

虫垂腫瘍由来の腹膜偽粘液腫に対する腹腔鏡診断と治療-2
分担研究者: 草津総合病院 腹膜播種センター、平野正満

(laparoscopy assisted hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: LHIPEC)を施行した。このような腹腔鏡を応用した温熱化学療法の報告例は少ない[5]。限られた症例ではあるが、LHIPECの効果を腹水の増減と腫瘍マーカーの推移、さらにPCI(peritoneal carcinomatosis index)の変化で検討したので報告する。

対象と方法

対象: 腹部CTなどの画像診断でPMPが疑われた症例である。多くは開腹手術の未実施例であり、組織学的に確定診断は得られていない。既に虫垂切除などが施行された後にCT診断によりPMP再発が疑われた症例も対象とした。

方法:

①腹腔鏡診断の手技: 全身麻酔下に行った。第一トロッカーは2cmの臍縦切開もしくは臍上の縦切開をおき、12mm ブラントチップトロッカーを用いて留置した。10mmHgで気腹し、腹腔鏡観察下に臍の高さで左右側腹部に12mm トロッカーを留置した。必要に応じ、下腹部正中に5mm トロッカーを追加した。腹腔鏡下に横隔膜下から骨盤底まで腹腔内を観察し、ムチン様腹水の有無と腫瘍の腹腔内の拡がり进行评估した。腹膜播種の評価法はPCIで行った。骨盤底に貯留する腹水を採取し術中迅速細胞診に提出した。虫垂の未切除例は虫垂腫瘍の有無を確認するため、全例に虫垂切除を行なった。虫垂間膜の血管処理を超音波凝固切開装置で行い、盲腸右側の後腹膜を剥離切開し盲腸を受動した。虫垂動脈は根部で処理し虫垂間膜内のリンパ節を摘出した。切離ラインが虫垂根部を越え盲腸にかかるように自動縫合器(End GIA stapler)で切離した。切離された虫垂は回収袋に収納し体外に取り出し、虫垂の一部を術中迅速病理検査に提出した。腹腔鏡所見でムチン様腹水が観察されればPMPと診断したが、ムチン様腹水が見られない場合は細胞診や組織診の結果を参考にして判断した。

②腹腔鏡下温熱化学療法: PMP確定例では温熱化学療法を実施した。左右側腹部の12mm トロッカーからそれぞれ送水用チューブを挿入し、先端を左右の横隔膜下に誘導し留置した。下腹部正中に5cmの縦切開を加え開腹し、脱水用チューブを骨盤底に留置した。まず、生理食塩水10Lで腹腔内を洗浄しムチン様腹水を取り除いた。MMC20mgとCDDP100mgを含む3~5Lの生理食塩水を腹腔内に注入、還流液を42~43度に加温し、還流量を3.2L/分とし、60分間還流した。還流が終了後、再度生理食塩水10Lで腹腔内を洗浄し、腹腔内温熱化学療法を終了した。

③治療効果の評価: 術後1~2ヵ月目に血液検査(CEA)と腹部CTを施行し、術前との変化を検討した。また、術前と術後1~6ヶ月目に根治手術を施行した際のPCIとの変化も評価した。

結果

腹部CTで腹水あるいは虫垂の嚢胞性病変がみられPMPが疑われた11例と虫垂切除後に腹水を認めPMPが疑われた3例に対し、腹腔鏡診断を施行した。症例は男性5例、女性9例、平均年齢は51.7歳(36~67歳)であった。術前に腹部症状を有する症例は6例、症状なく健診などで異常を指摘された症例が5例、虫垂切除後の経過観察中に異常を指摘された症例が3例であった。全例にCT上で腹水が認められたが、虫垂切除が施行されていない11例では虫垂に腫大、嚢胞性病変、虫垂壁肥厚、周囲の脂肪織の濃度上昇などの異常所見を認めた。虫垂の平均最大径は 27.1 ± 12.1 cmと腫大を認め、うち3例で石灰化を認めた。腫瘍マーカーはCEA, CA19-9ともに7例で異常高値を認め、平均CEA値は21.6ng/ml(0.8-87.9)、平均CA19-9値は72.3U/ml(0.6-540.4)であった(表1)。

虫垂腫瘍由来の腹膜偽粘液腫に対する腹腔鏡診断と治療-3

分担研究者: 草津総合病院 腹膜播種センター、平野正満

全例で腹腔鏡による腹腔内精査が可能であった。13例で腹腔内にムチン様腹水を認めPMPと診断した。1例は虫垂粘液嚢腫(mucocele)であり、虫垂の穿孔やムチン様腹水は見られなかった。虫垂に病変を認めた11例に腹腔鏡下虫垂切除と術中迅速病理検査を行い、10例で虫垂原発の粘液嚢胞腺癌あるいは粘液腺癌と診断された。PMPの13例には腹腔鏡補助下に温熱化学療法(LHIPEC)を施行した。温熱化学療法や組織診断を含めた手術時間は 176.3 ± 25.1 分、出血量は少量(< 30 ml)で、CCRは2~3であった。術中合併症は見られなかった。腫瘍の腹膜播種を評価するPCIは平均14.1(2-30)であった。術後の平均入院期間は10.1日(4~16)日であり、最近は1週間以内に短縮する傾向にあった。術後合併症として2例に血液検査にて腎機能障害を認めたが、1週間以内に改善し一過性の副作用であった。術後1~2ヶ月後の腹部CTでは13例で腹水貯留の改善もしくは消失、CEA値においても12例で低下もしくは正常化が得られ、平均CEA値は12.4ng/ml(0.6-37.4)であった(表2)。

PMPであった13例中9例に減量手術(Sugarbaker procedure)が施行された。残る4例は全身化学療法の継続を希望、もしくは手術を拒否したため経過観察となった(図2)。減量手術を施行した9例の腹腔鏡下手術から減量手術までの平均期間は94.7日(1~6ヶ月)であった。減量手術時のPCIは12.9(4-27)に低下し、全例でCCR0が得られた。1例で腹腔内再発、ポートサイト再発を認めたが、再手術を行い完全切除が可能であった。術後の平均観察期間は94.7日であるが、再発は見られていない(表3)。以上の結果から、腹腔鏡下手術後の腹水の減少、腫瘍マーカーやPCIの低下は腹腔鏡下に施行した温熱化学療法や虫垂切除が奏効していると判断した。

考察

PMPは腹腔内にムチン様腹水が貯留する特殊な病態の疾患として、1884年にWerth[6]により初めて紹介された。PMPは稀な疾患であり、その頻度は人口100万人に1~2人、あるいは開腹症例においておよそ10000例に2例の割合と報告されている[7-8]。PMPは腹腔内に発生した悪性腫瘍から招来されるが、それらの疾患には虫垂腫瘍が52%、卵巣腫瘍が36%、大腸腫瘍が4%、膵臓腫瘍と子宮内膜腫瘍が各々2%とされている[1]。虫垂腫瘍由来するPMPの頻度はさらに高いとの報告例も見られる[9]。

PMPの診断には種々の画像診断が有用であり、特に腹部USやCTが多くの情報を提供してくれる[10]。しかし、確定診断には限界があり[1,11]、最終的には腹腔内に貯留するムチン様あるいはゼリー状腹水の存在を明らかにすることが必要である[12,13]。腹腔鏡検査の有用性は開腹手術に比べ低侵襲性であること、広範囲の腹腔内の観察ができること、さらに必要に応じ繰り返し実施できることが挙げられる[12-14]。さらに、腹水があれば腹水細胞診を、腹膜や大網に病変があれば組織を切除し病理診断を行なうことが可能である。PMPのように原発病変が特定できない場合や広範囲に病変が広がっている場合は腹腔鏡診断の有用性は高いと思われる。

大腸癌に対する腹腔鏡下手術の普及とともに虫垂腫瘍に対しても腹腔鏡下手術の報告が散見されるようになった[15-17]。しかし、虫垂腫瘍には粘液が内腔に貯溜する粘液嚢腫や粘液嚢胞腺癌なども含まれ、これらの嚢胞性腫瘍に対しては慎重に手術法を選択する必要がある。虫垂壁を損傷すると虫垂に限局していた腫瘍を含む粘液を腹腔内に撒布することになるからである。したがって、虫垂腫瘍などの切除に腹腔鏡下で行うかの結論は得られていない。一方、虫垂外に進展していない場合や虫垂を愛護的に切除でき、回収袋に収納し摘出できる場合は腹腔鏡下手術の適応となりうるとされる[16]。また、虫垂嚢胞腺癌であっても病巣に

虫垂腫瘍由来の腹膜偽粘液腫に対する腹腔鏡診断と治療-4
分担研究者: 草津総合病院 腹膜播種センター、平野正満

触れることなくリンパ節郭清も含めた腸切除が可能であれば腹腔鏡下手術の適応と考えられる。

一般にPMPの診断の得られている場合は開腹手術の適応である。しかし、術前診断の得られていない原因不明の腹水や虫垂に病変がありPMPが疑われる場合は、確定診断を得る上で腹腔鏡は有用な検査法と考えられる。多くは手術既往がなく腹腔内癒着も少ないことから、腹腔内を確実に観察でき腹腔鏡下操作も容易である。自験例の11症例では全例で腹腔内全領域を観察し、腹水細胞診を行い、さらに腹腔鏡下に虫垂切除を施行した。1例は虫垂外進展のない虫垂粘液嚢腫でPMPの診断には至らなかった。10例では術中にPMPと診断し腹腔鏡補助下に温熱化学療法を施行した。Rajら[14]は虫垂原発の腺癌によるPMPに対し腹腔鏡下手術を行いその有用性を主張している。腹腔内を広範に観察でき腹膜切除の必要性を判断するとともに腹腔内化学療法も可能である。さらに腹腔鏡下に繰り返しムチン様腹水を除去することも可能である。Kotaniら[12]は、腹腔鏡下にPMPを診断し繰り返しムチンを除去した4例を紹介している。

最近PMPに対する治療法として、侵襲の少ない腹腔鏡下での温熱化学療法の報告も散見される。特に、播種病巣の少ないlimited PMP(PCI:<10)に対しては良好な成績が得られている[18]。我々の施行したLHIPECも優れた結果が得られているが、はたして根治的な治療に成りうるかは疑問である。現時点では、PCIの少ない比較的軽いPMPであっても、腹膜切除を含む減量手術が必要であり、CCR0を目指す完全減量手術が必要と考えている(表1)。今回紹介した腹腔鏡下手術はPMPの確定診断を主たる目的とし、さらに温熱化学療法を併用することで診断されていないPMPに対する初期治療と位置付けている。現時点では症例数が少なく、観察期間も短いことから、今後の症例の集積と長期にわたる経過観察が必要と思われる。

Conclusion(結論):

虫垂腫瘍によるPMPでは確実な病理診断と病勢の把握が治療法選択の重要なポイントである。しかし、PMPが疑われても、画像診断のみで確定診断を得ることは困難である。ムチン様腹水が貯溜する病態を明らかにし、腹水中や腹膜病変の組織から腫瘍細胞を明らかにするためには腹腔鏡検査が最も良い適応と考えられる。さらに腹腔鏡検査で組織学的にPMPと確定された場合には、腹腔鏡補助下に腹膜播種病巣に対する温熱化学療法を施行することができる。今回、腹腔鏡を用いた診断法が安全な手技であり、これにより多くの腹腔内情報の得られることが明らかとなった。今後、本治療法が確定診断の得られていないPMPに対する初期診断および治療として位置付けられることが期待される。

参考文献:

- 1, 7, DB Gough, JH Donohue, AJ Schutt, et al., Pseudomyxoma peritonei: long-term patient survival with an aggressive regional approach, Ann Surg 219(2), 112-119, 1994
- 2, JW Smith, N Kemeny, C Caldwell, et al., Pseudomyxoma Peritonei of appendiceal origin the memorial Sloan-Kettering cancer center experience, Cancer, 70(2), 396-401, 1992
- 3, PH Sugarbaker, D Chang, Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy, Ann Surg Oncol, 6, 727-731, 1999

虫垂腫瘍由来の腹膜偽粘液腫に対する腹腔鏡診断と治療-5
分担研究者: 草津総合病院 腹膜播種センター、平野正満

- 4, J Esquivel, R Sticca, PH Sugarbaker, et al., Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancy of colonic origin: a consensus statement, *Ann Surg Oncol*, 14, 128-133, 2007
- 5, E Facchiano, D Riso, R Kianmanesh, S Msika, Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Indications, Aims, and Results: A systematic review of the literature, *Ann Surg Oncol*, 2012(in press)
- 6, R Werth, Klinische and Anastomische Untersuchungen Zur Lehre von der Bauchgeschwulsten und der laparotomy, *Arch Gynecol Obstet*, 84, 100-118, 1884
- 7, RM Smeenk, MLF van Velthuysen, VJ Verwaal, et al., Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study, *Eur J Surg*, 34, 196-201, 2008
- 8, WJ Mann, J Jr. Wanger, J Chumas, et al., The management of pseudomyxoma peritonei, *Cancer*, 66, 1636-1640, 1990
- 9, T Kojimahara, K Nakamura, T Shoji, et al., Identifying prognostic factors in Japanese women with Pseudomyxoma peritonei: a retrospective clinico-pathological study of the Tohoku gynecologic cancer unit, *Tohoku J Exp Med*, 223, 91-96, 2011
- 10, HC Yeh, MK Shafir, G Slater, et al., Ultrasonography and computed tomography in pseudomyxoma peritonei, *Radiology* 153(2), 507-510, 1984
- 11, M Valle, A Garonfalo, Laparoscopic staging of mucinous malignancies, *Eur J Surg Oncol*, 32, 625-627, 2000
- 12, Y Kotani, M Shiota, M Umemoto, et al., Laparoscopic mucin removal in patients with pseudomyxoma peritonei, *JSL* 13, 203-206, 2009
- 13, T Nozaki, K Yasuda, A Watanabe, et al., Laparoscopic management of urachal mucinous borderline tumor associated with pseudomyxoma peritonei, *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 21, 152-155, 2011
- 14, J Raj, LM Urban, SG ReMine, et al., Laparoscopic management of pseudomyxoma peritonei secondary to adenocarcinoma of the appendix, *Adv Surg Tech A*, 9, 299-303, 1999
- 15, AK Behranwala, T Agarwall, D El-Sharkawi, et al., Laparoscopic resection of mucinous cystadenoma of appendix a careful decision, *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 16(5), 2006
- 16, G Liberale, P Lemaitre, D Noterman, et al., How should we treat mucinous appendiceal neoplasm? By laparoscopy or laparotomy?: A case report, *Acta Chir Belg* 110, 203-207, 2010
- 17, T Kawaguchi, Y Kokuba, M Nakanishi, et al., Mucinous cystadenocarcinoma of the appendix resected by laparoscopy-assisted colectomy, *J Jpn Soc Endosc Surg* 16, 337-342, 2011
- 18, J Esquivel, A Averbach, Laparoscopic cytoreductive surgery and HIPEC in patients with limited pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin, 2012 (in press)

虫垂腫瘍由来の腹膜偽粘液腫に対する腹腔鏡診断と治療-6
 分担研究者: 草津総合病院 腹膜播種センター、平野正満

図1: 虫垂腫瘍由来の腹膜偽粘液腫に対する腹腔鏡を応用した治療戦略

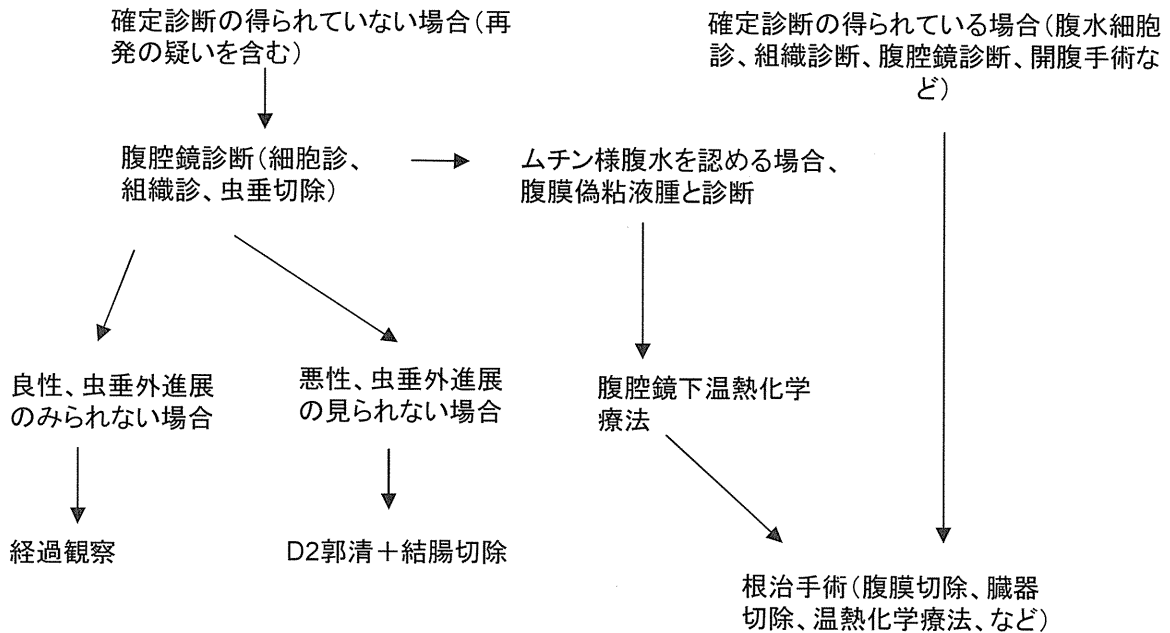
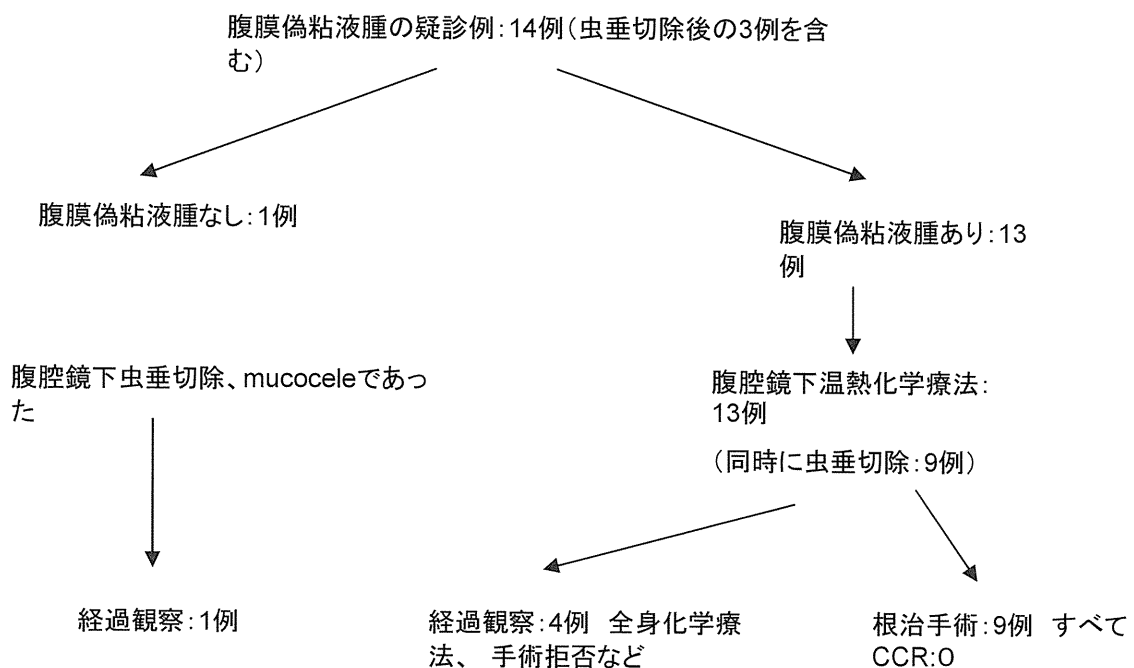


図2: 虫垂由来の腹膜偽粘液腫に対する腹腔鏡を用いた診断、治療の結果 (14例)



虫垂腫瘍由来の腹膜偽粘液腫に対する腹腔鏡診断と治療-7
 分担研究者: 草津総合病院 腹膜播種センター、平野正満

表一: 患者背景

患者	年齢	性別	主訴	腹水の有無	虫垂の最大径	CEA	CA19-9
1	59	女	腹部膨満	大量	18	24.5	143.9
2	54	男	下腹部痛	中等量	64	11.3	79.2
3	49	女	下腹部腫瘍	少量	32	5.1	49.2
4	54	男	症状なし(CEA高値を指摘)	少量	7	54	17.4
5	44	女	腹痛	大量	35	87.9	540.4
6	58	女	症状なし(健診のUSで異常所見)	中等量	14	26.1	148.4
7	67	男	右そけい部の腫瘍	少量	50	4.5	7.9
8	56	女	症状なし(健診のUSで異常所見)	少量	22	3.1	36.6
9	63	女	下腹部膨隆	少量	25	2.1	18.5
10	39	男	精査希望(虫垂腫瘍の術後)	少量	(-)	1.4	(-)
11	42	男	症状なし(他疾患の精査で異常)	中等量	19	46.5	137.6
12	60	女	症状なし(USで異常所見)	中等量	11	33.4	91.9
13	43	女	精査希望(虫垂腫瘍の術後)	少量	(-)	1	0.8
14	36	女	精査希望(虫垂腫瘍の術後)	少量	(-)	0.8	0.6

表二: 腹腔鏡下手術の結果

患者 no.	手術手技	手術時間 (分)	PCI	術後在院日 数 (日)	組織診断	術後合併症	術後CEA (<6.0ng/ml)	腹水の変化 (CT所見で判定)
1	虫垂切除+LHIPEC	124	25	16	MAC	(-)	4.8	↓
2	虫垂切除+LHIPEC	261	14	13	MCAC	(-)	3.5	↓
3	虫垂切除+LHIPEC	153	12	14	MCAC	軽度腎不全	0.9	↓
4	虫垂切除+LHIPEC	160	12	4	MCAC	(-)	16.9	消失
5	虫垂切除+LHIPEC	151	30	15	MCAC	(-)	24.2	↓
6	虫垂切除+LHIPEC	189	25	13	MCAC	(-)	21	↓
7	虫垂切除+LHIPEC	201	11	9	MCAC	軽度腎不全	2.9	↓
8	虫垂切除のみ	148	0	6	mucocoele	(-)	(-)	消失
9	虫垂切除+LHIPEC	201	12	11	MCAC	(-)	1.7	消失
10	虫垂切除+LHIPEC	189	21	8	MCAC	(-)	30.3	↓
12	LHIPEC	168	2	7	MP	(-)	(-)	消失
11	虫垂切除+LHIPEC	172	20	9	MCAC	(-)	37.4	↓
13	LHIPEC	205	8	4	MP	(-)	0.8	消失
14	LHIPEC	146	5	13	MP	(-)	0.6	不変

PCI : peritoneal carcinomatosis index, LHIPEC : laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy
 MAC : mucinous adenocarcinoma, MCAC : mucinous cystadenocarcinoma, PM : peritoneal mucinosis

虫垂腫瘍由来の腹膜偽粘液腫に対する腹膜播種の量と分布・手術根治度の分類-1
分担研究者:岸和田徳洲会病院 腹膜播種センター、米村豊、石橋治昭

腹膜播種の量と分布を客観的に評価することは、治療法の国際的標準化のために必要である。日本では播種の状態を4種類に分類している。肉眼的に播種もなく、洗浄細胞診でも癌細胞を認めないP0/Cy0, 肉眼的に播種はないが、洗浄細胞診断が陽性であるP0/Cy1,肉眼的に原発巣周辺に播種を認める P1/Cy0 or Cy1, 肉眼的に横行結腸の上下に数えられる程度の播種を認めるP2/Cy0 or Cy1, 腹腔内全体に播種が多数見られるP3/ Cy0 or Cy1. である。この分類では播種の大きさ・量は表現できないが、予後因子として有用である(1)Gillyは播種の大きさと分布(限局型、瀰漫型)を組み合わせた新しい分類を提唱している(Table 1)(2)。この分類のStage I, IIの症例はStage III, IV例に比べ有意に生存率が良好であり、Gilly分類は予後とよく相関する。

Sugarbakerは腹膜播種のステージングにPeritoneal Cancer Index (PCI)を用いている(3)。PCIは播種の分布と量を組み合わせたものである。腹腔内を13箇所に分け、各々の部位の播種の大きさ(lesion size;LS)をLS 0からLS3の4段階に分類する。LS0は肉眼的播種なし、LS1はその領域の播種の総最大直径0.5cm以下、LS2 総直径5cmまで、LS3は5cm以上とし、13領域のLSを加えたものがPeritoneal Cancer Index (PCI)である(Figure 1)。PCIは0-39に分布する。さらにSugarbakerは切除の完全性をCC score (completeness of cytoreduction)で表現している。CC-0は肉眼的腹膜播種が完全切除された例。CC-1は肉眼的に完全切除されたが、術後の病理診断で断端に癌細胞が見られた場合や、遺残した播種の総直径が0.5cm以下の例。CC-2は0.5cmから5cmの癌が遺残したもの、CC-3は総直径5cm以上の播種が遺残した例である。

過去7年間に主任研究員が手術を行なった虫垂由来の偽粘液腫は506例で、CC-0:229 (46%),CC-1:55 (11%),CC-2:36(7%),CC-3:186(36%)であった。PCI 28以下では84%(277/330)にCC-0,CC-1が行なわれ、PCI 29以上では21%(57/276)にCC-0,CC-1が行なわれたに過ぎない(P<0.001)。生存曲線もFigure 2に示すようにPCI 28以下では29以上より有意に生存率が良好であった。このように偽粘液腫の予後を推測するためにPCIスコアのカットオフ値は腹膜切除をする際の予後因子として使用できる有用な目安である。

術前にさまざまな画像診断(CT,MRI,PET-CTなど)でPCIを計算し、腹膜切除の適応を決めることは大切である。Multi-slice CT, high-speed spiral CTによる胃癌腹膜播種のCT診断はaccuracy 78%, sensitivity 39%, specificity 94%, positive predictive value 72%, non-predictive value 79%といわれている(3)。大腸癌ではCTは60%で播種を描出したに過ぎず、33%は描出不能で、7%は過大評価であった。播種のCTによる検出は播種の直径と腹膜の部位に影響される(4)。心窩部・右上腹部・骨盤では検出率50%であるが、小腸やその間膜では8-17%の検出率に過ぎない。偽陰性例は播種の直径が5mm以下の例が多く、このような播種ではsensitivityは11%であった。一方、5cm以上の播種では94%のsensitivityであった(4)。

虫垂腫瘍由来の腹膜偽粘液腫に対する腹膜播種の量と分布・手術根治度の分類-2
 分担研究者: 岸和田徳洲会病院 腹膜播種センター、米村豊、石橋治昭

Table 1: Gillyの腹膜播種の臨床分類 Gilly staging system

Stage	Peritoneal carcinomatosis description
Stage 0	No macroscopic disease
Stage 1	PC less than 5 mm in diameter localized in one part of abdomen
Stage 2	PC less than 5 mm Diffuse in the whole abdomen
Stage 3	PC 5 mm to 2 cm in diameter
Stage 4	Large PC more than 2cm

Figure 2: 腹膜播種係数(PCI)。腹腔内を13か所に分類する。各々の部位の播種の程度(病巣サイズ:LS)を0から3に分け、13か所の総計を腹膜播種係数(PCI)とする。LS0:播種なし、LS1:播種の総計0.5cm以下、LS2:播種の総計0.5~5cm、LS3:播種の総計5cm以上。

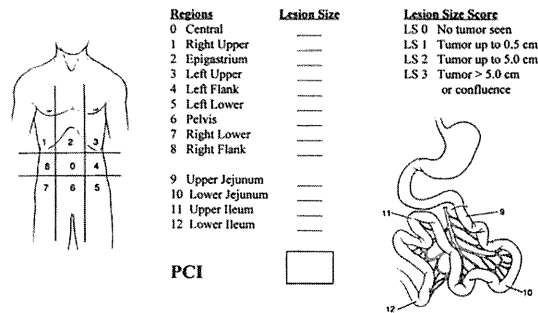
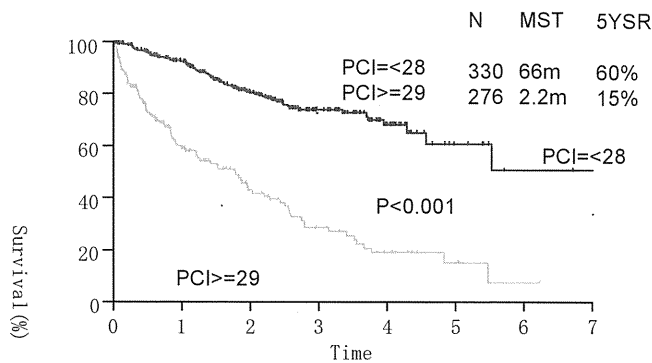


Figure 2: 腹膜播種を有する虫垂癌患者のPCIと腹膜切除からの予後。



文献

- 1) Glehen O, Schreiber V, Cotte E, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. Arch Surg 2004;139:20-26.
- 2) Yonemura Y, Shinbo M, Hagiwara A, et al. Treatment for potentially curable gastric cancer patients with intraperitoneal free cancer cells. Gastroenterol Surg 2008;31:802-812.
- 3) Sugarbaker TS, Chang D, Koslowe P, et al. Patterns of spread of recurrent intraabdominal sarcoma. Peritoneal Carcinomatosis: Principles of management, Ed. by Sugarbaker PH, Kluwer Acad Pub. 1996, Pp65-78
- 4) Yang QM, Bando E, Kawamura T, et al. The diagnostic value of PET-CT for peritoneal dissemination of abdominal malignancies. Jpn J Cancer Chemother 2006;33:1817-21.
- 5) Yang QM, Kawamura T, Itoh H, et al. Is PET-CT suitable for predicting lymph node status for gastric cancer?. Hepatogastroenterol 2008;55:782-785

虫垂腫瘍由来の腹膜偽粘液腫に対する治療戦略-1

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

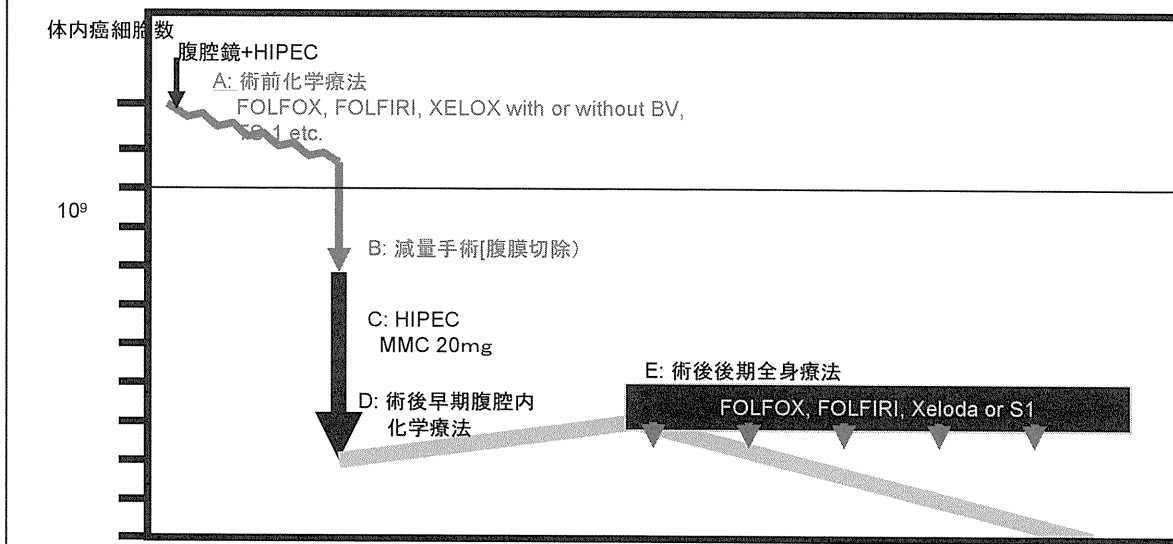
図-1に腹膜偽粘液腫に対する集学的治療法と体内癌細胞数の関係を示す。治療の主体は手術による播種の完全切除であり、完全切除率を上げるために術前化学療法をおこない、遺残した癌巣や微小転移の治療に術中温熱化学療法(hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy: HIPEC)・術後早期腹腔内化学療法(Early postoperative intraperitoneal chemotherapy: EPIC)や術後後期全身化学療法(late postoperative systemic chemotherapy)が補助療法として行なわれている。

虫垂切除や生検でWHO分類の組織型(low grade/higrade)が判明している場合、high gradeに関しては術前全身化学療法を行うことがある。全身全身化学療法の目的は、手術で完全切除率をあげるためである。しかしながら腹膜偽粘液腫は抗がん剤に抵抗性を示すと考えられており、多数例を用いた全身化学療法の臨床研究がないのが現状である。Sugarbaker PHらは34例の虫垂由来の腹膜偽粘液腫に対しFOLFOX, XELOX, ベバシツマブを術前投与し、CT組織学的効果を検討した。CTでの評価は4-7ヵ月後に行なわれ、partial response (PR)は16%、complete response (CR)は0%に過ぎなかった。一方、腸間閉塞・大網ケイキの増大・腹水の増量などのprogressive diseaseは22%、stable disease(不変)は63%であった。組織学的にpartial response (PR)とされた例では臓器浸潤性が消失し、粘液内に浮遊する細胞数が減少、間質組織のヒアリン化や線維化がみられる。表-1に我々が経験した194例の腹膜偽粘液腫に対する術前全身化学療法の組織学的効果を示した。偽粘液腫の病巣は99%以上が腫瘍が産生した粘液で占められており、抗がん剤の腫瘍細胞への効果を画像診断で行うのは問題が多い。そこで、胃癌取り扱い規約の化学療法効果判定基準に従って偽粘液腫に対する効果を検討した。組織学的効果は33例(18%)に認められ、腫瘍細胞が完全に消失した例は11例(6%)であった。Sugarbaker PHらの報告でもFOLFOX/FOLFIRIによる病理学的CRは6%であった(1)。

文献

1 Sugarbaker PH, Bijelic L, Chang D, Yoo D J Surg Oncol. Neoadjuvant FOLFOX chemotherapy in 34 consecutive patients with mucinous peritoneal carcinomatosis of appendiceal origin. 2010 Nov 1;102(6):576-81.

図-1: 腹膜偽粘液腫に対する集学的治療法と体内癌細胞数



虫垂腫瘍由来の腹膜偽粘液腫の術後予後因子-1

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

表-1: 腹膜偽粘液腫に対する術前全身化学療法による組織学的効果

	No effect	Ef 1	EF 2	EF 3	EF 1,2,3
XELOX	3	1	1	1(33%)	3 (50%)
FOLFIRI	10	2	2	1 (5%)	5 (25%)
FOLFOX	29	4	1	2 (6%)	7(19%)
FOLFIRI/FOLFOX+BV	8	2	0	0	2 (20%)
TS-1	111	3	6	7 (6%)	16 (13%)
N=185	153	12	10	11	33 (18%)

図-2に完全切除(CC-0,1, N=229)と腫瘍が遺残した不完全切除例(CC-2,3, N=271)の術後生存曲線を示す。完全切除例は有意に生存率が良好で、5年生存率はそれぞれ77%、13%であった。WHOの組織学的悪性度分類で予後を見たのが図3である。Log grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN)は有意に予後が良好であった(図-3)。また、PCI 28以下の例はPCI 29以上の例に比べ有意に予後が良好であった(図-4)。温熱化学療法の施行の有無と生存率を図-5に示す。温熱療法を行った例が行なわなかった例に比べ有意に生存率が良好であった。

多変量解析(Cox hazard model)で解析すると、完全切除・組織学的低悪性度・PCI 28以下は有意な予後良好因子であることが判明した。中でも完全切除された例は死亡リスクが3.6倍減少し、最も強い予後因子であった(表-2)。

以上の成績から、腹膜偽粘液腫の予後良好群はPCI 28以下、完全切除例、LAMNであると考えられた。一方、PCI 28以上・腫瘍遺残例や高悪性度群に対する新たな治療法の開発が必要である。このような例には術前化学療法で腫瘍を減少させること、術後化学療法と再手術などを行なうことが今後の問題点と考えられた。

図-2: 完全切除(CC-0,N=229)と腫瘍が遺残した不完全切除例(CC-1,2,3, N=271)の術後生存曲線

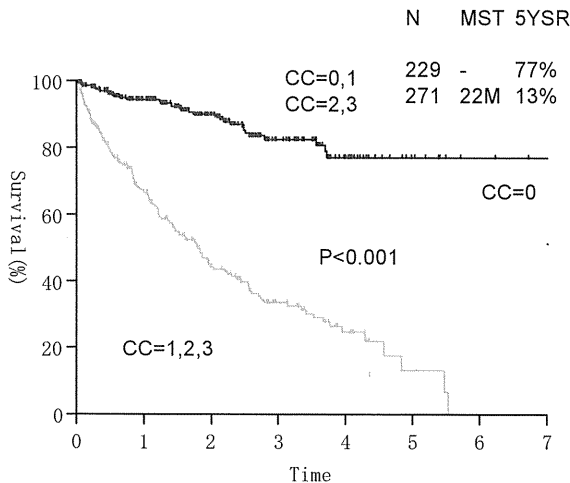
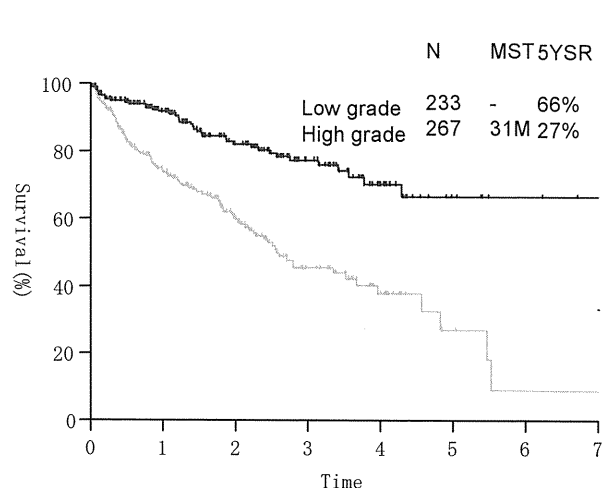


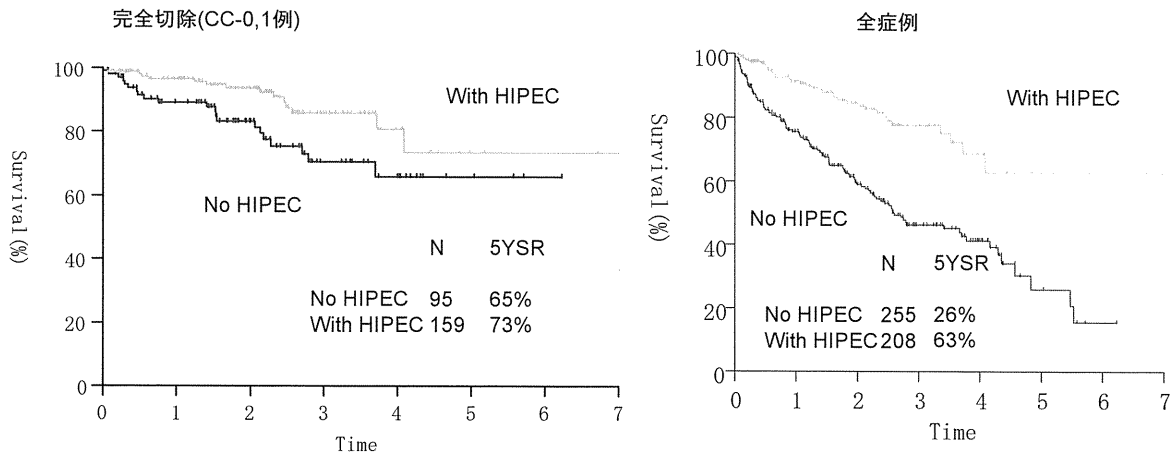
図-4: 組織学的低悪性度群と高悪性度群の術後生存曲線



虫垂腫瘍由来の腹膜偽粘液腫の術後予後因子-2

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

図-5: 温熱化学療法の有無と手術後生存率



不完全切除(CC-2,3例): 大きさ2.5cm以上の播種が遺残しているときはHIPECの効果は少ない。

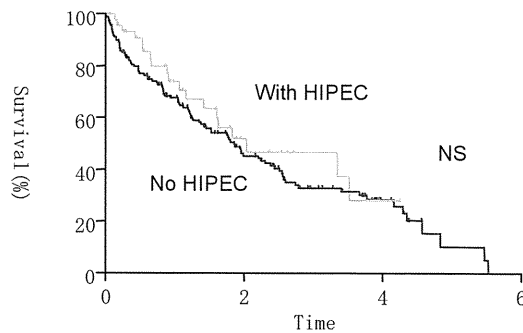


表-2: 多変量解析(Cox hazard model)による予後因子の解析結果。

	P value	X2	RR	95% CI	Univariate P
Sex (M vs F)	-	-	-	-	-
Histology (low grade vs high grade)	0.0004	8.15	1.8	1.21-2.74	0.0001
HIPEC (+ vs -)	-	-	-	-	<0.0001
Complete cytoreduction (CC0 vs CC1)	<0.0001	22.1	3.6	2.10-6.09	<0.0001
Age (65>= vs 65<)	-	-	-	-	0.001
Extent of CRS (local vs subtotal)	-	-	-	-	-
LN status (+ vs -)	-	-	-	-	-
PCI (29> vs 28<)	<0.0001	17.5	2.4	1.21-2.74	<0.0001

(III) 研究発表・論文など

研究発表(論文-1)

米村豊

- 1) Tang L, Mei LJ, Yang XJ, Huang CQ, Zhou YF, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: evidence from an experimental study. *J Transl Med*. 2011,7,9,53
- 2) Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *J Surg Oncol*. 2011,18,1575-1581.
- 3) Yonemura Y, Tsukiyama G, Miyata R, Sako S, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Matsuda T, Takao N, Ichinose M, Miura M, Hagiwara A, Li Y.. Indication of peritonectomy for peritoneal dissemination., *Gan to Kagakuryoho*. 2010,37,2306-2311.
- 4) Lie-Jun Mei, Xian-Jun Yang, Li Tang, Alaa Hammed alshammaa Hassan, Yutaka Yonemura, Yan Li. Establishment and identification of a rabbit model of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *BMC Cancer* 2010, 10: 124
- 5) Yang XJ, Li Y, Yonemura Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: Results from a Chinese center. *J Surg Oncol* 2010,101:457-464
- 6) Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Takao N, Ichinose M, Miura M, Yan Li. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointestinal Oncol*. 2010, 15: 2(2):85-97.
- 7) Yonemura Y., et al, *Atlas and principles of Peritonectomy*. Ed. by Yutaka Yonemura, Published by NPO to support Peritoneal Surface malignancy Treatment, 2012, Oosaka.
- 8) Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Ishibashi H, Mizumoto A, Miura M. and Yan Li. Surgical Results of Patients with Peritoneal Carcinomatosis Treated with Cytoreductive Surgery Using a New Technique Named Aqua Dissection. *Gastroenterology Research and Practice*, Volume 2012 (in press).
- 9) Miyamoto K, Shimada T, Sawamoto K, Sai Y and Yonemura Y. Disposition Kinetics of Taxanes in Peritoneal Dissemination. *Gastroenterology Research and Practice*, Volume 2012 (in press).
- 10) Brücher BL, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, Gonzalez-Moreno S, Pelz J, Königsrainer A, Ströhlein M, Levine EA, Morris D, Bartlett D, Glehen O, Garofalo A, Nissan A. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics. *Cancer Invest*. 2012 Mar;30(3):209-24.
- 11) Yonemura Y, Endou Y, Sasaki T, Hirano M, Mizumoto A, Matsuda T, Takao N, Ichinose M, Miura M, Li Y. Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2010 Dec;36(12):1131-8. Epub 2010 Oct 8.
- 12) Elnemr A, Yonemura Y, Shinbo M, Nishino E. *Rare Tumors*. Primary retroperitoneal mullerian adenocarcinoma. *Rare tumors*. 2010 Mar 31;2(1):e6.

研究発表 (論文-2)

三浦真弘

- 1) Hirai S, Miura M and Itoh MI: Difference in abundance of blood and lymphatic capillaries in the murine epididymis. *Medical Molecular Morphology*, (査読あり) 43(1), 37-42, 2010
- 2) Ji RC and Miura M: Multiple expressions of lymphatic markers and morphological evolution of newly formed lymphatics in lymphangioma and lymph node lymphangiogenesis, *Microvascular Research*,(査読あり) 2010, 80 195-201
- 3) 三浦真弘、米村豊: ヒト大網乳斑の形態学的検討—大網乳斑転移にともなう形態学的変化を含めて—。リンパ学. 2011,34,1,2-6.

遠藤良夫

- 1) Hagiya Y, Endo Y (equal contribution), Yonemura Y, Okura I, Ogura S: Tumor Suppressor Protein p53-dependent Cell Death Induced by 5-Aminolevulinic Acid (ALA)-based Photodynamic Sensitization of Cancer cells in Vitro. *ALA-Porphyrin Science*, December 08, 2011, accepted.
- 2) Hagiya Y, Endo Y (equal contribution), Yonemura Y, Takahashi K, Ishizuka M, Abe F, Tanaka T, Okura I, Nakajima M, Ishikawa T, Ogura S: Pivotal Roles of Peptide Transporter PEPT1 and ATP-Binding Cassette (ABC) Transporter ABCG2 in 5-Aminolevulinic Acid (ALA)-Based Photocytotoxicity of Gastric Cancer Cells in Vitro. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, December 06, 2011, accepted.
- 3) Teng L, Nakada M, Zhao SG, Endo Y, Furuyama N, Nambu E, Pyko IV, Hayashi Y, Hamada JI. Silencing of ferrochelatase enhances 5-aminolevulinic acid-based fluorescence and photodynamic therapy efficacy. *Br J Cancer*. 2011 Mar 1;104(5):798-807.
- 4) Abe C, Uto Y, Nakae T, Shinmoto Y, Sano K, Nakata H, Teraoka M, Endo Y, Maezawa H, Masunaga S, Nakata E, Hori H. Evaluation of the In vivo Radiosensitizing Activity of Etanidazole Using Tumor-bearing Chick Embryo. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2011/03;52(2):208-14.
- 5) Yoshida T, Endo Y, Obata T, . Influence of cytidine deaminase on antitumor activity of 2'-deoxycytidine analogues in vitro and in vivo. *Drug Metab Dispos*. 38:1814-1819, 2010.

宮本謙一

- 1) Sai Y, Kusaka A, Imanishi K, Matsumoto M, Takahashi R, Sugimoto N, Sugama J, Anada T, Asakura H, Miyamoto K. A randomized, quadruple crossover single-blind study on immediate action of chewed and unchewed low-dose acetylsalicylic acid tablets in healthy volunteers. *J. Pharm. Sci.*, 2011, 100 (9; Sep.), 3884-3891
- 2) Kamijo Y, Ito C, Nomura M, Sai Y, Miyamoto K. Surfactants influence the distribution of taxanes in peritoneal dissemination tumor-bearing rats. *Cancer Lett.*, 2010, 287, 182-186

学会発表

米村豊

- 1) Yonemura Y et al. Multidisciplinary therapy for the treatment of patients with peritoneal carcinomatosis of P0Cy1 and P1. Work Shop, 9th International gastric Cancer Congress. 2011, April 20~23, Seoul, Korea.
- 2) Yonemura Y et al. A) Indication of peritonectomy and surgical techniques to perform CC-0 resection for peritoneal dissemination. B) A new concept regarding the mechanism of peritoneal carcinomatosis-Trans-lymphatic metastasis-. 6th International symposium on regional Cancer therapies. 2011, Feb 19-21, Incline Village, Nevada, USA.
- 3) Yonemura Y et al. A new concept regarding the mechanism of peritoneal dissemination. 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2011, Oct 3-5, Nagoya, Japan.
- 4) Yonemura Y. Multimodality Treatment for advanced gastric cancer. Management of gastric cancer in Europe, The 1st San Raffaele Meeting. 2011, Sep. 16~17, Milan, Italy.
- 5) Yonemura Y. Management of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. 5th international meeting of laparoscopic surgery. 2011, Oct. 29, Wuhan, China.
- 6) 米村豊、他 腹膜播種にたいする腹膜切除の適応. 第49回日本癌治療学会、日本癌治療学会誌、46,1,221, H23年9月13日、名古屋市
- 7) 米村豊他 Indication of peritonectomy for peritoneal dissemination第6回日本消化器外科学会総会。H23年7月13日-15日、名古屋市
- 8) 米村豊他 腹膜切除後の再発形式. 第73回日本臨床外科学会総会。H23年11月17日-19日、東京
- 9) Yonemura Y et al. Neoadjuvant Induction chemotherapy for gastric cancer with peritoneal dissemination. 84th Annual Meeting of Japanese Gastric Cancer Association, 2012, Feb 8-10, Oosaka, Japan.
- 10) Yonemura Y et al. Mechanisms of the formation of peritoneal dissemination. 9th International Gastric Cancer Congress, 2011, Apr 20-23, Seoul, Korea..
- 11) Yonemura Y et al. Structure of omental milky spots. 7th International Symposium on Regional Cancer Therapies, 2012, Feb. 18-20, Captiva, Florida, USA.
- 12) Yonemura Y et al. Panel Discussion. HIPEC. How should be done. 7th International Symposium on Regional Cancer Therapies, 2012, Feb. 18-20, Captiva, Florida, USA

宮本謙一

- 1) Sawamoto K, Ota T, Kitade H, Inoue H, Takamura T, Miyamoto K, Mukaida N, Kaneko S. 31st Annual Meeting of American Society of Bone Mineral Research 2009, 9 (Denver, CO, USA) 1CCR5 ablation prevents insulin resistance by high-fat feeding or leptin deficiency. Biochemistry and Molecular Biology 2010,12 (神戸)
- 2) Chikano Y, Hirose M, Nakada M, Kitano A, Miyashita K, Akino T, Sato H, Sai Y, Miyamoto K, Hamada J, Kawakami K, Minamoto T. Deregulated glycogen synthase kinase (GSK) 3 β participates in invasion of glioblastoma. 第6回附置研究所ネットワーク国際シンポジウム 2011, 6 (東京)

知的所有権の取得状況

1. 特許取得

PMP特異的発現亢進遺伝子の3種類で特許申請中

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

