症 例

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

東京慈恵会医科大学外科, 神奈川県立厚木病院外科*

畝 村 泰 樹 山 崎 洋 次 竹 村 隆 夫*

粘液溶解療法は根治不能の腹膜偽粘液腫の Quality of life を向上させるといわれている。われわれは腹腔内投与の安全性が確認され、容易に入手できる dextran 製剤を用い同療法を施行し効果を得た。症例は62歳男性、腹部膨満による症状が著明なため、低分子デキストラン®および MDS®による粘液溶解を試みた。前者を腹腔内に500ml 投与後4日目に1,740ml、後者を200ml 投与後3, 5, 6日目に5,615mlの粘液の排出を認め、症状の軽減を認めた。患者は初診から16ヵ月後に腹腔内感染を併発し死亡したが、この間食事摂取は良好で、腹満や腸閉塞による症状はみられなかった。デキストラン製剤を使用した粘液溶解療法は患者の Quality of life を向上させ、試みるべき治療と考える。またその作用機序についても言及した。

索引用語：腹膜偽粘液腫，デキストラン，腹腔内洗浄療法

はじめに

腹膜偽粘液腫は“臨床的悪性”疾患として良く知られており、現在では粘液産生能をもつ low grade malignancy の腫瘍細胞による癌性腹膜炎の状態という疾患概念が定着している。

本疾患患者は非常に粘稠なゼリー状の腹水（粘液）を有し高度の腹部膨満を呈するが、粘液はその性状のため通常の腹腔穿刺などでの排泄が困難である。一方腫瘍細胞の悪性度が低いいためその発育速度は一般的に遅く、臨床経過が長期に及ぶものも多い。したがって腹部膨満感や食事摂取量の減少などの諸症状が遷延し、その経過は悲劇的ではある。

患者の quality of life は粘液を腹腔外へ排除することだけでも改善される。粘液の溶解に効果を示すといわれているものに5% dextrose 水溶液¹⁾²⁾、炭酸水素ナトリウム液³⁾や硫酸デキストラン液⁴⁾がある。われわれは調剤の必要がなく、容易に入手できるデキストラン製剤を用い粘液の溶解を試み、効果を得たので報告する。また、その作用機序について考察を加えた。

症 例

患者：62歳、男性。

主訴：腹部膨満感、食思不振。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：52歳時の検診で肝機能障害を指摘されてい

た。

現病歴：1993年9月より腹満感が出現し、徐々に食事摂取量が減少した。体重は2ヵ月間に2kg 減少した。11月26日当院を初診し、精査のため11月30日入院した。

入院時現症：身長156cm、体重46kg。栄養状態不良。脈拍70/分、整、血圧152/92。腹部膨満著明で腹囲は88cmであった。四肢、顔面のるいそうに比し、腹部が異様に膨隆した状態であった。腹部膨満のため肝下縁を触知せず、腫瘤も触知しなかった。両下腿に軽度の浮腫を認めた。結膜に貧血、黄疸を認めなかった。また消化管の通過障害を示唆する所見も認められなかった。

入院時検査成績：WBC 3,500/mm³、RBC 372×10⁴、Hb 11.0g/dl、Hct 29.6%、Plt 31.5×10⁴、ESR 91/125mm、AFP 34.3ng/ml、CEA 35.1ng/ml、CA19-9 2,300U/ml、PIVKA-II 0.06以下であり、HCV 抗体陽性であった。強度の貧血、低アルブミン血症はみられなかったが、これは軽度脱水状態にある影響と思われた。

腹部超音波検査所見：点状の内部エコーをもつ腹水を大量に認めた。また肝 S5に直径2.8cmの低輝度腫瘤像を認めた。

腹部 CT 所見：著明な腹水により、腸管が背側へ固定された像を認めた。胃周囲には高低の濃度の混在した軟部組織像が認められた。肝 S5に低濃度腫瘤影が存在し肝悪性腫瘍が疑われたが、肝細胞癌と転移性肝癌

の鑑別は不能であった (図 1)。

腹水所見：腹腔穿刺を施行したところ細径針では吸引が不可能であり、16G 血管留置針でようやく可能であった。吸引した腹水は黄褐色調の粘稠なゼリー状を呈していた。細胞診では粘液物質の中に円柱上皮が浮かんでいるように出現し、class III と判定されたが、腹膜偽粘液腫を疑う所見であった。

消化管の精査では原発巣となる病巣は確認されなかった。以上より原発巣不明の腹膜偽粘液腫および肝悪性腫瘍と診断した。

入院後経過：入院当初腹水の軽減を目的として利尿薬を投与したが効果は得られなかった。食事摂取が比較的改善したため一時外泊したが、徐々に腹部膨満が高度となり腹囲は92cmに達した。再入院後内径10mmのドレーンを右下腹部に挿入し closed drainage とした。ドレーンからの自然排液はほぼ認められず、長時間の吸引で50～100mlの粘液が吸引されるのみであった。粘液溶解に効果を示すとされる薬剤 (5%糖液、炭酸水素ナトリウム液) などと吸引した粘液とを体外で混和し溶解作用を検討したが、著効を示すものはなかった。1月29日、低分子デキストラン®の毒性のないことを確認した上、これを500ml 腹腔内に投与した。投与後4日目に突然1,740mlの粘液の排泄を認めた。次いで2月3日、これもデキストラン製剤であるMDS® 200mlを腹腔内投与した。投与後3, 5, 6日目に460ml, 3,350ml, 1,805mlという多量の排液を認め、腹囲は76cmまで減少した。

切除不能ではあったが、原発巣の確認および除去、粘液の可及的除去を目的として2月10日に開腹術を施行した。

図1 腹部 CT 検査：著名な腹水による腸管の背側への固定と、肝 S5 の低濃度腫瘤影を認める。

手術所見：腹部全正中中切開で開腹した。腹腔内には粘液が多量に存在し、またゼリー状粘液を含む固形の病巣が全腹腔内に認められた。大小網をはじめ上腹部は一塊となり、網嚢腔は粘液で満たされていた。脾は詳細を確認することが不能であった。虫垂根部は確認できたが先端にかけては一塊の腫瘤の中に埋没していた。腹腔内は粘液を混じた腫瘍に一樣に覆われて剥離操作もできない状態であり、開腹所見からも原発巣の同定は不能であった。腫瘤となった大網が大きく上腹部前方に突出するため、この部の切除を施行した (図 2)。肝腫瘤の確認はできなかった。病巣の進展が著しく術後に腸閉塞が危惧されたため、胃体部よりイレウス管を可及的に肛側まで挿入した。また空腸瘻を造設した。

病理所見：粘液産生性の異型性の弱い上皮細胞が粘液中に認められ、高分化型腺癌と考えられた (図 3)。

図2 切除標本：いわゆる omental cake を呈する大網。

図3 病理所見 (HE, ×200)：粘液産生性の異型性の弱い上皮細胞が粘液中に認められる。

術後経過：術後経過は良好で、術後第12病日に Mitomycin-C 12mg を腹腔内に投与した後、第30病日に退院した。

退院後経過：術後徐々に腹水の貯留が進行したが、その経過は術前と比べ非常に緩徐であった。食事摂取も良好で、腸閉塞はみられなかった。術後10カ月を経過したところで急激な腹囲の増加と発熱を来し再入院した。腹腔穿刺所見より腹腔内感染の併発と診断した。下腹部にドレーナージュチューブを挿入し保存的治療を施行したが、徐々に全身状態は悪化し、初診より16カ月後に死亡した。

考 案

現在、腹膜偽粘液腫は粘液産生能をもつ腫瘍細胞による悪性度の低い癌性腹膜炎であるとする概念が一般化しており、その原発巣は虫垂や卵巣の mucin 産生性の cystadenoma または cystadenocarcinoma であることが多い。男女比は1:3で女性に多く、この原因は卵巣腫瘍の有無に由来する⁵⁾。

一方腫瘍細胞は low grade malignancy で発育速度が遅く、その臨床経過は長期に及ぶものも多い。本邦の報告では本症と診断後13年間生存した症例⁶⁾や、49年の長期に渡り経過を観察した例⁷⁾もみられる。治療は原発巣の外科的切除と化学療法が基本とされているが⁸⁾病勢の進行した症例が多く、最終的には患者を死に至らしめる。

長い臨床経過のなかで患者の quality of life を向上させるためには、粘液を腹腔外へ排出し腹部膨満症状を軽減することが必要である。1955年 Carleton⁹⁾は5%糖液による腹腔内洗浄の報告を行っており、これが洗浄療法の初報告例と思われる。1975年 Green ら¹⁾も腹膜偽粘液腫に対する腹腔内洗浄療法を報告した。Green らの用いた溶液は5% dextrose であったが、Beller ら⁴⁾は5%または10%硫酸 dextran 溶液を用いて粘液の溶解を行い、有効例を報告している。これらの報告は姑息的治療を余儀なくされる本疾患において試みる価値のある方法として認知され、本邦でも有効例が報告されている。

本邦における腹腔内洗浄療法は、1984年に岡本ら¹⁰⁾が生食での灌流を施行した症例を報告したのをはじめ、池内ら¹¹⁾が5%糖液を用いた粘液溶解を行っている。以後片岡ら¹²⁾が dextran 洗浄療法とシスプラチンの腹腔内投与の併用が予後を改善すると報告したが、実際に用いたものはデキストランではなくデキストロスであると記載されている。

dextran は dextrose の高分子ポリマーであるが、一口に dextran といってもその分子量は数千から数千万に及び、至適なものは不明である。Beller ら⁴⁾の用いた dextran は分子量数百万と非常に大きいものであったが、実際に使用したデキストランの分子量を記載している本邦の論文は皆無であり、また海外の論文でも極めて少ない。従ってどのような dextran 溶液を使用すべきか不明である。また独自に dextran 溶液を作成し腹腔内投与することは、安全性の面からも実際的には困難である。

われわれは低分子デキストラン®と MDS®という現在製剤として使用されている dextran 溶液を投与した。前者は平均分子量約4,000の dextran の10%溶液であり、急性出血時の血漿増量などの目的に用いられている。ラット、マウスへの腹腔内投与による急性毒性試験、亜急性毒性試験では重篤な合併症や特異的な中毒症状は観察されておらず、ほぼ無害と考えられる。MDS®は高トリグリセリド血症治療剤であり、分子量約3,400~4,000のデキストラン硫酸ナトリウムの6%溶液である。急性毒性試験による LD₅₀は15g/kg 以上であり、同様にほぼ無害と考えられる。

腹腔内投与に先立ち、体外での溶解試験が行われることがある。渡辺ら³⁾は耳鼻科領域でムチンの溶解に利用される炭酸水素ナトリウムが本症のムチンに最も良く反応し溶解したと報告したが、体外での溶解試験の報告の中で最も効果を示すものは dextrose や dextran などの糖質溶液である。われわれも溶解試験を行ったが、炭酸水素ナトリウムは無効であり、また明らかな効果を示すものは確認されなかった。本症例はこれらデキストラン製剤の腹腔内投与数日後に粘液の排出効果を認め、効果は即効性ではなかった。しかし粘液の性状には個体差があるものと考えられ、低分子デキストラン®および MDS®に即効性がないと直ちに判断されるものではない。むしろ安易に入手でき、かつ安全であるデキストラン製剤として有用であると思われる。

ムチンの生化学的性状につき Beller⁴⁾は乾燥ムチンの成分の98%は蛋白であり、2~5%が炭水化物であったと分析している。岩川¹³⁾は正常粘膜で産生されるムチンが sialomucin であるのに対し、腫瘍部分では sulphomucin が多かったと報告した。Green ら¹⁾は標本として採取したムチンに対し hyaluronidase を作用させたが溶解されず、Rosato¹⁴⁾は neuraminidase で溶解されたと報告している。腹腔内洗浄療法の作用機序

の詳細は現在まで不明であるが、Haid ら²⁾は 5 % dextrose を腹腔内投与したのちに尿中のムコ多糖類が著明に上昇したことから、本治療法の機序を糖液による溶解と腎からの排泄と考えた。しかし粘液組成の中で水分の占める割合は 90 % 以上と圧倒的に多く¹⁵⁾、本症における粘液の体外排出とは、いかに粘液中の水分を排出するかということと同義と考えられる。

デキストランの腹腔内投与は産婦人科領域で術後癒着防止のために用いられることがある。Rosenberg ら¹⁶⁾、西田ら¹⁷⁾は分子量約 7,000 のデキストランの 32 % 溶液を腹腔内投与し、副作用なく癒着防止効果を認めたとしている。そしてその作用機序を、デキストラン溶液の高い浸透圧により腹水を貯留させ、臓器相互の接触を妨げる結果であろうと推察している。一方、腹膜透析用の透析液に含まれるグルコースはナトリウムとともに浸透圧を上昇させ、腎から排泄され得ない余剰水分を腹腔内へ誘導する。山崎ら¹⁸⁾は本症患者に対しグルコースを 1.5 % 含む Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) 用透析液による洗浄を施行し有効であったと報告している。これら糖質の腹腔内投与は、浸透圧較差を利用した水分の除去を可能とし、本症においても腹部膨満症状を軽減するものと考えられる。すなわち粘液を溶解することよりも、粘液の水分を強制的に除去することが本療法の本質であると考えられる。

おわりに

調剤の必要がなく、容易に入手できるデキストラン製剤が粘液の排泄に有効であった腹膜偽粘液腫の 1 例を報告した。

本療法は基本的には対症療法であり、それ自体の予後改善効果は期待できないが、qualite of life を改善するためには試みられるべき治療法と考えられる。成分などの文献より考えられる作用機序からは、糖液であればある一定の効果は期待される。しかし保水作用の強い dextran 溶液はより強い効果が期待できる。

文 献

- 1) Green N, Gancedo H, Smith R, et al: Pseudomyxoma peritonei-nonoperative management and biochemical findings. *Cancer* 36: 1834—1840, 1975
- 2) Haid M, Lemuel B, Kim D, et al: Peritoneal washing therapy for pseudomyxoma peritonei. *South Med J* 74: 913—915, 1981
- 3) 渡辺 裕, 棚橋 忍, 川瀬晴彦他: 炭酸水素ナトリウムが、粘液溶解に有効であった腹膜偽粘液腫の 1 例. *臨成人病* 21: 319—323, 1991
- 4) Beller FK, Zimmermann RE, Neirich H: Biochemical identification of the mucus of pseudomyxoma peritonei as the basis for mucolytic treatment. *Am J Obstet Gynecol* 79: 155—161, 1986
- 5) 金澤暁太郎: 腹膜偽粘液腫. *外科治療* 69: 621—626, 1993
- 6) 坂田博美, 水戸勉郎, 草野満夫他: 発症後 13 年の経過を示した腹膜偽粘液腫の 1 例. *日臨外医会誌* 54: 2398—2402, 1993
- 7) 田口和典, 斎藤 功, 松下通明他: 腹膜偽粘液腫で発症後 49 年間の観察中、悪性変化のみられた 1 例. *日臨外医会誌* 56: 1959—1963, 1995
- 8) Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, et al: Pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg* 219: 112—119, 1994
- 9) Carleton CC: Mucocoeles of the appendix and peritoneal pseudomyxoma. *Arch Pathol* 60: 39—49, 1955
- 10) 岡本美枝, 深澤洋幸, 星 昭二: 腹膜偽粘液腫の治療—当院における 3 例の臨床経過を中心として—。産婦治療 48: 364—368, 1984
- 11) 池内正憲, 馬岡 陽, 高島英世他: 腹膜偽粘液腫の治療—CDDP (シスプラチン) 腹腔内投与法および糖液灌流法—。産婦治療 53: 1—5, 1986
- 12) 片岡明生, 西田 敬, 杉山 徹他: 腹膜偽粘液腫の治療法の検討. *日癌治療会誌* 24: 2394—2399, 1989
- 13) 岩川和秀, 兼光 望, 中西 護他: 血中 CA19-9, CEA 異常高値を示した腹膜偽粘液腫の 1 剖検例. *日消病会誌* 89: 2068—2072, 1992
- 14) Rosato FE, Seltzer MH: Pseudomyxoma peritonei. *Surgery* 68: 301—303, 1970
- 15) Tomoda M, Kitahara M: The mucous substance in pseudomyxoma peritonei. *Jpn J Exp Med* 35: 255—258, 1965
- 16) Rosenberg SM, Board JA: High-molecular weight dextran in human infertility surgery. *Am J Obstet Gynecol* 148: 380—385, 1984
- 17) 西田正人, 岩崎寛和: 32 % デキストラン 70 を用いた術後癒着防止. 産と婦 53: 188—191, 1986
- 18) 山崎雄一郎, 高田真行, 茅野嗣雄他: 腹腔内化学療法で著効した腹膜偽粘液腫の 1 例. *日臨外医会誌* 51: 1568—1573, 1990

A CASE OF PSEUDOMYXOMA PERITONEI OF WHICH MUCUS WAS EFFECTIVELY REMOVED BY DEXTRAN SULFATE SOLUTION

Yasuki UNEMURA, Yoji YAMAZAKI and Takao TAKEMURA*

Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

*Department of Surgery, Atsugi Prefectural Hospital

It is said that mucolytic therapy may lead to improve the quality of life in patients with intractable pseudomyxoma peritonei. With the aid of an available dextran sulfate solution having established the safety following intraperitoneal administration, mucolytic therapy was performed with good results. The patient was a 62-year-old man with prominent symptoms due to abdominal distension. Mucolytic therapy with Low-molecular dextran® and MDS® was tried. The amount of mucus discharge was 1740 ml on the 4th day after intraperitoneal administration of 500 ml of the former preparation, and come to a total of 5615 ml by adding up those on the 3rd, 5th and 6th days after administration of 200 ml of the latter preparation. And then symptomatic remission was attained. Although the patient died of complicated intraperitoneal infection 16 months after his first visit, he was able to keep a good appetite without any symptoms such as abdominal distension and intestinal obstruction from the operation to death. Mucolytic therapy with dextran sulfate solution should be considered to be a choice of therapeutic measure because of its ability to improve the patient's quality of life. In addition, some mechanisms of action of the therapy is described in the article.