

課題番号 : 25指205
研究課題名 : 腹膜偽粘液腫に対する術中腹腔内温熱化学療法的安全性と有効性に関する研究
主任研究者名 : 矢野 秀朗

キーワード : 腹膜偽粘液腫 完全減量切除 術中腹腔内温熱化学療法
研究成果 :

【背景】

腹膜偽粘液腫は、破裂した虫垂原発粘液癌が播種し腹腔内に粘液結節および粘液が貯留する状態をいい、放置すれば致命的となる。典型的には、化学療法や放射線療法は無効とされており、欧米のセンターにおいては腹膜偽粘液腫に対する完全減量手術（CRS：cytoreductive surgery）＋術中腹腔内温熱化学療法（HIPEC：hyperthermic intraperitoneal chemotherapy）が標準治療として確立している。CRS+HIPECは、腹膜偽粘液腫をはじめとする腹膜悪性中皮腫、大腸癌腹膜播種といった様々な腹膜悪性疾患に有効とされている治療法であり、肉眼的に切除することで治癒を目指す方法である。壁側腹膜を切除し、臓側腹膜を切除する際に様々な臓器の切除が必要となる。CRSの内容は、右側壁側腹膜切除、右半結腸切除、左側壁側腹膜切除、骨盤腹膜切除、低位前方切除、女性では子宮両側付属器切除、左横隔膜下腹膜切除、脾摘、大網切除、場合により胃切除、小網切除、右横隔膜下腹膜切除、肝被膜切除、胆摘などである。また、HIPECは2～3mm程度の腫瘍であれば死滅させることができるとされ、マイトマイシンCを生理食塩水2～3リットルで42～43℃を保ちつつ、1時間腹腔内を攪拌させる。しかし、わが国においてはCRS+HIPECの有効性・安全性は確立されていない。一方、肉眼的に治癒切除が困難な場合は、姑息的減量切除（MPD：major palliative debulking）を行う。具体的には、大網切除や全結腸切除などにて症状の緩和を目指すのもである。

【目的と方法】

2010年1月より2015年3月までに75例の腹膜偽粘液腫症例にCRS±HIPECもしくはMPDを施行した。これらの短期治療成績を検討する。

【結果】

男性37例・女性38例。年齢の中央値は61（24-82）歳。原発は虫垂69例、卵巣3例、その他3例であった。50例（66.7%）においてCRS+HIPECが可能であった。手術時間の中央値はCRS+HIPEC例で12時間5分（5時間54分-18時間13分）、出血量の中央値は2993ml（360-26050ml）で2例を除き輸血を要した。挿管期間は中央値2日（1-8日）で、ICU在室期間は中央値5日（2-15日）、術後合併症のうちClavian-Dindo分類にてGradeIII以上のものは4例（8%：呼吸不全1例、肺水腫1例、膿胸1例）に認めた。術死は認めず、術後入院期間は中央値27日（13-160日）であった。術後生存期間の中央値は16.0（1.0～64.0）ヶ月と短いものの、再発は7例（14%）で、3年全生存率は82.9%であった。

【考察】

腹膜偽粘液腫の標準治療とされるCRS+HIPECは侵襲度の高い手術であるが、欧米のセンターと比較し手術時間は長い傾向があるものの、完全減量切除の施行率や合併症率は類似しており、比較的安全に施行可能であると考えられる。先進医療の承認を受け、今後は前向き試験にて症例を蓄積していく予定である。

Subject No. : 25 指 205
Title : Safety and efficacy of cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)
Researchers : Hideaki Yano
Key words : pseudomyxoma peritonei, cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC, peritonectomy
Abstract :

Background: Pseudomyxoma peritonei (PMP) is a rare condition where classically a perforated low-grade mucinous cancer originating from the appendix spreads transcoelomically which results in accumulation of a copious amount of mucin inside the abdomen. It generally does not respond to chemotherapy or radiotherapy and can be lethal over time if left untreated. Complete cytoreduction, or cytoreductive surgery (CRS), combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is now considered the optimal treatment, or standard of care, for PMP with accumulating evidence in western countries. CRS+HIPEC is also known to be effective for other peritoneal surface malignancies including peritoneal mesothelioma and peritoneal metastasis from colorectal cancer. CRS is a protracted procedure in excess of 10 hours which entails parietal and visceral peritonectomies in an attempt to remove all macroscopic tumour nodules. It is often associated with removal of involved organs with relative sparing of the small bowel owing to its motility (peristalsis). HIPEC is then performed with a view to eradicating microscopic disease prior to intestinal anastomosis. Major palliative debulking (MPD), on the other hand, is performed when complete cytoreduction is not feasible with the aim of palliating symptoms usually in the form of total colectomy or right hemicolectomy combined with greater omentectomy.

Patients and Methods: A total of 75 patients underwent surgery between January 2010 and March 2015.

Results: There were 37 males and 38 females with the median age of 61 years (range, 24 – 82). There were 69 appendiceal primaries, 3 ovarian, leaving 3 arising in other organs. The median operating time and blood loss were 12 hours (range, 6 – 18) and 3 litres (0.3 – 26) in the 50 patients where CRS+HIPEC was achieved (66.7%). Blood transfusion was required in all but 1 patient. The median length of intubation was 2 days (range, 1 – 8) and the median ITU stay 5 days (range, 2 - 15). Severe morbidity (Clavien-Dindo Grade 3 or 4) was observed in 4 patients (8%): respiratory failure in 2, pancreatic fistula in 1 and gastric perforation in 1. There was no mortality. The median hospital stay was 27 days (range, 13 – 160). Seven patients (14%) developed recurrence during the median follow-up period of 16 months (range, 1 – 64) mostly in the peritoneum with the remaining in the pleura and inguinal lymph nodes. The cumulative 3-year overall survival for the patients who had CRS+HIPEC and MPD was 83% and 48%.

Conclusion: Despite its highly aggressive nature, CRS+HIPEC can be performed with reasonable safety with comparable rates of complete cytoreduction and operative complications to western high-volume centres albeit longer operating time. Further improvement of the rate of complete cytoreduction and reduction of the operating time are anticipated with the learning curve of the whole team. Further analysis of prospectively accumulated cases in a longer follow-up period is needed with long-term survival outcomes.

課題番号 : 25指205

研究課題名 : 腹膜偽粘液腫に対する術中腹腔内温熱化学療法の安全性と有効性に関する研究

主任研究者 : 矢野秀朗

1) 研究の要約

腹膜偽粘液腫に対する腹膜切除と術中腹腔内温熱化学療法は、欧米においてはほぼ標準治療として確立された治療法である。しかしながらわが国では、本治療を行える施設はほとんど皆無で、診断・治療体系が確立しておらず、多数の患者が路頭に迷う結果となっている。本研究では、腹膜偽粘液腫に対する腹膜切除と術中腹腔内温熱化学療法の安全性と有効性を検討する。

2) 研究の概要

①研究目的: 腹膜偽粘液腫に対する術中腹腔内温熱化学療法の安全性と有効性を検討すること。

②必要性: 欧米のいわゆる先進国では、腹膜偽粘液腫に対する治療センターを設置して積極的な治療が行われ良好な手術成績を報告しており、すでにエビデンスが形成されている。しかしながら、わが国には専門施設やセンターは存在せず、体系だった診断治療は行われておらず、まとまったデータは存在しない。少なからぬ患者が“標準治療”を受けられない状態にあり、多くはBest Supportive Careとなる。したがって、本邦における診断治療体系を早期確立すべく、腹膜切除と術中腹腔内温熱化学療法の安全性と有効性を検討する必要がある。

③期待される効果: 腹膜偽粘液腫に対する腹膜切除と術中腹腔内温熱化学療法の有効性が近年欧米より次々と報告されているが、本研究の成果は、わが国における診断治療体制の確立への大きな足がかりとなる。また、腹膜偽粘液腫において世界一の症例数を誇るイギリスのナショナルセンターへの施設見学や国際腹膜播種学会や研究会などに参加し、様々なレベルでの交流が図ると共に、わが国の本疾患における診断治療レベルを世界標準にできる。さらに、本治療法は、すでに諸外国においてそうであるように、大腸癌腹膜播種や腹膜中皮腫といった他の腹膜悪性疾患の治療にも応用できる可能性がある。

当院での手術実績

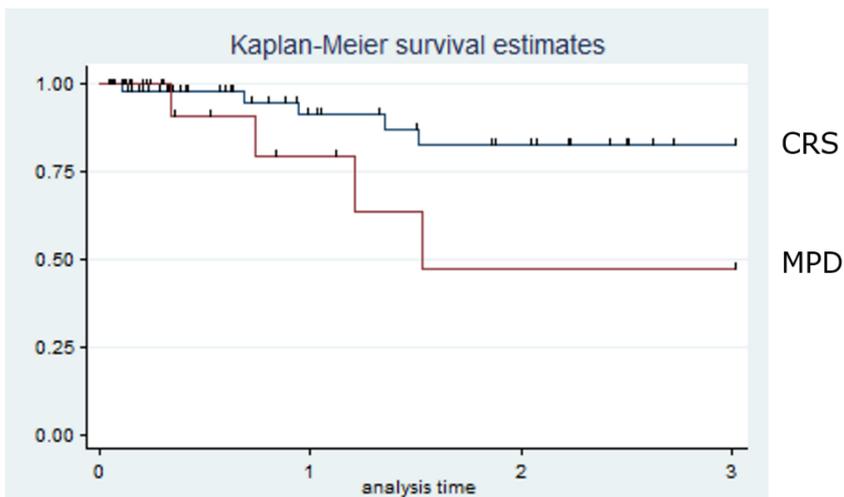
CRS: 完全減量切除
MPD: 姑息的減量切除

患者背景

		CRS 50	MPD 25
年齢		59 (24 - 77)	63 (39 - 82)
性別	男性	19	18
	女性	31	7
原発	虫垂	45	24
	卵巣	2	1
	その他	3	0
ASA-PS	1	13	3
	2	30	17
	3	7	5
CEA		14.8 (1.3 - 4396.2)	77.1 (2.4 - 4908)

周術期成績

		CRS 50	MPD 25
手術時間 (HIPEC含む)		12hr 05min (5hr54min - 18hr 13min)	7hr 16min (3hr 21min - 16hr 58min)
出血量 (腹水含む)		2993ml (360 - 26050ml)	1570ml (50 - 7014ml)
輸血 あり		49	22
RCC		10 U (0 - 44)	10 U (0 - 22)
FFP		18 U (0 - 65)	10 U (0 - 30)
HIPEC		50	6



	CRS 50	MPD 25
挿管期間	2 (1 - 8) 日	1 (0 - 4) 日
ICU在室期間	5 (2 - 15) 日	4 (1 - 7) 日
術後入院期間	27 (13 - 160) 日	24 (12 - 98) 日
術死	0	0

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 25指205

研究課題名： 腹膜偽粘液腫に対する術中腹腔内温熱化学療法の安全性と有効性に関する研究

主任研究者名： 矢野 秀朗

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Clinical benefit of surgery for stage IV colorectal cancer with synchronous peritoneal metastasis.	Kobayashi H, Kotake K, Funahashi K, Hase K, Hirata K, Iiai T, Kameoka S, Kanemitsu Y, Maeda K, Murata A, Ohue M, Shirouzu K, Takahashi K, Watanabe T, Yano H, Yatsuoka T, Hashiguchi Y, Sugihara K; Study Group for Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum.	J Gastroenterol.	49(4)	2014
大腸がん腹膜播種(腹膜転移)に対する新たな治療戦略	矢野秀朗, 合田良政, 須田竜一郎	癌の臨床	60(2)	2014
虫垂病変の臨床 腹膜偽粘液腫の診断および治療方針	矢野秀朗, 合田良政, 須田竜一郎, 猪狩亨	胃と腸	49(8)	2014
腹膜偽粘液腫、虫垂がん腹膜播種の治療	矢野秀朗	ガイドラインには載っていない消化管がん Practical Treatment		2014

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
大腸癌腹膜転移に対する外科治療	矢野秀朗, 須田竜一郎, 合田良政	第114回日本外科学会定期学術集会	京都	2014年4月
FDG-PETによる腹膜悪性疾患の悪性度診断の臨床的意義の検討	合田良政, 須田竜一郎, 矢野秀朗	第114回日本外科学会定期学術集会	京都	2014年4月
大腸癌腹膜播種および腹膜偽粘液腫に対する外科切除	矢野秀朗	Clinical Cancer Symposium	福岡	2014年5月
The role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pseudomyxoma peritonei.	Gohda Y, Suda R, Yano H	9th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies	Amsterdam, Netherland	2014年10月
大腸癌腹膜転移に対する集学的治療における外科治療の役割	矢野秀朗, 合田良政, 須田竜一郎, 山田純, 堀江智子	第69回日本大腸肛門病学会学術集会	横浜	2014年11月

研究発表及び特許取得報告について

腹膜播種を伴うStage IV大腸癌の予後についての検討	山田純、合田良政、須田竜一郎、堀江智子、杉原健一、矢野秀朗	第69回日本大腸肛門病学会学術集会	横浜	2014年11月
大腸癌腹膜播種再発の危険因子と新たな治療戦略	合田良政、須田竜一郎、山田純、堀江智子、杉原健一、矢野秀朗、大腸癌術後フォローアップ研究会	第69回日本大腸肛門病学会学術集会	横浜	2014年11月
大腸癌腹膜播種に対する減量手術と術中温熱化学療法～新たな治療戦略とその適応～	矢野秀朗	第2回東京大学第一外科・関連病院交流会	東京	2014年12月
腹膜偽粘液腫の診断と治療－特に女性症例の考察－	矢野秀朗	KCOG婦人科分科会特別講演会	大阪	2014年12月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。