

乳癌術後21年目に癌性腹膜炎を発症した1例

藤原 道久, 河本 義之, 物部 泰昌*, 園尾 博司**

乳癌術後21年目に癌性腹膜炎を発症した1例を経験した。症例は55歳, 21年前に両側乳癌で根治術を受けた。今回, 腹部膨満感で受診。諸検査の結果, 癌性腹膜炎と診断されたが, 大網の肥厚以外に腹腔内臓器には異常を認めなかった。血清腫瘍マーカー BCA 225 および CA 15-3 の上昇が認められ, 乳癌の再発・転移が疑われた。試験開腹により肥厚した大網の一部を採取, 免疫組織学的に ER (+) および BRST-2 (+) で乳癌の転移が最も考えられた。ドセタキセル点滴静注, カルボプラチン腹腔内投与および2クール目からは酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) の内服を併用した。1クール施行後 CT 上異常陰影を認めず, 2クール終了後には腫瘍マーカーも正常化した。3クール施行後に試験的再開腹を行ったが, 肉眼的腹腔内播種を認めず, 大網切除術を施行した。その後化学療法を4クール追加した。諸検査により, 再発や転移の無い事を確認し, 退院した。現在外来で MPA の継続にて経過観察中である。

(平成12年7月19日受理)

A Patient with Carcinomatous Peritonitis 21 Years after Surgery for Breast Cancer

Michihisa FUJIWARA, Yoshiyuki KOUMOTO, Yasumasa MONOBE* and Hiroshi SONOO**

We encountered a patient with carcinomatous peritonitis 21 years after surgery for breast cancer. The 55-year-old patient had undergone a radical bilateral mastectomy for breast cancer 21 years before. She experienced abdominal distention and consulted our hospital, where she underwent extensive examinations and was diagnosed as having carcinomatous peritonitis. No abnormalities, except for hypertrophy of the greater omentum and ascites, were observed in the abdominal organs. Because the levels of the blood tumor markers BCA225 and CA15-3 were elevated, metastasis of breast cancer was suspected. Immunohistochemical staining of the samples collected from the hypertrophied greater omentum by peritoneotomy demonstrated ER (+) and BRST-2 (+), suggesting that the lesion was a metastasis of her breast cancer. After one course of intravenous drip of docetaxel and abdominal administration of carboplatin, oral administration of medroxyprogesterone acetate (MPA) was added. No abnormal images were observed by abdominal CT after the first course of administration, and the tumor markers fell to within the

川崎医科大学附属川崎病院 産婦人科
〒700-8505 岡山市中山下2-1-80

* 同 病理部
** 川崎医科大学 外科乳腺甲状腺部門

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Hospital,
Kawasaki Medical School, 2-1-80 Nakasunge, Okayama,
700-8505 Japan

Department of Pathology
Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki Medical
School

normal levels after the second course of administration. After the third course of administration, no cancer cells were macroscopically observed in the abdominal cavity by peritoneotomy, and the greater omentum was excised. Then, four courses of chemotherapy were performed. After confirmation of the absence of recurrence and metastasis by various examinations, the patient was discharged from the hospital, and has been followed up for continuation of MPA in the outpatient department. (Accepted on July 19, 2000) *Kawasaki Igakkaishi* 26(3): 155-159, 2000

Key Words ① Breast cancer ② Carcinomatous peritonitis
③ Chemotherapy

はじめに

乳癌の再発は20~30%の症例にみられ、再発までの期間は術後3年以内が多いとされているが、時に10年以上も経過して再発を示す例もみられる。転移再発部位としては、骨のほか肝臓や肺の頻度が高い。今回われわれは、乳癌術後21年目に癌性腹膜炎を発症した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：55歳、主婦

主訴：腹部膨満感

月経歴：初経14歳、閉経45歳

妊娠・分娩歴：1経妊1経産

家族歴：特記事項なし

既往歴：1977年12月(34歳)、他院で左乳癌(Stage II, T2a, N1b, M0)の根治術を受け、病理組織学的診断はsolid tubular carcinomaであった。さらに同院にて1978年1月、右乳癌(Stage I, T1a, N1a, M0)の根治術を受け、病理組織学的診断はpapillo-tubular carcinomaであった。術後、左鎖骨上下窩および胸骨傍部に放射線治療を受け、さらに2年間のテガフル投与を受けた。術後約5年間は再発を認めなかったが、以後の検診は受けていない。

現病歴：1999年5月中旬より腹部膨満感が出現。同年6月11日川崎医科大学附属川崎病院外科受診。腹水貯留を認め、精査目的で入院となった。腹部超音波検査で多量の腹水を認める以外

に異常所見を認めず、胃および大腸内視鏡検査でも異常は認められなかった。また、乳癌の局所再発も認めていない。腹水細胞診はクラスVで、原発巣不明の癌性腹膜炎として産婦人科紹介となった。

理学的小および検査所見

理学的小所見：腹水貯留による腹部膨満著明。乳癌の局所再発は認めず、鎖骨上および腋窩リンパ節は触知しない。内診および経陰超音波検査にて子宮および両側子宮付属器は正常大であるが、可動性は不良。

胸部X線検査：異常所見は認められない。

腹部CT検査：腹腔内に多量の腹水と大網の肥厚を認めたが、骨盤内および腹腔内・肝臓・膵臓等に腫瘤は認めない。またリンパ節の腫大もない(Fig. 1)。

全身骨シンチグラフィ：骨転移所見なし。

子宮腔部細胞診：クラスII。



Fig. 1. Abdominal CT shows a large amount of ascites and hypertrophy of the greater omentum.

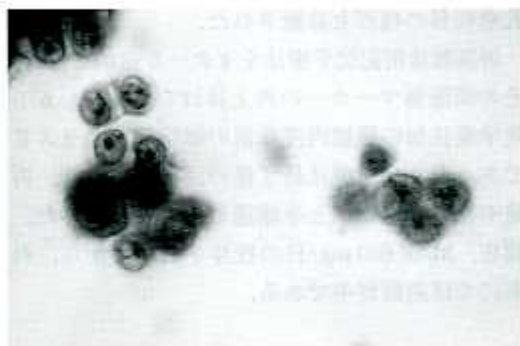


Fig. 2. Smear cytology of the ascites: Swelled nucleoli are seen. (Papanicolaou stain, $\times 600$)

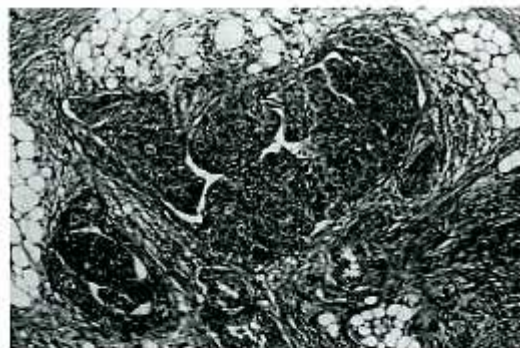


Fig. 3. Histology of the greater omentum reveals metastatic adenocarcinoma. (H-E stain, $\times 100$)

腹水細胞診：核優位で中等大の異型細胞が多数認められ、腫大した核小体が認められる。診断はクラスVで、腺癌が疑われた (Fig. 2)。

血液検査：末梢血、生化学、電解質検査等には異常を認めず、腫瘍マーカーはCEA、AFP、CA19-9、CA72-4、NCC-ST-439 およびエラストラーゼIは正常域である。一方、CA125: 54 U/ml (≤ 35)、BCA225: 182 U/ml (≤ 160)、CA15-3: 70.8 U/ml (≤ 30)、TPA 709 U/l (≤ 70)はいずれも高値であり、またLDHも1120 U/l (258~472) と高値を示す。

乳癌の腫瘍マーカーであるBCA225 およびCA15-3の上昇より、乳癌再発による癌性腹膜炎も考えられたが、正常大卵巣癌症候群^{11, 20}も否定できず、鑑別診断には開腹下の肉眼的所見および病理組織学的診断が必要と思われ、産婦人科で試験開腹を行うことにした。

手術所見：漿液性腹水約3000 mlを吸引、腹

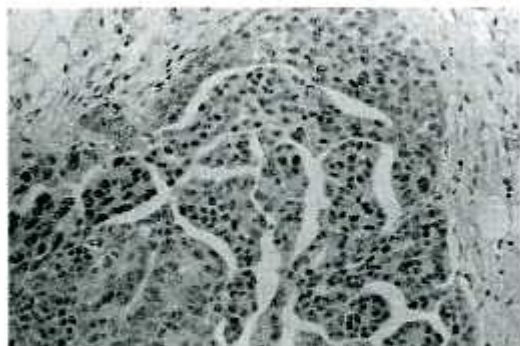


Fig. 4. Immunohistochemical staining for ER in the greater omentum: Positive staining on the nuclei of some tumor cells ($\times 200$)



Fig. 5. Immunohistochemical staining for BRST-2 in the greater omentum: Slightly positive staining on the tumor cell bodies ($\times 200$)

腔内全体に最大約3 cm大の播種を認めた。子宮後面と膀胱前面は強度の癒着があり、剥離不能であったが、正常大の両側卵巣および卵管を確認。大網の厚さは約2~3 cmに肥厚し、胃および横行結腸と強度の癒着があり、剥離不能と判断。大網の一部切除 (約6×4 cm) を行った後、腹腔内リザーバーを設置して閉腹した。

病理組織学所見：好酸性の広い胞体と明瞭な核小体を有する異型細胞が、胞巣や腺管を形成しながら浸潤増殖しており、小石灰巣が多数認められた。多数のリンパ管内に腫瘍胞巣が認められ、転移性腺癌と診断した (Fig. 3)。免疫組織学的にER (estrogen receptor) が一部の腫瘍細胞に陽性であり (Fig. 4)、BRST-2 (GCDFP-15) が腫瘍細胞の胞体に淡く陽性を示し (Fig. 5)、乳癌の転移が最も疑われた。

術後経過：試験開腹後14日目にドセタキセル

(DTX)点滴静注およびカルボプラチン(CBDCA)腹腔内投与を同一日に1クールとして行った。1クールのDTX投与量は 60 mg/m^2 、CBDCAの投与量(mg/body)は目標 $\text{AUC } 5.0 \times (\text{GFR} + 25)$ とし³⁾、約4週間の休薬とした。1クール終了後の腹部CT検査では、大網の肥厚は消失していた。腫瘍マーカーでは、TPAが $<25 \text{ U/l}$ と正常化し、LDHも 612 U/l と低下した。しかしCA125、BCA225、CA15-3の低下は認められなかった。2クール目からはDTXおよびCBDCAに加え、酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA) 800 mg/日 の経口投与を継続した。2コース終了後にはCA125、BCA225、CA15-3は正常に復しており、LDHも 543 とさらに低下していた。

化学療法3コース終了後の腹部CT検査で異常所見はなく、腫瘍マーカーの再上昇も認められなかった。しかし腹腔内洗浄液の細胞診はクラスIVであり、再開腹術を施行した。その結果、初回試験開腹時に認められた腹腔内播種や大網の肥厚は消失し、肉眼的には異常を認めなかった。そこで病理組織学的診断のため腹腔内8カ所の細胞診を採取した後、大網切除術を施行して閉腹した。腹腔内細胞診ではいずれも悪性所見はなかったが、大網のごく一部($<1 \text{ mm}$)に小胞果を形成している腫瘍細胞が認められ、

乳癌転移の残存と診断された。

再開腹後前記化学療法を4クール追加したが、その間腫瘍マーカーの再上昇はなく(Fig. 6)、化学療法毎の腹腔内洗浄液の細胞診もクラスIIであった。化学療法終了後の諸検査により、再発や転移の無いことを確認し、退院となった。現在、MAP 600 mg/日 の投与を続けながら、外来にて経過観察中である。

考 察

近年、乳癌術後の生命予後は、各種治療法の進歩により飛躍的に改善されつつあるが、一方では長期生存例における、種々の転移再発に関する報告も増加している^{4)~7)}。

乳癌において癌性腹膜炎は、末期に認められる難治性の病態の一つである。向山ら⁸⁾は、乳癌剖検例の消化器・腹膜転移は31%、卵巣転移は19%であり、生存中に診断されるのは数%にすぎないと報告している。

川崎医科大学附属病院および川崎病院産婦人科では、卵巣癌腹腔内播種症例に対しパクリタキセル(PTX)点滴静注およびCBDCA腹腔内投与を行い、良い効果を得ている。またこのレジメでは、CBDCA単独よりも血小板減少が少ないことが知られている⁹⁾。一方乳癌のkey

drugとして有望視されているDTXの点滴静注とCBDCA腹腔内投与の卵巣癌に対する治療が、川崎医科大学産婦人科で行われ、PTXとはほぼ同等の成績を得ている。そこで今回、DTX点滴静注およびCBDCA腹腔内投与の併用を採用した。またERが陽性であったので、2クール目よりMPAの併用も行った。乳癌による癌性腹膜炎の報告は少なく、我々が調べ得た限りでは、化学療法によりCR(complete response)を得た報告は無かった。今回のレジメにより、CRが得られたことは、大き

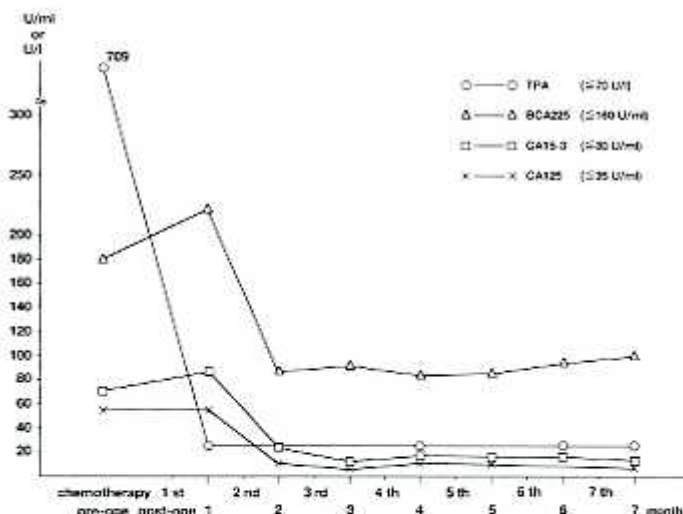


Fig. 6. Changes in the tumor marker levels.

な経験と考えている。なお、副作用としての骨髄抑制は、血色素、白血球は grade 3、好中球は grade 4 であったが、血小板は grade 1 であった。

DTX 点滴静注およびCBDCA 腹腔内投与1クール終了後のBCA225およびCA15-3は軽度上昇しており、MPA 併用の2クール終了後に両マーカーとも正常に復していることは、MPAがkey drugとも考えられる。しかし、1クール終了後のTPAの正常化やLDHの著明な低下および腹部CTによる大網肥厚の消失を考えると、DTXおよびCBDCAの併用だけでも十分な抗腫瘍効果は有ると考えられた。著者の1人岡尾ら¹⁰⁾は、進行・再発乳癌の化学療法後

の腫瘍マーカー(CEA, CA15-3, TPA)の推移について検討を行い、興味深い結果を得ている。すなわち奏効例の約1/3の症例では、CEAおよびCA15-3が治療後1ヵ月目に一過性に上昇し、その後下降するパターンが見られるが、このような症例でもTPAは治療後直ちに下降するので、両者を併用することで治療後早期に正しい効果予測が可能であると述べている。今回の腫瘍マーカーの推移も同じパターンを示していた。

乳癌の生存率の向上に伴い、本症例のように術後10年以上の晩期再発例が増加すると考えられる。今後、治療後の経過観察期間を10~20年以上に拡大する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Feuer GA, Shevchuk M, Calanog A: Normal-sized ovary carcinoma syndrome. *Obstet Gynecol* 73: 786-792, 1989
- 2) 加勢宏明, 見玉省二, 八幡哲郎, 加藤龍太, 倉田 仁, 倉林 工, 吉谷徳夫, 田中憲一: Normal-sized ovary carcinoma syndrome 5例の治療経験. *癌の臨床* 41: 831-836, 1995
- 3) Fujiwara K, Yamauchi H, Yoshida T, Kohno I: Relationship between calculated carboplatin area under the curve, using the Cockcroft-Calvert formula and the Chatelut formula, and thrombocytopenia induced by intraperitoneal carboplatin in combination with intravenous cyclophosphamide. *Int J Clin Oncol* 3: 304-310, 1998
- 4) Langlands AO, Pocock SJ, Kerr GR, Gore SM: Long-term survival of patients with breast cancer: a study of the curability of the disease. *Br Med J* 2: 1247-1251, 1979
- 5) Hibberd AD, Horwood LJ, Wells JE: Long term prognosis of women with breast cancer in New Zealand: study of survival to 30 years. *Br Med J* 286: 1777-1779, 1983
- 6) 今井茂樹, 梶原康正, 宗盛 修, 小牧久和子, 亀井 健, 森 俊博, 岡尾博司, 真鍋俊明, 嶋井隆一: 晩期再発乳癌食道転移の1例. *乳癌の臨床* 10: 197-202, 1995
- 7) 前原信直, 今井茂樹, 梶原康正, 森 俊博, 業天真之, 山本 滋, 福屋 崇: 術後29年で再発した乳癌胸膜転移の1例. *乳癌の臨床* 14: 405-408, 1999
- 8) 向山雄人, 小川一誠, 堀越 昇, 井上雄弘, 稲垣治郎, 江崎幸治, 霞富士雄, 西 満正, 坂元吾彦: 再発・進行乳癌剖検例100例の転移動態, 死因に関する解析. *乳癌の臨床* 4: 121-126, 1989
- 9) 藤原忠一, 山内美明, 石川博康, 鈴木幸子, 長治 誠, 城谷啓子, 田中勝彦, 河野一郎, 藤原道久: Paclitaxel 3時間静注と腹腔内 carboplatin 併用療法の薬理動態と血小板減少との関係. *Oncology & Chemotherapy* 15: 99-103, 1999
- 10) Sonoo H, Kurebayashi J: Serum tumor marker kinetics and the clinical course of patients with advanced breast cancer. *Surg Today Jpn J Surg* 26: 250-257, 1996