症例報告

膵管内乳頭粘液性腺癌の破裂による腹膜偽粘液腫の1例

小松原隆司¹⁾ 藤本 康二¹⁾ 桂 彦太郎¹⁾ 錦織 英知¹⁾
古角祐司郎¹⁾ 小泉 直樹¹⁾ 上原 徹也¹⁾ 石井 正之¹⁾
東山 洋¹⁾

¹⁾神鋼記念病院外科

症例は74歳の男性で、腹部膨満感を主訴に受診した。腹部CTにて腹腔内に多量の腹水の貯留を認め、膵尾部の3cmの嚢胞性病変との交通が疑われた。腹水穿刺を行ったところ、粘調度の高い腹水が吸引された。内視鏡下逆行性膵管造影検査では開大した乳頭から粘液の流出を認め、膵尾部に主膵管と交通する嚢胞性病変と膵尾部主膵管の拡張を認めた。膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous neoplasm；以下、IPMNと略記）の破裂による腹膜偽粘液腫と診断し、膵体尾部切除、脾臓摘出術、腹腔内粘液除去を行った。腹腔内には多量の黄色のゼラチン様物質が貯留し、膵嚢胞の破裂部から盲嚢内へと連続する瘻孔を認めた。病理組織学的検査所見では主膵管および分枝膵管にかけて粘液性高円柱状の異型細胞が増殖しており、膵管内乳頭粘液腺癌の破裂による腹膜偽粘液腫と診断した。IPMNは近接他臓器に穿破することがあるが、遊離腹腔へ穿破し腹膜偽粘液腫となることは非常にまれである。

キーワード：intraductal papillary mucinous neoplasm, 腹膜偽粘液腫

はじめに

腹膜偽粘液腫は、粘液瘤の破綻によって粘液産生腫瘍が腹膜へ播種を起し、ゼラチン様物質が腹腔内へ多量に貯留する病態である¹⁾。原因としては虫垂や卵巣原発の腫瘍が多くみられるが、今回、我々は膵管内乳頭粘液腺癌（intraductal papillary mucinous carcinoma；以下、IPMCと略記）を原発とした腹膜偽粘液腫を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：74歳、男性

主訴：腹部膨満感

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：20歳時 十二指腸潰瘍

現病歴：定期健診にて腹水貯留を指摘され精査目的に当院を紹介受診となる。

入院時現症：体温36.6℃、貧血、黄疸なし。腹部は全体に膨満あり、腫瘤は触知せず、圧痛なし。

入院時血液検査所見：血算では異常は見られなかったが、CRP：12.9 mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。また、腫瘍マーカーはCEA：5.8 mg/ml、CA19-9：94 U/ml、CA125：56.4 U/mlと上昇を認めた（Table 1）。

腹部超音波検査所見：やや高輝度の腹水が多量に貯留していた。

Table 1 Laboratory data on admission			
Laboratory data of blood examination			
WBC	7,600/ μ l	BUN	7.9 mg/dl
RBC	382 $\times 10^4$ / μ l	Cr	0.7 mg/dl
Hb	12.3 g/dl	Na	136 mEq/l
Plt	43 $\times 10^4$ / μ l	K	4.5 mEq/l
TP	7.4 g/dl	Cl	99 mEq/l
T-Bil	0.7 mg/dl	CRP	12.9 mg/dl
ALB	3.3 g/dl	PT	94%
AST	20 IU/l	APTT	29.6 sec
ALT	20 IU/l	CEA	5.8 mg/ml
γ -GTP	108 IU/l	CA19-9	94 U/ml
ALP	481 U/l	CA125	56.4 U/ml
LDH	165 IU/l	DUPAN-2	<25 U/ml
Laboratory data of ascites			
TP	5.0 g/dl	ALB	2.4 g/dl
CEA	6,278 ng/ml	CA125	23.9 U/ml
CA19-9	63,600 U/ml

Fig. 1 Abdominal enhanced CT shows massive ascites throughout the peritoneal space and a 3 cm-sized ruptured cystic tumor in the body of the pancreas (arrow). There was a communication between the cystic mass and ascites within the peritoneal space (arrowhead).

腹部造影 CT 所見：腹腔内に多量の液体貯留を認め、CT 値が高いことから粘液性と思われた。膵体尾部移行部に 3 cm 大の多房性嚢胞性病あり、内部に石灰化を認めた。嚢胞が腹水と一部で連続しており、嚢胞の破裂が疑われた (Fig. 1)。胸水なし。虫垂腫瘍は認めなかった。胆嚢底部に壁肥厚を認め、胆嚢線筋症が疑われた。

腹部 MRI 所見：膵体尾部に多房性の嚢胞性病変を認め、CT 所見と同様に腹水と連続していると考えられた。MRCP にて膵体尾部の膵管拡張を認めた (Fig. 2)。

入院後経過：腹水穿刺を行ったところ、粘調度の高い黄色の粘液であった。CEA：6,278 mg/ml, CA19-9：63,600 U/ml, CA125：23.9 U/ml と上昇を認めた。細胞診では上皮成分を認めず判定不能であった。内視鏡下逆行性膵管造影検査を行ったところ、内視鏡にて乳頭観察時に開大した乳頭から粘液の流出を認めた。造影所見では膵体尾部移行部に主膵管と交通する嚢胞性病変と膵尾部主膵管の軽度拡張を認めた。以上の所見より、膵体尾部の膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm；以下、IPMN と略記) の破裂による腹膜偽粘液腫を疑い手術を行った。

手術所見：開腹すると薄い被膜に包まれたゼラチン様物質が盲嚢内、ダグラス窩を中心に多量に認められ、壁側腹膜や腸間膜などに癒着していた。粘液を付着していた腹膜や大網ごと可及的に除去し、膵体尾部切除・脾臓摘出を行った (Fig. 3)。また、虫垂・胆嚢原発の腹膜偽粘液腫の除外のために虫垂切除・胆嚢摘出も行った。

Fig. 2 Abdominal MRI shows a cystic lesion with a communication with ascites in the T2 weighted image (arrow). MR cholangiography reveals a cystic lesion at the body of the pancreas, and dilation of the main pancreatic duct in the tail of the pancreas (arrowhead).

Fig. 3 Operative findings. Abundant yellowish ascetic fluid and multiple gelatinous nodules of various sizes were identified within the peritoneal cavity.

Fig. 4 Macroscopic findings of the resected specimen. A ruptured cystic mass at the body of the pancreas (arrowheads) is observed. Fistula formation is identified between the mucinous tumor covered with omentum and the cystic mass (arrows).

摘出標本所見：膵体部に3 cm大の嚢胞病変を認め、膵前面に向かって瘻孔を形成し盲嚢内へのゼラチン様物質の貯留部へと連続していた (Fig. 4)。虫垂にはゼラチン様物質が癒着していたが虫垂そのものには腫瘍性病変は認めなかった。胆嚢には胆嚢線筋症を認めた。

病理組織学的検査所見：主膵管から分枝膵管にまたがって粘液性高円柱上皮が乳頭状に増殖し、構造異型・細胞異型の程度は adenoma に相当するものから明らかに carcinoma に相当するものまで認められた。異型の目立つ部分では間質への浸潤が見られ、膵管内乳頭粘液癌と診断した (Fig. 5)。Mucin pool 内には epithelial component が浮遊する像が認められ、IPMN の穿破による腹膜偽粘液腫と診断した。

Fig. 5 Microscopic findings. a: A papillary tumor consisting of various grades of adenoma and adenocarcinoma in the pancreatic ducts is found. b: Infiltration of malignant cells into the pancreatic parenchyma is observed (arrows).

術後経過：手術後 12 日目にシスプラチン 30 mg の腹腔内投与を行った。術後経過は良好で、合併症なく退院した。その後外来にて塩酸ゲムシタビンと S-1 による補助化学療法を行い、以降経過観察中であるが、術後 5 年経過し明らかな再発は認めていない。

考 察

IPMN は粘液を産生する腫瘍細胞が膵管内に乳頭状に増殖する比較的予後のよい膵腫瘍である²⁾。IPMN はまれに他臓器に穿破することがあり、その頻度は IPMN 全体で 6.6%、主膵管型では 21%、分枝型で 3.5% とされ、穿破する臓器は総胆管 (63.5%)、十二指腸 (54.0%)、胃 (19.0%) などが見られるが³⁾、本症例のように腹腔へ穿破し腹膜偽粘液腫となることは非常にまれである。

腹膜偽粘液腫は粘液癌などが腹腔内に播種し多量の粘液が腹腔内に貯留した病態である。虫垂粘液性腫瘍の破裂によるものが最も多く、その他に卵巣、結腸直腸、胃、胆嚢、尿管管などが原発となることがある⁴⁾。症状は本例のように腹部膨満、胴囲の増加、腹部腫瘤を呈することが多く、画像所見にて多量の腹水や omental cake が認められる¹⁾。診断は腹水穿刺や腹腔鏡による腹水の性状により診断できるが、粘調度が高いと吸引できないこともある。吸引腹水細胞診では上皮成分が少ないまたは認めないことが多く、本例でも腹水細胞診は上皮成分を採取できず診断はできなかった。

医学中央雑誌 (1977~2014 年) および PubMed (1950~2014 年) で「IPMN」、「腹膜偽粘液腫」または「pseudomyxoma peritonei」をキーワードとして検索したところ、会議録を除くと現在までに 15 例が報告されており本例が 16 例目であった (Table 2)^{5)~17)}。中高齢の男性が多く、検査所見などから検討可能な範囲では主膵管型が 6 例、分枝型が 2 例、混合型が 6 例であった。また、初診時に同時に腹膜偽粘液腫を認めたものは 10 例、膵切除術後に異時性に腹膜偽粘液腫を認めたものは 6 例であった。治療を行った 12 例のうち 10 例で膵切除が行われ、1 例では完全減量切除 cytoreductive surgery (以下、CRS と略記) + 腹腔内温熱化学療法 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; 以下、HIPEC と略記)、1 例では HIPEC のみが行われていた。

IPMN が腹膜偽粘液腫を来すメカニズムとしては、①手術操作による腫瘍細胞の散布、②自然穿破にともなうものに分けられる。異時性に腹膜偽粘液腫を来した 6 例はいずれも主膵管型/混合型で、3 例は膵頭十二指腸切除術を、1 例は膵全摘を、残り 2 例は膵頭十二指腸切除後の断端陽性/断端再発に対し膵全摘を行っており、術中に粘液が散布され術後に腹膜偽粘液腫を来したと考えられる。このような医原性の腹膜偽粘液腫を来さないためには膵切除や術中膵管鏡を行う際に粘液の散布に注意し、十分に洗浄を行う必要がある。また、術後腹膜偽粘液腫として再発するまでの平均期間は 3.5 年と長期経過してからであり、もともと IPMN 自体の悪性度が低いこともあり、再手術を行うことができた例では比較的予後は良好である。

同時に腹膜偽粘液腫を来した 10 例は自然経過に伴う穿破が原因と考えられ、本例もその中に含まれ

Table 2 Reported cases of pseudomyxoma peritonei with IPMN

No.	Author/Year	Age	Sex	Type (location)	Tumor size (cm)	Synchronous/ Metachronous	Operation	Histology	Treatment	Prognosis after PMP
1	Gustafson ⁵⁾ /1984	89	M	BD (body)	2	synchronous	not resected	muc.	BSC	dead (5 months)
2	Chejfec ⁶⁾ /1986	57	M	unknown (body-tail)	10	synchronous	not resected	colloid carcinoma	BSC	dead (2 weeks)
3	Zenelli ⁷⁾ /1998	49	M	unknown (—)	—	metachronous	PD→TP	IPMN	2nd surgery, chemotherapy (5-FU+CDDP)	alive (>19 months)
4	Kurihara ⁸⁾ /2000	74	M	mixed type (head)	—	metachronous	PD	IPMC	BSC	dead (2 months)
5	Mizuta ⁹⁾ /2005	53	M	mixed type (tail)	2	synchronous	omentum resection + HIPEC	muc.	chemotherapy (GEM)	alive (24 months)
6	Imaoka ¹⁰⁾ /2006	70	M	MD (—)	—	synchronous	not resected	por.	BSC	—
7	Imaoka ¹¹⁾ /2006	64	M	mixed type (tail)	—	synchronous	DP	IPMC	none	alive (6 months)
8	Kato ¹²⁾ /2007	66	M	mixed type (head)	2	metachronous	PD	non invasive IPMC	chemotherapy (GEM)	dead (1 month)
9	Lee ¹³⁾ /2007	55	M	BD (body-tail)	5	synchronous	DP	invasive IPMC	chemotherapy (GEM+CDDP)	alive (3 months)
10	Nepka ¹⁴⁾ /2009	82	M	MD (head)	—	synchronous	not resected	muc.	BSC	alive (12 months)
11	Imaoka ¹⁵⁾ /2012	74	F	mixed type (tail)	4	metachronous	PD→TP	invasive IPMC	chemotherapy (5-FU+CDDP)	dead (36 months)
12	Imaoka ¹⁵⁾ /2012	56	M	MD (head)	—	metachronous	PD	IPMN (high-grade dysplasia)	2nd surgery	alive (48 months)
13	Rosenberger ¹⁶⁾ /2012	75	M	MD (tail)	—	synchronous	DP	IPMN (intermediate-grade dysplasia)	none	alive (48 months)
14	Rosenberger ¹⁶⁾ /2012	75	M	MD (body)	3	synchronous	PD	non invasive IPMC	2nd surgery, chemotherapy	dead (43 months)
15	Arjona-Sanchez ¹⁷⁾ /2014	63	F	MD (—)	—	metachronous	TP	invasive IPMC	CRS+HIPEC	Alive (70 months)
16	Our case	74	M	mixed type (body-tail)	3	synchronous	DP	invasive IPMC	intraperitoneal chemotherapy (CDDP)	Alive (60 months)

BD: branch duct IPMN, MD: main duct IPMN, BSC: best supportive care, PD: pancreatoduodenectomy, TP: total pancreatectomy, DP: distal pancreatectomy, muc.: mucinous adenocarcinoma, por.: poorly differentiated adenocarcinoma, HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, CRS: complete cytoreduction surgery

る。その機序は生産される粘液の貯留による膵管内圧上昇によるものと、腫瘍そのものによる浸潤によるものとされており³⁾、本症例は瘻孔部に間質への腫瘍細胞の浸潤が認められることから IPMC の浸潤による穿破と考えられた。また、急性膵炎を反復した後に腹膜偽粘液腫を来した例も報告されており¹²⁾、炎症による刺激が自然破裂のリスクとなる可能性が指摘されている¹³⁾。

他臓器穿破例全体では 5 年生存率は 28% で通常の IPMN と比較して予後不良ではあるが、そのうちで切除を行った例では 5 年生存率は 46.5% と報告されており、全身状態を考慮して切除可能な状態であれば積極的に手術を試みるべきと考えられている¹⁸⁾。同様に、腹膜偽粘液腫を併発した場合でも初診時または再発時に手術を行った例では無再発で長期生存が得られている症例が報告されており¹⁵⁾¹⁶⁾、積極的に切除を目指すことが予後改善につながると考えられる。

腹膜偽粘液腫に対する治療は、欧米では CRS と HIPEC が標準治療とされている¹⁹⁾。CRS は腫瘍組織を左右腹膜溝、骨盤腔、右肝下面、左右横隔膜下面から大網・小網切除・脾摘・腹膜切除を行うことで、肉眼的に完全に腫瘍を切除する手技で、HIPEC は抗癌剤を含んだ生理食塩水を 42℃ に加温し一定時間腹腔内を灌流する方法である¹⁾。IPMN による腹膜偽粘液腫に対しては 1 例のみ報告があり、術後 7 年無再発で経過している¹⁷⁾。しかし、これらの手術手技の複雑さや侵襲の大きさから、本邦では一般的な施設ではあ

まに行われておらず、現在施行されているのはごく一部の専門施設に限られている²⁰⁾。現在は原発巣の切除、粘液の可及的な除去に加え、原発巣に準じた全身化学療法または腹腔内投与が行われていることが多く、本例でも原発巣切除と可及的な粘液腫瘍の除去を行った後、抗がん剤の腹腔内投与・全身化学療法を行い長期再発なく経過している。

今回、非常にまれな IPMN による腹膜偽粘液腫を経験した。IPMN も他臓器原発の粘液性腫瘍と同様に粘液の散布により腹膜偽粘液腫を来す可能性があり、手術操作に伴う粘液の散布には十分注意が必要である。また、IPMN による腹膜偽粘液腫に対しても積極的な切除・集学的治療を行うことで予後を改善できると考えられた。

利益相反：なし

文献

- 1) 清崎 浩一, 斉藤 正昭, 力山 敏樹. 腹膜偽粘液腫の診断と治療. 外科. 2014;76(10):1137-9.
- 2) 山口 幸二, 家永 淳, 堤 宏介, 大内田 研宇, 外園 幸司, 田邊 麗子, ほか. IPMN の手術適応と治療成績. 臨床外科. 2007;62(13):1661-4.
- 3) 山口 哲司, 齋藤 文良, 堀 亮太, 山下 巖, 桐山 誠一, 澤田 成朗, ほか. 総胆管穿破により閉塞性黄疸, 胆管炎を呈した膵管内乳頭粘液性腫瘍の 1 切除例. 胆道. 2011;25(4):651-7.
- 4) Lee NK, Kim S, Kim HS, Jeon TY, Kim GH, Kim DU, et al. Spectrum of mucin-producing neoplastic conditions of the abdomen and pelvis: cross-sectional imaging evaluation. World J Gastroenterol. 2011;17(43):4757-71.
- 5) Gustafson KD, Karnaze GC, Hattery RR, Scheithauer BW. Pseudomyxoma peritonei associated with mucinous adenocarcinoma of the pancreas: CT findings and CT-guided biopsy. J Comput Assist Tomogr. 1984;8(2):335-8.
- 6) Chejfec G, Rieker WJ, Jablowski VR, Gould VE. Pseudomyxoma peritonei associated with colloid carcinoma of the pancreas. Gastroenterology. 1986;90(1):202-5.
- 7) Zenilli M, Casadei R, Santini D, Gallo C, Verdirame F, Donna M, et al. Pseudomyxoma peritonei associated with intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. Pancreas. 1998;17(1):100-2.
- 8) Kurihara K, Nagai H, Kasahara K, Kanazawa K, Kanai N. Biliopancreatic fistula associated with intraductal papillary-mucinous pancreatic cancer: institutional experience and review of the literature. Hepatogastroenterology. 2000;47(34):1164-7.
- 9) Mizuta Y, Akazawa Y, Shiozawa K, Ohara H, Ohba K, Ohnita K, et al. Pseudomyxoma peritonei accompanied by intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Pancreatol. 2005;5(4-5):470-4.
- 10) 今岡 大也, 宮池 次郎, 徳山 俊一郎, 山本 晋, 村上 貴俊, 湯山 晋, ほか. ダブルバルーン内視鏡が診断に有用だった空腸病変の 2 例. 臨床今治. 2006;18(2):29-32.
- 11) Imaoka H, Yamao K, Salem AA, Mizuno N, Takahashi K, Sawaki A, et al. Pseudomyxoma peritonei caused by acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous carcinoma of the pancreas. Pancreas. 2006;32(2):223-4.
- 12) 加藤 公一, 井上 総一郎, 杉本 博行, 金住 直人, 野本 周嗣, 竹田 伸, ほか. 膵管内乳頭粘液性腫瘍に由来した腹膜偽粘液腫の一例. 日本消化器外科学会雑誌. 2007;40(11):1822-7.
- 13) Lee SE, Jang JY, Yang SH, Kim SW. Intraductal papillary mucinous carcinoma with atypical manifestations: report of two cases. World J Gastroenterol. 2007;13(10):1622-5.
- 14) Nepka Ch, Potamianos S, Karadana M, Barbanis S, Kapsoritakis A, Koukoulis G. Ascitic fluid cytology in a rare case of pseudomyxoma peritonei originating from intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Cytopathology. 2009;20(4):271-3.
- 15) Imaoka H, Yamao K, Hijioka S, Hara K, Mizuno N, Tanaka T, et al. Pseudomyxoma peritonei arising from intraductal papillary neoplasm after surgical pancreatectomy: report of 2 cases and review of the literature. Clin J Gastroenterol. 2012;5(1):15-9.
- 16) Rosenberger LH, Stein LH, Witkiewicz AK, Kennedy EP, Yeo CJ. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with extra-pancreatic mucin: a case series and review of the literature. J Gastrointest Surg. 2012;16(4):762-70.
- 17) Arjona-Sanchez A, Munoz-Casares C, Ortega-Salas R, Casado-Adam A, Sanchez-Hidalgo JM, Rufian-Pena S. Long-term survival with peritoneal mucinous carcinomatosis from intraductal mucinous papillary pancreatic carcinoma treated with complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Int J Hyperthermia. 2014;30(6):408-11.
- 18) 川原田 嘉文, 岩田 真, 横井 一. 浸潤性膵管内乳頭腺癌の予後—多臓器穿破例—. 胆と膵. 1999;20(1):51-6.
- 19) 矢野 秀朗, 合田 良政, 須田 竜一郎, 猪狩 亨. 虫垂病変の臨床—腹膜偽粘液腫の診断および治療方針. 胃と腸. 2014;49(5):520-6.
- 20) Kitai T, Hirai T, Fujita T, Yonemura Y, Canbay E. Survey on the incidence and management of pseudomyxoma peritonei in Japan. Gan To Kagaku Ryoho. 2013;40(8):1043-8.

CASE REPORT

Pseudomyxoma Peritonei Caused by a Ruptured Intraductal Papillary Mucinous Carcinoma of the Pancreas

Takashi Komatsubara¹⁾, Koji Fujimoto¹⁾, Hikotaro Katsura¹⁾, Hideaki Nishigori¹⁾,
Yujiro Kokado¹⁾, Naoki Koizumi¹⁾, Tetsuya Uehara¹⁾, Masayuki Ishii¹⁾ and
Hiroshi Higashiyama¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Shinko Hospital

A 74-year-old man with abdominal distension visited our hospital. CT showed massive ascites throughout the peritoneal space and a 3 cm-sized ruptured cystic tumor in the body of the pancreas. The ascites collected by echo-guided puncture was gelatinous. Endoscopic retrograde pancreatography revealed mucin secretion through an enlarged papilla of Vater and a saclike outpouching that was suggestive of a rupture of the tumor. We diagnosed this case as pseudomyxoma peritonei caused by a rupture of intraductal papillary mucinous neoplasm. Distal pancreatectomy and cytoreductive surgery of mucinous material were performed. Abundant yellowish gelatinous material was seen in the peritoneal cavity, and fistula formation was identified between the mucinous pooling of bursa omentalis and the cystic tumor of the body of the pancreas. Histopathological analysis of the resected tumor revealed pseudomyxoma peritonei associated with intraductal papillary mucinous carcinoma. Intraductal papillary mucinous neoplasm has been documented to infrequently result in fistula formation to nearby organs, but it is rare that a rupture of intraductal papillary mucinous neoplasm caused pseudomyxoma peritonei.

Key Words: intraductal papillary mucinous neoplasm, pseudomyxoma peritonei

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2016;49(10):1016-1022]

Reprint requests: Takashi Komatsubara Department of Surgery, Shinko Hospital
1-4-47 Wakihamacho, Chuo-ku, Kobe, 651-0072 JAPAN

Accepted: April 27, 2016