

図-9: 胃癌細胞が篩状板の孔を介して侵入している像。Gastric cancer cells proliferate in the submesothelial lymphatic lacunae on the pelvic peritoneum..

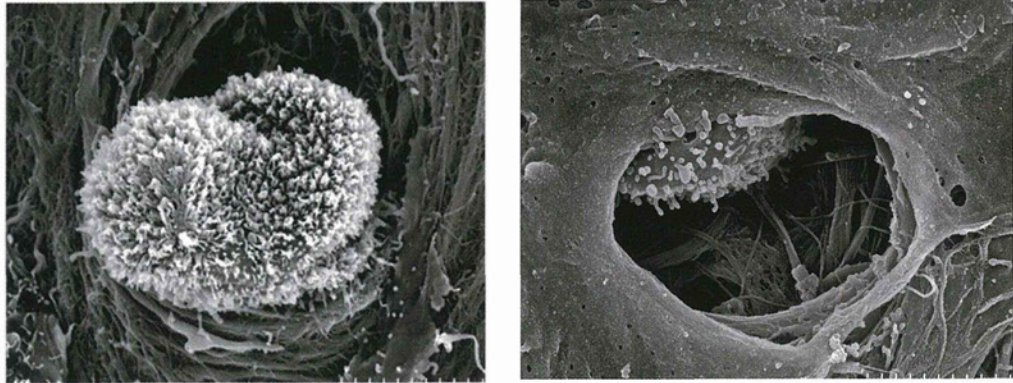
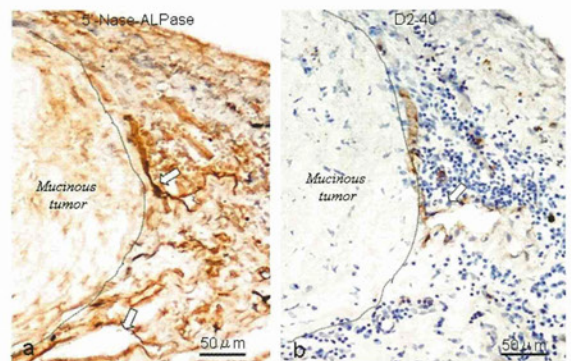


図-10: 骨盤腹膜のリンパ管に低分化型胃癌細胞が認められる。破線で示した部分が篩状板に接している部分と思われる。腹腔内抗がん剤投与で治療できる間質誘導がない微小転移である。D2-40 immunohistochemical staining of pelvic peritoneum. Gastric cancer cells of poorly differentiated adenocarcinoma are found in the subperitoneal lymphatic lacunae.



図-11: 鎌状靭帯内の腹膜偽粘液腫の転移巣。完成された腹膜播種の内部にはリンパ管は認められない。腫瘍に接した間質にはリンパ管が認められる。5'-Nase staining of peritoneal metastasis on the falciform ligament (left). D2-40 immunohistochemical staining (right). No lymphatic vessel were found in the tumor.



PMP間質の血管数は少なく、血管新生像も見られない (CD31免疫染色)

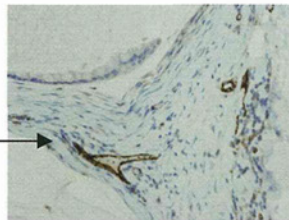


図-12: 腹膜偽粘液腫の腹膜にみられたリンパ管新生像。播種(中心部)の周辺に周辺に新生リンパ管(白)が見られる(左)。その拡大像で、嚢胞状リンパ管島が見られる(右)。

Cystic lymphatic island

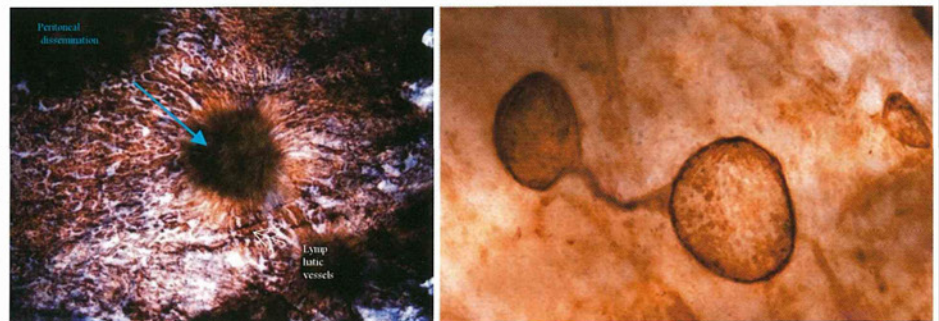


図- 13: リンパ管新生のパターン。梯子状新生既存のリンパ管を互いに連結するようなリンパ管新生。Ladder formation

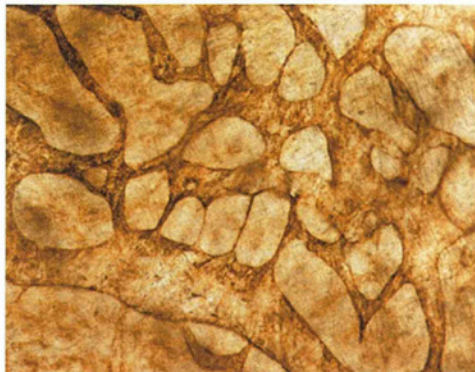


図-14: 既存のリンパ管からの芽出像。 Budding from preexisting lymphatic vessels.

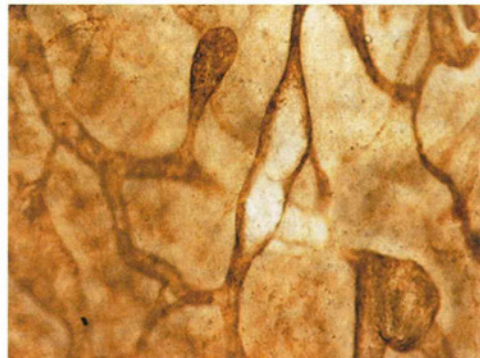


図- 15: リンパ管の伸展像。 Extension of the blind loop of lymphatic vessels



図-16: 嚢胞状リンパ管が互いに細いリンパ管で結合している像。 Enlarged cystic lymphatic islands connected with fine lymphatic vessels



図-17: 嚢胞状リンパ管が内部に隔壁ができ、毛細リンパ管に変化した像。腹膜偽粘液腫28歳男性。Cystic lymph sac were separated by septum and showed lacework like structure, suggesting to form lymphatic plexus.



図-20: 腹膜小突起内リンパ管の走行様式-1 (5'-Nase 酵素染色) whole-mount preparation. 嚢胞状腹膜突起 (PP)内に侵入するリンパ管がヒダ基部に発達してリンパ洞(LL)を形成する。

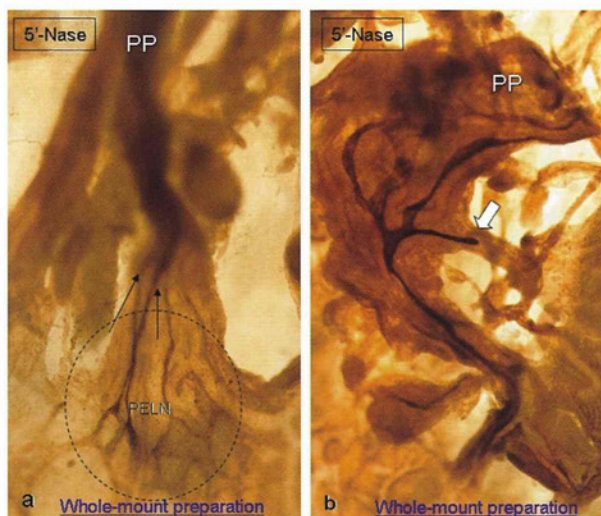
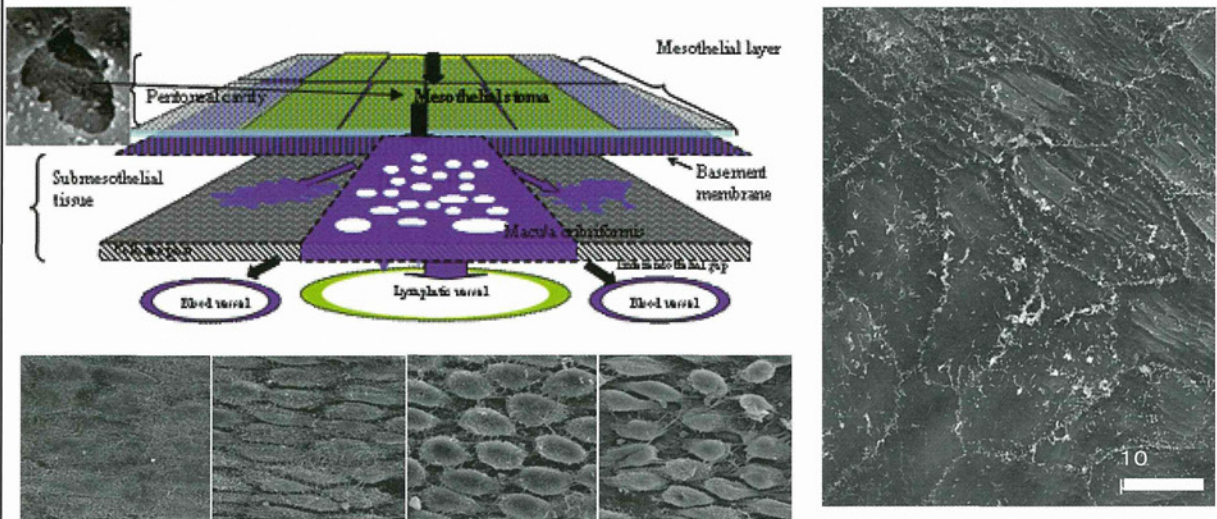


図-18: 経リンパ行性腹膜播種形成に深く関連する3重構造; 腹膜ストマータ・篩状板小孔・腹膜下リンパ管(左)。腹膜中皮は右のように互いに密着し、ストマータは少ないが、中皮が収縮するとストマータのサイズが大きくなる(下)。Triplet structure connects with peritoneal cavity and submesothelial lymphatic lacunae



モリソン窩腹膜の断面: 腹膜直下にリンパ管がある。D: 中皮間中皮小孔。乳斑の中皮小孔の直下の篩状板の孔から集合した乳斑内リンパ管に腹腔内遊離癌細胞が進入する。SEM finding of cut surface of milky spot. Lymphatic vessel locates below the mesothelial layer, and lymphocytes are found in the lymphatic vessel. PFCCs migrate through the mesothelial stomata, and invade into the submesothelial lymphatic vessels through the holes of macula cribiformis.

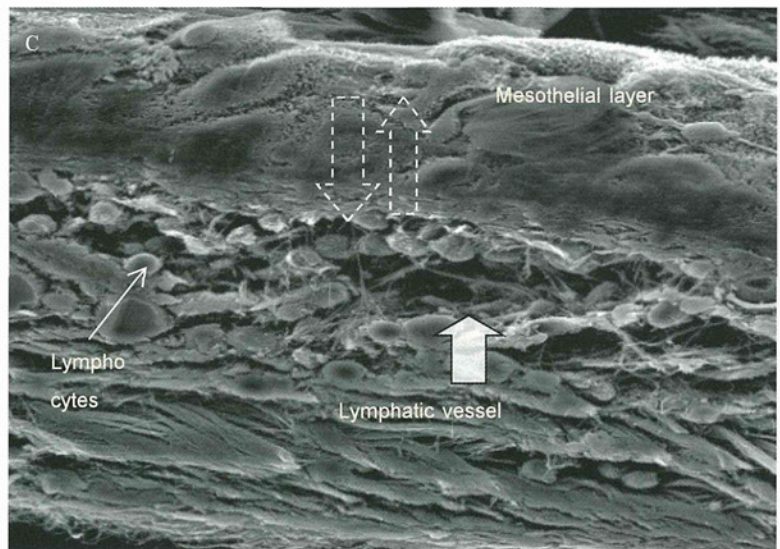
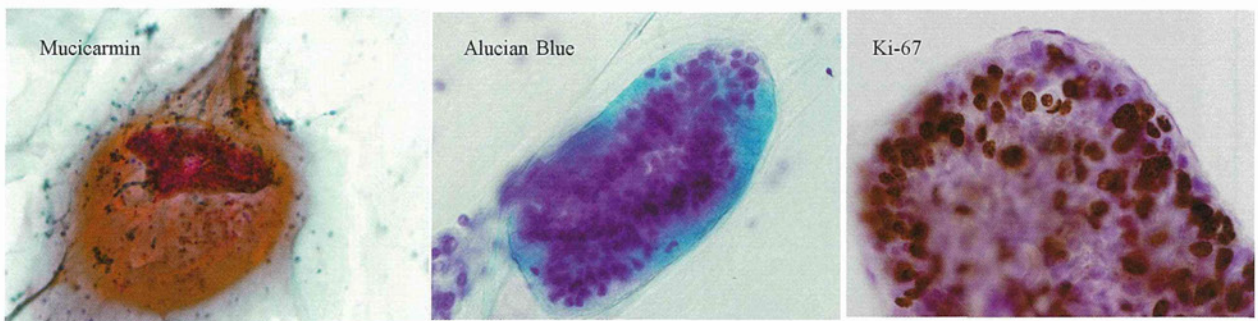


図-19: 腹膜偽粘液腫の腹腔内遊離癌細胞。粘液で被われている。Ki67免疫染色で増殖期細胞が認められる。Peritoneal free cancer cells (PFCCs) in the mucinous ascites of PMP patient. Ki67 immunoreactivity is found in the nucleus of the PFCCs.



References

- 1) Yonemura Y, Y. Endo, T. Obata, et al., "Recent advances in the treatment of peritoneal dissemination of gastrointestinal cancers by nucleoside antimetabolites," *Cancer Sci*, vol. 98, pp 11-18, 2007
- 2) Shimotsuma 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
- 3) Miura M, Y. Yonemura, " Morphological study of human omental milky spots and their morphological changes in omental disseminated metastasis," *Jap J Lymphology*, vol. 34, pp,2-6, 2011
- 4) Yonemura Y, Y. Endou, H. Fujita., et al., "Role of VEGF-C expression on the development of lymph node metastasis in gastric cancer" *Clin Cancer Res*, vol. 5, pp1823-1829, 1999.
- 5) Yonemura Y. Atlas and principles of peritonectomy, Ed. by Y. Yonemura, Published by NPO to Support Peritoneal Surface Malignancy Treatment, 2012, pp 125-127
- 6) Bettendorf U. Lymph flow mechanism of the subperitoneal diaphragmatic lymphatics. *Lymphology*. 1978; 11:111-116
- 7) Asahara T, T Murohara, A Sullivan, et al., "Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis," *Science*, vol. 275, pp964-967, 1997.
- 8) Lee JY, CW. Park, YP. Cho., et al., "Podoplanin expressing cells derived from bone marrow play crucial role in postnatal lymphatic neovascularization," *Circulation*, vol.122, pp1413-1425, 2010
- 9) Gordo EJ 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
- 10) Yonemura Y, Y Endou, T, Sasaki., et al., "VEGF-C/VEGFRS and cancer metastasis," *Growth factors and their receptors in cancer metastasis*. Edt by Jian WG, Matsumoto K, Nakamura T., Kluwer Acad Publisher, pp223-239, 2002.
- 11) 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

特異的に発現している遺伝子の同定・診断への応用(遠藤良夫・桑野裕昭・片桐英樹・宇野剛史・加藤浩介)

要旨

腹膜偽粘液腫(pseudomyxoma peritonei, PMP)は虫垂や卵巣を原発とする粘液産生腫瘍が、腹腔内で播種性の転移を形成する疾患であるが、その発生機構は明らかではない。さらに腹膜偽粘液腫の予後との関連性が指摘されている組織型を的確に診断する基準は未だ確立されていない。本研究では、PMPに特徴的な遺伝子発現様式をオリゴアレイにより網羅的に解析し、腫瘍マーカーとして有用な遺伝子を同定するとともに、組織型診断や分子標的治療への応用可能性を追求することを目的とする。昨年度までの研究では、PMPの腫瘍組織より良好なtotalRNA試料が得られた3検体とヒト正常虫垂1検体およびヒト培養胃癌細胞1検体の遺伝子発現解析を実施した。オリゴアレイ解析により検出された全転写産物40,418の中で、PMPの3症例において正常組織やヒト培養胃癌細胞に対して2倍以上の発現の亢進が認められ、さらにRT-PCR法による再解析の結果、オリゴアレイ解析に供した3検体以外の4検体においても発現が亢進している5遺伝子を見出した。本年度は引き続き前述の遺伝子発現解析結果を基に有用なPMPマーカーの候補遺伝子2つを見出した。さらに、PMP遺伝子発現データベースの構築に向け、PMP2検体の遺伝子発現解析を追加実施した他、各種ヒト細胞およびがん組織の遺伝子発現情報をWEB公開データベースより効率的に取得、データマイニングするための自動化プログラム、特に遺伝子オントロジー(gene ontology: GO)termによる候補遺伝子の絞り込みを行うための自動選別プログラムを確立した。

研究の目的・特徴・独創的な点

Agilent社のオリゴアレイを用いたPMP組織における網羅的遺伝子発現解析を実施し、PMP発現データベースを構築することでPMPの診断法および分子標的治療薬の開発研究への応用を目指す。これまでにPMPの遺伝子発現情報を網羅的に解析した研究は国内外で実施されておらず、稀少且つ難治性の疾患であるPMPの発生機構および病態を明らかにする上で貴重な情報が得られることが期待される。さらに多様な正常組織、がん組織における遺伝子発現情報をWEB上で公開されているデータベースよりPMP遺伝子発現データベースに取り込み、比較解析することでより効率的で、的確なデータマイニングおよび候補遺伝子の抽出が可能となる。本研究では、ソフトコンピューティング、データ分析、システム最適化の専門研究者によりWEB公開遺伝子発現情報の自動取得プログラムおよび最適分析システムを構築し、PMPにおける遺伝子発現異常の解明とPMP診断の有用な腫瘍マーカーの探索研究を実施する。

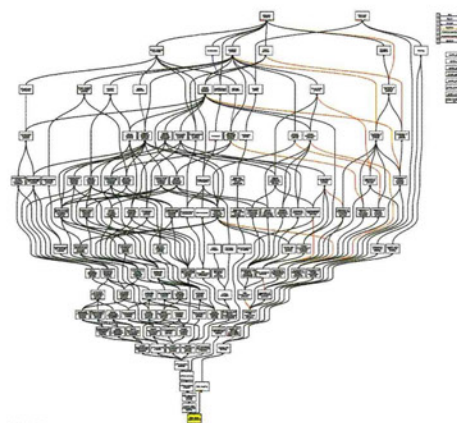
研究方法

34,127の転写産物および7,419のlincRNAの解析が可能なアジレント(Agilent)社のオリゴアレイSurePrint G3 Human Gene Expression 8x60Kを用い網羅的遺伝子発現解析を施行する。得られた遺伝子発現情報はデータマイニングを行った後、発現比率を基にフィルタリングを施し、候補遺伝子の抽出を行った。本研究では、ヒトがん細胞や正常組織と比較して極度に発現が上昇していた遺伝子群に焦点を当て、候補遺伝子の探索を行った。候補遺伝子については、RT-PCRによる遺伝子発現の再検証を行い、さらに、NCBI UniGeneデータベースに公開されているEST Profile(expressed sequence tag)を参照し、PMPにおける遺伝子発現の特異性を検討した(遠藤)。(金沢大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会 審査番号249 平成23年7月11日承認:遺伝子組換え実験計画 確認番号 金大6第1190号 平成23年4月25日)

PMPの発生機構および他のがん腫との類似性に関する知見を得るために、PMPおよびWEB公開データベースから取得した各種ヒト細胞およびがん組織の遺伝子発現情報に対して2方向階層クラスター解析を行った。ただし、データに含まれる遺伝子数は1万を超えており、そのままではクラスター解析を行うために多大な計算時間を要するだけでなく、得られた結果に対する解釈が困難となる。

そこで、本研究では各遺伝子に付加されたGO termの情報をを用いることで発生機構や由来を判断するために必要な遺伝子だけに絞り込みを行うことを考えた。しかし、一つの遺伝子に対して最大124個のGO termが付加されており、また、図-1に示すようにGO termは複雑な階層構造をもつこと、さらにtermの延べ個数は30万個にも及ぶことから手動で遺伝子の絞り込みを行うことは実質不可能である。

図-1:GO termの階層構造



(II) 分担研究報告: 腹膜偽粘液腫と遺伝子

このような問題点を解決するために、本研究では、発生機構や由来に関係が深いと考えられるGO term(必要なGO term)、逆に関係が薄いGO term(不要なGO term)を設定し(遠藤, 片桐)、複数のWEB公開データベースで自動的に検索・情報抽出をしながら必要な遺伝子だけに絞り込む計算アルゴリズムを提案した(加藤, 片桐)。また、提案したアルゴリズムを実装するためにプログラミング言語Rを用いた自動判別プログラムを構築した(宇野, 片桐)。さらに、遺伝子の選別に用いたGO termの中で、特に重要な役割を果たすtermの特定およびGO term同士の関係性を明らかにするために、GO term全体像の可視化を行った(桑野)。具体的には、ネットワーク分析と最適化(最短経路問題)のアルゴリズムおよびGephi(グラフの可視化のためのプラットフォーム)、DOT言語(ネットワークを構造的に表現するための言語)、Graphviz(DOT言語で書かれたグラフ表現を画像として出力するソフトウェア)を用いて、GO term全体像をグラフ表現として可視化した(桑野)。

研究結果

我々は平成23年度の研究で7症例の腹膜偽粘液腫(PMP)の腫瘍の中で、特に良好なtotalRNA試料が得られた3検体とヒト正常虫垂(BioChain社)、ヒト胃がん細胞MKN-45を用いてAgilent社のオリゴアレイ(SurePrint G3 Human Expression 8x60k)による網羅的遺伝子発現解析を実施した。34,127の転写産物についてヒト正常虫垂およびMKN-45細胞と比較し、PMPに特徴的に発現が亢進している遺伝子の予備的検索を行った結果、3検体のすべてのPMPで発現が3倍以上亢進している遺伝子として8個の候補遺伝子を抽出した。これらの8遺伝子の7症例のPMPにおける発現をRT-PCR法により解析したところ、オリゴアレイ解析に供した3検体以外の4検体のPMPにおいてもMKN-45細胞と比較し発現が亢進していることが確認された。さらに、約10種のヒト胃がん細胞における遺伝子発現をRT-PCRで解析したところ5遺伝子[HPRG4, MARCO, COL10A1, IQCA1, TREM2]は胃がん細胞では発現が認められず、PMP特異的に発現する遺伝子である可能性が示唆され、本年度はその特許出願を行った。そこで、NCBI UniGeneデータベースに公開されているEST (expressed sequence tag) Profileの各種腫瘍組織での遺伝子発現データを参照したところ、これらの5遺伝子は腫瘍組織における発現頻度や発現レベルは極めて低いことも確認され、PMP診断の有用な腫瘍マーカーになる可能性が考えられた(特許出願中)(遠藤, 米村)。24年度の研究でも、引き続き前述の遺伝子発現解析結果を基に有用なPMPマーカーの候補遺伝子2つを発見した。さらに、PMP遺伝子発現データベースの構築に向け、PMP2検体の遺伝子発現解析を追加実施した(遠藤)。

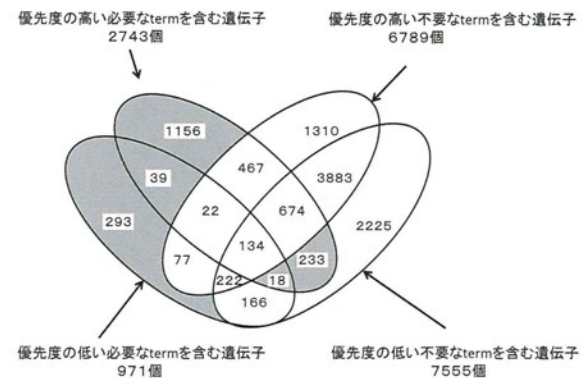
また、各種ヒト細胞およびがん組織の遺伝子発現情報をWEB公開データベースより効率的に取得、データマイニングするための自動化プログラム、特に遺伝子オントロジー(gene ontology: GO)termによる候補遺伝子の絞り込みを行うための自動選別プログラムを確立した。具体的には、まず遺伝子名(Primary Accession)からGenBankデータベースを用いてHGNCデータベースに対応する遺伝子のIDを抽出し、HGNCのサイトにてUniProtデータベースに対応する遺伝子IDの抽出を行った後、Uniprotでの検索によりGO Identifierを獲得、そのGO Identifierを使ってAmiGOデータベースにてterm名およびAncestor(階層構造で一つ上位のGO term)を抽出した。また、GO termとそのAncestorをまとめた自前データベース(図-2参照)を作成し、WEB公開データベースへのアクセスを最小限に抑えることで処理時間の大幅な短縮を図った(宇野, 片桐)。

本提案手法を適用した結果、遺伝子を15340個から1739個へ約10分の1までの絞り込みに成功した。実際には、より適切な絞り込みができるように必要なGO termと不要なGO termには優先度をつけられており、図-3のベン図でハッチングされている部分に対応する遺伝子のみを選別することになる。この作業も含めてすべて自動化し、R言語を用いて実装した(宇野, 片桐)。

図-2: GO termとAncestorをまとめた自前データベース

GO Term	Accession
GO:0000002	GO:007076
GO:0000003	GO:0000003
GO:0000004	GO:0000004
GO:0000005	GO:0000005
GO:0000006	GO:0000006
GO:0000007	GO:0000007
GO:0000008	GO:0000008
GO:0000009	GO:0000009
GO:0000010	GO:0000010
GO:0000011	GO:0000011
GO:0000012	GO:0000012
GO:0000013	GO:0000013
GO:0000014	GO:0000014
GO:0000015	GO:0000015
GO:0000016	GO:0000016
GO:0000017	GO:0000017
GO:0000018	GO:0000018
GO:0000019	GO:0000019
GO:0000020	GO:0000020
GO:0000021	GO:0000021
GO:0000022	GO:0000022
GO:0000023	GO:0000023
GO:0000024	GO:0000024
GO:0000025	GO:0000025
GO:0000026	GO:0000026
GO:0000027	GO:0000027
GO:0000028	GO:0000028
GO:0000029	GO:0000029
GO:0000030	GO:0000030
GO:0000031	GO:0000031
GO:0000032	GO:0000032
GO:0000033	GO:0000033
GO:0000034	GO:0000034
GO:0000035	GO:0000035
GO:0000036	GO:0000036
GO:0000037	GO:0000037
GO:0000038	GO:0000038
GO:0000039	GO:0000039
GO:0000040	GO:0000040
GO:0000041	GO:0000041
GO:0000042	GO:0000042
GO:0000043	GO:0000043
GO:0000044	GO:0000044
GO:0000045	GO:0000045
GO:0000046	GO:0000046
GO:0000047	GO:0000047
GO:0000048	GO:0000048
GO:0000049	GO:0000049
GO:0000050	GO:0000050

図-3: GO termによる遺伝子絞り込みの結果



次に、GO termによる絞り込み後の1739個の遺伝子に対して、R言語を用いて2方向階層クラスター解析を行った(加藤)。図-4は階層クラスター解析結果であり、行が遺伝子、列が症例を表す。図-5において、右端の紫で囲んだ部分にPMPの複数の症例が固まっており、PMPの症例間で明らかな発現類似性が見られることがわかる。また、そのすぐ左の黄色で囲んだ部分が虫垂がんの症例に対応しており、PMPと虫垂がんとの類似性が確認された。したがって、今回のPMP症例の原発は虫垂である可能性が高いことがわかった。また、WEB公開データの中には全体的にシグナル強度がかなり高く、実験として技術的な問題を含んでいる(データとしての信頼性に欠ける)ものが存在することも明らかにした(片桐、加藤)。

次に、多群からの有意差検定を用いることにより組織特異的発現遺伝子を抽出するプログラムを作成した(宇野、片桐)。具体的には、PMPの5検体に対して外れ値行列とエントロピーを計算することでPMP組織特異性の有無と特異性の度合いを同時に判定し、5検体中4検体以上で特異的であると判断された遺伝子を最終的な腫瘍マーカー候補遺伝子として自動的に抽出するプログラムを構築した。この結果、腫瘍マーカー候補遺伝子は989個となり、元の15340遺伝子から15分の1以下に自動的に絞り込むような手法が開発できた。

さらに、GO term全体像の可視化を行うために、ネットワーク分析の手法によって、GOの祖先-子孫(親-子)関係をさかのぼる方向に矢印を付けた有向グラフを可視化した(桑野)。その結果を図-6に示す(ノードのみでエッジは省略)。図-6において、GO Identifierのラベルが記載されているノードは「最短路問題をすべての経路について解いたときに多くの最短路で含まれるノード」であり、重要なGO Identifier、すなわち重要なGO termであると解釈できる。この提案手法により、GO term同士の関連性および重要termの特定が可能となった。

25年度の研究で期待される成果および展望

25年度の研究では、PMP検体の網羅的遺伝子発現解析を継続的に実施し、PMP遺伝子発現データベースの充実化を図る。各種ヒト細胞およびがん組織の遺伝子発現情報をWEB公開データベースより取得し、PMP遺伝子発現データベースへの取り込み作業を実施する。遺伝子オントロジー(gene ontology: GO)termによる候補遺伝子の絞り込みを行うための自動選別プログラムを用い、階層クラスタリングによるPMP関連遺伝子の探索を行う。さらに、候補遺伝子をクローニングしタンパクとしての機能解析を行うと共に抗体を用いた検出系の確立を目指す。

PMP検体の網羅的遺伝子発現解析を継続的に実施し、PMP遺伝子発現データベースの充実化を図ると共に、各種ヒト細胞およびがん組織の遺伝子発現に関するWEB公開情報をPMP遺伝子発現データベースに取り込むことでの確且つ効率的な候補遺伝子の選別が可能となる。また、候補遺伝子に関しては抗体を用いた検出系を確立し、PMP診断への応用への道が開かれることが期待される。さらに、候補遺伝子をクローニングすることでタンパクとしての機能解析とPMPの病態を分子レベルで解明研究が可能となることが期待される。

図-4:2方向階層クラスター解析の結果

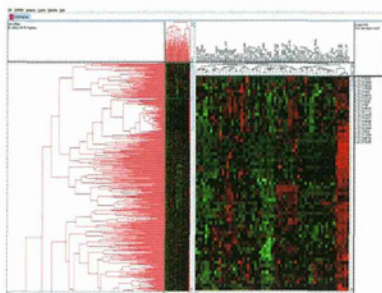


図-5:図4の右上部拡大図

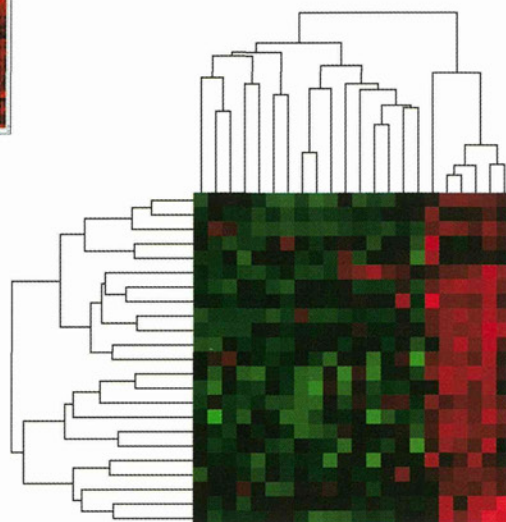
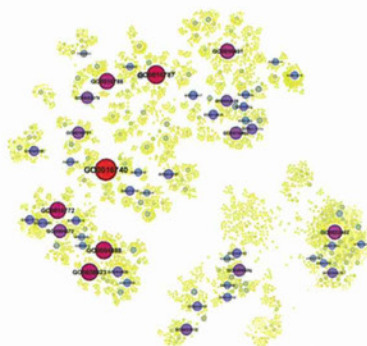


図-6:GO termの全体像のグラフ表現



(II)分担研究報告:CEAと予後

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(米村豊、Emel Cambay)

Summary

Purpose: Even though management of pseudomyxoma peritonei (PMP) was improved with cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic chemotherapy (HIPEC), several aspects of PMP still need to be optimized, including patient selection for surgery and preoperative factors. We assessed the role of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) levels in PMP patients treated with CRS and HIPEC.

Methods: A total of 449 PMP patients with documented preoperative CEA levels referred to our center between 2005 and 2011 underwent CRS and HIPEC. The association between CEA levels and characteristics of patients with PMP was assessed with X2 test, linear correlation, and logistic regression analyses. Survival analyses were performed with Cox proportional hazard model.

Results: median age was 55 (range 19-84) years. There was 245 (54.5%) female and 204 (45.5%) males. Preoperative CEA levels were elevated in 328 (73%) patients with PMP. Preoperative CEA levels were also related to peritoneal cancer index (P<0.0001), cytoreductive surgery scores (P<0.0001), progression free survival (P<0.0001) and overall survival (P<0.001) in patients with PMP.

Conclusions: Our results indicated that preoperative CEA levels are useful in predicting the extent of disease and surgical success as well as progression free and overall survival in patients with PMP treated with cytoreductive surgery and HIPEC.

はじめに

腹膜偽粘液腫(PMP)の92%は虫垂のmucinous carcinomaに由来するものであり、卵巣由来の例は7%である¹⁾。近年、腹膜切除＋術中温熱化学療法(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: HIPEC)を用いた集学的治療により術後生存率が改善し、再発も減少した。しかし、この集学的治療は術後合併所も多く、習熟した外科医が編成するチームで治療にあたらなければならない。また、効率よく治療するに当たり、予後を術前に予測できる因子をもとに、患者の選択を行なうことも重要である。この因子には、腹膜播種係数(peritoneal cancer index: PCI)、以前行なわれた手術の回数と程度(prior surgical score: PSS)、組織型、年齢などがある。

術前の客観的予後予測因子として、血中腫瘍マーカーが有用であるとする報告があるが、未だ結論は出ていない^{2,3,4)}。この研究では術前血清carcinoembryonic antigen (CEA)の値と予後・再発との関係を検討した。

対象と方法

2005年から2011年の間に腹膜播種治療支援機構に属する3病院(草津総合病院・岸和田徳洲会病院・池田病院)で手術が行なわれ、術前腫瘍マーカーが測定された449例の虫垂由来の腹膜偽粘液腫を対象とした。

開腹後腹腔内の播種の進展状況(peritoneal cancer index:PCI)を記録した。我々が開発したアクアダイセクション法で原発巣と所属リンパ節であるNo201,202の郭清をするとともに、肉眼で認められる播種巣を可及的全切除するよう試みた。

切除後腹腔内を生理食塩水で洗浄後、加温生食水4LにMitomycin C (MMC)20mgとCDDP 100mgを加え、42-43度で60分間HIPECを行なった。

CEAの測定はAvidia Centaur (JAPAN) キットで測定し、正常値は5ng/ml以下とした。

結果

対象症例を表1に示す。組織学的にlow-grade mucinous carcinoma peritonei (MCP-L)は205例,high- grade mucinous carcinoma peritonei (MCP-H) は244例であった⁶⁾。193例に完全切除(complete cytoreduction; CCR-0)が行なわれ、直径0.5 cm以下の腫瘍が遺残したCCR-1 52例、0.5-5cmの腫瘍が遺残したCCR-2 35例、5cm以上の腫瘍が遺残したCCR-3 169例であった(表-1)。血清CEAが正常値より高値を示した例が328例(78%)であった。

MCP-LとMCP-HではCEA高値はそれぞれ143/204(70%),185/45(75%)で差はなかった。しかし、表-2に示すようにPCI Score(Peritoneal Cancer Index: PCI, 7))とCEA高値例は有意な相関があった。CEA高値例はPCI 10以下では42%(44/105)であったが、PCI 10以上では82.5%(282/342)であった(P<0.0001)。

245人(54.5%)に完全切除CCR-0,-1が行なわれた。不完全切除例CCR-2,-3では90%(182/204)がCEA高値を示したが、完全切除例CCR-1,-0では59.5%(146/245)であった(P<0.0001) (表-3)。また、CEA30ng/ml以下・PCI=<28の例では83.6%,65%の例が完全切除された(表-4)。術後合併症発生率(Grade 3,4,5)はCEA30ng/ml以下で25.2%, CEA30ng/ml以上で30.9%と差はなかった。しかし、1ヶ月以内死亡率・在院死亡率はCEA30ng/ml以下で1.2%・2.6%で、CEA30ng/ml以上例の3.9%・9.1%より有意に低かった(P<0.05, P=0.001)。

中間追跡期間は3.2年で生存率・無再発生存率を調べた(図1-4)。中間無再発生存期間は18ヶ月、生存率は2年89.8%、5年72.9%であった。

図-1にCEA値と生存率の関係を示す。CEA5ng/ml以上例は有意に生存率が不良であった。またCEA5ng/ml以下の例では無再発生存期間がCEA5ng/ml以上の例にくらべて有意に長かった(図-2)。また、CEA30ng/ml以上の例はそれ以下の例にくらべて有意に生存率が良好で、無再発生存期間が長かった(図-3)。

しかし、PCI 20以上の例ではCEA値と予後の相関はないが、PCI 20以下の例ではCEA値が高い例は正常例より有意に無再発生存期間が短かった。

考察

CEAは消化器癌の経過を評価するために最も良く用いられている血清腫瘍マーカーである。この研究で術前血清CEA値がPMPの術後再発の予測・生存率を予測する有用な因子であることが判明した。

術前CEA値はPMPの組織学的悪性度とは相関せず、腫瘍量(PCI)と有意な相関があった。このことが手術根治度を左右したものと思われる。すなわちPCIの高い例は術前CEA値が高いため手術根治度が低下し、CEA高値例は予後不良になると考えられる。しかし、PCI 20以上の例ではCEA値と予後の相関はないが、PCI 20以下の例ではCEA値が高い例は正常例より有意に無再発生存期間が短かった。この事実はCEA高値例は生物学的悪性度が高い可能性がある。

文献

- 1) 米村豊、ほか、腹膜偽粘液腫に対する化学療法. 腫瘍内科, 11;2:206-213
- 2) Zoutmulder PA, Sugarbaker PH. Patterns of failure following treatment of pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. Eur J Cancer. 32A:1727-1733: 1996
- 3) Alexander-Sefre A. et al., Elevated tumor markers prior to complete tumor removal in patients with pseudomyxoma peritonei predict early recurrence. Colorectal Dis. 7;382-386:2005
- 4) Van Ruth S. et al., Prognostic value of baseline and serial carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 measurements in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol. 9;961-967: 2002.
- 5) 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. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:521487. doi: 10.1155/2012/521487.
- 6) 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;30:551-559
- 7) Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 1999;43:15-25.
- 8) Chua TC, Moran B, Sugarbaker PH et al. Early and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. J Clin Oncol. 30;2449-2456: 2012.

(II) 分担研究報告: CEAと予後

Table 1: 患者背景と予後因子

variables	Numbers of patients
Sex	
female	204
Male	245
Mean age at surgery	55.4 ± 14.5 (19-89)
Tumor histology	
Low grade	205
High grade	244
PCI score	
PCI 0-9	105
PCI 10-19	79
PCI 20-29	114
PCI 30-39	151
CCR score	
CCR-0	193
CCR-1	52
CCR-2	35
CCR-3	169
CEA levels	
Normal	121
Elevated	327
Patients status	
Alive without disease	185
Alive with disease	117
Dead of disease	136
Dead of other cause	11

Table 2: 術前CEA値とPCIスコア

PCI score	CEA levels	
	Normal	Elevated
0-10	61	44
11-19	28	52
21-29	22	91
30-39	10	141

Table 3: 術前CEA値とCCRスコア

CCR score	CEA levels	
	Normal	Elevated
CCR-0	86	97
CCR-1	13	49
CCR-2,3	22	182

Table 4: 術前CEA値PCIスコアとCCRスコア

Values	CCR scores	
	CCR-0,-1	CCR-2,-3
CEA levels		
<30	153	30
≥30	123	141
PCI score		
≤28	202	61
≥29	74	112

Figure 1: 術前CEA値と全生存率

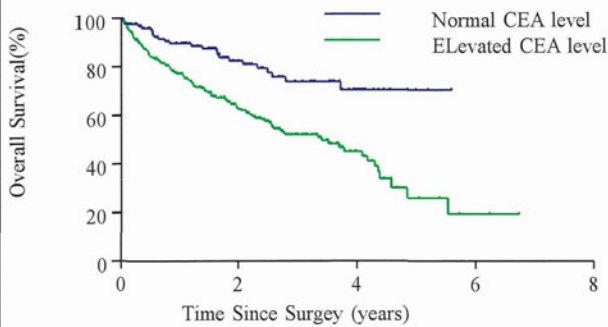


Figure 2: 術前CEA値と無再発生存曲線率

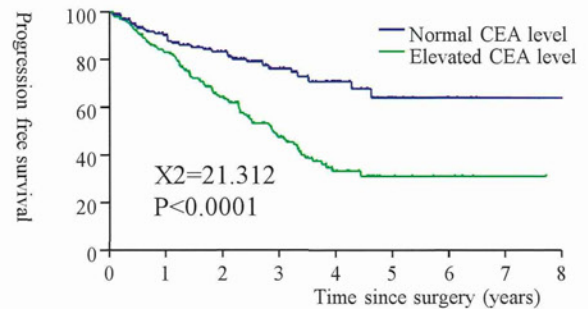


Figure 3: 術前CEA値(30>=)と全生存率

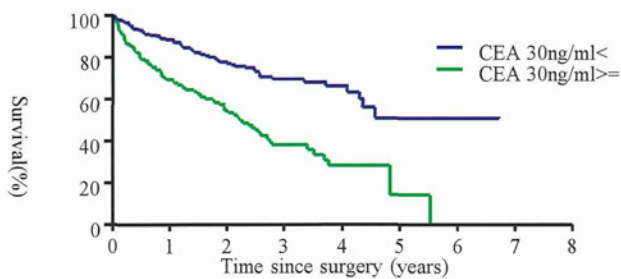
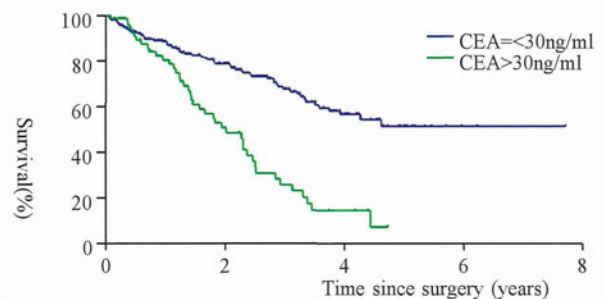


Figure 4: PCI20以下の例の術前CEA値と生存曲線



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(平野正満)

Laparoscopic diagnosis and management for pseudomyxoma peritonei from appendiceal neoplasm

Abstract

Patients with early stage of PMP is sometimes difficult to diagnose the primary sites, intraperitoneal spread of tumor and to perform a cytological study.

Patients: Eleven patients without a determined diagnosis and with unknown peritoneal spread of tumor were received laparoscopy and heated intraoperative peritoneal chemotherapy (HIPEC).

The mean operation time of laproscopic examination and HIPEC was 177 min. (range, 124-261 min.). No intraoperative complication was experienced. The mean PCI score by laparoscopic observation was 16.5 (range, 0 to 30). One patient with localized PMP (mucocele) did not received HIPEC, and the other 10 patients with PC were treated with HIPEC. After LHIPEC, ascites disappeared in 3 cases, and decrease in the amount in the other 8 cases. Serum CEA levels became in the normal range in 6 cases and decreased in 4 cases after LHIPEC.

Nine patients underwent second look laparotomy (SLL), and cytoreductive surgery combined with HIPEC. The duration between LHIPEC and SLL ranged from 42 to 207 days (97.4 ± 40.6 days). PCI at the SLL ranged from 4 to 27 (12.9 ± 7.1), and that at the 1st LHIPEC was 16.5 ± 6.4 . PCIs at the time of SLL decreased than those of LHIPEC in seven of 9 patients. Median follow-up period is 16 months. All 11 patients alive, but one patients developed port site recurrence 10 months after LHIPEC.

The present study demonstrated that laparoscopic diagnosis combined with HIPEC is useful to determine the surgical treatment plan and reduce the tumor burden before CRS at SLL.

はじめに

Computed tomography scanning (CT)やmagnetic resonance imaging (MRI)は、腹膜偽粘液腫の腹腔内進展を術前診断する一般的な方法である(1)。しかし、原発巣診断やperitoneal cancer index (PCI)をこれらの方法で正確に診断することは困難である。本邦では健康診断の普及により、最近では少量の腹水を伴う例や、血中腫瘍マーカー高値で発見される腹膜偽粘液腫が増えている。このような例は比較的早い時期に発見されているため、大きい侵襲を伴う腹膜切除は必要なく、原発巣切除+局所リンパ節サンプリング+局所的腹膜切除+hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)で良好な生存率を得ることができる(2)。

また、組織学的悪性度を術前に知っておくことは治療法(術中化学療法)の選択に重要である。そこで腹腔鏡により原発巣・組織型・播種の程度を診断すると同時に、その場でHIPECを行なうlaparoscopy and HIPEC (LHIPEC)を開発したので報告する。

患者と方法

2009年から2012年の間に治療が行なわれた125例の虫垂由来の粘液腺癌のうち11例にLHIPECが行なわれた(表-1)。2例(No. 4,8)は既に虫垂切除が行なわれていたが、播種の分布が不明であった。組織型はmucinous cystadenocarcinomaとmucoceleであった。この2例は無細胞性虫垂外粘液が虫垂周辺に認められた。他の9例は手術非施行例で、CTで腫大した虫垂と少量の腹水がみられ、血中腫瘍マーカーの上昇がみられた。いずれの例も大きなomental cakeや転移性腫瘍はCTで見られなかった。全身麻酔下に第一トロッカーは臍縦切開または臍上に縦切開をおき、プラントチップトロッカーを挿入した。10mmHgで氣腹し、腹腔鏡監察下に臍の高さで左右側腹部に12mmトロッカーを留置する(図-1)。必要に応じ下腹部正中に5mmのトロッカーを追加した。腹腔鏡下に横隔膜下面から骨盤底まで観察し、粘液付着・転移結節の分布を監察する。PCIを算出し、腹水を術中迅速細胞診に提出した。虫垂未切除例では全例虫垂を切除した。虫垂間膜を超音波凝固切開装置で処理し、その後盲腸右側の後腹膜を切開し、盲腸を遊離した。虫垂動脈は根部で処理し、No201リンパ節をサンプリングした。虫垂腫瘍が盲腸に浸潤しているときは自動縫合器(End GIA stapler)で盲腸を5-10mm切除した。切除された虫垂は回収袋に収納し、対外に取り出し、迅速病理へ提出した。腹腔鏡下温熱化学療法は左右側腹部の12mmのトロッカーから送水用チューブを挿入し、先端を左右横隔膜下に誘導し留置した。下腹部正中に5mm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。生理食塩水1Lを送水チューブから入れ、腹部をマッサージしたあと、脱水用チューブから廃液する。この操作を10回繰り返し、粘液状腹水を可及的除去した。その後MMC 20mg+CDDP 100mgを含む生食水3-4Lを加え、体外循環装置を用い、3.2L/分で腹腔内を還流した。腹腔内に挿入した温度センサーで測定した温度をモニターしながら、腹腔内温が42-43℃になるようにポンプ流量や恒温槽の温度を調節する。終了後、生食水1Lx10で腹腔内洗浄を行い、遊離がん細胞や粘液を取り除いた。

1ヶ月・2ヶ月・3ヵ月後に血中carcinoembryonic antigen (CEA)を測定し、腹部CTを施行した。

(II) 分担研究報告: 腹腔鏡によるPMP治療

結果

腹水は術前CTで全例に認められた。術前CTによる9例の平均虫垂直径は27mm (range:7-64mm)で、3例に石灰化が見られた。

術前血清CEA値は2.1から87.9 ng/ml (27.1±18.9)で8例・7例はCEA・CA19-9が高値を示した(表-1)。

平均手術時間は177分(range, 124-261分)で出血量は20ml以下であった。術中合併症はなかった。平均PCI scoreは16.5 (range, 0 to 30)であった。術後2例が腎機能障害があったがいずれも7日以内に正常化した。11例中3例で術後CTで腹水が消失し、8例で腹水量が減少した。血清CEA値は全例LHIPECの後低下し、6例は正常化した。9例がLHIPEC後second look laparotomy (SLL)を行ない、cytoreductive surgery (CRS)とHIPECを施行した。LHIPECとSLLの間隔は42~207日(97.4±40.6 days)であった。SLL時のPCIは4から27 (12.9±7.1)でLHIPEC時のPCI(16.5±6.4, range 0-30)より有意に減少していた。しかし、2例ではPCIはLHIPEC時より増加した。

中間追跡期間は22ヶ月(range 7-35ヶ月),で全例生存中である。1例がポートサイト再発を来し、再手術が行なわれた。脾臓被膜に5mmの播種と右傍結腸溝の転移とポートサイト再発部位を切除した。

考察

進行した腹膜偽粘液腫は、画像診断や腹水の細胞診などで比較的容易に診断できる(1)。しかし、これらの方法は比較的早期の腹膜偽粘液腫では診断が困難なことが多い(3,4)。診断が未確定な例では腹腔鏡を行なうことで、原発巣診断・生検による組織診断・悪性度診断とPCIを正確に診断できる(5,6)。腹膜偽粘液腫の原発巣は虫垂90%・卵巣7%・尿管1%・その他(膵・大腸癌)2%といわれている。虫垂が肉眼的に正常でも必ず切除し、組織学的診断を行なうことが大切である(6,7,8,9)。また、採取した播種巣は免疫染色し、腹膜偽粘液腫抗体パネル(CK7, CK20, Muc2, Muc5AC, CDX2, Ki-67)で染色し、そのパターンから原発巣を同定したり、悪性度診断も可能になる。このような情報をSLL前に得ておくことは手術の方法・術前抗がん剤投与を行なう上で有力な情報になる(10)。

まとめ

LHIPECによりPCIが有意に減少し、SLLで1例を除き全例完全切除が可能になった。また、LHIPEC後血清腫瘍マーカーは減少している例がほとんどであった。血清腫瘍マーカーは腫瘍量を反映するとされており(11)、LHIPECは播種を減少させ、完全切除率をあげる有用な方法である。

表-1: 11例のLHIPEC施行例

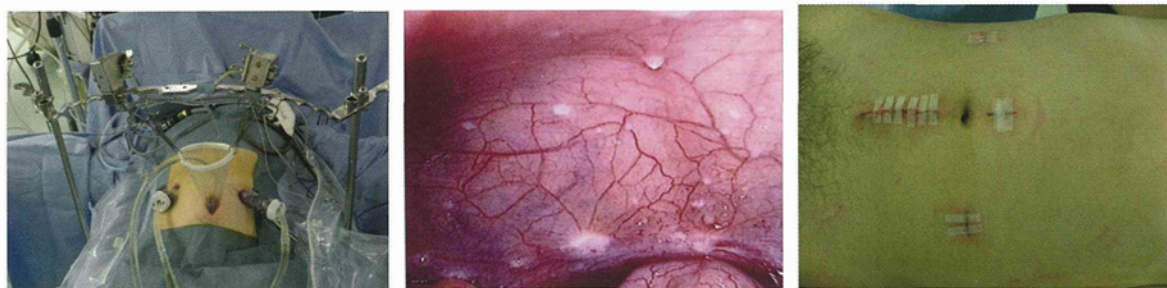
表-2: LHIPECの効果

	LAP PCI	Op PCI	Ascites LAP	Ascites After LAP	CEA Before LAP	CEA After LAP
59 F	25	23	+++	++	24.9	4.8
54 M	14	4	++	+	11.3	3.5
49 F	12	5	+	+	5.1	0.9
54 M	12	8	+	-	54	16.9
44 F	30	27	+++	+	87.8	24.2
58 F	25	11	++	+	26.1	21
67 M	11	4	+	-	4.5	2.9
63 F	12	7	+	-	2.1	1.7
60 F	20	19	++	+	33.4	37.4
32 M	28	23	+	+	3.1	2.6
63 M	21	2	++	-	2.3	3.4
	Decrease of ascites 9/11 (82%)				22.2±27.1	12.8±16.8
					T=2.26, P=0.038	

	LHIPEC-SLO (days)	Removed Perito. Zones at SLO	CC	Histologic Grade	stoma	CT, MRI response	Histologic response
59 F	165	6	0	L	-	NC	EF-0
54 M	55	6	0	H	-	PR	EF-2
49 F	207	6	0	H	-	NC	EF-0
54 M	42	3	0	L	-	NC	EF-0
44 F	115	9	1	H	+	PR	EF-0
58 F	84	9	0	H	-	PR	EF-0
67 M	94	7	0	H	-	PR	EF-0
63 F	40	8	0	L	-	NC	EF-0
60 F	50	9	0	L	-	NC	EF-0
32 M	32	9	0	L	-	NC	EF-0
63 M	132	9	0	L	-	PR	EF-3
						5/11 (45%)	2/11 (18%)

Postoperative complication: 0/11, Average hospital stay: 9.8 days

図-1: 腹腔鏡下温熱化学療法の術中写真



完全切除が困難な転移に対する新しい手術法 New surgical techniques to remove tumors with scalloping into the neighbouring organs.

はじめに

腹膜偽粘液腫の手術の際に、完全切除を妨げる因子にはさまざまなものがあるが、最も多いのが小腸の転移とscallopingといわれる圧排性の臓器浸潤である(図-1,2)。Scallopingは腹膜偽粘液腫に特徴的な浸潤様式で、嚢胞の内部を裏打ちする粘液腫細胞から粘液が排出され嚢胞内に貯留することで、徐々に嚢胞が増大し、隣接臓器の深部に圧排性浸潤するものである。悪性例(high grade)では嚢胞内粘液内に遊離した腫瘍細胞が粘液を産生し、内圧が上がり嚢胞が破裂すれば次の転移巣をつくる可能性がある。この研究ではscallopingで浸潤を受けた臓器を切除する新しい術式を開発したので報告する。

アクアダイセクション法 1,2)

偽粘液腫の組織像は嚢胞周囲を厚い結合式の被膜が被い、その外側は炎症がない通常の間質が見られるのみである(図-3)。アクアダイセクション法は低分子デキストラン(5% Dextran)+アドレナリン(1×10^{-6})混合液を10-20mlの注射器で腫瘍周囲の間質へ5-20ml注入する。アドレナリンは剥離時の小動脈からの出血を抑えるために混入する。肝門・肝十二指腸間膜・尿管周囲・膀胱腹膜・横行結腸間膜前葉・脾頭部前面・左胃動静脈周囲に注入し、腫瘍の剥離に用いる。デキストラン液注入後は腫瘍被膜と間質血管が離れるため血管を確認しながら剥離できるため出血も減少する(図-4)。

図-1: 肝右様・肝門部への圧排性浸潤(scalloping)(左・中央)と、切除後の肝鏡面(右)。簾状になった血管が剥離面に残っている。

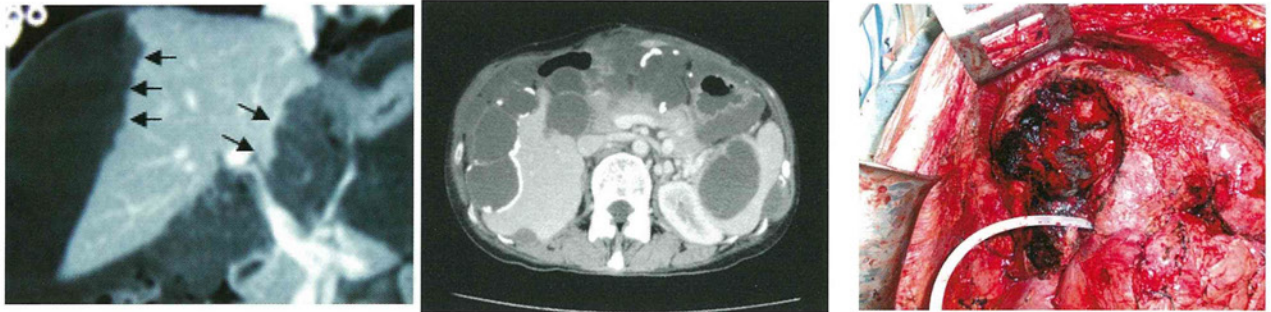


図-2: 巨大なscallopingを呈した肝被膜転移(左)と剖面(右)。

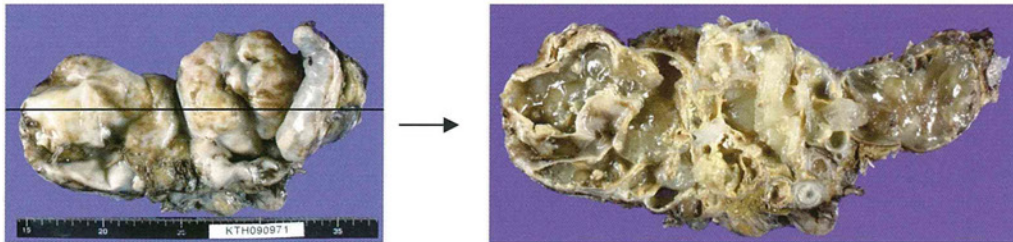


図-3: 偽粘液腫の肝被膜へのscalloping (アルシヤンプル染色) 矢印の部位にデキストランを注入する。

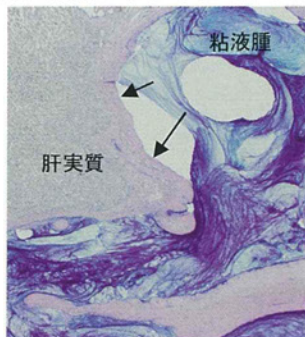


図-4A: 肝左葉へのscallopingの摂津所標本(アルシヤンプル染色)矢印が剥離面。

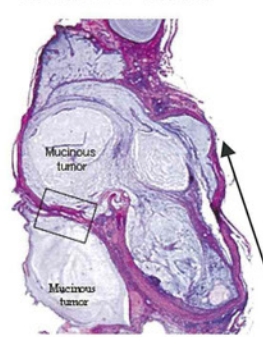
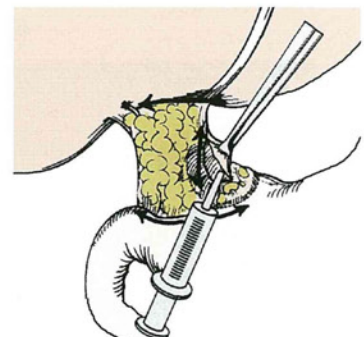


図-4B: アクアダイセクション法による肝十二指腸間膜腫瘍切除。Aqua dissection of the hepatoduodenal ligament

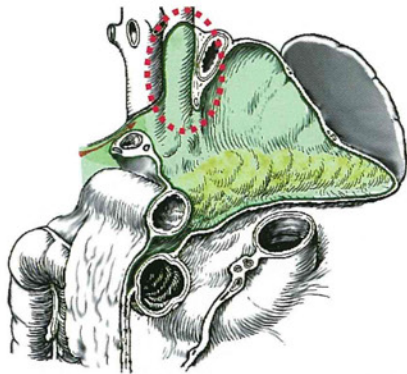


(II)分担研究報告:Scallopingに対する手術

圧排性浸潤 scallopingを起こしやすい臓器

圧排性浸潤を起こしやすい臓器を表-1に示した。圧排性浸潤は病理学的にはpushing growth patternといわれ、このような所見を示すことが悪性の性質を現している。したがって、American Joint Committee on Cancer, World Health Organization(は虫垂由来の腹膜偽粘液腫を癌であると定義している3)。頻度が高い部位は肝門部・直腸・胃・網嚢上窩(図-5)・横隔膜・子宮・膀胱であり、十二指腸・膀胱・尿管・精嚢なども圧排性浸潤を受けることがある。圧排性浸潤と臓器は多くの場合電気メス・ハサミ・指・アクアダイセクションなどで断端に癌を露出させることなく剥離可能である。しかし、表-2に示すように、scallopingがあると手術中の出血量が有意に増えた。特に、横隔膜・肝門部・網嚢上窩・肝被膜・膀胱・胃・直腸にscallopingがあると出血量が3Lを超えることが判明した。

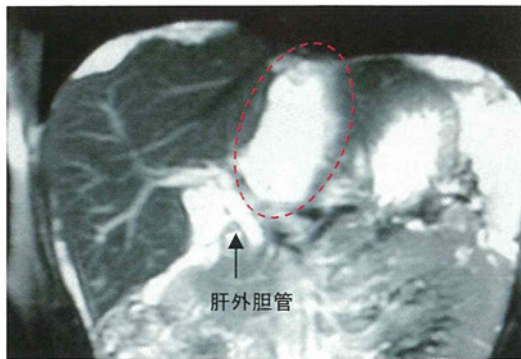
図-5: 網嚢上窩 Superior omental recess



網嚢上窩転移(CT冠状断;破線)



網嚢上窩転移(MRI冠状断;破線):
肝外胆管が浸潤を受けることはほとんどない



肝外胆管

表-1: scallopingを示した部位とその部位の腫瘍の完全切除率

		positive metastasis		
		no metastasis	without SL	with SL
diaphragm	no residual tumor	43	139 (95%)	51 (51%)
	residual disease	0	7	49
liver hilum	no residual tumor	88	75 (93%)	80(62%)
	residual disease		6	50
superior recess	no residual tumor	80	92 (95%)	65 (59%)
	residual disease		7	45
pancreas	no residual tumor	204	16 (76%)	37 (58%)
	residual disease		5	27
duodenum	no residual tumor	257	6 (75%)	14 (58%)
	residual disease		2	10
ureter	no residual tumor	272	0	3 (43%)
	residual disease		0	4
seminal vesicle	no residual tumor	79	1 (25%)	2 (33%)
	residual disease		3	4
rectum	no residual tumor	48	93 (84%)	88 (68%)
	residual disease		18	42
urinary bladder	no residual tumor	139	96 (76%)	10 (42%)
	residual disease		30	14
stomach	no residual tumor	127	52 (90%)	58 (56%)
	residual disease		6	46
uterus	no residual tumor	40	106 (91%)	27 (61%)
	residual disease		10	17

表-2: scallopingを有する例の術中出血量: 虫垂由来腹膜偽粘液腫の完全切除例。(N=159例)

	scalloping	No of cases	bleeding volume	P
diaphragm	no	126	1882 ±1810	<0.0001
	exist	33	4112 ±3420	
liver hilum	no	116	1694 ±1423	<0.0001
	exist	43	4104 ±3447	
superior recess	no	123	1777±1433	<0.0001
	exist	36	4286 ±2373	
liver capsule	no	109	1625±1286	<0.0001
	exist	50	3916 ±3367	
pancreas	no	141	1960 ±1617	<0.0001
	exist	18	5391 ±4599	
stomach	no	128	1891 ±1883	<0.0001
	exist	31	4283 ±3347	
rectum	no	106	1634 ±1773	<0.0001
	exist	53	3887 ±2344	
uterus	no	106	1937±1780	NS
	exist	8	2348 ±1054	

圧排性浸潤 scallopingの切除方法

横隔膜へのscallopingは肝S8,S7の冠状間膜の正中から1cm内側から外側に見られることが多い(図-6、-7)。この部位への転移が多い理由は遊離癌細胞が吸気の陰圧で横隔膜腹膜のストマータに吸着転移し、増殖するためと考えている(4)。横隔膜下面の腹膜を腹壁正中創から剥離してゆくと、図-6,7,8の円(シアン)で示す部位に達する。横隔膜合併切除が必要と判断した場合、横隔膜scalloping(破線)のある無漿膜野を指で鈍的に剥離(矢印)し、浸潤部を遊離する(図-9)。ステープラーで横隔膜を折りたたんで全層切除する。2-3個のステープラーを用いる。切除後は0-バイクルル糸で連続縫合で補強する(図-10,11,12)。右横隔膜下面でモリソン窩転移や左横隔膜の腎上極部が横隔膜にscallopingすることがある(図-8の赤円)。この部位はステープラーが使用できないので、腹直筋後鞘を中皮細胞付きの腹膜とともに横隔膜欠損部にあわせた大きさのものを採取する(図-13,14)。腹膜中皮がさまざまなサイトカインや間質成分を産生するため遊離パッチには腹膜を付けたものを用いる。前腹壁の腹膜は転移が少ないので、あらかじめ残しておいた腹膜中皮付き腹直筋後鞘を採取する。遊離パッチは0-バイクルルで連続縫合する。縫合後は肺を膨らませエアリークがないか確認する。閉腹時は胸腔ドレーン(16G)を留置し、10cm水柱圧で吸引する。ドレーンは3-4日後に抜去する。

図-6:横隔膜scallopingのみ見られる部位シアンで示す部位

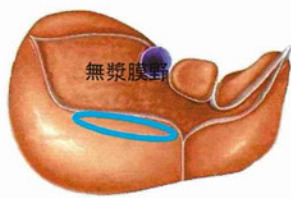


図-7:横隔膜scallopingのみ見られる部位S7,8の冠状間膜の腹膜反転部に多い

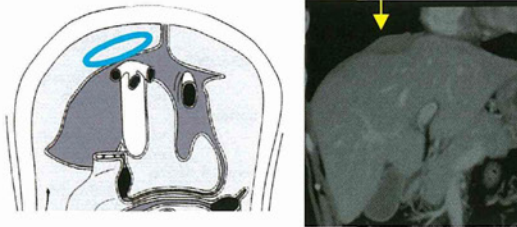


図-8:横隔膜下面腹膜を腹壁から剥離後、横隔膜scalloping(破線)のある無漿膜野を指で鈍的に剥離(矢印)し、浸潤部を遊離する。

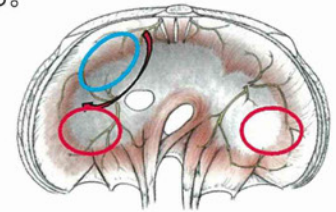


図-9:横隔膜腹膜を腹壁から剥離しscalloping(破線)のある部位(破線)を確認する

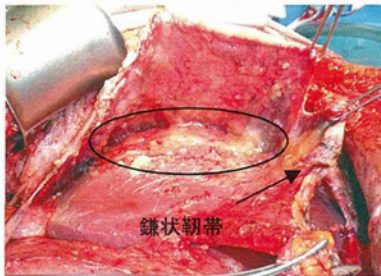


図-10:横隔膜scalloping(破線)のある部位の両端を牽引する。

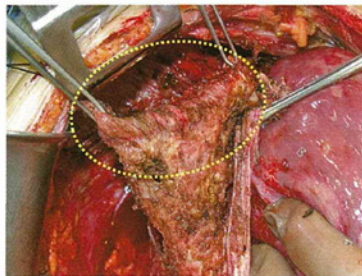


図-11:横隔膜scalloping(部位)をステープラーで切除する。

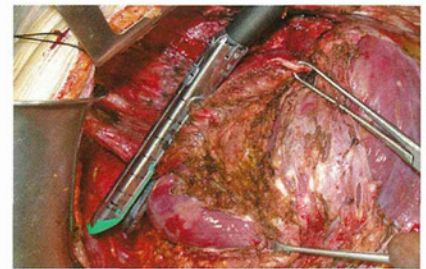


図-12:横隔膜切除断端は0-バイクルル糸で補強する。

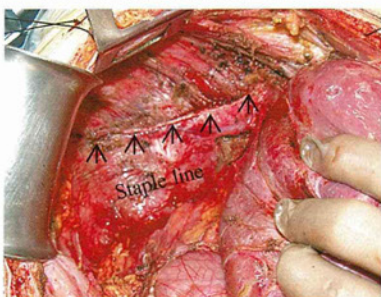


図-13:腹膜を付けた腹直筋後鞘の採取。横隔膜欠損部の大きさに合わせた遊離パッチを採取。

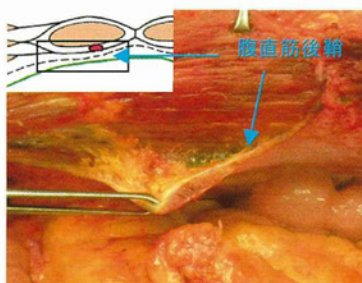
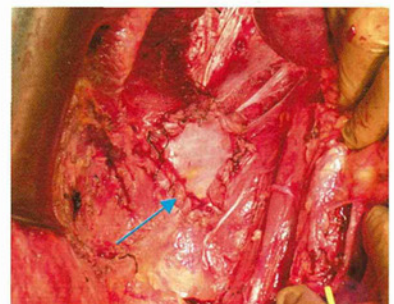


図-14:横隔膜欠損部位を遊離パッチで連続縫合で補修。



肝被膜へのscalping:横隔膜転移からの接触転移または、呼吸の吸気により生じた陰圧で吸引された腹腔内遊離癌細胞が肝被膜に接着転移するものと考えられる。進行すると、肝被膜を圧迫し、肝実質内に浸潤する。肝被膜転移は肝右葉横隔膜下面・右葉S5,6下面のfissure・右葉S6三角間膜・肝左葉三角間膜にみられる。やわらかい粘液が付着するときは、肝被膜を残したまま電気メスで剥離可能であるが、硬度が増し、被膜と癒着すると肝被膜と共に合併切除する必要が生じる。肝被膜を切除すると肝実質から出血するため、アルゴンビーム凝固装置・電気メス・酸化多糖類線維(Surgicel)などで止血する。図-15はMRI矢状断肝右葉の肝被膜scalping例を示す。無漿膜野には転移はないが、肝右葉腹腔遊離面で横隔膜ドーム下に粘液が蓄積される。鎌状靭帯への転移は、S2,3,4肝被膜へ浸潤することがあるので図-17-20の方法で切除する。肝円索切痕(図16赤矢印)にscalpingがある時はハサミ・電気メスで肝被膜直下で剥離し、円靭帯を門脈移行部で切断する。

図-15: MRI矢状断横隔膜転移が横隔膜ドーム下にみられる無漿膜野には転移はない。

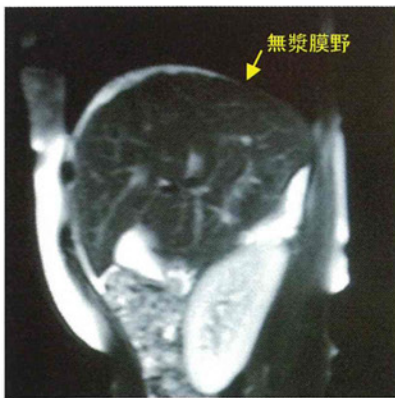


図-16: CT冠状断で粘液性腫瘍の円靭帯転移(赤矢印)・鎌状靭帯転移(黄矢印)

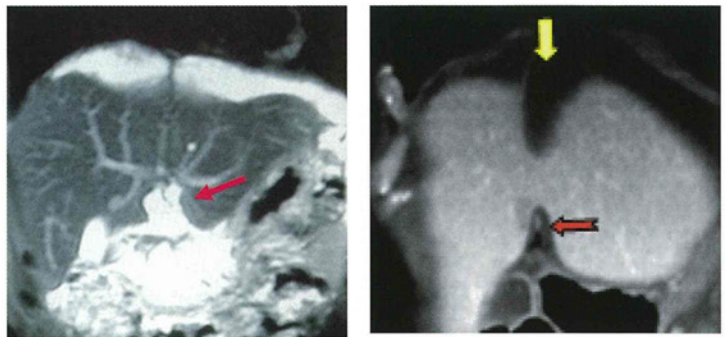


図-17: 鎌状靭帯切除の方法。門脈への移行部で円靭帯を切断し、2-0絹糸で刺通結紮する。

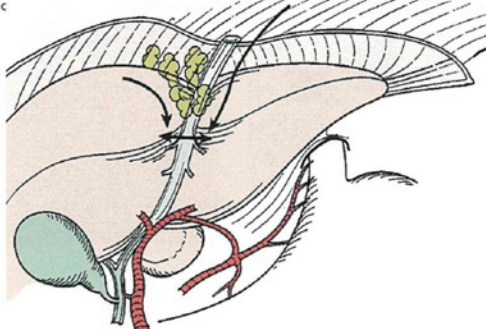


図-18: 鎌状靭帯の転移は肝被膜に沿ってS2,3とS4肝被膜にみられる。正常肝被膜との境界(黄色破線)を電気メスで切開し、肝被膜とともに播種巣を切除する。

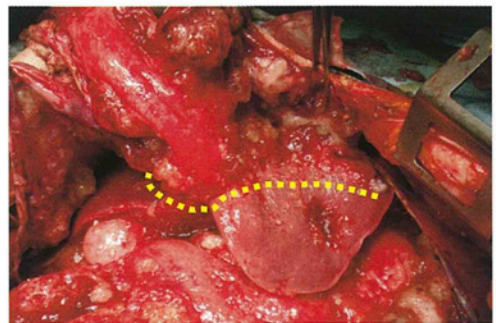


図-19: 円靭帯切痕を電気メスで剥離し、門脈移行部で円靭帯を切断。

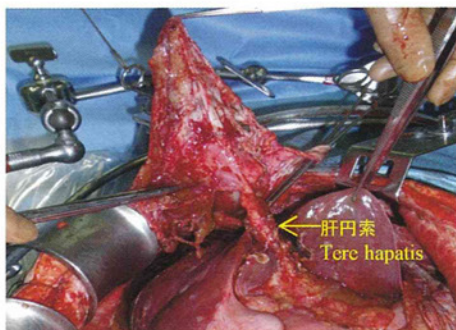
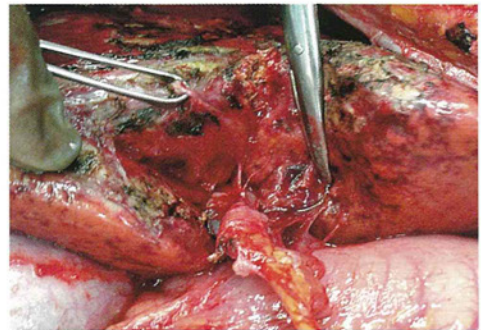


図-20: 円靭帯を根部まで露出し、門脈枝を温存し靭帯を切断する。



肝門部へのscalloping: 肝門部のプレート構造は図-17に示すように胆嚢プレート・肝門部プレート・臍プレートに分けられる。肝十二指腸靱帯の肝門部附着部(図-18)には転移が高頻度に見られる。特に尾状葉に転移が多くみられるため、肝十二指腸間膜後壁の腫瘍を切除するときは胆管・肝門脈・肝動脈をテーピングして尾状葉の被膜とともに腫瘍を切除する(図-19,20)。

図-17: 肝門部プレート構造

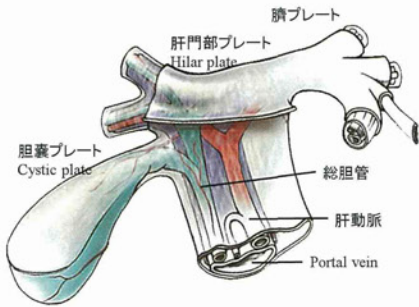


図-18: 肝門部プレートへの転移



図-19: 肝十二指腸間膜の腹膜を切開、肝動脈・総胆管・門脈を同定

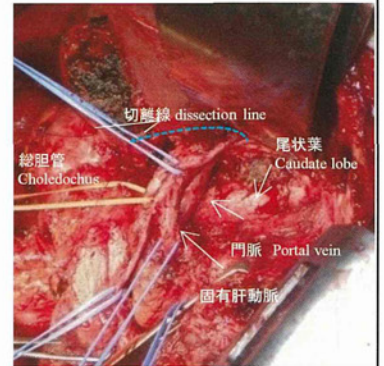
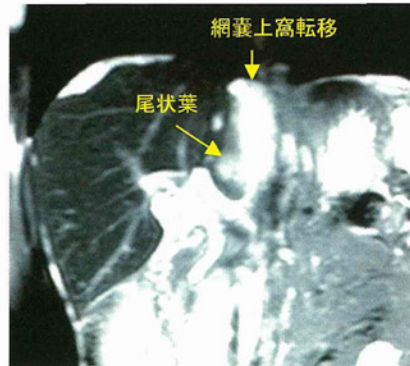
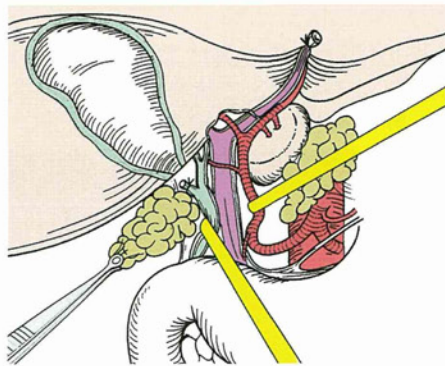
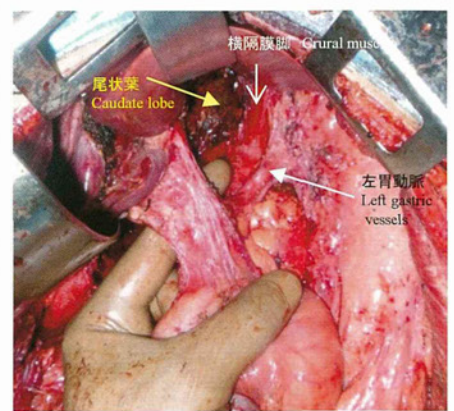
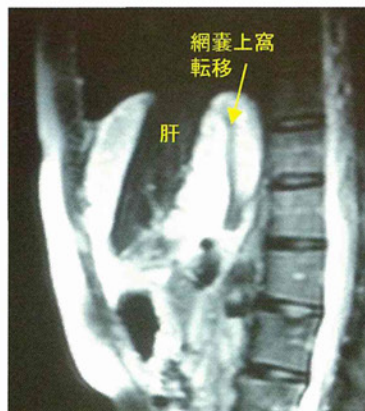
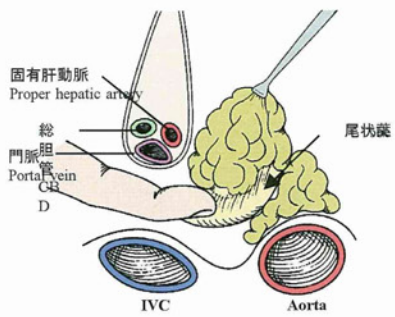


図-20: 肝十二指腸間膜右側や後ろ側の腫瘍は肝十二指腸間膜後ろを通して小網嚢へ引き出す



(II)分担研究報告:Scalpingに対する手術

脾のscalping(図-21,22):小網囊の転移によりみられる。幽門前庭から脾尾部まで脾被膜を圧迫する。多くの場合胃の転移(scalping)を併存するので、胃を合併切除しなければならない。十二指腸を幽門輪から2cmで切断し、幽門前庭部の腫瘍を切除するため脾被膜直下をハサミ+アクアダイセクションで剥離する。剥離面が脾実質内に入らないように注意する。脾門部腫瘍の脾尾部浸潤が高度な場合、脾尾部を切除することがある。脾動・静脈を結紮・脾体部を指で圧迫・止血しながら脾を円鋸刀で少しずつ切断し、主脾管を見つけ、モスキーと鉗子で主脾管をはさみ3-0絹糸で結紮する。断単は3-0バイクリル糸でマットレス縫合する。

図-21: 脾scalping:胃・網嚢内転移を伴う

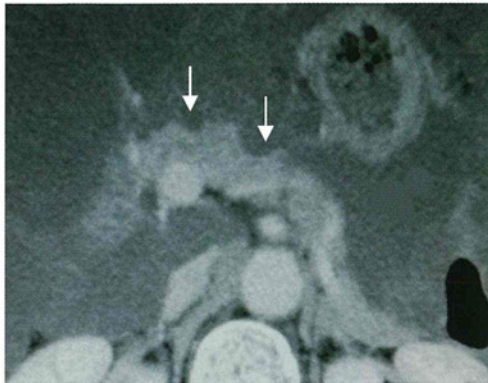
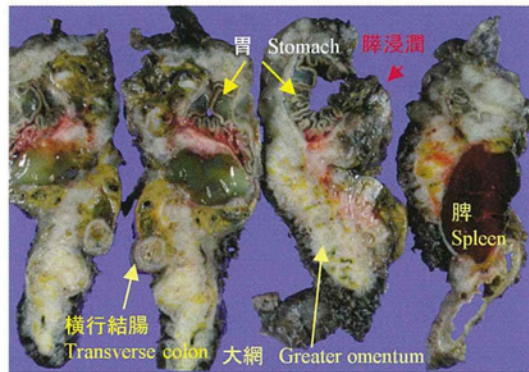


図-22: 胃・網嚢内転移とともに切除された標本



胃のscalping(図-23): 限局性のものと広範なものがある。図-23は胃大弯に見られたscalpingで、筋層を圧迫浸潤しているのがわかる(図-25)。このような例では胃を楔状に切除する。胃壁浸潤は幽門前庭部・胃小弯・脾門部の転移が原因となる。図-25は胃脾間膜転移が胃小弯へ進展したもので、胃全摘が行なわれた。さらに進展すると胃全体が腫瘍の進展を受ける場合がある(図-26)。このような場合でも十二指腸第1部や腹部食道は健常であるため胃全摘が安全に行なえる。

図-23: 胃大弯へのscalping

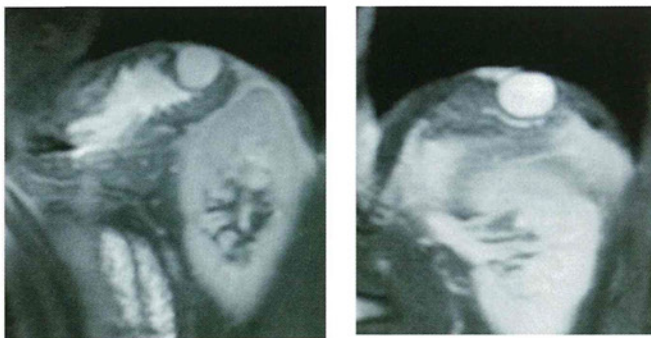


図-24: 図-23の組織像。筋層を圧排性に浸潤している

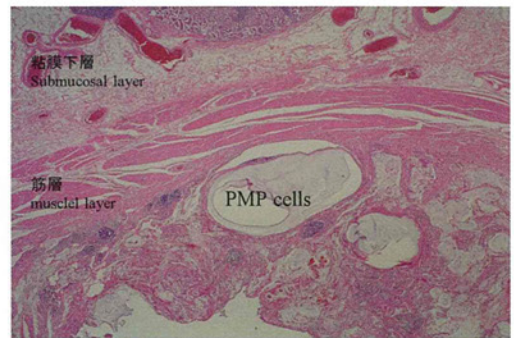
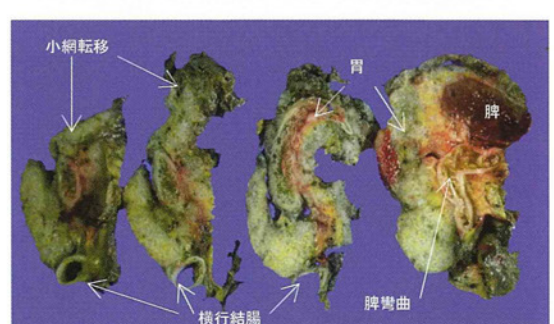
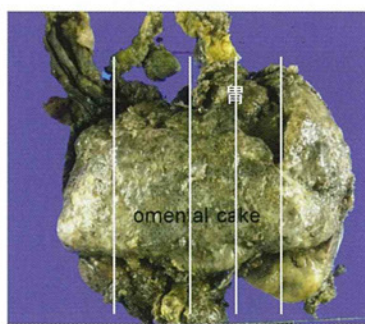


図-25: 胃脾間膜転移の胃へのscalping



図-26: omental cake 脾門部転移・胃脾間膜転移の胃壁scalping



腹壁のscalloping(図-27)：臍周囲・腹直筋内・ソケイ部に見られる。臍周囲転移は臍・皮膚・前回の創の瘢痕を含めて切除する(図-28、29)。腹直筋内進展は偽粘液腫の術後再発でしばしば見られる(図-30,31,32,33)。
触診では硬い・表面平滑な腫瘤である。MRI T2で高信号、CTではlow densityスリガラス様陰影を示す。ソケイ部の触診は必ず行い、ヘルニア内の粘液腫を診断しなければならない(図-34)。ヘルニア転移は、ヘルニア嚢とともに切除するが、時に睾丸上極に浸潤する時がある。このような時は睾丸の合併切除を行なう(図-35)。

図-27：腹壁scallopingは臍周囲(黒丸)・ソケイ部(赤丸)。腹壁筋層内(シアン)にみられる。

図-28：臍転移があるときは臍・皮膚と前回の手術瘢痕創を切除する(左腹壁再発部位)。

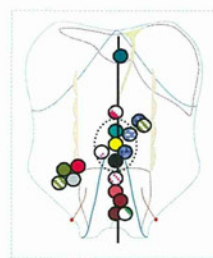
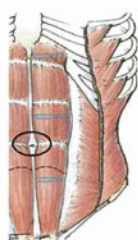
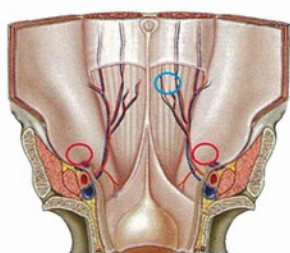


図-29：腹膜偽粘液腫の傍臍転移のCT像・肉眼所見剖面。

図-30：腹直筋内進展(矢印)

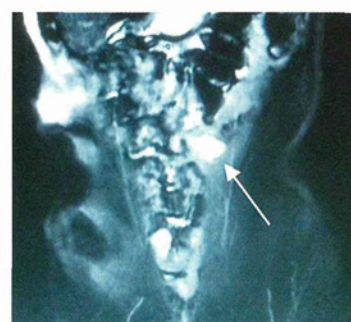
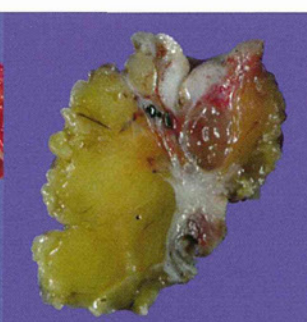
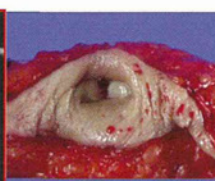
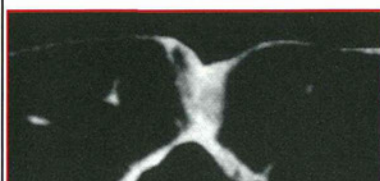


図-31：MRI T2強調で高信号を呈する

図-32：術中所見。腹直筋後壁に増殖する腫瘍と術中エコー所見

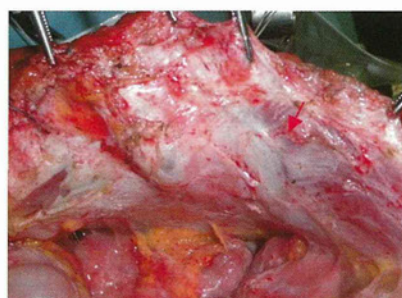
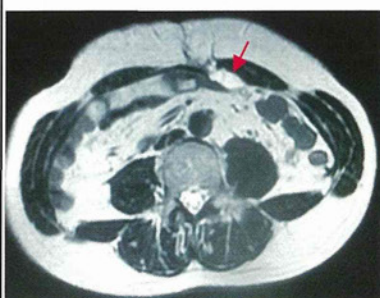
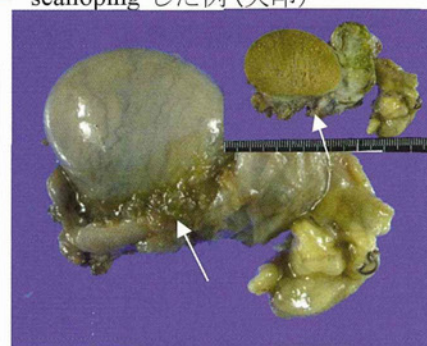
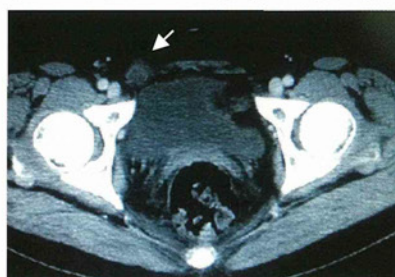
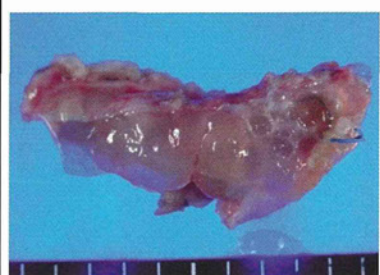


図-33：腹直筋内腫瘍の剖面

図-34：ソケイヘルニア内の転移(CT像矢印)

図-35：ヘルニア内転移が睾丸にscallopingした例(矢印)



尿管へのscalloping(図-36):初回手術ではあまりみられないが、再発例ではしばしば認められる。尿管周囲には血管が豊富にあるため、転移しやすいと思われる(図-36)。尿管周囲のscallopingは外膜に接していることが多く、ハサミで腫瘍を尿管から剥離することができる。ほとんどの例は尿管の圧排浸潤の長さは1cm以下で限局性である。1例で両側尿管が数cmにわたり転移があり、尿管を残して尿管周囲の血管とともに切除した。WJステントを挿入したが、術後尿管狭窄をきたし、両側腎癱になった。

図-37は尿管周囲再発例のCT像である。大動脈左・尿管に接して、磨りガラス様にみえる腫瘤がある。MRIではT2強調で後腹膜に高信号を示す腫瘤陰影をみる。尿管を部分切除したり、腫瘍剥離後尿管壁が薄くなったときはWJステント挿入後ステント挿入部を5-0バイクリルで縫合する(図-38)。縫合部を小腸粘膜除去・筋層パッチで覆うと尿漏を防ぐことができる(図-39)。膀胱浸潤で膀胱筋層を合併切除したときは膀胱筋層を4-0バイクリル糸で連続縫合する。膀胱全層切除したときは4-0バイクリルで連続縫合後、筋層をさらに4-0バイクリルで連続縫合する。膀胱を覆う腹膜が切除されているので縫合部を腹直筋後鞘パッチで補強することもある(図-40)。

図-36:尿管周囲転移。腎臓の再発はGerota脂肪にみられる。

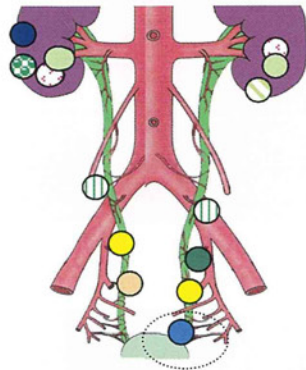


図-37:尿管周囲の転移。左CT像、右はMRI T2強調

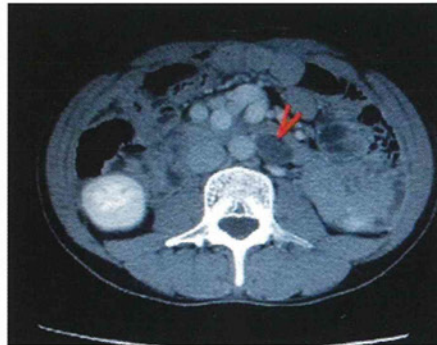


図-38:尿管周囲転移切除後尿管損傷したときは損傷部からWJを入れる。

図-39:尿管損傷や尿管吻合後WJを縫合部から入れる(左)、縫合部を小腸粘膜除去・筋層パッチで覆う(右)。

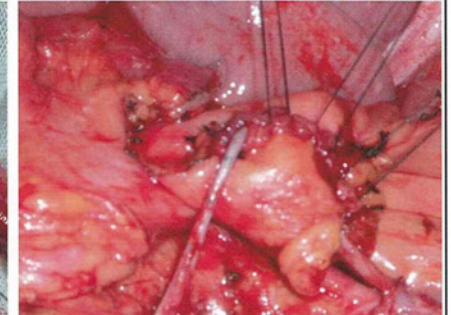
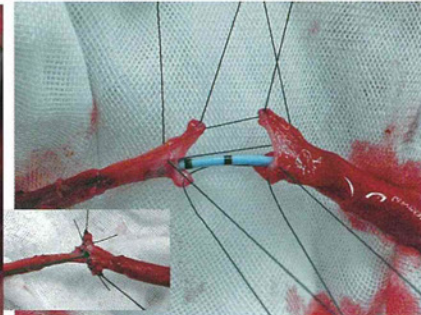
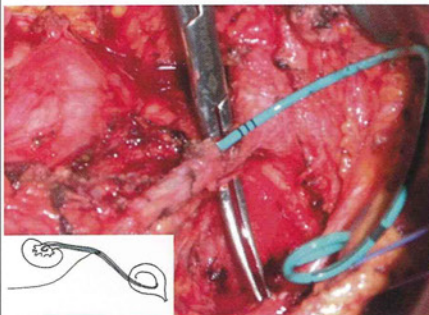


図-40:膀胱壁浸潤腫瘍(左)膀胱壁を全層合併切除(中)膀胱壁2層縫合後、腹直筋パッチで補強する(右)

