

201231186A

**厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患克服研究事業)**

**腹膜偽粘液腫の本邦における発生頻度・
病態の解明・治療法の開発に関する研究
(H24－難治等(難)－指定－007)**

平成 24 年度 総括・分担報告書

研究代表者 米村 豊

平成 25(2013)年 5 月

**厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業**

**腹膜偽粘液腫の本邦における発生頻度・
病態の解明・治療法の開発に関する研究
(H24-難治等(難)-指定-007)**

平成24年度 総括・分担研究報告書

**2012 Annual Report of the Research of
the Incidence,
Etiology and Management
of Pseudomyxoma Peitonei**

平成25(2013)年5月
May, 2013

研究代表者 米村 豊
Chairman: Yutaka Yonemura, M.D., Ph.D.

NPO法人腹膜播種治療支援機
NPO to Support Peritoneal Surface Malignancy Treatment
岸和田徳洲会病院・草津総合病院
Kishiwada Tokushukai Hospital, Kusatsu general Hospital

目次

研究組織情報	1
研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名		
(I)研究総括	3
研究代表者:米村豊		
(II)分担研究報告	23
腹膜偽粘液腫の組織発生・臨床症状・本邦における治療の実態	24
腹膜偽粘液腫の生物学的予後因子としてのKi-67標識率	29
経リンパ行性腹膜転移	36
特異的に発現している遺伝子の同定・診断への応用	44
術前血清carcinoembryonic antigen値と虫垂由来腹膜偽粘液腫切除＋周術期化学療法施行後の予後	47
腹腔鏡による虫垂粘液腺癌由来の腹膜偽粘液腫の診断と治療法の選択	50
完全切除が困難な転移に対する新しい手術法	52
腹膜切除＋術中温熱化学療法後の合併症の検討	68
虫垂由来腹膜偽粘液腫完全切除後の再発分析	72
腹膜偽粘液腫に対する化学療法	78
胸腔内転移の診断と治療	82
腹膜偽粘液腫患者に対するドセタキセルの術中腹腔内温熱化学療法時の薬物動態	88
5-アミノレブリン酸蛍光ガイド手術	94
腹膜播種と妊娠	100
(III)研究発表・論文など	103

研究組織情報

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
米村豊	発生頻度の解明 治療法の開発	金沢大学大学院・医学部・ 1973年・医学博士・外科	特定非営利活動法人 腹膜播種治療支援機構(岸和田徳洲会病院・草津総合病院)腹膜播種センター	理事長・センター長
遠藤良夫	遺伝子発現異常の解明	北里大学大学院水産学研究科・1989年・水産学専攻博士	金沢大学・がん研究所	准教授
三浦真弘	転移機構の解明	筑波大学大学院人間総合科学研究科・基礎医学系神経生理学・1986年・医学博士	大分大学院医学系研究科・生体構造医学講座	講師(学内准教授)
片山寛次	温熱化学療法の有効性	金沢大学大学院・医学部・ 1987年・医学博士	福井大学医学部附属病院 がん診療推進センター	センター長診療教授
藤田拓司	婦人科領域の偽粘液腫の発生	九州大学・医学部医学科・ 1992年・医学博士	田川市立病院・産婦人科	部長
宮本謙一	抗がん剤濃度の薬理動態	金沢大学薬学部・1972年・薬学博士・化学療法学・薬物動態学	金沢大学附属病院・薬剤部	教授・副病院長
平野正満	安全な外科治療の開発	滋賀医科大学大学院・医学部・1988年・医学博士	草津総合病院・外科	部長
水本明良	安全な外科治療の開発	滋賀医科大学大学院・医学部・1992年・医学博士	草津総合病院・外科	手術部部長
石橋治昭	安全な外科治療の開発	京都府立医科大学大学院・ 1983年・医学博士	岸和田徳洲会病院・外科	腹膜播種科医員
平井一芳	疫学的解析	早稲田大学大学院・1987年・ 医学博士・環境保健学	福井大学医学部国際社会医学講座環境保健学領域	助教
賀集一平	病理学的検討	京都大学・医学部・1971年	草津総合病院・病理検査科	部長
桑野裕昭	遺伝子発現異常の解明	金沢大学大学院自然科学研究科・1997年・工学博士	金沢学院大学 経営情報学部	教授
片桐英樹	遺伝子発現異常の解明	大阪大学大学院・工学研究科・2000年・工学博士	広島大学大学院工学研究院	准教授
小倉俊一郎	光線力学診断	東京工業大学・研究科・2001年・工学博士	東京工業大学フロンティア機構・生体代謝工学(A L A) 寄付研究部門	准教授
宇野剛史	遺伝子発現異常の解明	大阪大学大学院・工学研究科・応用物理学専攻博士課程後期・2003年・工学博士	徳島大学大学院ソシオ・アーツ・アンド・サイエンス研究部	准教授
加藤浩介	遺伝子発現異常の解明	大阪大学大学院・基礎工学研究科・1991年・工学博士	広島工業大学	准教授
鍛利幸	転移機構の解明	京都大学大学院・医学部・ 1993年・医学博士	特定非営利活動法人 腹膜播種治療支援機構(岸和田市民病院・外科)	部長
伊藤浩史	病理学的検討	宮崎大学医学部・1986年 医学博士	山口大学病理学	教授

(I) 総括研究報告

(I) 研究総括:腹膜偽粘液腫の治療体系

腹膜偽粘液腫の治療体系(米村豊)

Summary

In the past, peritoneal metastases (PM) were considered as a final stage of cancer, and patients were offered the best supportive care. Recently, a new therapeutic alternative approach based on the combination of surgery with chemotherapy was developed. In this curative intent, the macroscopic disease was treated with cytoreductive surgery (CRS) combined with perioperative chemotherapy, including neoadjuvant chemotherapy, intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) and extensive intraoperative peritoneal lavage (EIPL).

This report reviews the mechanisms of the formation of PM, quantitative estimation of PM and residual disease, multimodal treatment, value of laparoscopy and laparoscopic HIPEC, prognostic factors and patients' selection for the multimodal therapy,

Recent studies show that CRS plus intraperitoneal chemotherapy applications confers a prolonged survival in patients with PM of colorectal, gastric, ovarian, appendiceal mucinous carcinoma and mesothelioma. The comprehensive treatment is now justified a state-of-the-art treatment for patients with PM.

はじめに

腹膜播種(Peritoneal metastasis:PM)は1990年前半では癌の末期状態と考えられ、緩和的な化学療法や症状を取るための簡単な手術が行なわれていた。この時代に用いられていた化学療法は有効率が低く、長期生存する例がほとんどなかった。また、手術後の予後も極めて不良であり、平均生存期間は5-7ヶ月であった[1,2]。

1990年後半になり、数人の外科医が新しい取り組みを始めた。それは、原発巣・所属リンパ節・腹膜播種を徹底的に切除し(肉眼的完全切除aggressive cytoreductive surgery:CRS)、遺残した目に見えない播種を術中腹腔内化学療法(Intraoperative intraperitoneal chemotherapy:IPC)で治療する方法である。肉眼的完全切除直後は腹腔内の癌細胞は最も少なくなっており、腹腔内化学療法により遺残癌細胞を根絶できる可能性がある。腹腔内化学療法は全身化学療法では得られない極めて高濃度の抗がん剤を腹腔内に作用できるため殺細胞量が全身化学療法より高いと考えられている。同時に用いる温熱療法は抗がん剤の効果を増強するばかりでなく、最近では癌幹細胞をも攻撃できる方法として注目を集めている[3]。しかし、CRS+IPCを組み合わせる治療は過大な侵襲を伴うため、当初は合併症発生率が高かった。この方法を安全に施行するためさまざまな手術法・術中・術後管理の開発が世界のいくつかのセンターで開始された。これを支えたのが1998年から始まったGroup of Peritoneal Surface Malignancy Internationalである。メンバーはP H Sugarbaker, B Moran, M Deraco, Y Yonemura, S Moreno-Gonzalez, H Mahtem, P Piso, D L Morris, FAN Zoetmulder, F Gillyの10名である。

1998年ロンドンでBill Healdが開催した世界最初の腹膜播種学会には20名前後の参加しかなかったが、2012年のベルリンの第7回の学会には750名が参加した(図A)。

この学会で確立された新しい治療法は従来の方法をはるかに上回る長期生存率を得ることができる安全で患者のQOLも維持する治療方法として世界で認められるようになった。さらに、この治療法は胃癌・大腸癌・虫垂癌・卵巣癌・腹膜中皮腫で治癒をめざして行われるようになった。

特に腹膜偽粘液腫は他の癌に比べ進行が比較的緩やかで抗がん剤抵抗性であるため、2000年以前は緩和的減量手術を繰り返す古い方法が一般的に行なわれてきた。しかし、2000年以降から行なわれるようになった腹膜切除+IPCにより偽粘液腫の治療成績は飛躍的に改善され、現在はこの包括的治療法は治癒を目的(with intent of cure)に行なわれるようになっている。

この章では腹膜切除の理論的背景である腹膜転移のメカニズムについて述べるとともに、この理論に基づいた治療体系について概要を述べる。後半では、それぞれの研究テーマについて詳細に記載する。

偽粘液腫の播種形成メカニズム

腹膜播種は1)原発巣からの癌細胞離脱、2)腹腔内遊離遠隔腹膜との接着、3)中皮細胞間隙から中皮下組織への浸潤、4)腹膜下組織への浸潤、5)血管周囲へ移動し増殖、6)間質組織を形成し播種巣が完成する[3]。この転移経路を経腹膜転移と呼んでいる[3]。この多段階過程が完成するためには、各々の過程の成立に必要な多くの転移関連遺伝子の協調的な発現が必要になる。一方、悪性度の低い遊離癌細胞はこの転移を完成させるほど多くの転移関連遺伝子を発現していない。また、腹膜偽粘液腫のように粘液で被われた癌細胞は腹膜への接着・腹膜下組織への浸潤は不可能である。最近、Yonemuraらは腹膜下リンパ管が腹膜播種の形成に重要な役割をもっていると報告している[4,5]。この概念は経リンパ行性転移と呼ばれている。遊離癌細胞が腹膜中皮の間隙(stomata)と交通する篩状板の孔を通り、直下にある腹膜下リンパ管に転移する経路を経リン

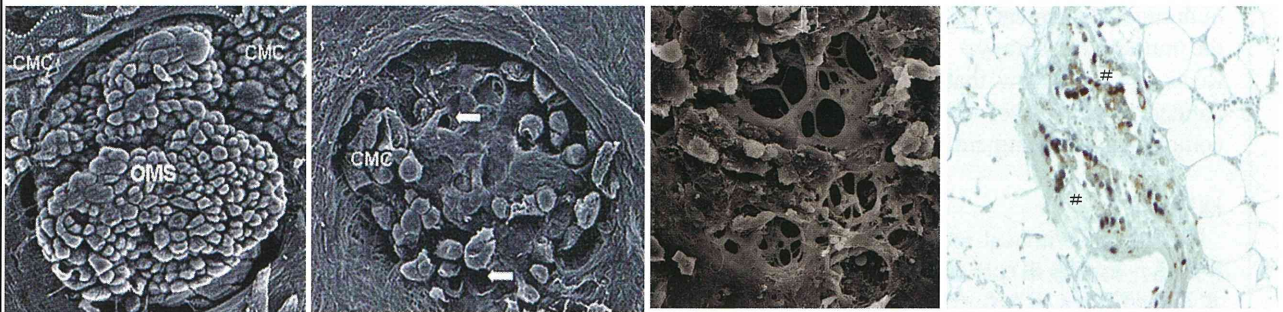
平行性転移という。従来から経リンパ行性モデルとして知られている大網乳斑は立方状中皮とマクロファージで被われた円盤状の篩状板の陥凹面と、その直下にリンパ洞と毛細血管が集合する。篩状板の陥凹面には多数の孔が開いており、その孔と立方状中皮の間隙がリンパ洞に連絡している。このルートを通じて、腹腔内の炎症細胞や大分子がリンパ管に吸収される[3]。腹腔内遊離がん細胞も同様なルートから乳斑のリンパ洞に進入する。大網乳斑の転移は典型的な経リンパ行性転移である[6]。

大網乳斑の構造

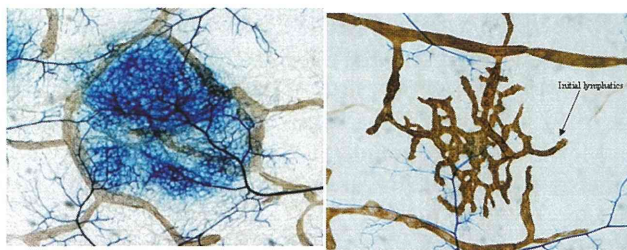
走査電子顕微鏡像(SEM)
マクロファージが表面に多数集まり円盤状隆起として観察される

KOHで消化し、表面のマクロファージ除去後のSEM。円盤状の陥凹面に立方状中皮と基底膜が見られる。さらに消化すると、陥凹に集中して孔のあいた篩状板が見られる(KOH消化SEM)。

乳斑直下のリンパ管内#にMIB-1陽性のマクロファージが観察される(矢印)。



Milky spotのリンパ管とリンパ管起始部。乳斑直下にはリンパ管が集合している。右: Milky spot内の鞠状の動脈性毛細血管がリンパ管の周りに集合している。5'-nucleotidase alkaline phosphatase染色はリンパ管(茶色)と動脈性毛細血管(青)を同時に染色し、立体的に腹膜下リンパ管・血管網を観察できる。



乳斑は篩状板の上に円盤状の凹みで、立方状中皮で被われ、その上にマクロファージが集合している。この乳斑下の円盤状の篩状板には多数の孔が開いており、その直下には集合したリンパ管やリンパ管起始部がある。On the left,

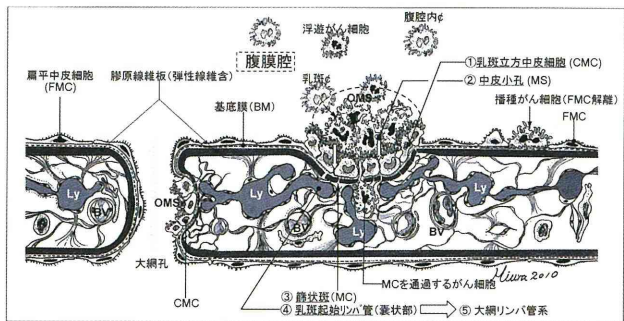


図-A左: Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI)が主催する学会。International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy, 第8回大会, Berlin, Oct 31-Nov 2, 2012、会長:Pompiliu Piso, Professor of Regensburg University

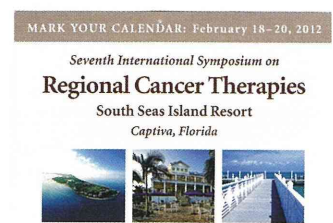
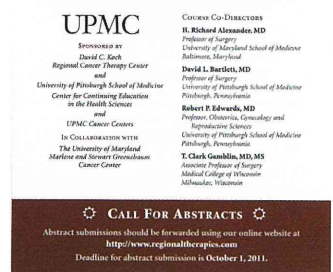


図-A右: 7th International Symposium on Regional Cancer Therapies. Sponsored by David C. Koch Regional Cancer Therapy Center and University of Pittsburgh, School of Medicine and UPMC Cancer Centers. Captiva, Florida, Feb. 18-20, 2012



しかし、乳斑以外の経リンパ行性転移については今まで不明であった。酵素2重染色である5'-nucleotidase alkaline phosphatase染色はリンパ管と動脈性毛細血管を同時に染色し、立体的に腹膜下リンパ管・血管網を観察できる。この方法により遊離癌細胞が中皮間隙(stomata)・篩状板の孔を通り、腹膜下のリンパ管起始部に進入することが明らかとなった(図 1)。リンパ管起始部は腹膜下リンパ洞から篩状板の孔の直下に伸びた盲端リンパ管で、盲端は篩状板に接している(図 2)。遊離癌細胞はstomataに直結した篩状板の孔からリンパ管起始部に進入し、リンパ洞内で増殖する(図 3)。この3つの構造(stomata・篩状板の孔・リンパ管起始部)をtriplet構造と名づけ、大網乳斑と同様な経リンパ行性転移ルートと考えた(図 3)。この構造は壁側腹膜では横隔膜下面・モリソン窩・左右傍結腸溝・骨盤腹膜・肝周囲靭帯にある。しかし、前腹壁の腹膜には認めなかった。

前腹壁の腹膜のリンパ管は腹膜表面から200-400 μ mにあり、遊離癌細胞がリンパ管に侵入できない。臨床的にもこの部位の転移は少ない。図-4Bは大腸脂肪垂の転移である。脂肪垂にも中皮直下に豊富なリンパ管がある(図4-C)。正常な腹膜のstomataの直径は1.2 mm (1 ~ 30 mm)である[7]。Stomataの大きさは中皮の収縮で変わる。

正常な中皮細胞は平坦で互いに接着しているが、炎症や眼精腹膜炎になると産生されるサイトカインの作用で収縮し、中皮間隙が広がる。その結果、篩状板が中皮下に広範に露出する[8]。腹膜高度転移株を用いた実験的腹膜播種では腹腔内投与3日で横隔膜下リンパ管や大網リンパ管に移植した癌細胞が認められる[8]。

triplet構造の分布は腹膜偽粘液腫の播種の分布と一致することが知られている[3,4] (図 4)。腹膜偽粘液腫の腹腔内遊離癌細胞は粘液で被われており、腹膜に接着し腹膜下組織に浸潤(経腹膜転移)することはできない[4]。しかし、triplet構造のリンパ管起始部から腹膜下リンパ洞内で増殖することは可能である。腹膜下リンパ洞周辺は豊富な動脈性毛細血管網があり、偽粘液腫の遊離癌細胞は血管から栄養を得て増殖を開始する。

以上より、審査腹腔鏡や腹膜切除を行うときはtriplet構造のある腹膜を入念に観察する必要がある。また、腹膜偽粘液腫の腹膜切除は経リンパ行性転移を切除する術式といえる。

腹膜偽粘液腫の本邦での発生頻度と診断基準

発生頻度

イギリスのBrendan Moranの研究では、腹膜偽粘液腫 pseudomyxoma peritonei (以下PMP)は、100万人に1人の割合で発生する稀な疾患とされている[9]。しかし、本邦における発生頻度に関する報告はなかった。

そこで、我々は厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)腹膜偽粘液腫の本邦における発生頻度・病態の解明・治療法の開発に関する研究(H23, 24, 25-難治等(難)一指定一007)を得、平成23,24年度において発生頻度を調べるための全国アンケート調査を行なった。

全国の消化器外科学会専門医認定施設・婦人科腫瘍専門医が所属する1087施設へアンケートを送付した(2011年)。内容は2006年1月1日から2010年12月31日の5年間受診したPMPと、破裂していない虫垂粘液のう腫の患者数・治療内容(手術法・化学療法)について調査した。

アンケート回収率は35.9%。日本全国の施設と、回答のあった施設が均一であると仮定して外挿すると1年間あたりの受診数217.4人、治療数191.8人、紹介数188.4人、腹腔全体に広がった症例148.3人、虫垂粘液のう腫268.7人と推察できた。

以上より、本邦における発生頻度は100万人に1.5人前後と推定された[10]。

臨床診断

腹膜偽粘液腫(pseudomyxoma peritonei;PMP)は、粘液産生性腫瘍の原発巣の中に蓄積した粘液的の圧力で原発巣が穿孔し、腹腔内に粘液と腫瘍細胞がこぼれ落ち、粘液が多量に腹腔内に蓄積された状態を示す疾患である。また、原発巣から腹腔内にこぼれ落ちた腫瘍細胞が遠隔腹膜に転移、そこで増殖し、原発巣のみならず転移巣から排出された粘液も腹腔内に蓄積する。

粘液産生腫瘍が転移しやすい腹膜は腹膜直下にリンパ管起始部が豊富に見られる腹膜で、大網・横隔膜・モリソン窩・骨盤腹膜・卵巣・傍結腸溝・網嚢上窩などである[5]。

病理診断

原発巣は大部分が虫垂(92%)であるが、女性では卵巣が10%みられる(表一1)。その他には大腸・小腸・尿管や膀胱などがあるが5%以下である2)。

このように、原発巣を問わないので、腹膜偽粘液腫症候群という名称で呼ばれることもある。このことが腹膜偽粘液腫の概念を混乱させてきた。すなわち、粘液産生性虫垂癌が卵巣に転移したものが卵巣原発と登録される例が過去に多数あったと推察される。特に、原発巣である虫垂腫瘍が虫垂を破壊し、虫垂が原型をとどめないようなときは注意が必要である。したがって、サンプリングするときは卵巣・虫垂、その他原発巣の可能性

Figure1 Triplet structure consists of mesothelial Gap (stomata), holes of macula cribriformis and submesothelial lymphatic lacunae. This structure directly connects with peritoneal cavity and submesothelial lymphatic lacunae.

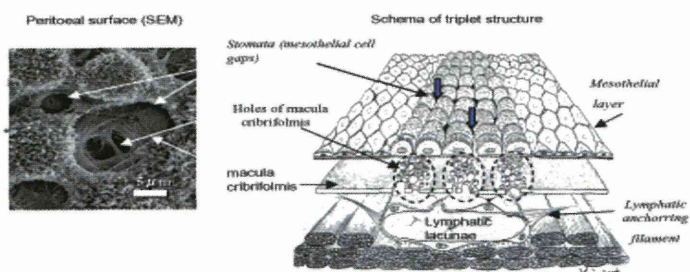


Figure2 Holes of macula cribriformis connect to the initial lymphatic vessels in the subdiaphragmatic tissue.

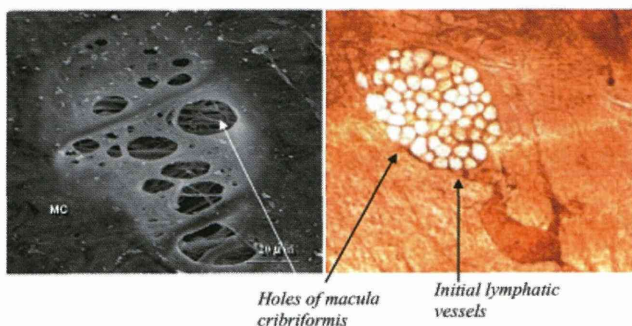


Figure 3 Gastric cancer cells proliferat in the submesothelial initial lymphatic vessels and lymphatic lacunae..

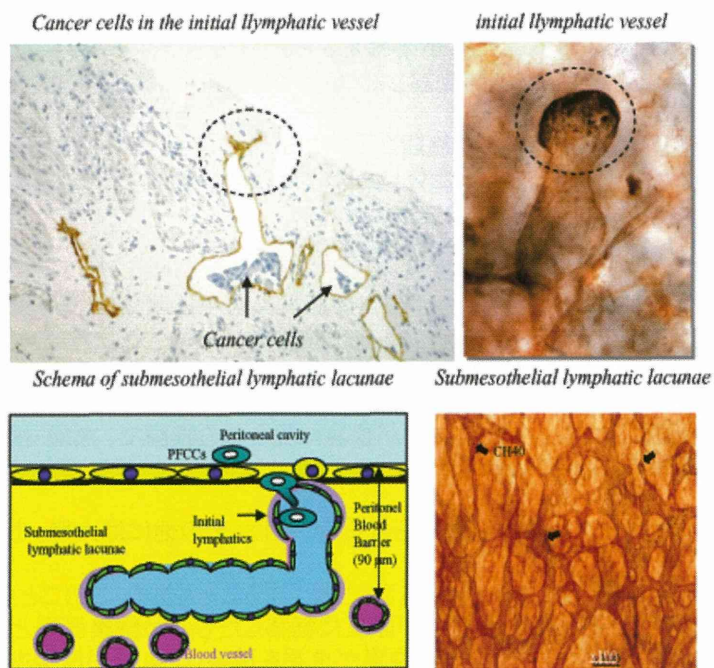


図-1:リンパ行性腹膜播種形成にかかわる3重構造triplet structure:腹膜中皮小孔・篩状板・腹膜下リンパ管で構成される。腹腔内遊離癌細胞は中皮間隙のstomaから篩状板に空いた孔を通り、直下のリンパ管に入り込み、その中で増殖する。

図-2左:横隔膜腹膜直下の篩状板:の孔。孔は集合して分布する傾向がある。
図-2右:腹膜下リンパ管が篩状板に空いた孔に連絡している。このようなリンパ管が篩状板と結合する部位をリンパ管起始部という。リンパ管起始部の下には拡張したリンパ洞があり、輸出リンパ管につながる。

図-3左上:骨盤腹膜のリンパ管起始部と直下のリンパ洞(D2-40免疫染色)。リンパ洞内に胃癌細胞が増殖している。
図-3右上:骨盤腹膜のリンパ管起始部(酵素2重染色5'-nucleotidase and alkaline phosphatase染色)。リンパ管起始部は腹腔内に注入した微粒子活性炭により黒く染まっている。このことから、リンパ管起始部の盲端部は腹腔と直結していることがわかる。
図-3左下:腹膜下リンパ洞とリンパ管起始部のシェーマ。腹膜下リンパ管は血管より腹膜の近くに分布する。緑色で示した腹腔内遊離癌細胞や腹腔内炎症細胞は腹膜中皮の間隙(stomata)からリンパ管起始部に侵入する。
図-3右下:モリソン窩の腹膜下リンパ管網(酵素2重染色5'-nucleotidase alkaline phosphatase染色)。腹腔内投与された微粒子活性炭がリンパ管の中にみられる(矢印)

(I) 研究総括:腹膜偽粘液腫の治療体系

Figure 4 Peritoneum with rich lymphatic network (pink/red) and with poor lymphatic vessel network (white) (Parietal peritoneum Pelvic peritoneum and retroperitoneum).

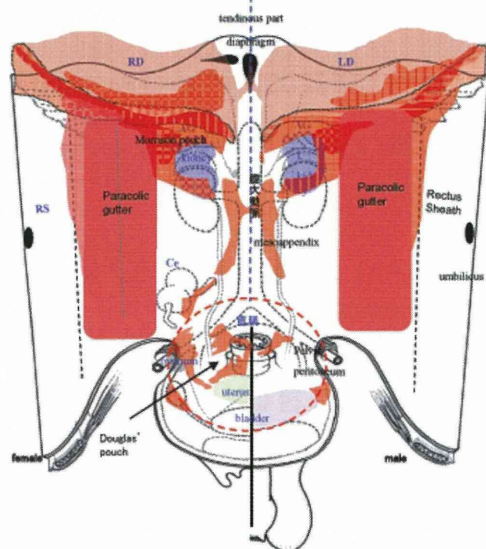


図-4A:図-1の3重構造triplet structureのみられる腹膜(ピンク色)。これらの腹膜はリンパ行性腹膜転移の起こりやすい腹膜である(ピンク色)。左右横隔膜下面・左右傍結腸溝・モリソン窩・骨盤腹膜が転移しやすい部位であり、腹膜切除のときは特にピンクの部位を詳細に観察し、転移があれば切除する。

図-4B:大腸脂肪垂の転移

図-4B:大腸脂肪垂の腹膜下リンパ管(D2-40)#

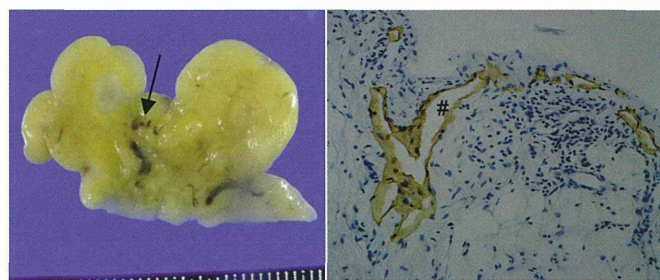
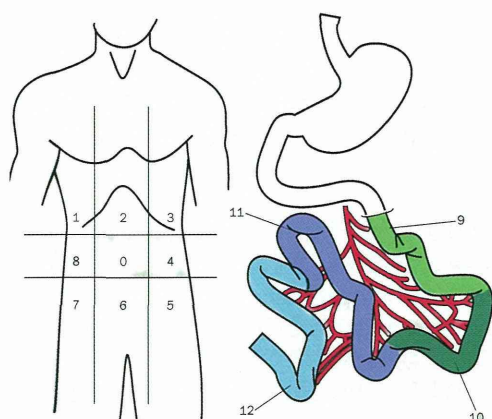


表 1: Primary tumor of Pseudomyxoma peritonei and metastatic sites. 腹膜偽粘液腫の原発部位と転移部位

primary sites	male	female	lymph node meta.	blood-born meta.	total
appendix	183	355	27 (5.1%)	1 (lung)	538
ovarium	0	39 (9.9%)	1 (2.7%)	1 (liver)	39
sigmoid colon	1	0	0	0	1
pancreas	1	0	0	0	1
urachus	3	2	0	0	5
	188	396	28 (4.8%)	2 (0.5%)	584

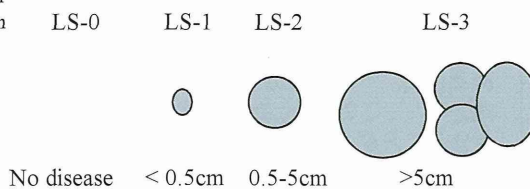
Figure-5; International classification of Peritoneal Cancer Index (PCI)

図-5: 腹膜播種スコア(国際分類)。腹腔内を13か所の区域に分け各々の播種のサイズ(Lesion size; LS)を0-3に分類し、13か所の総計をPeritoneal Cancer Index (PCI)とする。この方法により播種の大きさと分布を同時に表現できる。



- Region
- 0 Central
- 1 Right upper
- 2 Epigastrium
- 3 Left upper
- 4 Left flank
- 5 Left lower
- 6 Pelvis
- 7 Right lower
- 8 Right flank
- 9 Upper jejunum
- 10 Lower jejunum
- 11 Upper ileum
- 12 Lower ileum

Lesion size score
 LS 0 no tumor seen, LS 1 < 0.5 cm
 LS 2 0.5 ~ 5 cm, LS 3 > 5 cm



がある臓器を組織学的にしらべた後最終診断することが望ましい。原発巣を鑑別するため免疫染色パネルで鑑別できることもある。すなわち、虫垂由来ではCDX2/CK20/MUC2/MUC5AC陽性、CK7陰性；卵巣由来ではCK7陽性CDX2/CK20陰性である場合が多い。経過中腹腔外に転移することはほとんどない。腸管や尿路への穿孔による感染症や腹腔内転移巣の腸管圧迫による栄養障害による悪液質で死亡する例が多い。虫垂原発例ではNo201,202へのリンパ節転移は5%に見られるが、肺や肝臓への血行性転移は0.5%(3/581) (表一)しかみられない。肝臓への転移は卵巣原発のもののみみられ、血行性肺転移は虫垂由来腹膜偽粘液腫で極めて少数例で発生する。

組織分類では、Ronnetらは虫垂由来のものを以下の3種類に分類している[11]。1) diffuse peritoneal adenomucinosis (DPAM) 2) peritoneal mucinous carcinomatosis (PMCA) 3) intermediate/hybrid group (PMCA-I/D) 4).DPAMは最も予後良好で、PMCAは最も予後不良であるとしている。PMCA-I/DはDPAMとPMCAの中間の予後を示すと報告している。しかし、BradleyはDPAMとPMCA-I/Dの予後の差がないことからDPAMとPMCA-I/Dは同じカテゴリーにすべきであるとしている[12]。Ronnet分類は希少疾患を扱う上で複雑であるため、最近ではWHO分類(Low grade mucinous adenocarcinoma, high grade mucinous adenocarcinoma,) [13]やBradleyの提唱するmucinous carcinoma peritonei (MCP)-Low grade (MCP-L)とMCP-High grade (MCP-H)の分類を用いる研究者が多い。印鑑細胞癌を混在する例はhigh grade mucinous adenocarcinoma with signet ring cell componentsとしてMCP-Hに分類される。しかし、印鑑細胞の混在する例は予後が極めて不良であるため、独立したカテゴリーに分類する必要がある。組織分類は未だコンセンサスが得られていないが、オランダで2014年に開催される第9回国際腹膜播種ワークショップで検討される予定である。

国際的コンセンサスの得られている腹膜播種の量の評価(図5)

腹膜播種治療の国際的標準化のために播種の量と分布を客観的に評価する方法を開発する必要がある。日本の胃癌取り扱い規約では胃癌の腹膜播種をP0/Cy0, P0/Cy1, P1の3段階に分類している[14]。開腹時腹腔内に200mlの生食水を注入・攪拌後一部を回収し、細胞診を行なうと同時に、腹腔内を肉眼・触診で丹念に観察し播種の有無を診断する。P0/Cy0は肉眼的に播種がなく、細胞診も陰性であるもの。P0/Cy1は播種はないが、細胞診が陽性であるもの。P1は肉眼的に播種があるもので、細胞診の結果は問わない。腹腔内遊離癌細胞をKi-67抗体で免疫染色すると高い陽性率を示すことから、増殖能が高いと考えられている。また、P0/Cy1症例は根治術が行なわれても予後はP1と変わらない[3]。しかし、日本の方法では腹膜播種の治療を評価するとき不十分である。

Gillyは播種の量と分布を示す方法を報告し、予後と相関するとしている[15]。

現在国際的に広く用いられているのはSugarbakerの提唱したperitoneal cancer index (PCI) である[16]。この方法は播種の大きさと分布を適切に表す良い方法である。

切除後の遺残腫瘍量の記載方法(図6)

Sugarbakerは遺残腫瘍の量を記載する方法としてcompleteness of cytoreduction (CCR)スコアを提唱した[17]。

CCR-0は遺残腫瘍のない完全切除、CCR-1は遺残腫瘍の直径が5 mm以下、CCR-2は遺残腫瘍が5 mmから5 cmで、CCR-3は5 cm以上である。

CCRスコアはPCIスコアと相関する[18, 19, 20]。我々は遺残PCIスコアを用いている。遺残PCIスコアが大きいほど予後は不良で、遺残PCIスコアは不完全切除例の予後判定基準になる。

腹膜偽粘液腫に対する集学的治療

偽粘液腫に対する最新の治療は腹膜切除による完全切除と周術期化学療法を組み合わせた集学的治療である。すなわち、肉眼的に認められる腫瘍を可及的切除し、遺残下微少転移を術中化学療法で治療する方法である。現在この方法は腹膜播種の治癒をめざして行なわれている。偽粘液腫ばかりでなく、大腸癌・胃癌・卵巣癌・腹膜中皮腫などで施行され、それまで行なわれていた化学療法単独・化学療法＋緩和的減量手術の治療成績より圧倒的に良い成績が報告されている[18-25]。

術前化学療法Neoadjuvant chemotherapy

neoadjuvant chemotherapy (NAC)はstage reduction,手術野外の微少転移を術前に治療、あるいは完全切除率を上げるために行なわれている。通常、消化器癌のNACには全身化学療法が使われているが、奏効率は低い[26-29]。その原因は腹膜と腹膜下毛細血管の間にある間質組織がblood-peritoneal barrier (BPB)として存在するため、血管内に投与された薬剤が腹膜播種巣まで到達できないためである[30,31]。BPBは幅が90 μmある[29]。一方、腹腔内に投与された薬剤は分子量が多いものほど長期間高濃度で腹腔内にとどまる[32]。したがって、この薬剤濃度の大きな違いにより腹腔内化学療法で2mm以下の小結節や遊離癌細胞を術前に消滅させることができる。

腹腔内化学療法のこの利点は腹腔内・血清のarea under the curve (AUC) ratiosであらわされる。比較的高いAUC ratiosはpaclitaxel, docetaxel, gemcitabine, 5-FU, doxorubicinで認められ、これらの薬剤は腹腔内化学療

法に向いている(図7)。腹腔内化学療法の効果を規定する他の因子は腹膜組織への浸透距離である。薬剤の浸透距離は100 μm から1000 μm で、薬剤により異なる[32,33]。実験的にはcisplatin, carboplatinは腹膜表面から1 mm浸透し、温熱療法を同時に行くと2 mmまで浸透距離はひろがる[33]。しかし、大きな腫瘍では腫瘍内圧が高く、表面から1-2mm以上浸透することはないと考えられている。したがって、腹腔内化学療法は直径2mm以下の腫瘍やリンパ管内の癌細胞や遊離癌細胞が適応となる。

さらに治療効果を上げるためにbidirectional chemotherapy が考案された[34,35]。腹腔内化学療法と全身化学療法を同時に行うことで、腹腔内投与による腹膜表面からと、全身投与による播種巣内毛細血管からの両方の浸透距離をあわせることで播種巣の治療範囲を広げることができる。

high grade appendiceal mucinous carcinomaの播種を完全切除できる率は3例に1例しかなく、従来から、appendiceal mucinous carcinomaは化学療法に耐性であると考えられてきた。その理由は、1)間質の血管数が少ないこと、2)増殖活性が低いため抗がん剤に耐性である、3)腫瘍が大きすぎるため腹腔内化学療法が無効である、などである。現在までこの疾患に対し全身化学療法を行った3論文が報告されている。Farquharsonらは静脈内mitomycin Cと経口capecitabineを39例の切除不能appendiceal mucinous carcinomaに投与し、効果を検討した。39例中15例(38%)は粘液腫瘍の縮小・増殖抑制がみられた。また、切除不能であった2例が化学療法後に腫瘍縮小がみられ、完全切除ができた[36]。Sugarbakerらはhigh grade appendiceal mucinous carcinomaに術前化学療法(FOLFOX/XELOX with or without bevacitumab)をおこなったところ、切除標本で30%の例で有効例があり、組織学的有効例の生存率は無効例より有意に良好であったとしている。また、有効例のCTによる効果判定は限界があるとしている。その理由は遺残した粘液物質をCTでは無効と判定するためである[37,38]。

自験例で、術前化学療法が行なわれ正確な評価ができた例を表-2に示す。全体の臨床的有効例(CT,MRI,理学的所見)は19例(9.4%)(PR 13例:6.5%、CR 6例:2.9%)であった。また、腹膜切除で摘出した標本を丹念に切り出し規約に従い組織学的効果を判定した。その結果、表-2のように、効果なし(Ef-0) 173例、Ef-1 111例(5.3%)、Ef-2 8例(3.8%)、Ef-3 16例(7.7%)であった。有効例の組織像は癌巣の瀰漫性線維化・ヒアリン化・細胞の壊死像・まばらな異型性のない上皮の粘液湖内の遺残、などである。Ef-2,3の有効例はカペシタビン $\pm\alpha$ 5例(5/15, 33.3%)、FOLFOX $\pm\alpha$ 9例(9/51, 17.6%)、FOLFIRI $\pm\alpha$ 2例(2/10, 10%)、S1 $\pm\alpha$ 8例(8/112, 7.1%)であった。

Bevacitumab併用例ではEf-2,3はEF-2,3を示した24例中4例であった。組織型と効果を見ると、EF-2,3はLow grade mucinous adenocarcinoma, high grade mucinous adenocarcinoma, high grade mucinous adenocarcinoma with signet ring cell componentsでそれぞれ12.9%(11/85)、6.1%(7/114)、22.9%(8/36)であり、signet ring cell componentsを有する例で有意に有効例が多かった。

組織学的効果と臨床的效果を見ると、Ef-0-1を示した211例中PR/CR例は12例(5.7%)であったが、EF-2,3の28例中11例(39.3%)が臨床的にPR/CRと判断された($P<0.0001$)。一方、EF-2,3例でも61.7%は画像診断でNCと判断されていた。図-8はS1単独投与で組織学的CRとなったhigh-grade mucinous adenocarcinoma with signet ring cell componentの1例である。粘液と変性癌細胞が遺残したため、NCと判断された。この例の血中腫瘍マーカーは化学療法前から正常値であった。

EF-2,3例では、化学療法前から正常値の例が61.5%、化学療法後減少した例が38.5%であった。

一方、Ef-0,1例では、腫瘍マーカーの上限値を超えた持続的上昇が48.1%、減少39.5%、化学療法前から正常値の例が12.5%であった。このことから腫瘍マーカーが減少した例は組織学的効果がある可能性があると思われる。

腹膜播種係数PCIはEf-0,1例で 24.1 ± 11.6 であったが、EF-2,3では 8.8 ± 10.4 と有意差を認めた($P<0.0001$)。したがって、組織学的有効例では化学療法で播種の量が減少したと考えられる。播種が完全切除された例はEF-2,3例で24例中22例(91.7%)であったが、Ef-0,1例では184例中90例(48.9%)にすぎなかった($P<0.0001$)。

以上から化学療法が組織学的に有効な例は、播種の量が減少し、結果的に完全切除される率が高いと考えられた。したがって、腹腔鏡で完全切除できないと判断された例や、小腸間膜に播種が多発している例では術前化学療法で減少し得る可能性がある。術前化学療法は腹膜偽粘液腫の予後を改善させる有効な方法であり、効果が高いXELOXやFOLFOXが推奨される。

自験531例の腹膜偽粘液腫手術例でも241例(45.4%)は不完全切除に終わっており、完全切除された例でも25例(24%)は再発した。全身化学療法の効果は未だ有効率が低く、手術療法と組み合わせても生存率の改善が得られていない。このような例に対するより有効な化学療法や分子標的薬が開発されなければならない。

Cytoreductive surgery (CRS)

CRSの目標は腹膜切除の技術を使い可及的肉眼で確認できる腫瘍を完全切除することである[3,20]。腹膜切除では壁側腹膜・大網・横隔膜下腹膜・肝門部・小網・網嚢・脾臓・骨盤腹膜を切除する。網嚢で特に注意して切除するのは網嚢上窩・網嚢前庭である(図-9)。肝周囲靱帯である肝十二指腸靱帯・鎌状間膜と円靱帯・左右三角間

図-6 切除後の遺残腫瘍量の記載方法 completeness of cytoreduction (CCR)スコア

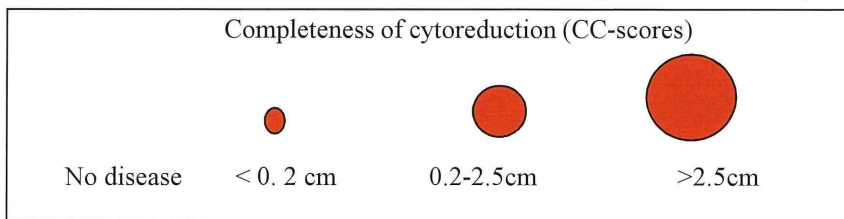


Figure-7 腹腔内に投与された化学療法薬の腹膜下組織浸透距離と血管-腹膜関門(緑矢印)。リンパ管始起部に侵入した癌細胞は腹膜下組織で増殖する癌細胞より高濃度の抗癌剤に曝されるので、治療しやすい。CDDP,CBDCAは腹膜下組織への浸透性が高く、温熱療法との併用で2mmまで浸透する。しかし、MTX,5FU,ADMは浸透距離が短い。

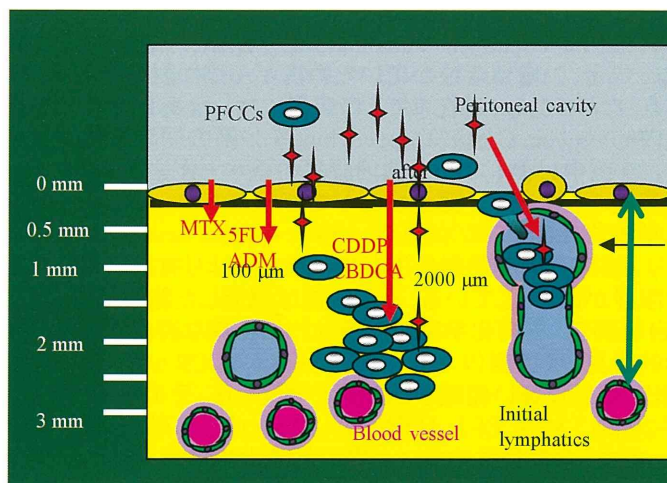
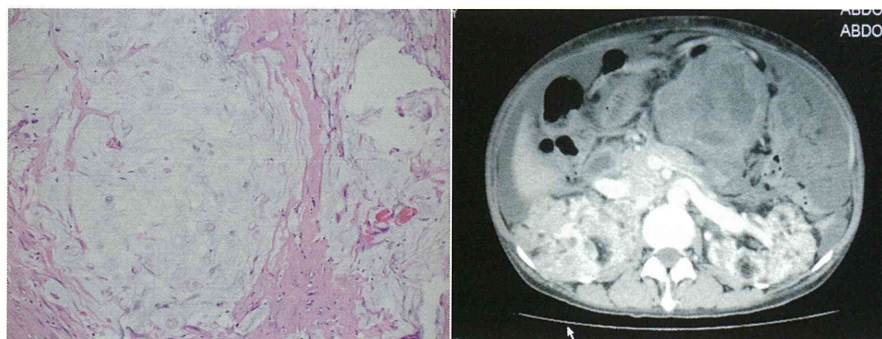


Table-2 腹膜偽粘液腫に対する全身化学療法の効果、組織学的有効例(Ef-2,-3)は、Capecitabine+ α ;33%[5/15]、FOLFIRX + α ;18%[9/51]、FOLFIRI + α ;10%[2/20]、S1 + α ;7%[8/112]であった。一方、画像診断による有効率はそれぞれ27%,22%,10%,2%に過ぎない。画像診断では遺残した粘液が効果判定を妨げていると考えられる。

	Histological effects				Image diagnosis			
	Ef-0	Ef-1	Ef-2	Ef-3	PD	NC	PR	CR
Capecitabine alone	2	0	0	1	1	1	0	1
plus oxaliplatin	5	0	1	1	4	1	2	0
plus oxaliplatin and BV	2	1	1	1	2	2	1	0
FOLFIRX alone	31	5	3	4	18	15	7	3
plus BV	4	1	0	2	4	2	0	1
plus P-Mab	1	0	0	0	1	0	0	0
FOLFIRI alone	11	2	1	1	8	5	2	0
plus BV	4	1	0	0	4	1	0	0
S1 alone	95	1	2	5	56	45	1	1
plus taxol	2	0	0	0	0	2	0	0
plus taxotere	2	0	0	0	2	0	0	0
plus CDDP	1	0	0	1	1	1	0	0
plus irinotecan	3	0	0	0	3	0	0	0
others (UFT, TI, GEM)	10	0	0	0	5	5	0	0
TOTAL (N=208)	173	11 (5.3%)	8 (3.8%)	16(7.7%)	109	80	13 (6.3%)	6 (2.9%)

Figure-8 腹膜偽粘液腫の印鑑細胞癌例で、FOLFIRIにより組織学的Ef-3となった例の組織像(HE染色)。しかし、CTでは粘液が遺残しており、NCと判定された。



膜・アランチウス管周囲・左右尾状葉の転移はボールチップメスで100ワットで切除する(図13)[3]。横隔膜転移による接触転移で肝被膜が一塊となっているときは横隔膜腹膜を剥離したあと、肝被膜ごと腫瘍を切除する(Glisson's capsulectomy)。このとき肝表面から出血するので、アルゴンビーム凝固装置・ボールチップメス・止血剤・針糸で止血する(図10)。術中出血量の40%は肝周辺剥離時のものである。臓側腹膜切除の範囲は播種の存在により異なる。胃・大腸は同時に全摘しても術後の生活の質は変わらない。胃切除の判断は、腫瘍の部位・残す胃と動・静脈の関係で決定する(3)。胃全摘例は胃全体に転移がある場合、胃の支配動脈周辺に高度の転移がある場合に適応となる。軽度の転移のある場合は、左胃動・静脈、右胃動・静脈と右胃大網胃動・静脈をテーピングし、胃周囲腹膜と転移を剥がすように切除する。Pisoらは胃切除を行っても術後合併症は増加しないとしている[39]。小腸間膜・漿膜転移高度で小腸を合併切除するときは残存させる小腸の長さに注意が必要になる。小腸間膜の転移は間膜の小腸壁附着部から2-3cm以内にみられ、その原因はこの部位にリンパ管起始部とtriplet構造(図11)があるからである。また小腸転移は回腸末端部になるほど高度になる傾向がある。散在性の播種は一個ずつ切除する。腸管壁に浸潤するときは楔状にステープラーで切除する。さらに広範に腸間壁に浸潤するときは小腸の分節切除や腸管大量切除をすることがある。小腸は最低でも1m50cmは残すことが推奨されている[40]。

骨盤腹膜切除(図12)膀胱前面腹膜の膀胱からの剥離から始める。男では左右精索・尿管をテーピングし、精索に沿って精囊まで剥離する。精囊の下端が膀胱直腸窩であり、この部位は直腸前面に脂肪組織が見られる部位である。側方郭清は電気メス・リガシユアで行なうが、骨盤神経叢・下腹神経を温存しなければならない。

骨盤神経叢は第3仙骨上と恥骨上を結ぶ線の下にある。確実な温存方法は上痔動脈をテーピング温存しながら直腸後壁をリガシユアで剥離し、膀胱直腸窩対側に達する方法である。直腸後面まで転移がないときはこの方法で行なえば、上痔動脈・交感副交感神経が温存でき(図12)、直腸断端の血流も良好であり、縫合不全の率も低下する。直腸に転移がないか軽度な場合直腸・直腸間膜を温存し、骨盤腹膜と直腸間膜腹膜を切除する。女性では尿管を牽引しながら、尿管の上を走る子宮動脈を切断・尿管周囲を横走する子宮静脈を数回に分けて切離する。直腸側壁を電気メスで切開し、直腸を授動し、ダグラス窩のある脂肪組織のある直腸前面を鈍的に剥離する(図14)。膣をステープラーで切断し、直腸浸潤(Scalloping)があれば直腸をステープラーで切断する。

従来、子宮と両側卵巣は骨盤腹膜とともに合併切除することが多かった。最近Eliasらは、若い女性で妊娠を希望する患者に対し卵巣・子宮温存手術を提唱した。肉眼的に卵巣が正常であれば子宮とともに温存する[41]。

温存卵巣再発は14%(3例/21例)であったが2例は術後妊娠した。この治療方法は、腹膜偽粘液腫を有する若い女性に希望を与えている。

術中温熱化学療法Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)

多くの実験的・臨床的エビデンスは癌細胞は41-43°Cの加温で殺傷されるとされている。温熱はDNA 損傷の修復阻害・蛋白変性から細胞死を誘導する[42-46]。しかし、臨床的に用いられる41-43°Cの低温の温熱療法は細胞に熱耐性を誘導するheat shock proteinが産生されるため、十分な殺細胞効果を示さない[43]。一方、温熱療法は抗がん剤の効果を増強させるので、両者を同時に行なえば単独よりも殺細胞効果は上がる。温熱療法と相乗効果を示す薬剤としてmitomycin C, cisplatin, docetaxel, gemcitabine, irinotecan が報告されている[44-46]。温熱療法のもう一つの利点は39-42°Cで腫瘍内の薬剤浸透性を上げる点である[47]。Losらはcarboplatinとcisplatinは、通常は1-2mmの浸透距離しかないが、温熱療法と併用すると2-3 mmの深さまで薬剤が浸透するとしている[47]。

温熱療法と併用する薬剤はanti-metabolitesは温熱の作用時間が短いため避けた方が良い。直接殺細胞効果を示す薬剤で、分子量の大きいものが血中移行が少なく推奨される。2時間のHIPECで投与されたmitomycin Cの70%は体内に残る。cisplatinは90分で75%が腹膜から吸収され、20%が全身に移行する[48]。腫瘍内へ十分な量の薬剤移行を得るには30分のHIPECでは不十分で90分以上行なう必要がある[48]。しかし、長時間のHIPECは、手術時間の延長・合併症を増やす可能性がある。Yanはmeta-analysisを行なったが、HIPEC後腹腔内膿瘍の頻度は増加したが、それ以外の周術期合併症でHIPECを行なわなかった例と差はなかったとしている[49]。MizumotoらはHIPECを行っても合併症・死亡率は上がらなかったとしている(50)。現在、HIPECは大腸癌・胃癌・卵巣癌・腹膜偽粘液腫の治療における重要な補助療法と考えられている[51]。HIPECは卵巣癌では標準治療に組み込まれている。再発卵巣癌では5年生存率は従来の治療法では17%に過ぎなかったが、CRS+HIPECで58%に改善した[51,52]。

大腸癌では従来の全身化学療法とCRS+HIPECを比較したランダム化試験で、HIPECが予後を有意に改善させることが報告されている[53, 54]。胃癌ではYanのRCTやmeta-analysisでHIPEC+CRSは胃癌腹膜播種例の予後を有意に改善させると考えられている[49]。

Figure-9右: 網嚢上窩(赤破線: 右尾状葉・左横隔膜脚。下大静脈左・胃脾間膜右で囲まれた腔)と幽門前庭部(胃幽門後壁・脾頸部・で囲まれた腔)図9左下: 網嚢上窩の腫瘍。アランチウス管尾状葉被膜に接していることが多く、尾状葉被膜とともに切除する。
図9下中: 幽門前庭部腫瘍が右胃動静脈・幽門部後壁に浸潤している。幽門部の合併切除を行った。
図9右下: 幽門前庭部。Winskow孔から網嚢へ侵入した遊離癌細胞が幽門後壁と脾頸部に囲まれた窪状の腔で着床・増殖する。

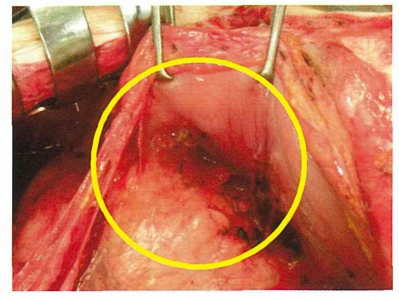
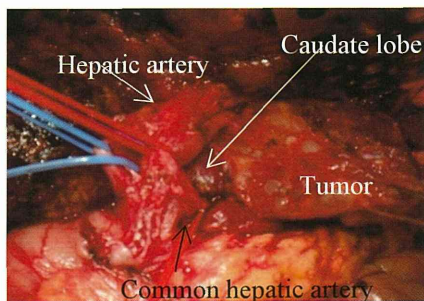
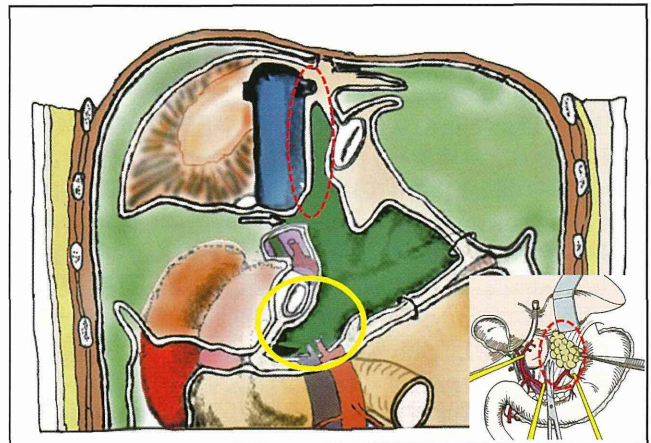


Figure-10左: 肝右葉被膜転移のCT像。肝被膜転移は横隔膜転移からの2次的転移で、初期は被膜への浸潤はないが、進行すると被膜から肝実質内へ scallopingする。図-10右は肝実質内へ圧迫性に進展する粘液腫のアルシアンブルー染色。

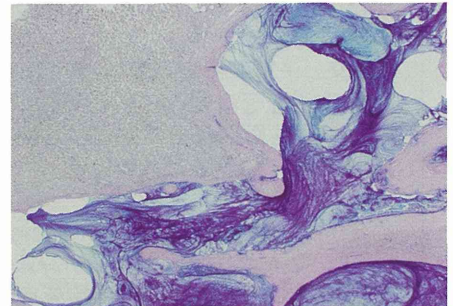
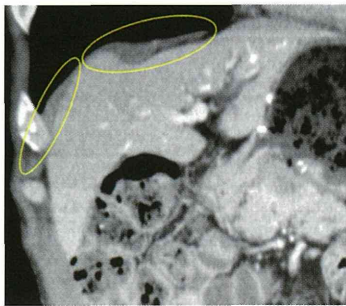
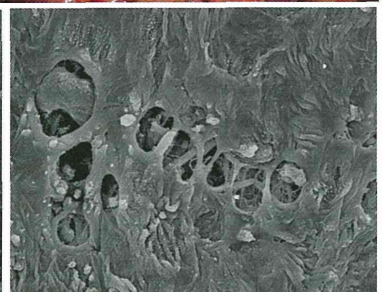
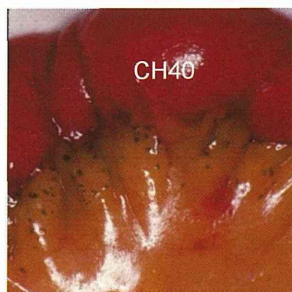
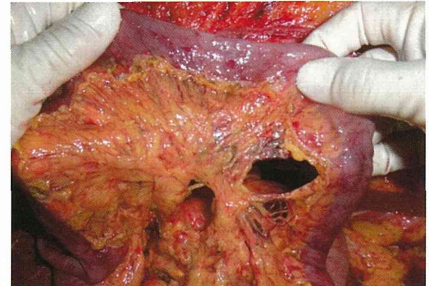
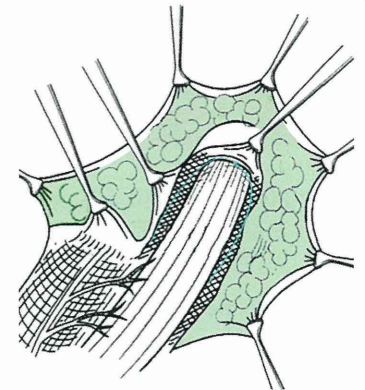
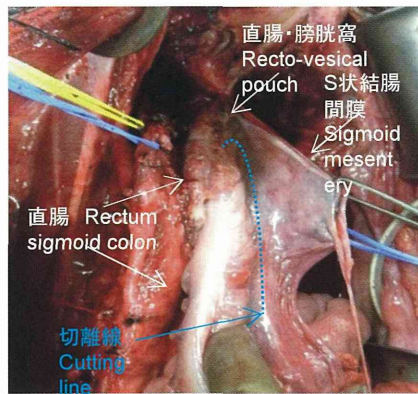
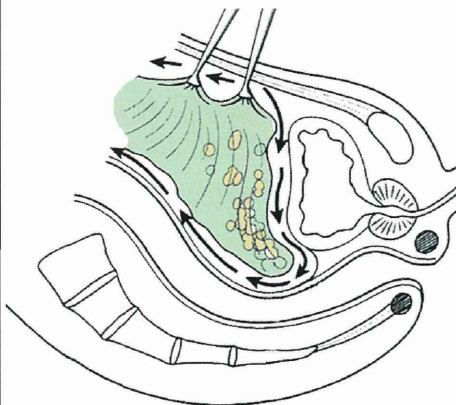
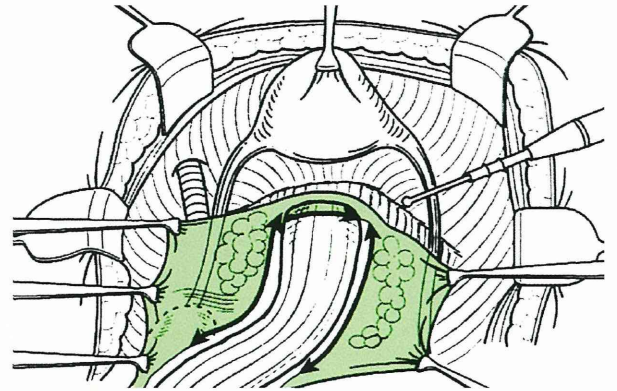


Figure-11左上: 小腸間膜への転移。小腸間膜の小腸附着部数cmに転移することが多い。この原因はこの部位にリンパ管起始部があり、偽粘液腫が転移するためである。図-11右上は間膜の転移を間膜とともにアクアダイセクションで切除した後の写真である。間膜の血管は可及的に残すようにする。
図-11下右: 腹腔内に微粒子活性炭(CH40)を投与した後小腸間膜の附着部周辺に活性炭が吸着している。図-11下中: 小腸間膜附着部の乳斑様構造。
図-11右下: 小腸間膜附着部の篩板状構造・この下にリンパ管があり、転移が起こる。



(I) 研究総括: 腹膜偽粘液腫の治療体系

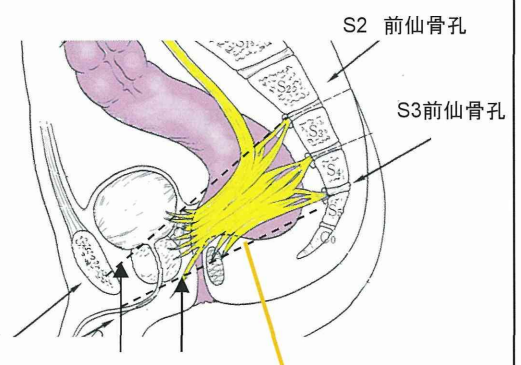
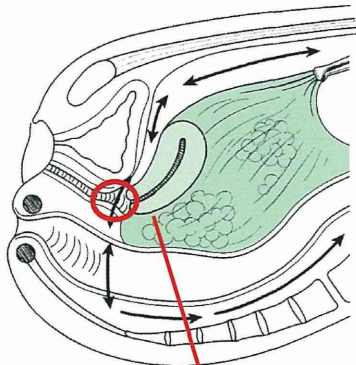
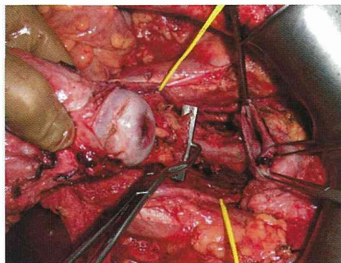
Figure-12: 膀胱から骨盤腹膜を剥離, 男性では精嚢・直腸膀胱窩を剥離し, 直腸前面に達する。S状結腸間膜の剥離。ダグラス窩腹膜を骨盤腹膜とともに切除し, 直腸は温存する。The pelvic peritonectomy is started by stripping the peritoneum covering the urinary bladder, and the rectovesical pouch in male, and the dissection plane reaches the anterior wall of the rectum. Cutting line of the sigmoid mesocolon close to the rectosigmoid colon, rectum is preserved completely.



直腸をダグラス下直下で切断する。

骨盤腹膜切除。

骨盤神経叢の解剖



Denonvier筋膜の脂肪層。

前立腺上下。

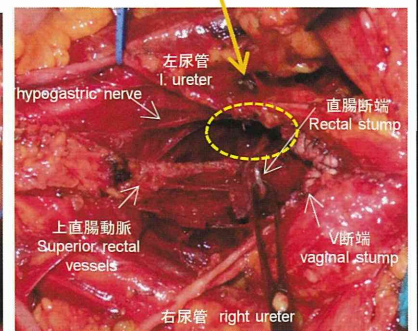
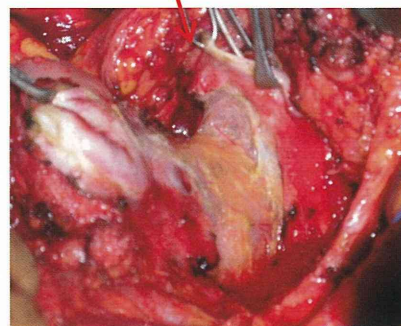
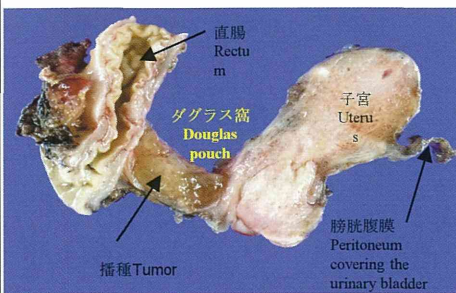


Figure-13: 肝門部・肝十二指腸靱帯の腹膜切除後の写真。肝区域の裂孔に転移しやすいので、アルゴンビーム凝固やボールチップ電気メスで切除する。

Metastasis on the fissure is removed by using argon-beam coagulator or ball tip electrode.

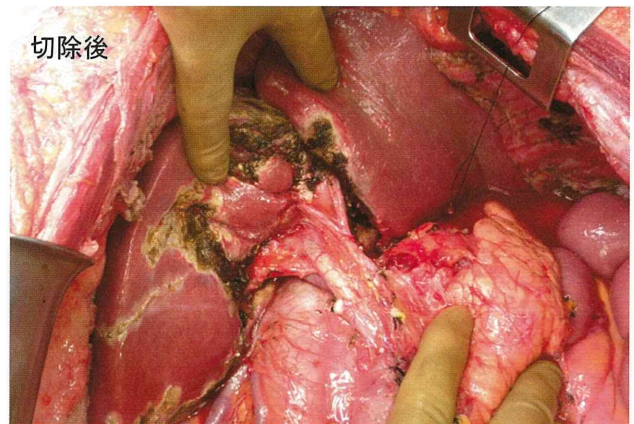
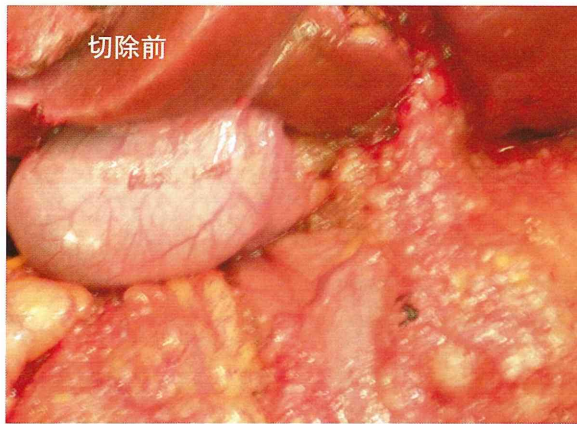


Figure-14A: 虫垂由来腹膜偽粘液腫に対する温熱療法の効果(完全切除例): Effects of HIPEC for AMC-patients who under went CCR-0,1 resection.

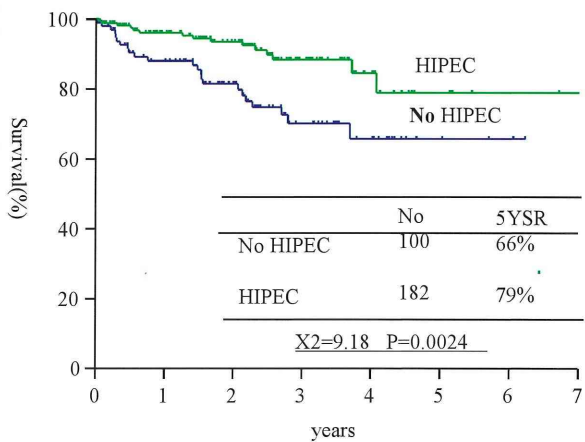


Figure-14B: 虫垂由来腹膜偽粘液腫 Low gradeに対する温熱療法の効果(完全切除例): Effects of HIPEC for AMC-LG patients who under went CCR-0,1 resection.

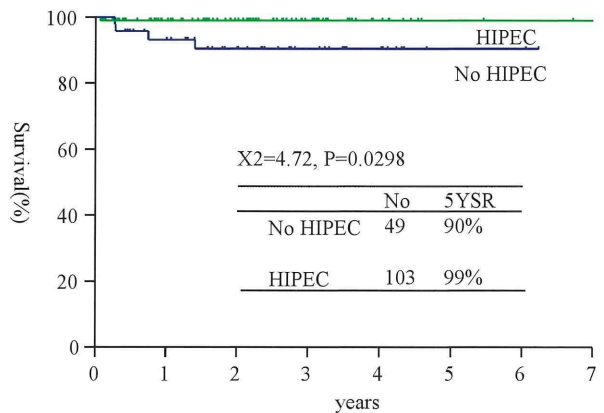


Figure-14C: 虫垂由来腹膜偽粘液腫 High gradeに対する温熱療法の効果(完全切除例): Effects of HIPEC for AMC-HG patients who under went CCR-0,1 resection.

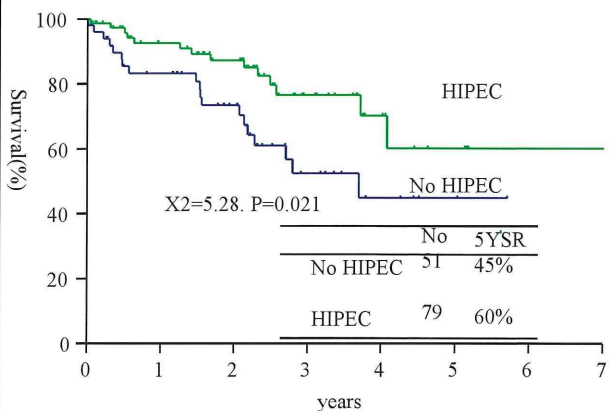
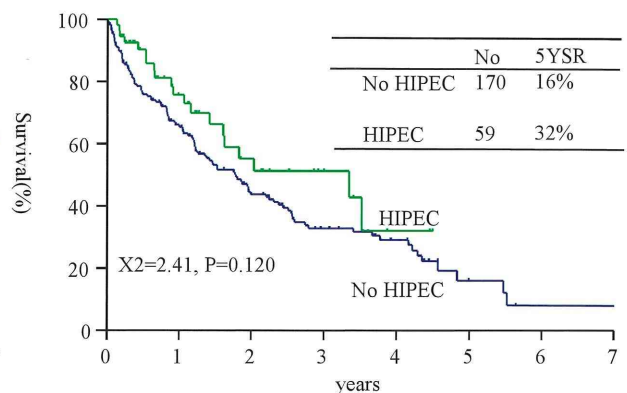


Figure-14D: 虫垂由来腹膜偽粘液腫不完全切除例(CCR-2,3)に対する温熱療法の効果: Effects of HIPEC for patients who under went CCR-2,3 resection.



(I) 研究総括:腹膜偽粘液腫の治療体系

Appendiceal mucinous carcinoma やmesotheliomaもHIPECは標準治療となっている[55, 56]。

図14 にappendiceal mucinous carcinomaの腹膜転移例のHIPECの効果を示す。HIPECが行なわれた例は全生存率・無病生存率が有意に良好である。

以上述べた多くのエビデンスは41-43°Cでさまざまな治療時間の温熱療法で得られたデータに基づくものである。温熱療法は温度と時間の関係からもたらされるthermal doseにより癌細胞の殺細胞効果が決まる[57]。

43°C以上では1度温度が上昇すれば同じ殺細胞効果が43°Cのときの半分の時間で得ることができるというものである[57]。しかし、limiting factorは44°C以上30分で小腸が壊死を起こすことである[58, 59]。

術中腹腔内洗浄 Extensive intraoperative intraperitoneal lavage (EIPL)

EIPLはCRSの前後に腹腔内遊離癌細胞を生理食塩水で洗浄除去する方法である[60]。方法は生理食塩水1Lを腹腔内に注入、攪拌後生食をすべて吸引する。これを10回繰り返すものであり、限界希釈法の理論で 10^{10} 個の癌細胞が1個になる。P0/Cy1胃癌患者でEIPLを行なった例は有意に生存率が改善された[60]。

5.5 腹腔鏡の役割 Value of laparoscopy

CT, US, MRI や PETで術前にPCIを正確に診断することは不可能である。5-8 mm以下の播種は最新の画像機器を用いても発見は困難である[61,62]。CTでの5 mm以下の播種の正診率は11%である[61]。CT,MRIで診断が特に難しい部位は小腸間膜の播種である[61]。

最近、審査腹腔鏡がさまざまな疾患のステージング、播種の診断に用いられ、小さな播種の発見に役立っている[63]。正診率は95%とされている[63]。Valleは97例の腹膜播種診断に腹腔鏡を用いたが、2例(2.1%)のみが開腹術でunderstageであったとしている[63]。このように審査腹腔鏡と開腹時のPCIは良く一致する。さらに、腹腔鏡により細胞診と組織学的診断や悪性度評価が可能になり、術前化学療法の効果判定もできる[64]。

審査腹腔鏡は診断だけであるが、最近、そのあと温熱療法を同時に行う腹腔鏡下温熱療法Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (LHIPEC) が開発された。

Facciano [64] とValle [63] は7例の腹膜播種を有する患者にLHIPECを行なったところ、ほとんどの例で腹水が消失したと報告している。LHIPECは開腹HIPECに比べ腹腔内圧が高いため薬剤の腹膜表面からの浸透距離が増加する[65,66]。腹膜播種を有する胃癌35例に審査腹腔鏡+LHIPECを1ヶ月おきに施行し、HIPECの効果を検証した。腹水は17(50%)例で完全消失、最初の腹腔鏡検査で腹腔内遊離癌細胞があった28(80%)例(Cy1)のうち16(57%)例がCy0になった。2回目の審査腹腔鏡のPCI(12.5 ± 10.5)は1回目(16.8 ± 9.6)に比べ有意に減少し、6例でPCIは0になった。このように、LHIPECはCRSの適応決定・腹水の制御・腹腔内遊離癌細胞の治療に有効である。また、LHIPECでPCIを減少させることにより、完全切除例の比率を上げることができ、CRS前の治療法として有望であると思われる。

最近腫瘍マーカー上昇や健康診断で偶然腹水が発見され、その後の画像診断による精査で腹膜偽粘液腫が疑われる例が増加している。このような例には積極的に審査腹腔鏡を施行、虫垂・卵巣を精査し、切除した虫垂の病理学的診断を行ない、原発巣の同定・悪性度診断を行なう[58]。粘液が虫垂外に認められれば、腹腔内全体を観察しPCIを算出し、直ちにLHIPECをおこなう。幸いこのような例は病変が進行していないため、LHIPECは障害なく行なうことができる。術後の免疫染色パネルによる悪性度診断を行なった後、今後の外科治療法を決定する。Hiranoらは診断未確定な腹膜偽粘液腫11例に審査腹腔鏡とLHIPECを行なった[67]。平均手術時間は177分(124-261分)、術中合併症はなかった。平均PCIは16.5(0-30)。PCI=0であった一例は病理学的にmucocoeleでHIPECは行なわれなかったが、残る10例には引き続きLHIPECが行なわれた。術後、腹水は3例で消失、8例で腹水量は減少した。血清CEA値は6例で正常化、4例で減少、1例で軽度増加した。9例に開腹が42日から207日(97.4 ± 40.6日)の間に行なわれた。開腹時のPCIは4から27(12.9 ± 7.1)で有意に減少した。開腹時のPCIは9例でLHIPEC時より減少した。10例中9例で播種の完全切除ができた。術後平均追跡期間16ヶ月で、全例生存中であるが、1例は10ヵ月後ポートサイト再発を来し、再切除した。審査腹腔鏡は腹膜偽粘液腫の治療プランをつくるうえで有用で、同時に行なうLHIPECによりPCIを減少させることで完全切除率が上がる。

5.6 予後因子 Prognostic factors

Appendiceal mucinous carcinoma (AMC)由来の腹膜偽粘液腫(PMP)に対する古い治療法は繰り返し行われる腹水ドレナージと腫瘍を遺残させたままのCRSを症状にあわせて繰り返すものである。

GoughらによればLow grade AMCでは従来のCRSで34%の症例の病状が改善され、10年生存率は32%であるとしている[68]。また、high grade AMCの場合5年生存率は6%にしか過ぎない。

1990年代に開発された包括的治療(肉眼的腫瘍切除+腹腔内化学療法)の導入で治療成績が飛躍的に改善された。この治療法の術後成績を左右する因子には、組織型・PCI・小腸のPCI(SB-PCI)、術前血清serum CEA 値・CCRスコアがある。

WHOの組織分類ではlow grade AMCは浸潤性・増殖能が低く、予後も良好である[39]。一方、high grade

AMCは腹腔内に広範に転移しやすく、完全切除率がlow grade AMCより低い[20]。完全切除(CCR-0 or CCR-1)は最も大きな予後因子で、PCIと強い相関がある[20]。PCIが高いほど完全切除率は低下する(表-3)。また、小腸間膜のPCI(small bowel-PCI: SB-PCIは完全切除と密接に関係し、SB-PC6以下では、それ以上に比べ有意に完全切除率が高くなり、生存率もSB-PC 7 以上より有意に良好である(表-4、図-16)。予後良好なPCIスコアは19以下 [20] や、28以下といわれている [20]。

術前血清CEA値はPCIスコア・完全切除率・生存率と相関する[69]。

包括的治療後の合併症

術後合併症は、Sugarbakerの分類に従って調査した[70]。Smeenkらは[71] 103 例の腹膜偽粘液腫の包括的治療後の治療関連死は11%で、Grade 3以上の合併症率は54%であったとしている。また、腹腔内合併症は38%であったと報告している。

Glehenらは[72] 216回のCRS後の死亡率3.2%、grade III/IV の合併症発生率は24.5%であったと報告している。

Mohamed らは世界のhigh volume centerにおけるCRS+HIPEC後のgrade III/IVの合併症発生率は12%- 68%、死亡率は0%-9%と述べている [73]。

我々の経験もほぼ同様な成績であった[50]。この包括的治療は十分トレーニングされたチーム医療で行われれば安全で、術後QOLもよく、高い生存率を得ることができる治療法と考えられる。

結語

現在、CRSと周術期化学療法を組み合わせた包括的治療法は腹膜偽粘液腫の最新の治療法と考えられており、従来の減量手術を繰り返す方法に比べ生存率を飛躍的に改善させた。この治療法は治癒を目指して行なわれるようになったが、本邦ではこの治療法を行なっている施設は非常に少ないのが現状である。NPO腹膜播種治療支援機構に属する3病院では年間400例を越すCRS+HIPECが行なわれ、世界一の手術数を行なっている。この治療法が安全に、高い治癒率で行なえるようにするため、high volume centerでの外科・内科・婦人科・麻酔科医・看護師・MEの研修が必須である。

表-3: 虫垂由来腹膜偽粘液腫のPCIと完全切除率

	PCI=<10	11=<PCI=<20	21=<PCI=<30	PCI>=31	Total
CC-0,-1	111 (97.4%)	57 (0.3%)	39 (36.4%)	21 (17.8%)	228 (54.3%)
CC-2,-3	3	24	68	97	192

表-4: 虫垂由来腹膜偽粘液腫の小腸PCI(SB-PCI)と完全切除率

CC-0		
1=<SB-PCI=<5	101/145 (70%)	P<0.001
SB-PCI>=6	36/189 (19%)	

図-16: 小腸PCI(SB-PCI)スコアと予後
<虫垂由来PMP完全切除例

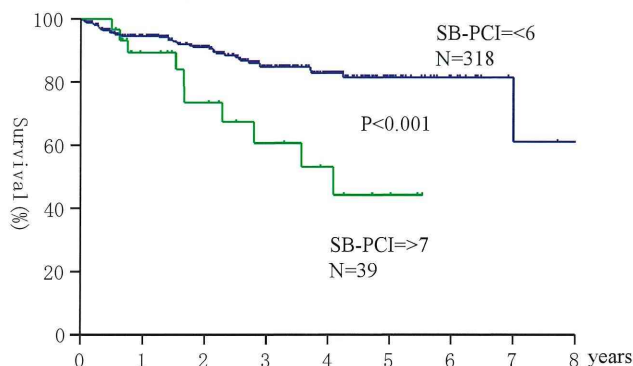
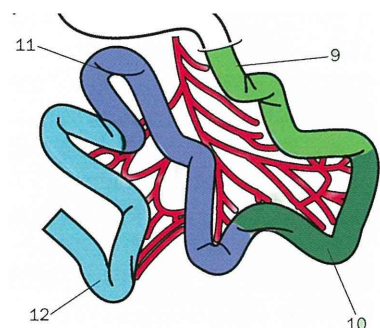


図-15: 小腸PCI(SB-PCI)スコア: 0-12の間のスコアとなる



文献

- 1) Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecological malignancy. *Cancer*, 1989;63:364-367.
- 2) Jayne DG, Fook S, Loi C., et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Brit J Surg*. 2002;89: 1545-1550.
- 3) Burke AR, Singh RN, Carroll DL, et al. The resistance of breast cancer stem cells to conventional hyperthermia and their sensitivity to nanoparticle-mediated photothermal therapy. *Biomaterials*. 2012 Apr;33(10):2961-70. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.12.052. Epub 2012 Jan 14.
- 4) Yonemura Y, Atlas and principles of peritonectomy. Ed. by Y. Yonemura Published by NPO to support Peritoneal Surface Maligancy Treatment, 2012,
- 5) Yonemura Y, Canbay E, Liu Y, et al. Trans-lymphatic metastasis in peritoneal dissemination. *J Gastroint Dig Syst*. 2013,S12, <http://dx.doi.org/10.4172/2161-069X.S12-007>
- 6) Shimotuma M, Shields JW, Simpson-Morgan MW, Sakuyama A, Shirasu M, Hagiwara A, Takahashi T. Morpho-physiological function and role of omental milky spots as omentum-associated lymphoid tissue (OALT) in the peritoneal cavity. *Lymphology* 1993; 26:90-101
- 7) Bettendorf U. Lymph flow mechanism of the subperitoneal diaphragmatic lymphatics. *Lymphology*. 1978; 11:111-116
- 8) Yonemura Y, Endou Y, Nojima N, et al. A possible role of cytokines in the formation of peritoneal dissemination. *Int J Oncol* 1997;11: 349-358
- 9) Moran B, Cecil TD. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am*. 20
- 10) 米村豊、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)総合研究報告書、概要版、腹膜偽粘液腫の本邦における発生頻度・病態の解明・治療法の開発に関する研究(H23 - 難治 - 一般 - 068:平成23年度総括・分担報告書、研究代表者 米村豊 p7
- 11) Ronnet BM, Zahn CM, Kurman RJ, et al. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinoma: a clinico pathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". *Am J Pathol* 1995; 19: 1390-408.
- 12) Bradley RF, Stewart JH, Russell GB, et al. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: A clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30 (5) 551-9.
- 13) NJ Can, LH Sobin Adenocarcinoma of the appendix. WHO Classification of yumours of the digestive system. Ed by FT Bosman, F Carneiro, RH Fruban, ND Theise. International Agency for research on Cancer. Lyon, 2010, 4 th edition, pp122-125
- 14) Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for gastric cancer study. SKanahara huppan, Tokyo 1995
- 15) Glehen O, Schreiber V, Cotte E, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyerthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004;139:20-26.
- 16) 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
- 17) Sugarbaker PH Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999;43, 15-25
- 18) Yan TD, Bijelic L, Sugarbaker PH. Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intrapoeitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14:2289-2299.
- 19) Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, et al. Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: Selection for cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 2009;100:311-316
- 20) Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, et al. Surgical Results of Patients with Peritoneal Carcinomatosis Treated with Cytoreductive Surgery Using a New Technique Named Aqua Dissection. *Gastroenterology Research and Practice*, Volume 2012, Article ID 521487, 10 pages, doi:10.1155/2012/521487