

— 症例報告 —

治癒切除術後 6 年が経過して肝転移を来した 内分泌細胞への分化を伴う Stage I 大腸癌の 1 例

徳田 彩¹⁾, 内藤 弘之¹⁾, 東田 宏明¹⁾, 向所 賢一²⁾, 花澤 一芳¹⁾

1) 日野記念病院外科

2) 滋賀医科大学病理学講座分子診断病理学部門

A case of liver metastasis of colorectal cancer with neuroendocrine cell differentiation 6 years after curative resection

Aya Tokuda¹⁾, Hiroyuki NAITOH¹⁾, Hiroaki TSUKADA¹⁾, Ken-ichi MUKAISHO²⁾ and
Kazuyoshi HANASAWA¹⁾

1) Department of Surgery, Hino Memorial Hospital

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

要旨 症例は 71 歳男性. 64 歳時に直腸 S 状部癌 Stage I に対して手術を施行している. 無再発で術後 6 年が経過していたが, 定期検査のために施行した腹部 CT にて肝 S3 に 5 cm 大の多結節状の腫瘤を認め, 転移性肝癌または肝内胆管癌の術前診断のもと切除術を行った. 病理学的検討により内分泌細胞への分化を伴う腺癌と診断され, 広範な壊死を伴っていたことから大腸癌からの転移が疑われた. 6 年前の大腸癌切除標本の再評価により, 腫瘍の一部に内分泌細胞への分化が認められたため, 大腸癌由来の転移性肝癌と診断された. 大腸癌の治癒切除後 5 年を超えての肝転移再発は稀であることに加えて, 原発巣での神経内分泌細胞への分化の同定が最終診断に役立った希少な症例と思われる, 若干の文献的考察を加え報告する.

キーワード 大腸癌, 肝転移, 遠隔期再発

はじめに

大腸癌において肝転移は最も多い再発形式であるが, そのほとんどが原発巣切除後の 5 年以内に認められ, 術後 5 年を超えての再発は比較的稀である^[1]. 今回われわれは, 大腸癌術後 6 年が経過して出現した肝腫瘍を切除し, 神経内分泌細胞への分化の同定により転移性肝癌と診断した 1 例を経験したので報告する.

症例

患者: 71 歳, 男性

主訴: なし

既往歴:

59 歳 慢性膵炎

64 歳 直腸癌 (RS, type2, T2(MP), adenocarcinoma, tub2>tub1, INFb, int, ly0, v0, N0, H0, M0, P0, Stage I) に対し, 直腸低位前方切除術を施行

68 歳 前立腺癌に対し, 小線源療法, 外部照射を施行

40 歳代より高血圧症に対し, 内服加療中

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2008 年の大腸癌術後, 無再発で術後 5 年が経過したが, その後も当院外科外来通院中であった. 2014 年 9 月定期検査のため施行した CT にて, 肝 S3 を中心に約 5 cm の多結節状腫瘍の出現を認め, 精査加療となった.

入院時現症: 腹部は平坦, 軟で肝臓は触知せず. 眼球結膜に黄染を認めず. 表在リンパ節は触知せず.

入院時血液検査所見: ALP の軽度上昇以外, 肝胆道系酵素の異常を認めず. Hb8.2g/dl 貧血を認め, Alb3.1g/dl と低アルブミン血症を呈していた. ICG 停滞率は 6% で, 肝障害度 A であった. 腫瘍マーカーは CEA4.4ng/ml, AFP9.0ng/ml と上昇を認めなかったが, CA19-955U/ml, PIVKA-II 47mAU/ml と軽度上昇を認めた.

Received: January 10, 2017. Accepted: February 27, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 徳田 彩

〒520-2192 大津市瀬田月輪町

tokuda@belle.shiga-med.ac.jp

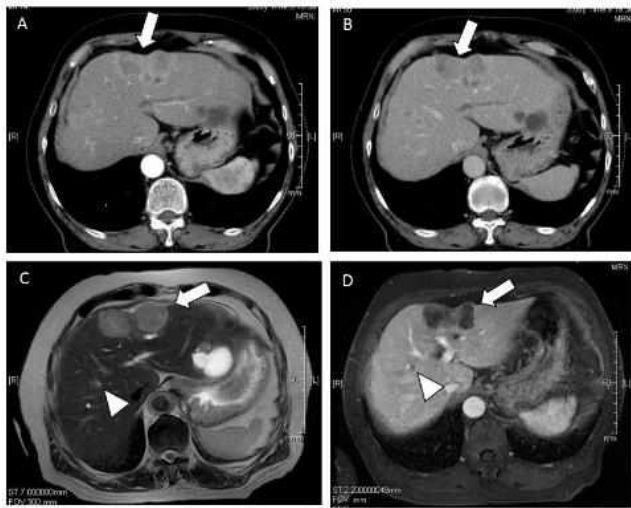


図 1.
腹部造影 CT : (A)造影早期相, (B)後期相
腹部 MRI : (C)造影早期相, (D)肝細胞相
矢印は肝 S3 の腫瘍, 矢頭は肝 S8 の結節を示す

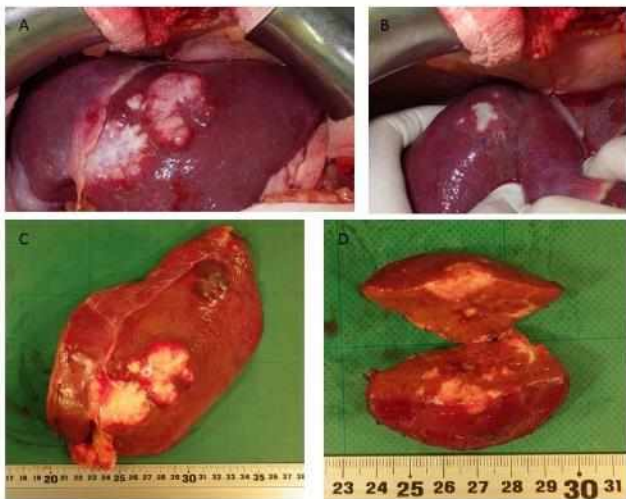


図 2.
術中写真 : (A)肝左葉 S3, (B)右葉 S8 腫瘍
切除標本 : (C)肝左葉, (D)肝 S8

腹部超音波 : 肝 S3 に 71×40 mm の腫瘍を認め, 辺縁は分葉状であった。辺縁部は低輝度に対し, 内部は高輝度不均一であった。

腹部造影 CT : 肝 S3 に 52×32 mm の多結節状の腫瘍を認めた。腫瘍は造影早期相で辺縁に造影効果を認め, 後期相では中心部も不整に淡く造影され, 肝実質より低濃度を呈した。肝右葉には多数の小結節状の低吸収域がみられたが, 腫瘍と嚢胞の判別は困難であった。(図 1.A,B)

腹部 MRI (EOB) : 肝 S3 の 78×32 mm の腫瘍は造影早期相で一部が淡く造影され, 肝細胞相で欠損像として認められた。DWI にて強い高信号を呈し, 消化管由来の転移性肝癌が疑われた。肝 S8 にも遅延相で欠損像を示す楕円形の結節を認め, DWI でも部分的に軽度の高信号を呈したことから, 腫瘍の可能性が疑われた。(図 1.C,D)

MRCP : 肝内胆管の拡張を伴わない著明な総胆管の拡張を認めたが, 明らかな膵管・胆道合流異常は認めなかった。

PET-CT : 肝左葉 S3 の 7 cm 大の腫瘍に一致して FDG 集積を認めた (SUVmax17.04-19.41)。FDG 集積が強いため, 肝細胞癌は否定的で, 肝内胆管癌または転移性肝癌が疑われた。他臓器に原発巣または転移を疑う集積は認めなかった。

上部・下部消化管内視鏡検査 : 明らかな腫瘍性病変は認めなかった。

以上より, 大腸癌術後の転移性肝癌または肝内胆管癌の診断にて, 2014 年 10 月開腹手術を施行した。

手術所見 : 肝左葉 S3 に約 8 cm, 右葉 S8 に約 2 cm の硬い腫瘍を触知し, 白色の腫瘍が肝表面に露出していた (図 2.A,B)。横隔膜や他臓器への浸潤はなく, 肝左葉切除、肝 S8 核出術を施行した。

切除標本 : 肝左葉は被膜形成のない 80×60 mm の白色の充実性腫瘍で, 浸潤性増殖を示した (図 2.C)。肝 S8 の 20×20 mm の腫瘍も, 同様に白色で浸潤性増殖が見られた (図 2.D)。

病理組織診断 : 肝左葉の腫瘍は充実性巣状構造や小腺管構造を形成し, 中等度の核の多形性を示す腫瘍細胞の増生であった (図 3.A,B)。S8 の腫瘍は乳頭腺管構造も形成していた。左葉の腫瘍内にも乳頭腺管構造を呈する部分が認められ, 同一病変と考えられた。また腫瘍内には比較的大きな壊死を伴っていた。

免疫染色を行ったところ, 肝腫瘍は, クロモグラニン A にはごく一部に陽性を示すのみだったが, シナプトフィジンと CD56 は陽性であった。陽性細胞の割合はいずれも腫瘍全体の約 50% であり, 内分泌細胞への分化を伴う腺癌と診断された。Ki-67 指数は Hot spots で約 80% であった。(図 3.C-E)

6 年前の大腸癌切除標本を再評価したところ, 腫瘍細胞の一部はクロモグラニン A, シナプトフィジン, CD56 に陽性を示した (図 4)。このことから, 内分泌細胞への分化を伴う大腸癌からの転移性肝癌と診断した。

術後経過 : 術後経過良好で, 術後 14 日目に自宅退院した。術後化学療法を開始したが PS (performance Status) の悪化により中止した。肝切除から 1 年後の 2015 年 10 月残肝再発を来したが, 化学療法は行わず, 2016 年 11 月肝不全により永眠された。

考察

大腸癌全体の 5 年生存率は 72.1%, Stage I 大腸癌においては 91.6%とされており, 術後 5 年を超えての再発率は全体の 0.15%である^[1]。また治癒切除後の初発再発部位として肝臓は 7.1%と最も多いが, そのうち 87.9%が 3 年以内, 98.7%が 5 年以内の再発であり, 術後 5 年を超えての再発は全患者の 0.10%と稀である^[1]。医学中央雑誌で 1983~2016 年において「大腸癌」「再発」, あるいは「大腸癌」「肝転移」に加えて年次年数

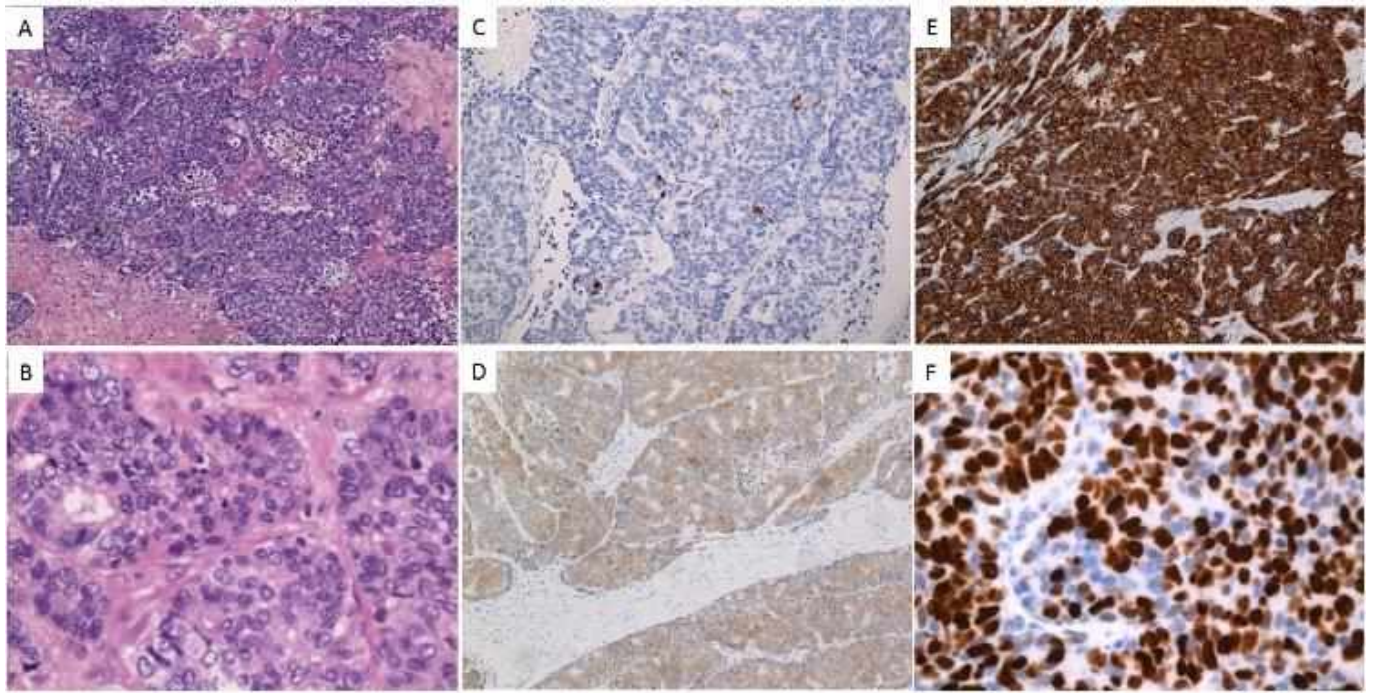


図 3. 肝腫瘍の病理組織写真

(A)H.E 染色×100, (B)H.E 染色×400, (C)クロモグラニン A 染色×200, (D)シナプトフィジン染色×100, (E)CD56 染色×100, (F)Ki67 染色×400

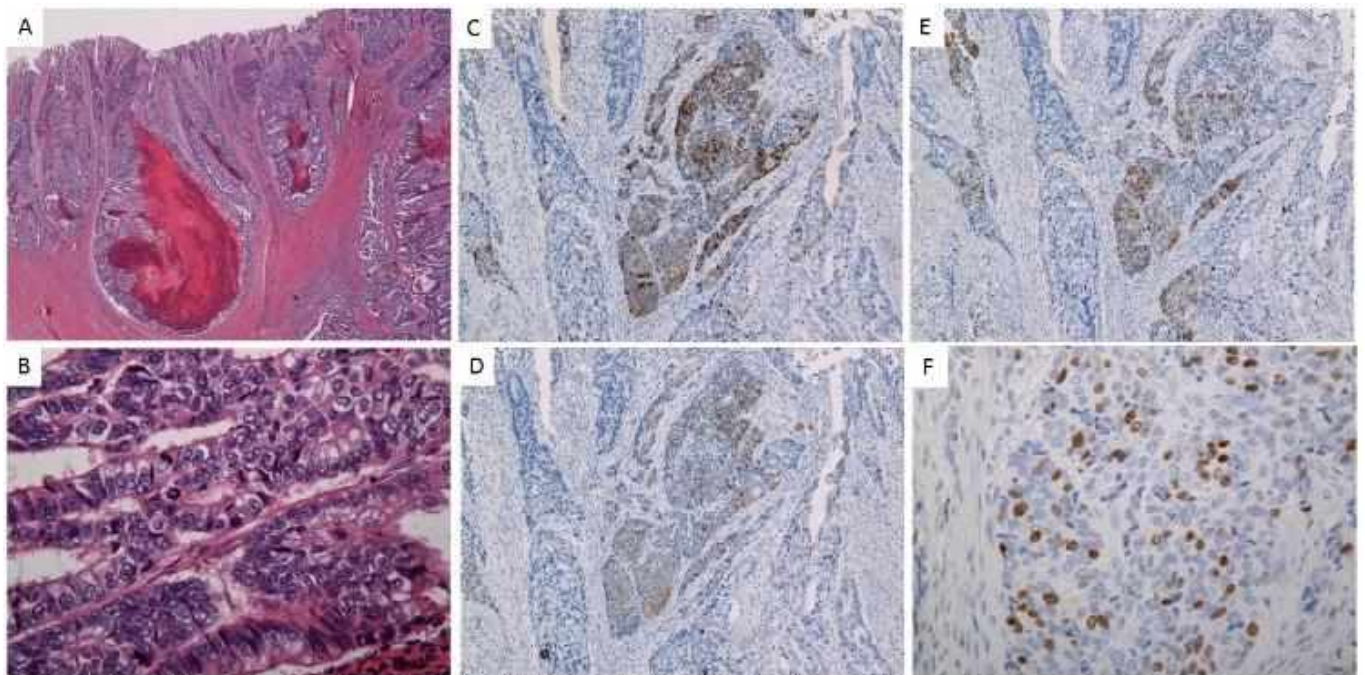


図 4. 大腸原発巣の病理組織写真

(A)H.E 染色×20, (B)H.E 染色×400, (C)クロモグラニン A 染色×100, (D)シナプトフィジン染色×100, (E)CD56 染色×100, (F)Ki67 染色×400

「5 年」から「20 年」までをキーワードに検索（会議録除く）すると、根治度 A の大腸癌手術後に 5 年以降の遠隔期に初めて肝転移再発を認めた症例は自験例を含めて 12 例だった（表 1）^[2-12]。これらの症例において年齢、進行度に特徴的な傾向は見られなかったが、男性に多く（12 例中 11 例）、原発巣の組織型は記載のあるものは全て分化型腺癌だった。

自験例は MRI での DWI の高信号の強さから転移性

肝癌が疑われたが、初回手術時の大腸癌が Stage I であり、さらに術後 6 年が経過していたという臨床経過を考慮して術前には確定診断には至らなかった。腫瘍形成型の肝内胆管癌と転移性肝癌はいずれも腺癌であることから画像所見での鑑別が問題となることが多く^[13]、本邦報告例 12 症例では術前に転移性肝癌と診断した症例も 3 例あったが、いずれも病理組織像の類似性や CK7, CK20 の免疫染色結果を根拠に最終診断が

表 1. 大腸癌手術後に 5 年以降に肝転移再発を来した本邦報告例

著者	年号	年齢	性別	Stage	原発巣組織型	深達度	再発まで	術前診断	治療	転帰
小木曾	1992	60	男	ⅢA	tub2	SS	8年6ヶ月	転移性肝癌	肝切除	1年3ヶ月無再発生存
矢野	1995	65	男	I	tub1	SM	10年	転移性肝癌	肝切除	7ヶ月後残肝再発, 1年6ヶ月後局所再発
河崎	1998	56	女	ND	tub1-tub2	ND	10年	不詳	肝切除	同時骨(肋骨)転移
栗原	2000	50	男	Ⅱ	tub1	SS	9年8ヶ月	不詳	肝切除	無再発
鷺田	2002	56	男	Ⅱ	ND	SS	9年4ヶ月	肝腫瘍	肝切除	2年3ヶ月無再発生存
高林	2007	76	男	I	tub1	SM	8年	転移性肝癌または肝内胆管癌	肝切除	無再発
中崎	2008	54	男	ⅢA	tub2	SS	10年6ヶ月	転移性肝癌または胆管細胞癌	肝切除	10ヶ月無再発生存
湯川	2012	80	男	ⅢA	tub1	SS	5年	転移性肝癌	肝切除	無再発, 9ヶ月後くも膜下出血で死亡
小倉	2015	58	男	Ⅱ	tub2	SS	7年	大腸癌または甲状腺癌の転移性肝癌	肝切除	2年無再発生存
鹿股	2015	77	男	Ⅱ	tub2	SS	11年	肝内胆管癌	肝切除	1年6ヶ月無再発生存
朴	2016	69	男	I	tub1	SM	5年	不詳	肝切除	3年後肺臓転移, 切除後無再発
自験例		71	男	I	tub2	MP	6年	転移性肝癌または肝内胆管癌	肝切除	1年後残肝再発, 2年1ヶ月後死亡

なされていた。自験例は MRI で検出されていた S8 の結節が開腹時に腫瘍であることが判明した。病変が多発していたことから転移性肝癌の可能性が高いと考えられた。術後の病理組織学的検討の際の免疫染色にて初めて内分泌細胞への分化が示唆された。乳頭状構造を含んでいたことに加え、広範な壊死を伴っていたことから大腸癌の肝転移が疑われた。改めて原発巣の免疫染色を行ったところ、クロモグラニン A, シナプトフィジン, CD56 に一部陽性となり、肝腫瘍は 6 年前に切除された大腸癌からの肝転移として矛盾しない所見であった。

消化管の内分泌腫瘍の発生機序としては、消化管上皮に散在性に存在する内分泌細胞由来の経路と、腺癌・腺腫細胞の分化により出現する内分泌細胞に由来する経路があるが、内分泌癌 (NEC; neuroendocrine carcinoma) は、分化型腺癌が先行発生し、腺癌細胞の分化により出現する増殖能の高い腫瘍性内分泌細胞が腺癌粘膜深部に塊状増殖することで、腺内分泌細胞癌を経て形成される機序が最も多いとされている^[14,15]。自験例でも原発巣で内分泌細胞の混在が認められ、腺癌からの発生が考えられた。2010 年 WHO 分類では同一癌巣に腺癌と NEC がそれぞれ 30%以上混在するものを MANEC (mixed adenoneuroendocrine carcinoma) と定義しているが^[16]、自験例では腺癌が大部分を占め、内分泌細胞の割合は全腫瘍の 30%未満であった。

遠隔期再発は slowly growing で生物学的悪性度の低い腫瘍に生じやすいとする報告が散見され^[5,6,18]、Seo らは、原発巣が Bormann1 型、高分化型腺癌、リンパ節転移がなく、術前 CEA が低値のものを予測因子として挙げている^[17]。遠隔期に肝転移を生じた本邦報告例 12 例では、1 例で 3 年後に肺・肺転移を来し切除したがその後再発を認めず^[12]、また 7 ヶ月後に残肝再発を来した 1 例も肝動注が奏効し^[3]、自験例以外は観察期間中に原病死を認めていない。自験例と他症例の予後の違いの一因として tumor dormancy 説が考えられる。tumor dormancy は腫瘍細胞全体または個々の細胞が一

時的に増殖、成長を休止した状態であり、Holmgren^[19]は経過の長い症例は長期に癌細胞の増殖とアポトーシスのバランスが保たれているとしている。自験例の肝転移巣は Ki-67 指数約 80%と高い増殖能を示し、内分泌細胞の割合も約 50%と高かった。術後 5 年まで血液検査、画像検査共に再発徴候が認められなかったにもかかわらず、肝病変発見時から手術までの 1 ヶ月間に急激な腫瘍の増大を認めた。さらに残肝再発も肝切除後から 1 年で 1 度目の再発と比較して急速であったことから、何らかの要因で腫瘍が dormant state から再活動期に入ったものと推測される。MANEC の 5 年生存率 60.5%で腺癌と比較して予後が悪く^[20]、NEC 成分が早期に転移を起こすことがその一因とされており^[21]、自験例の転帰は腫瘍が再活動期に入ったことで MANEC と同様の悪性度を示すようになった結果と考えられる。

結語

治癒切除術後 6 年が経過して肝転移を来した内分泌細胞への分化を伴う Stage I 大腸癌の 1 例を経験した。組織から内分泌細胞への分化が検出された場合には Stage I であっても、再発を念頭に置いた慎重な術後フォローが必要と思われた。

文献

- [1] 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン. 医師用 2016 年版. 東京, 金原出版, 2016.
- [2] 小木曾清二, 山瀬博史, 所昌彦, 駒田康成, 洪洋史, 岡本好史, 宋敏鎬, 浅野英一, 岡本一男. 術後 8 年 6 ヶ月目に発見され, 切除し得た大腸癌肝転移の 1 例. 日臨外会誌 52(5):1101-1105, 1991.
- [3] 矢野秀朗, 小西富夫, 根岸征示, 渡辺春子, 寺島裕夫, 渡辺俊之. 大腸 sm 癌術後 10 年目に肝転移を来した 1 例. 手術 49(5):719-723, 1995 河崎雄司, 安田和人, 三上真頭, 松本慎吾, 星野映治, 櫃田豊, 松本行雄, 佐々木孝夫. 術後 10 年で肋骨へ転移し骨破壊像と硬化像の混合像を呈した直腸癌再発の 1 例. 日本胸部臨床 57(9):742-746, 1998.
- [4] 河崎雄司, 安田和人, 三上真頭, 松本慎吾, 星野

- 映治, 櫃田豊, 松本行雄, 佐々木孝夫. 術後 10 年で肋骨へ転移し骨破壊像と硬化像の混合像を呈した直腸癌再発の 1 例. 日本胸部臨床 57(9):742-746, 1998.
- [5] 栗原毅, 江藤高陽, 倉吉学, 徳本憲昭, 今岡泰博, 先本秀人, 住元了, 高橋信. 原発巣切除後 9 年 8 ヶ月を経過して肝転移をきたした S 状結腸癌の 1 例. 日臨外会誌 61(12):3285-3290, 2000.
- [6] 鷺田昌信, 西平友彦, 金子猛, 石井隆道, 岩井輝, 井上章. 原発巣切除 9 年 4 ヶ月後に腸閉塞で発症した大腸癌肝転移の 1 例. 日臨外会誌 63(2):426-429, 2002.
- [7] 高林一浩, 炭山嘉伸, 渡邊学, 浅井浩司, 齊田芳久, 高橋啓. 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 68(9):2288-2292, 2007.
- [8] 中崎隆行, 濱崎景子, 清水香里, 進藤久和, 田村和貴, 谷口英樹, 高原耕. 結腸癌原発巣切除後 10 年 6 ヶ月後に出現した肝転移の 1 例. 日臨外会誌 69(4):883-885, 2008.
- [9] 湯川寛夫, 利野靖, 菅野伸洋, 山田六平, 佐藤勉, 稲垣大輔, 藤川寛人, 山奥公一朗, 森永総一郎, 益田宗孝. 術後 5 年で肝転移をきたし腹腔鏡下肝切除術を施行した高齢者直腸癌の 1 例. 日外科系連会誌 37(5):990-996, 2012.
- [10] 小倉俊郎, 坂本裕彦, 菊地功, 八岡利昌, 網倉克己, 大庭華子, 田中洋一. 術後 7 年目に孤立性肝転移をきたした S 状結腸癌の 1 例. 日臨外会誌 76(3):577-582, 2015.
- [11] 鹿股宏之, 牛窓かおり, 立川伸雄, 清水芳政, 捨田利外茂夫, 古内孝幸. 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 70(9):1151-1155, 2015.
- [12] 朴聖愛, 富丸慶人, 畠野尚典, 足立史朗, 堂野恵三. 直腸癌異時性膵転移の 1 例. 日臨外会誌 77(3):597-602, 2016.
- [13] 矢永勝彦. 原発性肝悪性腫瘍の鑑別診断と病理. <http://www.jsjgs.or.jp/cgi-html/edudb/pdf/20080027.pdf>
- [14] 岩淵三哉, 渡辺徹, 本間陽奈, 山貝悠, 小菅優子, 田中雄也, 須貝美佳. 消化管内分泌腫瘍の日本の分類と 2010 年 WHO 分類との対比. 胃と腸 48(7):941-955, 2013.
- [15] 原岡誠司, 岩下明德. 消化管内分泌腫瘍の病理学的特徴. 胃と腸 48(7):971-980, 2013.
- [16] D.S. Klimstra, R. Arnold, C. Capella, G. Kloppel, P. Kolmminoth, E. Solcia, G. Rindi. WHO classification of tumor of the digestive system. 4th edition, Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, Lyon, IARC Press, 174-177, 2010.
- [17] Seo SI, Lim SB, Yoon YS, Kin CW, Yu CS, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and > 5 years after curative operations in colorectal cancer patients. J Surg Oncol 108:9-13, 2013.
- [18] 梶野真吾, 渋谷雅常, 前田清, 八代正和, 永原央, 大谷博, 櫻井克宣, 山添定明, 木村健二郎, 豊川貴弘, 天野良亮, 久保尚士, 田中浩明, 六車一哉, 大平雅一, 平川弘聖. 術後 9 年目に局所リンパ節再発を来した S 状結腸癌の 1 例. 癌と化学療法 41(12):1613-1616, 2014.
- [19] Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. Nat Med. 1(2):149-153, 1995.
- [20] Watanabe J, Suwa Y, Ota M, Ishibe A, Masui H, Nagahori K, Tsuura Y, Endo I. Clinicopathological and prognostic evaluations of mixed adenomeroendocrine carcinoma of the colon and rectum: A case-matched study. Dis Colon Rectum 59:1160-1167, 2016.
- [21] 立野正敏, 米森敦也, 田中敏, 柳内充, 青木直子. 大腸原発腺内分泌細胞癌の 1 例. 病理診断 29(2):172-175, 2012.