

— 症例報告 —

## 待機的虫垂切除術後に診断された 低異形度虫垂粘液性腫瘍の3症例の臨床病理学的特徴

生田 大二<sup>1)</sup>, 西村 彰一<sup>2)</sup>, 向所 賢一<sup>3)</sup>, 三宅 亨<sup>1)</sup>  
園田 寛道<sup>4)</sup>, 清水 智治<sup>1)</sup>, 渡邊 信介<sup>5)</sup>, 谷 眞至<sup>1)</sup>

1) 滋賀医科大学外科学講座 消化器・乳腺・一般外科  
2) マキノ病院外科 3) 滋賀医科大学病理学講座 分子診断病理学  
4) 長浜赤十字病院外科 5) 野洲病院外科

**抄録:** 待機的虫垂切除術 (Interval appendectomy, 以下 IA) は、膿瘍・腫瘍形成性虫垂炎に対して急性期に保存的加療を行い、炎症が沈静化してから手術を施行する治療で広く普及している。一方で、IA を施行した症例で虫垂腫瘍の発生率が高いという報告がある。我々も成人に対して IA を施行し、低異形度虫垂粘液性腫瘍 (low-grade appendiceal mucinous neoplasm, 以下 LAMN) を認めた3例を経験したので、それらの臨床病理学的特徴について報告する。IA の明確な定義はされていないが、本検討では発症から60日以上経過した症例を IA と定義した。LAMN が観察された患者はすべて40歳以上であり、虫垂炎発症時に腹部CTで限局性膿瘍形成ありと診断された症例である。また、LAMN の3例のうち1例には虫垂憩室を認めた。結論として、40歳以上の成人の穿孔性虫垂炎に対して IA を施行する場合は、LAMN を合併している可能性を考慮し、穿孔性虫垂炎患者は保存的加療後に比較的早期に IA を含む手術をするか、手術を施行しない場合でも長期的にフォローアップする必要があると考えられる。

**キーワード:** 低異形度虫垂粘液性腫瘍, 待機的虫垂切除術, 虫垂炎, 穿孔性虫垂炎, 虫垂憩室

### はじめに

虫垂炎は最も一般的な腹腔内炎症疾患の1つであり、約12%の人々が一度は虫垂炎に罹患すると言われている[1]。従来、膿瘍・腫瘍形成性虫垂炎に対する急性期手術は、回盲部切除などの拡大手術を要する症例や、遺残膿瘍・創感染・醜悪な創癒痕・癒着性イレウスなどの術後合併症の発生が問題視されていた[2]。待機的虫垂切除術 (Interval appendectomy, 以下 IA) は、膿瘍・腫瘍形成性虫垂炎に対して、急性期には手術を施行せず保存的加療を行い、炎症が沈静化してから手術を施行する治療で、本邦では主に小児外科領域で積極的に行われてきた [3, 4]。しかし、近年では成人領域でも IA が導入されており、良好な成績が報告されている[5-7]。IAにおける周術期合併症発生率は、虫垂炎の再発率を下回るためこれらの虫垂炎患者には IA が推奨される[8]。

しかしながら海外では、境界悪性腫瘍である低異形度虫垂粘液性腫瘍 (Low-grade appendiceal mucinous neoplasm, 以下 LAMN) が、非待機的手術よりも IA の症

例に有意に多く認められたという報告があり、IA の是非が問われている[9-11]。これらの報告では、40歳以上の患者に LAMN の発生するリスクが高いとされているが、LAMN が IA の症例で多い理由や、どのような分類の虫垂炎で LAMN が多いのかについては詳しく言及されていない。

今回我々は、IA を施行した患者に LAMN を認めた3症例を経験したのでその臨床病理学的特徴について報告する。

### 方法

本報告は、野洲病院の倫理審査委員会によって承認されている。野洲病院で2012年1月から2016年3月にかけて、IAを受けた症例を後方視的に検討した。IAの明確な定義はされていないが、本検討では発症から2か月(60日)以上経過した症例を IA と定義した。IAの適応は、腹部CT検査にて膿瘍・腫瘍形成性虫垂炎と診断され、腹部症状が比較的軽微であり全身状態が良好で、抗生剤加療に対して反応性が良好である症例と

Received: April 3, 2020 Accepted: May 1, 2020

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 生田 大二

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 janki@belle.shiga-med.ac.jp

した. IA を選択した症例は, 1~2 週間の Cefmetazole もしくは Tazobactam/Piperacillin の点滴および Levofloxacin 内服による抗生剤治療を行った. 経過観察期間に虫垂炎が再燃した場合, その時点で手術を施行した.

全ての切除検体は 10%ホルマリンで固定しパラフィンブロックを作成し, 4 $\mu$ m スライスとしたのち, Hematoxylin-Eosin(HE)染色を行った.

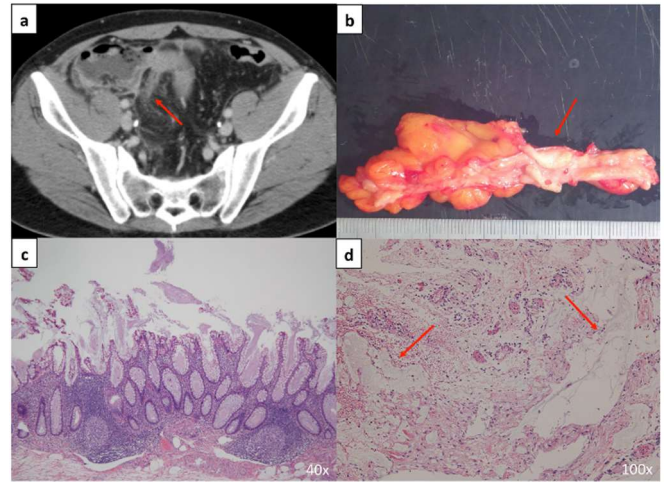
## 結果

IA を施行した症例は 9 例であり, うち 3 症例(33%)に LAMN を認めた(Table 1). これらの 3 症例について発症時の CT 画像と, 切除標本および顕微鏡画像を示す(Figures 1-3).

Case1 は 60 歳女性. CT 検査では限局性の膿瘍形成を認めた(Fig. 1a). 虫垂炎発症から 99 日後に虫垂切

ら漿膜外まで広範囲に観察された(Fig. 1d).

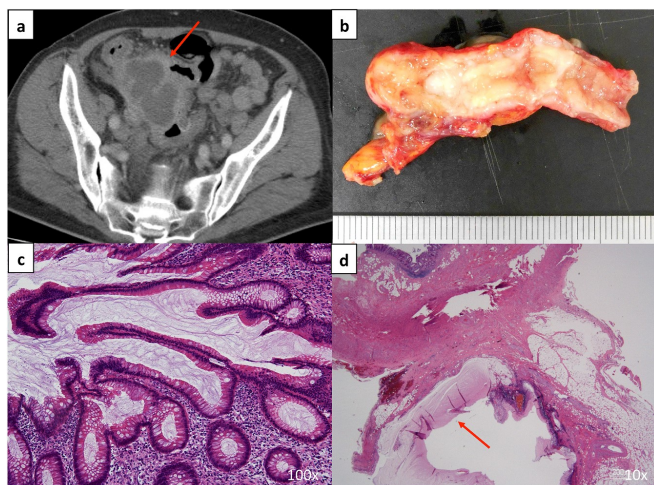
Case2 は 48 歳男性. CT 検査で限局性の膿瘍形成を認めた(Fig. 2a). 虫垂炎発症から 103 日後に虫垂切



**Fig. 2 :** LAMN, Case 2. (a) 虫垂炎発症時の腹部単純 CT 画像. 穿孔性虫垂炎による限局性膿瘍形成を認めた(矢印). (b) 切除標本. 虫垂中央部に腫瘍の形成を認めた(矢印). (c, d) 顕微鏡画像(HE 染色). c, 粘液産生性腫瘍細胞を認めた(40 $\times$ ). d, 粘液の蓄積が虫垂間膜に認められた(矢印, 100 $\times$ ).

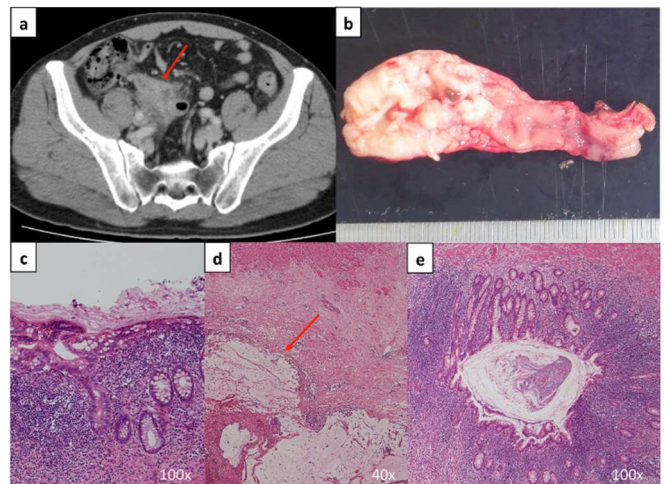
**Table 1. LAMN の 3 症例の臨床病理学的因子**

	年齢	性	発症時 白血球数 ( $\times 10^3/\mu$ l)	発症時 CRP (mg/dl)	発症から 手術まで の日数	虫垂 穿孔	病理学的 診断	術後 在院 日数
Case1	60	女性	8.9	9.3	99	あり	LAMN	5
Case2	48	男性	6.9	21.3	103	あり	LAMN	4
Case3	41	男性	11.5	3.2	167	あり	LAMN 虫垂憩室	5



**Fig. 1 :** LAMN, Case 1. (a) 虫垂炎発症時の腹部単純 CT 画像. 穿孔性虫垂炎による限局性膿瘍形成を認めた(矢印). (b) 切除標本. 虫垂中央部から先端部にかけて腫瘍を形成していた. (c, d) 顕微鏡画像(HE 染色). c, 粘液産生性腫瘍細胞を認めた(100 $\times$ ). d, 粘液の蓄積が漿膜下層から漿膜外まで広範囲に観察された(矢印, 10 $\times$ ).

除術を施行した. 切除標本では, 肉眼的に虫垂中央部から先端部にかけて白色調の腫瘍を形成しており, 虫垂内腔に粘液の貯留を認めた(Fig. 1b). 組織学的には, 粘液産生の多い胞体を有する高円柱上皮からなる腫瘍であり, 低異形度であるが軽度の核異型を有し, 核の偽重層化を認め, LAMN と診断された(Fig. 1c). さらに, 上皮成分を認めない粘液の蓄積が漿膜下層か



**Fig. 3 :** LAMN, Case 3. (a) 虫垂炎発症時の腹部単純 CT 画像. 穿孔性虫垂炎による限局性膿瘍形成を認めた(矢印). (b) 切除標本. 虫垂中央部から先端部にかけて腫瘍を形成していた. (c-e) 顕微鏡画像(HE 染色). c, 粘液産生性腫瘍細胞を認めた(100 $\times$ ). d, 粘液の蓄積が漿膜外に認められた(矢印, 40 $\times$ ). e, 粘液を内包した虫垂憩室を認めた(100 $\times$ ). 憩室の上皮に異型は認めない.

除術を施行した. 切除標本では, 肉眼的には虫垂の中央部に限局した白色調の腫瘍を形成していた(Fig. 2b). 組織学的には, 粘液産生の多い胞体を有する高円柱上皮からなる腫瘍であり, 低異形度であるが軽度の核異型を有しており LAMN と診断された(Fig. 2c, d)

Case3 は 41 歳男性. CT 検査で限局性の膿瘍形成を認めた(Fig. 3a). 虫垂炎発症から 167 日後に虫垂切

除術を施行した。切除標本では、肉眼的に虫垂中央部から先端部にかけて白色調の腫瘤を形成していた (Fig. 3b)。組織学的には、粘液産生の強い腫瘍であり、低異型度であるが軽度の核異型を有し、核の偽重層化を認める腺腫様腺管を認め、LAMNと診断された (Fig. 3c)。漿膜下層には粘液の貯留を認めたが、上皮成分は含まれていなかった。腫瘍周囲に粘液を内包した虫垂憩室を認めた (Fig. 3e)。

## 考察

成人に対して IA を施行し、LAMN を認めた 3 例を経験した。いずれも 40 歳以上の成人例であり、虫垂炎発症時に腹部単純 CT にて虫垂に腫瘤を認め、限局性膿瘍形成ありと診断された症例である。また、虫垂炎発症後 3 か月以上経過して手術を施行されていた症例であった。

LAMN や粘液腺癌を含む虫垂粘液嚢腫は、粘液貯留のために虫垂の一部または全体が拡張した病態で、虫垂切除例の 0.07%~0.6%に認めるという報告があり比較的稀な疾患である [12-15]。発生に関しては、①虫垂根部の閉塞・狭窄、②閉塞内腔の持続的粘液産生、③内腔の無菌的環境保持、の 3 要素が必須であるとされる [16]。組織学的な分類としては未だに controversial であるが、WHO 分類 (2010 年) [17] では、虫垂粘液産生腫瘍は全て悪性であるという前提のもと、明らかな細胞異型を伴う Mucinous adenocarcinoma と、Malignant potential を秘めた LAMN の 2 つに分類している。LAMN はさらに、粘液と上皮細胞を虫垂内腔に留める I 型と、それらが粘膜下層に深に浸潤した II 型に分類される [18]。II 型 LAMN は骨盤内腹膜偽粘液腫に移行するリスクがある。今回の 3 例の LAMN の診断は WHO 分類に基づいて行った。IA を施行していない LAMN と今回の症例との組織学的な比較は行っていないが、IA を施行した症例特有の病理所見は見いだせなかった。全ての症例で虫垂間膜内や漿膜外に粘液の貯留を認めた。内訳としては、2 例 (Case1,2) は粘液産生性の LAMN が存在し、1 例 (Case3) には LAMN とともに虫垂憩室を伴っていた。3 例の LAMN が存在した症例においても、漿膜外の粘液中には上皮成分は確認できなかった。

治療法に関しても明確なガイドラインは存在しないが、腺腫では虫垂切除術または盲腸部分切除術で十分であるとされ、腺癌ではリンパ節郭清を伴う回盲部切除術や結腸右半切除術を施行した症例で予後が良好であるとされている [19]。嚢腫の破裂や粘液の漏出により、癌性腹膜炎の一亜型とされる腹膜偽粘液腫を形成し、その 5 年生存率は 53~75%とされ予後不良のため、手術には慎重な操作が必要である [20, 21]。

本邦での報告は認めないが、欧米のいくつかの報告では IA により虫垂腫瘍の発生率が 12~29.4%に上昇したという報告をしている [9-11]。いずれの報告でも、年齢が 40 歳以上で虫垂腫瘍の発生率が高くなるため、

40 歳以上で初期治療として抗生剤加療を選択した場合はそののちに手術をすべきであるとしている。我々の報告でも、3 例とも 40 歳以上でありこれまでの報告と合致している。Deelder らは、非手術治療を選択した膿瘍形成性虫垂炎患者の悪性腫瘍を除外するには、フォローアップの大腸内視鏡検査が必須であると提言した [22]。

一方、虫垂憩室はまれな疾患であり、虫垂切除を受けた患者の 0.004%~2%に認める [23, 24]。憩室の発生率に関しては、そのサイズが小さいため (多くの場合 5 mm 未満) 報告されない場合があり、肉眼検査では見落とされがちである。さらに、重度の憩室炎により容易に消滅し、肉眼でも顕微鏡でも識別が困難になる。Lamps らの報告では、LAMN は虫垂憩室と 42% の症例で共存しており、その割合は LAMN 単独の場合よりも有意に高かった [25]。虫垂憩室と LAMN は、偶然だけで説明できないほど頻繁に共存する異常な虫垂病変である。この現象について Lamps は、既存の新生物または粘液貯留による虫垂内腔の膨張により起こり、虫垂壁の脆弱な領域での管腔内圧増加がその後の虫垂憩室形成につながると推測した。虫垂憩室壁は薄いため、炎症、腫瘍浸潤、虫垂内圧の上昇により容易に穿孔を来すと予想される。憩室を伴うことが多い LAMN は穿孔し易いため、膿瘍形成性虫垂炎を発症し、比較的 IA を実施している確率が高い可能性がある。今回の Case 3 は憩室を伴った LAMN の症例であった。手術の待機期間は 1~3 か月程度であり、この間に新生物が発生する可能性は低いと考えられる。前述のように、今回の 3 例がすべて 40 歳以上であり、過去の IA により虫垂腫瘍の発生率が高くなると報告した文献 [9-11] でも年齢が 40 歳以上で虫垂腫瘍の発生率が高くなると報告されている。膿瘍・腫瘍形成性虫垂炎の原因が、小児例では腫瘍性病変であることは極めて少ないと考えられるが、40 歳以上の成人例では腫瘍性病変である可能性がある。つまり、IA の待機期間に腫瘍が発生するというよりは、LAMN が原因となって限局性膿瘍形成を伴う虫垂炎を引き起こした症例に対して IA を行っているのではなからうか。よって、40 歳以上の患者の膿瘍形成性虫垂炎は malignant potential のある LAMN を合併している可能性があるため、IA を含む外科的治療を受けるか、大腸内視鏡検査、CT 検査、または腹部超音波検査で長期的にフォローアップする必要があると考える。

詳細な検討を行えば、LAMN はこれまで報告されているよりももう少し頻度が高いかもしれない。しかし、LAMN で漿膜外の粘液中に上皮成分が存在していない場合は予後良好とされており、このような症例は再発もしない [18]。我々の LAMN を認めた 3 例も全例粘液中に上皮成分は確認できておらず、現在のところ無再発である。よって、LAMN が過小評価されていても臨床にはあまり問題となっていない可能性がある。

LAMN は大量の粘液を産生するため、通常非腫瘍性の虫垂炎よりも穿孔し易く、特に虫垂憩室を伴った場

合にはより穿孔しやすいと考えられる。

IA はもともと小児において適応されたものであるが、成人において適応する場合には、LAMNが原因で穿孔している可能性を十分考慮に入れて、術前のCT等の検査及び評価を行い、非腫瘍性病変に対して手術適応を考えるべきである。

## 文献

- [1] Jaffe BM, Berger DH. The appendix. In: Brunicki FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al., editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; p. 1073–91, 2009.
- [2] Skoubo-Kristensen E, Hvid I. The appendiceal mass: results of conservative management. *Ann Surg*, 196;584–7, 1982.
- [3] Bufo AJ, Shah RS, Li MH, Cyr NA, Hollabaugh RS, Hixson SD, et al. Interval Appendectomy for Perforated Appendicitis in Children. *J. laparoendosc. adv. surg. Tech*, 8:209–14, 1998.
- [4] Emil S, Duong S. Antibiotic therapy and interval appendectomy for perforated appendicitis in children: a selective approach. *Am Surg*, 73:917–22, 2007.
- [5] Simillis C, Symeonides P, Shorthouse AJ. A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). *Surgery*, 147:818–29, 2010.
- [6] Vargas HI, Averbook A, Stamos MJ. Appendiceal mass: conservative therapy followed by interval laparoscopic appendectomy. *Am Surg*, 60:753–8, 1994.
- [7] Lugo JZ, Avgerinos DV, Lefkowitz AJ, Seigerman ME, Zahir IS, Lo AY, et al. Can interval appendectomy be justified following conservative treatment of perforated acute appendicitis? *J Surg Res*, 164:91–4, 2010.
- [8] Hoffmann J, Lindhard A, Jensen HE. Appendix mass: Conservative management without interval appendectomy. *Am J Surg*, 148:379–82, 1984.
- [9] Furman MJ, Cahan M, Cohen P, Lambert LA. Increased risk of mucinous neoplasm of the appendix in adults undergoing interval appendectomy. *JAMA Surg*. 2013;148:703–6.
- [10] Carpenter SG, Chapital AB, Merritt MV, Johnson DJ. Increased risk of neoplasm in appendicitis treated with interval appendectomy. *Am Surg*, 78:339–43, 2012.
- [11] Wright GP, Mater ME, Carroll JT, Choy JS, Chung MH. Is there truly an oncologic indication for interval appendectomy? *Am J Surg*, 209:442–6, 2015.
- [12] Lee W, Choi ST, Lee JN, Kim KK, Park YH, Baek JH. A retrospective clinicopathological analysis of appendiceal tumors from 3,744 appendectomies: a single-institution study. *Int J Colorectal Dis*, 26:617–21, 2011.
- [13] Marudanayagam R, Williams GT, Rees BI. Review of the pathological results of 2660 appendectomy specimens. *J Gastroenterol*, 41:745–9, 2006.
- [14] Moreno SG, Shmookler BM, Sugarbaker PH. Appendiceal mucocele; contraindication to laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc*. 1998;12:1177–9.
- [15] Blair NP, Bugis SP, Turner LJ, MacLeod MM. Review of pathologic diagnosis of 2,216 appendectomy specimens. *Am J Surg*, 165:618–20, 1993.
- [16] Kalmon EH, Winningham EV. Mucocele of the appendix. *AJR Am J Roentgenol*, 72:432–5, 1954.
- [17] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, Fourth Edition. IARC Press, Lyons France, 2010.
- [18] McDonald JR, O'Dwyer ST, Rout S, Chakrabarty B, Sikand K, Fulford PE, et al. Classification of and cytoreductive surgery for low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg*, 99:987–92, 2012.
- [19] Stephenson JB, Brief DK. Mucinous appendiceal tumors: clinical review. *J Med Soc N J*, 82:381–4, 1985.
- [20] Smith JW, Kemeny N, Caldwell C, Banner P, Sigurdson E, Huvos A. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer*, 70:396–401, 1992.
- [21] Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goellner JR, Wilson TO, et al. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg*, 219:112–9, 1994.
- [22] Deelder JD, Richir MC, Schoorl T, Schreurs WH. How to Treat an Appendiceal Inflammatory Mass: Operatively or Nonoperatively? *J Gastrointest Surg*, 18:641–5, 2014.
- [23] Lipton S, Estrin J, Glasser I. Diverticular disease of the appendix. *Surg Gynecol Obstet*. 1989;168:13–6.
- [24] Payan HM. Diverticular disease of the appendix. *Dis Col Rect*, 20:473–6, 1977.
- [25] Lamps LW, Gray GF, Dilday BR, Washington MK. The coexistence of low-grade mucinous neoplasms of the appendix and appendiceal diverticula: a possible role in the pathogenesis of pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol*, 13(5):495–501, 2000.

## Clinicopathological features of three cases of low-grade appendiceal mucinous neoplasm diagnosed after interval appendectomy

Daiji IKUTA<sup>1)</sup>, Shoichi NISHIMURA<sup>2)</sup>, Ken-ichi MUKAISHO<sup>3)</sup>, Toru MIYAKE<sup>1)</sup>  
Hiromichi SONODA<sup>4)</sup>, Tomoharu SHIMIZU<sup>1)</sup>, Shinsuke WATANABE<sup>5)</sup> and Masaji TANI<sup>1)</sup>

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science 2) Department of Surgery, Makino Hospital

3) Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Shiga University of Medical Science

4) Department of Surgery, Nagahama Red Cross Hospital 5) Department of Surgery, Yasu Hospital

**Abstract** Interval appendectomy (IA) is a good treatment for abscess-forming appendicitis that is caused by perforation. However, neoplasms frequently occur in patients who undergo IA. We investigated the reason why neoplasms are involved in IA and report their clinicopathological features. Nine patients underwent IA two months or more after the onset of acute appendicitis. Low-grade appendiceal mucinous neoplasms (LAMNs) were identified in three of the nine patients who underwent IA. All of the LAMN patients had perforated and abscess-forming appendicitis, and they underwent surgery three months or more after the onset of appendicitis. In addition, an appendiceal diverticulum was observed in one of the three LAMN patients. In conclusion, our results suggest that the prevalence of LAMN may increase in patients who undergo IA following acute appendicitis with perforation. Therefore, these patients should receive surgery, including IA, or be followed up in the long term.

**Keyword** Low-grade appendiceal mucinous neoplasm, Interval appendectomy, Appendicitis, Perforated appendicitis, Appendiceal diverticulum