

臨床病理検討会報告

虫垂癌腹膜播種の1例

臨床担当：永井 憲嗣（研修医）・畑中 一映（消化器内科）
 病理担当：櫛引 英恵（病理診断科）

A case of Peritoneal dissemination of appendix cancer

Noritsugu NAGAI, Kazuteru HATANAKA, Hanae KUSHIBIKI

Key Words : Appendix cancer – Peritoneal dissemination

要 旨

50歳代男性。急性虫垂炎の診断で回盲部切除術施行。術後病理診断にて虫垂癌の診断となり、術後補助化学療法 Capecitabine + Oxaliplatin を提示したが、本人の希望により単剤内服 Capecitabine を開始した。外来経過観察していたが、腹膜播種を発症しそれに伴うイレウスも合併しはじめ、X年3月2日入院となった。化学療法継続を希望されたため、入院後はFOLFOX療法 + Cetuximab で治療継続したが、X年6月10日血圧低下と呼吸消失し永眠となった。栄養不良によりるい瘦著明となっており、癌による悪液質で亡くなったと考えられた。

I. はじめに

虫垂癌は全消化管悪性腫瘍の1%以下と言われており、原発性虫垂癌では25.3%と高頻度に腹膜播種を伴うとされる。虫垂癌の化学療法は大腸癌治療ガイドラインに則るが、5年生存率は61.6%～64.0%と結腸癌や直腸癌と比較して不良である^{1,2)}。

今回、化学療法FOLFOX + Cetuximab（以下Cmab）治療中に突然心肺停止となった症例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

50歳代 男性

【主 訴】 右下腹部痛

【現病歴】 X-5年12月16日、右下腹部痛で救急搬送され、急性虫垂炎の診断にて虫垂切除術施行。術後病理診断で虫垂癌（sig）の診断を得たため、X-4年1月15日、追加で腹腔鏡下回盲部切除術施行。pT3N0M0 pStage IIのhigh risk 症例であり術後補助化学療法 Capecitabine + Oxaliplatin（以下CapeOX）を提示したが、Capecitabine単剤内服を希望され、X-4年9月まで内服し以後経過観察となった。X-2年2月7日、CTで膀胱直腸窩播種性転移の診断となり、Capecitabine内服を開始したが、7月

以降本人の希望により治療を止め、経過観察を継続した。X-1年7月、CTで腹膜播種転移増悪ありCapecitabine内服再開。X-1年9月19日、CT上で腹水貯留を認め、腹水穿刺による細胞診検査にて癌性腹水adenocarcinomaの診断となった。X年1月24日、CTで腸閉塞認め入院したが、保存的治療で軽快し退院。X年3月2日、化学療法治療を希望したため入院となった。

【既往歴】 特記事項なし

【内服歴】 特記事項なし

【生活歴】 飲酒歴：焼酎400～500ml程度

喫煙歴：20-30本/日（15歳～58歳）

アレルギー歴：オイパロミン

【入院時現症】 身長：160cm 体重：55kg

意識清明 体温：37.3℃ 脈拍：99bpm

血圧：108/60mmHg PS：2

腹部所見：膨満、やや硬、波動あり

【検査所見】 検査結果を表1に示す。

炎症反応の上昇および腫瘍マーカーの高値を認めた。

【画像所見】 初診時CT（図1）：

虫垂の腫大および内部に糞石を認め糞石性虫垂炎の診断となった。

外来フォロー中のCT（図2a, b）：

膀胱直腸窩に軟部陰影が出現し、播種性病変が疑われるもPET-CTでは同部位に集積を認めなかった。CTでは経時的に同病変が増大傾向を呈したため播種性病変と診断された。

（連絡先）〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2022年1月5日 受理日：2022年3月28日

表1 入院時血液検査所見

<血算>		<生化学>		<腫瘍マーカー>	
WBC	10300 / μ L	T-Bil	0.5 mg/dL	CEA	7.4 ng/mL
RBC	498 $\times 10^4$ / μ L	TP	6.3 g/dL	CA19-9	293.2 ng/mL
Hb	13.5 g/dL	Alb	3.1 g/dL		
Ht	41.7 %	AST	29 U/L		
Plt	37.4 $\times 10^4$ / μ L	ALT	27 U/L		
MCV	83.7 fl	LDH	150 U/L		
MCH	27.1 pg	Na	139 mEq/L		
		K	4.0 mEq/L		
		Cl	103 mEq/L		
<凝固因子>		CRP	1.80 mg/dL		
PT	12.1 sec	BUN	24.5 mg/dL		
PT%	92.5 %	Cre	0.90 mg/dL		
APTT	29.5 sec	eGFR	67.9 ml/min/		
INR	0.98	CK	73 U/L		
FDP	11 μ g/mL				

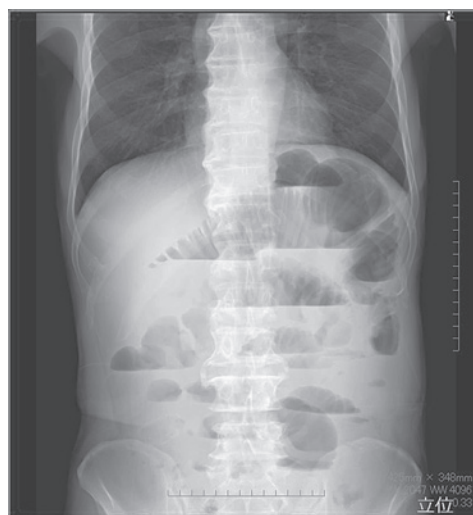


図3 入院時腹部単純X線像 (X年3月2日)
ニボを多数認めた

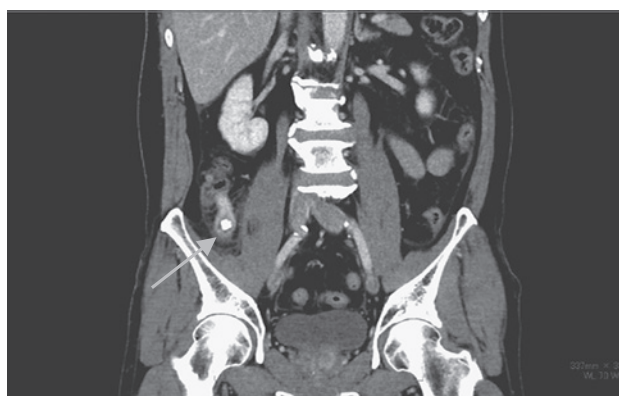


図1 初診時造影CT

虫垂の腫大および壁肥厚, 虫垂内部に糞石を認めた

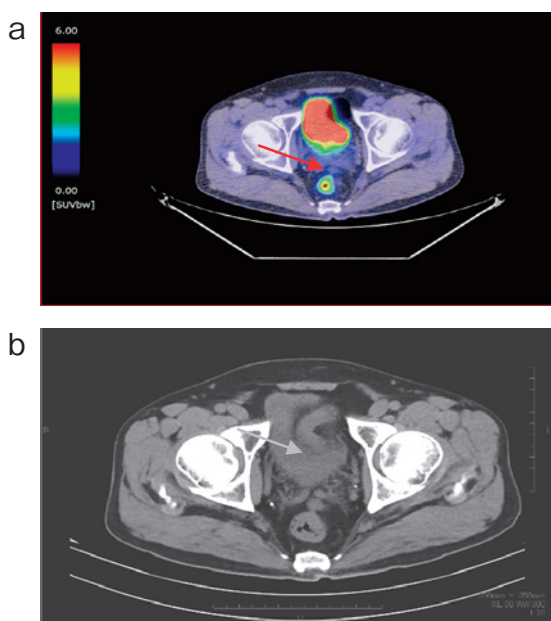


図2 外来フォロー中のCT

a (X-3年11月16日).

b (X-2年2月7日). : 骨盤内に軟部陰影が出現するもPET集積なく, 経過観察していたが経時的に増大傾向であり転移病変と判断した

入院時単純X線検査 (図3):
小腸ガスとニボを認めた

Ⅲ. 入院後経過

入院後全身管理を継続し, X年3月5日より一次治療としてFOLFOXを開始したが, CA19-9の上昇を認めため, 4月16日より二次治療のCmab 1コース目を開始した. 23日Cmab 2回目施行後より苦痛の訴え出現したため, 29日オキシコドン10mgで開始したが, 鎮静効果薄くオキシコドン30mgまで増量した. 5月12日Cmab 3回目, 19日Cmab 4回目施行後より腹部膨満症状の改善が認められ, オキシコドン10mgまで減量した. 29日Cmab 5回目, 6月5日Cmab 6回目施行した. しかし, その後より腹部膨満再度増悪し, オキシコドンによる疼痛コントロール・鎮静を継続した. 入院中より38℃台の発熱を何度か認めており, その都度血培提出しスルバクタムナトリウム投与開始するも培養結果は陰性であり, 腫瘍に伴う発熱として経過観察していた. 6月7日に39℃の発熱認め血培提出したところ Eggerthella lenta および Streptococcus anginosus が検出された. 抗生剤としてフィニバックス投与も6月10日に血圧が低下し, 自発呼吸消失し永眠された. 化学療法の治療効果判定および腫瘍の病勢, 死因の究明のために剖検が行われた.

Ⅳ. 剖検所見

【肉眼・組織所見】

身長 161cm, 体重 32.4kg. 瞳孔散大・左右同大. るい瘦著明. 死後硬直軽度, 死斑は背部に中等度認めた.

体表リンパ節触知せず、浮腫・黄疸は認められなかった。臍部両側に腹腔鏡術後癒痕4か所認められた。

腹部切開で剖検開始。横隔膜の高さは左第5肋間、右第5肋間。黄色粘稠様の腹水が250ml貯留しており、腹腔内は癒着著明で、白色結節を多数認めた。

心臓は240g、左室壁厚1.5cm、右室壁厚0.5cmと求心性心肥大の状態であった。組織学的には筋層は全体的に変性・脱落、フィブリン析出物を伴った白色血栓を認め、虚血性癒痕の所見であった。

肺は右肺260g、左肺190gであった。左右肺共に無気肺を認めた。組織学的には横隔膜は腹腔側・胸腔側ともに癌浸潤を認め、一部リンパ管浸潤を疑う所見もみられた。

肝臓は850gで、肝表面には白色結節を多数認めたが(図4)、組織学的には肝実質にはうっ血や癌浸潤像は認めなかった。肝細胞の変性・脱落、軽度胆汁鬱滞を認め、薬剤性肝障害を伴うものと思われた。全体的に脂肪沈着がみられ、アルコール性肝障害によるものが疑われた。

胆嚢内部には黒色胆石が多数あり、胆嚢壁肥厚も認められた。組織学的には漿膜から漿膜下層にかけて癌浸潤を認めた。Grocott染色では深在性真菌症が疑われた(図5)。

脾臓は70gで白脾髄は萎縮傾向であった。組織学的には被膜構造を有する白色結節は認められたが、実質への癌浸潤は認められなかった。

副腎皮質は萎縮傾向であった。

腎臓は遠位尿細管の変性・脱落や硝子化した糸球体を少数認め、軽度の腎硬化症の所見であった。

胃は漿膜から外輪筋にかけて癌浸潤を認め、下行結腸は一部粘膜面まで癌の浸潤・露出を認めた。小腸は著明に拡張し粘膜は発赤していた。一部粘膜下層まで癌浸潤を認め、腸間膜にも同様に浸潤していた(図6,7)。組織学的には腹水内にも印環細胞癌を認めた(図8)。

膀胱・前立腺は膀胱粘膜から筋層、前立腺まで癌浸潤を認めた。

甲状腺・舌・気管支・食道・膵臓に著変なかった。

直接死因に関与する所見は認めなかった。虫垂癌は腹腔内播種を来しており、癌性腹水や癒着性イレウスを生じていた。また体重は32.4kgとるい瘦著明であり、悪液質による低栄養が死因に関与していると考えられた。

【病理解剖学的最終診断】

主診断：虫垂癌の腹腔内播種、癌性腹水、
転移：被膜・漿膜浸潤(肝臓、脾臓、胆嚢、胃、小腸)、
実質浸潤(大腸、膀胱・前立腺、横隔膜)

副診断：

1. 無気肺
2. 胆嚢腺筋症(深在性真菌症)

3. 心臓の軽度虚血性癒痕
4. 肝臓の軽度変性(胆汁鬱滞性変化、脂肪沈着)
5. 脾臓・副腎の萎縮
6. 良性腎硬化症

V. 考 察

原発性虫垂癌は消化管悪性腫瘍の1%以下と稀な疾患である。原発性虫垂癌は腺癌と粘液嚢胞腺癌およびその他の癌の3型に分類される。粘液嚢胞腺癌は高い粘液産生能を有し、破裂により腹膜偽粘液腫を発症することが多く、腺癌は血行性・リンパ行性転移をきたしやすい。組織型に関しては、JSCCR登録(1991~99年)の91例において分化型腺癌が50例(54.9%)、粘液嚢胞腺癌が33例(36.3%)、カルチノイドが3例(6.6%)、印環細胞癌・低分化型腺癌が1例(2.2%)であった^{1,2)}。

急性虫垂炎に対する虫垂切除術は緊急手術の55%を占め、人口10万人あたり約15件程度と報告されている。中でも虫垂悪性腫瘍は虫垂切除術症例の0.9~1.4%であり、年間で百万人あたり0.12症例である。原発性虫垂癌の術前診断は難しく、14.7~22.2%といった報告や内視鏡生検で確定診断がえられたのは31.5%であったとの報告もある^{3,4,5)}。虫垂癌では穿孔合併の頻度が高く、組織学的に虫垂の固有筋層が薄く、癌が漿膜まで達しやすいという特徴を持つことに加え、虫垂炎を併発している症例が多いためと考えられる。腹膜播種に関しては通常の大腸癌では5%程度であるのに対し、原発性虫垂癌では25.3%に認められ腹膜播種を伴う頻度が高いとされている³⁾。

原発性虫垂癌の治療に関しては外科的切除が基本である。虫垂癌固有の標準術式は確立されておらず、虫垂切除術のみでは5年生存率が20%と不良であったが、結腸右半切除術では63%であったとの報告や^{6,7)}、虫垂癌は術前診断が困難であるうえに深達度T3以深が高率でリンパ節転移や脈管侵襲陽性例も少なくないため、リンパ節郭清を伴う回盲部切除術もしくは結腸右半切除術が妥当な術式であると考えられている。原発性虫垂癌では進行癌や腹膜播種に加え虫垂穿孔合併による腹膜播種再発のリスクが高いと考えられるため、予後改善には術後化学療法などの集学的治療が重要である。National Comprehensive Cancer Network (NCCN)のガイドラインでは原発性虫垂癌においても結腸癌の治療に準じて治療することが推奨されている⁸⁾。

大腸癌治療ガイドライン2019年版では、切除不能進行再発大腸癌の一次治療の方針を決定する際のプロセスとして、薬物療法の適応となり、RAS/RAF野生型でかつ原発巣が右側の場合はDoublet(FOLFOX, CapeOX,

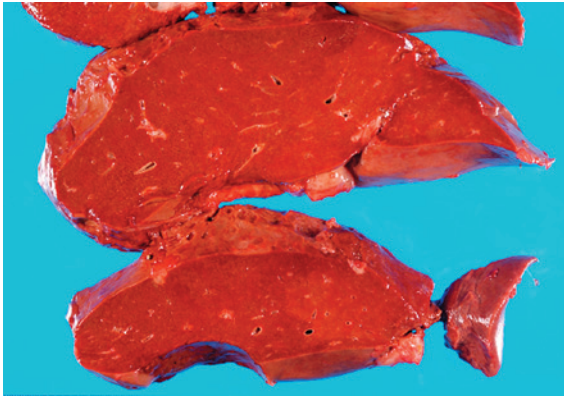


図4 肝臓表面に白色結節を認めた

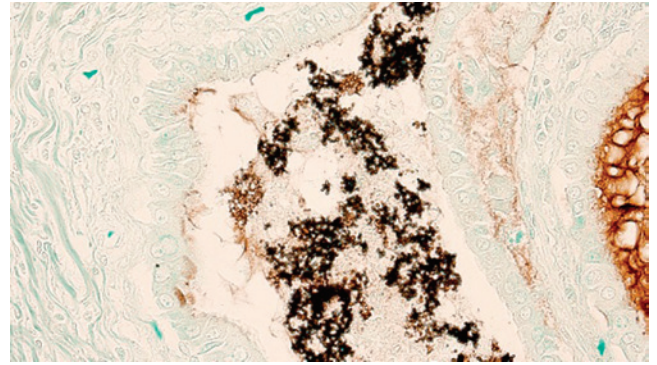


図5 胆嚢の肉眼的・組織学的所見
胆嚢内部に深在性真菌症を認めた (Grocott 染色 対物40倍)

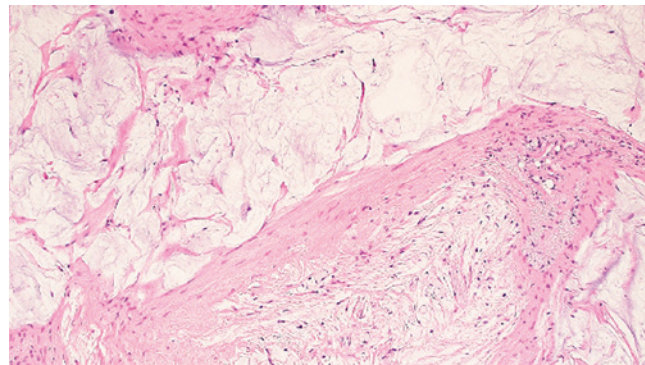


図6 大腸内に著明な粘液貯留と印環細胞癌を認めた
(HE 染色 対物10倍)

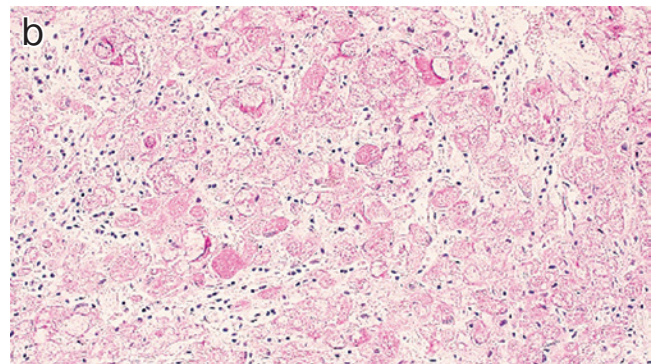


図7 腸管の肉眼的・組織学的所見

a : 小腸は著明に拡張しており粘膜の発赤も認め、大腸粘膜には白色結節の露出を認めた
b : 印環細胞癌は漿膜から筋層にかけて著明に浸潤していた (b. PAS 染色 対物40倍)

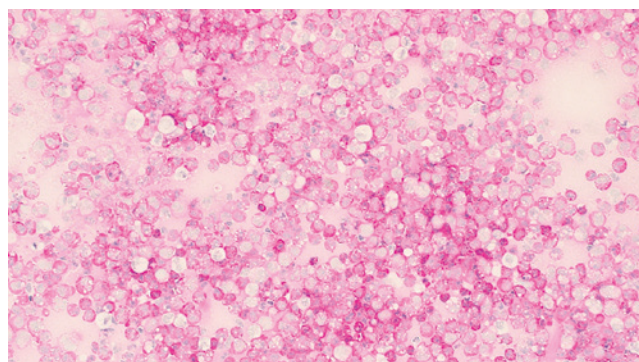


図8 腹水内に印環細胞癌を認めた (PAS 染色 対物20倍)

SOX, FOLFIRI, S-1+IRI) or Triplet (FOLFIRI) + Bevacizumab での治療を推奨している。一次治療で Bevacizumab は腸管穿孔のリスクがあるため併用せず、二次治療として FOLFOX + Cmax を開始した。

入院後より化学療法を継続していたが、イレウス状態も改善傾向乏しく、栄養状態は悪かった。実際に亡くなる直前は身長 161cm, 体重 32.4kg と極度の低栄養状態であり、悪液質であったといえる。悪液質とは慢性消耗性疾患下における進行性の栄養不良症候群のことである。担癌状態の患者では IL-1, IL-6, TNF- α といった種々の炎症性サイトカインが放出され、食欲不振といった栄養摂取量の減少や筋肉量・脂肪量減少やエネルギー消費の増大といった代謝の異常を引き起こす。

今回の症例では死亡数日前の、血液培養から *Escherichia coli* および *Streptococcus anginosus* が検出されたが、病理解剖では他臓器から感染や炎症を疑う所見は認められなかった。恐らく感染症は合併していたと思われるが、直接の死因としては悪液質による低栄養で衰弱し死に至ったものと考えられた。

VI. まとめ

虫垂癌は発見時には既に腹膜播種をきたしている可能性は高い。しかし、稀な疾患であるため治療法に関しては確立したものは存在していない。今後はこうした症例の積み重ねにより、より進行を遅らせ治療できるような治療法の開発が望まれる。

【文献】

- 1) 大腸癌研究会：全国大腸癌登録調査報告。第1号 - 第28号, 宇都宮, 1985-2009
- 2) 小澤平太, 固武健二郎, 松井孝至ほか：虫垂悪性腫瘍の統計データ - 大腸癌全国登録と病理剖検輯報から -。大腸癌 Frontier. 2012; 5 : 150-153.
- 3) 里見大介, 小林純, 吉田行男ほか：虫垂原発低分化腺癌の1例。日臨外会誌。2008; 69 : 1129-1133.
- 4) 梶理史, 原田信比古, 鈴木修司ほか：原発性虫垂癌の臨床病理学的検討。日外科系連会誌。2009; 34 : 17-21.
- 5) 長谷川久美, 植竹宏之, 深山泰永ほか：原発性虫垂癌の2例。日臨外会誌。1996; 7 : 1663-1667.
- 6) Hesketh KT : The management of primary adenocarcinoma of the vermiform appendix. Gut. 1963; 4 : 158-168.
- 7) 羽田野直人, 栗栖佳宏, 赤木真治ほか：難治性の腹壁膿瘍にて発症した原発性虫垂癌の1例 - 最近10年間の本邦報告137例の検討を含めて -。広島医学。2011; 64 : 249-252.
- 8) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology : Colon Cancer (Version 1. 2017 NCCN. org) <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/japanese/colon.pdf> 2021/12/30