

症例報告

術後8年以上経過して多発肝転移を来した
S状結腸SM癌の1例久保秀文, 木村祐太, 河岡 徹, 宮原 誠, 清水良一, 桑代紳哉¹⁾, 山下吉美²⁾

独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院外科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)
 独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院消化器内科¹⁾ 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)
 独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院病理²⁾ 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : 大腸癌, 遅発再発, 肝転移, 術後サーベイランス, 化学療法

和文抄録

験したので若干の文献的考察を加えて報告する.

症例は68歳, 男性2007年12月にS状結腸早期癌 (II a+II c type) に対し腹腔鏡下結腸切除+D2郭清を施行された. 病理組織では中分化型腺癌, SM, ly1, v0, n0で根治度Aであった. 2016年2月に検診USで多発性の肝腫瘍病変を指摘され精査加療目的で入院となった. 経皮的な肝腫瘍生検にて腺癌と確定し大腸癌の肝転移が疑われた. ベバシズマブ+SOX療法を5コース投与したところ, CTで肝転移病巣は消失し, PETでの異常集積も消失し腫瘍マーカーは著明に低下した. 現在S-1単独内服にて経過観察中である. 大腸SM癌の5年以上経過しての肝転移はごくまれではあるが存在するため, さらなる症例の蓄積を行い, 再発危険因子の解明とサーベイランスの確立が必要である.

症 例

症 例 : 68歳, 男性.

主 訴 : 検査異常.

家族歴 : 特記すべきことなし.

はじめに

大腸癌治癒切除後の再発率は全体で17.3%とされ¹⁾, そのほとんどは術後5年以内の再発とされている¹⁾. また大腸SM癌における肝転移再発は約1%と低頻度であり²⁾, 術後5年以上経過しての肝転移再発は極めて少ない. 今回われわれは術後8年以上経過して肝転移再発を認めた大腸SM癌の1例を経

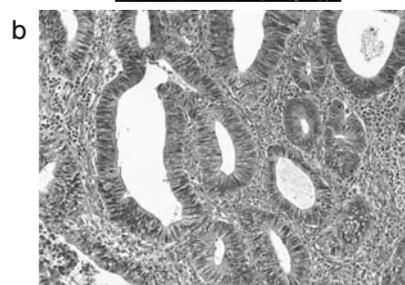
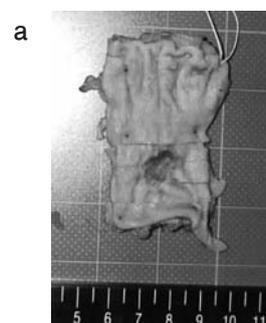


図1

a : 切除標本 - S状結腸内にII a+II c typeの腫瘍が認められた.

b : 病理組織学的所見 (HE染色×200) - 高度の異型を有する腫瘍細胞が管状・乳頭状構造を呈して増殖し粘膜下層深層にまで浸潤していた.

既往歴：2007年12月S状結腸SM癌（Ⅱa+Ⅱc type）に対して腹腔鏡下結腸切除+D2郭清が施行された。病理組織結果は中分化腺癌SM, ly1, v0, n0, INFb, pm0, dm0, p-stage Iであった（図1-a, b）。

術後補助化学療法としてUFT顆粒400mg/日を1年間に服用した。当科で5年間外来経過観察して再発・転移はなく、上・下部消化管内視鏡検査でも異常は認められず終診とした（図2-a, b, c）。

現病歴：術後8年3ヵ月経過した2016年2月検診USにて胆のう腺筋症と肝臓の腫瘍性病変を指摘されて（図3-a），当科へ精査目的で紹介された。

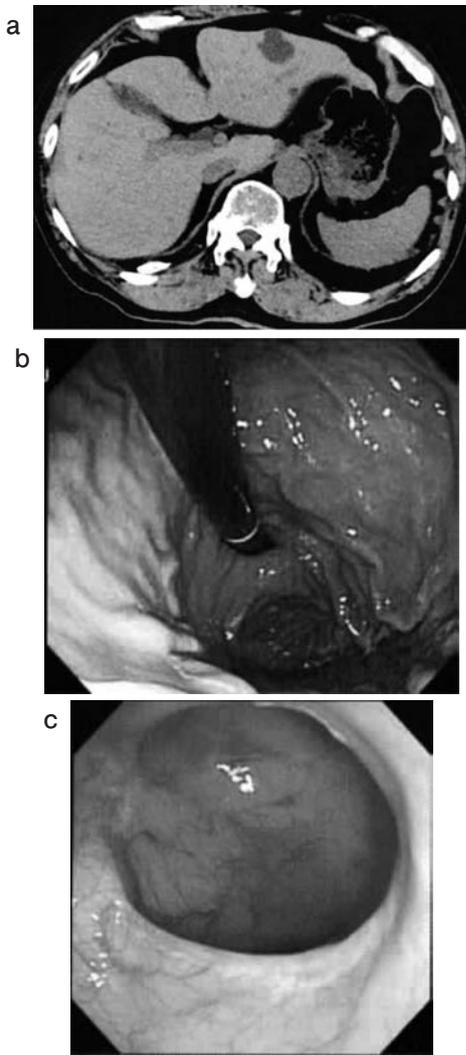


図2

a：腹部CT検査（術後5年目）－肝嚢胞以外に明らかな再発・転移病巣は認められなかった。
 b：上部消化管内視鏡検査（術後5年目）－明らかな異常所見は認められなかった。
 c：下部消化管内視鏡検査（術後5年目）－吻合部を含めて明らかな異常所見は認められなかった。

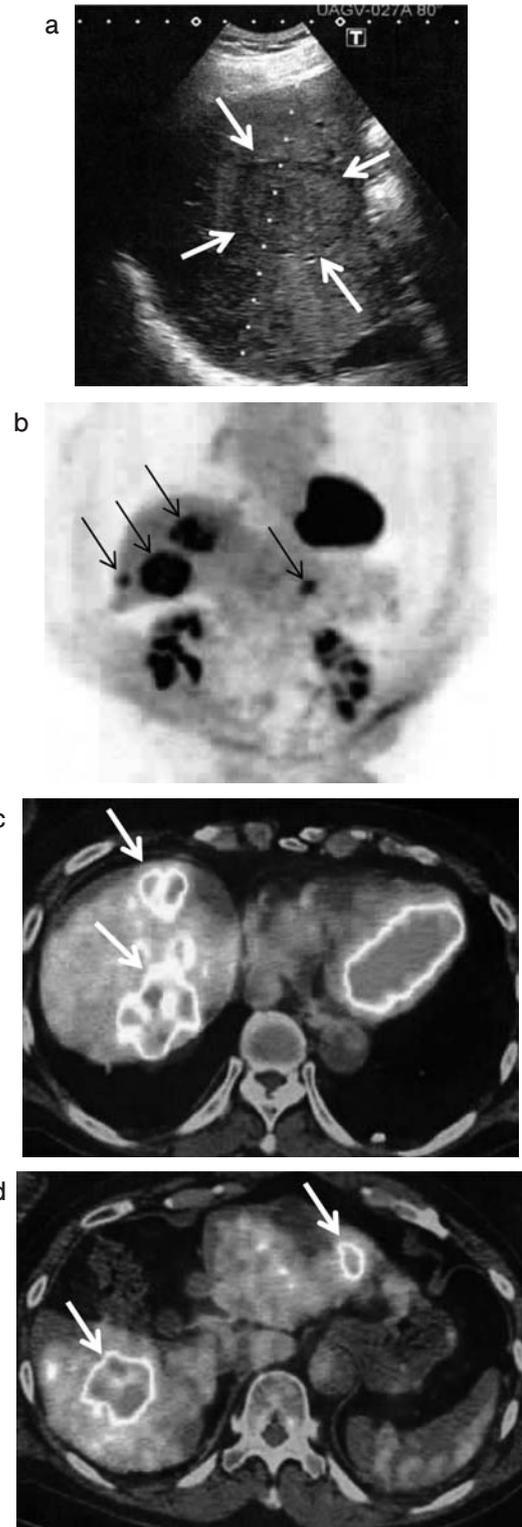


図3

a：腹部US検査－肝右葉内に多発する腫瘍が認められた。中心部が高エコー，外側が低エコーで標的のような同心円状構造のブルズアイパターンを呈し転移性肝腫瘍が疑われた。
 b：PET検査－肝両葉内に多数の異常集積像が認められた。
 c, d：PET/CT検査－肝両葉内に強い異常集積を示す多発する腫瘍が認められた。

入院時現症：身長179cm，体重70kg，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，腹部平坦かつ軟，腫瘤触知せず。

血液生化学検査：腫瘍マーカーにおいてCEA452.4ng/ml (<5.0ng/ml)，CA19-9 92.0U/ml (<37.0U/ml)，PSA16.0ng/ml (<2.0ng/ml)と高値が認められたがAFP，PIVKA-IIは正常範囲であり，他の血液生化学検査値にも異常は認められなかった。PET/CT検査：肝内に多数の異常集積が認められたが（図3-b，c，d），前立腺を含め骨盤腔内には局所の異常集積は認められず，膵・胆道系にも異常は認められなかった。また上・下部消化管内視鏡検査でも明らかな消化管内の異常所見は認められなかった。

経皮的肝腫瘍生検：病理組織学的検査結果では腺癌と確定され，原発巣の大腸癌に矛盾しなかった（図4-a，b）。

治療経過：2016年4月よりベバシズマブ+SOX療法（3週間を1コースとして1日目にベバシズマブ7.5mg/kg，オキサリプラチン130mg/m²，TS-1

100mg/body/分2/dayを2週間毎日）を計5コース投与した。治療効果はCTで肝転移病巣はほぼ消失し，PETでの異常集積も消失した（図5-a，b，c）。腫瘍マーカーCEAは452.4ng/mlより13.5ng/mlまで著明に低下したが，基準値よりまだ高値であったため標的病変はCR，非標的病変はNon-CR/Non-PDで新病変の出現はなく，総合評価はPRと判断された。現在，S-1単独内服へ変更して治療継続中であるが，健在である。

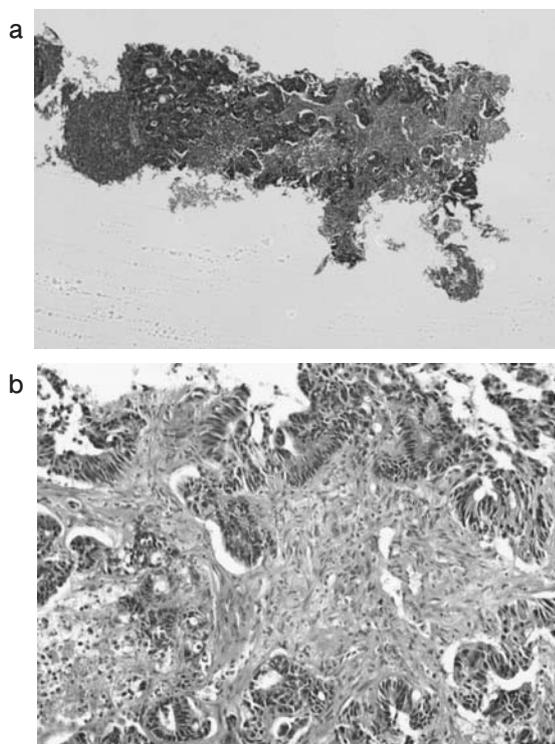


図4

a：病理組織学的所見（HE染色×40），b：（同×200），—経皮的肝腫瘍生検の病理組織結果は腺癌と確定され原発巣の大腸癌に矛盾しなかった。



図5

a，b，c：PET/CT検査—CTで肝転移病巣はほぼ消失し，PETでの異常集積も消失した。新規病変も認められなかった。

考 察

2014年度版の大腸癌ガイドラインによる統計では肝転移や肺転移、局所再発を除く他の部位への再発は、3年以内が79.4%、5年以内が95.5%であり、5年以上経過して再発をきたす症例は全体のわずか0.17%である¹⁾。それ故、術後サーベイランスは5年までとされている¹⁾。

佐藤ら²⁾は大腸がんの10年以上経過しての再発例(1983-2014)までを集計しており、男性・直腸に多い傾向、中分化～高分化癌の生物学的に悪性度の低いものが多いとしている。転移部は多岐にわたり、一定の組織・臓器に限られなかったとしている。友田ら³⁾は早期再発と晩期再発を臨床病理学的に比較し、晩期再発ではly-, 高分化腺癌、v-が多い傾向にあると述べている。また鹿股ら⁴⁾は術後5年以降の遅発再発報告例を検討して再発部位は多彩であるが、「高～中分化」「Stage II」「脈管侵襲陽性」を高危険因子として挙げている。このようにly, v因子に関しては報告者により若干見解が異なっており、今後の検討が必要である。本症例では手術も治療切除がされ、中分化、Stage I (Stage II 以下)、ly+, v-, であったが、これらの因子のみの適応例はあまりに多いため、術後長期経過後の再発症例を蓄積して検討し危険因子をさらに選択していく必要がある。

さらに大腸のSM癌に限って考察すると、1994年の小平ら⁵⁾による本邦でのアンケート報告では、大腸SM癌の遠隔転移の頻度は2.2%、肝転移の頻度はわずか1.2%とされている。

肝臓および肺転移陽性SM癌の特徴として、SM2以深の浸潤、ly因子陽性、腺腫成分を有するものが少ないこと、などがあげられている⁵⁾。Okanoら⁶⁾は、肝転移陽性SM癌は陰性SM癌に比べ有意にv因子陽性率が高く、また中分化癌、ly因子陽性率、免疫染色検査においてp53, CD44v-9の陽性率が高い傾向にあったと報告している。

われわれが調べたかぎり医学中央雑誌で1983～2016年の範囲で「大腸SM癌」「肝転移」をキーワードとして検索したところ、本邦でのSM大腸癌の肝転移は会議録を除けば、自験例を含めて32報告あり、そのうち異時性肝転移例は14例で、5年以上経過後の遅発性肝転移例は自験例を含めた4例のみ⁷⁻⁹⁾であった。自験例以外の3例では、1例⁷⁾は

CEAの上昇、1例⁸⁾は腹痛の出現、1例⁹⁾は前立腺肥大の精査目的で施行されたCTが肝転移の発見契機とされていた。

佐藤ら¹⁰⁾は大腸癌の遅発性再発例ではいずれも治療可能なものが多く、手術可能なものは特に長期生存が望めるとしている。これには本来の原発巣の腫瘍がslow growthであり、その生物学的悪性度の低さが原因しているのかも知れないが、詳細は不明であり、やはり遅発再発例の予後を論じるには治療経過や予後を追跡して検討していく必要がある。本症例は発見時にすでに多発しており手術不可能であったため化学療法を施行した。幸い5コース終了後の治療効果判定では著効を示したが、今後も長期の厳重なる経過観察が必要である。

なお、本症例において初回手術において器械吻合にて腸管再建を行った。その際、切除標本に加えて口・肛門側各断端を3～4 cm追加切除を行っているが、それでも切除断端が不十分と思われた。病理検索でn0, pm0, dm0ではあったが、腸管傍リンパ節の郭清が不十分であった可能性は否定できず、手術における本症例での反省点ではある。

本症例のように大腸SM癌術後で5年目以降にサーベイランスが継続されている症例は非常に少ないものと推測される。現在、ガイドラインでの大腸癌術後サーベイランスは5年までが目安とされているが¹⁾、本症例のような長期経過後に再発を来す症例も無視できないため5年を越えての経過観察も検討する必要があるかも知れない。しかし、全ての症例を5年以上経過観察することは医療経済的にも問題である。血清CEAは転移・再発に関する陽性率は70%程度であり¹¹⁾、再発時期が遅いほどその上昇は見られにくくなるとの報告もあり¹²⁾、CEAのみで再発予測を行うことは困難である。SM癌における肝転移再発例を含めた術後遅発性再発症例の危険因子を同定していくことが急務である。また危険因子を有する症例では長期にわたる定期的な画像検査を行うことが重要であると思われる。

結 語

今回われわれはS状結腸SM癌術後長期間を経過して多発肺転移が認められた1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。少数ながら自験

例のように5年以降に肝転移が認められる症例も存在し早期発見・早期治療にて予後が期待できるため、さらなる症例の蓄積を行い、大腸SM癌の再発危険因子の解明およびサーベイランスの確立が必要である。

引用文献

- 1) 大腸癌研究会. 大腸癌治療ガイドライン. 医師用2014年版. 金原出版. 東京, 2014.
- 2) 佐藤 雄, 西澤雄介, 松永理恵, 他. 術後急速な肝転移再発をきたした内分泌細胞への分化を伴う直腸SM癌の1例. 日大腸肛門病会誌 2015; 68: 246-251.
- 3) 友田博次, 井上徳司, 松隈哲人, 他. 大腸癌の晩期再発 - 早期再発との比較検討. 外科 1992; 54: 511-515.
- 4) 鹿股宏之, 牛窓かおり, 立川信雄, 他. 直腸S状部癌術後11年目に肝転移再発を認め切除した1例. 臨外 2015; 70: 1151-1155.
- 5) 小平 進, 八尾恒良, 中村恭一, 他. sm癌細分類からみた転移性大腸sm癌の実態アンケート調査集計報告. 胃と腸 1994; 29: 1137-1142.
- 6) Okano K, Shimoda T, Matsumura Y. Clinicopathologic and immunohistochemical study of early colorectal cancer with liver metastases. *J Gastroenterol* 1999; 34: 334-340.
- 7) 矢野秀郎, 小西富夫, 根岸征示, 他. 大腸sm癌術後10年目に肝転移を来した1例. 手術 1995; 49: 719-723.
- 8) 高林一浩, 炭山嘉伸, 渡辺 学, 他. 術後8年経過し転移性肝癌を認めた大腸SM癌の1例. 日臨外会誌 2007; 68: 2288-2292.
- 9) 足立確郎, 白岩 浩, 佐古田洋子. 内視鏡的粘膜切除7年後に再発が発見された大腸sm癌の1例. 兵庫県医師会医誌 2009; 52: 24-28.
- 10) 佐藤智仁, 鈴木正彦, 浅羽雄太郎, 他. 術後14年目に胸壁再発をきたした盲腸癌の1例. 日臨外会誌 2015; 76: 803-808.
- 11) John L, McCall MB, Robert B, et al. The value of serum carcinoembryonic antigen in

predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 875-881.

- 12) Cho YB, Chun HK, Yun HR, et al. Clinical and Pathologic Evaluation of Patients with Recurrence of Colorectal Cancer Five or More Years After Curative Resection. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1204-1210.

A Case of Multiple Liver Metastases over 8 Years after Excision of Sigmoid Colon Cancer with Submucosal Invasion

Hidefumi KUBO, Yuta KIMURA,
Toru KAWAOKA, Makoto MIYAHARA,
Ryouichi SHIMIZU, Shinya KUWASHIRO¹⁾ and
Yoshimi YAMASHITA²⁾

Department of Surgery, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan 1) Department of Internal Medicine, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan 2) Department of Pathology, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan

SUMMARY

The patient was a 68-year-old man who was underwent laparoscopic resection with D2 lymph node dissection for the early sigmoid colon cancer (IIa+IIc type) in December 2007.

The pathological diagnosis was moderate-differentiated adenocarcinoma with invasion to submucosa (SM), slight lymphatic invasion (ly1) and no venous invasion (v0) in the colonic wall and no lymphoid metastases (n0), which were categorized in curative A resection.

In February 2016, an abdominal ultrasonography detected multiple tumorous lesions of the liver. As pathological examinations of percutaneous liver biopsy demonstrated the same pathological image as the primary sigmoid colon

cancer, they were diagnosed as hepatic metastases. Six courses of bevacizumab and SOX were administered and these lesions disappeared. After that, S-1 only was performed for this patient and his disease remained stable and no

new metastasis has occurred. Rarely but liver metastases from the SM colon cancer can occur. So it is necessary to accumulate more cases to elucidate the risk factors for recurrence and establish a surveillance system.