

腹膜偽粘液腫の病理 -4

分担研究者: 草津総合病院、病理部、賀集一平

Characteristics	Ronnett et al ⁶	Bradley et al ⁷	Misdraji et al ¹¹
Abundant mucin containing mucinous epithelium with mild architectural complexity and low-grade cytology	Diffuse peritoneal adenomucinosi	Mucinous carcinoma peritonei, low grade	Peritoneal involvement by LAMN
Abundant mucin containing mucinous epithelium with mild architectural complexity and high-grade cytology	Diffuse peritoneal adenomucinosi	Mucinous carcinoma peritonei, low grade	Well-differentiated mucinous adenocarcinoma
Cellular proliferations with complex architectural features and high-grade cytology, with cribriforming glands, infiltrating glands, and with or without single cells	Peritoneal mucinous carcinomatosis	Mucinous carcinoma peritonei, high grade	Moderately or poorly differentiated mucinous adenocarcinoma

Abbreviation: LAMN, low-grade appendiceal mucinous neoplasm.

Table-3

	Source, y					
	Carr and Sobin, ¹¹ 2010	Misdraji et al, ¹⁵ 2003	Pai and Longacre, ¹⁷ 2009	Ronnett et al, ¹ 1995	Bradley et al, ¹² 2006	AJCC and WHO ^{10,11} 2010
Tumor confined to appendix						
Limited to mucosa						
Low-grade cytology	Adenoma	Low-grade appendiceal mucinous neoplasm	Adenoma	NA	NA	Adenoma
High-grade cytology	Adenoma	Noninvasive mucinous cystadenocarcinoma	Adenoma	NA	NA	Adenoma
Positive surgical margin	Adenoma	Low-grade appendiceal mucinous neoplasm	Uncertain malignant potential	NA	NA	Adenoma
Neoplastic epithelium in appendix wall	Uncertain malignant potential	Low-grade appendiceal mucinous neoplasm	Uncertain malignant potential	NA	NA	Invasive Mucinous Adenocarcinoma
Tumor beyond appendix						
Low-grade epithelium in peritoneal mucin	Invasive mucinous adenocarcinoma	Low-grade appendiceal mucinous neoplasm	High-risk for recurrence	Disseminated peritoneal adenomucinosi	Low-grade mucinous carcinoma peritonei	Low-grade mucinous adenocarcinoma
High-grade epithelium in peritoneal mucin	Invasive mucinous adenocarcinoma	Invasive mucinous adenocarcinoma	Invasive mucinous adenocarcinoma	Peritoneal mucinous carcinomatosis	High-grade mucinous carcinoma peritonei	High-grade mucinous adenocarcinoma

Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; NA, not applicable; WHO, World Health Organization.

1. はじめに

腹膜播種は、腹腔表面に露出する腫瘍組織から腫瘍細胞が剥離・脱落し、腹腔の他の部位に散布されて増殖する転移形式であり、全胃癌患者の10~15%、切除後再発の50~60%を占めるといわれている。腹膜播種に対しては、外科的切除、放射線療法に加えて、抗がん薬による化学療法を含む集学的治療がおこなわれるが、その治療成績は悪く、5年生存率は極めて低いとされている。近年では、腹膜播種に対して腹腔内へ直接抗がん薬を注入する腹腔内化学療法が行われるようになってきた。本書の主題である“腹膜偽粘液腫”に対しても腹腔内化学療法は極めて有効であるとされている。しかし、多くの臨床試験やがん治療は、静脈内投与による全身化学療法を採用しているため、腹腔内化学療法に関するエビデンスが乏しいのが現状である。

Sugarbakerら[1]は、腹膜中皮細胞下の毛細血管と腹腔の間には血液—腹腔関門ともいわれるバリアーが存在し、全身性に投与された抗がん薬の腹腔内への到達は制限されているため、腹腔内腫瘍に対しては腹腔内化学療法が有用である、と提唱している。全身性に投与された抗がん薬は血流に乗って全身に分布され、代謝・排泄されるうえ、血液—腹腔関門のため腹腔内腫瘍に到達するのはほんの一部でしかない。この腫瘍到達量を多くしようとすると投与量を増やす必要があるため、骨髄抑制などの全身性の副作用を考慮しなければならず、毒性の強い抗がん薬の投与量を抑制せざるをえないため、十分な抗がん効果が得られないのである。従って、腹膜播種や腹腔内腫瘍に対する抗がん薬の腹腔内投与は、高濃度の抗がん薬をがん組織や細胞に直接接触させることにより高い効果が期待できる点や全身性の副作用が少ないと予想される点で化学療法戦略として優れていると考えられる。本章では、腹腔内に投与した抗がん薬の体内動態データを紹介するとともに、今後の腹腔内化学療法を展望する。

2. タキサン系抗がん薬

タキサン系抗がん薬のパクリタキセルとドセタキセルはセイヨウイチイの葉などから分離されたタキサン系アルカロイドを原料として半合成されたものであり、細胞分裂時にmicrotubuleと結合して安定化し、細胞を分裂期で停止させることにより、増殖を抑制する作用を有している。図1にこれらの構造式など物理的性質を簡単に示すが、両者とも類似した構造と性質を有し、脂溶性が極めて高い物質である。従って、これらを注射剤として投与するためには、可溶化剤(図2)でミセル化して用いられる。パクリタキセルは、ポリエチレンオキシヒマシ油(Cremophor EL® :crEL)で可溶化されたタキソール®として市販されており、ドセタキセルは、ポリソルベート80(PS-80)で可溶化されたタキソテール®として商品化されている。いずれも胃がんをはじめとする多くのがん種に対して有効性が示されている。一方、用量規制因子は白血球減少、特に、好中球減少であり、ほぼ必発とされているため、使用にあたっては十分な配慮が必要な抗がん薬である。その他、脱毛、悪心・嘔吐、食欲不振や末梢神経障害等は患者のQOLを悪化させる。そこで、伏田ら[2,3]やYonemuraら[4]は、胃がん腹膜播種に対してタキサン系抗がん薬を腹腔内投与することで静脈注射による全身投与と比較して副作用が少なく、かつ良好な腫瘍縮小効果が得られたことを報告している。また、腹膜播種に対して腹腔内投与した場合、タキソテール®の方がタキソール®より切れ味が鋭い、との伝聞もあるがエビデンスレベルの高い知見があるわけではないようである。一方、タキサン系抗がん薬を含む腹腔内化学療法の際の体内動態を調べた報告はいくつか見られるが、いずれもパクリタキセルかドセタキセルのいずれかの動態を調べているだけで[5-10]、両者の体内動態を比較したものとしては、de Breeらの総説[11]があるのみである。これらのタキサン

系抗がん薬は極めて類似した物理的、生物学的性質を有しているにもかかわらず、体内動態は大きく異なる。著者らは、その原因を詳細に検討しているが[12-16]、本章では、タキサン系抗がん薬を腹腔内に投与した後の体内動態から抗がん効果や副作用についても考察する。

2-1. 腹膜播種患者における体内動態

胃がん原発腹膜播種患者に対してタキソール®120 mgあるいは180 mg、またはタキソテール®60 mgあるいは80 mgを生理食塩液1 Lで希釈後、腹腔内に埋め込んだリザーバーより1時間かけて投与し、投与終了後0時間として腹水及び血液を経時的に採取した。腹水中及び血漿中のパクリタキセルあるいはドセタキセル濃度はVergniolら[17]の方法に準じて高速液体クロマトグラフ(HPLC)法により測定し、Yamaokaら[18]のモーメント解析法を用いて各抗がん薬の薬物動態パラメータを算出した。

タキソール®(120 mg, 180 mg)投与直後、パクリタキセルの腹腔内濃度は最高(110 mg/mL, 190 mg/mL)に達し、以後徐々に減衰して24時間後にはそれぞれ16 mg/mLと19 mg/mLとなった。血漿中濃度は3時間後に最高濃度に達し(38 ng/mLと54 ng/mL)、24時間後にはいずれも検出限界以下の濃度(5 ng/mL)にまで低下した。このように、タキソール®を腹腔内投与後のパクリタキセルの血漿中濃度は、腹水中の1000分の1以下の極めて低レベルで推移した。一方、タキソテール®(60 mg, 80 mg)投与後、腹腔内のドセタキセルの最高濃度はそれぞれ29 mg/mLと40 mg/mLであった。しかしこの濃度は計算上の最高濃度の約半分であり、1時間の持続注入の間に薬物が腹腔内の組織や末梢血中に分布したことを示唆している。投与後24時間後には、ばらつきは大きいものの1 mg/mL前後にまで低下した。末梢血中の濃度は投与後2時間以内で最高(112 ng/mL, 144 ng/mL)に達したが、24時間後にはその10%以下にまで低下した。表1にタキサン製剤を腹腔内に投与後の抗がん薬の腹腔内と血漿中の薬物動態パラメータを示す。パクリタキセルとドセタキセルの腹腔内半減期はいずれも約8時間であったが、分布容積やクリアランスはドセタキセルの方が約2~3倍大きかった。パクリタキセルのAUCはドセタキセルのそれに比べて著しく大きいものであった。一方、血漿中に移行したパクリタキセルの分布容積やクリアランスはドセタキセルよりも大きかったが、投与量当たり換算したAUCは、ドセタキセルの方が大きかった。結果として、投与量当たりの腹水中AUCと血漿中AUCの比の平均は、ドセタキセルで140.8、パクリタキセルは2,632であり、腹腔内に投与されたパクリタキセルの全身血流への移行性はドセタキセルより著しく小さいものであった。以上の知見から、タキソール®を腹腔内投与すると、有効成分であるパクリタキセルが腹腔内に長時間、高濃度で維持されるため、腹膜播種などの腹腔内腫瘍に対して有効性が期待できる他、投与部位から全身血流への移行性が低いため、骨髄抑制等の全身性の副作用も弱いのではないかと考えられる。一方、タキソテール®腹腔内投与後、有効成分のドセタキセルは比較的速やかに全身血流へ移行するため、腹腔内腫瘍に対しては腹腔内と血中の両方から作用することが考えられる。また、抗がん薬を腹腔内に投与することによる副作用が気になる場所である。タキソテール®投与後には、チクチクした腹痛、腸管・腹腔内の浮腫とそれに伴う腹水の増加、下痢が多く見られたが、タキソール®投与ではそのような副作用は全く認められないばかりか、通常よく見られる関節痛や筋肉痛、末梢神経障害なども認められなかった。このことは、パクリタキセルの全身血流への移行性が低いことによると思われる。しかし、パクリタキセルはドセタキセルより腹腔内に高濃度が維持されるにもかかわらず、パクリタキセルの腹腔内の副作用がほとんど認められないことに疑問が残る。

そこで、これらタキサン系抗がん薬の抗がん効果や副作用に関する疑問点を解消するために以下の動物実験を行った。

2-2. 腹膜播種モデル動物における体内動態と抗がん効果

2-2-1. ラット腹水肝がんモデルにおける体内動態

ラット腹水肝がんAH130 [19]を腹腔内に移植した腹膜播種モデルラットを用いた。4週齢の雌性呑龍ラットに2 x 10⁶個のAH130細胞を腹腔内に移植し、腫瘍細胞が十分に増殖した約1週間後、1晩絶食させたラットを実験に供した。タキソール®あるいはタキソテール®を40 mg/kgで容積マーカールとして0.2%ブルーデキストランを含む生理食塩液20 mLに溶解して腹腔内に投与した。なお、この時投与液に含まれる界面活性剤(ミセル化剤)は、タキソール®で4.2% crEL、タキソテール®で1.5% PS-80であった。なお、このミセル化剤の濃度は、実臨床でタキサン系抗がん薬を静脈内投与する際の濃度と同等である。

図3に腹水肝がん担がんラットにタキソール®あるいはタキソテール®を腹腔内に投与した後の抗がん薬の体内動態プロファイルを示す。タキソール®投与後の腹腔内濃度の減衰は極めて緩徐であり、末梢血には1 mg/mLまで4時間かかって上昇するが、以後はプラトーとなった。これに対して、タキソテール®投与後、腹腔内のドセタキセル濃度はパクリタキセルと比較して急速に低下し、24時間後には100分の1以下となった。血漿中には1.5時間をピークに現れ、以後は徐々に減少した。このように、パクリタキセルとドセタキセルの体内動態は明らかに異なった。表2は、これらのデータを基に算出した薬物動態パラメータを示す。これからも明らかなように、タキソール®投与後のパクリタキセルの腹腔内と血漿中のAUCは、タキソテール®投与後のドセタキセルのそれらよりも有意に大きく、消失速度定数も10分の1程度であった。このことは即ち、パクリタキセルはドセタキセルより腹腔内から全身血流への移行性が低いことを表している。また、パクリタキセルは、腹腔内からの消失は極めてゆっくりであるが、長時間にわたって腹腔から末梢血中へ移行するため、トータルの血漿中濃度としてはパクリタキセルの方がドセタキセルより高いことが分かる。一方、ドセタキセルは、腹腔内から比較的速やかに末梢血に移行するが、血中からの分布、消失もまた早いことを示している。このような結果は、従来より臨床で観察されていた事象[12, 20-22]と一致し、ラットモデルにおいても臨床を再現できた。そこで、これらの抗がん薬を腹膜播種に対して腹腔内へ投与した時のがん組織(細胞)への移行性を見たのが図4である。タキソテール®の腹腔内投与後、ドセタキセルは極めて速やかに腹腔内の遊離がん細胞内に移行していることが分かる。これに対して、タキソール®投与後のパクリタキセルのがん細胞内への移行性は極めて悪い。

2-2-2. タキサンの体内動態と抗がん効果に及ぼす可溶化剤の影響

タキサン系抗がん薬のパクリタキセルとドセタキセルは極めて類似した構造と性質を有している(図1)にもかかわらず、上述のように腹腔内投与後の体内動態は大きく異なる。その理由は何であろうか。これらは水に極めて難溶性なため、我々が市場から入手可能なタキサン注射剤は、界面活性剤によってミセル化されている。即ち、タキソール®は、crELによってパクリタキセルがミセル化された製剤であり、タキソテール®は、PS-80によってドセタキセルがミセル化されている。そこでこれらの抗がん薬のがん細胞内への移行に対する界面活性剤の影響を検討した結果が図5である。これから明らかなように、界面活性剤の濃度が高くなるにしたがって抗がん薬の細胞内取り込み量が減少した。特にこの影響はパクリタキセルで強かった。また、界面活性剤の比較では、PS-80よりcrELの影響の方が大きかった。実臨床で

は、これらの界面活性剤を含むタキサン製剤を生理食塩液などで希釈して用いられるが、界面活性剤の最終濃度は、通常、1~2%とされている。しかし、タキソール®は他の製剤に比べて高濃度のcrELを含む[23]ため、その影響はより大きいと思われる。そこで、臨床で静脈注射の際と近い濃度と大過剰の濃度の界面活性剤を含有するタキサン製剤を健常ラットの腹腔内に投与して抗がん薬の体内動態を調べた結果が表3である。4.2% crELを含有するパクリタキセルの腹腔から血漿中への移行性(k_a , AUCp/AUCa比)は1.5% PS-80含有ドセタキセルを腹腔内に投与した時よりも有意に小さい。これは担がんラットでの結果(表2)と一致する。そして、ドセタキセルを可溶化するPS-80の濃度を上げたり、可溶化剤を4.2% crELとすることで腹腔から血漿中への移行性は低下し、先に示した*in vitro*の結果と同様に界面活性剤は濃度依存的にタキサン系抗がん薬の細胞や組織移行性を低下させることが明らかである。図6には、腹水肝がん担がんラットに対するドセタキセルの抗がん効果に及ぼすPS-80の影響を示す。高濃度のPS-80はドセタキセルの細胞内移行性の抑制作用と並行して抗がん効果も低下させた。抗がん薬の可溶化剤としての界面活性剤の濃度は必要最小限の濃度にするべきである。

2-2-3. マウス胃がん腹膜播種モデルにおけるドセタキセルの体内動態と抗がん効果

6週齢雌性ヌードマウス(CD-1 *nu/nu*)にヒト胃がんMKN-45P細胞(107個)を腹腔内に移植して3週間後、腹膜播種が成立した後、タキソール®8 mg/kgを腹腔内あるいは静脈内に投与してドセタキセルの体内動態を検討した(図7) [15,16]。腹水中ドセタキセル濃度は、腹腔内投与の方が静脈内投与よりほぼ100倍高い濃度で推移した。しかし、血漿中濃度は同程度であった。これらの濃度推移をAUCで比較したのが表4である。これから、ドセタキセルは、全身血流から腹腔内への移行は比較的良い(AUCは約4分の1)が、血中からの分布・消失も早い。ため、腹腔へ移行する抗がん薬の濃度は低いものであった。一方、腹水中から全身血流への移行性は低く、腹水中に高濃度・長時間滞留するが、腹腔がリザーバーとなって末梢血中にドセタキセルを供給し続けるので、血漿中ドセタキセルのAUCは静脈内投与後の血漿中AUCと同等であった。タキソール®投与後のドセタキセルのがん細胞(組織)への移行性もこれらを反映したものとなった。即ち、腹腔内の遊離細胞中のドセタキセル濃度は、腹腔内投与の方が静脈内投与の約100倍の高濃度を維持しており、固型がんでは、静脈内投与後は、血漿中濃度と並行してドセタキセル濃度は低下するが、腹腔内投与後の固型がん内のドセタキセル濃度は時間経過とともに上昇した。これは、腹腔内と末梢血からの両方向からドセタキセルが移行した結果と思われる。一方、腹腔内臓器(肝臓、脾臓、腎臓、小腸)へはドセタキセルは静脈内投与後速やかに移行した後、血漿中濃度の減衰に伴って低下した。腹腔内投与後は、徐々に組織内濃度が上昇して2ないし4時間をピークに静脈内投与後の臓器濃度レベルに達し、以後並行して低下した [16]。これらの結果は、腹膜播種に対してはタキソール®の腹腔内投与のほうが静脈内投与より腹膜播種に対して有効であり、かつ全身性副作用を静脈内投与と同程度かそれ以下にすることができることを示唆している。

2-3. タキサン系抗がん剤の薬物動態学的側面からの考察

各種腹腔内腫瘍や腹膜播種に対しては、高い抗がん効果を得、かつ副作用を低く抑制するためには腹腔内化学療法が理にかなっていることは明白であるが、著者らの検討結果から、2種のタキサン系抗がん薬は極めて性質が類似しているにもかかわらず、これらの製剤であるタキソール®やタキソール®に可溶化剤(ミセル化剤)として含有されている界面活性剤の種類によって有効成分としてのパクリタキセルやドセタキセルの体内動態や細胞移行性が大きく異なることが明らかとなった。タキソール®30 mgバイアルには、パクリタキセル30 mgが

2.5 mLのcrELと2.5 mLの無水エタノールに溶解されている。パクリタキセルの含有量が変わっても溶解剤の構成比は同じである。同様に、タキソテール®80 mgバイアルにはドセタキセル80 mgが約2 mLのPS-80に溶解されており、これを添付の13%エタノールに溶解後用いる。いずれの製剤も生理食塩液か5%ブドウ糖液に適宜希釈して用いる。そして、上述のように、パクリタキセルはcrELとの親和性が高く、かつ、他医薬品製剤より多量にcrELが含まれているため、パクリタキセルがミセル粒子から遊離しにくい。従って、タキソール®を腹腔内投与後、パクリタキセルは腹腔内に高濃度かつ長時間滞留するが、遊離型の抗がん薬が少ないため、がん組織(細胞)移行性が極めて低い。一方、腹腔内組織や全身血流への移行性も低いため、副作用は少ないと考えられる。これに対して、ドセタキセルはPS-80から比較的遊離しやすいうえに、PS-80は血漿中などに豊富なエステラーゼによって容易に分解される[24-26]ため、遊離のドセタキセルは腹腔内のがん組織や臓器、そして末梢血中に分布しやすい。従って、腹膜播種に対してタキソテール®を腹腔内投与した場合、ドセタキセルはがん組織に対しては腹腔内から直接移行するとともに、全身循環へ移行したドセタキセルが血流を介してがん組織に達する。即ち、サンドイッチ効果あるいはdual effect[27]により高い抗がん効果を示すことが考えられる。結論として、腹膜播種などの腹腔内腫瘍に対して、ドセタキセルは腹腔内投与によりパクリタキセルよりも高い抗がん効果を示すことが予想される一方、投与局所や全身性の副作用には注意を要する。

3. その他の主要な抗がん薬

表5に主要な抗がん薬の腹腔内投与後の体内動態を検討した報告を取りまとめた。特に、腹腔内投与後の腹腔内からのクリアランスと腹腔内と血漿中のAUCの比、即ち、それぞれの抗がん薬の腹腔から全身血流への移行性を比較して示す。クリアランスが小さく、AUC比が大きいほど全身血流への移行性が低いと見積もられる。パクリタキセルについて、投与条件が若干異なるものの、含有するcrELの濃度が高いほど、全身血流への移行性が低い傾向である。ドセタキセルについては、de BreeらのAUC比[9]と著者らの値[12]は、比較的近似しており、市販の製剤を用いる限り、これらを腹腔内に投与した場合、パクリタキセルよりドセタキセルの方ががん組織だけでなく全身血流移行性が高い。主要抗がん薬の中で腹腔から全身血流への移行性が低いものは5-フルオロウラシルやゲムシタビンのような核酸誘導体であり、パクリタキセルと同等のAUC比である。5-フルオロウラシルの腹腔内からのクリアランス値も消失が遅いことを示している。一方、マイトマイシンCやドキシソルビシンなどの抗がん性抗生物質はドセタキセルと同様、比較的腹腔から全身血流移行性が高い。さらに、シスプラチンやオキサリプラチンのようなプラチナ誘導体は腹腔内から全身血流移行性は極めて高いことが分かる。この他、Sugarbakerら[33,34]は、本書とは異なる情報を集約して総説としてまとめているので参照にするとよい。表6に彼らの総説から抗がん薬を腹腔内投与した時の腹腔内と血漿中のAUC比を抜粋して示す。本書のリストと重複する抗がん薬のAUC比は概ね一致している。

4. 腹腔内の薬物動態学

一般に生体内に投与された薬物は、血中に入ってそれぞれの薬物の特性に応じて血中のタンパク質(アルブミン、 α 1酸性糖タンパク質など)と結合して生体内を循環し、タンパク質非結合型の薬物が標的臓器に達して薬効を表す。またその他の臓器にも分布し、肝臓では代謝を受け、腎臓から排泄される運命をたどる。ここで、腹膜播種のような腹腔内腫瘍に対して全身化学療法により抗がん薬を投与した場合、腹腔は腹膜(漿膜)がバリアーの役割をして薬物の腹腔内移行を阻止しているため[1]、標的に到達する抗がん薬の濃度は極めて低く、抗がん

効果も弱いと考えられる。そこで腹膜播種の化学療法戦略として抗がん薬の腹腔内投与が行われる。腹腔内に投与された薬物の血中への移行は、従来は、2-コンパートメントモデルで理解しようとしてきたが、DedrickとFlessner[35]は、腹腔スペースから全身血流への透過過程にある漿膜と漿膜下組織を加えた3-コンパートメントモデルを提唱しているので興味のある読者は参照されたい。腹腔内化学療法の際、通常、抗がん薬は1~2 L程度の生理食塩液か5%ブドウ糖液に溶解して腹腔内に投与されるため、血中への投与と異なり薬物が結合するタンパク質がほとんどないため、投与された薬物の多くは非結合型として存在し、腹腔内に露出しているがん細胞やがん組織に容易に移行する。また、これらの薬物は漿膜を経て腹腔内臓器や全身血流に移行・分布する(図8)。腹腔内から全身循環へは、分子量が大きく、水溶性の薬物ほど移行性が小さいと言われている[33]が、これは単純に脂質分配仮説に基づいた論調であり、必ずしも正しいとは言えない。近年は薬物輸送担体(トランスポーター)研究が盛んに行われている。トランスポーターは、いろいろな組織においてバリアー機能を果たしたり、逆に積極的に取り込みポンプとして働いていることが分かってきている。例えば、最初抗がん薬多剤耐性がん細胞の細胞膜で見つかったP-糖タンパク[36]は、細胞内に入った異物(中性から塩基性で脂溶性の高い物質)を細胞外へエネルギー依存的に排出するトランスポーターである。生体内では消化管や腎尿細管、細胆管等に発現しており、物質を管腔側へ排出するように働いている。さらに、脳などの中枢毛細血管の内皮細胞に内向きに発現しており、脳内の老廃物の血管内への排出や脳内への物質の移行を阻止して血管管腔側にもどす、いわゆる血液・脳関門の役割を果たしている[37]。このトランスポーターの基質としてタキサン系抗がん薬や、ビンカルカロイド、ドキシソルビシンをはじめとするアンスラサイクリン系抗がん薬、ミトキサントロン等が知られている。P-糖タンパクと同様、多剤耐性細胞膜に過剰に発現しているMRP(multidrug resistant-related protein)も多くの正常組織において比較的水溶性の高い酸性物質の細胞外排出に働いており[38]、エトポシドのグルクロン酸抱合体やシスプラチンのグルタチオン酸抱合体が基質となる。さらに、フルオロウラシルやゲムシタビンなどの核酸誘導体は、核酸輸送担体ENTやCNTの基質となり、細胞内に積極的に取り込まれる[39]。しかし、腹膜のトランスポーターを詳細に検討した報告は見当たらない。個々の薬物の消化管吸収や腎臓での排泄過程がトランスポーターによって論じられるように、血中から腹腔内臓器、あるいは腹腔から漿膜を経た血中への物質輸送にトランスポーターが働いていることは十分考えられる。

一方、近年、温熱腹腔内化学療法(HIPEC)が盛んに行われている。42°C程度に温めた溶液に抗がん薬を溶解して腹腔内を還流するものであるが、これにより抗がん薬のがん細胞に対する選択的毒性が向上する[40,41]。さらに、組織浸透性が良くなるため固型がんへの抗がん効果も改善される[42]。しかし、腹腔内膿瘍のような局所的副作用や白血球減少症などが増加したとのメタ解析もある[43]。HIPEC時の抗がん薬の全身への移行性についての詳細な検討が必要である。また、腹腔内投与の際、抗がん薬の溶解液の浸透圧を変化させてがん組織への抗がん薬の浸透性を高めようとの試みもなされている[44]が、現在のところ、見るべき効果は得られていないようである。

腹腔は、漿膜及び漿膜下組織によって隔離された空間といえるため、腹腔内腫瘍の治療戦略は全身化学療法とは異なるとよい。腹腔内に投与された抗がん薬は、ほぼ直接がん組織や細胞を攻撃できる合理的な治療法と言える。腹腔から漿膜を経て全身血流への薬物の透過動態やその機構がより詳細に明らかになれば、腹腔内腫瘍の化学療法はまだ検討と改善の余地が大きい領域であると考えられる。

腹腔内化学療法の薬物動態 -7
 分担研究者: 金沢大学附属病院薬剤部, 宮本謙一

図1. タキサン系抗がん薬の構造と性質

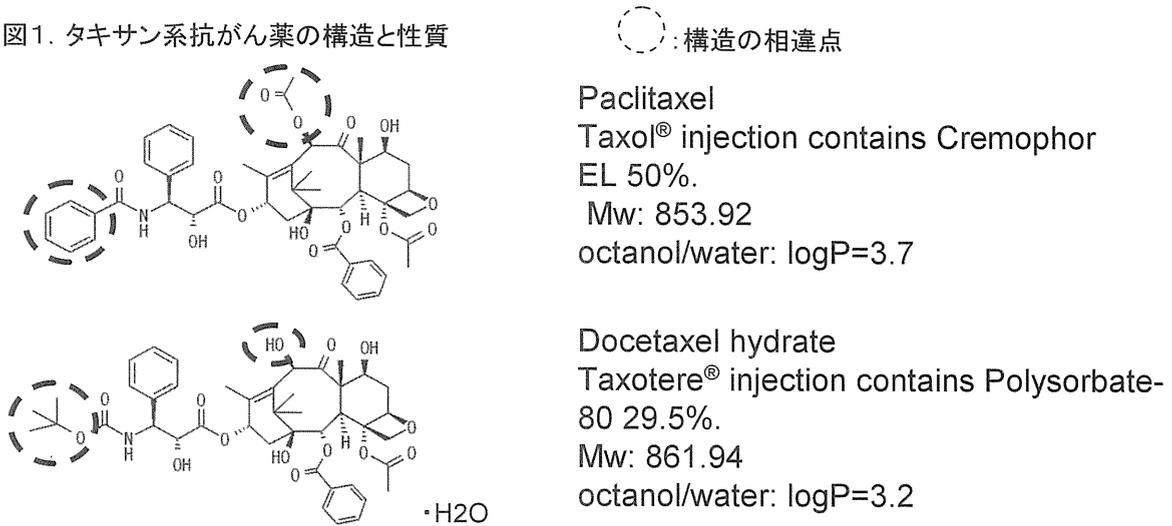
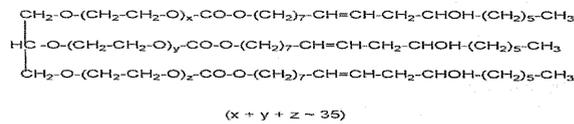


図2. ミセル化剤の構造

Cremophor EL® (crEL)



Polysorbate-80® (PS-80)

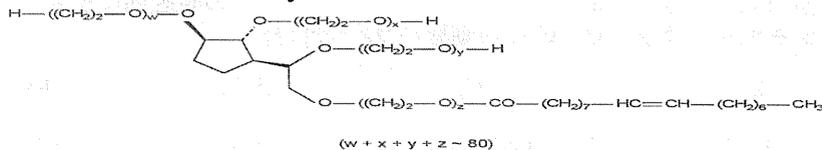
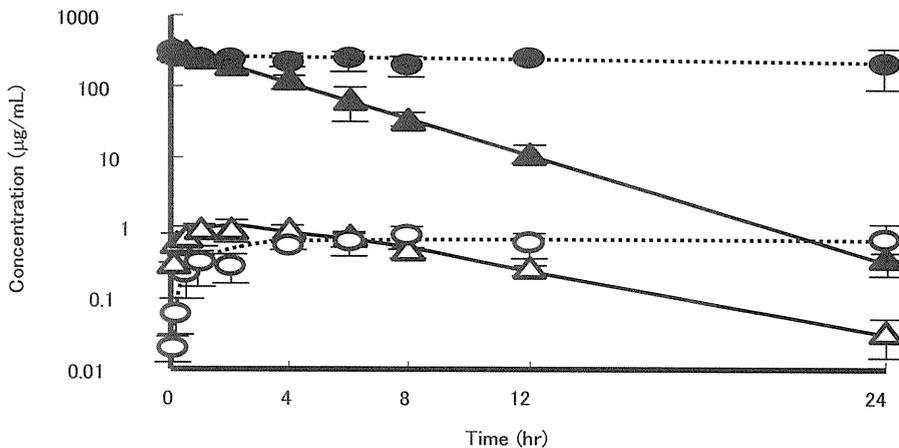


図3. AH130担がんラットにタキソール®あるいはタキソテール®をそれぞれ40 mg/kg腹腔内投与した後のパクリタキセル(○:末梢血、△:腹腔内)あるいはドセタキセル(●:末梢血、▲:腹腔内)の体内動態[13] Each point with bar represents the mean ± SD of three rats.



腹腔内化学療法の薬物動態 -8
 分担研究者: 金沢大学附属病院薬剤部, 宮本謙一

表 1. タキソール®あるいはタキソテール®を腹膜播種患者の腹腔内に投与した後の腹腔内と血漿中のパクリタキセルとドセタキセルの体内動態パラメータ[12]

腹腔内パラメータ					
	Dose (mg)	t1/2 (hr)	Vd (L)	CL (L/hr)	AUC (mg*hr/L)
Paclitaxel	120	7.65 ± 0.38	1.08 ± 0.16	0.100 ± 0.021	1298 ± 238
	180	7.57 ± 0.67	0.90 ± 0.11	0.082 ± 0.00	2214 ± 128
Docetaxel	60	9.57 ± 1.96	2.31 ± 0.21	0.190 ± 0.058	370 ± 87
	80	7.86 ± 1.13	3.92 ± 0.70	0.346 ± 0.036	238 ± 24
血漿中パラメータ					
Paclitaxel	120	25.2 ± 13.5	2431 ± 441	664 ± 369	2.57 ± 1.43
	180	16.3 ± 13.4	2205 ± 780	422 ± 270	1.30 ± 0.86
Docetaxel	60	38.1 ± 21.5	500 ± 14	16.9 ± 7.8	6.65 ± 3.75
	80	11.3 ± 2.6	648 ± 102	52.5 ± 22.5	2.27 ± 0.65

t1/2: 半減期、Vd: 分布容積、CL: クリアランス、AUC: 濃度曲線下面積
 AUCは、腹腔内持続注入開始から終了までの間(25時間)で計算した。

Each value represents the mean ± SE of three patients.

表 2. タキソール®あるいはタキソテール®をAH130腹水がん担がんラットの腹腔内に投与した後の腹腔内と血漿中のパクリタキセルとドセタキセルの体内動態パラメータ[13]

	ka (hr ⁻¹)	AUCp (mg*hr/L)	AUCa (mg*hr/L)	Ratio of AUCa/AUCp
Paclitaxel	0.0424 ± 0.0011*	17.6 ± 5.8*	7,480 ± 255*	425
Docetaxel	0.325 ± 0.043	8.50 ± 3.27	1,300 ± 191	153

AUCp: 血漿中濃度曲線下面積、AUCa: 腹水中濃度曲線下面積

ka: 腹腔からの1次消失速度定数

AUCは、腹腔内投与から24時間で計算した。

Each value represents the mean ± SD of three rats.

*Significantly different from docetaxel at $p < 0.01$.

腹腔内化学療法の薬物動態 -9
 分担研究者: 金沢大学附属病院薬剤部, 宮本謙一

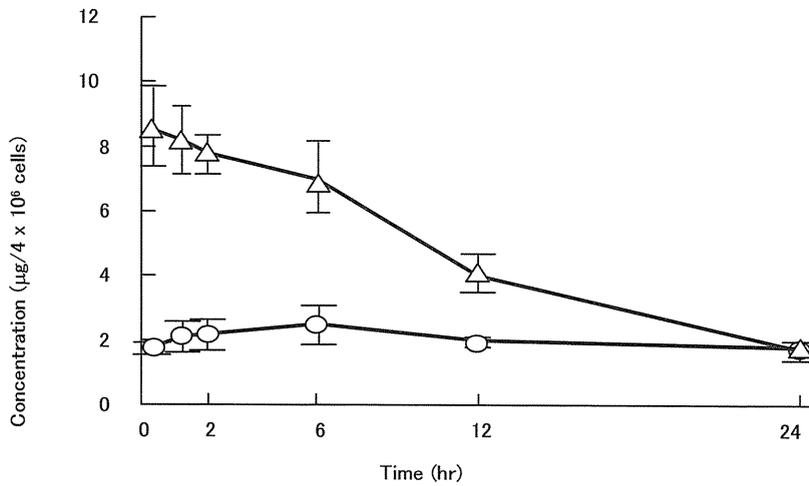


図4. AH130担がんラットの腹腔内ヘタキソール®あるいはタキソテール®を40 mg/kg投与後の腹腔内遊離がん細胞内のパクリタキセル(○)あるいはドセタキセル(△)濃度推移[13] Each point with bar represents the mean \pm SD of three rats.

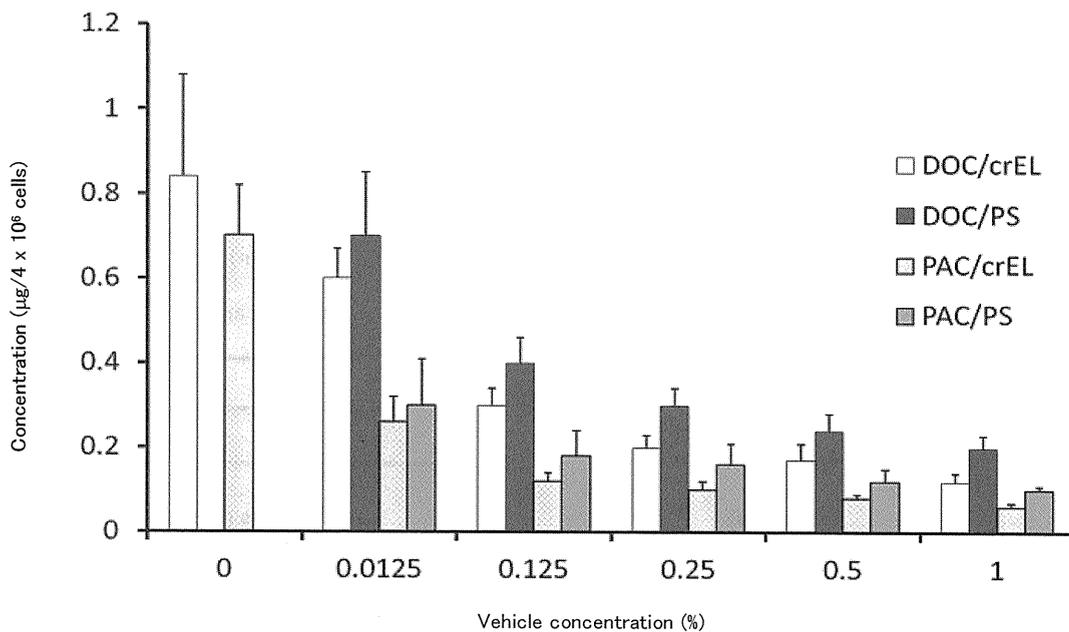


図5. AH130細胞内へのパクリタキセルとドセタキセルの取り込みに及ぼす界面活性剤の影響。細胞を各種濃度のcrELあるいはPS-80の存在下3 μ g/mLのパクリタキセル(PAC)あるいはドセタキセル(DOC)と37°Cで30分間培養した後、細胞内の抗がん薬濃度を測定した。Each column with bar represents the mean \pm SD of at least three experiments performed in triplicate. *, ** Significantly different from docetaxel at $P < 0.05$ and 0.01 , respectively.

腹腔内化学療法の薬物動態 -10
 分担研究者: 金沢大学附属病院薬剤部, 宮本謙一

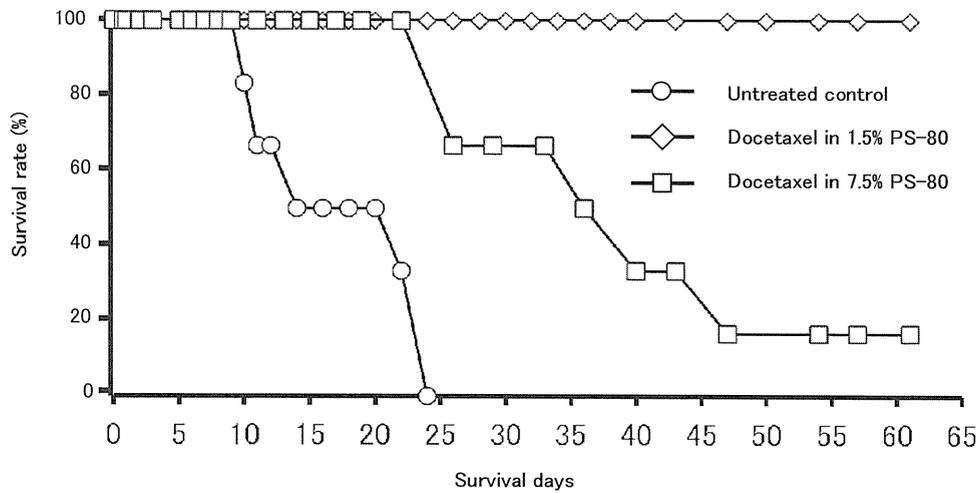


図6. AH130担がんラットにドセタキセルを投与した時の抗がん効果に対するPS-80濃度の影響
 ドセタキセル(1 mg/kg)は1.5%あるいは7.5% PS-80 20 mLにて溶解して、AH130細胞(2×10^6 個)移植後3日目のラット腹腔内に投与した。N = 6

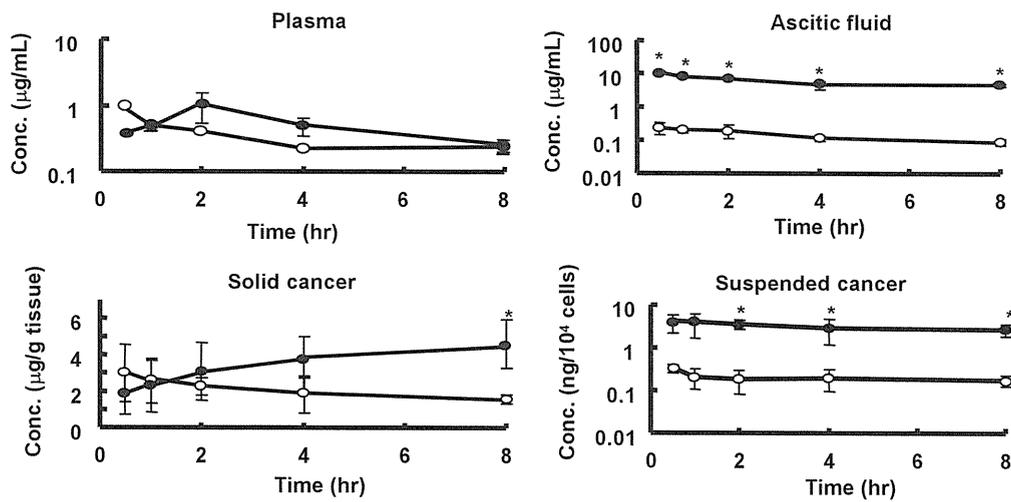


図7. MKN-45Pヒト胃癌担がんヌードマウスにタキソテール®(8 mg/kg)を静脈内(○)あるいは腹腔内(●)投与後のドセタキセルの体内動態 [16].

Each point with bar represents the mean \pm SD of three mice.

*Significantly different from i.v. injection at $P < 0.05$.

腹腔内化学療法の薬物動態 -11
 分担研究者: 金沢大学附属病院薬剤部, 宮本謙一

表3. パクリタキセル(PAC)とドセタキセル(DOC)をラット腹腔内投与した時の体内動態に及ぼす界面活性剤(crEL および PS-80)の影響 [14]

	ka (hr ⁻¹)	AUCp (mg*hr/L)	AUCa (mg*hr/L)	Ratio of AUCp/AUCa
PAC in 4.2% crEL	0.019 ± 0.0018*	18.4 ± 3.3*	8,870 ± 790*	0.00207 ± 0.00029*
DOC in 1.5% PS-80	0.394 ± 0.021	6.93 ± 1.32	1,170 ± 120	0.00592 ± 0.00153
DOC in 7.5% PS-80	0.130 ± 0.005	11.4 ± 1.1	3,130 ± 320	0.00364 ± 0.00026
DOC in 4.2% crEL	0.165 ± 0.004	8.59 ± 1.23	3,520 ± 110	0.00244 ± 0.00026

AUCは、各抗がん薬40 mg/kgをラットの腹腔内に投与後24時間の値である。

Each value represents the mean ±SD of three rats.

* Significantly different from DOC in 1.5% PS-80 at $p < 0.01$.

表 4. MKN-45P腹膜播種担がんマウスにタキソテール®8 mg/kgを腹腔内あるいは静脈内に投与した後の腹腔内と血漿中ドセタキセルのAUC[16]

	AUCp (mg*hr/mL)	AUCa (mg*hr/mL)	Ratio of AUCa/AUCp
静脈内投与	4.85 ± 0.59	1.13 ± 0.13	0.233
腹腔内投与	3.37 ± 0.89	47.3 ± 5.2	14.0

AUCは、腹腔内投与から8時間で計算した。

Each value represents the mean ±SD of three mice.

文献

- 1) Sugarbaker PH, Peritoneal-plasma barrier. *In: Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management.* ed. P.H. Sugarbaker, Kluwer Academic Publisher, Boston (1996) pp. 53-63, 1996.
- 2) 伏田幸夫、古居奈歩、木南伸一、二宮 致、藤村 隆、西村元一、太田哲生、横川弘一、宮本謙一、三輪晃一: 胃癌腹膜播種症例に対するDocetaxel (Taxotere)腹腔内投与時の薬物動態と安全性の検討. 癌と化学療法 29: 1759-1763 (2002)
- 3) 伏田幸夫、古居奈歩、木南伸一、二宮 致、藤村 隆、西村元一、太田哲生、横川弘一、宮本謙一、三輪晃一: 胃癌腹膜播種症例に対するPaclitaxel (Taxol)腹腔内投与時の薬物動態と安全性の検討. 癌と化学療法29: 2164-2167 (2002)
- 4) Yonemura Y, Bandou E, Kinoshita K, Kawamura T, Takahashi S, Endou Y, Sasaki T: Effective therapy for peritoneal dissemination in gastric cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 12: 635-648 (2003)
- 5) Markman M, Rowinsky E, Hakes T, Reichman B, Jones W, Lewis Jr JL, et al. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 10:1485-91 (1992)
- 6) Francis P, Rowinsky E, Schneider J, Hakes T, Hoskns W, Markman M: Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group pilot study. *J. Clin. Oncol.* 13:2961-7 (1995)
- 7) Hofstra LS, Bos AME, de Vries EGE, van der Zee AG, Willemsen AT, Rosing H, et al.: Kinetic modelling and efficacy of intraperitoneal paclitaxel combined with intravenous cyclophosphamide and carboplatin as first-line treatment in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 85: 517-23 (2002)
- 8) Mohamed F, Marchetti P, Stuart OA, Yoo D, Sugarbaker PH. A comparison of hetastarch and peritoneal dialysis solution for intraperitoneal chemotherapy delivery. *Eur. J. Surg. Oncol.* 29:261-5 (2003)
- 9) de Bree E, Rosing H, Beijnen JH, Romanos J, Michalakis J, Georgoulas V, et al. Pharmacokinetic study of docetaxel in intraoperative hyperthermic i.p. chemotherapy for ovarian cancer. *Anti-Cancer Drugs* 14:103-10 (2003)
- 10) Morgan Jr RJ, Doroshov JH, Synold T, Lim D, Shibata S, Margolin K, et al. Phase I trial of intraperitoneal docetaxel in the treatment of advanced malignancies primarily confined to the peritoneal cavity. *Clin. Cancer Res.* 9:5896-901 (2003)
- 11) de Bree E, Rosing H, Michalakis J, Romanos J, Relakis K, Theodoropoulos PA, Beijnen JH, Georgoulas V, Tsiftsis DD: Intraperitoneal chemotherapy with taxanes for ovarian cancer with peritoneal dissemination. *Eur. J. Surg. Oncol.* 32: 666-670 (2006)
- 12) 古居奈歩、山崎 賢、横川弘一、伏田幸夫、三輪晃一、宮本謙一: 腹膜播種患者に対するタキサン系抗癌剤の腹腔内投与時における腹水および血漿中濃度推移. 医療薬学 29: 263-269 (2003)
- 13) Kamijo Y, Ito C, Nomura M, Sai Y, Miyamoto K: Surfactants influence the distribution of taxanes in peritoneal dissemination tumor-bearing rats. *Cancer Lett.* 287: 182-186 (2010)

- 14) Yokogawa K, Jin M, Furui N, Yamazaki M, Yoshihara H, Nomura M, Furukawa H, Ishizaki J, Fushida S, Miwa K, Miyamoto K: Disposition kinetics of taxanes after intraperitoneal administration in rats and influence of surfactant vehicles. *J. Pharm. Pharmacol.* 56: 629-634 (2004)
- 15) Yonemura Y, Endou Y, Bando E, Kuno K, Kawamura T, Kimura M, Shimada T, Miyamoto K, Sasaki T, Sugarbaker PH: Effect of intraperitoneal administration of docetaxel on peritoneal dissemination of gastric cancer. *Cancer Lett.* 210: 189-196 (2004)
- 16) Shimada T, Nomura M, Yokogawa K, Endo Y, Sasaki T, Miyamoto K, Yonemura Y: Pharmacokinetic advantage of intraperitoneal injection of docetaxel in the treatment for peritoneal dissemination of cancer in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 57: 177-181 (2005)
- 17) Vergniol JC, Bruno R, Montay G, Frydman A: Determination of taxotere in human plasma by a semi-automated high-performance liquid chromatographic method. *J. Chromatogr.* 582: 273-278 (1992)
- 18) Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T: Statistical moments in pharmacokinetics. *J. Pharm. Pharmacokinet. Biopharm.* 6: 547-558 (1978)
- 19) Yoshida T: Contribution of the ascites hepatoma to the concept of malignancy of cancer. *Ann. NY Acad. Sci.* 63: 852-881 (1956)
- 20) Hofstra LS, Bos AME, de Vries EGE, van der Zee AGJ, Willemsen ATM, Rosing H, Beijnen JH, Mulder NH, Aalders JG, Willemse PHB: Kinetic modeling and efficacy of intraperitoneal paclitaxel combined with intravenous cyclophosphamide and carboplatin as first-line treatment in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 85: 517-523 (2003)
- 21) Mohamed F, Stuart OA, Sugarbaker PH: Pharmacokinetics and tissue distribution of intraperitoneal docetaxel with different carrier solutions. *J. Surg. Res.* 113: 114-120 (2003)
- 22) Morgan RJ, Doroshow JH, Synold T, Lim D, Shibata S, Margolin K, Schwarz R, Leong L, Somlo G, Twardowski P, Yen Y, Chow W, Lin P, Paz B, Chu D, Frankel P, Stalter S: Intraperitoneal chemotherapy with taxanes for ovarian cancer with peritoneal dissemination. *Clin. Cancer Res.* 9: 5896-5901 (2003)
- 23) Dorr RT: Pharmacology and toxicology of Cremophor EL diluents. *Ann. Pharmacother.* 28: S11-S14 (1994)
- 24) Webster LK, Linsenmeyer ME, Rischin D, Urch ME, Woodcock DM, Millward MJ: Plasma concentrations of polysorbate 80 measured in patients following administration of docetaxel or etoposide. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 39: 557-560 (1997)
- 25) van Tellingen O, Beijnen JH, Verweij J, Scherrenburg EJ, Nooijen WJ, Sparreboom A: Rapid esterase-sensitive breakdown of polysorbate 80 and its impact on the plasma pharmacokinetics of docetaxel and metabolites in mice. *Clin. Cancer Res.* 5: 2918-2924 (1999)
- 26) van Zuylen L, Verweij J, Sparreboom A: Role of formulation vehicles in taxane pharmacology. *Invest. New Drug* 19: 125-141 (2001)

- 27) Fushida S, Kinoshita J, Yagi Y, Funaki H, Kinami S, Ninomiya I, Fujimura T, Nishimura G, Kayahara M, Ohta T: Dual anti-cancer effects of weekly intraperitoneal docetaxel in treatment of advanced gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis: A feasibility and pharmacokinetic study. *Oncol. Rep.* 19: 1305-1310 (2008)
- 28) Kuzuya T, Yamauchi M, Ito A, Hasegawa M, Hasegawa T, Nabeshima T: Pharmacokinetic characteristics of 5-fluorouracil and mitomycin C in intraperitoneal chemotherapy. *J. Pharm. Pharmacol.* 46: 685-689 (1994)
- 29) Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, De SM, Deraco M, Cavaliere F, Palatini P, Guasti F, Scalera R, Lise M: Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and doxorubicin in patients who undergo cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis: phase I study. *Cancer* 94:492-9 (2002)
- Elias DM, Sideris L: Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 12:755-69 (2003)
- Ferron G, Dattiez S, Gladieff L, Delord JP, Pierre S, Lafont T, Lochon I, Chatelut E: Pharmacokinetics of heated intraperitoneal oxaliplatin. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 62: 679-683 (2008)
- Sabbatini P, Aghajanian C, Leitao M, Venkatraman E, Anderson S, Dupont J, Dizon D, O'Flaherty C, Bloss J, Chi D, Spriggs D: Intraperitoneal cisplatin with intraperitoneal gemcitabine in patients with epithelial ovarian cancer: Results of a phase I/II trial. *Clin. Cancer Res.* 10: 2962-2967 (2004)
- Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, Stuart OA, Yoo D: Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist* 10: 112-122 (2005)
- Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH: Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. *Curr. Drug Discovery Technol.* 6: 72-81 (2009)
- Dedrick RL, Flessner MF: Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: Tissue penetration and surface exposure. *J. Natl. Cancer Inst.* 89: 480-487 (1997)
- Riordan R, Ling V: Genetic and biochemical characterization of multidrug resistance. *Pharmacol. Ther.* 28: 51-57 (1985).

腹膜播種に対する腹膜切除 -1
分担研究者: NPO法人 腹膜播種治療支援機構, 米村豊、
岸和田徳洲会病院、腹膜播種センター: 石橋治昭

腹膜切除の適応

腹膜切除の適応は胃癌・大腸癌・腹膜偽粘液腫・卵巣癌・原発性腹膜癌・膵癌・腹膜中皮腫などの腹膜転移である。血行性転移や大動脈周囲リンパ節に高度の転移がある場合は適応はない。年齢も重要な因子で、大腸癌では65歳以下の患者は有意に予後が良好である。また、癌の生物学的悪性度も重要である。比較的low悪性度な腹膜偽粘液腫は腹膜切除の最も良い適応疾患である。腹膜偽粘液腫では血行性転移やリンパ節転移はほとんどなく、腹膜播種だけに治療の焦点を当てることができるからである。リンパ節転移は偽粘液腫で5%前後に認められるが、ほとんどの例が領域リンパ節にとどまっている。しかも、リンパ節転移の有無と腹膜切除後の生存率に差はない。

抗がん剤の感受性も重要で、抗がん剤感受性の高い卵巣癌・原発性腹膜癌では抗がん剤投与前や後に腹膜切を行うことが予後改善に結びつくと考えられている。胃癌や大腸癌では、Induction Chemotherapy (導入化学療法)で効果のある例では、腹膜切除により減量を行い、遺残した転移巣を化学療法で治療することで、長期生存が期待できる。

ただし、術前にInduction Chemotherapyを行なった後抗がん剤は術前3週間休止する。また、分子標的薬であるアバスタブは術前6週間以上休止する(1-3)。胃癌では全身投与と腹腔内投与を組み合わせたbidirectional chemotherapyが、大腸癌ではFOLFOX/FOLFIRIなどをperitonectomy前に行なうことが推奨される。

膵癌・胆管癌・肝臓癌など悪性度が高い癌では適応を十分検討して行うことが肝要である。しかし、膵癌でも嚢胞性膵癌の播種は腹膜切除の適応がある。

また、peritonectomy直後は腹腔内に遺残した目に見えない癌巣や癌細胞を洗い流し(Extensive intraoperative peritoneal lavage)、さらに、術中温熱化学療法や術後早期腹腔内化学療法を行なう事が大切である。

文献

Mariani P. The safety of perioperative bevacizumab use. J Chir (Paris). 2010;147 Suppl a:S12-7)

2) Dippetrill T., et al. Neoadjuvant bevacitumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and radiation for rectal cancer. Int J Radiat Biol Phys. 2010;13.

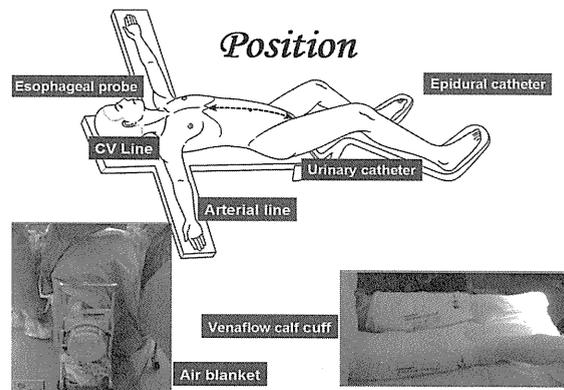
3) Pessaux P et al/ Targeted molecular therapies (cetuximab and bevacitumab) do not induce additional hepatotoxicity: preliminary results of a case-control study. Eur J Surg Oncol. 2010; 36;575-582

腹膜播種に対する腹膜切除 -2

分担研究者: NPO法人 腹膜播種治療支援機構, 米村豊、
岸和田徳洲会病院、腹膜播種センター: 石橋治昭

開脚仰臥位か仰臥位とする。直腸切断術や経肛門的自動縫合器を使用する予定のときは開脚仰臥位にする。下肢深部静脈血栓予防のための装具(ハドマーなど)を下肢に装着する。胃管を胃内に、膀胱内に尿道カテーテルを挿入する。尿道カテーテル挿入の目的のひとつは、術中の膀胱壁損傷部を調べるためにカテーテルから生理食塩水200mlを注入するためでもある。血圧測定のための動脈ラインを挿入、CVカテーテルも挿入しておいたほうが良い(図1)。

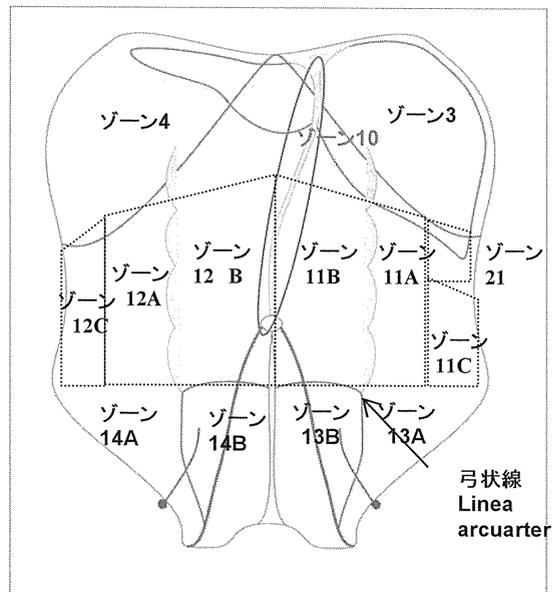
図1: 腹膜切除の体位



腹壁腹膜は図2のように12か所に分類した。ゾーン11B, 12Bは腹直筋後鞘の腹膜である。ゾーン13B, 14Bと11B, 12Bとの境界は弓状線である。ゾーン11B, 12Bは他の部位と比べると転移が起こりにくい。その理由は最終章でも述べられているようにゾーン11B, 12Bでは腹膜下リンパ管網が腹膜組織深部にあること、リンパ管数が少ないことが原因している。一方、ゾーン3, 4, 10, 11A, 12A, 11C, 12C, 13A/B and 14 A/B には高頻度に転移がみられる。

図2: 前腹壁の分類。 Classification of anterior abdominal wall.

- Zone 3: 右横隔膜下腹膜。Right subdiaphragmatic peritoneum
- Zone 4: 左横隔膜下腹膜。Left subdiaphragmatic peritoneum
- Zone 10: 鎌状切帯。Falciform ligament,
- Zone 11, 12, 13, 14: 前腹壁腹膜: 11A/12A: 腹横後鞘筋腹膜、11B/12B: 腹直筋後鞘筋腹膜、11C/12C: 左/右傍結腸溝。
- Zone 11A/12A: peritoneum covering transverse abdominal muscle, Zone, 11B/12B: peritoneum covering rectus muscle, Zone 12C/11C: peritoneum on right and left paracolic gutters
- Zone 13, 14A/B: 左下、右下傍結腸溝・前腹壁骨盤腹膜
- Zone 13/14: Right and left lower anterior abdomen and pelvic peritoneum.



腹膜播種に対する腹膜切除 -3

分担研究者: NPO法人 腹膜播種治療支援機構, 米村豊、
岸和田徳洲会病院、腹膜播種センター: 石橋治昭

1: 皮膚切開。剣状突起から恥骨までの正中切開で切開する。臍・前回の創を切除する(図-3)。皮膚切開が白線まで達したら白線を切開し、腹膜前脂肪組織を露出する。白線を剣状突起から恥骨まで切開し、開腹しないようにする。腹膜偽粘液腫では傍臍転移がしばしば見られる。臍を腫瘍・皮膚とともに合併切除する。腹膜に小切開を加え、腹水を吸引する。腹水細胞診を行なう。皮膚を2-3号絹糸で牽引腹直筋後鞘と腹膜前脂肪組織の間を電気外科手術で剥離する。剥離した上腹部壁側腹膜の正中を切開、腹膜を挙上する。生理食塩水を腹腔内に入れ、専用の吸引チューブ(粘調な粘液も吸引できる先端に目のあらい篩を装着したもの)で洗浄する。生理食塩水を1リットルずつ腹腔内に投与し、攪拌・洗浄・吸引を10回繰り返す。鎌状間膜を剥離、肝円索を門脈移行部で切断する。腹部全体を十分に観察し、腹膜播種係数(PCI)を記録する。次に、腹膜切除に移る。

壁側腹膜を剥離するときは皮膚と白線に3号絹糸を架ける。皮膚を外側に牽引しながら開創器の縁に糸を鉗子で固定する。腹膜を左手で背側に圧迫し、腹膜と腹直筋附着部に緊張をかけながら電気メスで剥離してゆく。腹直筋の外側や弓状線の下では腹膜の腹直筋後鞘との結合が緩くなるので、指による剥離ができる。所々にある小血管は電気メスで止血しながら後腹膜まで剥離する。

下腹部の腹膜を腹横筋後鞘から剥離し、両側尿管・gonadal vesselを同定・テーピングする。男性ではgonadal vesselを温存するが、女性では子宮・卵巣切除が行われるときはこの血管は切除する(図-4)。

右腹直筋後鞘から腹膜を剥離する。白線と腹膜を2-3個の鉗子で牽引し、剥離面に緊張を加えながら、電気メスで剥離する。横隔膜下面腹膜の剥離。ボールチップ型電気メス・ハサミや指を使い分けて剥離する。出血部位はアルゴン レーザーで止血する。

図-3: 皮膚切開

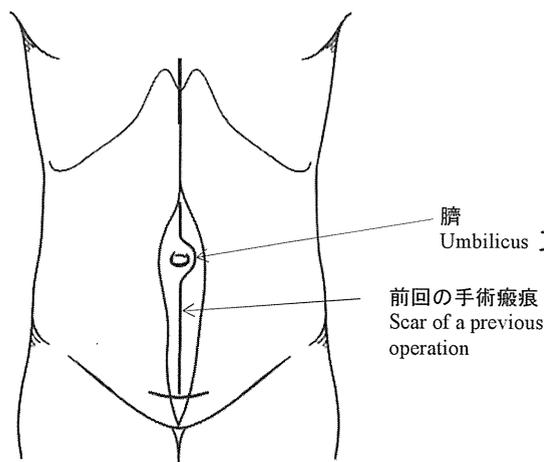
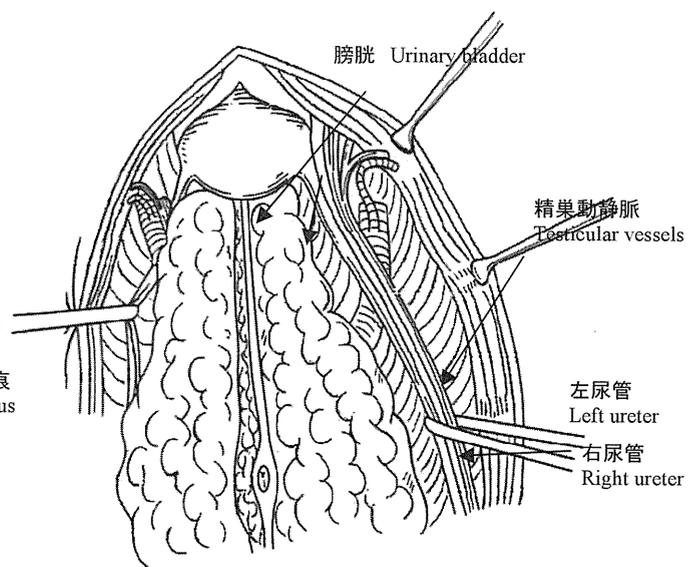


図-4: 下腹部壁側腹膜の剥離。



腹膜播種に対する腹膜切除 -4

分担研究者: NPO法人 腹膜播種治療支援機構, 米村豊、
岸和田徳洲会病院、腹膜播種センター: 石橋治昭

左横隔膜下腹膜切除: 左肋骨弓をセント牽引器で牽引、視野を良くする。横隔膜腹膜と、横隔膜を反対方向に牽引、剥離面に緊張をかけながら、腹膜をハサミやボールチップ型電気メスで剥離する(図-5)。

左右横隔膜下腹膜を剥離し、降伏膜に達したら、左は腎前筋膜を切開し、内側に剥離を進め、副腎を露出し脾臓を脱転する。右側の横隔膜下腹膜を剥離し、右腎前面の降伏膜に達したら、内側に剥離を進め、モリソン窩腹膜を腎筋膜から剥離し、下大静脈側面を露出する。この時、腹膜反転部を破らないようにする。また右無漿膜野と腹膜反転部移行部で横隔膜筋層に浸潤している例では横隔膜全層を腫瘍とともに合併切除する。

胃周辺腹膜には大網・小網・網嚢・胃脾間膜・肝十二指腸間膜などがある。腹腔動脈とその分枝・門脈・冠状静脈などに注意しながら剥離を行なう。胃癌以外の疾患で、胃の筋層に広範に転移があるときは胃切除を行なう。小さな結節が散在するときは、胃の全層切除ではなく、結節と筋層を切除する。腹膜偽粘液腫では網嚢前庭部(赤破線)や網嚢上陥凹(青線)に転移がみられることがある(図-6)。これらの部位は腹腔鏡での観察は困難である。

大網の切除に移るが、大網の切除方法には3種類ある。1)右胃大網動静脈の分枝と胃大彎に沿って切除し、右胃大網動・静脈を切除する方法、2)右胃大網動静脈を温存する方法、3)右胃大網動静脈の第1-3枝のみを残し、末梢の右胃大網動静脈を腫瘍とともに切除する方法がある。

右胃大網動・静脈を切除するときでも、右胃大網動・静脈の第1-3分枝を残せば、胃の血流は良好に保たれる。

胃を温存するときは左胃動静脈を温存できれば、右胃大網動・静脈を切除しても問題はない。どの方法を選ぶかは腫瘍の分布により判断する。左右胃大網動静脈・左右胃動脈ともに温存不可能であれば、胃全摘を行なう。

摘脾を行なうときは脾門部の腹膜を電気メスで切開し、その間隙から脾門部に5%低分子デキストラン(アドレナリン添加)を注入する。左手指で脾動・静脈を剥離・露出し、脾動静脈を切断する。

図-5: 左横隔膜腹膜切除

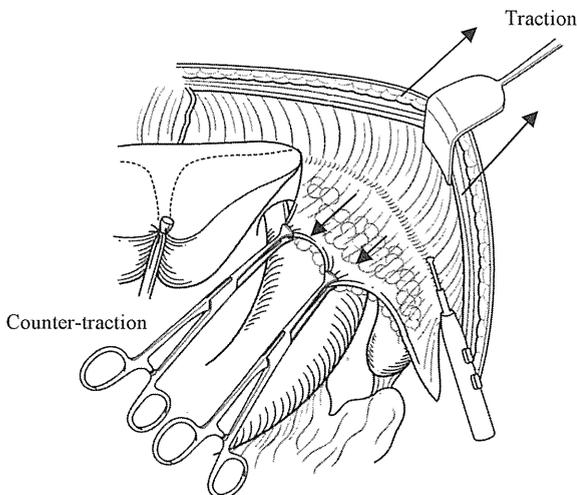
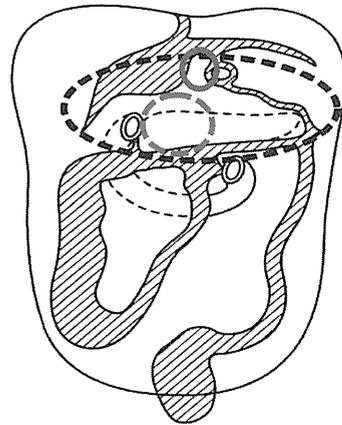


図-6: 胃周辺腹膜切除; 円形破線の網嚢前庭部、実線の網嚢上窩には転移が多発する。



腹膜播種に対する腹膜切除 -5

分担研究者: NPO法人 腹膜播種治療支援機構, 米村豊、
岸和田徳洲会病院、腹膜播種センター: 石橋治昭

胃壁に浸潤がなく、小網・胃脾間膜のみに転移がある場合、胃・左胃動静脈をすべて温存する。この際、左肝三角間膜(茶色)を切離した後、静脈管索(アランチウス管)を残すようにして小網付着部を切離する。

胃上部小網を左胃動静脈を損傷しないように左胃動脈の肝臓側で縦切開する。デキストラン溶液を小彎切開部から腹膜下組織に注入すると、腫瘍と血管が分離できる。また、デキストランは組織内にとどまり、血管がその中に透見できる。血管にテーピングを行う。左胃動静脈の上行枝と下行枝を同定し、テーピングを行う(図-7)。テープを左に牽引し、腫瘍を右側に牽引、剥離面に緊張をかけて、左胃動静脈を温存しながら腫瘍を完全に切除する。小さな血管を損傷した時は鉗子で止血・4-0絹糸で結紮するか、ABCレーザーで止血する。同時に右胃動静脈も温存できるようにテーピングしておくといよい。

小彎腫瘍の切除は血管損傷に注意して行う。胃大網動静脈を切除した場合、左胃静脈を損傷すると胃切除を行わなければならない。左肝静脈・横隔下静脈は壁が薄いので横隔膜下腹膜の剥離の際損傷しないようにする。左胃動脈から左肝動脈への分枝は小網腫瘍に巻き込まれていることがあるので確認しテーピングを行い、右横隔膜脚・下大静脈・左胃動静脈本管を確認する。網嚢後壁は下大静脈・門脈・腎静脈などがあり、注意深く腫瘍の剥離を行うようにしなければならない。

腹膜偽粘液腫では胃小彎・大彎周辺に巨大な転移があり、胃を埋めつくしている例がある。このような例は胃壁内浸潤が強く疑われ、胃を合併切除せざるをえない場合がある。このような例では胃周辺腫瘍とともに胃を大網・小網腫瘍・脾とともに合併切除する。

胃切除の理由は胃の筋層への広範な浸潤があげられ、小腸間膜・漿膜の転移が軽度な例でなければならない。その理由は胃全摘後の再建が安全にできるためである。転移がよくみられる胃壁の部位は、1)幽門後壁の網嚢下陥凹・網嚢前庭部、2)小網腫瘍や網嚢上窩転移の浸潤に伴う小彎中部、および、3)脾門部腫瘍の浸潤に伴う大彎の短胃動脈支配領域である(Figure 1,3)。胃転移は腹膜偽粘液腫では前ページ図Eに示すように、外縦筋までの浸潤が大多数である。偽粘液腫が自壊し胃穿孔を起こすような例では胃壁の全層性の破綻がみられる。胃内腔への穿孔例は379例中3例で、穿孔部位は3例とも胃体部大彎で、以前に数回の手術を受けた再燃例であった。浸潤範囲が数cmであれば、safety marginを5mmとり、漿膜・筋層切除を行うか、ステープラーで全層楔上切除を行う。胃切除を行うか否かは残せる胃の血管の支配・腫瘍の浸潤部位と残す胃の領域により手術中に判断する。

図-7: 左胃動静脈のテーピングによる胃温存と胃脾間膜転移腫瘍の切除。

