

●症 例

胸腔内進展をきたした虫垂原発と推定された腹膜偽粘液腫の1例

恵島 将^{a,b} 瀧 玲子^b 土井 将史^b
鈴木 瑤子^b 小松 有^b 櫻井うらら^c

要旨：症例は88歳，女性。X-12年に急性虫垂炎で手術歴がある。X-3年2月造影CTで腹腔内腫瘍を認め，緩徐に増大した。X-1年7月右壁側胸膜に不整形腫瘍の出現，X年5月右胸水貯留を認め精査した。粘液主体のゼリー状胸水と，腹腔内臓器にまつわりつくように増大する乏血性腫瘍から，腹膜偽粘液腫と診断した。保存的加療を行い，X年10月大量胸水による呼吸不全で死亡した。剖検により，低異型度の粘液性腫瘍を認め，虫垂腫瘍由来と推定される低悪性度の腹膜偽粘液腫が，横隔膜を經由して胸腔内に進展したものと診断した。

キーワード：腹膜偽粘液腫，胸腔内進展，播種性腹膜粘液腺腫症，低悪性度，虫垂原発腫瘍

Pseudomyxoma peritonei, Pleural extension,

Disseminated peritoneal adenomucinosis (DPAM), Low grade, Appendiceal neoplasm

緒 言

腹膜偽粘液腫 (pseudomyxoma peritonei : PMP) は，粘液産生腫瘍が腹腔内に播種し，多量のゼリー状の粘液が腹腔内に貯留するまれな疾患で，主に虫垂原発の低悪性度粘液性腫瘍 (low-grade appendiceal mucinous neoplasm : LAMN) の腹腔内進展に対して用いられる。一方，PMPの定義や分類について統一見解のないまま，虫垂以外のさまざまな臓器由来の粘液癌の腹膜播種もPMPとして報告されてきた。一般的にPMPの進行は緩徐で臓器浸潤や遠隔転移はまれとされ，胸腔内進展をきたす例の報告は少ない。今回大量胸水をきたしたPMPの1例を経験したので，現状の分類にも触れて報告する。

症 例

患者：88歳，女性。

主訴：腹部膨満感。

既往歴：高血圧症，脂質異常症。

生活歴：喫煙歴なし。

現病歴：X-12年急性虫垂炎と診断され，他院にて緊急手術となった。虫垂は壊疽性で上行結腸に癒着して腫瘍を形成し，右半結腸切除術が施行された。病理組織診では腫瘍性変化の指摘はなく，虫垂炎と診断された。X-3年2月当院で左結核性胸膜炎の診断時に血清CEA値11 ng/ml，造影CT (図1a) で膀胱前面に径6 cmの乏血性腫瘍を認めた。9ヶ月間の抗結核薬3剤治療後，X-1年7月まで胸水の消失維持を確認した時点で，血清CEA値32 ng/ml，胸部単純CT (図1b) で右壁側胸膜に径3 cmの不整形腫瘍の出現を認めたが，精査希望なく経過観察となった。X年5月腹部膨満感を自覚し，右胸水を認め，精査入院となった。

入院時現症：身長142 cm，体重33 kg，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 99% (室内気)。右肺の呼吸音は低下。腹部正中に手術痕，右下腹部に7 cm×7 cmの固い腫瘍を触知，圧痛なし。

入院時検査所見：血液検査所見は白血球9,200/μl，Hb 12.5 g/dl，Plt 28.8×10⁴/μl，Alb 3.9 g/dl，Cr 0.54 mg/dl，肝胆道系酵素の上昇なし，C反応性蛋白 (CRP) 1.1 mg/dl，脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 16 pg/ml，CEA 92 ng/ml，CA19-9 107 U/ml，CA125 132 U/ml。CA19-9とCA125はそれぞれX-3年2月：107 U/mlと43 U/ml，X-1年7月：53 U/mlと23 U/ml，X年5月：107 U/mlと132 U/mlであり，CEAと異なり一定の上昇傾向を示さなかった。

入院時画像所見 (図1c~e)：胸部X線写真で右胸水を認めた。造影CTでは右壁側胸膜の腫瘍は造影効果に乏

連絡先：恵島 将

〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2

^a 東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科

^b 日本赤十字社武蔵野赤十字病院呼吸器科

^c 同 病理部

(E-mail: ejimasaru_stu@hotmail.com)

(Received 18 Jan 2016/Accepted 12 May 2016)

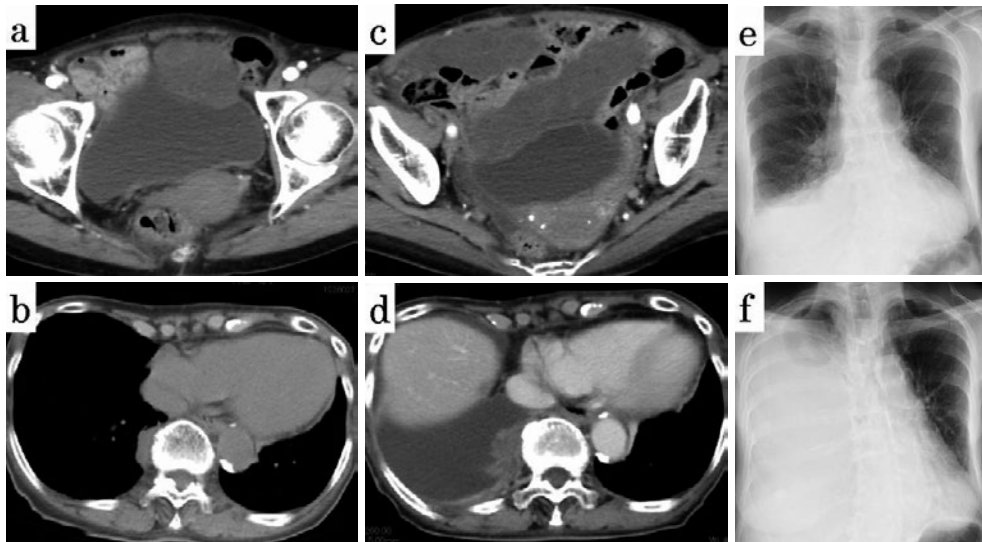


図1 (a) 造影CT. X-3年2月膀胱前壁に接する造影効果の乏しい径6 cmの腫瘍を認めた. (b) 単純CT. X-1年7月右壁側胸膜に不整形腫瘍が出現した. (c, d) 造影CT. X年5月膀胱前壁の腫瘍は、多房化して径23×14 cmに増大し、腸管にまつわりつくように拡大を認めた. 右壁側胸膜の腫瘍は造影効果に乏しく径4 cmに増大し、胸水が出現した. (e) 胸部単純X線. X年5月右胸水が出現. (f) 胸部単純X線. X年10月右大量胸水により右肺野の含気が高度に低下した.

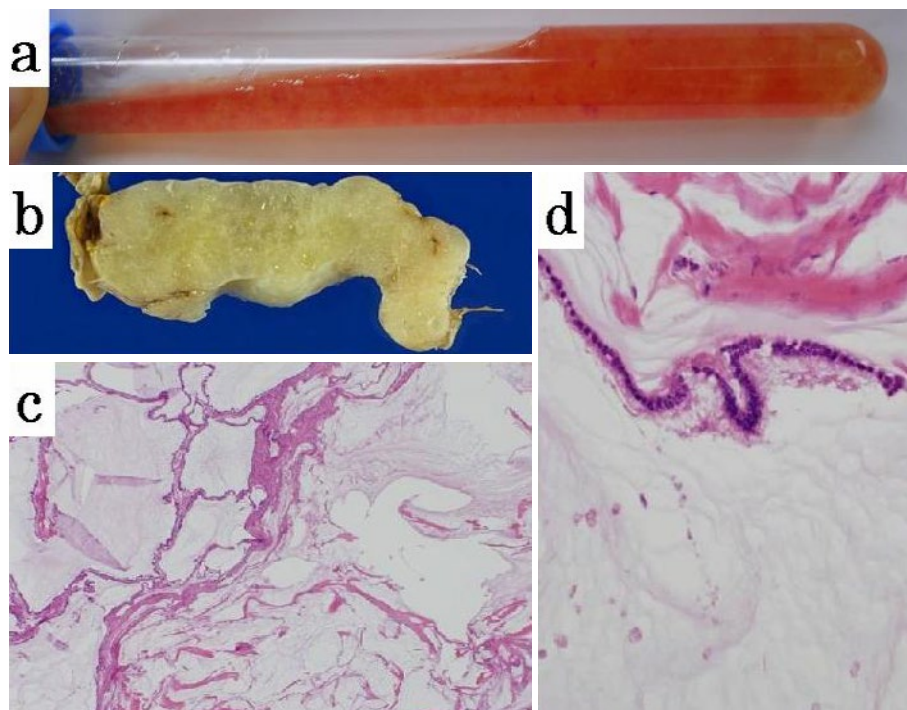


図2 (a) 黄色ゼリー状胸水検体. (b) 剖検所見. 腹腔内の粘液性腫瘍の断面は、黄色くて透き通るような粘液を豊富に含んだ腫瘍. (c) 弱拡大. 組織学的には、ムチン主体の粘液結節が多数認められ、結節内は少量の線維性間質や異型に乏しい上皮細胞が浮遊する. (d) 強拡大. 腫瘍細胞は粘液を豊富に有し、細胞異型は弱く、小型の核が基底側に配列する.

しく径約4 cmに増大、肺実質に病変は認めず、膀胱前面の腫瘍は不均一な軽度の造影効果のある多房化した腫

瘍塊(23×14 cm, CT値20~40 HU)で周囲腸管にまつわりつくように増大した.

胸水検査 (図 2a) : 18G 針で胸腔穿刺を行い, 手動的に陰圧をかけて排液を試みたが, 黄色ゼリー状の粘液を 30 ml 程度得るのがやっとであった. 細胞診ではムチン主体で異型細胞を認めなかった.

入院後経過: ゼリー状の胸水貯留と胸膜腫瘍, 腹腔内の粘液産生腫瘍を疑う画像所見より, 腹膜偽粘液腫の腹腔内進展と診断した. 積極的な加療希望はなく, 便秘や頻尿への対症療法を行い, 右胸水増加に伴う労作時呼吸困難に対しては, 粘液の穿刺排液が困難であり在宅酸素療法とした. X 年 10 月右胸腔は粘液で占められ (図 1f) 呼吸困難のため入院となり, 膀胱前面に腫瘍が出現後 3 年 8 ヶ月で死亡した.

剖検では (図 2b~d), 腹腔内腫瘍は径 23×14 cm で黄色透明な粘液に富み, 固く線維性被膜に覆われ, 右半結腸切除時の吻合部近傍の腸管に囲まれて存在しており, 周辺臓器との連続性は認めなかった. 横隔膜腹腔面, 脾門部, 大網にも最大径 3 cm の播種結節が散在していた. 右胸腔内は多量の粘液で占められ, 右肺は著明に縮小し, 右胸膜や右横隔膜胸腔面に播種結節を認めた. 左肺は胸壁と全面的に癒着し, 左胸腔に腫瘍および胸水は認めなかった. 横隔膜には肉眼的に明らかな穿孔等を認めなかった. 卵巣を含め原発巣となりうる病変はなく, 肺実質を含めた遠隔転移やリンパ節転移を認めなかった. 組織学的に, 腹腔内腫瘍は線維性間質を伴った多数の粘液結節からなり, 結節内に細胞異型の乏しい円柱状の粘液産生性の腫瘍腺管 (免疫染色にて CK7 陰性, CK20 陽性, CDX-2 陽性) を少量含んでおり, 低異型度の粘液性腫瘍と診断し, 原発巣として虫垂が最も疑われた.

考 察

PMP は主に虫垂原発の粘液産生腫瘍が腹腔内播種し, 多量の粘液性腹水と多発性の固形粘液腫瘍を形成するまれな疾患である. 1884 年 Werth らが卵巣腫瘍を由来とする症例報告で最初にこの用語を使用した. 以後現在までのさまざまな検討から, 粘液産生腫瘍は虫垂由来が大部分とされ, ごく一部に卵巣, 大腸, 小腸, 尿管, 腹膜などを由来とするものがみられる¹⁾. 発症頻度は海外で 100 万人に 1 人で男女比 1 : 3 とされ, 我が国では 100 万人に 1.3 人とするアンケート調査がある²⁾. PMP 発生時の多くは無症候性であるが, 虫垂粘液腫瘍が急性虫垂炎として手術された際に腹腔内に粘液漏出を認めていた報告があり³⁾, 発生契機として急性虫垂炎の既往は重要と考えられる. 血清 CEA 値が指標になり, CT では腫瘍の吸収値が水と同等かやや高く軟部腫瘍よりは低描出されると報告されており⁴⁾, 本例でも CEA 値は一定の上昇傾向を認め, 腫瘍の CT 値も 20~40 HU であり, 合致していた.

PMP の定義や分類は, 統一見解のないまま症例報告がなされてきた. 大腸癌・虫垂癌など消化管の粘液癌の腹膜播種も粘液貯留を起こしうることから, 原発巣やその悪性度を問わずに腹腔内に粘液が貯留する病態が PMP として報告されてきた. 結果として, PMP は低異型度の虫垂腫瘍の腹腔内進展から, 高異型度の粘液癌の腹膜播種まで包括した heterogeneous な疾患概念となり, 疾患の予後の予測が困難となった⁵⁾.

1995 年 Ronnett らは, PMP を病理組織学的に①豊富な細胞外粘液・線維質により構成された腺腫様粘液上皮を有し, 細胞成分が少なく組織型が良性の播種性腹膜粘液腺腫症 (disseminated peritoneal adenomucinosis : DPAM), ②細胞異型・構造異型が強い peritoneal mucinous carcinomatosis (PMCA), ③ PMCA と DPAM の中間型を示す, または原発巣と腹腔内病変の悪性度が一致しない PMCA with intermediate or discordant features (PMCA I/D) の 3 群に分類した⁶⁾. 同分類に基づく PMP 109 例の予後の検討では, 各々 5 年生存率は 75%, 14%, 50%, 10 年生存率は 68%, 3%, 21% と DPAM で有意に良好であった⁶⁾. DPAM は原発が虫垂 adenoma または同定できなかったもので, 腹腔内病変が組織学的に良性の homogeneous な群であった. 一方, PMCA は原発が虫垂以外の癌の混在する予後不良群であり, PMP から除外されるべきとされた.

2010 年 WHO 分類⁷⁾では, 虫垂の adenocarcinoma の項目に腫瘍の進展様式の一つとして PMP が付記された. 臨床的に進行性の PMP は悪性の性格を持つものと位置付け, 良性の病態を示す DPAM や虫垂 adenoma の用語は避けるべきと記載された. 悪性度は, 腹腔内病変に含まれる上皮細胞の異型度や構築により low-grade PMP, high-grade PMP に分類された. 虫垂病変は各々 LAMN, 粘液腺癌が多いが, 原発巣と腹腔内病変の悪性度の不一致の問題は残る. 予後の検討では, 5 年生存率が各々 63%, 23% と報告された⁸⁾. 我が国でも 2013 年大腸癌取り扱い規約第 8 版において, WHO 分類と整合性をとるよう虫垂病変に LAMN が追加された⁹⁾. しかし PMP の定義に非虫垂原発の粘液癌を含めるか, また原発巣と腹腔内病変の悪性度の不一致をどう分類するかなどについては, いまだ明確ではない. 症例集積にあたっては原発巣や悪性度を明示する努力が必要である. 本症例は, 胸腔内・腹腔内病変の粘液中の上皮成分は異型に乏しく, Ronnett らの分類では DPAM に相当し, 2010 年 WHO 分類では low-grade PMP に相当する. また, 本例における原発巣に関しては, 剖検時の腹腔内臓器に原発巣となりうる腫瘍を認めないこと, 粘液性腫瘍が前回手術時の吻合部近傍に存在していたことから, 虫垂炎として摘出された虫垂に LAMN などの粘液性腫瘍が存在していた

可能性が高いと推定している。

PMPの胸腔内進展は、我が国での症例報告は医中誌で19例と少なく、原発に胃癌なども含まれていた¹⁰⁾。海外ではPestieauらの報告で、426例に減量手術を施行し23例〔5.4%、平均49歳(34~79)〕に胸腔内転移を認め、23例中12例は右胸腔、9例は左胸腔、2例は両胸腔に進展していた¹¹⁾。進展様式は、12例は減量手術時の横隔膜切除による医原性が原因で、4例は術前であり横隔膜を介した直接浸潤や横隔膜交通症などが原因で、肺内転移や縦隔リンパ節腫大がなく遠隔転移とは考察されていない。虫垂原発LAMNのDPAMに相当する症例が肺内転移を起こした報告はあるが¹²⁾、一般的にPMPが遠隔転移を起こすことは例外的とされる¹⁾⁴⁾⁸⁾。本症例の胸腔内への進展は、明らかな横隔膜交通症は証明されなかったが、肺内転移やリンパ節転移を認めず、右横隔膜胸腹腔両面に播種結節が認められたことから、経横隔膜の直接浸潤と考えた。胸腔内進展に至る期間は、初診時から1~15年で大部分は2~6年とされる¹³⁾。本症例では虫垂炎発症時から12年であったが、胸腔内進展後1年程度で死亡した。胸腔内進展が予後因子となった理由は、腹腔内病変は虫垂炎術後の腹膜癒着により被包化され緩徐に進行し、胸腔内の粘液は被包化されず急速な貯留を示したためと推察した。

治療法は、腫瘍減量切除と術中腹腔内温熱化学療法が標準治療として欧米では受け入れられているが¹⁾、侵襲度が高く施行可能な施設は限られている。胸水のドレナージに関しては、本例では粘稠度の高いゼリー状胸水のため穿刺排液は困難で、緩和的治療が主体となった。一方、腹腔内の粘液に対してデキストラン製剤や炭酸水素ナトリウム液を用いた溶解術を加えることで、ドレナージを行えたとする症例報告がある。前者は62歳例に腹腔ドレーンより投与され、後者は32~69歳の3症例に術中腹腔内洗浄として施行された¹⁴⁾¹⁵⁾。胸腔内の粘液に対して同様のドレナージを行った報告はないが、広径のチューブを用いた胸腔ドレナージ術と胸水の溶解術を組み合わせると胸水排液を効率的に行えれば、胸水貯留留について生命予後を延長できる可能性はあるだろう。

以上、虫垂腫瘍が原発巣と推定されるPMPが、経横隔膜的に右胸腔内に進展し、呼吸不全をきたした1例を報告した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Buell-Gutbrod R, et al. Pathologic diagnosis, origin, and natural history of pseudomyxoma peritonei. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; 221-5.
- 2) Kitai T, et al. Survey on the incidence and management of pseudomyxoma peritonei in Japan. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 1043-8.
- 3) 石野信一郎, 他. 虫垂炎の診断にて虫垂切除を行った虫垂粘液腫の検討. *日外科系連会誌* 2013; 38: 732-7.
- 4) 山口明夫, 他. 腹膜偽粘液腫. *外科治療* 2007; 96: 486-9.
- 5) Ronnett BM, et al. 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* 1995; 19: 1390-408.
- 6) 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* 2001; 92: 85-91.
- 7) WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th ed. 2010; 122-4.
- 8) Carr NJ, et al. Pathology and prognosis in pseudomyxoma peritonei: a review of 274 cases. *J Clin Pathol* 2012; 65: 919-23.
- 9) 大腸癌研究会編. 大腸癌取扱い規約. 第8版. 金原出版, 2013.
- 10) 相馬孝博, 他. 右胸膜転移をきたした腹膜偽粘液腫の1手術例. *癌の臨* 1993; 39: 59-62.
- 11) Pestieau SR, et al. Pleural extension of mucinous tumor in patients with pseudomyxoma peritonei syndrome. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 199-203.
- 12) Kitai T. Pulmonary metastasis from pseudomyxoma peritonei. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 690256.
- 13) Kim R, et al. Pleuropulmonary involvement in pseudomyxoma peritonei. Morphologic assessment and literature review. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 135-43.
- 14) 畝村泰樹, 他. 腹膜偽粘液腫の粘液排出にデキストラン製剤の奏効した1例. *日臨外会誌* 1998; 59: 1414-8.
- 15) 松原正和, 他. 粘液の溶解・除去に炭酸水素ナトリウム溶液が有効であった腹膜偽粘液腫の3例. *日産婦関東連会報* 2005; 42: 427-32.

Abstract**A case of pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin with pleural extension**

Masaru Eijma^{a,b}, Reiko Taki^b, Masahumi Doi^b, Yoko Suzuki^b, Yu Komatsu^b and Urara Sakurai^c

^aDepartment of Rheumatology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Musashino Red Cross Hospital

^cDepartment of Pathology, Musashino Red Cross Hospital

An 88-year-old female with surgical history of acute appendicitis and right hemicolectomy 12 years ago was found to have a slow-growing lower abdominal mass on CT scan 3 years ago, subsequently a right pleural irregular-shaped nodule a year ago, and accumulation of fluid in the right pleural cavity when she was admitted to our hospital. According to the findings of jelly-like pleural fluid containing predominantly mucin and scanty atypical cells and enlarged low-attenuation mass around the right abdominal organs, she was diagnosed with pseudomyxoma peritonei (PMP) with pleural extension. Receiving palliative care for her anorexia and breathlessness, she died of respiratory failure caused by copious right pleural fluid 5 months after the diagnosis. An autopsy revealed low-grade mucinous neoplasm predominantly around the anastomotic intestines, with disseminated lesions on the surface of the diaphragm and pleural membrane, and no findings of organ invasion or lymph node metastasis. We concluded that our case of pseudomyxoma peritonei originated from low-grade appendiceal mucinous neoplasm with direct extension to the right pleural cavity through the right diaphragm.