

症例報告

直腸未分化癌の一例

西村純一, 柳井秀雄¹⁾, 古谷卓三²⁾, 村上知之³⁾, 帆足誠司⁴⁾, 坂井田功

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学分野 (内科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

(独) 国立病院機構関門医療センター消化器科¹⁾ 下関市長府外浦町1-1 (〒752-8510)(独) 国立病院機構関門医療センター外科²⁾ 下関市長府外浦町1-1 (〒752-8510)(独) 国立病院機構関門医療センター病理³⁾ 下関市長府外浦町1-1 (〒752-8510)帆足医院⁴⁾ 下関市上田中町2-21-2 (〒750-0009)

Key words : 大腸, 未分化癌

和文抄録

症 例

症例は69歳女性。下血を主訴に近医受診し、下部消化管内視鏡検査で下部直腸 (Rb) にⅡc+Ⅱa様の腫瘍を認め、生検では当初扁平上皮癌あるいは低分化腺癌と診断された。治療としては、本人の強い希望で直腸局所切除術を施行。手術標本では組織学的に腺管構造はみられず、免疫組織学的検索で粘液分泌や内分泌顆粒を認めず、未分化癌と診断した。大腸未分化癌の予後は極めて不良とされており早期発見が望まれるが、その初期像については不明な点が多い。稀とされる大腸未分化癌の一例を経験したので、報告する。

はじめに

大腸癌の多くは、組織学的に腺管構造や粘液分泌を有する高・中分化型腺癌である。大腸における未分化癌は稀であり、その病態については未だ不明な点が多い。またその多くは進行してから発見され、予後は極めて不良とされている¹⁾。今回我々は早期の段階で発見された直腸未分化癌の一例を経験したので、診断上の問題点を中心に文献的考察を加え報告する。

患者 : 60歳代後半, 女性.

主 訴 : 下血.

家族歴 : 母に悪性腫瘍 (詳細不明).

既往歴 : 特記事項なし.

現病歴 : 平成21年11月, 下血を主訴に近医を受診した。直腸診で腫瘍触知され, 下部消化管内視鏡検査にて下部直腸 (Rb) にⅡc+Ⅱa様の腫瘍が発見された。生検にて扁平上皮癌あるいは低分化腺癌と診断され, 精査目的で当院紹介となった。

入院時現症 : 直腸後壁に4 cm大の腫瘍を触知した。

入院時血液生化学検査 : 白血球 (8000/ μ l), CRP (0.21mg/dl), 尿酸値 (6.9mg/dl) の軽度上昇を認めるのみ。Hb13.2g/dlと貧血なく, CEAは2.9ng/ml, CA19-9は22.1U/mlと正常であった。

下部消化管内視鏡検査 : 肉眼的には, 肛門管に接する, 頂部に広い辺縁不正な陥凹を伴う類円形の粗大結節状の腫瘍 (図1-a)。ピオクタニン染色後の陥凹部の拡大観察ではピット構造は無く, 陥凹部の表面に腺管の開口は観察されなかった。通常の大腸上皮性腫瘍を思わせるⅢ型やⅣ型のピットパターンは腫瘍辺縁にも認めなかった (図1-b)。

超音波内視鏡検査 (15MHz, フジノン・ソノプローブシステム) : 第3層 (SM) までの厚い低エコー腫瘍を認める。第4層 (MP) は保たれている (図1-c)。

胸部～骨盤部造影CT検査：直腸後壁の壁肥厚を認めるが、明らかなリンパ節腫大や肝転移・遠隔転移は認めない(図2)。

生検結果(当院)：腫瘍細胞は中型の類円形で、細胞質が乏しく、充実性胞巣を形成している。角化や明らかな腺管形成は認めないが、胞巣内にみられる小腔を不明瞭な管腔形成とみなし、充実型低分化腺癌とした(図3)。

以上より術前診断を直腸低分化型腺癌, Clinical Stage I (Rb, cSM, cN0, cP0, cH0, cM0) と診断し, 当院外科にて手術の方針となった。術式は根治手術を勧めたが, 本人の強い希望で直腸局所切除術を施行した。

摘出標本：腫瘍は30×23mm大の2型病変で(図4-a), 肛門側では腫瘍が歯状線に隣接していた(図4-b)。

病理組織所見：最大断面では肛門側断端の円柱上皮粘膜領域に腫瘍組織を認め, 発育様式は膨張性である。腫瘍は中央部で潰瘍に陥っており, 腫瘍組織の潰瘍面への露出を認めた。腫瘍は粘膜固有層内よりも粘膜下層での拡がりの方が広い(図5-a)。腫瘍細胞は中型の類円形で, 細胞質が乏しく充実性胞巣を形成していた。胞巣には小さな壊死巣やアポトーシスによる細胞の脱落が目立つ。角化, 管腔やロゼットの形成は認めなかった(図5-b)。なお, 生検標本で見られた管腔様の構造は細胞の脱落や空胞変性と考えた。また脈管侵襲についてD2-40染色とEVG染色で検討し, 脈管侵襲は認めなかった。免疫組織学的検索では, 基底細胞マーカーのCK5/6のみが部分的に陽性を示した(図5-c)。CK20やCK7, 神経内分泌系のマーカーであるCD56やChromogranin AやSynaptophysin, リンパ球系のマーカーであるLCA, 黒色腫や神経系のマーカーであるS100は全て陰性であった。また, アルシアンプルー染色は陰性で粘液の産生は認めなかった。

以上の所見より, 本症例を直腸未分化癌 pSM, INFb, med, ly0, v0, pPM0, pDM1, pRM0 (500 μ m) と診断した。術後経過は良好であり, 術後9日目に退院となった。患者には未分化癌の予後を踏まえ, 拡大手術や術後化学療法を強く勧めたが拒否。明らかな局所残存を見ないものの肛門側断端陽性であったため, 今後外来で定期的なCT検査や下部消化管内視鏡検査による慎重な経過観察を行っていく。

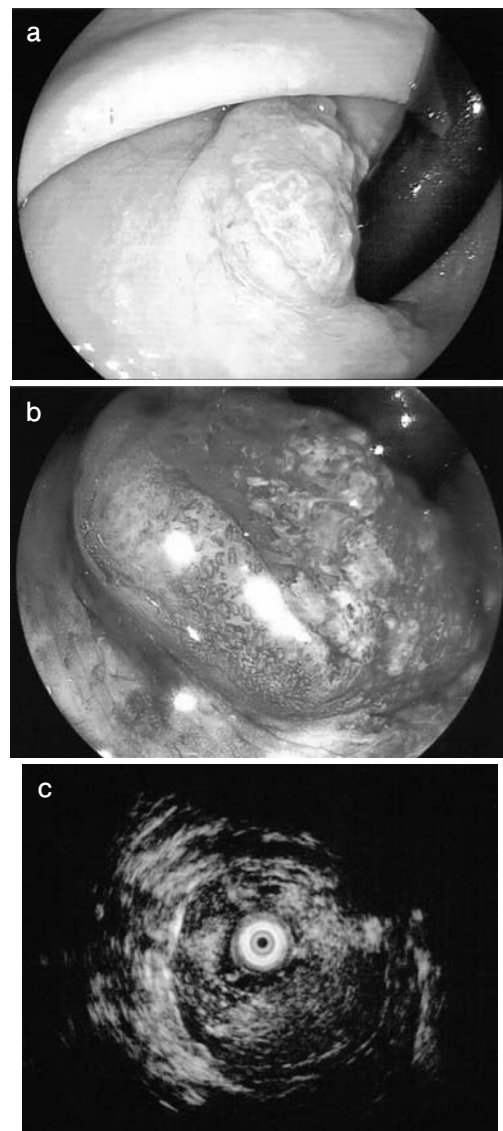


図1 下部消化管内視鏡検査

a: 肛門管に接するIIc+IIa病変. b: ビオクタニン染色後の陥凹部の拡大観察ではビット構造は認めない. c: 超音波内視鏡検査(15MHz、フジノン・ソノプローブシステム)にて第3層(SM層)までの均一な低エコー域を認める。

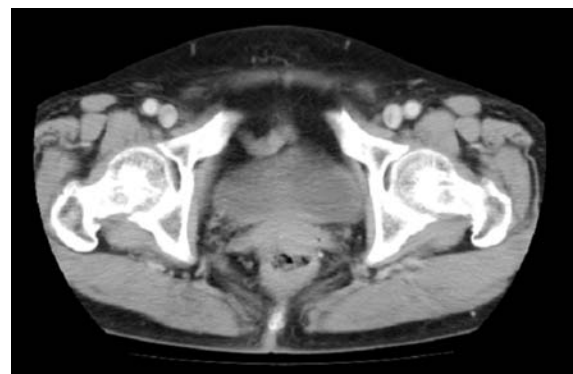


図2 胸部～骨盤部造影CT検査

直腸後壁の壁肥厚を認めるが, 明らかなリンパ節腫大や肝転移・遠隔転移は認めなかった。

考 察

大腸未分化癌の定義は、組織学的に、小型ないし大型の腫瘍細胞が、シート状ないし充実性胞巣状の形態をとって増殖し、腺管構造を欠き、免疫染色を含む種々の検索で粘液分泌や内分泌顆粒がみられない癌腫とされており²⁾、特有の病理学的特徴を有さない。その頻度は、2004年の第54回大腸癌研究会アンケート調査報告によると、大腸癌手術総数65,671

例のうち53例（0.0008%）と稀である¹⁾。本症例では免疫組織学的検索でCK5/6のみが部分的に陽性を示し、上述の定義に矛盾なく、未分化癌と診断した。

本症例の腫瘍は、超音波内視鏡所見では第3層（SM層）までの均一な低エコー腫瘍として描出され、通常の大腸上皮性腫瘍として矛盾しない所見であった。しかし、拡大内視鏡による観察では腫瘍部表面には全くピット構造を認めず、通常の大腸癌のピットパターンとは異なっていた。また、腫瘍辺縁

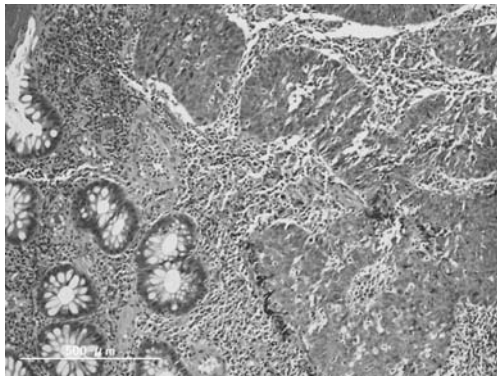


図3 生検標本

HE染色。腫瘍細胞は充実性胞巣を形成している。角化やロゼットは認めない。胞巣内にみられる小腔を不明瞭な管腔形成とみなした。

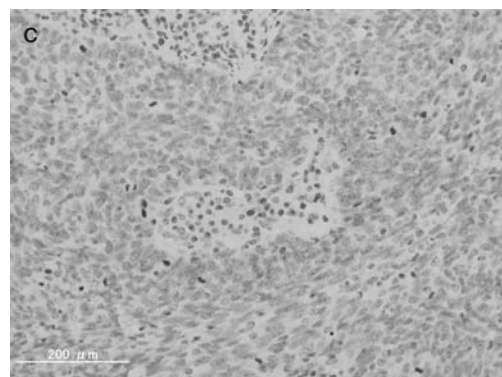
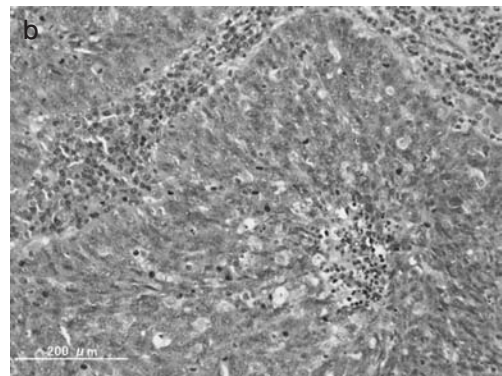
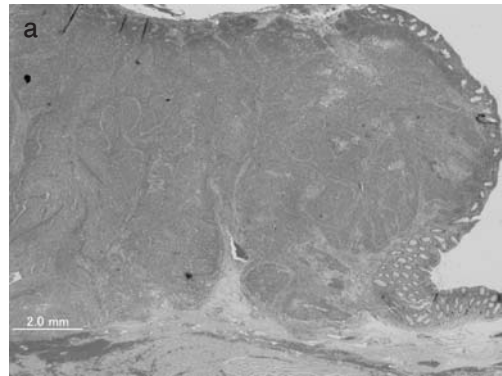


図5 切除標本病理所見

a：HE染色（弱拡大）。腫瘍はSM深部まで膨張性発育を示す。腫瘍の中央部は潰瘍に陥っており、腫瘍組織が潰瘍面に露出。腫瘍の拡がりは粘膜固有層内より粘膜下層で広い。b：HE染色（強拡大）。腫瘍細胞は中型の類円形で充実性胞巣を形成。角化やロゼットの形成は認めない。c：免疫染色（CK5/6）。部分的に陽性を示す。

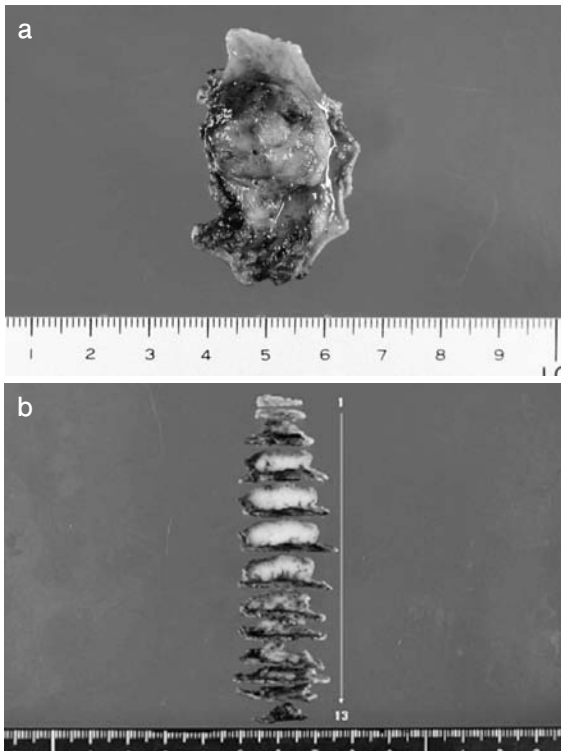


図4 切除標本肉眼所見

a：腫瘍は30×23mm大の2型病変。b：肛門側では腫瘍が歯状線に隣接している。

は非腫瘍のⅡ型ピットパターンであり、腺腫成分も存在しないと考えられた。内視鏡所見上、本症例はnon-polypoid growthの大腸癌であった。このような内視鏡所見は未分化癌の組織型と関連したものと思われるが、Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)や大腸悪性リンパ腫といった非上皮性腫瘍との鑑別が必要となる。大腸GISTで頂部に潰瘍形成を認める場合や、隆起型の大腸悪性リンパ腫で表面にびらんを認める場合は、本症例と類似した内視鏡所見となり得ると思われる。GISTは一般に超音波内視鏡で第4層(MP層)に主座を置く腫瘍として観察される。また、悪性リンパ腫は鉗子圧迫で柔らかい腫瘍として観察されるため鑑別可能である。しかしいずれの場合も、非典型的な所見を呈する場合は内視鏡像のみでは鑑別困難である。

医学中央雑誌で「大腸」「未分化癌」をキーワードに1983年から2010年まで検索(会議録を除く)した中で、免疫組織学的検索により真の未分化癌と考えられる症例は15例³⁻¹⁷⁾であった。自験例を含めた16例を検討した(表1)。性別は男性9例、女性7例で、平均年齢は62歳(34~86歳)であった。大腸未分化癌の存在部位はこれまで直腸に多いとされていたが、本検討では上行結腸5例、横行結腸2例、直腸6例であり、右半結腸にやや多かった。肉眼分類は2型が60%と最も多く、これまでの文献的な特徴¹⁾と一致していた。

大腸未分化癌の報告は進行症例が多く、本検討では86%が壁深達度SS以深、リンパ節転移は69%、遠

隔転移は50%の症例で認めた。またその予後は非常に不良とされており、本検討でも16例中8例が7ヵ月以内に死亡している。腫瘍の肉眼分類では2型が多く、肉眼形態からは腫瘍細胞間の接着性は高いと思われるにも関わらず高率に転移を合併する事について、未分化癌の組織学的特徴が関連している可能性もあり、今後の検討を待ちたい。

治療は拡大手術に化学療法を組み合わせる方法が一般的である。本症例は深達度SM、術前の画像検索で明らかな遠隔転移を認めずStage Iの状態で見られたが、本人の希望により直腸局所切除のみ施行し、術後化学療法も行っていない。早期で見られた未分化癌は検索し得た範囲では自験例を含め2例で、一般的な予後については不明であるが、本症例は肛門側断端陽性であり、また未分化癌の組織学的性質から手術の段階では検出し得ない微小転移が存在する可能性も否定できず、今後も積極的に拡大手術や術後化学療法を勧めていく必要があると思われる。

結 語

稀とされる直腸未分化癌の1例を経験した。臨床的には粘膜下に主座を有する、表面にピット構造を有さない腫瘍として観察された。今後、症例の蓄積による大腸未分化癌の初期像の解明と早期診断が期待される。

表 1

Authors	Age/Sex	Symptom	Site	Macroscopic classification	Depth	N	Ly	V	Metastasis	Prognosis (month)
Ikeuchi et al ³⁾	66/M	Mass	R~D	—	—	—	(+)	—	—	Dead (2)
Ichimiya et al ⁴⁾	73/M	Melena	Rb,Ra	2	SE	1	—	—	Kidney	Dead (3)
Nishimori et al ⁵⁾	34/F	Pain	T	2	SE	0	1	0	—	Alive (52)
Kajikawa et al ⁶⁾	71/M	Pain	S	1	SS	2	—	—	—	Alive (1)
Nakakubo et al ⁷⁾	47/M	Pain	A	3	SS	4	—	—	Brain	Alive (21)
Sato et al ⁸⁾	59/M	Melena	RS,Ra	2	SE	3	2	1	—	Dead (2)
Yamada et al ⁹⁾	63/M	Pain	T	2	SE	—	—	—	Liver/Peritoneum	Alive (1)
Satomoto et al ¹⁰⁾	66/F	Pain	A	2	SI	4	—	—	Peritoneum	Dead (2)
Uno et al ¹¹⁾	41/M	Pain	A	2	SS	1	—	—	Liver	Dead (3)
Nakazaki et al ¹²⁾	86/F	Pain	A	5	SI	0	3	1	—	Dead (6)
Ota et al ¹³⁾	60/M	Melena	Rb~P	3	—	—	(+)	(+)	Liver/Lung	Dead (1)
Kanoh et al ¹⁴⁾	69/M	Constipation	S	2	SE	1	—	—	Liver	Alive (20)
Harino et al ¹⁵⁾	73/F	Tenesmus	Ra,RS	3	A	1	1	1	—	Alive (8)
Nakazaki et al ¹⁶⁾	73/F	—	A	1	SM	0	0	0	—	Alive (15)
Okada et al ¹⁷⁾	43/F	Pain	D	2	SI	1	0	2	Liver	Dead (7)
Nishimura et al	69/F	Melena	Rb	2	SM	0	0	0	—	Alive (9)

引用文献

- 1) 西村洋治, 関根 毅, 小林照忠, 他. 稀な大腸悪性腫瘍の臨床病理学的検討 第54回大腸癌研究会アンケート調査報告. 日本大腸肛門病会誌 2004; 57: 132-140.
- 2) 大腸癌研究会, 大腸癌取扱い規約. 第7版補訂版, 金原出版. 東京, 2009.
- 3) 池内駿之, 有森正樹, 窪地 淳, 他. 特異な“蛇の抜けがら状”注腸像を示した大腸未分化癌の1例. 胃と腸 1984; 19: 1029-1034.
- 4) 一宮正人, 林 道廣, 浜垣 仁, 他. 直腸未分化癌の1例-広範な転移を伴い肺扁平上皮癌と重複した例-. 高知市民病院紀要 1988; 12: 61-66.
- 5) 西森武雄, 奥野匡宥, 池原照幸, 他. 大腸未分化癌の検討. 日本大腸肛門病会誌 1990; 43: 316-322.
- 6) 梶川真樹, 早川安幸, 関口宏之, 他. 腸重積にて発症したS状結腸の限局性隆起型未分化癌の1例. 日本臨床外科医学会雑誌 1992; 53: 911-914.
- 7) 中久保善敬, 猪俣 斉, 西川 徹, 他. 脳転移巣摘出後に発見された大腸未分化癌の1例. 日本臨床外科医学会雑誌 1998; 59: 2633-2636.
- 8) 佐藤美信, 佐藤昭二, 前田耕太郎, 他. 原発巣切除後に急速な経過をとった直腸未分化癌の1例. 日本大腸肛門病会誌 1998; 51: 337-341.
- 9) 山田良宏, 富田尚裕, 門田卓士, 他. 骨形成を認めた大腸未分化癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌 1998; 31: 114-118.
- 10) 里本一剛, 上川康明, 小林達則, 他. 急速な経過をとった上行結腸未分化癌の1例. 臨外 2003; 58: 1129-1133.
- 11) 宇野浩司, 木田孝志, 大越祐一, 他. 体液性高カルシウム血症を併発した上行結腸未分化癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌 2005; 38: 1379-1383.
- 12) 中崎隆行, 高木克典, 長谷場仁俊, 他. 壁外発育型を呈した大腸未分化癌の1例. 日本臨床外科医学会雑誌 2005; 66: 1400-1403.
- 13) 大田博彰, 伊佐次悟, 田村大宗, 他. 直腸未分化癌の一例. 県立岐阜病院年報 2005; 26: 37-40.
- 14) 加納寿之, 大西 直, 東野 健, 他. 肝動注化学療法と全身化学療法の併用により著効が得られた切除不能大腸癌肝転移の1例. 癌と化療 2006; 33: 1953-1955.
- 15) 開野友佳理, 安藤道夫, 井川浩一. 直腸未分化癌の1例. 日本臨床外科医学会雑誌 2008; 69: 1164-1169.
- 16) 中崎隆行, 濱崎景子, 清水香里, 他. 大腸早期未分化癌の1例. 日本臨床外科医学会雑誌 2008; 69: 1721-1724.
- 17) 岡田貴幸, 佐藤友威, 長谷川正樹, 他. 腹壁膿瘍を伴った結腸未分化癌の1例. 日本臨床外科医学会雑誌 2009; 70: 2426-2431.

A Case of Undifferentiated Carcinoma of the Rectum

Junichi NISHIMURA, Hideo YANAI¹⁾,
Takumi FURUYA²⁾, Tomoyuki MURAKAMI³⁾,
Seiji HOASHI⁴⁾ and Isao SAKAIDA

Department of Gastroenterology and Hepatology (Internal Medicine I.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 1) Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Kanmon Medical Center, 1-1 Sotourachou, Chofu, Shimonoseki, Yamaguchi 752-8510, Japan 2) Department of Surgery, National Hospital Organization Kanmon Medical Center, 1-1 Sotourachou, Chofu, Shimonoseki, Yamaguchi 752-8510, Japan 3) Department of Pathology, National Hospital Organization Kanmon Medical Center, 1-1 Sotourachou, Chofu, Shimonoseki, Yamaguchi 752-8510, Japan 4) Hoashi Clinic, 2-21-2 Uedanakamachi, Shimonoseki, Yamaguchi 750-0009, Japan

SUMMARY

This is the case report of a 69-year-old female patient, who presented to a hospital due to melena as the chief complaint. A lower gastrointestinal endoscopy confirmed a 0IIc + IIa

tumor found in the patient's lower rectum (Rb). On a biopsy, this patient was diagnosed with a squamous-cell carcinoma or an undifferentiated adenocarcinoma first. Upon the patient's strong request, a local excision of the rectum was performed as the medical treatment for this case. No duct-like structure was observed histologically in the surgical specimen, and the immunohistological detection did not confirm any mucoid secretion or endocrine granules. For these

reasons, this patient was diagnosed with an undifferentiated carcinoma. Generally, undifferentiated carcinoma of the colon has a poor prognosis, thus early detection is desirable. However, there exist a number of unclear points in the initial picture of this carcinoma. This is to report our experience of this rare case, which is an example of undifferentiated carcinoma of the colorectal region.