

症例報告

同時性肝転移と異時性卵巣転移を来した直腸癌の1症例

久保秀文, 北原正博, 兼清信介, 多田耕輔, 宮原 誠, 長谷川博康

社会保険徳山中央病院外科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : 大腸癌再発, 卵巣転移, 再発巣完全切除

和文抄録

症例は49歳女性, 2005年6月に転移性肝腫瘍を有する直腸癌に対して低位前方直腸切除術と経皮的肝ラジオ波焼灼術(以下, RFA)を施行した。同年8月よりCEAの上昇を認めたがCTでは再発所見は認めなかった。同年12月のCT-PET検査でRFA施行部の肝局所再発を認め, 2006年2月肝部分切除施行した。術後FOLFOX療法を施行し, 2006年5月よりUFT,ロイコボリン内服へ変更し, 2007年1月よりUFT内服のみとした。同年8月よりCEAの再上昇を認め, 9月のCT-PETで骨盤腔内の腫瘍が疑われ, TS-1内服再開した。2008年1月CT-PETで同腫瘍の増大を認め, 両側卵巣摘出した。病理では直腸癌の卵巣転移と診断された。術後現在まで再発を認めず経過観察中である。直腸癌卵巣転移では完全切除できれば積極的に切除し化学療法を追加することで長期生存が得られる可能性があり, 予後の延長が期待出来ると考える。

緒言

大腸癌の異時性卵巣転移は一般に予後不良とされており, その5年生存率は0%ともされている¹⁾。しかしながら最近, 完全切除可能な場合には切除後の予後は比較的良好であったとの報告²⁻⁴⁾を散見する。今回われわれは直腸癌同時性肝転移切除後に異時性卵巣転移を来し, 切除と術後補助化学療法を

施行し, 再発兆候なく生存中である症例を経験したので文献的な考察を加え報告する。

症 例

患者: 49歳, 女性。

主 訴: 下腹部鈍痛。

既往歴: 糖尿病, 高血圧あり。

家族歴: 特記すべき事なし。

現病歴: 2005年6月に肝前上区域(segment8)に直径4.0cmの転移性肝腫瘍を有する(図1a), 進行直腸癌に対して低位前方直腸切除術+2群リンパ節郭清と経皮的肝ラジオ波焼灼術(radiofrequency ablation: 以下, RFA)を施行した。病理組織学的検査はmod, ss, ly1, v2, n1, stageIV: H1(GradeA)であった(図1b)。術後補助療法としてTS-1を内服していた。同年8月頃より腫瘍マーカーCEAの上昇を認めたがCTでは明らかな再発所見は認めなかった(図1c)。同年12月のCEAが23.7ng/dlと上昇し, 同年12月のCTでRFA施行部周囲の軽度異常(図2a), 2006年1月のPET(positron emission tomography)検査ではRFA施行部に異常集積を認め(図2b), 局所再発が疑われた。同年2月肝部分切除施行し(図2c), 術後に速やかにCEAは正常範囲となった。術後補助療法として外来にてFOLFOX(infusional 5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin)療法を5コース投与した。2006年5月のCT-PETで再発なく, UFT/ロイコボリン内服へ変更し, 2007年1月よりUFT内服のみとした。同年8月よりCEAが16.1ng/dlと



図1a 術前のCTで肝S8に転移性腫瘍を認め、同部へRFA施行した。



図2a CTにてRFA施行部周囲の軽度の異常を認めた。



図1b 直腸手術標本



図2b PETでは肝臓内に異常集積が2カ所指摘され、局所再発が疑われた。



図1c 2005年8月のCTではRFA施行部は嚢胞化しており再発は認めなかった。

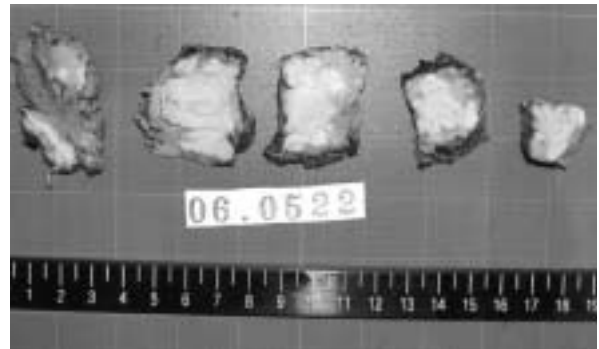


図2c 肝切除摘出標本-灰白色の硬い腫瘍が増殖していた。

再上昇を認め、9月のCT-PETで骨盤腔内の腫瘍出現が疑われ、TS-1内服を再開した。2008年1月CT-PETで同腫瘍の増大を認め(図3a, b), CEAは103.3ng/dlと著増した。他の部位の病変が存在しないため同年2月腫瘍摘出目的で入院となった。
 入院時血液検査所見：CEAの上昇以外に特に異常を認めなかった。
 手術所見(図4a, b)：骨盤腔内に左卵巢由来と考えられる20×15cm大の多房性嚢胞性腫瘍を認めた。

腫瘍重量は1.40kgであった。視触診上は明らかにリンパ節転移や腹膜播種病変を認めず、腹水の術中細胞診はclassⅢaであった。右卵巢は正常所見であったが、両側付属器切除施行した。
 病理組織学的所見：卵巢の腫瘍細胞は直腸の腫瘍細胞と同様、CK染色で陰性～疑陽性、CK20染色で陽性、CEA染色で陽性を示した。
 以上より直腸癌の卵巢転移が強く示唆された(図4c, d, e, f)。



図 3 a CTで骨盤内に11cmの内部不均一な腫瘍性病変を認めた。

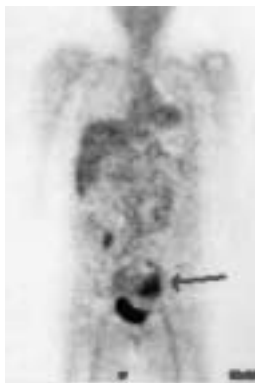


図 3 b PETで骨盤内に限局したFDGの集積を認めたが、他の肺・肝・リンパ節・腹膜には有意な集積は認めなかった。



図 4 a 摘出卵巢標本

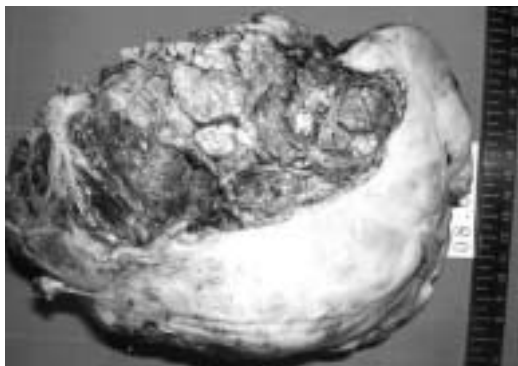


図 4 b 摘出卵巢標本剖面 - 多房性嚢胞性腫瘍であった。

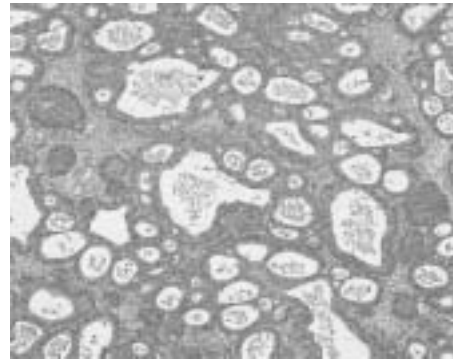


図 4 c 病理組織学的所見 - 卵巢実質内には直腸癌と考えられる中分化型の腫瘍細胞が乳頭管状増殖をしていた (HE染色, $\times 100$)。

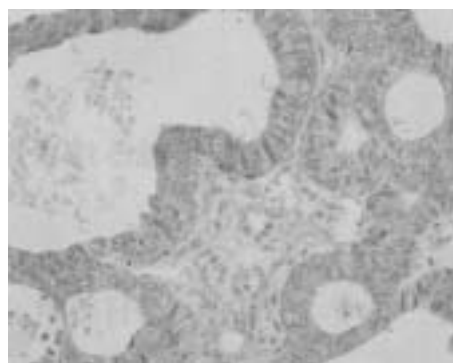


図 4 d 卵巢の腫瘍はCK7染色で陰性～疑陽性を示した (CK7免疫染色, $\times 400$)。

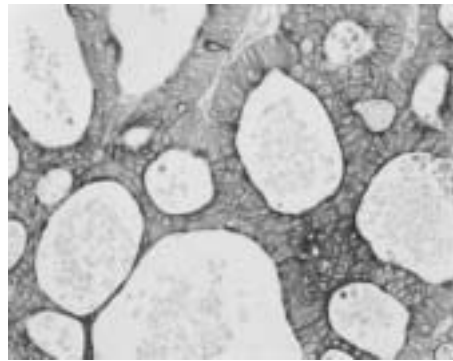


図 4 e 卵巢の腫瘍はCK20染色で陽性を示した (CK20免疫染色, $\times 400$)。

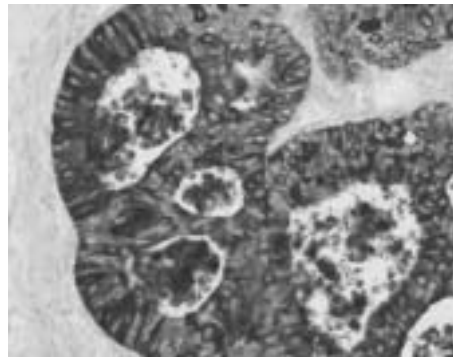


図 4 f 卵巢の腫瘍はCEA染色で陽性を示した (CEA染色, $\times 400$)。

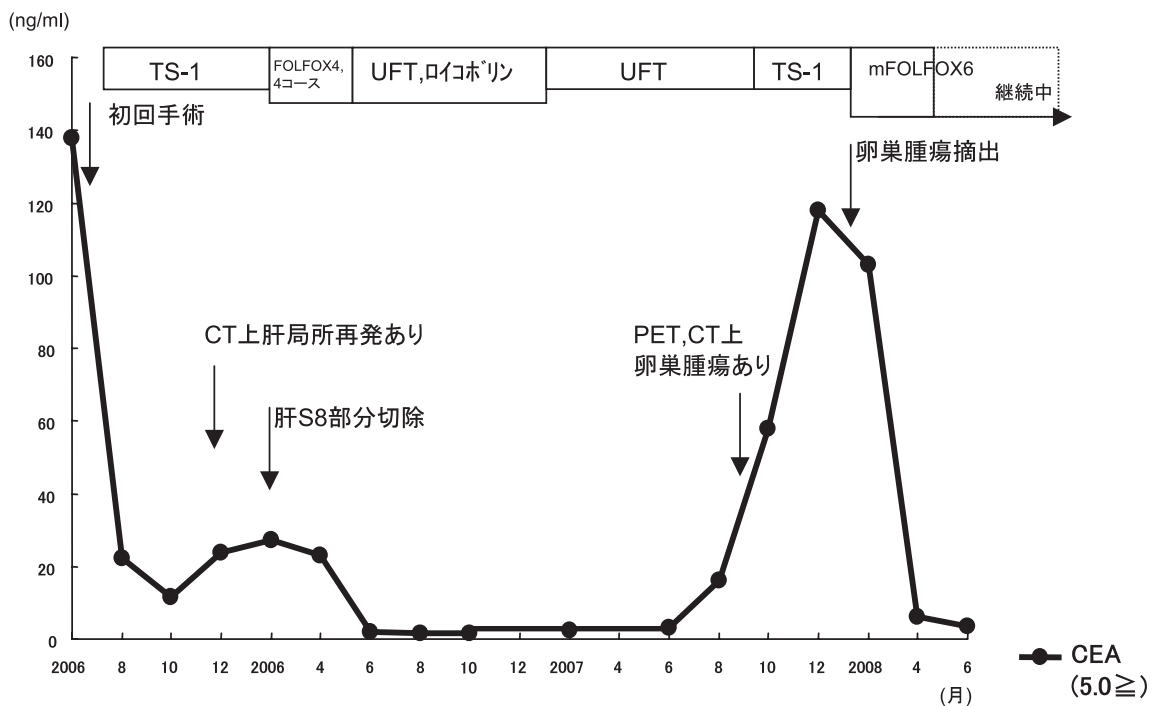


図5 本症例でのCEAの推移と臨床経過

術後経過：術後補助療法としてBevacizumab + FOLFOXを6コース投与後、TS-1内服へ変更し2008年9月現在、経過、再発の兆候は認めていない。図5に本症例のCEAの推移と臨床経過を示す。

考 察

大腸癌の術後卵巣転移は1.6%⁵⁾～3.5%⁶⁾と比較的少なく直腸癌では1.0%⁵⁾とさらに稀である。医学中央雑誌にて検索した限りでは本邦においてこれまでに自験例を含めて36例(表1)が報告されている。転移性卵巣癌の原発巣としては消化器系が多く、特に胃癌からの転移が多いとされているが、最近になり食事の欧米化などに伴うと考えられる大腸癌の罹患率増加により大腸癌原発の例が増加傾向にあるとされる⁷⁾。直腸癌卵巣転移例は大腸癌取扱い規約ではP2と定義され、進行度はstage IVに相当し、すでに遠隔転移例と考えられ、一般にその予後はきわめて不良とされている⁸⁾。同時性転移の場合には5年生存の報告があるが、異時性転移症例の場合5年生存率は0%とされている⁹⁾。本邦では予後の判明している症例のうち24ヵ月以上生存しているのは林ら⁸⁾の報告では2例のみである。腹膜病変の有無が重要な予後因子とされており生存期間中央値は腹膜病

変を伴う場合が10.8ヵ月であるのに対して、腹膜病変を伴わない場合には25.2ヵ月と大きな違いがある⁹⁾。鈴木ら²⁾の集計によれば大腸癌異時性卵巣転移の場合でも約半数に腹膜播種転移を合併したとしている。しかしながら富木ら¹⁰⁾の報告によれば腹膜播種や他の遠隔転移のない卵巣のみの転移症例に限れば同時性7例中4例と異時性3例全例が5年以上生存し、5年生存率67.5%と比較的良好な結果であったとしている。中木村ら⁴⁾も肝臓、卵巣、大動脈周囲リンパ節の再発病巣を繰り返し切除し6年1ヵ月以上の長期生存を得た症例を報告している。本症例でも腹水細胞診は陰性であり、視触診上も明らかな腹膜播種など、卵巣以外の転移巣は認められなかった。今回、卵巣転移の診断にはCT-PET検査が有用であった。最近では特にPET検査は従来の画像検査では困難である腹膜播種病変の描出に有用であるとの報告がされている¹¹⁾。向後慎重なる経過観察が必要であるが、腹膜播種病変などが存在しない卵巣転移に対しては完全切除が可能と判断されれば積極的に切除するべきであると考えられる。卵巣転移の機序として隣接腫瘍からの直接浸潤、血行性転移、リンパ行性転移、播種性転移、以上を全て含めた複合的な経路による転移が考えられている^{2, 8, 12)}が明確な機序は解明されていない。本症例では腹腔洗浄細胞

表1 直腸癌卵巣転移の本邦報告例

報告者(年)	年齢・性	部位	組織	浸達度	ly, v	多臓器転移	卵巣転移まで期間(月)	転帰(月)
富永(1983)	不明	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
山元(1988)	61・女	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	10	記載なし
白水(1989)	77・女	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	H1P1	同時性	記載なし
藤吉(1989)	40・女	Rb	低分化腺癌	a2	ly3,v2	P0	同時性	死亡(12)
藤吉(1989)	56・女	Rb	高分化腺癌	ai	ly2,v1	P0	数ヶ月	死亡(20)
山口(1989)	53・女	Rs	中分化腺癌	s	ly2,v1	POH0	12	生存(9)
山口(1989)	56・女	Rs	高分化腺癌	ss	不明	POH0	16	死亡(20)
米山(1989)	47・女	Rs	高分化腺癌	s	記載なし	POH0	11	記載なし
池内(1990)	23・女	記載なし	高分化腺癌	記載なし	記載なし	大網	同時性	記載なし
西森(1991)	53・女	Rs	中分化腺癌	ai	ly2,v2	P2	同時性	生存(12)
田中(1992)	56・女	Ra	中分化腺癌	s	ly2,v0	POH0	12	死亡(21)
岩田(1993)	49・女	直腸	高分化腺癌	ss	不明	P1H0	12	生存(10)
古本(1993)	75・女	RaRb	中分化腺癌	ss	ly1,v1	POH0	同時性	記載なし
山上(1993)	55・女	記載なし	高分化腺癌	記載なし	記載なし	記載なし	7	記載なし
斉藤(1993)	54・女	記載なし	中分化腺癌	s	ly2,v2	P1H0	11	記載なし
鈴置(1996)	61・女	Rs	不明	si	記載なし	記載なし	同時性	記載なし
小玉(1996)	51・女	Rs	高分化腺癌	si	ly2,v1	POH3	4	死亡(10)
河原(1997)	48・女	RaRb	高分化腺癌	ss	ly3,v3	POH0	3	生存(12)
阿嘉(1997)	36・女	Ra	粘液癌	se	記載なし	P2H1	同時性	記載なし
椎木(1997)	46・女	Ra	中分化腺癌	ss	ly2,v1	POH1	24	記載なし
長尾(1998)	44・女	記載なし	粘液癌	se	ly3,v2	POH0	12	死亡(15)
谷川(1998)	44・女	Rs-Ra	中分化腺癌	ss	ly2	POH0	同時性	生存(10)
鈴木(1999)	42・女	Rs	高分化腺癌	se	ly1,v1	POH0	同時性	生存(12)
和田(1999)	77・女	Rb	高分化腺癌	sm	ly1,v1	POH0	75	記載なし
傍島(1999)	42・女	Rs	高分化腺癌	se	ly1,v1	POH0	同時性	生存(4)
松井(2000)	49・女	Rs	高分化腺癌	mp	ly1,v0	POH0	36	記載なし
室(2000)	45・女	Rb	中分化腺癌	a2	ly3,v2	POH0	11	記載なし
山口(2001)	77・女	Rs	中分化腺癌	記載なし	不明	記載なし	同時性	記載なし
川島(2001)	38・女	記載なし	記載なし	S0	不明	POH0	33	記載なし
Inokuma(2002)	42・女	Rs	中分化腺癌	se	記載なし	POH0	同時性	生存(42)
藤島(2003)	45・女	記載なし	腺癌	se	記載なし	P1H0	同時性	死亡(5)
高石(2004)	49・女	Rb-P	粘液癌	ai	記載なし	P1H0	同時性	生存(11)
吉村(2004)	41・女	Rs	中分化腺癌	ss	ly3,v3	POH0	24	記載なし
林(2006)	50・女	Rs	高分化腺癌	se	ly1,v1	POH0CY1	同時性	生存(30)
蓬田(2007)	44・女	P	中分化腺癌	記載なし	記載なし	記載なし	同時性	記載なし
宇賀原(2008)	49・女	Rs	中分化腺癌	ss	ly1,v1	POH1CY0	26	生存(3)

診が陰性であったことから腹膜播種の可能性は低いと考えられた。また、卵巣転移のリンパ行性経路として、大腸より大動脈周囲リンパ節から卵巣動静脈に沿って下降し卵巣下リンパ管叢に流入する逆行性転移経路の存在が考えられている^{2, 12)}が、リンパ行性転移は胃癌における広範な癌性リンパ管症を伴う症例以外では比較的稀とされており¹²⁾、本症例では画像上および開腹時の視触診上は大動脈周囲のリンパ節に転移は認めなかったことからリンパ行性も否定的である。一方、同時性肝転移を伴いその後肝局所での再発を来たしていることから主な転移経路としては肝転移からの血行性転移経路が最も疑われる。また、本症例では術後2ヵ月目の比較的早期にCEAの上昇を認めたが、局所肝転移再発が画像上明確となり同部の部分切除を施行するまで約6ヵ月を経過していた。初回手術時に同時肝切除も考慮すべきであったことが反省点として挙げられる。

近年大腸癌に対する化学療法は進歩し¹³⁾、卵巣転移症例に対する術後補助療法の有用性について報告されてはいる^{2, 4, 14)}が詳細なる検討は行われていない。大腸癌卵巣転移症例に対しても手術による局所のコントロールだけで予後の改善を見ることは困難と考えられる。大腸癌術後化学療法として、5-Fluorouracil/Leucovorin, UFT/Leucovorin,

capecitabin, FOLFOXなどの有用性が示されており¹⁵⁾、なかでもFOLFOXが最も強力な補助療法であるとされている¹⁶⁾。本症例のごとく、予後不良症例にはFOLFOXを予防投与することは有用であるかもしれない。さらに昨年より本邦でも使用可能となった新分子標的薬であるBevacizumabを加えた化学療法レジメンの効果も今後期待されるであろう。

結 語

同時性肝転移と異時性卵巣転移を来たした直腸癌の1症例を報告した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本症例の病理診断に関してご指導いただきました当院病理部部長 山下吉美先生に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Morrow M, Ender WE. Late ovarian metastasis in carcinoma of the colon and rectum. *Arch Surg* 1984 ; **119** : 1385-1388.
- 2) 鈴木 温, 関下芳明, 塩野恒夫, 藤森 勝, 加藤紘之. 大腸癌治療切除後の卵巣転移の2例. 日消外会誌 2002 ; **35** : 1629-1633.
- 3) 久 毅, 小林栄仁, 山縣 愛, 志岐保彦, 中蔦竜一, 山崎正人. 大腸癌をフォロー中に急性腹症を発症し, 摘除術によって短期予後の改善をみた転移性卵巣癌の1症例. 大労医誌 2006 ; **29** : 44-47.
- 4) 中木村繁, 高橋周作. 肝臓, 卵巣, 大動脈周囲リンパ節の再発病巣を繰り返し切除し長期生存した大腸癌の1例. 日本大腸肛門病会誌 2006 ; **59** : 328-322.
- 5) 藤吉 学, 磯本浩晴, 白水和雄, 山下裕一, 小島敏生, 梶原賢一郎, 掛川暉夫. 大腸癌の卵巣転移に関する検討. 日消外会誌 1989 ; **22** : 1116-1120.
- 6) 山口俊昌, 裏川公章, 中本光春, 出射秀樹, 田中宏明, 磯 篤典, 西尾幸男, 植松 清, 瀬藤晃一, 川北直人. 卵巣転移大腸癌の4例. 日消外会誌 1989 ; **22** : 2882-2885.
- 7) 宮原 陽, 田代浩徳, 大竹秀幸, 岡村佳則, 大場 隆, 片淵秀隆, 岡村 均. 転移性卵巣腫瘍(1986年~2003年)の臨床病理学的検討. 日本産婦人科学会熊本地方部会雑誌 2005 ; **49** : 33-41.
- 8) 林 泰生, 大西顕司, 佐藤裕英, 竹内一雄. 直腸癌卵巣転移の1例. 外科 2006 ; **68** : 604-609.
- 9) Miller BE, Pittman B, Wan JY, Fleming M. Colon cancer with metastasis to the ovary at time of initial diagnosis. *Gynecol Oncol* 1997 ; **66** : 368-371.
- 10) 富木裕一, 鎌野俊紀, 國井康弘, 岡田 豪, 笠巻伸二, 根上直樹, 折田 創, 坂本修一, 坂本一博, 鶴丸昌彦. 多変量解析を用いた大腸癌の卵巣転移危険因子の検討. 日消外会誌 2002 ; **35** : 11-17.
- 11) 藤田晴吾. FDG-PETによる腹腔内播種病巣の診断. 日本医放会誌 2003 ; **63** (臨時増刊号) : 168.
- 12) 松崎健司, 竹内麻由美, 西谷 弘, 坂東良美. 卵巣転移性腫瘍. 産婦人科の実際 2005 ; **54** : 1559-1566.
- 13) Christophe T, Thierry A, Emmanuel A, Gerard L, Michel F, Dominique MM, Emmanuel Q, Cornne C, Marc B, Gerard G, Bruno L, Philippe C, Christophe L, Aimery de G. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer : A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2004 ; **22** : 229-237.
- 14) Yang TS, Hsu KC, Tang R, Chang TC. Colon carcinoma with synchronous ovarian metastasis-report and discussion of five cases. *Anti-cancer Drugs* 2000 ; **11** : 279-283.
- 15) Thierry A, Corrado B, Lamia MB, Matilde N, Josep T, Tamas H, Clare T, Marta Z, Philip C, John B, Isabelle TF, Aimery de G. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med* 2004 ; **350** : 2343-2351.
- 16) Samantas E, Dervenis C, Rigatos SK. Adjuvant chemotherapy for colon cancer : evidence on improvement in survival. *Dig Dis* 2007 ; **25** : 67-75.

A Case of Rectal Cancer with Simultaneous Liver Metastasis and Heterochronous Ovarian Metastasis

Hidefumi KUBO, Masahiro KITAHARA, Sinsuke KANEKIYO, Kosuke TADA,
Makoto MIYAHARA and Hiroyasu HASEGAWA

*Department of Surgery, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi, 745-8522
Japan*

SUMMARY

We describe a 49-year-old woman who underwent low anterior rectal resection for rectal cancer and radiofrequency ablation (RFA) for liver metastasis in June 2005, followed by oral administration of TS-1. In August 2005, although the patient's CEA level was elevated, abdominal CT revealed no recurrence. In December 2005, CT and PET revealed local recurrence in the liver, for which RFA was performed, followed by partial hepatic resection in May 2006. Adjuvant chemotherapy with FOLFOX was administered, followed by UFT/leucovorin starting in May 2006, followed by UFT alone from January 2007. In August 2007, elevation of the CEA level was again observed, and CT and PET revealed a tumor in the pelvic cavity. TS-1 was therefore administered again. In January 2008, as CT and PET revealed enlargement of the tumor, bilateral oophorectomy was performed. The postoperative pathologic diagnosis indicated that the tumor was a metastasis of the rectal cancer to the ovary. At the time of writing in May 2008, the patient remains disease-free after the ovarian surgery. If an ovarian metastasis of rectal cancer can be removed completely, surgical resection combined with chemotherapy is recommended to improve the prognosis.