩は2から3カ月ではいったん寛解し、腹水も貯留しなくなった。しかしその後症例⑨以外は再発を認めている。症例⑧は初回治療終了から6カ月以上経過していたためTC療法を施行し、再度著効した。適切な外科療法なしで治療された場合の予後はきわめて不良であり、化学療法のみによる根治は不可能と考えるべきである¹⁾とガイドラインにも書いてあるが、この根拠とされる論文⁹⁾はすべての腹膜癌に手術を施行し、残存腫瘍の大きさが予後に非常に関係した、というものであり、抗癌剤のみの治療と比較したものではない。手術を否定する訳ではないが、原発性腹膜癌に

において、抗癌剤のみでの治療を完全否定するのは再考慮されたいと思う。

当院で3年以上生存している原発性腹膜癌症例は症例①の初発年齢47歳で3年9カ月生存している症例と、症例⑤の初発年齢52歳で6年2カ月生存している症例でいずれも初期治療に手術をしている症例であり、減腫瘍手術の効果を表しているかもしれないが、手術しても再発する症例が多く、原発性腹膜癌の治療の困難さを感じる。

結 語

大量腹水を認め、腹水細胞診が漿液性腺癌であり、大網、腸間膜等以外には原発巣が見当たらない患者はほぼ原発性腹膜癌であり、治療責任科は産婦人科とすべきである。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) 日本産婦人科腫瘍学会／編. 第5章 腹膜癌・卵管癌 卵巣がん治療ガイドライン2015年度版. 東京：金原出版, 2015；p148-58.
- 2) Bloss JD, Liao SY, Buller RE et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma : a case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993 ; 50 : 347-51.
- 3) 渡辺裕一, 楠本昌彦, 荒井保明. 臨床試験の治療効果判定基準 RECIST ver. 1. 1. *臨画像* 2012 ; 28 : 854-8
- 4) Goodman MT, Shvetsov YB. Rapidly increasing incidence of papillary serous carcinoma of the peritoneum in the United States : fact or artifact? *Int J Cancer* 2009 ; 124 : 2231-5 .
- 5) Carson JW, Miron A, Jayboe EA et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma : its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4160-5 .
- 6) Medeiros F, Muto MG, Lee Y et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006 ; 30 : 230-6 .
- 7) 多賀茂樹, 原賀順子, 澤田真理ほか. 当科におけ

- る腹膜癌9症例の検討. 現代産婦人科 2013 ; 62 : 91-4.
- 8) 小宮山慎一. 【産婦人科処方実践マニュアル】(第2章) 婦人科腫瘍分野 上皮性卵巣癌・卵管癌・原発性腹膜癌 原発性腹膜癌・卵管癌. 産と婦 2016 ; 83 (suppl) : 164-7.
- 9) Eltabbakh GH, Werness BA, Piver S et al. Prognosis factors in extraovarian primary peritoneal carcinoma. Gynecol Oncol 1998 ; 71 ; 230-9.

Outcomes of 10 Cases with Primary Peritoneal Carcinoma in Hamada Medical Center

Masayuki Kobayashi, Kazuyuki Yakabe,
Lifa Lee, Haruhito Hirano and Makoto Nagasaki

Abstract

We experienced 10 cases of primary peritoneal carcinoma among the 110 cases of gynecologic cancers during 2010 to 2016. Primary peritoneal carcinoma is characterized by massive ascites, high serum level of CA 125, presence of serous carcinoma in ascites, omentum and mesenteric cancerous thickening, and no findings of primary cancer lesions in the ovary and other organs. The platinum-based treatments are highly effective and lead to remission within a few months in some cases ; however, the recurrence rate is also high. Although optimal debulking or complete surgery is required for a good outcome as with ovarian cancer, the primary debulking surgery of 5 cases in our hospital resulted in 2 cases of optimal surgeries and no complete surgeries due to the tumor dissemination even after neoadjuvant chemotherapy. Among the other 5 cases, which didn't undergo surgery, 3 cases achieved clinical complete remission (CR) with the platinum-based chemotherapy. Our findings suggest that chemotherapy alone for primary peritoneal carcinoma without a debulking surgery can be considered as a treatment option depending on the patient's condition.