

血中CEAも 23.0 ± 27.2 から 11.9 ± 16.0 に減少した。HIPECには腹腔内に貯留した粘液と遊離癌細胞を洗い流す作用と播種巣の数を減少させる効果がある。また、L-HIPEC後は腹水を認めた9例全例で腹水が減少または消失し、開腹手術で12例中11例が播種の完全切除ができた。L-HIPECは根治術前に組織型・PCIを算出し、完全切除ができるか否かの診断ができること、粘液を減少させ、遊離癌細胞の腹腔内からの洗い出しができる有用な方法である。

全身化学療法の効果

現在のところ、全身化学療法の有効性に関する論文は今まで2編が報告されている6)。

ひとつの報告は34例のhigh grade mucinous adenocarcinomaに術前FOLFOX(±bevacitumab)を6-12コース(3-6ヶ月間)施行し、臨床的・画像診断・組織学的効果を判定したものである。その結果、臨床的有効例3例(PRのみ、8.8%)、画像診断有効例5例(PRのみ、14.7%)、組織学的有効例10例(PR7:20.6%、CR3:8.8%)であった。また組織学的有効例10例中bevacitumabが投与された例は6例、非投与例は4例であったとしている。

他の1つは、切除不能腹膜偽粘液腫40例を、カペシタビン($1250\text{mg}/\text{m}^2$, Day 1-14経口投与)+全身マイトマイシンC($7\text{mg}/\text{m}^2$, Day 1, 経静脈投与)で3週おきに治療するものである。23例がPD, 17例がSDで、評価可能な39例中、15例(38%)で腫瘍の縮小や進行する病状が軽減され、QOLの改善がみられるなどの効果があった。有効例のうち2例で再開腹で完全切除ができたとしている。副作用はGrade 3,4 が6%に認められた。

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 11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±α5例(5/15, 33.3%)、FOLFOX±α9例(9/51, 17.6%)、FOLFIRI±α2例(2/10, 10%)、S1±α8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効果を見ると、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と判断されている。図-3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。

図-4は印鑑細胞癌でFOLFOX+アバスタチンを5クール施行したが、CTによるPCI39で無効と診断された例の切除標本のHE像である。組織学的にはEf-1Bの効果が見られ、治療前の血清CEAは $70\text{ng}/\text{ml}$ から $10.2\text{ng}/\text{ml}$ 、CA19-9は $2351\text{U}/\text{ml}$ から $556\text{U}/\text{ml}$ まで低下していた。このように、化学療法の評価にあたり画像診断は限界がある例が多いが、腫瘍マーカーの高い例では抗がん剤の効果判定に血中腫瘍マーカーの推移が役立つことがある。

Ef-2,3例では化学療法後で血中腫瘍マーカーが持続的に上昇した例はないが、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させ得る可能性がある。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。

腹膜偽粘液腫の今後の化学療法の問題

自験531例の腹膜偽粘液腫手術例でも241例(24.0%)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(24.2%)は再発する。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。

表-3に腹膜偽粘液腫の抗がん剤感受性試験(collagen gel droplet embedded drug sensitivity test: CD-DST 8)の結果を示した。その結果、docetaxel, paclitaxel, gemcitabineが40%以上の増殖抑制を占める割合が高かった。一方、oxaliplatin, SN-38(Camptothecinのactive metabolite), CDDPは増殖抑制率が低い成績を示した。oxaliplatin, Camptothecinは術前に投与された例が多く、このことで感受性が低い結果が出た可能性がある。Kondoらはこの試験の臨床効果予測率に関し、真陽性率46.6%、真陰性率93%、正診率73.6%としている9)。また、感受性試験で低感受性となった抗がん剤の90%以上が臨床投与でも無効であるとされている。今後、この薬剤感受性試験でスクリーニングされた薬剤の効果を臨床研究すると有効なレジメンが開発される可能性がある。

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

文献

- 1)米村豊、腹膜播種に対する腹膜切除アトラス. 米村豊編. 腹膜転移の分子機構. 神戸:NPO法人腹膜播種治療支援機構;2012. p. 177
- 2) Moran B, Cecil TD. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. Surg Oncol Clin N Am. 20
- 3)米村豊、厚生労働化学研究補助金(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
- 4)Chua TC, Moran BJ, 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. 2012;10:2449
- 5)Hirano M, Yonemura Y, Canbay E, et al. Laparoscopic Diagnosis and Laparoscopic Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei Detected by CT Examination. Gastroenterol Res Pract. 2012;741202. Epub 2012 Aug 21.
- 6)Sugarbaker PH, Bijelic L, Chang D, et al. Neoadjuvant FOLFOX chemotherapy in 34 consecutive patients with mucinous peritoneal carcinomatosis of appendiceal origin. J Surg. Oncol. 2010; 102:576
- 7)Farquharson AL, Pranesh M, Witham G et al. A phase II study evaluating the use of concurrent mitomycinC and capecitabine in patients with advanced unresectable pseudomyxoma peritonei. Brit J Cancer. 2008;99:591-6
- 8)Kobayashi H, Higashiyama M, Minamigawa K., et al: Examination of in vitro chemosensitivity test using collagen gel droplet culture method with colorimetric endpoint quantification. Jpn. J Cancer Res, 92;203-210:2001
- 9)Kondo T, Kubota T, Tanimura T., et al. Cumulative results of chemosensitivity tests for antitumor agents in Japan. Anticancer Res. 20;2389-2392:2000

胸腔内転移の診断と治療 (桑原正喜、米村豊)

Diagnosis & Treatment of Intrathoracic Metastasis

Summary

We experienced intra-pleural recurrence in 5 and one lung metastasis. The cause of intra-pleural recurrence are considered that the mucinous materials containing neoplastic cells migrated into the pleural cavity through a hole on diaphragm by the injury of diaphragm at the initial CRS. All patients had intra-abdominal recurrence. Three patients underwent pneumonectomy, parietal peritonectomy and hyperthermo intrathoracic chemotherapy (HITOC), and secondary CRS to remove intra-abdominal recurrence after treatment for pleural lesion. However, the survival after the second surgical treatment was poor, and only one patient alive 3 years after second CRS. Surgeons should pay attention not to injure diaphragm at the initial CRS. If the diaphragm hole is made, it should be closed immediately before the mucinous materials migrate into the pleural cavity.

はじめに Introduction

腹膜偽粘液腫はきわめて稀な疾患であり¹⁾、また、腫瘍の発育様式は局所的に浸潤増殖するのが一般的であり、血行性転移はほとんどない²⁾。したがって、偽粘液腫の胸腔内転移例の報告はさらに少なく、発生率に関する統計的な報告はない。文献的にはわずかに数例の症例が報告されているにすぎない³⁾。我々は腹膜偽粘液腫から転移した症例を経験した。自験例について検討し、転移性胸腔内偽粘液腫の診断と治療について述べる。

対象と方法 Material and Methods

これまでに3例の偽粘液腫の胸腔内播種症例を経験した。3例とも腹膜偽粘液腫手術の既往があった。

3例について検討する。

症例1. 46歳 女性

主訴:軽度の労作時呼吸困難

現病歴:当科に受診1年6ヶ月前に腹膜偽粘液腫で手術(胃全摘、肝表面腫瘍摘出、両側横隔膜面剥離、脾臓摘出、胆嚢摘出、モリソン窩腹膜切除、上行結腸右側・下行結腸左側間膜の腹膜切除)を受けた。その6ヵ月後に下腹部直腸膀胱周囲の遺残腫瘍に対して直腸低位前方切除にて腫瘍の完全切除を受けた。術後の経過観察中に右胸腔内に腫瘍陰影が認められ、紹介受診となった。

胸部X線写真:右胸膜肥厚と横隔膜上に腫瘍陰影、葉間胸膜の肥厚が見られる。肺内結節は認められない(図-1)。

胸部CT:右壁側胸膜の全周性肥厚、胸腔下部は腫瘍が横隔膜まで進展し、肝臓の変形が見られる。縦隔胸膜(特に心膜)にも腫瘍状陰影が認められた。腹腔内に再発所見はない(図-2a,b, 図-3a,b)。

PET:集積は僅かであるが、右胸腔内の腫瘍状病変に一致している(図-4)。

以上の所見から転移性胸腔内偽粘液腫が強く疑われた。

PET/CTで腹部腫瘍の再発所見はなく手術療法となった。

手術法として①胸腔鏡による腫瘍減量+温熱化学療法、または②右胸膜肺全摘出+温熱化学療法、のいずれかが検討され、手術を前提とした胸腔鏡検査を行った。

胸腔鏡検査:手術に先行して行った。胸腔内は壁側胸膜と臓側胸膜上に多数の白色、軟～硬の結節状・板状の腫瘍が浸潤し、下部胸部では腫瘍と横隔膜、肺、胸壁が一塊となり浸潤していた(図-5, 図-6)。偽粘液腫と診断した。腫瘍の浸潤状態から①肺の温存手術は不可能と診断して、②胸膜肺全摘術の術式を選択した。

手術:

体位は左側臥位として皮膚切開は後側方切開とした。第5肋間にて胸膜外で胸開して頭側、尾側に胸膜外剥離を広げた。胸膜腔内に多数の硬い播種巣を触知しながら胸壁から縦隔側を剥離して肺門部まで露出した。第5肋間より尾側は腫瘍浸潤が非常に強固で剥離に難渋したため、第6肋骨の肋骨角で肋骨を切断して術野を広げた。

横隔面、肋横隔膜部分の浸潤が強く、剥離困難なために肺門の処理を先行した。主肺動脈、上肺静脈を露出して結紮して切断した。つづいて主気管支を剥離して切断し、断端は3-0マクソンでsweet縫合して閉鎖した。肺を尾側に牽引しながら下肺静脈を露出して結紮して切断した。皮膚切開の腹側を約10cm尾側に切開して肋骨弓を切断して術野を広げた上で、横隔膜の剥離を行った。横隔膜は筋肉繊維が露出する形で腫瘍浸潤のない層で、また、浸潤のある部分では全層切除して全胸膜肺を摘出した。横隔膜と肝臓に癒着があり、胸腔と腹腔とは隔壁されていた。横隔面をgore tex soft tissue patchを用いて再建した。

胸腔内の止血と洗浄を行った後、生食水5L(CDDP100mg +MMC20mg含む)で温度を43度Cに設定して1時間にわたり温熱化学療法を行った。

切断した第6肋骨、肋骨弓を整復して、閉胸した。

経過:2年2ヶ月現在再発無く経過している。

症例2. 症例3は表1. にまとめた。

結果 Results

これまでに3例を経験した。男性2例、女性1例で年齢は36歳、46歳、48歳であった。全例とも腹膜偽粘液腫の腹部内臓の切除を含む腹膜全切除を受けている。腹部手術から胸腔内手術までの期間は6カ月、1年6カ月、4年であった。術式は3例とも横隔膜合併切除と心膜部分切除を含む胸膜・肺全摘で、腫瘍を摘出後に43度Cの温熱化学療法(CDDP+MMC)を1時間実施した。2例は肉眼的完全切除、1例は腹腔内臓器からの浸潤のために姑息的手術に終わった。

完全切除の2例は1年と2年6カ月後の現在、元気に社会生活を送っている。姑息的手術の1例は1ヶ月後に死亡した。

考察 Discussion

腹部偽粘液腫から胸腔内転移をきたす経路は、以下の3つのルートが想定される。

腹膜播種からリンパ網を介してリンパ行性に胸腔内に転移⁴⁾、

腹膜から横隔膜浸潤を介して直接に胸膜へ浸潤し、胸腔内に播種(図7)、

偽粘液腫の腹腔内手術時の横隔膜を介して胸腔内に進展

他臓器血行性転移の報告例はない。著者らが経験した症例では画像と手術所見から②と③が考えられた。

以下に胸腔内転移性偽粘液腫の診断と治療について述べる。

1. 診断と治療について Diagnosis & Treatment

1) 診断 Diagnosis

腹膜偽粘液腫の既往があり、胸部X線写真で胸膜肥厚、あるいは胸水貯留が認められる際には鑑別疾患に偽粘液腫の胸腔内転移も念頭におき、胸部CT検査をする。

自覚症状 Complaints: 偽粘液腫に特異的な自覚症状はない。一般的に緩徐な発育をするために初期では自覚症状に乏しい。症状を自覚するのはかなり進行してからである。胸水貯留や胸膜肥厚に起因する症状で発見される。胸水による咳嗽や軽度の息切れを訴え、また、進行例では労作時呼吸困難を自覚して受診する。一般の胸膜炎でみられる発熱や胸痛はない。また、かなり進行してから胸痛を訴えることがある。

偽粘液腫の手術既往がある場合には経過観察中に本症も念頭に置く。

画像診断 Imaging diagnosis

胸部X線写真(図-1) Chest X-ray film: 偽粘液腫に特異的な所見はなく胸水や胸膜肥厚の所見が発端となる。

本症の初期は所見に乏しく、わずかに胸水の所見が見られることがある。進行例では胸膜肥厚と胸水が認められる。上肺野や中肺野では胸壁に結節状の陰影が認められ、下肺野の胸壁は胸膜肥厚が著しく、部分的に腫瘤状の胸膜や肥厚した葉間胸膜もみられる。胸膜肥厚と胸水、横隔膜が一塊となって不透明肺を呈する。胸腔内偽粘液腫の石灰化報告例は無いが腹膜偽粘液腫では腫瘍内に石灰化の報告がある⁵⁾。また、胸膜中皮腫に見られるような胸膜プラークはない。

胸部CT(図-2a.b.図-3a.b.) Chest CT: 胸部CTでは胸壁から突出した結節状の陰影や肥厚した胸膜の形態、さらには胸水の貯留状態が診断される。他の悪性腫瘍の胸腔内播種や癌性胸水に比較して胸水量は少ない。腫瘍の播種、進展は横隔膜上から始まることが多い。矢状断CTや冠状断CTにより、腫瘍の胸壁や横隔膜、あるいは心膜や縦隔への浸潤状態が診断できる(図7)。単純CTでは腫瘍内部は均等で、造影CTではわずかに造影効果が見られる。画像的に胸膜中皮腫との鑑別は困難であるが、中皮腫では胸膜肥厚が全周性に見られることや、胸膜プラークや肺内の胸膜直下に曲状の線状陰影を随伴することがある。また、アスベスト暴露歴や既往歴が参考となる。

PET-CT(図-4): 腹腔内偽粘液腫に比較して肥厚した胸膜や腫瘤状に発育した胸膜の集積は弱い。胸膜中皮腫は高度の集積が認められ、胸腔内偽粘液腫では鑑別診断の補助となる。

胸腔穿刺Thoracentesis: 充実性の腫瘍が多いため穿刺によりに採取される胸水は少ない。胸腔穿刺による胸水の成分分析や細胞診では診断がつかないことが多い。

胸腔鏡検査Thoracoscopy: 局所麻酔、あるいは全身麻酔下に行う。局所麻酔では胸膜を生検する時に生検部位を浸潤麻酔する必要がある。第5肋間、もしくは第6肋間に胸腔鏡のポートを設置するが、もし本症であれば、腫瘍細胞がポートの部位に播種することもあり、手術の際にはこの部位を切除する。当初から本症を疑い、手術を考慮している症例では手術の皮膚切開線上(後側方切開線)にポートを設置するのもよい(図9.)。手術の際にこの部位の切除をする。

胸腔鏡で胸腔内をくまなく観察する。壁側胸膜、縦隔胸膜、肺胸膜、横隔膜や心膜上に結節状や腫瘤状の播種した腫瘍が見られる。結節状の軟らかな腫瘍から硬平滑で硬い肥厚した胸膜や腫瘤状の腫瘍など、病状の進行

図-1症例1: 右側の胸壁、葉間、横隔膜上の胸膜の肥厚が見られる。胸水は不明、右胸壁に腫瘤状陰影も認められる

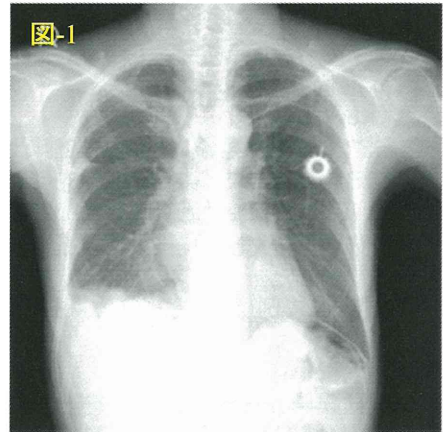


図-2同症例: 胸壁胸膜と葉間胸膜の肥厚が見られ、前胸壁では腫瘤状の陰影が認められる。心膜上にも腫瘤陰影が見られる。

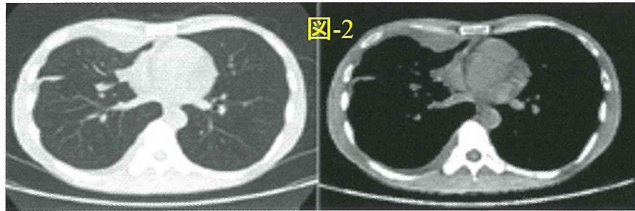


図-3A: Case277-8 48歳 女性

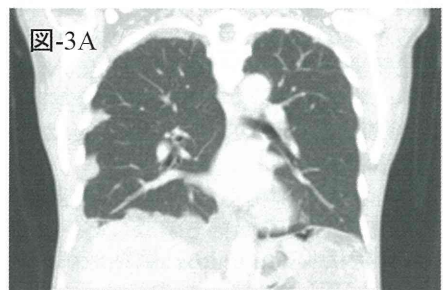


図-3BC: 同症例: 冠状断と矢状断CT; 腫瘍は胸壁、横隔膜、心膜や縦隔へ進展している

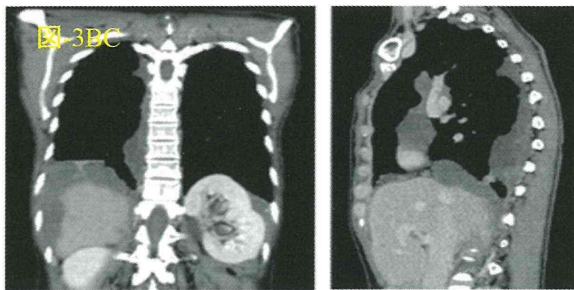
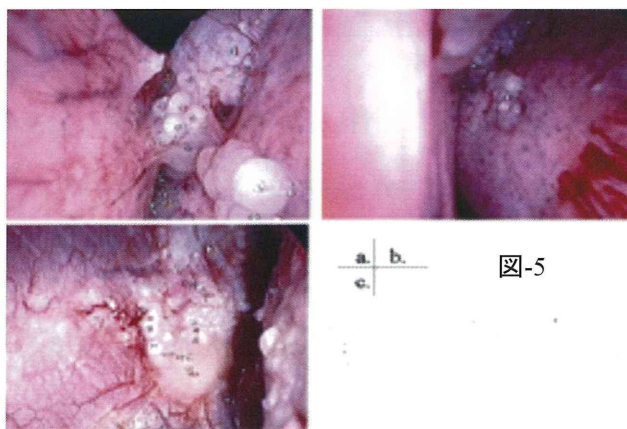


図-4: PET/CT; 同症例; 胸壁腫瘍の集積は弱い



図-5: 同症例の胸腔鏡検査;
a.; 葉間胸膜の腫瘍増殖、b.; 臓側胸膜への播種巣、c.; 横隔膜上の播種



により様々な形態が見られる(図-5a.b.c)。生検操作による肋間筋肉内への腫瘍の播種を防止するために、生検する部位の胸膜を遊離させてから採取する。生検は数箇所を行う。

2) 治療 Treatments

偽粘膜炎の根治的治療法は外科治療である。腹腔内手術では腫瘍の完全切除と温熱化学療法が良好な成績を収めている⁵⁾。したがって、自験例では胸腔内転移に対しても腹腔内手術と同様に外科治療を第一とした。胸腔転移の手術は文献的にも症例蓄積が少なく治療のevidenceはないが、著者は腫瘍細胞の遺残や手術操作での細胞播種を想定して、腹腔内手術と同様に腫瘍摘出の後、温熱化学療法を併用している。

術式は

腫瘍の完全切除; 胸膜肺全摘+横隔膜全切除と心膜切除

腫瘍の姑息的切除; 壁側胸膜切除+肺剥皮術、

胸腔鏡による胸腔内の腫瘍の搔爬、

に温熱化学療法を併用する。

2), 3)は基本的には腫瘍の減量手術で、肺機能障害や全身状態にリスクがあり耐術能がない症例や高齢者に対して行われるが、温熱化学療法の併用が可能であれば実施する。Pilot studyの域をでないが、腹腔内手術のevidenceから効果を期待する⁶⁾。2)では腫瘍の浸潤状態により適宜、肺の部分切除や肺葉切除を追加する。3)は温熱化学療法を併用することを前提に胸腔鏡下に実施する。ただし、肺を温存する手術では胸膜切除や温熱化学療法による遺残肺と胸壁との癒着が高度となり再手術は望めない。

手術療法

1) 胸膜肺全摘術 Pleuro-pneumectomy

基本的には中皮腫に対する胸膜肺全摘と同じであるが、ここでは手術のコツを含めて手術の概略を述べる。詳細は整書に譲る⁷⁾。

a) 麻酔と体位 Anesthesia & Patient position

左右分離肺換気麻酔の下に健側を下にした側臥位をとり、後側方切開の体位とする。

b) 皮膚切開と開胸 Skin incision & Thoracotomy

皮膚切開は背部から腹部に至る弧状の切開とし、背部は肩甲骨の midpoint 辺りまでとし、腹側は前腋窩線から尾側に皮膚切開を延し、肋骨弓を切断できる位置にまで伸ばす(図-8-9)胸膜肺全摘術で盲点となる部位は背部の横隔膜の起始部で、胸膜丁は比較的容易に胸膜外剥離ができるため、開胸部位は横隔膜の剥離操作がしやすい部位を優先する。

筋肉の切開は後側方切開に順ずるが、もし、横隔膜の全切除を予定している場合には広背筋を横隔膜の再建に利用するために肩甲骨付着部で切り離して有茎筋肉弁として下部肋間を通して横隔膜の再建に使用する。

第5肋骨の骨膜を剥離して背側と腹側で切断する。第5肋骨床を切開して胸膜外剥離をしながら第5肋間筋を胸膜から遊離して肋間筋肉弁を作成する。遊離肋間筋は腹側を切断して背側を有茎とする筋肉弁を作成し、湿ガーゼで保護しておく。この筋肉弁は気管支断端瘻の予防のために断端の被覆に利用する。これは温熱化学療法による気管支断端の融合遅延を予防するためで、温熱化学療法を行わない場合は必要ない。次に胸膜外剥離を頭側、背側、尾側、腹側に広げながら徐々に胸壁から離し遊離して開胸部位を広げる。

c) 胸膜外剥離と胸腔内処理 Extrapleural dissection & Intrathoracic maneuver

胸膜外剥離のコツはまず頭側に進め胸膜片に達したら、鎖骨下動脈を確認してから右開胸ではSVCを、左開胸では総頸動脈を確認して、背側、腹側から横隔膜神経や迷走神経を確認しながら、縦隔側の剥離を進め右では奇静脈まで、左では大動脈弓まで露出して肺門まで遊離する。さらに胸膜外剥離を背側から腹側、腹側から縦隔側へと剥離を進めながら、背部では食道、肋間動脈、(左では下行大動脈)、腹部では肺動脈、肺静脈(上肺静脈)を確認して尾側に剥離を進める。縦隔胸膜の心膜からの剥離が困難な場合には、この部分のみ縦隔胸膜を心膜側に残して肺を摘出した後、温熱化学療法を施す。その後縦隔胸膜と心膜を切除する(先に心膜を切除すると温熱化学療法の際に、抗がん剤を含む温熱水が直接に心筋に接触するのを避ける)胸腔の尾側は一般的に腫瘍増殖や浸潤が強く剥離に難渋することがある。その際には肺門上極でまず、主肺動脈を結紮切断し、続いて上肺静脈を結紮切断し、主気管支を露出して自動縫合器で主気管支を縫合・切断する。このまま、摘出する胸膜・肺を縦隔から挙上しながら縦隔側を剥離して下肺静脈の上極を確認する。その後下肺静脈を露出して結紮して切断する。これで肺門の処理は終わり、摘出肺を下部胸壁から剥離するだけとなる。胸膜・肺を前後、左右に持ち上げながら腹側から縦隔側に剥離を進めて横隔膜への腫瘍浸潤状態を把握する。横隔膜への腫瘍浸潤が高度な場合には第7肋間で肋間開胸して術野を広げる。腫瘍の横隔膜への浸潤が見られる場合には横隔膜も切除する。その際に右側では肝臓により腹腔とは隔絶されるが、左側の場合には横隔膜筋層の一部を残し剥離して胸膜・肺を摘出する。その後、温熱化学療法をしてから、再び横隔膜を全層切除する(腹部への腫瘍の播種を防ぐため、できるだけ胸腔に局限した手術操作をする)。背部の横隔膜への浸潤部位は、肋骨弓を切断して視野

図-6: 生検標本の組織像; 偽粘液腫と診断された

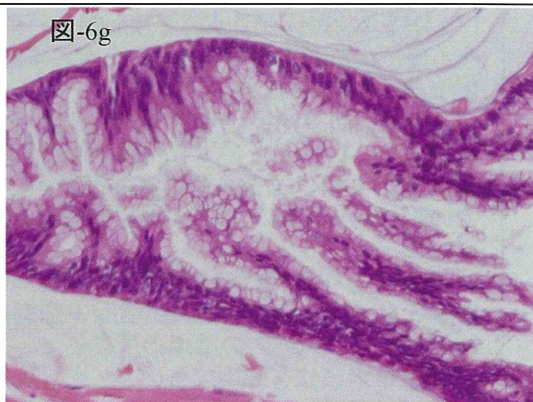


表-1: 転移性胸腔内偽粘液腫

症例	発見動機	既往歴	確定診断	治療	転帰
No.1 47歳 女	経過観察中	腹部偽粘液腫の手術 術後1年6ヶ月	胸腔鏡下 生検	胸膜肺全摘 +HICT	2年 生存
No.2 46歳 男	経過観察中	腹部偽粘液腫の手術 術後1年6ヶ月	手術	胸膜肺全摘 +HICT	1年 生存
No.3 36歳 男	労作時呼吸 困難	腹部偽粘液腫の手術 術後1年6ヶ月	手術	胸膜肺全摘 +HICT	1ヶ月 死亡

HICT; Hyperthermic Intraoperative Intrathoracic Chemotherapy

(生食水5L+CDDP100mg+MMC20mg)を43度1時間

図-7: 腹腔内腫瘍(胃)の横隔膜への浸潤が見られる

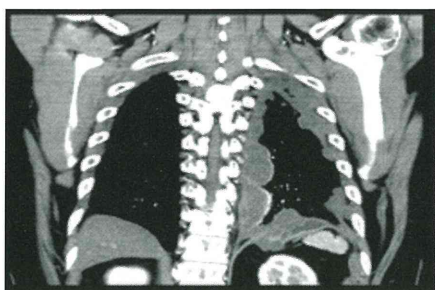


図-8: 胸膜肺全摘アプローチ; 皮膚切開線; 健側を下にした側臥位

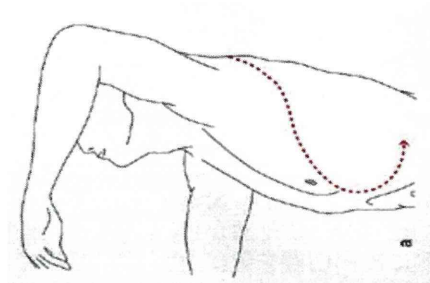


図-9: 胸膜肺全摘アプローチ; 皮膚切開; 背部は肩甲骨の下半分まで、腹側は肋骨弓近くまで切開する。胸腔鏡刺入部位は切除する

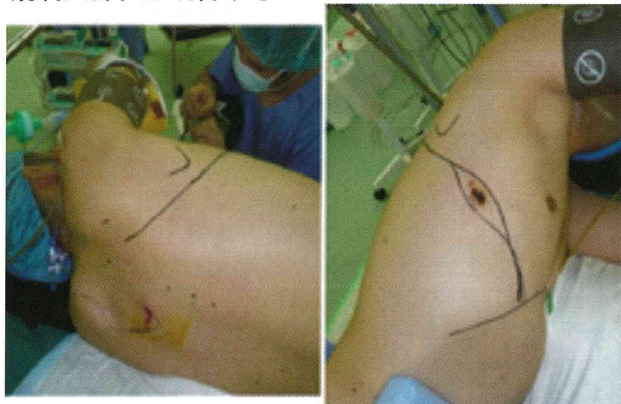


図-10: 胸膜肺全摘の開胸アプローチ; 横隔膜処理のために肋骨弓を切断する

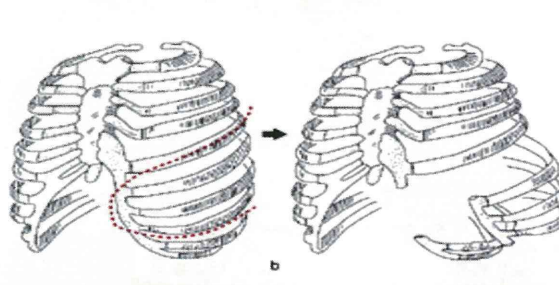


図-11

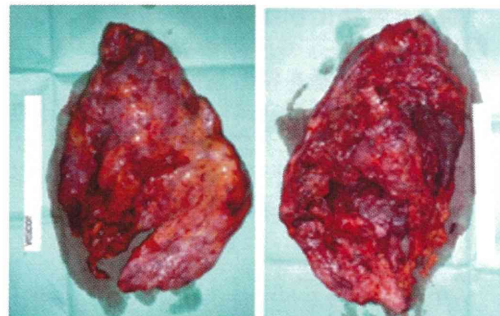


図-11: 胸膜肺全摘出標本: 心膜側と横隔膜側の胸膜の1部は胸腔側に残っている。温熱化学療法後に完全切除する。

を広げると剥離しやすくなる(図-9)。胸膜・肺を摘出する(図-10)。胸腔内と腹腔内とに交通がないことを確認し、止血してから生食水により胸腔内を洗浄する。

d)胸腔内の温熱化学療法(Hyperthermic Intraoperative Intrathoracic Chemotherapy)

続いて、加温装置を用いて胸腔内温熱化学療法を行う。まず、開胸器を外して胸腔内に温度センサーと温熱水の流出入チューブを設置して胸腔の仮とじをする。滅菌ドレープを用いて胸腔を密閉する(図11)。生理食塩水5LにMMC20mg+CDDP100mgをいれ、43℃の加温維持をしながら1時間行う(図-12)。

e) 胸腔閉鎖 Thoracic close

温熱化学療法が終了した時点で仮綴を外して開胸して、横隔膜と心膜を切除する(図-13)。横隔膜は広背筋弁を利用して再建する。あるいはゴアテックス・シートを用いてもよい。心膜は補填用心膜シートを用いる。離断した肋骨弓と肋骨を整復して胸腔ドレーンを1本入れ、胸腔を閉鎖する。

2)全胸膜切除+肺剥皮術 Panpleuroectomy & Decortication

本症に対しての手術症例は経験していない。胸膜中皮腫の手術に順ずる手術と考えている。胸膜肺全摘術の皮膚切開より小さめの皮膚切開を行い第6肋間で開胸する(横隔膜や下部縦隔の操作がしやすいように通常の開胸より尾側を選ぶ)。開胸部位から胸膜を全面にわたり胸膜外剥離して胸膜を切除する。横隔膜胸膜や縦隔胸膜の一部(特に心膜上)は剥離に難渋することがあるが可及的剥離でもよい。胸膜を全切除した後、温熱化学療法を1時間実施する(温熱化学療法を先行させるのは臓側胸膜のない肺胞むき出し部分に対する抗癌剤を含む温熱水(43度)のリスクを考慮)。その後臓側胸膜の腫瘍を可及的に剥離する。腫瘍が肺に浸潤している部分は肺の部分切除で対処する。温熱化学療法が終了後、止血して閉胸する。

3)胸腔鏡による胸腔内腫瘍の搔爬

第6肋間に沿って側方切開の小開胸を行い、胸腔鏡下に鋭匙を用いて腫瘍を可及的に除去し、温熱化学療法を1時間実施する。2)、3)の手術経験例はないが、腫瘍の発育様式から考えて肺の温存と腫瘍の減量の目的には十分に考えられる術式と思われる。以上、転移性胸腔内偽粘液腫について、3例の自験例から診断と治療について述べた。本症は極めて希有な疾患であり今後の治療例の蓄積が待たれる。

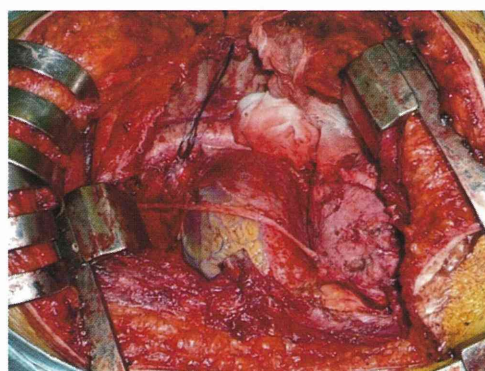
参考文献

- 1) Moran BJ, Surg Oncol Clin North Amer.12: 585-603.2002
- 2) 米村 豊、アイマン エルネルム、三浦 真弘、遠藤 良夫、雁 李、楊 肖軍、他。腹膜切除の適応・術前処置;腹膜播種に対する腹膜切除アトラス;特定非営利活動法人腹膜播種治療支援機構、2012年,pp31
- 3) Sugarbaker PH, Chang D, Stuart OA. Hyperthermic intraoperative thoracoabdominal chemotherapy. Gastroenterol Res Pract. 2012; Article ID 623417, 7 pages, do: 10. 1155/2012/623417
- 4) 米村 豊、アイマン エルネルム、三浦 真弘、遠藤 良夫、雁 李、楊 肖軍、他。経リンパ行性路:横隔膜リンパ系-1、-2;腹膜播種に対する腹膜切除アトラス;NPO法人腹膜播種治療支援機構、2012年,pp190-191
- 5) Walkey MM, Friedman AC, Sothra P, et al. CT manifestations of Peritoneal carcinomatosis. AJR1988;150:1035-1041
- 6) 11 Zoetmulder FAN, Sugarbaker PH. "Patterns of failure following treatment of pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin", Eur J Cancer Part A, vol32, no10, pp.1727-1733, 1996
- 7) 畠中 陸郎、桑原 正喜、松原 義人、船津 武志、池田 貞雄、Werner Maassen. 胸膜肺全葉切除;呼吸器外科手術改定5版 ;金芳堂、2007、pp649-650

図-12: 温熱化学療法; 胸壁は仮閉じとしてドレーンの固定と密閉のためにドレープを使用する。胸腔内温度が43℃に達してから抗癌剤を入れる。



図-13: 温熱化学療法後に心膜を切除して(矢印)心膜シートで補填する。



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 (金沢大学附属病院 薬剤部 宮本謙一, 崔 吉道) A pharmacological study of Docetaxel during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

まとめ

本研究は、腹膜偽粘液腫患者に対するHIPEC施行時のDocetaxelの腹腔からの消失の解明を目的とし、Docetaxelを投与された患者の腹水および血清を測定した。以下に総括を示す。

HIPECにおけるDocetaxelの薬物動態

HIPEC施行中の腹水中DTXは一次の消失を示した。

薬物動態パラメーターは CL_p : 平均3.16 L/hr (1.34-5.89), $k_{e,p}$: 0.661 hr⁻¹ (0.258-1.098), $V_{d,p}$: 4.94 L (3.04-7.44)と算出された。

血清中DTXの C_{max} は投与後20-40分に見られた。

AUC_{0-40} ratioは平均95.12 (35.58-341.40)となった。

CL_p と各患者の比較

CL_p の上昇の要因に腹膜切除や手術による侵襲の増大、炎症が考えられた。

CL_p の低下の要因に腹膜の癒着が考えられた。

副作用発現

AST上昇はgrade2が2名, grade3が1名。

ALT上昇はgrade2が2名, grade3が1名。

血小板減少はgrade2が3名, grade3が1名。

以上の結果は、既存の報告と比べて CL_p 上昇, AUC_{0-40} ratioの低下が見られたことから、HIPECによる腹腔からの消失の亢進が考えられた。 CL_p 及び AUC_{0-40} ratioの個人差が大きく、個人差には患者ごとの手術、腹膜の状態が関わることが示唆された。 AUC_{0-40} ratioの低下より、副作用の増大が懸念されたが、副作用発現は静注投与よりも少なく、HIPECによるDocetaxelの毒性は静注投与に比べ少ないことが示された。

はじめに

腹膜偽粘液腫(pseudomyxoma peritonei, PMP)は粘液産生腫瘍細胞が腹膜に転移し、腹腔内でもゼラチン様粘液を産生する事で腹腔に腹水が溜まる疾患である。原発巣には虫垂癌、卵巣癌といった粘液産生腫瘍が多く、発生頻度は100万人に1人とされている[1]。PMPには細胞異型の強いperitoneal mucinous carcinomatosis (PMCA)、細胞異型の乏しいdisseminated peritoneal adenomucinosis (DPMA)と両者の中間体がある[2]。

DPMAの術後5年生存率が70%を越える一方で、PMCAの術後5年生存率は7%未満と予後は低い[3]。治療方法は腫瘍のある腹膜の切除と腹腔内化学療法を組み合わせた包括的治療が取り入れられてきている。これは全身投与では抗がん剤は腹腔内へ到達しにくく、腹腔内への腫瘍には腹腔内化学療法が有用であるとされているためである。

Docetaxel (DTX)はセイヨウイチイの葉などから分離されたタキサン系アルカロイドを原料として半合成されたものであり、細胞分裂時にチューブリンの重合を促進し細胞を分裂期で停止させる事により細胞増殖を抑制する作用を有する抗がん剤で、胃がん、卵巣がんなど多くの癌種に対して有効性が示されている。静脈内投与後の副作用には骨髄抑制、脱毛、悪心・嘔吐、末梢神経障害がある。用量規制因子である白血球減少、特に好中球減少は、DTXでは必発とされている[7]。DTXは、腹腔内によく留まり血中移行が少ないとされ、古居ら[11]や伏田ら[16]により、腹膜播種患者に腹腔内投与後のDTXの腹水中からの消失クリアランスは0.190-0.346 L/hr、腹水中AUC/血漿中AUCは22-1,770 (中央値515)であると報告されている。

腹腔内化学療法の中の1つに腹腔内術中温熱化学療法(hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)がある。HIPECは、腹膜などの腫瘍の切除後41-43度に温めた抗がん剤で腹腔内を環流する方法である。HIPECは腫瘍切除後も腹腔内に残存する腫瘍細胞の縮小、手術により腹腔に散らばった腫瘍細胞の根絶により、がんの再発を防ぐ目的で行われる。41.5度の温熱療法は、DTXやPTX, oxaliplatin, gemcitabineの腫瘍細胞に対する殺細胞効果を増強することが報告[5,9]されている。また、温熱そのものが腫瘍細胞の活動を抑えることも期待されている。腹膜悪性腫瘍の患者ではHIPECをせずに手術だけが行われた患者よりHIPECを合わせて行った患者において予後が長い報告がある[6]。

腹腔内の温熱によりdoxorubicinやmelphalanの薬物動態が変動したとの報告[4,21]がある一方、oxaliplatinについては腹腔からの消失に変化が見られなかったとの報告[22]もある。DTXはHIPECにおける有効性が高い抗がん剤であると考えられる。しかしながら、DTXのHIPECにおける薬物動態は十分に解明されていない。そこで本研究では、HIPEC施行中におけるDTXの腹水中からの消失を明らかにすることを目的とした。

患者背景

11例 (Table 1)中、男性5例、女性6例、年齢は23-67歳、body mass index (BMI)は15.8-30.8であった。全例、腹膜播種があり、原疾患は卵巣がん5例、胃がん2例、漿液性腺がん・小腸がん・虫垂がん・腹膜悪性上皮腫が1例であった。

手術による腹膜の切除範囲は、症例毎に大きく異なることから、腹腔内および小腸をそれぞれ9分画および3分画し、それらを3段階に重み付けした22分率で評価したところ、最小で1/22、最大14/22であった。

HIPEC施行中のDTXの腹水中、血清中濃度推移と薬物動態学的パラメーター

HIPEC施行中の腹水中及び血清中DTXの濃度推移をFig. 1に示す。腹水中濃度推移は0-40分にかけて濃度を対数にとった片対数グラフにおいて直線的な減少が見られた。血清中濃度推移はHIPEC開始後20-40分において最高濃度が見られた。

腹水中DTXの薬物動態パラメーターを算出し、initial drug concentration (C_0), elimination rate constant (k_e), area under the curve 0 to infinity ($AUC_{0-\infty}$), volume of distribution (Vd), clearance (CL)を患者毎にTable 2に示した。腹水中 AUC_{0-40} 、血清中 AUC_{0-40} 及び腹水中 AUC_{0-40} と血清中 AUC_{0-40} の比 (AUC ratio)を患者別にTable 3に示した。腹水中DTXの k_e は $0.661 \pm 0.276 \text{ hr}^{-1}$ (mean \pm SD, $n = 11$), Vdは $4.94 \pm 1.30 \text{ L}$ ($n = 11$), CLは $3.16 \pm 1.38 \text{ L/hr}$ ($n = 11$)となった。DTXのAUC ratioは 95.1 ± 87.3 ($n = 11$)と、個人差が大きかった。

術後副作用発現

Grade 3の副作用は、alanine transaminase (AST)・aspartate transaminase (ALT)上昇を1例、ヘモグロビン減少を1例認めるのみであったが、grade2ではAST上昇を2例、ALT上昇を2例、ヘモグロビン減少を3例で認めた。

AST・ALT上昇は、術後1-2週後には正常値に戻っていた。悪心・嘔吐は4例で認められた。

方法と患者

1. 医薬品

タキソテール®点滴静注用 20 mg: サノフィアベンティス株式会社, 東京、タキソール®注射液30 mg: プリストルマイヤーズ株式会社, 東京、生理食塩液: 扶桑薬品工業株式会社, 大阪

2. 試薬

acetonitrile (高速液体クロマトグラフ用): 関東化学株式会社, 東京, 01031-2B

phosphoric acid (試薬特級): 和光純薬工業株式会社, 大阪, 167-02166

methanol (高速液体クロマトグラフ用): ナカライテスク株式会社, 京都, 21929-23

human sera: Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, S7023

3. その他

ISOLUTE C2 50 mg: バイオタージ・ジャパン株式会社, 東京, 320-0005A

4. 使用機器

高速液体クロマトグラフィーシステム (HPLC: High Performance Liquid Chromatography): 島津, 東京

ポンプ: LC-10ADvp、紫外・可視光吸光度検出器: SPD-10Avp、システムコントローラー: SCL-10Avp

カラムオーブン: CTO-10ASvp、データ処理ソフトウェア: LCSolution、オートインジェクター: SIL-10ADvp

以上、株式会社 島津製作所, 京都、カラム: Shim-pack CLC-ODS (6 mm x 150 mm, 5 μ m) 株式会社島津ジーエルシー, 東京, 228-00808-91

5. 対象者

DTX投与例は23-67歳の5名の男性、6名の女性であった。

6- 試験方法

上記薬剤を腹腔内投与し腹水、血液の採取を行う。DTXの採取時間は、腹水は投与直後、投与後10, 20, 30, 40分。血清は投与直後、投与後10, 20, 30, 40, 60分。

6-3. 副作用発現

AST、ALT、BUN、クレアチニン、血小板、ヘモグロビン、白血球、好中球の手術以前、手術翌日、手術後1-2週間後の検査値をCommon Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE Ver. 4.0)を基準として、副作用を確認した。

6-4腹膜切除量

手術記録をもとに、図-1の割合を使用して算出した。

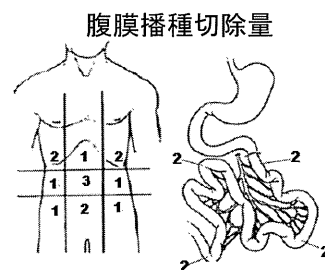


Table 1. Patient characteristics

Patient No.	Age・Sex	Height・Wt cm, kg	Diagnosis	Resection area
A	63・M	156, 75	Serous Cancer	9/22
B	23・M	176, 60	Gastric Cancer	9/22
C	54・M	175, 55	Small bowel Cancer	1/22
D	39・M	171, 50	Appendiceal Cancer	13/22
E	49・F	159, 40	Gastric Cancer	8/22
F	36・F	158, 40	Ovarian Cancer	2/22
G	65・F	153, 48	Ovarian Cancer	10/22
H	67・F	160, 48	Ovarian Cancer	9/22
I	65・M	164, 51	Mesothelioma	2/22
J	58・F	156, 45	Ovarian Cancer	2/22
K	49・F	155, 52	Ovarian Cancer	14/22

Table 2. Pharmacokinetic parameters of docetaxel in ascites after hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy.

Patient No.	C ₀ mg/L	AUC _{0-∞} mg/L・hr	k _{e,p} hr ⁻¹	V _{d,p} L	CL _p L/hr
A	8.12	13.01	0.624	4.93	3.074
B	7.27	14.09	0.516	5.50	2.839
C	10.20	9.29	1.098	3.92	4.306
D	7.69	29.81	0.258	5.20	1.342
E	5.37	16.89	0.318	7.44	2.369
F	9.16	8.53	1.074	4.37	4.690
G	6.40	6.79	0.942	6.25	5.888
H	6.71	10.26	0.654	5.96	3.899
I	13.15	23.57	0.558	3.04	1.697
J	11.11	16.99	0.654	3.60	2.355
K	9.82	17.05	0.576	4.08	2.346
Mean	8.64	15.12	0.661	4.94	3.164
S.D.	2.30	6.88	0.276	1.30	1.383

Table 3. Peritoneal fluid AUC, serum AUC and AUC ratio (0-40 min)

Patient No.	AUC _{p,0-40} mg/L・hr	AUC _{s,0-40} mg/L・hr	AUC _{p,0-40} ratio
A	4.43	0.0602	73.60
B	4.11	0.0922	44.55
C	4.82	0.0655	73.59
D	3.61	0.0262	137.63
E	3.23	0.0908	35.58
F	4.36	0.0611	71.37
G	3.17	0.0654	48.39
H	3.62	0.0622	58.24
I	7.32	0.0214	341.40
J	6.00	0.0523	114.64
K	5.44	0.1148	47.38
Mean	4.55	0.0647	95.12
S.D.	1.28	0.0274	87.32

Table 4. DTX ascites concentration during HIPEC

Patient No.	Time min	0	10	20	30	40
A		8.272	7.117	6.378	6.316	5.253
B		N.D.	6.708	6.193	5.380	5.318
C		N.D.	8.379	7.272	16.638	4.805
D		8.004	6.697	7.415	6.744	
E		N.D.	5.232	4.551	4.743	4.349
F		10.056	6.503	5.999	5.189	5.425
G		7.093	4.633	4.367	3.685	4.225
H		N.D.	6.047	5.218	5.105	4.207
I		N.D.	11.798	10.858	10.747	8.514
J		11.997	8.597	8.873	8.307	7.430
K		N.D.	8.856	8.054	7.714	6.461
Mean		9.084	7.324	6.917	6.529	5.599
S.D.		0.872	0.602	0.585	1.104	0.458

N.D. = No detected

Table 5. DTX serum concentration

Patient No.	Time min	0	10	20	30	40	60
A		N.D.	0.0819	0.0909	0.1032	0.1700	0.0916
B		N.D.	0.1008	0.1629	0.1634	0.2518	0.2303
C		N.D.	0.0819	0.1049	0.1052	0.2021	0.0916
D		N.D.	0.0318	0.0413	0.0596	0.0490	0.0489
E		N.D.	0.1009	0.1648	0.1634	0.2314	0.1214
F		N.D.	0.1094	0.1008	0.0906	0.1319	0.1219
G		N.D.	0.1004	0.0854	0.1519	0.1098	0.0998
H		N.D.	N.D.	0.1588	0.0919	0.0864	0.0383
I		N.D.	0.0258	0.0352	0.0473	0.0409	0.0302
J		N.D.	0.1135	0.1309	0.0365	0.0664	0.0250
K		N.D.	0.1374	0.3291	0.1583	0.1276	0.0451
Mean			0.0884	0.1277	0.1065	0.1334	0.0858
S.D.			0.0352	0.0803	0.0472	0.0726	0.0598

N.D. = No detected

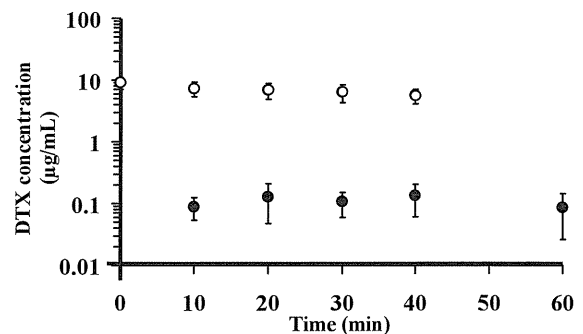


Figure 1. Ascites and serum concentration-time courses of docetaxel during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy administration of docetaxel (40 mg/body) over 40 minutes in patients with pseudomyxoma peritonei.

測定方法

1. ヒトの腹水中DTX濃度の測定

古居【11】らの方法に修正を加え、HPLCを用い以下の方法で測定した。1.5 mLマイクロチューブにヒト腹水 500 μ Lを入れ、内部標準物質としてPTX 10 μ g/mLを50 μ g/mL, 30% acetonitrile 500 μ Lを加えよく攪拌した。固層抽出用カラムに100% methanol, 超純水を500 μ Lずつ順次吸引し、その後溶液全量を固相抽出用カラムに注入し、減圧ろ過を行った。その後500 μ Lの超純水でカラムを洗浄後、50% methanol 500 μ Lで薬物を溶出した。検量線はDTXを生理食塩水で溶かし0, 0.25, 0.5, 1, 5, 10 μ g/mLで作成した。定量限界はDTXで250 ng/mLであった。

【HPLC条件】

mobile phase: methanol : 0.3% phosphoric acid = 72.5 : 27.5

flow rate: 1.0 mL/min

column temperature: 37°C

UV detector: 232 nm

stop time: 15 min

inject volume: 20 μ L

2. ヒトの血清DTX濃度の測定

古居【11】らの方法に修正を加え、HPLCを用い以下の方法で測定した。1.5 mLマイクロチューブにヒト血清 500 μ Lを入れ、内部標準物質としてPTX 5 μ g/mLを50 μ g/mL, 30% acetonitrile 500 μ Lを加えよく攪拌した。固層抽出用カラムに100% methanol, 超純水を500 μ Lずつ順次吸引し、その後溶液全量を固相抽出用カラムに注入し、減圧ろ過を行った。その後500 μ Lの超純水でカラムを洗浄後、50% methanol 500 μ Lで薬物を溶出した。溶出した液を45度で窒素乾固し、125 μ Lの50% methanolで再溶解した後、15,000 rpmで10 min遠心し、上清115 μ Lをサンプルカップに移した。検量線はDTXを血清で溶かし0, 0.02, 0.04, 0.06, 0.08, 0.1, 0.2 μ g/mLで作成した。検出限界はDTXで20 ng/mLであった。

【HPLC条件】

mobile phase: methanol : 0.3% phosphoric acid = 70 : 30

flow rate: 1.0 mL/min

column temperature: 37°C

UV detector: 232 nm

stop time: 35 min

inject volume: 20 μ L

薬物動態解析

得られた実験結果の腹水コンパートメントからの消失の解析には薬物動態解析プログラム Napp (Numeric Analysis Program for Pharmacokinetics) Ver. 2.01のデフォルトのコンパートメントモデル, Adv1を用いた。初期値として、AMT:40, RATE:0, F1:1, S1:4, Lag:0, Dini:1, II:0, K:グラフを作成し $C=C_0 \exp(-k_e t)$ より求めた k_e を入力し、最適化を行った。腹水、血清のAUCは台形近似法で算出した。

腹膜播種や腹膜偽粘液腫といった腹腔内の腫瘍に対して全身性の抗がん剤投与では腹腔への薬物移行が限られる。このため治療は腹腔の腫瘍切除に加え、高濃度の抗がん剤を腹膜の腫瘍に直接曝露することが可能な腹腔内化学療法が行われる。DTXは分子量が861.9[7]と大きく、他の抗がん剤に比べ腹腔内によく留まる[8]。さらにDTXには温熱下で腫瘍増殖抑制効果[9]があるため、HIPECによる有効性が高い抗がん剤であると考えられているが、DTXの薬物動態に関する報告は十分でないために、HIPEC施行中におけるDTXの腹腔からの消失を検討した。

考察

HIPEC施行中のDTX濃度推移は一次の消失を示したことから、DTXの消失は腹水から血中移行の1-コンパートメントモデルで解析した。DTXの薬物動態パラメーターは既存の報告[11, 16]と比較し、CLpは大きくなり、AUC ratio が低下したことから、HIPECにより腹腔からのDTXの消失が亢進したことが示唆された。その要因として、温熱を加えることによる組織浸透の上昇[4]、手術による侵襲が考えられた。CLpの個人差は最大と最小で4倍、AUC ratioでは10倍近くあった。HIPEC前に行われる腹膜切除の量と関係がないか手術記録とCLp, AUC ratioを照らし合わせたところ、手術による切除量や侵襲、腹膜の癒着や炎症などの状態が個人差につながるのではないかと考えられた。

腹膜切除は腹膜を完全に切除してしまう場合と、腹膜の腫瘍細胞が入り込み転移するリンパ管が存在する層と血管のある層の間で剥がす場合に分けられる。腹膜を剥がす場合は、薬液と血管の間の層が無くなるために、腹水と血管の距離が短くなり、薬物の腹腔からの消失が大きくなるのではないかと考えられる。しかしながら、腹膜切除はMitomycin C腹腔内投与における薬物投与に影響を与えないと報告されている[17]。癒着のあった患者Dでは腹膜切除範囲は大きい、腹膜の中でも面積が大きい小腸や腸間膜[18]で癒着があり、癒着のある部位で物質の移動効率が低下する[19]ために、腹腔からのDTX消失の減少があると考えられた。患者Cは、切除面積は小さいものの、腹膜全体に炎症がみられ、炎症による腹膜透過性亢進[20]があったのではないかと考えられる。HIPECでない腹膜切除術を伴わない腹腔内学療法でも、AUC ratioに大きな個人差がみられる[16]ことから、患者個々の腹腔内からの薬物の消失には患者の腹膜の状態も影響すると考えられる。

腹腔内からのドセタキセルの消失が血中移行のみに依存する場合、CLpが大きくなるほどAUC ratioは小さくなるはずが、CLpとAUC ratioの大小に一部不一致が認められた。ブタにおける腹腔内投与の研究で5-fluorouracil, etoposideのAUCリンパがAUC血漿よりも大きく、投与15 min後には胸管で血中と同程度の薬物濃度が得られていたことから[10]、DTXも同様に腹腔からリンパ管へ移行することも考えられる。今回の腹水採取時間は短い、長期のDTX腹腔内投与において途中で腹水中DTX濃度推移の傾きが変化している[11]ことから、腹水中DTXの消失には他の要素が加わると考えられる。血中移行後にはDTXの基質であるcytochrome P450 3A4(CYP3A4)[8], multi-drug resistance associated protein 2(MRP2)[12], organic anion-transporting polypeptide 1B3(OATP1B3)[13]の関与が考えられる。これらの腹膜での発現は不明であるが、肝臓には発現している[14, 15]臓側腹膜に流れる静脈血は門脈へ流れるため、血中移行したDTXのいくらかは肝臓に到り代謝される。これら酵素やトランスポーターの遺伝子多型により血中からの消失に個人差が表れ、AUC ratioに影響を与えるかもしれない。

AUC ratioの低下よりDTXの血中移行が増大し、副作用発現の増加が懸念された。しかしながら、grade3以上の副作用のあった患者は2名のみであり、静脈投与で必発とされる白血球・好中球減少がDTXによる骨髄抑制が起こる1-2週間後で見られなかったことから、HIPECによるDTXの副作用発現は小さいことがわかった。DTXの投与量そのものも通常、静脈投与で投与される量[8]より少ないこともDTXによる副作用発現減少に寄与したとも考えられる。身体当りの投与量は少なくとも腹水中DTX濃度は通常投与のCmax[8]に比較して高いので、腹腔の腫瘍は十分な濃度の抗がん剤が接触しているといえる。

本研究により、HIPECでは加温または腹腔の切除を伴わない腹腔内投与に比べ腹腔内からのDTXの消失が増大すること、その消失は血中への移行以外の要素がふくまれることが分かった。腹腔からの消失は増大するが、DTXによる副作用の発現は見られず、DTXに対する安全性はHIPECにおいて高いことが示された。

文献

- 1) Smeenk RM, Velthuysen MLF, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. *Eur J Surg Oncol* 34:196-201(2008)
- 2) Ronnett BM, Zahn CM, Kurmna RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". *Am J Surg Pathol* 19(12):1390-1408(1995)
- 3) Ronnett BM, Kurman RJ, Shmookler BM, Wu Lee, Sugarbaker PH. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenocarcinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer* 92(1):85-91(2001)
- 4) Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model *Cancer Chemother Pharmacol* 41: 147-154(1998)
- 5) Mohamed F, Stuart OA, Glehen O, Urano M, Sugarbaker PH. Docetaxel and hyperthermia: factord thet modify thermal enhancement. *J Surg Oncol* 88:14-20(2004)
- 6) Hadi R, Saunders V, Utkina O, Clingan P, Kam P, Links M, Morris DL. Review of patients with peritoneal malignancy treated with peritonectomy and heated intraperitoneal chemotherapy. *ANZ J. Surg* 76:156-161(2006)
- 7) タキシテール®点滴静注用80 mg, タキシテール®点滴静注用20 mg インタビューフォーム サノフィ株式会社
- 8) Sugarbaker PH, Speeten KV, Stuart OA. Pharmacologic rationale for treatments of peritoneal surface malignancy from colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2(1):19-30(2010)

(II)分担研究報告:HIPECの薬理動態

- 9) Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, Urano M, Sugarbaker PH. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann Surg Oncol* 10(4):463-468(2003)
- 10) Lindner P, Howell HS, Naredi P, Hafstrom L. Vasopressin modulation of peritoneal, lymphatic, and plasma drug exposure following intraperitoneal administration. *Clin Cancer Res* 2:311-317(1996)
- 11) 古居奈歩, 山崎賢, 横川弘一, 伏田幸夫, 三輪晃一, 宮本謙一. 腹膜播種患者に対するタキサン系抗がん剤の腹腔内投与時における腹水および血漿中濃度推移. *医療薬学* 9(3):263-269(2003)
- 12) Huisman MT, Chhatta AA, Telligen O, Beijnen JH, Schinkel AH. MRP2 (ABCC2) transports taxanes and confers paclitaxel resistance and both process are stimulated by probenecid. *Int J Cancer* 116:824-829(2005)
- 13) Smith NF, Acharya MR, Desai N, Figg WD, Sparreboom A. Identification of OATP1B3 as a high-affinity hepatocellular transporter of paclitaxel. *Cancer Biol Ther* 4(8):815-818(2005)
- 14) Mayer R, Kartenbeck J, Buchler M, Jedlitschky G, Leier I, Keppler D. Expression of the MRP gene-encoded conjugate export pump in liver and its selective absence from the canalicular membrane in transport-deficient mutant hepatocytes. *J Cell Biol* 131:137-150(1995)
- 15) Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Hepatic transport bile salts. *Semin Liver Dis* 20:273-292(2000)
- 16) 伏田幸夫, 古居奈歩, 木南伸一, 二宮致, 藤村隆, 西村元一, 太田哲生, 横川弘一, 宮本謙一, 三輪晃一. 胃癌腹膜播種症例に対するDocetaxel (Taxotere)腹腔内投与時の薬物動態と安全性の検討. *癌と化学療法* 29(10):1759-1763(2002)
- 17) Vazquez VL, Stuart OA, Mohamed F, Sugarbaker PH. Extent of parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 52:108-112(2003)
- 18) Albense AM, Albense EF, Mino JH, Gomez E, Gomez M, Zandomeni M, Merlo AB. Peritoneal surface area: measurements of 40 structures covered by peritonum: correlation between total peritoneal surface area and the surface calculated by formulas. *Surg Radiol Anat* 31: 369-377(2009)
- 19) ダイアニール PD-2 4.25 腹膜透析液 インタビューフォーム
- 20) McIntosh ME, Smith WG, Junor BJ, Forrest G, Brodie MJ. Increased peritoneal permeability in patients with peritonitis undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 28(2):187-191(1985)
- 21) Glehen O, Stuart OA, Mohamed F, Sugarbaker PH. Hyperthermia modifies pharmacokinetics and tissue distribution of intraperitoneal melphalan in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol* 54(1):79-84 (2004)
- 22) Ferron G, Dattez S, Gladieff L, Delord JP, Pierre S, Lafont T, Lochon I, Chatelut E. Pharmacokinetics of heated intraperitoneal oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 62(4):679-683 (2008)

5-アミノレブリン酸蛍光ガイド手術(米村豊、遠藤良夫)

5-Aminolevulinic acid- guided photodynamic detection of peritoneal metastasis

Summary

Objective: Complete cytoreduction is mandatory for management of peritoneal surface malignancies (PSM). However, metastatic tumor islets seeded to peritoneal surfaces are often difficult to visualize during surgery. The objectives of this study were to evaluate whether photodynamic diagnosis (PDD) with 5- aminolevulinic acid (ALA) could improve detection of peritoneal metastases and to determine peptide transporter PEPT1 (ALA influx transporter) and ATP-binding cassette transporter ABCG2 (porphyrin efflux transporter) genes expressions.

Methods: The study included 118 patients with PSM. Oral 5-ALA was administered at a concentration of 20 mg/kg body weight 4 hours prior to surgery. Peritoneal metastatic nodules were evaluated using fluorescence light for PDD at 405nm following white light inspection, intraoperatively. Next, PEPT1 and ABCG2 expressions were determined in tissue samples of patients with PSM.

Results: The tumor detection rate of PDD was 34.7% (42/121) in patients with PSM. PEPT1 was overexpressed whereas ABCG2 expression was downregulated in tumors detected with PDD suggesting both genes are regulating ALA- induced PpIX production and cellular photosensitivity in vivo. No serious side effect was found following oral 5-ALA administration.

Conclusion: PDD is safe and feasible for detection of metastatic nodules seeded to peritoneal surface in patients with PSM. ALA influx transporter PEPT1 and porphyrin efflux transporter ABCG2 genes expressions could have a pivotal role in fluorescence accumulation in cancer cells. Further studies will be clarified exact role of 5-ALA induced PpIX production as PDD in PSM.

腹膜播種のサイズが小さいとき手術中の播種の発見が困難なことがある。最近、動物実験による腹膜播種の発見に光線力学的診断photodynamic diagnosis (PDD)が有効であるとする報告がある(1)。5-aminolevulinic acid (ALA) は有用なPDDの薬品として注目を集めている。ALAは体内のミトコンドリア内につくられるアミノ酸で、ヘムやチトクロームCなどのエネルギー産生に関与するたんぱく質の原料となる。大量のALAを経口投与すると、ALAは細胞膜上のトランスポーターを介して細胞内に取り込まれ、ミトコンドリア内での代謝産物であるプロトポルフィリンIX (PP IX)からフェロケラターゼ(Ferrochelatase)によりヘムに転換される(2)。がん細胞ではフェロケラターゼ活性が低いためPPIXが腫瘍内に蓄積し、紫外線領域の励起光(380~420nm)により蓄積されたPP IXが赤色蛍光を発することが知られている(3)。我々は papillary serous carcinomaの患者にALAを経口投与しPDDをおこなったところ、1mm以下の播種まで可視化できたことを報告している(4)。

さらに、ALAの細胞内移行にpeptide transporter PEPT1 (ALA influx transporter) が、PP IXの細胞外排出にATP-binding cassette (ABC) transporter ABCG2 (porphyrin efflux transporter) が深く関わっていることを見出した(5)。この研究ではヒトの腹膜播種にALAによるPDDが有用か否かを検証した。

患者

さまざまな疾患の腹膜播種を有する118例を対象とした。

光線力学的診断 Fluorescence Detection of Peritoneal Metastases

手術2時間前に 50-100 mlのオレンジジュースに溶解した20mg/kg body weight の5-ALA (Cosmo Bio Co., Ltd, Tokyo, Japan) を経口投与した。投与後患者は日光から遮蔽するためカーテンをした病室から手術室へ移動し、全身麻酔が施行された。開腹後、通常の無影灯のもとでPeroperative peritoneal cancer index (PCI)を算出した(20)。その後、キセノンランプ(300W)から波長375-445nmの紫色の励起光を腹膜表面に照射し、赤色蛍光を発する部位を詳細に観察した。蛍光の発色度合いを記載後、正常腹膜と腫瘍を採取し、-85℃に保存した。

ALA細胞内移送・PP IX細胞外排出に関わる分子の発現。**Detection of PEPT1 and ABCG2 expression levels** 組織からTotal RNA を抽出 cDNAをRTで作成した(21)。その後、PEPT1, ABCG2, β -actin の特異プライマー(センス・アンチセンス)でPCRを施行した(Thermal Cycler Dice Mini (TaKaRa Bio, Otsu, Japan)(22)。型のごとく 2.5% agarose gel electrophoresisを行い特異バンドを紫外線下でethidium bromide で検出した。

Immunoblot analyses

Immunoblot analyses ははヒトPEPT1 polyclonal antibody (H-235:1:200 dilution; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA), BXP-21 specific to human ABCG2- monoclonal antibody (1:200 dilution; Convince Research Products, Emeryville, CA), rabbit muscle GAPDH monoclonal antibody (1:1000 dilution; American Research Products, Belmont, MA) を用いた[5]. 2次抗体にはanti-mouse IgG HRP-conjugated antibody (Cell Signaling Technology, Beverly, MA, USA) とanti-rabbit IgG HRP conjugates (Santa Cruz Biotechnology) at 1:3000 dilutions を用いた。

統計解析 Statistical Analysis

データはSPSS version 17.0 statistical software package (SPSS, Chicago, Ill) で解析した。

結果と患者

118人の腹膜播種を有する患者の平均年齢は 63.0 ± 11 才で男女比は49:69であった。組織診断はappendiceal mucinous adenocarcinoma (n=48), colorectal adenocarcinoma (n=17), cholangiocarcinoma (n=2), gastric adenocarcinoma (24), granulosa cell tumor (n= 3), GIST (n=1), malign mesothelioma (n=6), ovarian/extra ovarian primary peritoneal carcinoma (n=9), pancreas adenocarcinoma (n=2), small bowel adenocarcinoma (n=6)であった。

ALAによる播種診断能 Diagnostic value of 5-ALA in PSM

図-1-2は結節型の漿液性腺癌の腹膜播種の PDD像を示す。Pp IX蛍光検出の限界は直径0.5mmまでであった(図-2)。図-3は腹膜偽粘液腫の所見で、横隔膜下に付着した粘液が蛍光を発している。図-4は膵癌の鎌状間膜転移である。図-5は卵巣癌のリンパ節転移が蛍光を発している所見であり、この方法はリンパ節転移の診断にも使用できる可能性が出てきた。図-6は通常の観察では見逃される小さな転移(直径0.7mm)である。図-7は腹膜偽粘液腫high gradeの小腸間膜粘液のPDD増であり、この粘液には癌細胞が陽性であった。全118例の播種病巣中42例(36%)がPDDで蛍光を発した(Table 1)。図-10は腹膜播種が化学療法で消失したあとのPDD所見で、治療後の瘢痕が白く見える。appendiceal mucinous adenocarcinomaは検出率17%と低いが、大腸癌・卵巣癌・中皮腫・胆管癌・膵癌では陽性率が高かった(表-1)。

副作用では、嘔気・嘔吐が各1例にみられたのみで、皮膚症状などは認められなかった。

腹膜播種・正常組織のPEPT1, ABCG2 mRNAの発現(RT-PCR法)

Characterization of porphyrin biosynthesis pathway-related genes PEPT1 and ABCG2 expression levels in ALA-PDD positive specimens of patients with PSM

図-8に腹膜播種巣と正常腹膜のPEPT1, ABCG2 mRNA の発現をRT-PCRで検査した結果を示す。症例1,4,5,7,11は蛍光を発した例で、PEPT1は症1,4,7,11の播種巣で発現が見られた。一方、正常腹膜ではPEPT1の発現はなく、症例7の大腸粘膜に発現が見られた。ABCG2は正常腹膜では症例1,3,4,5,6,7,8,9,10で発現していたが、腹膜播種巣では症例1,2,4,7で発現していた。表-2に腹膜播種巣のPEPT1発現(RT-PCR)とPDD陽性率の関係を示す。PEPT1mRNA発現例は有意にPDD陽性例が多かった。一方、正常腹膜では蛍光を発した例はなく、PEPT1 mRNAは15例中1例(6.7%)で発現がみられた。一方、ABCG2 mRNAは正常組織で15例中11例(61.1%)で発現が認められた。図-9に示すように組織内PpIX陰性例(いずれも腹膜偽粘液腫)ではPEPT1の発現は低いが、ABCG2遺伝子の発現も認めなかった。しかし、組織内PpIX陽性例ではPEPT1もABCG2遺伝子も発現が同時に認められた。

腹膜偽粘液腫ではAMC-high Gradeで19例中5例(26%)でPDD陽性であったが、Low Gradeでは13例中1例(7.7%)のみがPDD陽性であった。しかし、これら2群間には陽性率の差はなかった。組織型で見ると、印鑑細胞癌では4例中1例、管状腺癌で2例中1例が陽性であった。

考察

この研究で腹膜播種の約36%がALAによるPDDで局在を診断できることが判明した。特に ovarian/extraovarian primary peritoneal cancer で89%、悪性中皮腫で67%と高い陽性率を示した。また、大腸癌で53%、膵癌で50%と高率で、これら疾患の播種の診断に有用であることが示唆された。一方、appendiceal mucinous carcinoma (AMC)は17%しか陽性例がなかった。しかし、組織型別では悪性例で有意差はないが陽性率が高く、術中の良悪性鑑別に用いることができる可能性がある。

我々は胃癌細胞株を用いてALA蛍光ガイド診断のメカニズムについて研究した。その結果PEPT1 (ALA influx transporter)遺伝子の発現亢進とABCG2 (porphyrin efflux transporter)遺伝子の発現低下が細胞内PpIXの蓄積を起こす結果、癌細胞が蛍光を発することを明らかにした。405nmの励起光照射後の赤色の蛍光量は、細胞内PpIX量と相関した。今回のRT-PCRの成績ではPDD陽性とPEPT1遺伝子およびABCG2遺伝子発現相関が見られた。

PEPT1の発現亢進は腹膜播種の癌細胞内PpIX量を増加させる結果PDD陽性になり、ABCG2遺伝子の発現亢進例は癌細胞周辺の間質のPpIX量が増加するためPDD陽性となると考えられた。このようにABCG2遺伝子が発現している例では細胞外にPpIXを排出する結果、組織内PpIXが増加する可能性がある。したがって、PEPT1/ABCG2遺伝子が同時発現していると、癌細胞内と癌細胞近傍間質のPpIXが蓄積され、蛍光発色が強くなる可能性がある。一方、正常腹膜ではPEPT1遺伝子の発現は見られず、ABCG2遺伝子発現が亢進し、蛍光も発しなかった。したがって、正常腹膜ではPEPT1が発現していないため投与したALAの細胞内移行は少なく、内因性ALAから合成されたPpIXの細胞内量も低いと考えられた。さらに、内因性のALAからつくられたPpIXもABCG2の発現があるため細胞外(腹腔内)に排出されるため、PDD陰性になると考えられた。

以上のメカニズムでALA投与後PEPT1とABCG2遺伝子の発現パターンから腹膜播種のPDDへの応用ができると考えられる。今回の検討では直径1mm未満0.5mmまでの播種もPDDで可視化できた。

脳外科領域ではALA-PDD guided surgeryは無再発生存率を有意に延長させた(3)。同様な成績は膀胱癌の手術成績でも報告されている(6)。

腹膜播種への応用では、卵巣癌で既に行なわれている(4)。ALA蛍光ガイド手術の利点は通常の白色光下手術よりもより多くの播種を発見できることである。今回の成績でも直径0.5mmの微小転移も発見することができた。

以上よりALA蛍光ガイド手術は腹膜切除後の播種の取り残しのチェック、微小転移の発見に有用である。ALAの癌細胞内への取り込みを増加させるPEPT1以外のトランスポーターの同定が今後の課題である。

また光線力学治療PDTへの応用が期待される。

文献

- 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, 2012 Sep;9(3):204-14. Epub 2012 Jan 4.
- 2) Hendry GA, Jones OT. Haems and chlorophylls: comparison and formation. J Med Genet. 1980; 17 (1):1-14
- 3) Kaneko S. Photodynamic applications (PDD, PDT) using aminolevulinic acid in neurosurgery. Aminolevulinic acid. Science, technology and application., Ed. by Okura I, Tanaka T., Tokyo Inst Tech Press., 2011, pp119-140.
- 4) Canbay E, Ishibashi H, Sako S, Kitai T, Nishino E, Hirano M, Mizumoto A, Endo Y, Ogura S, Yonemura Y. Photodynamic detection and management of intraperitoneal spreading of primary peritoneal papillary serous carcinoma in a man: report of a case. Surg Today; DOI 10.1007/s00595-013-0500-1, 2013
- 5) Hagiya Y, Endo Y, 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 Photodyn Ther. 2012 Sep;9(3):204-14. Epub 2012 Jan 4.
- 6) Inoue K. Photodynamic diagnosis of bladder cancer for surgical treatment. Aminolevulinic acid. Science, technology and application., Ed. by Okura I, Tanaka T., Tokyo Inst Tech Press., 2011, pp141-146.

図-1:漿液性腺癌腹膜播種のPDD所見

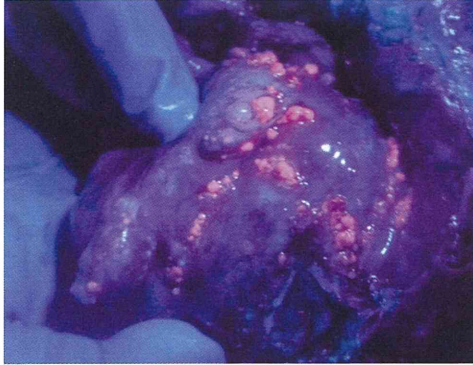


図-2:大腸癌腹膜播種のPDD所見。0.5mmまで検出できる



図-3A:腹膜偽粘液腫(AMC-high grade)の白色光所見

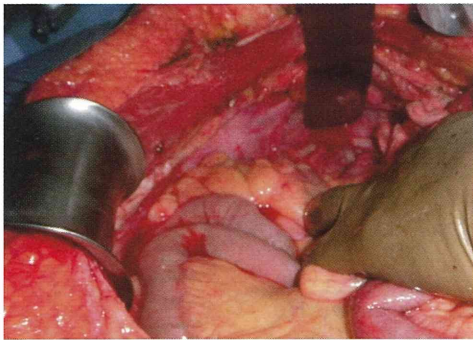


図-3B:腹膜偽粘液腫(AMC-high grade)のPDD所見



図-4A:膵癌鎌状靭帯転移の白色光所見

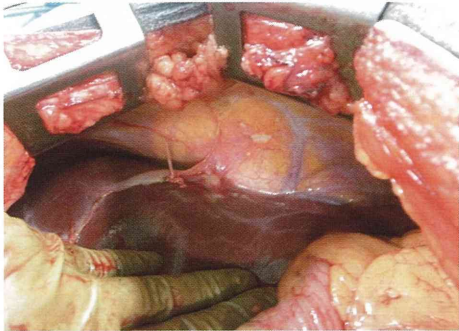


図-4B:同じ膵癌のPDD所見

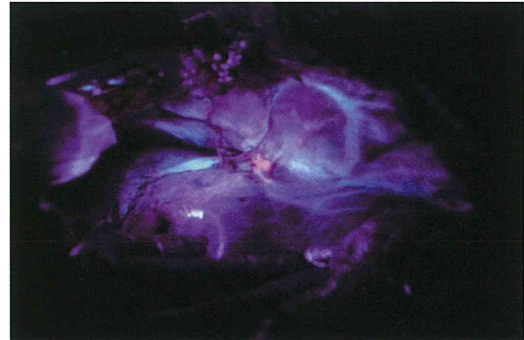


図-5A:卵巣癌リンパ節転移の白色光所見

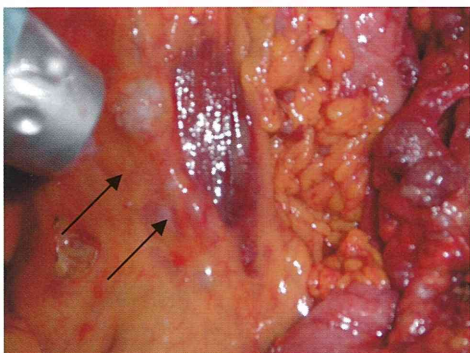


図-5B:卵巣癌リンパ節転移のPDD所見

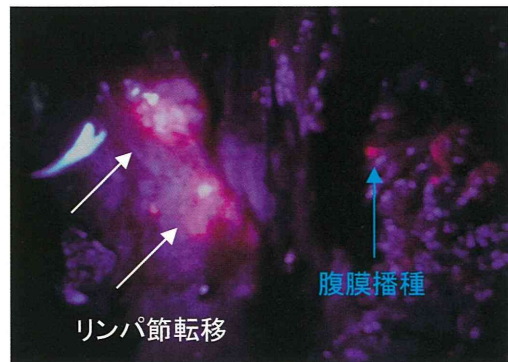


図-6A: 胃癌播種直系0.5mmの白色光所見

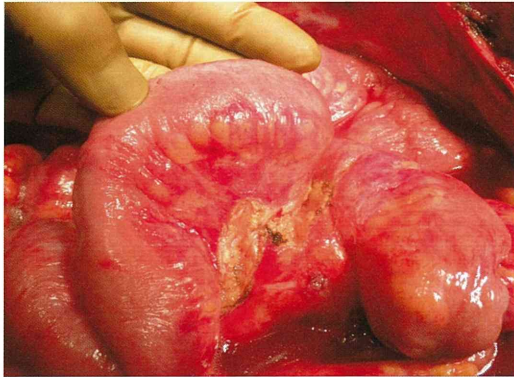


図-6B: 同じ症例のPDD所見

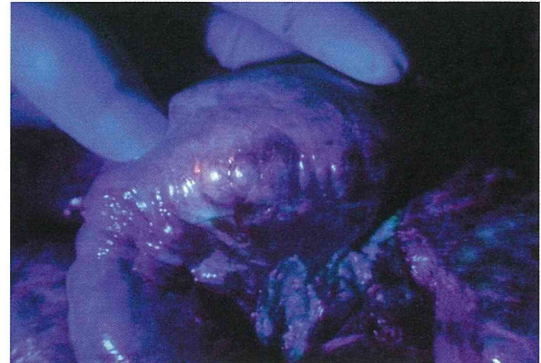


図-7A: 腹膜偽粘液腫の腸管膜転移

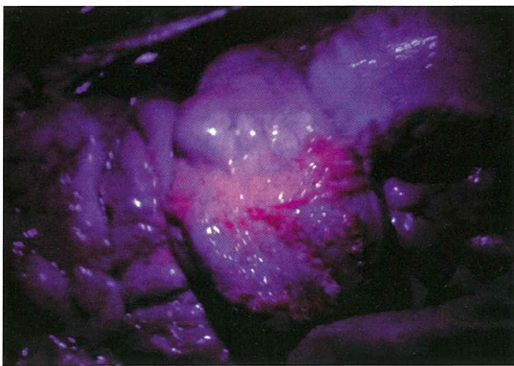


図-7B: 腹膜偽粘液腫の腸管膜の粘液のPDD所見

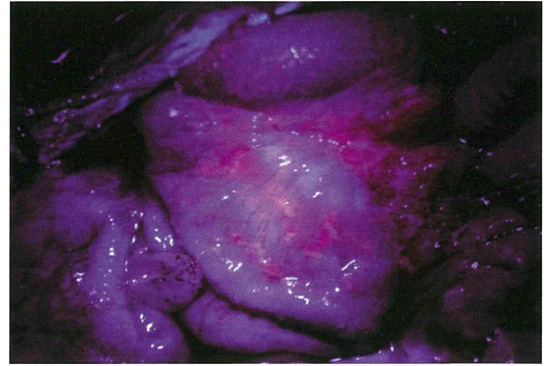


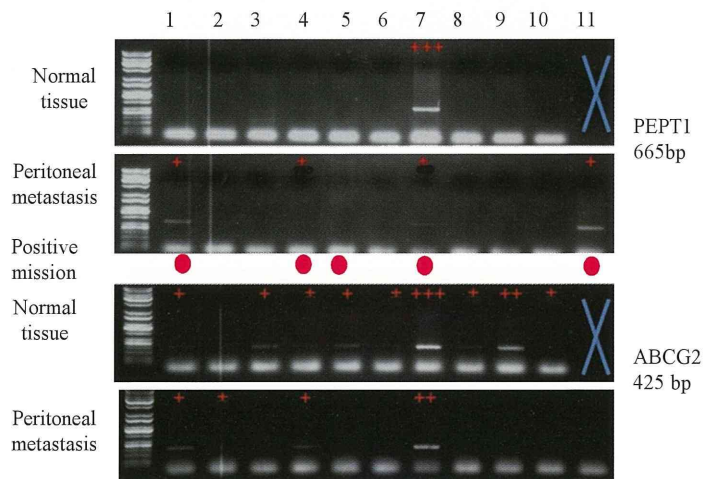
Table 1: 各種腹膜播種のPDD陽性率
Detection rates by ALA-PDD fluorescence-guided surgery

Disease	Positive red fluorescence on PDD
colo-rectal	9/17 (53%)
appendiceal	8/48 (20%)
gastric	8/24 (33%)
ovarian/EOPPC	8/9 (89%)
small bowel Ca	2/6 (33%)
mesothelioma	4/6 (66%)
pancreas Ca	1/2 (50%)
biliary Ca	2/2 (100%)
granulosa cell tumor	0/3 (0%)
GIST	0/1 (0%)
	42/118 (36%)

Table-2: 腹膜播種巣のPEPT1mRNA発現 (RT-PCR)とPDD陽性率。

Fl. emission	PEPT1 expression (RT-PCR)	
	Negative	Positive
Negative	25	1 (3.8%)
Positive	10	9 (46.4%)

図-8: 腹膜播種・正常組織のPEPT1, ABCG2 mRNAの発現(RT-PCR法): 症例 1,4,5,7,11はPDD陽性であった。



O P P O M G O C C P O
O:ovarian CA. P: PMP, M;Mesothelioma, G:gastric ca. C:Colon Ca

(II)分担研究報告:5-ALAによる光線力学診断

Table-3: 腹膜播種巣のABCG2 mRNA発現(RT-PCR)とPDD陽性率。

Fl. emission	ABCG2 expression (RT-PCR)	
	Negative	Positive
Negative	24	2 (7.6%)
Positive	10	9 (46.4%)

Table-4: 正常腹膜のPEPT1/ABCG2 mRNA発現(RT-PCR)とPDD陽性率。

Expression rates	
PEPT1	1/15 (6.7%)
ABCG2	11/15 (61.1%)
Fl. emission	0/15 (0%)

図-9: 腹膜播種・正常組織のPEPT1, ABCG2蛋白の発現(Western blot法): 赤丸印症例はPDD陽性であった。

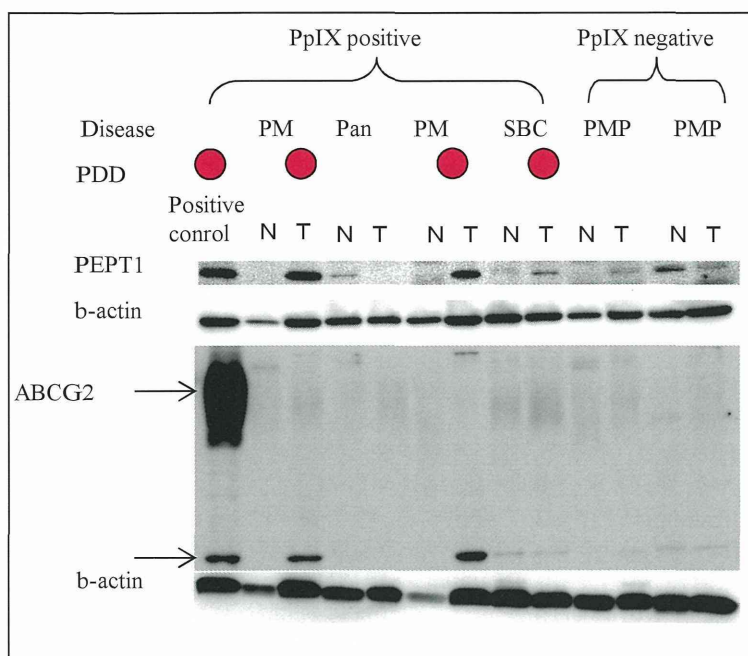


図-10: 腹膜播種が化学療法で消失したあとのPDD所見。瘢痕が白く見える。



図-11 正常臍は弱い蛍光を発する

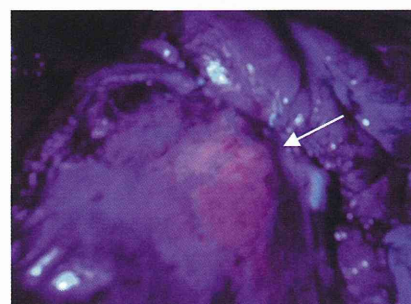


図-12: 脾門部の微小な播種は白色光では見逃された。

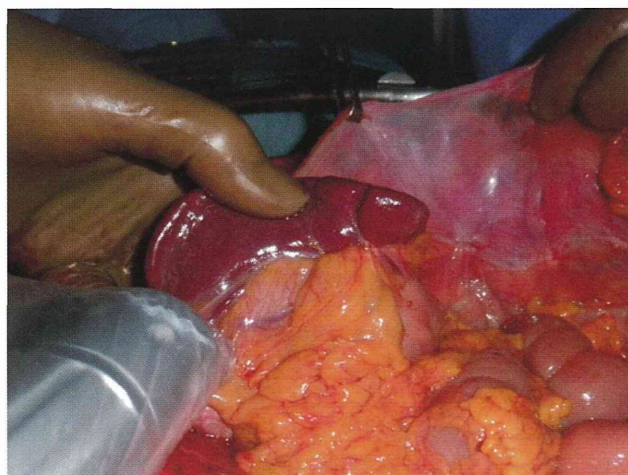


図-13: 脾門部の微小な播種はPDDで蛍光を発した。

