

Pseudomyxoma peritonei の臨床病理学的検討

久留米大学医学部産科婦人科学教室

片岡 明生 薬師寺道明 杉山 徹

国立小倉病院産科婦人科

西田 敬 長末 直樹

聖マリア病院産科婦人科

河野 勝一

Clinicopathological Study on Pseudomyxoma Peritonei

Akio KATAOKA, Michiaki YAKUSHIJI and Toru SUGIYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Kurume

Takashi NISHIDA and Naoki NAGASUE

Department Obstetrics and Gynecology, National Kokura Hospital, Fukuoka

Katsuichi KAWANO

Department Obstetrics and Gynecology, St. Mary Hospital, Fukuoka

概要 久留米大学病院産婦人科および関連施設において診断、治療された Pseudomyxoma peritonei の 12 例について臨床病理学的に検討を行った。

初診時年齢は、42 歳から 81 歳であり、平均年齢は、65.1 歳であった。1 例のみが閉経前の発症であった。既往歴としては、1 例に子宮筋腫による単純性子宮摘出術、1 例に虫垂 mucinous adenocarcinoma、1 例に胸膜炎、1 例に腹膜炎の既往が認められた。

組織像は、良性の診断が 3 例、境界型悪性が 4 例、悪性が 5 例であった。腹水細胞診では、6 例中 4 例に悪性所見が認められ、CT や超音波の画像診断との併用が必要と考えられた。腹膜炎、胸膜炎の既往歴と組織における慢性炎症細胞の浸潤から、mucinous tumor に加えて炎症の関与が示唆された。しかし、組織像と予後については、明らかな関連は認めなかった。

治療法に関しては、手術群 3 例、化学療法追加群 6 例、dextran 洗浄後の化学療法群 3 例であった。5 年生存率は、化学療法追加群で 40.0% で、うち 2 例に 10 年以上の生存が確認された。一方 dextran 洗浄後の化学療法施行群では 5 年生存以上の経過を観察していないものの良好な予後を確認しており有効な治療法と考えられた。

Synopsis Twelve cases of pseudomyxoma peritonei in Kurume University Hospital and its affiliated hospitals were clinicopathologically analysed. The patients were 42 to 81 years old, and the averaged age was 65.1 years. One case was before menopause. As to past history, one had undergone simple hysterectomy for myoma uteri previously, another patient (No. 8) was diagnosed as having mucinous adenocarcinoma of the appendix and two others (cases No. 2 and 7) had had treatment for pleurisy and peritonitis.

Histologically, 3 cases were diagnosed as benign, 4 were borderline malignancy, and 5 were frankly malignant. Six cases were cytologically examined. Four of 6 were recognized as malignant cases. It was thought the diagnosis should be done by both cytological and radiological examination. It was suggested by the past history and histological infiltration of inflammatory cells in cases No. 2 and 7 that the histogenesis of pseudomyxoma peritonei was related to the inflammation with mucinous tumors. The relationship between histological findings and prognosis was unclear.

Three cases were treated by surgery only, 6 cases by surgery and chemotherapy, and the other 3 cases by surgery, chemotherapy and washing intraperitoneally with dextran. The five year survival rate for cases treated by surgery and chemotherapy was 40.0%, including 2 patients still living more than 10 years later. All three cases treated by washing intraperitoneally with dextran survived, but for less than 5 years. The result of treatment by washing with dextran was thought to be an effective therapy for pseudomyxoma peritonei.

Key words: Pseudomyxoma peritonei • Histogenesis • Therapy • Dextran

緒 言

Pseudomyxoma peritonei は、1884年に、Werth et al.が報告して以来、ゼリー状の粘液が腹腔内に充満した状態を指す、いわゆる一つの病態として認識されている(写真1)。しかしながら、その病態のみならず、予後、治療に関しても症例が比較的少ないこともあつて、いまだに確立されていないのが現状である。しかし、一方ではCT、超音波断層法をはじめとする画像診断の進歩により、術前から発生部位が比較的的確に診断されるようになってきた¹⁾⁴⁾⁹⁾¹¹⁾(写真2)。また、婦人科領域の悪性腫瘍においては、従来の手術療法に加えて化学療法の進歩に伴う予後の改善も著しい²⁾³⁾⁶⁾¹⁹⁾。

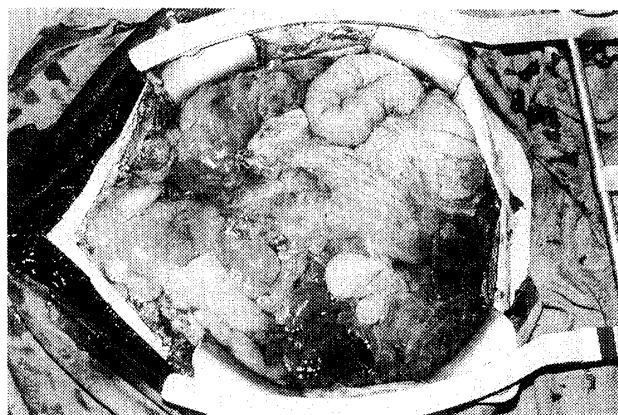


写真1 開腹時、腹腔内に充満した粘液の貯留を認める(症例12)。



写真2 右卵巢嚢腫とダグラス窩に同様の density の粘液の貯留を認め、Pseudomyxoma peritonei と診断された(症例12)。

さらに、粘液の組成についてもいくらかの解析がなされ、その除去についても幾つかの方法が考案されている⁵⁾⁷⁾。このため、著者らは、久留米大学病院産婦人科ならび、その関連施設において、1976年から1988年の13年間に、診断、治療された12例について臨床的検討を行い、その治療法について考案した。

症例と方法

1976年から1988年の13年間に、久留米大学病院産婦人科および関連施設において Pseudomyxoma peritonei と診断された12例を対象として、発症年齢、既往歴、原発巣、組織像、治療法、予後について詳細に検討を行った。とくに組織像と予後、治療法と予後については、原発巣と転移、浸潤巣における組織像の良悪性で分類した。また、治療法では、手術療法単独群(手術群)、手術療法に何らかの化学療法を追加した群(化療群)、手術療法、化学療法に加えて粘液の除去目的で dextran を使用した群に分類した(dextran 使用群)。その予後については Kaplan-Meier 法を用い、Pseudomyxoma peritonei と診断された手術施行日を起算とし、1988年12月31日の時点で集計を行い、可能なものについては、各群間の統計的有意差検定は logrank test を用いた。組織の診断については、hematoxylin-eosin 染色(HE)、Mayer-mucicarmine 染色、periodic-acid Schiff 染色、Alcianblue 染色を行い粘液の性状について検討した。

結 果

12例の年齢、組織像、治療方法、予後は以下に示すごとくであつた(表1)。症例は42歳から81歳までに認められ、初診時平均年齢は、65.1歳で1例のみが閉経前の発症であつた。1例のみが虫垂の mucinous adenocarcinoma としての診断を受けた既往歴があり、また、子宮筋腫で単純性子宮全摘術を受けたものが1例に認められた。さらに2例に腹膜炎または胸膜炎の既往が認められた。

組織像では、原発巣、または転移巣において良性と診断されたものが3例(写真3a, b)、境界型悪性と診断されたものが4例(写真4a, b)、悪性と診断されたものが5例(写真5)であつた。と

表1 Pseudomyxoma peritonei の臨床症例

症例	年齢	手術	化学療法	組織像	予後	
1	52	1976. 5.31. 右附摘+粘液除去 1978. 7.23. 単摘+左附摘+粘液除去 1979.10.23. 大網部分切除+粘液除去	5Fu 200mg FAMT×1 CDDP 70mg×7 25mg×5	mucinous adenoma	alive with tumor (>10yr.)	
2	57	1978. 6. 8. 単摘+両附摘+粘液除去 (左卵巢腫瘍破裂あり)		mucinous adenoma	dead. 1979.6.7 (12mo.)	1962. 胸膜炎
3	81	1978. 1.17. 粘液除去		mucinous adenocarcinoma	dead. 1978.1.21 (1mo.)	CEA 26.5ng/ml mucoprotein 403ng/dl
4	67	1978.10. 8. 単摘+左附摘+粘液除去 1983.12. 8. 粘液除去+大網部分切除	CDDP 100mg×2	mucinous adenocarcinoma	alive without tumor (>10yr.)	CEA 5.7ng/ml
5	64	1980. 8. 5. 左附摘+粘液除去	CDDP 50mg, ip 20mg×8 MMC 10mg OK432 5KE	mucinous adenoma	dead. 1980.10.14 (2mo.)	Smear ; Class II CEA 45.0ng/ml mucoprotein 584ng/dl
6	64	1981.11.10. 単摘+両附摘+大網切除 +回盲部腫瘍切除+粘液除去 1982. 5.20. 粘液除去	IFOS 2g×5 CDDP 50mg ADM 50mg ADM 20mg OK432 10KE	mucinous adenoma, borderline malignancy	dead. 1982.5.20 (6mo.)	Smear ; Class V CEA 42.0ng/ml mucoprotein 437ng/dl
7	53	1984.10. 6. 右附摘+粘液除去 1985. 8.30. 大網切除+粘液除去 +dextran 洗浄 1987.11.17. 粘液除去+dextran 洗浄	EDX 300mg ADM 50mg CDDP 65mg IFOS 1g×5 VP-16 60mg×5 CDDP 40mg CDDP 100mg, ip	mucinous adenoma, borderline malignancy	alive without tumor (>4yr. 3mo.)	1971. 単摘+左附摘 (子宮筋腫) 1981. 虫垂炎+腹膜炎 CEA 15.0ng/ml CA125 29.0iu mucoprotein 459ng/dl
8	78	1985. 8.21. 左半結腸切除+単摘 +両附摘+粘液除去	EDX 200mg ADM 50mg CDDP 50mg	mucinous adenocarcinoma	dead. 1987.9.13 (2yr. 1mo.)	1984. 虫垂, adeno. ca. Smear ; Class V CEA 116.0ng/ml
9	70	1986. 8. 5. 単摘+両附摘 1987.11. 7. 大網切除+粘液除去	CDDP 100mg×3 CDDP 100mg×2	dermoid cyst with mucinous adenocarcinoma	alive without tumor (>2yr. 4mo.)	Smear ; Class V CEA 4.2ng/ml CA125 27.4iu CA19-9 199iu
10	75	1986. 8. 7. 右附摘+大網部分切除		mucinous adenocarcinoma	alive with tumor (>2yr. 4mo.)	Smear ; Class V CEA 63.9ng/ml CA125 65iu
11	75	1987. 5.15. 単摘+両附摘+虫垂切除 +粘液除去+dextran 洗浄 1987. 9.14. 粘液除去+dextran 洗浄	IFOS 1g×5 ADM 50mg CDDP 50mg CDDP 100mg, ip IFOS 1g×5 ADM 50mg CDDP 50mg	mucinous adenoma, borderline malignancy	alive without tumor (>1yr. 7mo.)	CEA <1.0ng/ml CA125 44iu CA19-9 37iu
12	42	1988.10.27. 単摘+両附摘+大網切除 +粘液除去+dextran 洗浄 (48時間)	CDDP 130mg×3 CDDP 100mg, ip	mucinous adenoma, borderline malignancy	alive without tumor (>4mo.)	Smear ; 粘液のみ CEA 7.1ng/ml CA125 23iu CA19-9 30iu

りわけ症例9では、Dermoid cystに合併した goblet cellの豊富な mucinous adenocarcinomaであつた。一方では、術前、術後を通して、施行された腹水細胞診において粘液のなかに腫瘍細胞を認めたものは6例で、悪性としての診断が可能であつたものは4例であつた。これら各々の5年生存率は、mucinous adenomaと診断された良性群では33.3%、境界型悪性群では最高4年3カ月

の健在例のみで、mucinous adenocarcinomaと診断された悪性群20.0%であつた(図1)。また、すべての症例において種々の程度に急性、慢性の炎症細胞の浸潤像が認められた。粘液の性状に関する各種の染色態度については、一定の傾向は認められなかつた。

治療については、手術群は3例、化療群は6例、dextran使用群3例であつた。これら各群の5年

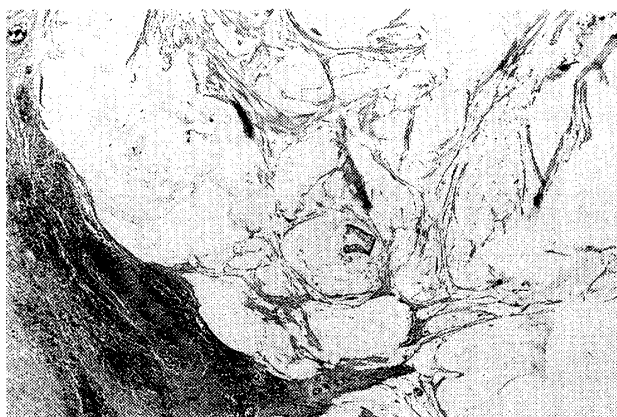


写真 3a 腹腔に充満した粘液の中に浮遊した異型の乏しい mucinous adenoma の上皮細胞が認められる。周囲には、リンパ球を中心とした炎症細胞の浸潤がみられる（症例1, HE, $\times 50$ ）。

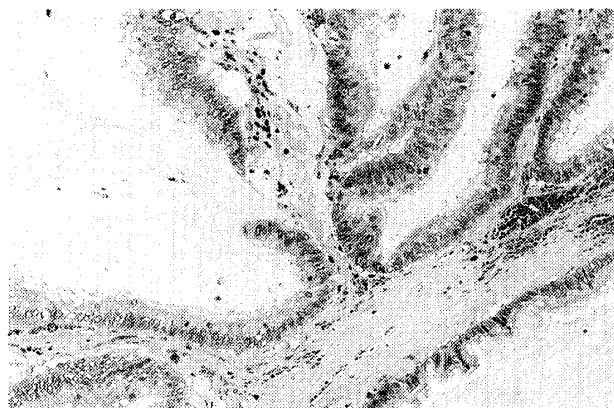


写真 4b 4a の強拡大像で、細胞の核は比較的核小体が明瞭であり軽度クロマチンは増量が認められるが、間質浸潤は認めない（症例12, HE, $\times 200$ ）。

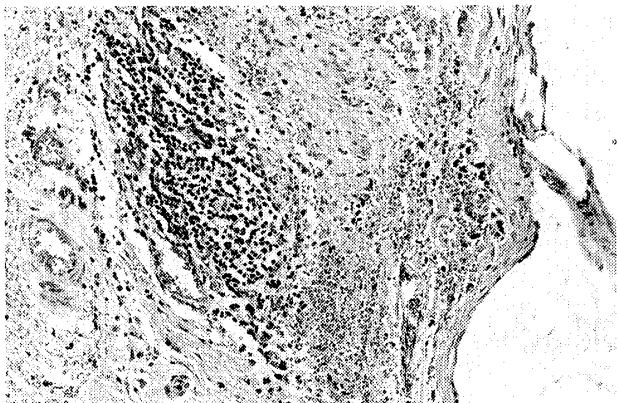


写真 3b 3a の強拡大像で、出現しているのがリンパ球であるのが分かる（症例11, HE, $\times 200$ ）。

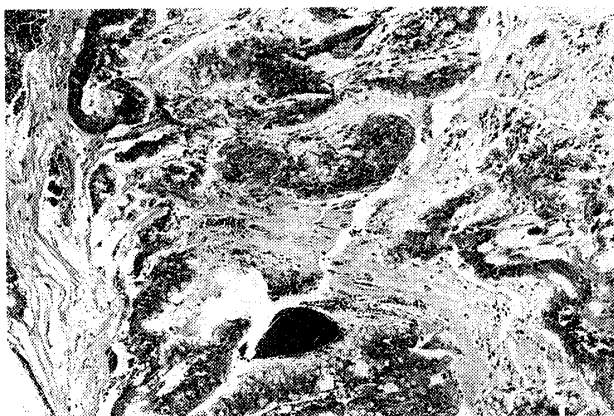


写真 5 腹膜、大網間質に粘液とともに浸潤した異型の強い mucinous adenocarcinoma 細胞の浸潤が認められる（症例9, HE, $\times 150$ ）。

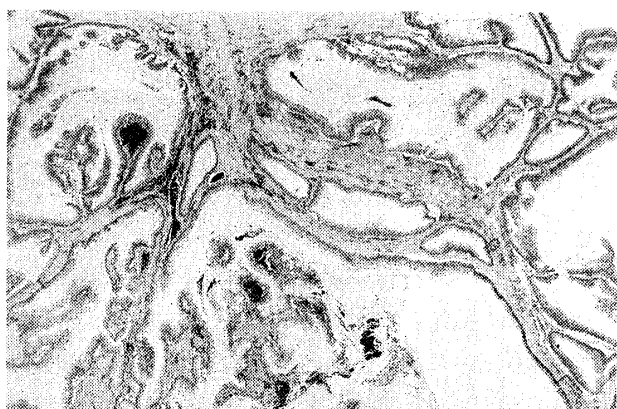


写真 4a 著明な増殖傾向を示す goblet cell がみられる。N/C 比の増量と重積性を示す核を有し、mucinous adenoma, borderline malignancy と診断される（症例12, HE, $\times 50$ ）。

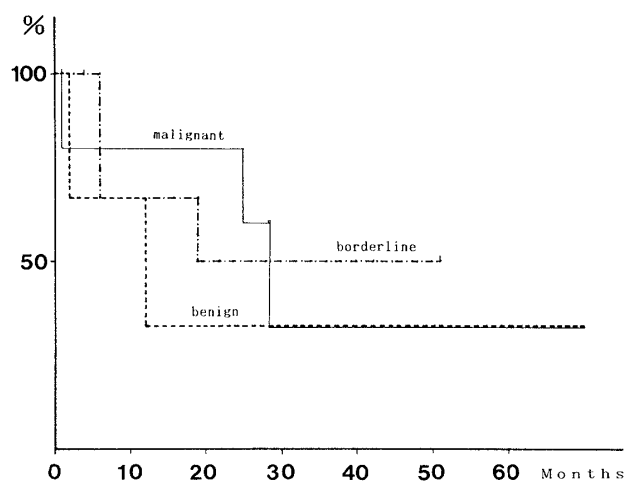


図1 組織型別生存率曲線

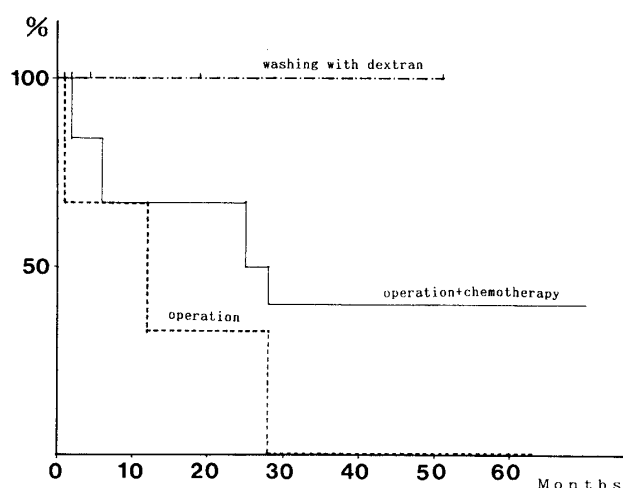


図2 治療別生存曲線

生存率でみると、手術群では5年生存例は認められず、3例中2例は1年以内の死亡となつている。化療群では、10年以上の生存例を2例に認めるものの、2例に1年以内の死亡例が認められ、経過観察中の1例を除く5例中2例(40.0%)の5年生存であつた。一方、dextran使用群では、まだ5年以上の観察例は認められないものの、最長4年3カ月を含む3例の生存に加えて、腫瘍の再発徴候を認めていない(図2)。一方、手術の内容には、試験開腹のみにとどまつたものから、second look laparotomy にいたるまで多彩であつた。とりわけ、second look laparotomy をふくむ複数回の手術を受けたものが治療経過中に7例に認められた。一方、化学療法についても、OK432などの免疫賦活剤から、cisplatinなどの白金製剤まで認められ、その投与方法も単剤から多剤併用と多岐にわたつていた。多剤併用療法のなかでもとくに cisplatin と adriamycin との組合せが最近の症例に多く認められた。粘液の除去のために使用された dextran は、蒸留水に5%の割合で dextrose を含み、その使用法については、粘液を持続吸引する際の洗浄液としたものと、腹腔内に投与後24時間から48時間後にドレーンを開放し吸引除去したものがあつたが、後者において、3,000ml をこえる多量の粘液除去吸引効果がみられ、同症例については、ドレーン抜去時に同部より cisplatin 100mg を腹腔内に投与した。

これらの症例において経過中に異常が認められ

た腫瘍マーカーとしては計測された10例中9例に CEA が、4.2ng/ml から116ng/ml と上昇が認められ、CA19-9は、3例中3例に30iu から199iu の上昇が認められた。また、mucoprotein は4例中4例に、400ng/dl から500ng/dl の上昇を認めた。しかしながら、卵巢癌の代表的マーカーである CA125については、35iu を正常値とすると5例中2例に44iu から66iu のわずかな上昇を認めたが、いずれも術後より正常値となり経過との関連性に乏しかつた。

考 案

Pseudomyxoma peritonei は、Willis et al.によつて1955年にゼリー状の粘液が、腹腔内に充満した状態として定義された¹⁷⁾。一方、Werth et al.が、Pseudomyxoma peritonei とする以前の報告から類似した病態について記したものでは、1865年に Wells et al.が、1880年に Pean が報告している¹⁷⁾。しかしながら、その発生、病態については未知の部分が多く、卵巢の mucinous cyst や虫垂の mucocoele の rupture によるものと考えられてきたが、Grogan⁸⁾は、mucinous adenocarcinoma の術中 rupture 例の検討において術後に Pseudomyxoma peritonei の発生を認めなかつたことよりこの考えを否定した。しかし、腹膜組織における急性または、慢性の炎症細胞の浸潤を認めた報告も多数認めている^{12)14)~16)}。一方、著者らの症例においても組織において炎症像を認めるのみならず、1例の虫垂の adenocarcinoma の症例と3例に卵巢の mucinous adenoma の手術歴を認め、2例に腹膜炎、胸膜炎の既往を有することより、mucinous tumor に何らかの腹膜刺激がその発生に関与しているのではないかと考えられた。

Pseudomyxoma peritonei の診断に際して、以前は試験開腹を含む手術時の診断によりなされてきたが、CT や超音波断層法の画像診断の普及によりある程度まで可能となつたが⁴⁾⁹⁾¹¹⁾、多彩な CT 像を呈することがこの疾患の特徴ともされ、単独での確定診断は困難であり、従来報告されているように腹腔鏡などの検査も必要と考えられた。しかし、著者らは、これら画像診断に加えて、

ダグラス窩よりの粘液の採取や術中細胞診を施行することにて6例に腫瘍細胞を得ることが可能であったが、その質的診断をするのは困難な症例も認められ、術前診断の難しさを再認識させられた。

治療法に関して、古くは手術療法と放射線照射が行われ、その予後は、多くは1年以内というものであった¹⁷⁾。これに対して、Long et al.¹³⁾、早くから放射線療法の無効性を指摘し、alkylating agentによる化学療法を行い良好な成績を得た。以後、化学療法の進歩に伴い予後の改善は著しく、5年生存率で45%、10年生存率で40%までになった^{12)~14)18)}。しかし、長期生存において、その予後は良好とは言えず、とりわけ、粘液の腹部充満によるイレウスが重要な予後因子となつてゐる。Green et al.⁷⁾、手術以外の治療法として、5% dextroseを腹腔内投与により粘液の除去を試みた。また、Beller et al.⁵⁾、2例について粘液の組成を分析し dextran による粘液の除去を行つた。著者らも、手術と化学療法に加え、3例に dextran による腹腔洗浄後に cisplatin 100mgの腹腔内投与を行い良好な成績を得た。すなわち、Pseudomyxoma peritonei の治療としての粘液の除去法として、従来の手術療法に加えて dextran による粘液溶解除去を行うことは、有効な治療手段と考えられるが、粘液の除去のみでは、完全な寛解が得られるとは言い難く⁵⁾、化学療法との併用が良好な予後を得るのには必要であり、最近の報告においても Pseudomyxoma peritonei に対して、cisplatin を中心とした化学療法の報告も認めるものの、その使用薬剤および投与法、投与量については検討の余地のあるものと考えられた。

一方、Pseudomyxoma peritonei の組織像と予後の関連を指摘した報告もみられるが¹⁰⁾¹²⁾¹⁶⁾、著者らも良性群と悪性群において、組織像の悪性度と反比例して予後が不良となる傾向がうかがわれるものの、症例数がまだ十分とは言えず明らかではなかつた。また、Pseudomyxoma peritonei と診断される症例では、腫瘍組織が乏しく腫瘍細胞を認めない症例もしばしば存在する。このため、このような良悪性の診断に苦慮する症例に対する

化学療法の是非は、今後症例の集積による検討の必要性が認められた。

文 献

1. 深澤洋幸, 岡本美枝, 成島正昭, 中村潔史: 腹膜偽粘液腫の4例. 産と婦, 53: 1027, 1986.
2. 古谷正晴, 原田武尚, 田中猛夫: 腹膜偽粘液腫に対する CDDP 腹腔内投与. 日本外科宝函, 56: 332, 1987.
3. 宮原研一, 三好 端, 小林 洋, 浜井潤二, 友尾靖, 山田知之, 西村治夫, 薬師寺道明, 加藤 俊: 卵巣腹膜偽粘液腫のヌードマウス腹腔内移植系を用いた Cisplatin とその拮抗剤, Sodiumthiosulfate 投与実験. 日産婦誌, 38: 1066, 1986.
4. 門前芳夫, 林 邦夫, 森 亘, 相川久幸, 尼崎泰子, 中西和枝, 神崎修一, 本保善一郎: 腹膜偽粘液腫の CT. 長崎医学会誌, 61: 120, 1986.
5. Beller, F.K., Zimmermann, R.E. and Nienhaus, H.: Biochemical identification of the mucinous of pseudomyxoma peritonei as the basis for mucolytic treatment. Am. J. Obstet. Gynecol., 155: 970, 1986.
6. Fukuma, K., Matsuura, K., Shibuta, S., Nakahara, K., Fujisaki, S. and Maeyama, M.: Pseudomyxoma peritonei: Effect of chronic continuous immunotherapy with a streptococcal preparation, OK-432 after surgery. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 65: 133, 1986.
7. Green, N., Gancedo, H., Smith, R. and Bennett, G.: Pseudomyxoma peritonei-non-operative management and biochemical findings. A case report. Cancer, 36: 1834, 1975.
8. Grogan, R.H.: Accidental rupture of malignant ovarian cysts during surgical removal. Obstet. Gynecol., 30: 716, 1967.
9. Hayashi, N., Tamaki, N., Yamamoto, K., Senda, M., Yonekura, Y., Torizuka, K., Ozasa, H., Noda, Y. and Mori, T.: Sonography of pseudomyxoma peritonei. J. Ultrasound Med., 5: 401, 1986.
10. Higa, E., Rosai, J., Pizzimbono, C.A. and Wise, L.: Mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma, and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. Cancer, 32: 1525, 1973.
11. Lee, H.H., Agha, F.P., Weatherbee, L. and Boland, C.R.: Pseudomyxoma peritonei: Radiologic features. J. Clin. Gastroenterol., 8: 312, 1983.
12. Limber, G.K., King, R.E. and Silverberg, S.G.: Pseudomyxoma peritonei; A report of ten cases. Ann. Surg., 178: 587, 1973.

13. Long, R.T., Spratt, J.S. and Dowling, E. : Pseudomyxoma peritonei: New concepts in management with a report of seventeen patients. *Am. J. Surg.*, 117 : 162, 1968.
14. Michael, H., Sutton, G. and Roth, L.M. : Ovarian carcinoma with extracellular mucin production: Reassessment of "pseudomyxoma ovarii et peritonei". *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 6 : 298, 1987.
15. Osborn, C.L. : Pseudomyxoma peritonei: A report of seven cases. *Gynecol. Oncol.*, 1 : 195, 1973.
16. Sandenbergh, H.A. and Woodruff, J.D. : Histogenesis of pseudomyxoma peritonei: Review of 9 cases. *Obstet. Gynecol.*, 49 : 339, 1977.
17. Shanks, H.G.I. : Pseudomyxoma peritonei. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.*, 68 : 212, 1961.
18. Sugarbaker, P.H., Kern, K. and Lack, E. : Malignant pseudomyxoma peritonei of colonic origin: Natural history and presentation of a curative approach to treatment. *Dis. Col. Rect.*, 30 : 772, 1987.
19. Yakushiji, M., Miyahara, K., Nishimura, H., Iwanaga, S. and Kato, T. : Transplantation of human ovarian pseudomyxoma peritonei to nude mice and sensitivity to anticancer agents. *Asia Oceania J. Obstet. Gynecol.*, 13 : 113, 1987.

(No. 6632 平1・6・6 受付)