

(症 例)

腹膜偽粘液腫の1例

竹内 薫¹⁾ 坂尾 啓²⁾ 山根 哲実³⁾鳥取赤十字病院 産婦人科¹⁾
検査部²⁾
病理部³⁾

Key words : 腹膜偽粘液腫, 原発部位同定, 免疫組織化学

はじめに

腹膜偽粘液腫 (pseudomyxoma peritonei : PMP) は、主として虫垂や卵巣の粘液産生腫瘍の破綻あるいは腹膜播種により発生し、腹腔内に多量のゼリー様物質が貯留する比較的稀な病態に対する総称である。歴史的には1884年にWerthら¹⁾が卵巣嚢腫の破綻により発生した本症を初めて報告し、次いで1901年に、Frankel²⁾が虫垂粘液嚢腫の破綻による本症を報告している。PMPの原発巣としては、虫垂と卵巣が一般的であるが、両者に腫瘍を認めた場合、その原発部位の同定に難渋することがある³⁾。最近の分子生物学的研究からPMPはほとんどが虫垂原発であって、卵巣病変は2次的な転移であるといわれている⁴⁾。

今回われわれは、卵巣と虫垂の両方に粘液性腫瘍を認め、原発部位推定のために免疫組織化学的検討をおこなったPMPの1例を経験したので、若干の文献的考察も加えて報告する。

症 例

患者 : 62歳, 女性, 3経妊3経産, 45歳閉経

主訴 : 下腹部腫瘍

既往歴 : 気管支喘息

現病歴 : 20XX年9月初旬より下腹部腫瘍の存在を自覚していた。下腹部痛や嘔気・嘔吐, 便秘異常などの症状はみられなかった。近医での人間ドックで, CA125が53.9U/ml, CA19-9が39.3U/mlと腫瘍マーカーの数値が上昇していることを指摘された。同年12月, 悪性卵巣腫瘍の疑いの診断で当科紹介となった。

理学的所見 : 身長152cm, 体重42kg, 血圧120/70

mmHg, 胸部打聴診に異常を認めなかった。腹部触診では、恥骨上より臍下2横指に及ぶ可動性やや不良の圧痛を伴わない腫瘍を触知した。婦人科的内診所見では、子宮頸部は正常大で子宮腔部びらんを認めず、子宮体部および右付属器は正常、左付属器におよそ小児頭大の柔らかい腫瘍を触知した。可動性は良好で圧痛は認めず、腹水貯留を思わせる波動を伴っていた。

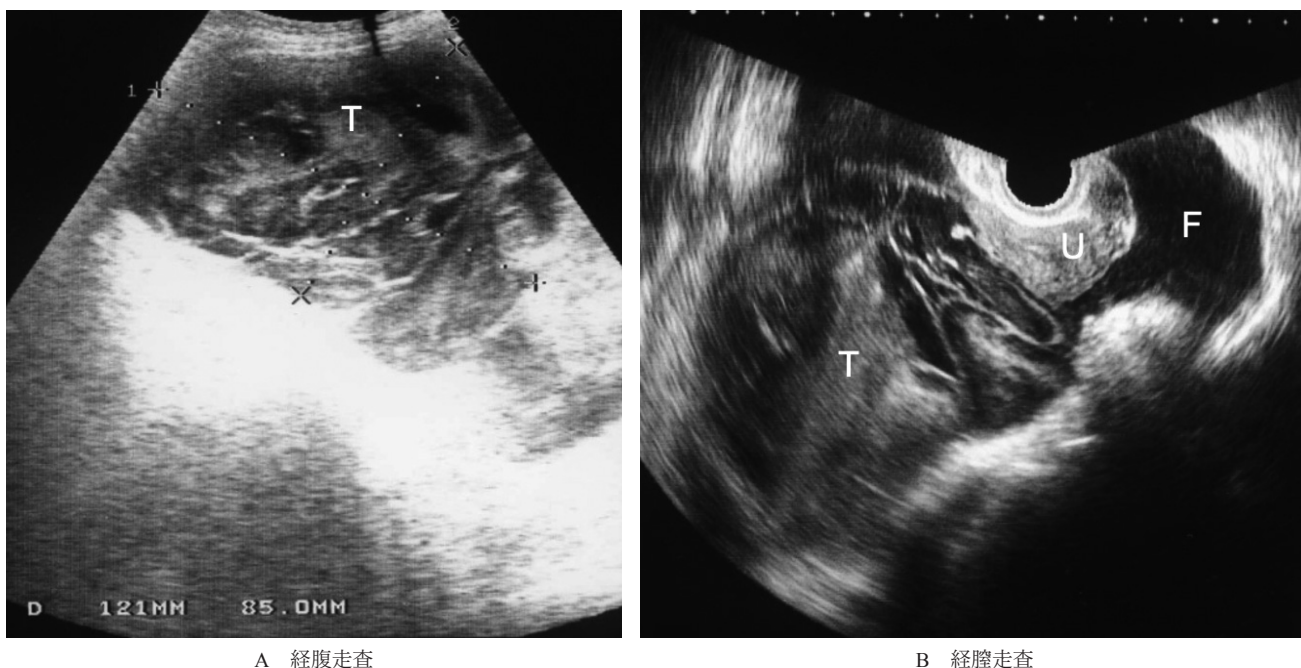
血液検査所見 : WBC 4,500/ μ l, RBC 335 \times 10⁴/ μ l, Hb 10.6 g/dlと軽度の貧血を認めた。血液生化学および凝固系には特記すべき異常を認めなかった。腫瘍マーカーでは, CA125は66U/ml, CA19-9は22U/mlと軽度上昇しており, CEAは3.9ng/mlと正常範囲内であった。

子宮頸部細胞診 : NILMで正常であった。

超音波断層所見 (図1) : 子宮体部は正常大で, 子宮筋腫や子宮内膜の肥厚は認めなかった。子宮の後上方に境界明瞭で不整形の腫瘍陰影 (121 \times 85mm) を認め, 内部エコーは充実性部分と嚢胞性部分の混在したパターンを示していた。ダグラス窩に腹水と思われる液体貯留像を認めた。

CT (図2A) : 骨盤内傍正中左側よりに12 \times 11.5 \times 11cmの多房性腫瘍を認め, 左卵巣腫瘍が疑われた。腫瘍径が大きく, 隔壁の一部が不規則に肥厚していることから, 悪性腫瘍が疑われた。肝表面の液状湾入像 (scalloping) を認めた。胆膵腎には特記すべき異常所見を認めなかった, 傍大動脈領域から鼠径部領域まで, リンパ節の腫大は認めなかった。

MRI (図2B) : 子宮の上方に多房性嚢胞性腫瘍を認めた。内容物はT2強調像で高信号, T1強調像で低信号を示し, 内部の信号強度は比較的均一である。隔壁は薄

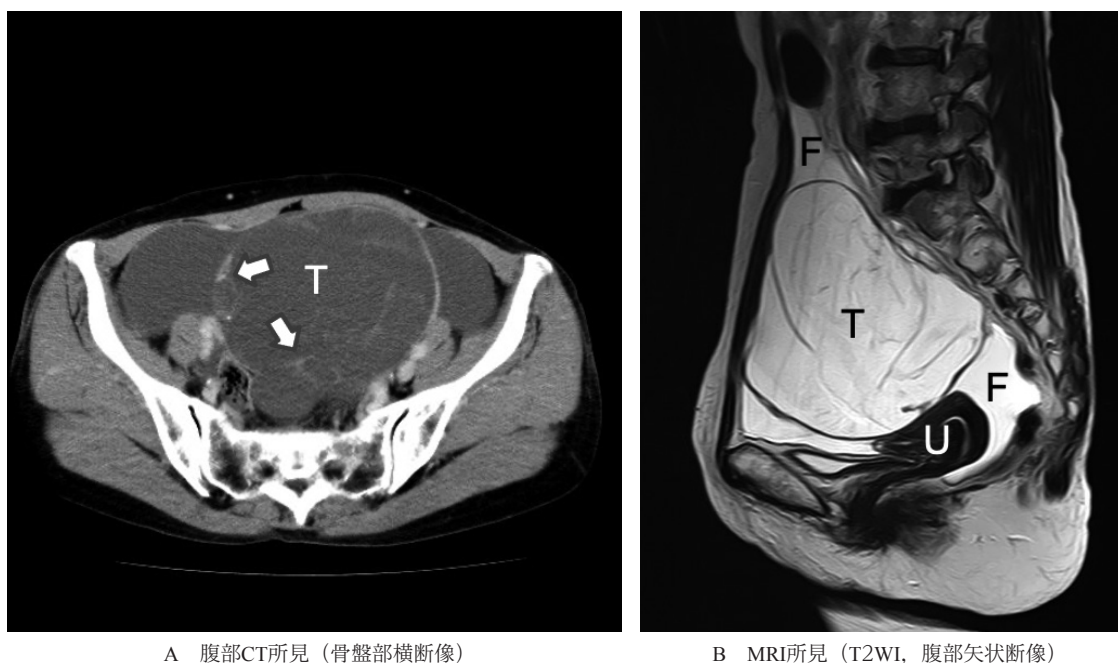


A 経腹走査

B 経膣走査

図1 超音波断層所見

子宮 (U) の後方に境界明瞭な不整形の腫瘤陰影 (T) (121×85mm) を認め、内部エコーは充実性部分と囊胞性部分の混在パターンを示している。ダグラス窩に腹水と思われる液体貯留像 (F) を認める。



A 腹部CT所見 (骨盤部横断像)

B MRI所見 (T2WI, 腹部矢状断像)

図2 CTおよびMRI所見

A: 骨盤内に12×11.5×11cmの多房性の腫瘤 (T) を認め、左卵巣腫瘍を疑う。腫瘍内の隔壁の一部が不規則に肥厚している (矢印)。
B: 子宮 (U) の上方に多房性囊胞性腫瘤 (T) を認める。ダグラス窩から上腹部まで液体の貯留像 (F) を認める。

く、明らかな肥厚不整は認められなかった。ダグラス窩から上腹部まで液体の貯留像を認めるが、通常の腹水か粘液かの鑑別は困難であった。

手術所見：開腹すると腹腔内は大量のゼリー様物質で満たされ、一見してPMPの状態と診断された。子宮体部および右付属器はほぼ正常で、左付属器に直径12cm大の囊胞性腫瘤を認めた。虫垂には母指頭大の腫瘍を認め

た。大網にも粘液性腫瘍の転移を認めた。術式として、腹式単純子宮全摘術、両側付属器切除術、回盲部切除術および大網切除術を行い、腹腔内を大量の生理的食塩水で洗浄したのち、腹腔内にドレーンを2本留置して閉腹した。

手術摘出標本 (図3)：子宮は正常大で、断面には頸部、内膜、筋層ともに異常所見を認めなかった。右付属



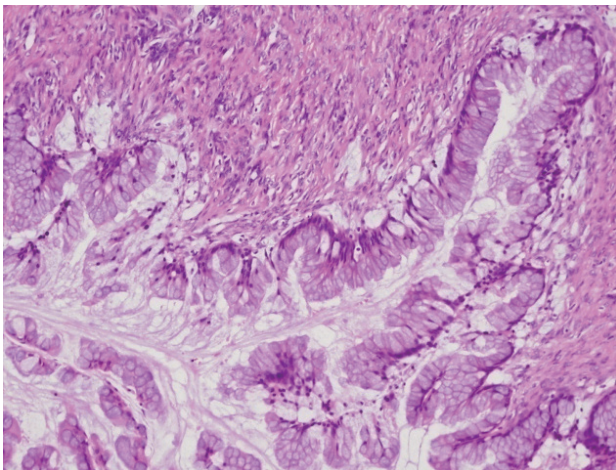
図3 手術摘出標本

子宮および右付属器 (U), 左付属器 (LO), 大網 (O), 回盲部 (C) の摘出標本の肉眼所見を示す。左付属器はゼリー様の粘液性内容物で満たされている。

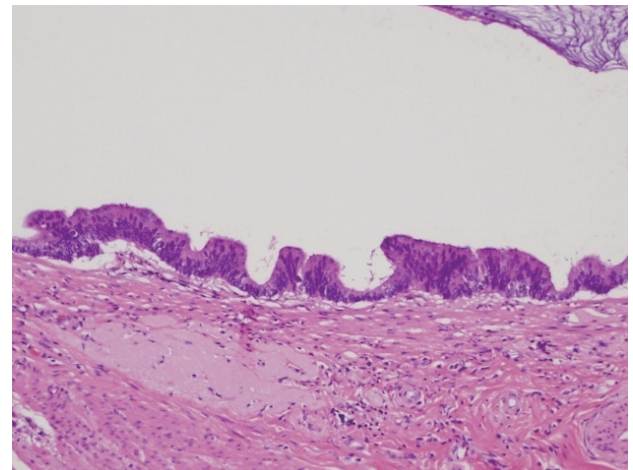
器にも異常を認めなかった。左卵巢腫瘍は多房性囊胞性腫瘍で、内部はゼリー様の粘液性内容物で満たされており、充実性部分や石灰化は認めなかった。虫垂の腫瘍も粘液性腫瘍であった。回盲部の腸管の粘膜面には異常所見を認めなかった。大網表面には粘液性腫瘍の転移巣が多数認められた。

病理組織所見 (図4)：1) 左卵巢腫瘍は粘液産生性の腺上皮で被覆され、中に粘液が貯留する多房性の腫瘍であり、境界悪性の粘液性囊胞腺腫と診断された。2) 子宮体部の漿膜面には粘液性腫瘍の転移が認められた。3) 回盲部では、虫垂部に卵巢と同様の粘液性腫瘍を認めた。細胞の異型性から高分化型の粘液性腺癌と診断された。

免疫組織化学 (図5, 表1)：原発部位推定の目的で、



A 左卵巢腫瘍



B 虫垂部腫瘍

図4 病理組織所見

左卵巢腫瘍は、粘液産生性の腺上皮で被覆されており、境界悪性の粘液性囊胞腺腫と診断された。一方、虫垂部腫瘍は高分化型の粘液性腺癌の病理組織所見を示している。

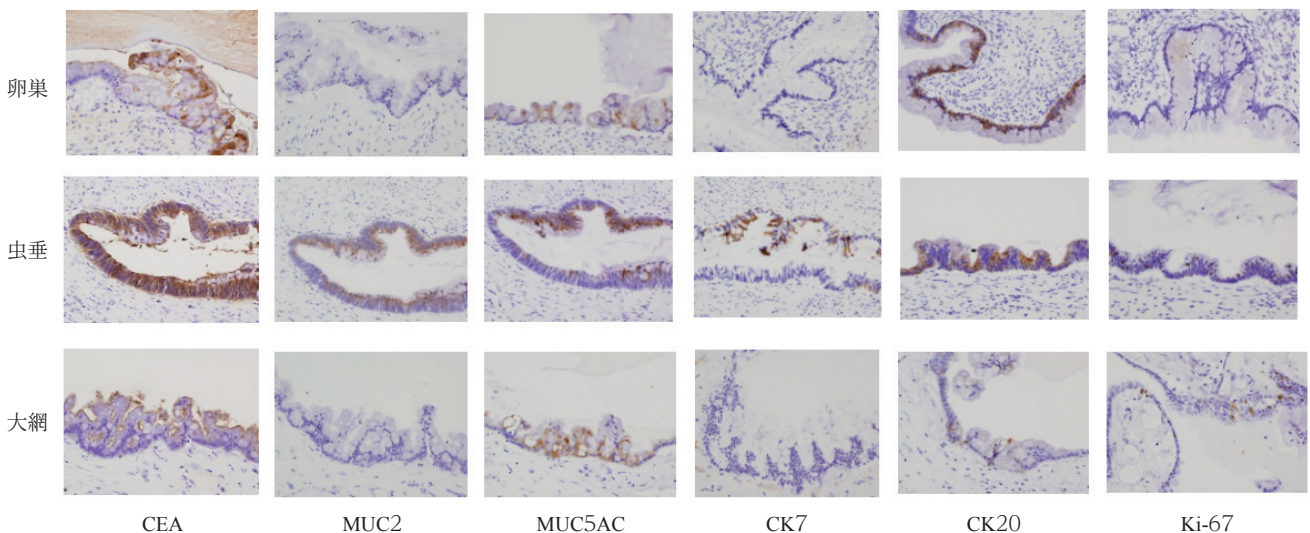


図5 本症例の免疫組織化学所見

表1 本症例の免疫組織化学所見のまとめ

部位	CK7	CK20	MUC2	MUC5AC	Ki-67
虫垂	-~+	+	++	++	15%
卵巣	-	+	-	+	<1%
大網	-	-~+	-	+	5%

組織の採取部位によって染色性に差があるため断定できないが、全体的にはCK7は陰性傾向、CK20は陽性傾向であり、MUC2, MUC5AC, Ki-67では虫垂腫瘍の方が卵巣腫瘍より陽性率が高い。

免疫組織化学的検討を行った。免疫染色に用いた抗体は、CEA, MUC2, MUC5AC, CK7, CK20, Ki-67の6種類であり、Ki-67は腫瘍細胞中の陽性細胞数を算定して評価し、その他の染色では陽性細胞が全腫瘍細胞の5%以下を-, 6~25%を+, 26~50%を++, 50%以上を+++で評価した。組織の採取部位によって染色性に差があるため結果にばらつきがみられるが、全体的としてCK7は陰性、CK20は陽性の傾向であり、MUC2, MUC5AC, Ki-67では虫垂腫瘍の方が卵巣腫瘍よりも陽性に染まる細胞が高率であった。

術後経過：術後化学療法としては、cisplatin (CDDP) 100mgの腹腔内投与とともに、全身化学療法としてTC療法 [paclitaxel (PTX) 175mg/m² およびcarboplatin (CBDCA) AUC5] を4コース投与した。以後、超音波、CT、腫瘍マーカーを検査しつつ、経過観察を行った。術後6年目のCTで肝周囲低吸収域の軽度増大を認め、6年6ヶ月のCTでPMPの再発と診断した。その時の腫瘍マーカーの数値は、CEA: 11.0ng/ml, CA125: 85 U/ml, CA19-9: 177U/mlであった。上部および下部消化管の内視鏡検査には異常を認めなかった。ご本人、ご家族の希望により、本症の治療を専門としperitonectomyも可能な県外の総合病院を紹介した。同院にて当院での初回手術から6年10ヶ月で手術（腹膜切除術、結腸全摘術、回腸人工肛門造設術）を受け、さらにその9ヶ月後に再手術を受けたが切除不能であり、胃瘻造設を受けている。以後、在宅治療として胃瘻からの栄養補給やCVポートからの輸液で経過観察中であり、当初初診時より8年経過した時点で健在である。

考 察

PMPは極めて稀な疾患であり、Moranら⁵⁾によれば100万人に1人の割合で発生するといわれている。性差は1:3で女性に多く、卵巣腫瘍が認められる症例で虫垂の検索をおこなっていない症例も多かったことも関連して、従来はPMPの原発巣は卵巣と考えられてきた。これに対して、Youngら⁶⁾は虫垂と卵巣の同時腫瘍発生例21例を検討し、虫垂腫瘍に比して卵巣腫瘍の悪性度が

低いことから、虫垂原発説を提唱した。さらにSzychら⁴⁾による分子生物学的研究により、これまでPMPと呼ばれてきた病態の多くは、虫垂原発粘液産生腫瘍の腹膜播種であり、卵巣病変は転移巣の一つである事が判明した。このことから、2003年の米国国立癌研究所主催ワークショップにおいて、「虫垂原発粘液産生腫瘍を共存するPMPにおける粘液性卵巣腫瘍は原発性卵巣腫瘍と分類しない」と定義された⁷⁾。自験例も、虫垂腫瘍は悪性度が高く、一方、卵巣腫瘍は境界悪性と診断されており、Youngら⁶⁾と同様の結果であった。

南ら³⁾は、PMPの原発部位同定に関する免疫組織学的検討として、PMP16例、コントロール群17例（内訳：虫垂粘液性腫瘍7例、卵巣粘液性腫瘍10例）を対象に免疫染色を用いた検討を行った。その結果、PMPは虫垂粘液性腫瘍とほぼ同様の免疫染色性を示したが、卵巣粘液性腫瘍とはCK7, CK20, MUC1, MUC2の染色性が明らかに異なっていたと報告している。残りのMUC5AC, CDX2, CEA, p53, Ki-67, ER, PGRについては明らかな差を認めなかったという。自験例の免疫組織化学所見の結果でも、虫垂腫瘍と卵巣腫瘍の間で染色性に相違があり、南ら³⁾のいう虫垂原発のPMPの特徴にほぼ合致した結果であった。

Ronnettら⁸⁾はPMP 109例を集計し、その臨床的ならびに病理学的特徴に基づいて病理学的分類を提唱した。すなわち、細胞異型・構造異型を有するperitoneal mucinous carcinomatosis (PMCA) と、多量の粘液の中にadenomucinous epitheliumがみられ、浸潤傾向のないdisseminated peritoneal adenomatosis (DPAM) およびそれらの中間型 (PMCA-I/D) の3群に分類した。PMCAは異型細胞が多く、浸潤傾向もみられるので予後不良であるが、DPAMは予後良好とされている。自験例は病理組織学的には虫垂に由来する粘液性腺癌が腹腔内に播種したものと考えられるが、主たる病変は境界悪性の卵巣粘液腺腫と多量のゼリー様粘液物質の腹腔内貯留であり、両者が混在しているのでRonnettら⁸⁾の分類の中間型 (PMCA-I/D) に該当すると考えられた。

PMPの治療については、外科的手術による摘出、腹腔内洗浄、化学療法、温熱化学療法などが従来から試みられてきた⁹⁻¹³⁾。しかしながら未だに標準的な治療法は確立されていない。手術としては、可能な限り播種病巣を含めて腹腔内腫瘍やゼリー様粘液物質を摘出し除去するという可及的腫瘍減量術 (surgical debulking) が最も有効とされている。Sugarbakerら¹⁴⁾は、2003年にtotal peritonectomyという術式を発表した。これは広範囲の腹膜切除を伴う拡大減量手術であるが、手技的に困難で侵

襲が高度であり、術後に大量の腹水貯留や遷延する腸管麻痺が起こるといわれている。縫合不全、消化管瘻形成、腹腔内膿瘍などの合併症の発生率が20～50%、治療関連死亡率が2～10%とされており、安全性および治療効果に関して問題点が指摘されている^{5, 15)}。

PMPは血流に乏しく抗がん剤が分布しにくいことや腫瘍増殖能が低いことから、一般的には化学療法の感受性は低いとされている。したがって全身化学療法の標準的なレジメンはいまだに確立されていない。抗がん剤の腹腔内投与としては、CDDP⁹⁻¹¹⁾、mitomycinC (MMC)¹¹⁾、5-fluorouracil (5-FU)¹¹⁾、CBDCA¹²⁾、PTX¹³⁾、etoposide¹²⁾などが、単独あるいは併用療法で投与されている。5%グルコースや低分子デキストランを用いた腹腔内洗浄療法^{9, 10)}は、一般的に本症に有効とされている。

術中温熱化学療法や、大腸癌の化学療法であるmodified FOLFOX6療法を含む集学的治療が有効という報告もある¹²⁾。

自験例では、初回手術で可及的腫瘍減量術と腹腔内洗浄を行った上に、抗がん剤CDDPの腹腔内投与と術後化学療法としてTC療法を4コース行った。しかし、術後6年6ヶ月で再発し、再手術としてtotal peritonectomyを施行する経過となった。集学的治療として、外科的切除、腹腔内洗浄、化学療法を組み合わせ治療を行ったわけであるが、PMPを完治させることの困難さを示す結果となった。PMPに対しては全身化学療法はほとんど無効と考えられており⁵⁾、外科的に可及的完全に切除することが最も有効な治療法とする報告が多い¹⁴⁾。そのためにSugarbaker¹⁴⁾の提唱するPeritoneal Carcinomatosis Index (PCI)を目安にして、術中に腹膜切除の範囲を入念に検討し、可及的に完全切除を目指すことが予後改善のために重要といえるかもしれない。

ま と め

腹腔内にゼリー様粘液物質が貯留し、左卵巣と虫垂の両方に粘液性腫瘍を認めた62歳の女性のPMPの1例を経験した。本症例では、病理組織学および免疫組織化学的所見から虫垂原発のPMPと診断された。PMPの状態を呈する卵巣の粘液性嚢胞性腫瘍の場合には、虫垂原発の可能性を考慮して虫垂を注意深く検索するとともに、必要に応じて回盲部切除術などの合併切除を行い、術後に集学的治療を追加することが重要である。

文 献

- 1) Werth R et al : Klinische und Anatomische Untersuchungen zur Lehre von den Bauch Geschwulsten und der Laparotomie. Pseudomyoma peritonei. Arch Gynakol. 24 : 100-118, 1884.
- 2) Frankel E et al : Uber das sogenannte Pseudomyoma Peritonei. Munch Med Wochenschr. 48 : 965-970, 1901.
- 3) 南 恩姫 他 : 腹膜偽粘液腫の原発部位同定に関する免疫組織学的検討. 診断病理 24 (2) : 184-190, 2007.
- 4) Szych C et al : Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. Am J Pathol, 154 (6) : 1849-1855, 1999.
- 5) Seidman JD et al : Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. Hum Pathol 35 (8) : 918-933, 2004.
- 6) Moran BJ et al : The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. Surg Oncol Clin N Am 12 (3) : 585-603, 2003.
- 7) Young RH et al : Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei. A clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in appendix. Am J Surg Pathol 15 (5) : 415-29, 1991.
- 8) Ronnett BM et al : Patients with Pseudomyxoma Peritonei Associated with Disseminated Peritoneal Adenomucinosis Have a Significantly More Favorable Prognosis than Patients with Peritoneal Mucinous Carcinomatosis. Cancer 92 (1) : 85-91, 2001.
- 9) 岡田典倫 他 : 腹腔内洗浄・Cisplatin投与を施行した腹膜偽粘液腫の5例. 癌と化療 34 (12) : 1955-1957, 2007.
- 10) 白石 悟 他 : 術中デキストラン製剤, Cisplatinと術後Carboplatin, Etoposideの腹腔内投与が有効であった腹膜偽粘液腫の1例. 癌と化療 28 (8) : 1155-1157, 2001.
- 11) 佐々木 章 他 : 腹膜偽粘液腫に対するCDDP, 5-FU, MMC腹腔内投与療法. 癌と化療 26 (12) : 1828-1831, 1999.
- 12) 石橋敬一郎 他 : mFOLFOX6療法を含む集学的治療が奏効した虫垂原発腹膜偽粘液腫の1例. 癌と化療 34 (12) : 2047-2049, 2007.
- 13) 米村 豊 他 : Peritonectomyによる腹膜偽粘液腫の治療成績. 癌と化療 33 (12) : 1822-1826, 2006.
- 14) Sugarbaker PH : Peritonectomy procedures. Surg Oncol

Clin N Am . 12 : 703-727, viii, 2003.

- 15) 藤谷和正 他：外科切除およびPaclitaxel, S-1を用いた集学的治療により2年後にCRが確認された腹

膜偽粘液腫の1例. 癌と化療 35 (3) : 523-527, 2008.