

## Thalidomide · Celecoxib · Vinorelbine · CDDP が奏効した 播種性腹膜悪性中皮腫の1例

羽田 正人 水足 一博\*

(*Jpn J Cancer Chemother* 31(13):2191-2194, December, 2004)

A Case Report of Disseminated Malignant Mesothelioma of Peritoneum Responding Remarkably to Thalidomide, Celecoxib, Vinorelbine and CDDP: Masato Hada and Kazuhiro Mizutari (*Dept. of Surgical, Ashitaka Hospital*)

### Summary

Malignant mesothelioma (MM) is a rare neoplasm that is commonly fatal within 12-17 months after diagnosis. There are no widely accepted curative approaches. It recurs even after the most aggressive surgical resection. MM is resistant to chemotherapy and radiation. Most of the chemotherapeutics have been evaluated in MM, however, no drugs have a response rate greater than 20%. The combination of drugs has no increased efficacy compared with single agents. Vinorelbine has useful clinical activity against MM with a response rate of 24%. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is expressed in MM and pleural effusion of MM. There is a significant inverse correlation between serum VEGF levels and MM patient survival. Cyclooxygenase-2 (COX-2) is expressed in MM. COX-2 plays an important role in tumor growth, invasion, and angiogenesis. VEGF and COX-2 are potential targets in MM. The downregulation of bFGF, VEGF, and maybe some other angiogenesis stimulators, is one of the antiangiogenic mechanisms of thalidomide. Celecoxib is a potent selective COX-2 inhibitor. Here we report a case of disseminated malignant mesothelioma of peritoneum responding remarkably to thalidomide, celecoxib, vinorelbine and CDDP. **Key words:** Thalidomide, Celecoxib, Malignant mesothelioma (Received Apr. 9, 2004/ Accepted Jun. 22, 2004)

**要旨** 悪性中皮腫はまれな腫瘍であり、診断・治療の困難な腫瘍でもある。悪性中皮腫は予後不良であり、診断時よりの生存期間は12～17か月といわれている。悪性中皮腫に対する化学療法では gemcitabine, vinorelbine などが使用されるがまだ十分な効果は得られていない。

今回われわれは thalidomide · celecoxib · vinorelbine · CDDP を併用し、腹水の消失ならびに胸水をコントロールし得た1例を経験したので、ここに文献的考察を加えて報告する。

### はじめに

中皮腫は胸膜・腹膜・心嚢などを原発とするまれな腫瘍である。中皮腫には限局性とび漫性に分類されており、び漫性中皮腫はすべて悪性である。悪性び漫性（胸膜）中皮腫は診断・治療の困難なことから臨床上問題となっている。予後因子としては、病期・リンパ節転移・年齢・PS・組織型（上皮性のほうがよいといわれている）があげられている。び漫性胸膜中皮腫（悪性中皮腫）は予後不良であり、診断時よりの生存期間は12～17か月<sup>1)</sup>といわれている。悪性中皮腫に対する姑息的治療としては、腹水・胸水のコントロールが重要となってくる。

今回われわれは thalidomide · celecoxib · vinorel-

bine · CDDP を併用して良好な腹水・胸水コントロールを得た1例を経験したのでここに報告する。

### I. 症 例

**症例:** 47歳, 男性。

**主訴:** 腹部膨満感, 全身倦怠感。

**家族歴・職業歴:** 特記すべきことはない。

**既往歴:** 腸炎 (27歳時), 尿道結石 (40歳時)。

**現病歴:** 2001年8月下旬より咳嗽, 全身倦怠感を生じ近医を受診, 同年12月6日左胸膜・肺全摘術の施行。病理組織検査により悪性中皮腫と診断され, その後化学療法ならびに放射線療法を受ける。2003年3月に腹水貯留を生じ, 腹腔内に播種したものと考えられた。温熱還流

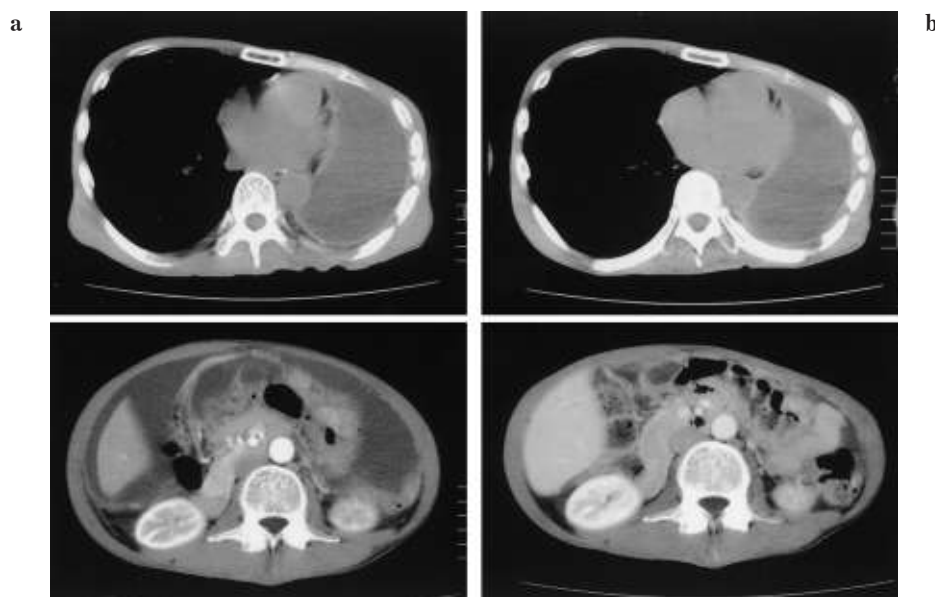


図 1 腹部 CT  
a: 2003 年 9 月 24 日, b: 2003 年 10 月 20 日

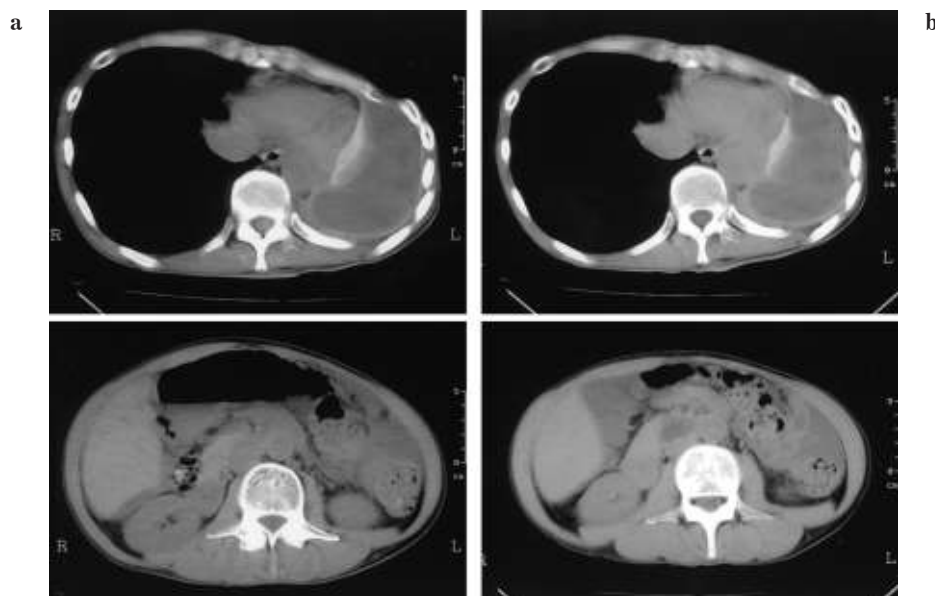


図 2 腹部 CT  
a: 2003 年 12 月 3 日, b: 2003 年 12 月 17 日

療法を受けるが改善が認められなかったため、加療目的で 2003 年 9 月 19 日当院に入院となる。

**入院時現症:** 身長 169 cm, 体重 40.5 kg, 血圧 98/58 mmHg, 脈拍 96 回/分, 体温 36.8°C。全身状態は悪く, PS は 4 と判定された。

**入院時検査所見:** 赤血球数  $366 \times 10^4/\mu\text{l}$ , Hb 9.7 g/dl, Ht 30.5% と軽度の貧血がみられた。生化学検査で BUN 25.4 mg/dl, Cre 1.32 mg/dl, UA 11.2 mg/dl, Fe 16  $\mu\text{g}/\text{dl}$  と異常値を示した。腫瘍マーカーの CEA は 1.0 ng/ml と正常値であったが, CYFRA は 9.2 ng/ml と高値を示した。

**入院時腹部 CT:** 多量の腹水も認められる (図 1 a)。

**入院後経過:** 入院当日より thalidomide 200 mg/日就寝前, celecoxib 400 mg/日朝夕経口投与に加えて週 1 回 vinorelbine 20 mg および CDDP 25 mg を静脈内投与した。約 1 か月の治療でドレナージなしで腹水はほとんど消失し, さらに大網肥厚も軽減した (図 1 b)。左胸水もドレナージなしで減少している。腹部膨満感および全身倦怠感が軽度となり, PS も 2 にまで改善したため 2003 年 10 月 25 日に地元の病院に転院した。この間, 軽度の貧血状態には変化はなかったが, CYFRA は 4.5 ng/ml と減少した。転院先にて同様の治療 (thalidomide 200 mg, celecoxib 400 mg, vinorelbine 20 mg) を継続実施しており, 2003 年 12 月 3 日の腹部 CT 検査では腹水の

貯留はみられていないが(図2a), 12月17日では少量の腹水貯留がみられはじめている(図2b)。

## II. 考 察

悪性中皮腫の原因物質としてアスベストが有名であるが、実際の被曝が確認できる例は少ないという。また Simian virus-40 (SV-40) が悪性中皮腫組織に発現しており、発癌性に関与するという報告も多数ある<sup>2)</sup>。本症例ではSV-40の抗体発現は証明されていない。悪性中皮腫の進展には血小板由来増殖因子(PDGF)、インスリン様増殖因子(IGF)、塩基性線維芽増殖因子(bFGF)、上皮増殖因子(EGF)、肝細胞増殖因子(HGF)など多くの増殖因子が重要な役割をなしている。またトランスフォーミング増殖因子(TGF)- $\beta$ は血管内皮細胞増殖因子(VEGF)を通じて多量の胸水貯留および胸膜癒着を引き起こす。胸水貯留はリンパ管からの排出の減少と胸水の過剰な流入によって起こると考えられており<sup>3)</sup>、VEGFはこの胸水貯留の主因をなしている。胸・腹水貯留は癌の終末状態で生命予後は限られている<sup>4,5)</sup>。悪性中皮腫を含む悪性疾患に伴う胸・腹水中には高濃度のVEGFが検出されており、VEGFを阻害することで胸・腹水をコントロールできる可能性がある<sup>6)</sup>。

thalidomideはVEGFのみならず、癌の症状を悪化させる腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$ などの産生をm-RNAの段階で阻止するといわれている<sup>7)</sup>。TNF- $\alpha$ の産生を抑えるため進行癌症例の食欲低下、全身倦怠感などを取り除き全身状態を改善する。このthalidomideは現在臨床上使用できる薬剤のうちでは最も強力な安全な抗TNF- $\alpha$ 剤と考えられている。

cyclooxygenase-2 (COX)-2はアラキドン酸よりプロスタグランジン(PG)を合成する酵素で、通常の生理的条件下では人体には存在せずサイトカインや増殖因子によって急速に癌組織に誘導される<sup>8)</sup>。PGは癌組織で多量に産生され、血管新生作用<sup>9)</sup>により酸素と栄養素を癌組織に供給するとともに、免疫監視機構とアポトーシスを阻害する。アスベストに被曝した胸膜中皮細胞は上皮増殖因子受容体(EGFR)の発現と活性化を起こす<sup>10)</sup>。次いで核内転写因子を活性化し最終的にCOX-2の発現を促進する<sup>11)</sup>。悪性中皮腫細胞にはCOX-2発現がみられ、細胞増殖能・浸潤能に関連している。COX-2は独立した生命予後因子である<sup>12)</sup>。選択的COX-2阻害剤celecoxibは強力な抗血管新生作用と抗腫瘍効果を有し悪性中皮腫の治療に有効であろう<sup>13)</sup>。

悪性中皮腫の化学療法は種々報告されているが、奏効率が30%を超えるものはほとんどない。単剤で0~15%、抗腫瘍剤の組み合わせによっても20%の奏効率であり、副

作用が増加し症状の軽減を得られることは少ない。それゆえに新しい薬剤の出現とそれらの組み合わせに期待が寄せられる所以である<sup>14)</sup>。paclitaxelを使用した症例では9%の奏効率を、gemcitabineは0~7%、vinorelbineは24%と報告されている<sup>15)</sup>。現在海外で注目されている薬剤はpemetrexedで、単剤での奏効率が14.4%、白金製剤との併用で45%という報告もある<sup>16)</sup>。現在日本で入手でき副作用も少なく奏効率のよい薬剤はvinorelbineといえよう。gemcitabineはcelecoxibとの併用で血小板減少が強くなる可能性があり、PSが悪い症例への使用は避けたほうがよい考えられる。thalidomideとcelecoxibと抗腫瘍剤を併用する際は、抗腫瘍剤の量を通常使用量の1/2~1/3前後にし、しかも頻回投与することにより血管新生抑制作用がより増強されるという<sup>17)</sup>。本法の副作用はthalidomide・celecoxibによる多形滲出性紅斑が最大の特徴で、軽度なものから重症のものまでみられる。重症な場合にはステロイドの投与を必要とする。皮下脂肪の多い症例、特に大腸癌でいわゆる小太りと表現される症例には気をつけなければならない。重篤な副作用として肺血栓塞栓症が報告されており、予防に最大の力点を置かなければならない。その他便秘、めまいなどがある。thalidomideの最大の副作用は催奇性であるが、妊娠可能な男女にthalidomideを避妊なしに投与してはならないということは医療人にとって言を待たずでもない。精液中にもthalidomideは移行することを付け加えておきたい。

過去多くの症例報告を行ったが、thalidomide、celecoxibと抗腫瘍剤の併用効果に関して、多くの査読者から疑問を呈されている。本症例においても「本例で抗腫瘍剤との併用効果がありとする根拠がないと思われます。」と指摘されている。われわれはthalidomideと抗腫瘍剤の併用は腫瘍細胞の抗腫瘍剤抵抗性を減弱し、アポトーシスの閾値を低下させ、その結果病状の安定と生命の延長が得られる<sup>18-20)</sup>という報告から有効と考えている。

thalidomideはTNF- $\alpha$ mRNAの安定性を減じると同様にCOX-2 mRNAの安定性も損なうが、完全にはCOX-2発現やPG生合成を阻害しない<sup>8)</sup>。COX-2はCOXとペルオキシダーゼの両作用を有している。celecoxibはCOX活性を抑制しPG生合成低下をもたらすが、ペルオキシダーゼ活性は抑制せず発癌物質の産生を可能にする。thalidomideはこれら両作用を抑制するが強度の点で問題があり、thalidomideとcelecoxibの併用が有効である<sup>8,21)</sup>。しかしながらthalidomideとCDDPの併用は、CDDPの効果を増強しなかったという報告もある<sup>22)</sup>。celecoxibと抗腫瘍剤の併用も抗腫瘍剤の治療効果を高めQOLを損なわないという<sup>23)</sup>。celecoxibの

悪性中皮腫に対する抗癌作用は2004年に初めてCatalanoらによって報告されている<sup>21)</sup>。celecoxibは用量と時間依存性に悪性中皮腫細胞のアポトーシスを起こすという。またVEGF受容体阻害剤とcelecoxibを併用するとcelecoxibのIC<sub>50</sub>を最大65%引き下げる。vinorelbineは29人中7人(24%)に有効(PR)であったという報告がある<sup>15)</sup>。以上の研究論文などにより、われわれはthalidomide, celecoxib, vinorelbineの併用は有効と考える。本症例報告を行った患者は2004年11月1日現在入院治療中で全身状態(PS)は4である。今後thalidomide, celecoxib, vinorelbineを主体としCDDPを使用しない臨床試験を行いたいと考えている。

thalidomide 200 mg/日およびcelecoxib 400 mg/日連日経口投与に抗癌剤vinorelbine 20 mg/週およびCDDP 25 mg/週を併用することで、少ない副作用で強力な抗癌作用が得られた。悪性中皮腫の場合、特に胸・腹水のコントロールが肝要である。

未承認薬thalidomide・celecoxibの使用に際しては十分なインフォームド・コンセントの上書面での了解と確認を行った。

## 文 献

- Boutin C, Schlessner M, Frenay C, *et al*: Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* **12**(4): 972-981, 1998.
- Cacciotti P, Strizzi L, Vianale G, *et al*: The presence of simian-virus 40 sequences in mesothelioma and mesothelial cells is associated with high levels of vascular endothelial growth factor. *Am J Respir Cell Mol Biol* **26**(2): 189-193, 2002.
- Light RW and Hamm H: Malignant pleural effusion: would the real cause please stand up? *Eur Respir J* **10**(8): 1701-1702, 1997.
- Zebrowski BK, Liu W, Ramirez K, *et al*: Markedly elevated levels of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. *Ann Surg Oncol* **6**(4): 373-378, 1999.
- Sugiura S, Ando Y, Minami H, *et al*: Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* **3**(1): 47-50, 1997.
- Verheul HM, Hoekman K, Jorna AS, *et al*: Targeting vascular endothelial growth factor blockade: Ascites and pleural effusion formation. *Oncologist* **5** (Suppl 1): 45-50, 2000.
- Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinas A, *et al*: Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* **177**: 1675-1680, 1993.
- Fujita J, Mestre JR, Zeldis JB, *et al*: Thalidomide and its analogues inhibit lipopolysaccharide-mediated induction of cyclooxygenase-2. *Clin Cancer Res* **7**(11): 3349-3355, 2001.
- Masunaga R, Kohno H, Dhar DK, *et al*: Cyclooxygenase-2 expression correlates with tumor neovascularization and prognosis in human colorectal carcinoma patients. *Clin Cancer Res* **6**(10): 4064-4068, 2000.
- Faux SP, Houghton CE, Hubbard A, *et al*: Increased expression of epidermal growth factor receptor in rat pleural mesothelial cells correlates with carcinogenicity of mineral fibres. *Carcinogenesis* **21**(12): 2275-2280, 2000.
- Coffey RJ, Hawkey CJ, Damstrup L, *et al*: Epidermal growth factor receptor activation induces nuclear targeting of cyclooxygenase-2, basolateral release of prostaglandins, and mitogenesis in polarizing colon cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**(2): 657-662, 1997.
- Baldi A, Santini D, Vasaturo F, *et al*: Prognostic significance of cyclooxygenase-2 (COX-2) and expression of cell cycle inhibitors p21 and p27 in human pleural malignant mesothelioma. *Thorax* **59**(5): 428-433, 2004.
- Edwards JG, Faux SP, Plummer SM, *et al*: Cyclooxygenase-2 expression is a novel prognostic factor in malignant mesothelioma. *Clin Cancer Res* **8**(6): 1857-1862, 2002.
- Tomek S, Emri S, Krejcy K, *et al*: Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: Past results and recent developments. *Br J Cancer* **88**(2): 167-174, 2003.
- Steele JP, Shamash J, Evans MT, *et al*: Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* **18**(23): 3912-3917, 2000.
- Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, *et al*: Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* **21**(8): 1556-1561, 2003.
- Hanahan D, Bergers G and Bergsland E: Less is more, regularly: Metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* **105**(8): 1045-1047, 2000.
- Chabner BA: Cytotoxic agents in the era of molecular targets and genomics. *Oncologist* **7** (Suppl 3): 34-41, 2002.
- te Velde EA, Vogten JM, Gebbink MF, *et al*: Enhanced antitumor efficacy by combining conventional chemotherapy with angiostatin or endostatin in a liver metastasis model. *Br J Surg* **89**(10): 1302-1309, 2002.
- Baker CH, Solorzano CC and Findler IJ: Blockade of vascular endothelial growth factor receptor and epidermal growth factor receptor signaling for therapy of metastatic human pancreatic cancer. *Cancer Res* **62**(7): 1996-2003, 2002.
- Catalano A, Graciotti L, Rinaldi L, *et al*: Preclinical evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory agent celecoxib on malignant mesothelioma chemoprevention. *Int J Cancer* **109**(3): 322-328, 2004.
- Ruddy JM and Majumdar SK: Antitumorigenic evaluation of thalidomide alone and in combination with cisplatin in DBA 2/J mice. *J Biomed Biotechnol* **2**(1): 7-13, 2002.
- Hida T, Kozaki K, Ito H, *et al*: Significant growth inhibition of human lung cancer cells both *in vitro* and *in vivo* by the combined use of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, JTE-522, and conventional anticancer agents. *Clin Cancer Res* **8**(7): 2443-2447, 2002.