

10) 転移しやすい腹膜-2

悪性度の高い癌の腹膜転移部位

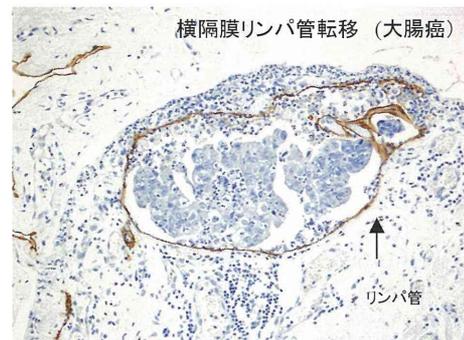
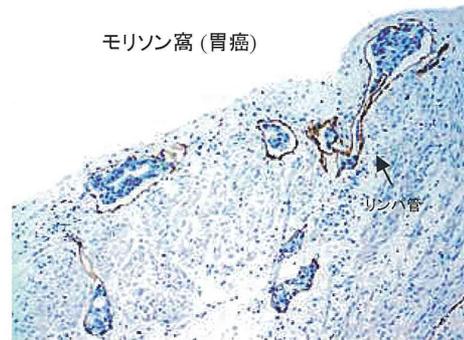
悪性度の高い癌の代表である胃癌の転移部位を表-1に示す。腹膜切除で5年生存が得られる可能性があるPCI 11以下の症例で壁側腹膜10ヶ所と臓側腹膜13ヶ所の組織学的に確認された転移率を示す。胃癌では大網・骨盤腹膜・直腸への転移が30-40%くらい認められる。その他、子宮・卵巣転移も20%前後見られた。胃癌で転移を切除することで5年生存が得られた腹膜は左右横隔膜下腹膜・大網・骨盤腹膜・左右傍結腸溝腹膜・上部空腸腹膜であった(表-2)。

表-1は腹膜切除後5年生存が得られるPCI 16以下の大腸癌症例の腹膜の転移部位を示す。大腸癌では胃癌よりも転移部位が広範・高頻度で見られる。これは大腸癌は胃癌より悪性度が低いため、胃癌より広範に転移があっても腹膜切除すれば長期生存できるためと考えられる。骨盤腹膜転移は76%と高頻度で、直腸・左右横隔膜下腹膜・モリソン窩・子宮・卵巣に30-50%みられた。膀胱直腸窩転移から精嚢へ浸潤する例が20.3%みられるが、切除すると5年生存率は21%であった。また、下部回腸に30%転移が認められたが切除すれば5年生存率11%であった(表-2)。大腸癌では尿管・腹壁以外の部位に転移があっても切除すれば長期生存が得られる。卵巣癌(表-1)は大腸癌と良く似た転移形式を示した。骨盤腹膜・直腸に70%転移があったが、切除することで5年生存率は55%、73%と良好であった(表-2)。また、転移のある腹膜を積極的に切除することで、高い生存率を得ることができる(表-2)。これは卵巣癌は抗がん剤感受性が高いことや、切除と同時に進行される温熱化学療法の効果が高いためと思われる。

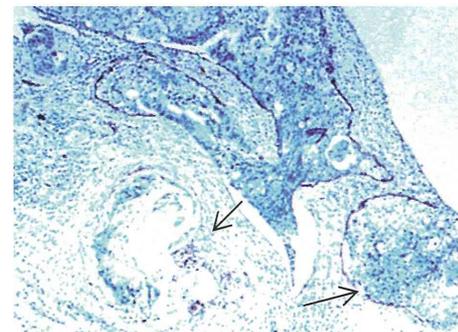
表-1: 5年以上の生存率が得られる各疾患のPCI cut-off値以下の例の腹膜各部位への組織学的転移率。胃癌PCI 8以下、大腸癌PCI 16以下、虫垂粘液癌(AMN) PCI 28以下、卵巣癌PCI 21以下の症例の転移部位。

	胃癌	大腸癌	AMN #	卵巣癌・腹膜癌
症例数 (男:女)	172 (113:59)	154 (68:86)	514 (153:361)	95 (1:94)
壁側腹膜				
右横隔膜下	10.40%	43.00%	77.70%	49.50%
左横隔膜下	8.10%	39.50%	68.50%	34.70%
大網	50%	43.20%	75.70%	56.80%
左上傍結腸溝	5.20%	13.60%	49.60%	30.50%
右上傍結腸溝・モリソン窩	8.00%	36.40%	55.40%	37.90%
骨盤腹膜	39.20%	76.60%	88.70%	75.80%
右下傍結腸溝	6.90%	25.30%	58.90%	45.20%
左下傍結腸溝	4.60%	25.30%	51.90%	30.30%
網嚢上窩・小網	11.00%	7.90%	52.50%	26.10%
腹壁	10.50%	20.10%	6.50%	1.60%
臓側腹膜				
肝被膜	0.60%	9.70%	66.00%	22.10%
脾被膜・脾内	1.80%	5.20%	57.30%	16.00%
上部空腸間膜・漿膜	16.80%	22.30%	39.20%	21.50%
下部空腸間膜・漿膜	10.00%	22.30%	41.20%	21.50%
上部回腸間膜・漿膜	9.30%	20.30%	45.30%	23.60%
下部回腸間膜・漿膜	12.00%	35.70%	56.20%	35.50%
トライツ靭帯	9.30%	4.20%	18.90%	6.50%
尿管	10.40%	16.40%	3.90%	3.20%
精嚢	4.90%	20.30%	6.60%	0%
直腸	33.70%	42.40%	77.60%	60.90%
子宮	22.00%	49.30%	77.30%	52.60%
卵巣	35.00%	43.80%	83.30%	
膀胱被膜	9.40%	0.60%	4.40%	6.20%

図-2: 胃癌・大腸癌の経リンパ行性腹膜転移。腹膜下リンパ管内で増殖している。リンパ管内皮特異抗体D2-40抗体による免疫染色。



リンパ管内の癌が増殖するとリンパ管は破壊される(矢印)。横隔膜リンパ管転移(大腸癌)。



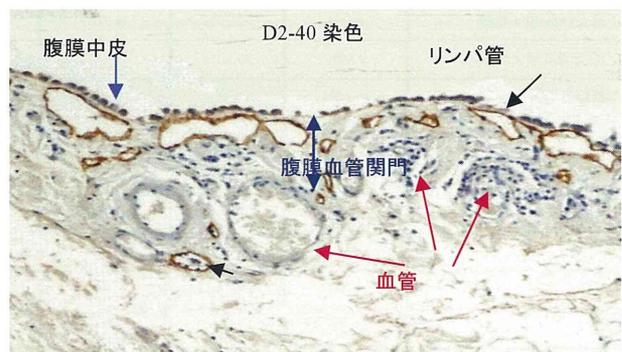
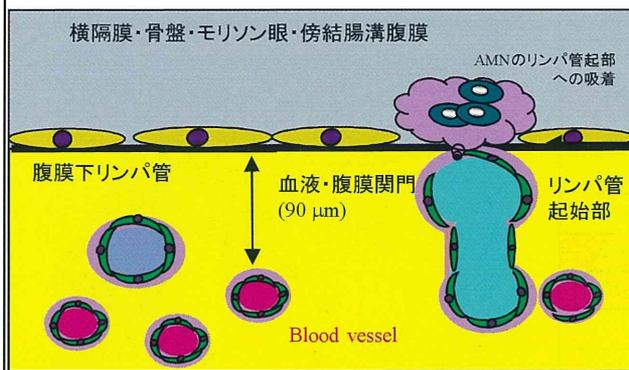
10) 転移しやすい腹膜-3

表-2: 疾患別の腹膜各部位の転移率とその部位を切除した例の5年生存率。

	胃癌		大腸癌		AMN #		卵巣癌	
症例数 (男:女)	172 (113:59)		154 (68:86)		514 (153:361)		95 (1:94)	
壁側腹膜	5年生存率	転移例	5年生存率	転移例	5年生存率	転移例	5年生存率	転移例
右横隔膜下	7.50%	18	18.40%	35	69.90%	399	61.15	47
左横隔膜下	14.80%	14	27.50%	61	62.50%	352	74.30%	33
大網	13.20%	84	20.00%	67	62.60%	356	44.30%	54
左上傍結腸溝	8.90%	9	0%	23	56.60%	255	55.20%	29
右上傍結腸溝・モリソン窩	13.80%	14	8%	35	62.70%	285	50.80%	36
骨盤腹膜	5.80%	69	23.90%	118	64.20%	455	55.20%	72
右下傍結腸溝	0%	12	7.40%	39	60.20%	514	44.10%	43
左下傍結腸溝	0%	8	14.40%	39	57.00%	267	51.40%	29
網嚢上窩・小網	0%	17	53.30%	12	60.90%	306	57.20%	24
腹壁	NR	8	0%	28	100%	18	NR	1
臓側腹膜								
肝被膜	NR	1	28.20%	5	66%	339	73.00%	21
脾被膜・脾内	NR	3	22.50%	8	59.80%	294	76.00%	15
上部空腸間膜・漿膜	7.30%	25	13.30%	32	49.50%	187	59.20%	20
下部空腸間膜・漿膜	0%	15	21.10%	32	47.20%	196	58.40%	20
上部回腸間膜・漿膜	0%	14	11.40%	39	52.70%	213	57.30%	22
下部回腸間膜・漿膜	0%	18	11.00%	51	56.60%	268	64.50%	33
トライブ帯	0%	14	NR	6	55.10%	90	30%	6
尿管	0%	8	0%	23	0%	11	NR	2
精嚢	0%	2	20.80%	13	0%	6	NR	
直腸	0%	28	11.70%	59	54.30%	228	73%	39
子宮	0%	9	27.10%	37	51.40%	151	72.20%	30
卵巣	0%	14	19.90%	32	51.80%	170		
膀胱被膜	0%	8	NR	5	31.00%	8	NR	4

AMN:appendiceal mucinous neoplasm

図-3: 血液・腹膜関門:Blood-peritoneal barrier; 骨盤・モリソン窩・傍結腸溝の腹膜ではリンパ管が腹膜直下にあり、毛細血管はリンパ管より深部にある。



10) 転移しやすい腹膜-4

腹膜のリンパ管と血管の分布

腹膜下組織の血管とリンパ管の分布は腹膜の部位により異なる。図-4Aは腹膜下組織の浅リンパ管の発達した腹膜と発達していない腹膜を示す。赤く示した腹膜には図-5に示すように発達したリンパ管網がみられる。図-4Bは腹腔内に注入された微粒子活性炭(CH44)が骨盤腹膜に吸着した像で、転移が起こりやすい部位と一致している。腹膜中皮は互いに密着しているが、腹膜下浅リンパ管の発達している部位では中皮細胞間に小孔(ストマ, stoma)がみられる(図-6)。中皮下基底膜直下にある篩状板(macula cribriformis)にはほとんどころに孔が開いている(篩状斑、図-6、7、8)。篩状板はコラーゲン線維でできた強い構造なので細胞や巨大分子の移動を妨げている。しかし、篩状斑の孔とその直下にあるリンパ管起始部を介し腹腔内とリンパ管が連絡する(図-8)。

図-4A: 腹膜直下の浅リンパ管網の発達した腹膜(赤)と発達していない腹膜(白)。

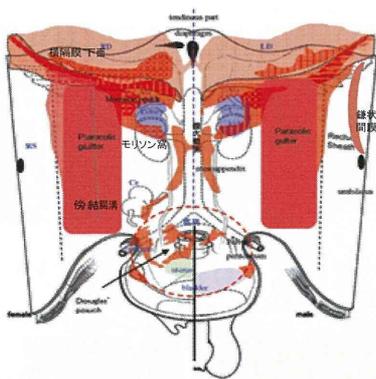


図-4B: 骨盤に吸着された微粒子活性炭(CH44)。直腸膀胱窩・膀胱の腹膜にも吸着している。

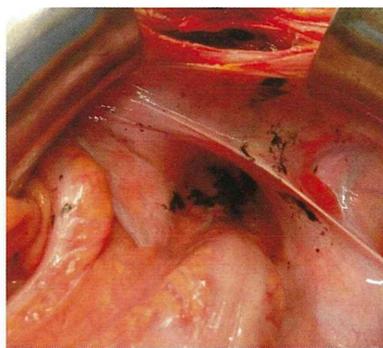


図-5: 腹膜直下の浅リンパ管網(茶色)、動脈性毛細血管は青く染色されている(5'-Nase-ALP 2重酵素染色)。



図-6: 腹膜中皮間に見られる小孔(stoma、左・中)。腹腔内に炎症が起こると右のように中皮が収縮し中皮下基底膜と篩状板が露出する(白矢印)。青矢印は篩状板の孔(篩状斑)で、この孔を介して腹膜下リンパ管と連絡することで、腹水や細胞が腹腔内からリンパ管内に移動できるようになる。

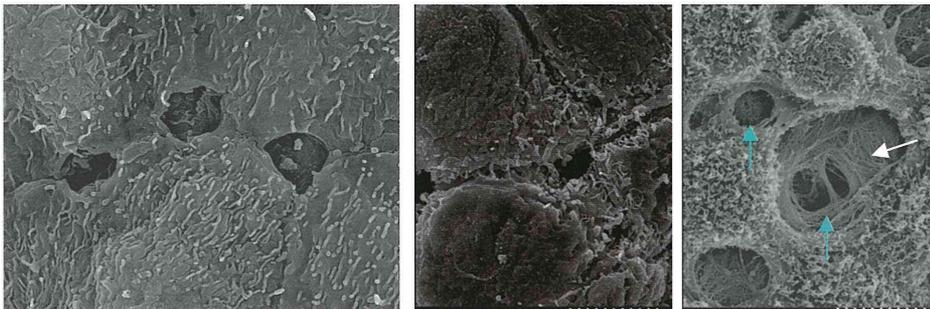


図-7: 腹膜を6N KOHで消化すると、中皮下には基底膜が露出する(A)。基底膜にはほとんどころに孔が開いている部分がある(B)。

図-7A

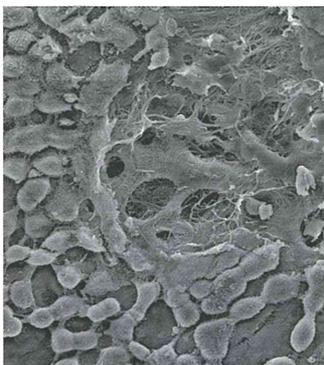
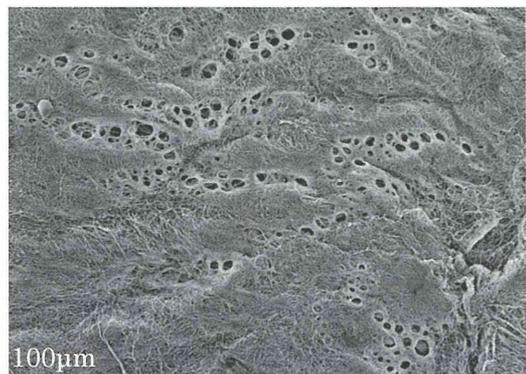


図-7B



図-8: さらに基底膜を消化すると篩状板が出現する。篩状板には多数の孔(篩状斑)があいている。その直下はリンパ管があり、中皮間隙を介して腹腔内と腹膜下リンパ管が連絡する。



10) 転移しやすい腹膜-5

横隔膜下面腹膜のリンパ管

横隔膜腹膜には非常に発達したリンパ管網がみつめられる(図-10)。このリンパ管は横隔膜腹膜中皮下篩状板直下にある(図-9A)。横隔膜リンパ管は腹腔内に注入した活性炭を吸収する(図-9B)。中皮ストマータ・篩状板の小孔(篩状斑)を介してリンパ管が腹腔内と直接連絡している(図-9、11、12,13)。癌細胞は中皮間隙・篩状斑を通り、その直下にあるリンパ管に侵入し増殖する(図-2)。リンパ管は右横隔膜の肝無漿膜野には少なく、腹壁に移行する部位でもリンパ管の発達は悪い(図-10)。

図-9A 篩状板の孔(篩状斑)と連絡している浅リンパ管(リンパ管起始部; Ly)(横隔膜)

図-9B 横隔膜リンパ管に吸着した微粒子活性炭(CH44)。

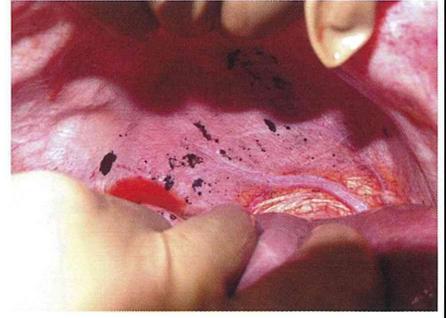
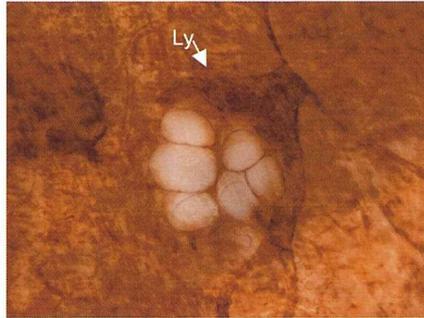


図-10 横隔膜のリンパ管網(5'-Nasc-ALP染色)。転移は右横隔膜の肝無漿膜野にはみられず、腹壁移行部には少ない。これは右横隔膜の無漿膜野は腹腔内に面していないためである。また、腹壁移行部は浅リンパ管が少ないので経リンパ行性転移が起こりにくいと思われる。

図-11 右横隔膜の術中写真。右横隔膜(A)には転移があるが、腹壁腹膜(sector B)には転移はない。

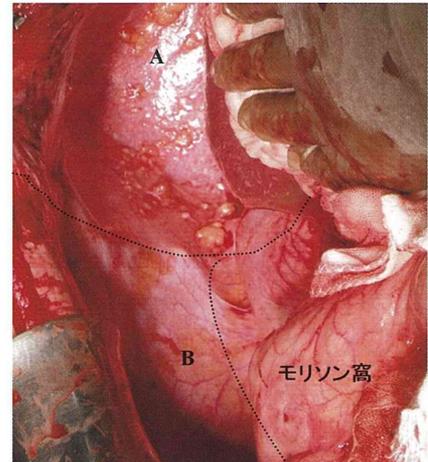
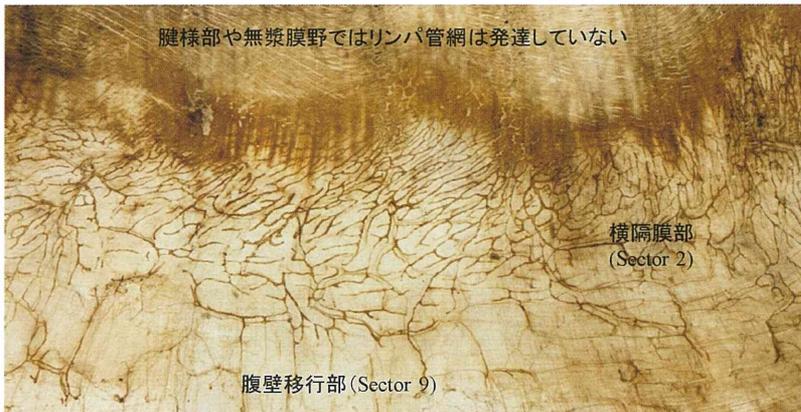
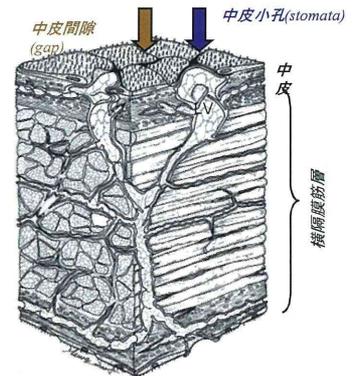
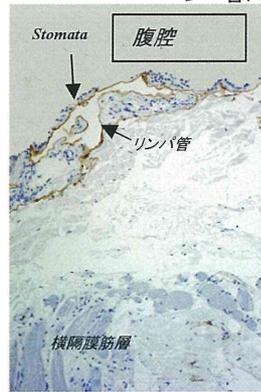
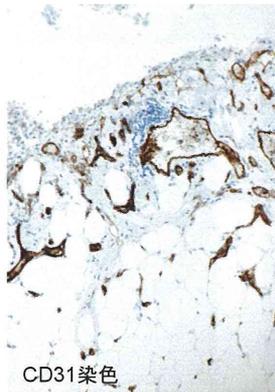
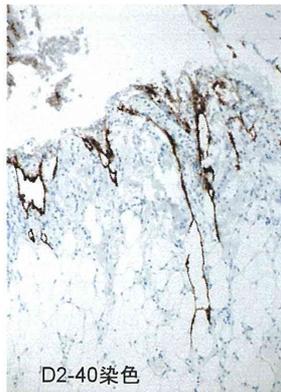


図-12 横隔膜下面のリンパ管(左、D2-40染色)と血管(CD31染色(右))。リンパ管の先端は腹膜直下であり、血管はリンパ管の先端部より深部にある。

図-13 横隔膜下面のリンパ管。癌細胞は青い矢印のストマータからリンパ管内に進入する。茶色の中皮間小孔の下には篩状板小孔がないため、癌細胞はリンパ管に進入できない



10) 転移しやすい腹膜-6

肝臓周囲の靭帯のリンパ管

肝小葉から発するリンパ管は肝被膜下のリンパ管(図-14)に合流する。S2,3内側,S4被膜下リンパ管は鎌状間膜リンパ管(図15,16)へ流入し、円靭帯に沿い臍へ向かって流出する(図16)。S2,3外側の被膜下リンパ管は左肝三角間膜のリンパ管に流入し、左下横隔膜動脈に沿い大動脈周囲リンパ節に流出する。S6,7の被膜下リンパ管は右肝三角間膜(図15)の集合リンパ管に流出する。

これらの靭帯の腹膜基底膜・篩状板直下には豊富なリンパ管網がある。肝三角間膜のリンパ管は肝被膜リンパ管よりも管腔が広く、集合リンパ管の特徴を示す(図-15)。図-16,17は鎌状間膜のリンパ管で、非常に発達したリンパ管網が観察される(図-18)。またリンパ管周囲には糸球体様の動脈性毛細血管の集合が認められる。肝鎌状靭帯表面は中皮で被われており、中皮の間にはほとんどころに中皮間小孔がある(図-19)。

図-14 肝被膜下リンパ管(D2-40染色)。

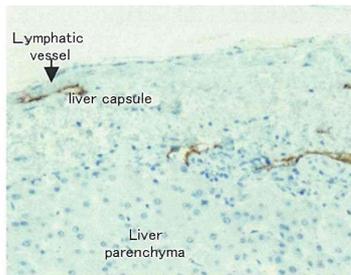


図-16 鎌状間膜のリンパ管

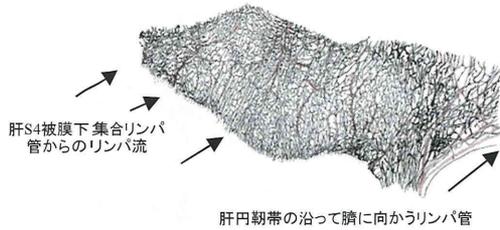


図-15 肝被膜下リンパ管(D2-40染色)のリンパ液流出経路。

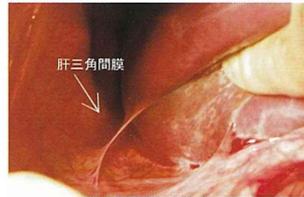
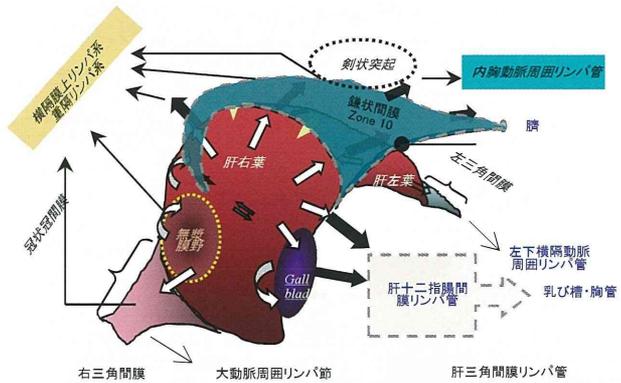


図-17 鎌状靭帯のリンパ管網。左は5'-Nase-ALP酵素2重染色。鎌状靭帯には動脈性毛細血管の糸球体様構造がみられる。このような構造は大網乳斑でも見られる。右は鎌状靭帯内リンパ管を5'-Nase染色したもので、発達したリンパ管が認められる。

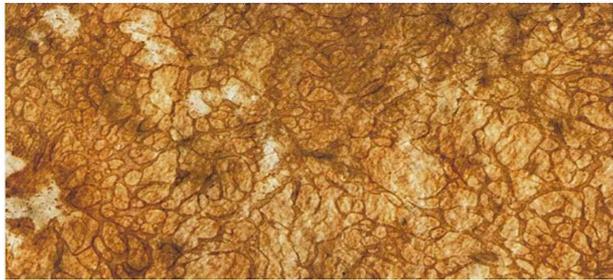


図-18A 鎌状靭帯のリンパ管(D2-40染色)。リンパ管は腹膜直下にあリ、腹腔内異物や、腹水の吸収・遊離癌細胞の転移に関わっている。

図-18B 鎌状靭帯の血管(CD31染色)。リンパ管の周辺には多数の血管が分布している。

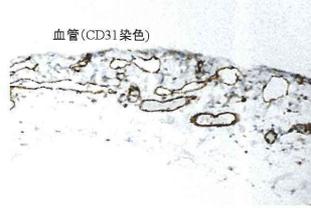
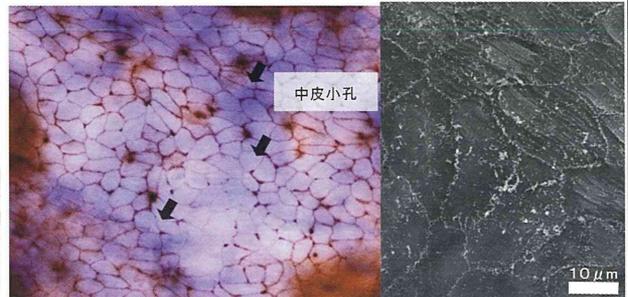


図-19 鎌状靭帯表面の中皮細胞。中皮間隙に小孔が見られる(矢印)。



10) 転移しやすい腹膜-7

大網乳斑

乳斑Omental milky spots (OMS)は腹水の吸収・腹腔内炎症細胞の移動に関わる微小(直径15~800 μ m)な器官で、主に大網に見られる(5)。OMSの数はヒト新生児では35/cm²であるが成人では2/cm²にまで減少する(7)。しかし、成人でも腹腔内に炎症がおこったり、癌性腹膜炎のときはその数が増加する(8)。その原因は、炎症により発生する腹水を吸収するため・炎症細胞を腹腔内に多数動因させるための生体ホメオスターシスと考えられている。OMSは腹腔内の免疫機能に関わっていると考えられているが、腹腔内遊離癌細胞が転移することでも知られている(6)。図-20は正常なOMSを示す。大網表面に円形・楕円形の陥凹があり、その表面は立方状腹膜中皮で覆われている。一方、陥凹面の外は扁平な中皮で被われている。陥凹面の立方状中皮の直下には中皮細胞の足場である基底膜があり(図-21)、その直下には小孔を有する篩状板がある。この楕円形の陥凹の篩状板の直下に糸球体様動脈性毛細血管とリンパ管がみつめられる(図-20)。リンパ管の一部は篩状板の小孔(篩状斑)と接している。この立方状中皮間隙・基底膜・篩状板の小孔(篩状斑)を介して腹腔内とリンパ管が連絡し、この通路を介して細胞・腹水が腹腔内からリンパ管に移動することができる(図-21, 22, 23)。

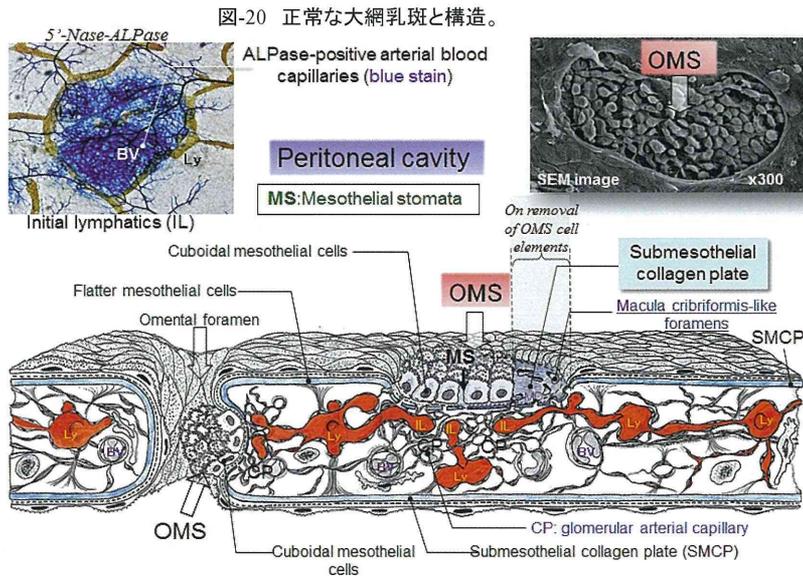


図-20 正常な大網乳斑と構造。

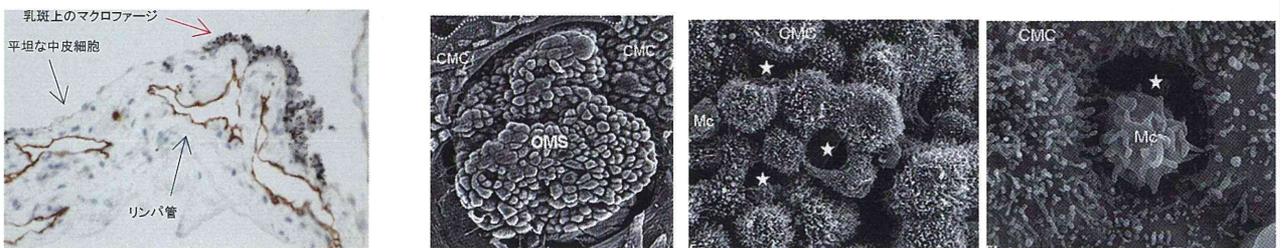
図-21 大網乳斑の立方状中皮をKOHで消化したあとの位相差電子顕微鏡像。左はOMS、中は中皮下基底膜、右は基底膜直下にある篩状板で多数の小孔(篩状斑)が開いている。

図-22A 篩状板直下にあるリンパ管(矢印)。



図-22B 活性炭を取り込んだマクロファージが乳斑上にあり(赤矢印)、直下にはリンパ管が見られる(青矢印)。平坦な中皮細胞は乳斑の周辺の中皮である(黒矢印)。

図-23 癌性腹膜炎の大網乳斑の走査電顕像(左)。球状になった立方状中皮の間隙に中皮小孔(☆印)がみられる(中)。中皮小孔にマクロファージが認められる(右)。腹腔内遊離癌細胞も中皮小孔から進入し、リンパ管内に転移するものと思われる。



10) 転移しやすい腹膜-8

大網乳斑への癌転移機構

腹腔内遊離癌細胞が大網乳斑に転移する経路には2種類ある。胃癌・大腸癌・膵癌などの遊離癌細胞は表面に粘液がなく、接着因子が細胞膜上に直接露出している。これらの悪性度の高い癌では接着因子で大網に接着し、運動因子・細胞外マトリックス分解酵素などを分泌し、腹膜中皮下組織に浸潤する(経腹膜転移; transmesothelial metastasis, Sugarbakerはrandomly proximal distributionと述べている)。また、これらの癌の遊離癌細胞は乳斑中皮小孔を通り、中皮下リンパ管に転移する経リンパ行性転移(translymphatic metastasis)もみられる(図-24)。一方、虫垂由来の粘液産生性腫瘍の遊離癌細胞は粘液に包まれており、接着因子を介する腹膜への転移ができない(図-25)。粘液に囲まれた遊離癌細胞はMIB 1(Ki-67)陽性であり、高い増殖活性を示す(図-26)。図-27はlow grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN)の初期の大網転移である。大網上に斑状の転移巣がみられる。組織学的には斑状の部位は大部分が粘液で一部に腫瘍細胞がみられる(図-28)。腫瘍細胞はMIB 1(Ki67)陽性であり、増殖活性が高い(図-29)。

図-24 大網リンパ管内の胃癌の転移。抗CEA抗体/MIB1 2重染色。茶色がCEA、黒がMIB1(Ki67)で、リンパ管内の癌細胞には増殖活性があることがわかる。

図-25 虫垂由来 low grade mucinous neoplasm の遊離癌細胞。アルシアンブルー染色で、青く染まっている粘液に囲まれている。

図-26 虫垂由来 low grade mucinous neoplasm の遊離癌細胞のMIB1染色。高い増殖活性を示す。

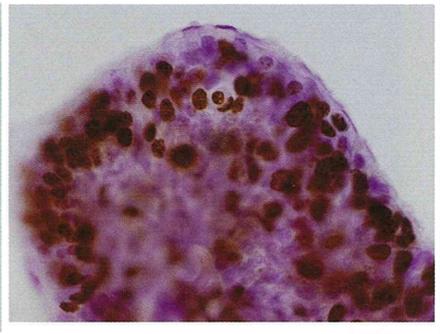
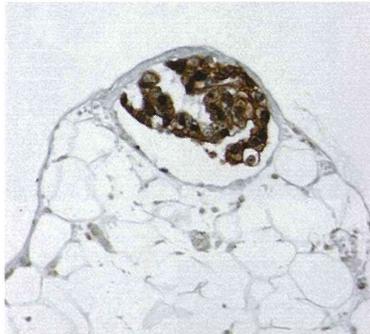


図-27 虫垂由来 low grade mucinous neoplasm の大網転移巣。ホルマリン半固定標本で斑状の転移がみられる。

図-28 図-27のHE染色。大網と粘液産生性腫瘍層の間に炎症層がみられる。

図-29 腫瘍細胞層の粘液内でMIB1(抗Ki67抗体)陽性腫瘍が増殖している。

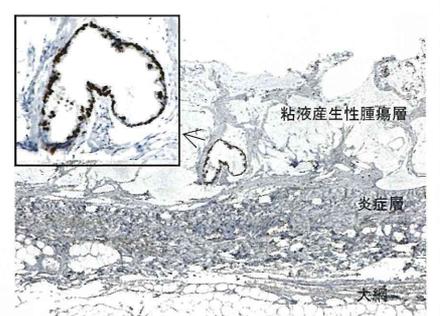
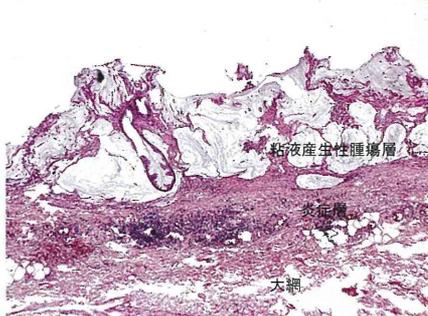
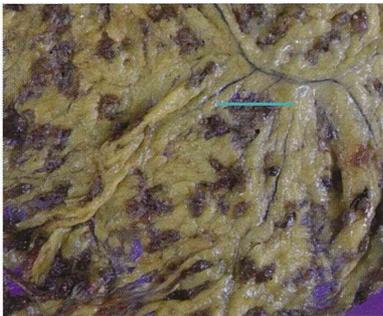
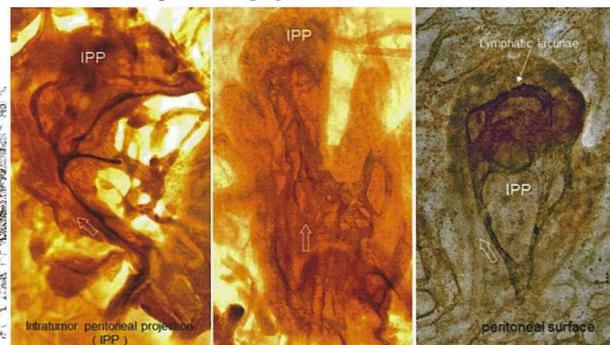
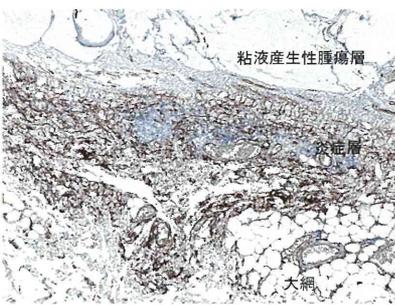


図-30 炎症層はCD34陽性の線維性間質組織や CD34 positive stromal fibroblastic/fibrocytic cells(dendritic interstitial cells)がみられる。

図-31 粘液産生性腫瘍層内には新生リンパ管(矢印)や新生血管が腹膜側から伸長してくる。IPP:intratumor peritoneal projection.

図-32 腫瘍細胞層の間質にみられるCD31陽性の新生血管。



10) 転移しやすい腹膜-9

大網と腫瘍細胞層の間にはCD34陽性の線維性間質 (desmoplastic stroma) や樹状間質細胞 (dendritic stromal cells) で構成される炎症層がある (図-30)。この炎症細胞層のCD34陽性線維芽細胞は腫瘍の足場を提供するばかりでなく、血管新生や幹細胞の分化抑制などにも関与している (9)。腫瘍細胞層内の間質には新生リンパ管や新生血管の増生が認められる (図-31,32)。図-33,34は虫垂粘液産生性腫瘍 (LAMN) の大網転移の走査電顕像である。LAMNの腹腔内遊離癌細胞は大網乳斑上にある中皮小孔に吸着され、大網と粘液産生性腫瘍細胞の間に間質を誘導する。腫瘍細胞層の間質に大網側から血管が誘導され、腫瘍細胞は大網上で増殖し、大網ケイキを形成する (図-36)。また、横隔膜下面では吸気による陰圧でリンパ管起始部にLAMNの粘液で囲まれた細胞塊が吸着する。骨盤腹膜・モリソン窩・傍結腸溝にもリンパ管起始部がある。遊離癌細胞が重力で長期間これらの部位に接触している間にリンパ管起始部に吸着する。その後は血管・リンパ管が粘液腫瘍細胞層内に誘導され、腫瘍細胞が粘液を産生しながら増殖し (図-37)、転移巣を形成するようになる (3,13)。

図-33 大網の上で増殖するLAMN細胞。 図-34 腫瘍を形成した大網転移巣。 図-35 大網ケイキの剖面(腹膜偽粘液腫)。

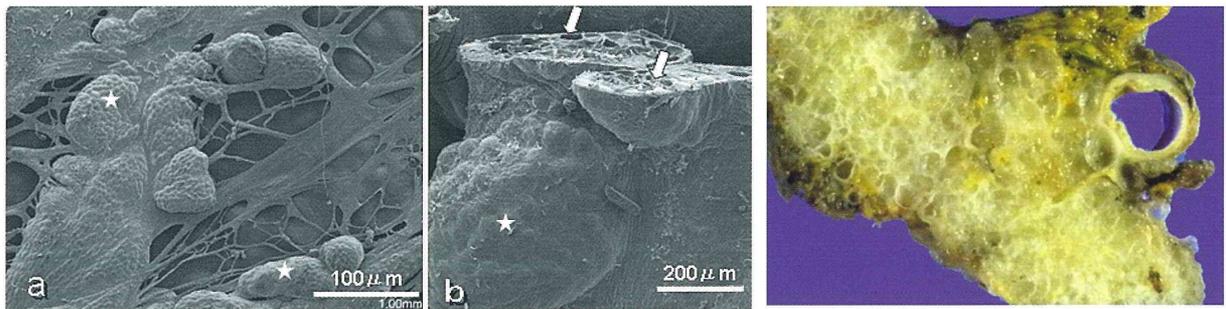


図-36 虫垂由来粘液産生性腫瘍 Appendiceal mucinous neoplasmの腹膜転移機構。

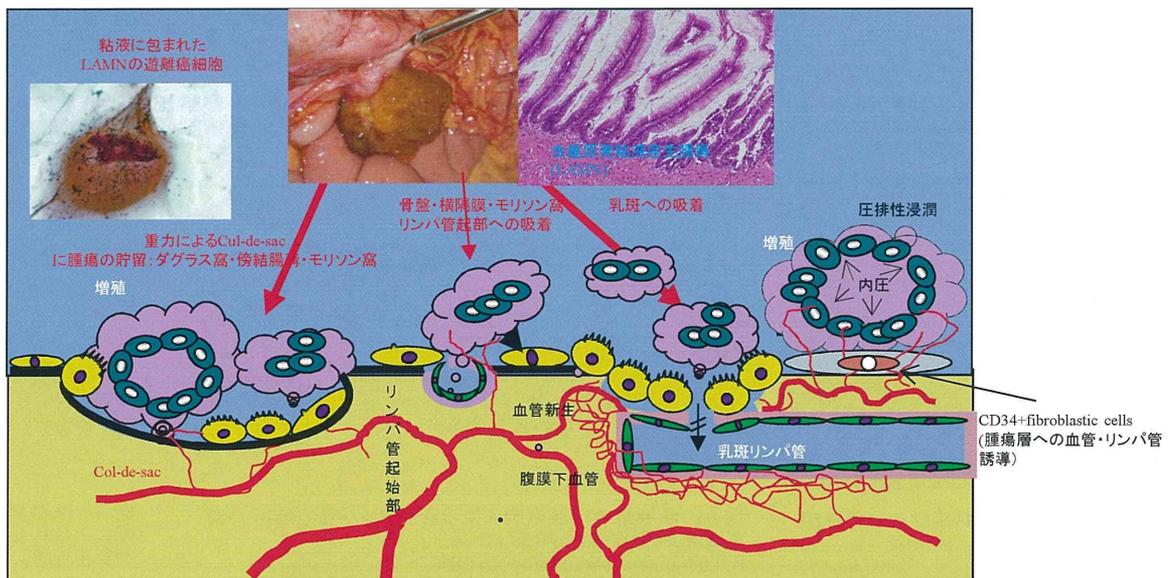
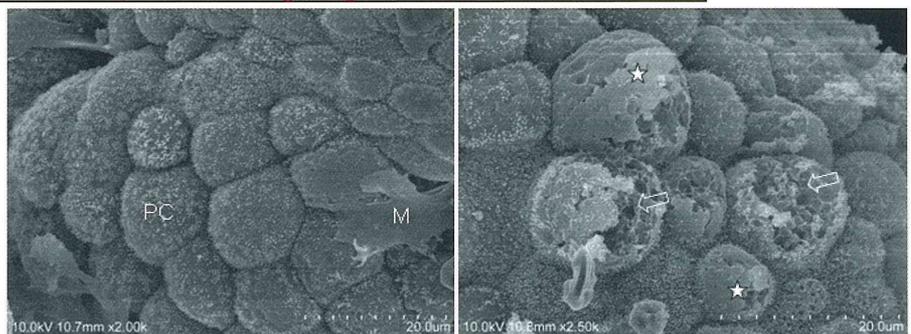


図-37 Appendiceal mucinous neoplasmの大網転移巣の走査電顕像。産生された粘液が細胞外へ放出される exocytosis が見られる (左)。



10) 転移しやすい腹膜-10

モリソン窩のリンパ管

右上側腹壁と前腹壁はリンパ管が少なく、転移も末期にならなければ見られない。一方、モリソン窩には発達した腹膜下リンパ管網が見られる(図-38, 39, 40, 41)。図-38に示すように、腹腔内に投与された微粒子活性炭がリンパ管内にみられることから、部粒子活性炭CH44が腹腔内からモリソン窩リンパ管に吸収されたことを示している。癌細胞や炎症細胞が産生するサイトカインは中皮を収縮させ、露出した篩状板小孔(斑)から癌細胞がリンパ管の中に侵入するものと推察される。モリソン窩には乳斑様構造もみられることがある。

図-38A モリソン窩のリンパ管。腹腔内に投与した微粒子活性炭(CH44)がリンパ管内にみられることから、リンパ管から活性炭が吸収されたと思われる。

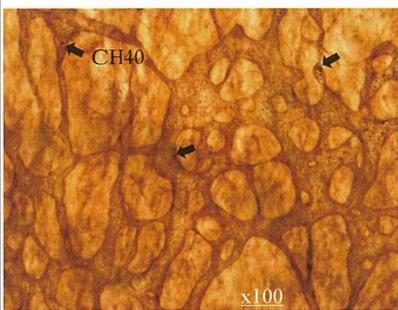


図-38B モリソン窩のリンパ管に吸着した微粒子活性炭(CH44)。



図-39 モリソン窩のリンパ管起始部が篩状板小孔(篩状斑)と連絡している部位が白い斑としてみられる(矢印)。この部位と中皮の間隙が連絡しリンパ管と腹腔がつながり、癌細胞が侵入できる通路になる。

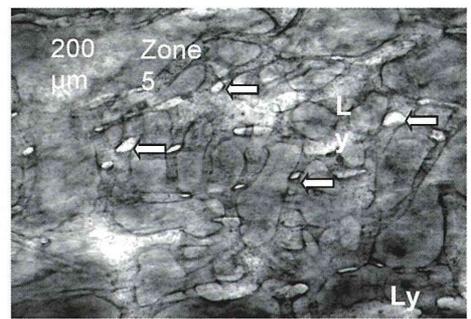


図-40 モリソン窩のリンパ管(D2-40で染色した)。腹膜直下にリンパ管が分布する(左)。一方、CD31で染色した血管はリンパ管より深部に分布する(右)。

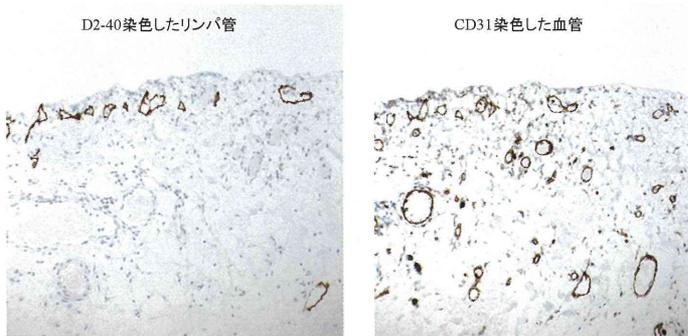


図-41 モリソン窩のD2-40で染色したリンパ管。矢印は弁である。また動脈性毛細血管が(青)リンパ管の周囲に見られる。

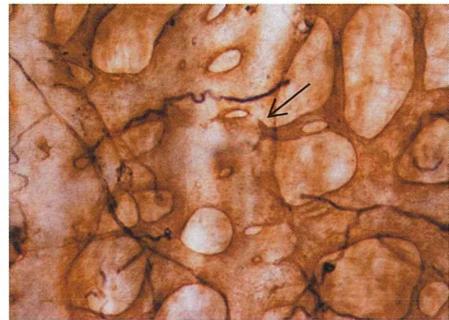


図-42 モリソン窩の中皮の変形による基底膜・篩状板小孔(篩状斑)の露出。腹膜中皮細胞は癌細胞や腹腔内炎症細胞が産生したサイトカインで変形し、その結果広範に篩状斑が露出する。その直下にある浅リンパ管と腹腔内が篩状斑を介して連絡する。

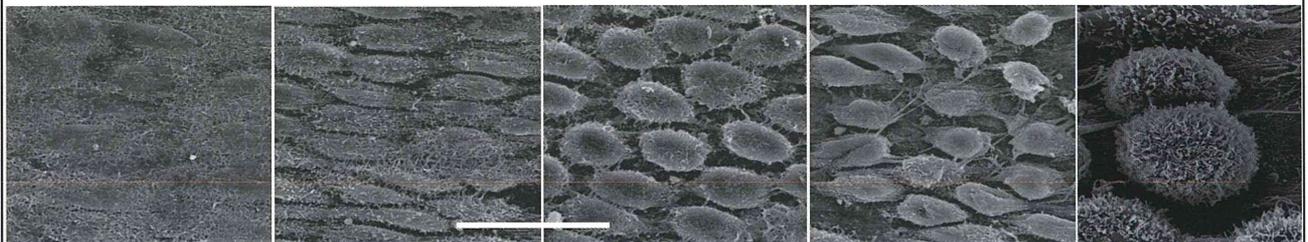
1: 微絨毛の伸長
Extension of microvilli

2: 紡錘型萎縮
Shrinkage

3: 分離(突起伸長)
Separation

4: 解離(基底膜露出)
Exposure of
basement membrane

5: 癌細胞の基底膜接着
Adhesion of cancer
cells on BM



10) 転移しやすい腹膜-11

網嚢上窩のリンパ管

網嚢上窩は右横隔膜脚・下大静脈・総肝動脈・肝尾状葉で囲まれる後腹膜の一部である(図-43)。腹膜偽粘液腫ではこの部位への転移が多く見られ、完全切除後の再発もこの部位にみられることがある(図-48,49)。図-44のように電気メスで総肝動脈・右横隔膜脚を被う腹膜を切開し、尾状葉移行部・網嚢頂部を覆う腹膜を完全に切除する(図-44,45)。この部位でもリンパ管は腹膜直下に密に分布している(図-46)。血管はリンパ管より深部に分布している(図-47)。

図-43 網嚢上窩(円)。

図-44 網嚢上窩腹膜の切除(矢印)。

図-45 胃全摘+網嚢上窩腹膜の切除(円)。

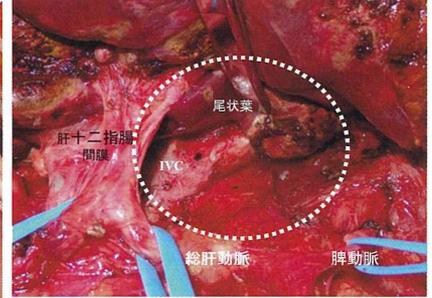
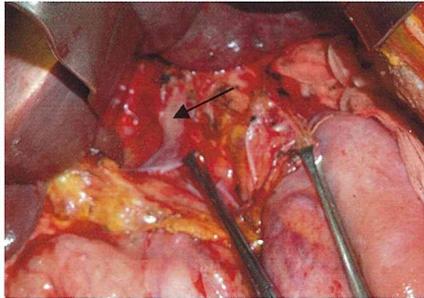
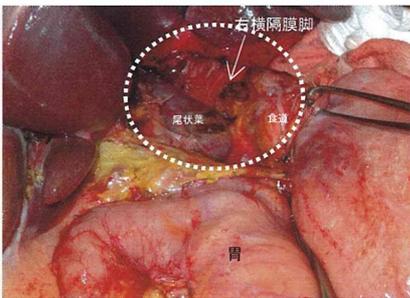


図-46 網嚢上窩のリンパ管。腹膜直下にリンパ管が密に分布する(D2-40染色)。

図-47 網嚢上窩の血管の分布(CD31)。リンパ管の下には血管が分布している。

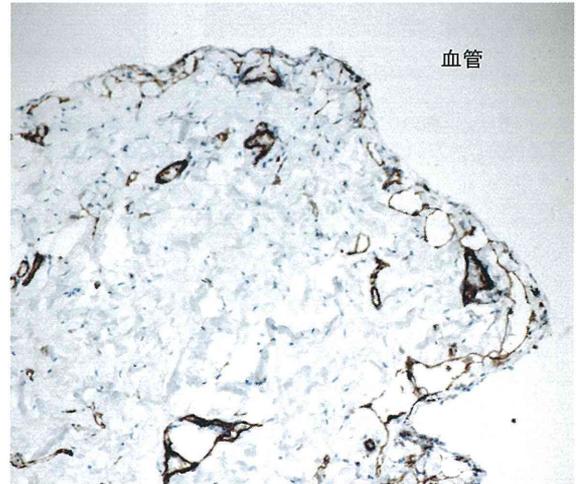
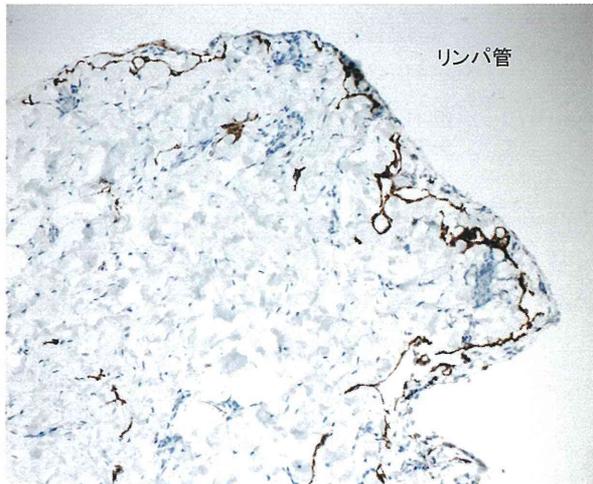


図-48 胃癌術後網嚢上窩再発。

図-49 網嚢上窩転移(左:大腸癌、右:腹膜偽粘液腫)。

