症例報告 II

術後2年目に肺転移再発をきたした腺腫内に発生した
micropapillary carcinoma 成分を有する直腸早期癌の1例西島 弘二¹⁾ 宮下 知治¹⁾ 二上 文夫¹⁾ 西村 元一¹⁾ 藤田 秀人²⁾金沢赤十字病院外科¹⁾, 金沢大学消化器・乳腺外科²⁾

症例は73歳男性。粘血便を主訴に来院し、精査にて直腸Raに径6.5cmの1型腫瘍を認め、腹腔鏡補助下低位前方切除術を施行した。病理組織学的には大部分は中等度から高度異型の管状絨毛腺腫であり、一部に高～中分化腺癌を認めた。癌の中央部分ではmicropapillary carcinoma (以下MPC)成分を認め、粘膜下層への浸潤をとまっていた。軽度のリンパ管侵襲を認めたが、リンパ節転移や他臓器転移は認めなかった。術後約2年目に単発性肺転移を認め、胸腔鏡補助下左肺上葉部分切除術を施行した。MPCはリンパ管様の空隙に囲まれた線維血管性間質を欠く微小乳頭状癌胞巣を組織学的特徴とする癌であり、再発や遠隔臓器への転移が高頻度で、悪性度の高い組織型であることが示唆されている。大腸癌での報告は少ないが、大腸癌においてもMPC成分を有する場合は、通常型の大腸癌に比較し、悪性度が高い可能性があり、嚴重な経過観察が必要であると考えられた。

索引用語：大腸，micropapillary carcinoma，肺転移

緒 言

micropapillary carcinoma (以下MPC)はリンパ管様の空隙に囲まれた線維血管性間質を欠く微小乳頭状癌胞巣を組織学的特徴とする癌であり、乳腺¹⁻³⁾、尿路⁴⁾、肺⁵⁾、唾液腺⁶⁾での発生が報告されている。高頻度にリンパ管侵襲、リンパ節転移をとまない、遠隔転移をきたしやすく、予後不良の組織型であることが示唆されているが、大腸癌での報告⁷⁻¹⁹⁾は少ない。今回我々は術後肺転移再発をきたした、腺腫内に発生したMPC成分を有する直腸早期癌の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：73歳，男性。

主訴：粘血便。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：糖尿病，前立腺肥大。

現病歴：2006年1月より時々粘血便を認めていた。近医受診し、大腸内視鏡検査で直腸腫瘍を指摘され、金沢大学附属病院に紹介となった。

入院時現症：身長176cm，体重65kg。血圧128/76

mmHg，脈拍68/分。貧血・黄疸を認めず，腹部は平坦，軟であった。

入院時血液検査成績：異常所見はなく，腫瘍マーカーはCEA，CA19-9とも正常範囲内であった。

大腸内視鏡検査所見：肛門縁から10cmの直腸に5/6周性の1型腫瘍を認め，生検ではgroup3(管状絨毛腺腫)とgroup5(高分化腺癌)の両方が認められ，腺腫内癌が疑われた。

注腸造影検査所見 (図1)：直腸Ra後壁に径6.5cmの不整な隆起性病変を認めた。

腹部CT検査所見：直腸後壁に隆起性病変を認めたが，明らかな周囲への浸潤は認めなかった。リンパ節腫大，肝転移，肺転移は認めなかった。

以上より，直腸癌(腺腫内癌)の診断で2006年5月18日に腹腔鏡補助下低位前方切除術(D2)を行った。

切除標本肉眼所見 (図2)：直腸Raに5/6周性，最大径6.5cmの1型腫瘍を認めた。

病理組織学的所見：腫瘍の大部分では中等度から高度異型の管状絨毛腺腫であり，一部に高～中分化腺癌を認めた。その中央部分で粘膜下層への浸潤をわずかに認め，空隙中に線維血管間質を欠く微小乳

図 1 注腸造影検査所見：直腸 Ra 後壁に径 6.5cm の不整な隆起性病変を認めた（矢印）。

図 2 切除標本肉眼所見：直腸 Ra に 5/6 周性、最大径 6.5cm の 1 型腫瘍を認めた。

頭状癌胞巣が見られ、空隙間には線維性間質が介在しており、炎症性細胞の浸潤も強く、MPC 成分と診断された（図 3a, b）。また、軽度のリンパ管侵襲を認めたが、リンパ節転移は認めなかった。最終病理所見は pSM, int, INFb, ly1, v0, pN0(0/15), StageI であった。

免疫組織化学的所見：MUC1, epithelial membrane antigen (EMA) は通常の腺癌の部分では腫瘍細胞の管腔側が染色されたのに対して、MPC 成分では腫瘍細胞塊の外周が染色され、いわゆる“inside-out pattern”を呈していた（図 4a, b）。また、通常型大腸癌と同様に CK7 (cytokeratin) (-), CK20 (+) で

図 3 病理組織学的所見：a (H.E. ×20), b (H.E. ×200) 高～中分化腺癌の中央部分で粘膜下層への浸潤をわずかに認め、空隙中に線維血管間質を欠く微小乳頭状癌胞巣が見られた。

あった。

術後は、補助化学療法は行わず、外来で経過観察中であったが、2007 年 12 月 12 日の follow up の CT で左肺上葉に結節影を指摘され、2008 年 3 月 3 日の CT で増大傾向を認めたため、呼吸器外科受診となった。

胸部 CT 検査所見（図 5）：左肺上葉に径 7mm の結節影を認めた。縦隔リンパ節腫脹は認めなかった。

FDG-PET 検査所見：左肺上葉の小結節への FDG の集積を認める以外に異常集積は認めなかった。

血液生化学検査所見：腫瘍マーカーを含め、特に異常を認めなかった。

以上より、原発性肺癌または直腸癌の肺転移の疑いで 2008 年 4 月 2 日に胸腔鏡補助下左肺上葉部分切除術を行った。

病理組織学的所見（図 6）：最大径 7mm の胞巣状増殖を示す中分化腺癌であり、既往の直腸癌と組織像が類似していた。免疫組織化学的検索では、CK7

図4 免疫組織化学的所見：a (MUC1×200)，b (EMA×200)
MPC 成分では腫瘍細胞塊の外周が染色され、いわゆる“inside-out pattern”を呈していた。

(-)，CK20 (+)，TTF-1 (thyroid transcription factor-1) (-) であり，原発性肺腺癌のパターンとは異なり，大腸癌の転移と診断された。MPC 成分は明らかではなかった。

以後，外来で UFT+UZEL 内服による補助化学療法を 6 カ月間施行し，肺転移切除後 1 年 5 カ月の現在再発は認めていない。

考 察

1993 年に Siriaunkgul ら¹⁾ は浸潤性乳管癌の一亜型として invasive micropapillary carcinoma を新しい組織型概念として提唱し，報告している。その後多数の乳腺症例が報告されている^{2,3)} が，高率にリンパ管侵襲，リンパ節転移が認められ，悪性度が高く，予後不良な組織型として注目されている。同様の組織型は尿路⁴⁾，肺⁵⁾，唾液腺⁶⁾などで報告されているが，大腸での報告⁷⁻¹⁹⁾ は少ない。本型は血管を含む間質を欠く微小乳頭状の癌細胞巢が結合織性の間質に囲ま

図5 胸部 CT 検査所見：左肺上葉に径 7mm の結節影を認めた (矢印)。

図6 病理組織学的所見：(H.E.×100) 最大径 7mm の胞巣状増殖を示す中分化腺癌であった。

れた空隙の中に浮遊するように存在し，癌細胞巢の中で上皮の極性が反転して，その外縁に分泌縁を有することを組織学的特徴としている。癌細胞巢と間質との空隙はホルマリン固定時の組織収縮率の差により生じる人工的なものと考えられており，空隙内に粘液は認められない^{1,7)}。免疫染色では管状腺癌で腺細胞の管腔側表面に陽性を示す MUC1 や EMA (epithelial membrane antigen) は癌細胞巢の周囲すなわち間質側に陽性となる。本症例でも同様の所見を認めたが，この所見は“inside-out pattern”と表現され，MPC の特徴の一つであり，MUC1, EMA による免疫染色は本組織型の診断に有用である。

本組織型は発生臓器に関係なく，高率にリンパ管侵襲，リンパ節転移をともしない，再発や遠隔臓器への転移も高頻度であると報告されており，生物学的悪性度が高いことが注目される。大腸における MPC

の本邦報告例は、医学中央雑誌 (1983 年から 2009 年) で「大腸」[micropapillary carcinoma] および MEDLINE で「colon」[micropapillary carcinoma] をキーワードとし検索したところ、18 例の報告がみられた。年齢は 54 歳から 84 歳 (平均 68 歳)、男女比は 7:11 であった。リンパ管侵襲は、記載のあった 13 例中全例で認められ、リンパ節転移も 16 例とほとんどの症例で認められた。さらに 5 例に遠隔転移、3 例に腹膜播種を認めており、悪性度の高さがうかがえた。Kim ら¹⁶⁾ は、585 例の大腸癌症例のうち 55 例 (9.4%) に MPC を認め、それらは通常型の大腸癌 (119 例) に比較し、リンパ管侵襲、リンパ節転移、遠隔転移の頻度が高く、Stage の高い例が多く、悪性度の高い組織型であると述べている。さらに、腫瘍部のうち MPC 成分の占める割合は 5~80% とさまざまであったが、その程度と予後は無関係であったと述べている。また、Haupt ら¹⁷⁾ は、178 例の大腸癌症例のうち 34 例 (19.1%) に MPC を認め、それらは MPC を認めない通常型の大腸癌 (144 例) に比較し、リンパ管侵襲、リンパ節転移の頻度が高く、多変量解析では壁深達度、リンパ管侵襲とともに MPC の存在は領域リンパ節転移に対する独立した危険因子であったと報告している。

今回の症例では肺腫瘍が原発性肺癌か大腸癌からの転移かの鑑別が画像上困難であった。鑑別のために免疫染色で使用した TTF-1 は甲状腺、肺、脳で認められる遺伝子調節蛋白で原発性肺癌における陽性率が高率でありその診断における有用性が報告されている²⁰⁾。原発不明癌の原発巣推定の際には、CK20 と CK7 の発現パターンを用いた方法が多くの施設で日常的に行われている^{21,22)}。CK20 (+)、CK7 (-) のパターンは大腸原発腺癌の多くで認められる。CK20 (-)、CK7 (+) のパターンは肺、乳腺、唾液腺など多くの臓器原発腺癌でみられるパターンであり、この場合は原発巣を絞るには更に臓器特異性の高いマーカーを併用する必要がある。

本症例においては、術前生検組織で MPC 成分は認められなかったが、報告例では、術後の再検討により 2 例において術前生検組織での MPC 成分の確認が可能であった^{12,13)}。本症の認識により、術前生検組織で MPC 成分が認められたら悪性度は高いと考え、手術においてはリンパ節郭清の徹底、また、術後は補助化学療法の考慮などが必要であろう。なお、

本症例では初回術後直腸病変の病理所見で MPC 成分を有することが判明していたが、SM かつ N0 であったため、補助化学療法は行わず、厳重な経過観察を行うこととした。

本症例では腺腫内に発生した癌の中に悪性度が高いと思われる MPC 成分を有しており、SM 癌であったが、術後肺転移再発をきたした。今後同様の組織像を認めた場合、術後の転移再発に関して、より注意深い経過観察が必要であると思われる。今後、症例の蓄積により、大腸癌における正確な MPC を含む頻度、臨床病理学的特徴、予後などを明らかにしていく必要があると思われる。

なお、本論分の要旨は、第 95 回日本消化器病学会総会 (札幌) にて発表した。

稿を終えるにあたり、病理組織学的診断に関して御指導いただいた金沢大学附属病院病理部の全陽先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Siriaunkgul S, Tavassoli FA: Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 6: 660-662, 1993
- 2) Pettinato G, Manivel CJ, Panico L, et al: Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathologic study of 62 cases of poorly recognized variant with highly aggressive behavior. *Am J Clin Pathol* 121: 857-866, 2004
- 3) 住吉一浩, 芝山雄老, 野原文裕ほか: 乳腺 invasive micropapillary carcinoma の 2 例. *日臨外会誌* 67 (6): 1232-1236, 2006
- 4) Samarasinghe H, Khoo K: Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder: clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology* 45: 55-64, 2004
- 5) Roh MS, Lee JI, Choi PJ, et al: Relationship between micropapillary component and micrometastasis in the regional lymph nodes of patients with stage I lung adenocarcinoma. *Histopathology* 45: 580-586, 2004
- 6) Nagao T, Gaffey TA, Visscher DW, et al: Invasive micropapillary salivary duct carcinoma: A distinct histologic variant with biologic significance. *Am J Surg Pathol* 28: 319-326, 2004
- 7) Sakamoto K, Watanabe M, Cruz CDL, et al: Primary invasive micropapillary carcinoma of the colon. *Histopathology* 47: 479-484, 2005
- 8) 上田貴威, 加島健司, 駄阿 勉ほか: Micropapillary carcinoma 成分を伴う大腸癌の 2 例. *診断病理* 23 (3): 217-221, 2006
- 9) 鮫島直樹, 佐藤勇一郎, 柴田伸弘ほか: Invasive micropapillary carcinoma 成分を伴った原発性大腸癌の 1 例. *診断病理* 24 (2): 236-239, 2007

- 10) Kuroda N, Oonishi K, Ohara M, et al: Invasive micropapillary carcinoma of the colon: an immunohistochemical study. *Med Mol Morphol* 40 (4): 226-230, 2007
- 11) Kondo T: Colon invasive micropapillary carcinoma arising in tubulovillous adenoma. *Pol J Pathol* 59 (3): 183-185, 2008
- 12) 廣田政志, 山下克也, 市原 透ほか: Micropapillary carcinoma 成分を伴った直腸癌の 1 例. *日消外会誌* 41 (9): 1741-1745, 2008
- 13) 竹下雅樹, 鎌田 徹, 大場 大ほか: リンパ節転移, 漿膜下浸潤をきたした micropapillary pattern を呈する早期癌類似進行直腸癌の 1 例. *日臨外会誌* 70 (2): 470-474, 2009
- 14) Hisamori S, Nagayama S, Kita S, et al: Rapid Progression of Submucosal Invasive Micropapillary Carcinoma of the Colon in Progressive Systemic Sclerosis: Report of a Case. *Jpn J Clin Oncol* 39 (6): 399-405, 2009
- 15) Sonoo H, Kameyama M, Inatugi N, et al: Pedunculated polyp of early sigmoid colon cancer with invasive micropapillary carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 39 (8): 523-527, 2009
- 16) Kim MJ, Hong SM, Jang SJ, et al: Invasive colorectal micropapillary carcinoma: an aggressive variant of adenocarcinoma. *Hum Pathol* 37: 809-815, 2006
- 17) Haupt B, Ro JY, Schwartz MR, et al: Colorectal adenocarcinoma with micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. *Mod Pathol* 20 (7): 729-733, 2007
- 18) Wen P, Xu Y, Frankel WL, et al: Invasive micropapillary carcinoma of the sigmoid colon: distinct morphology and aggressive behavior. *Int J Clin Exp Pathol* 1 (5): 457-460, 2008
- 19) Trabelsi A, Ali AB, Yacoub-Abid LB, et al: Primary invasive micropapillary carcinoma of the colon: case report and review of the literature. *Pathologica* 100 (5): 428-430, 2008
- 20) Dongfeng T, Qiang L, George D, et al: Thyroid Transcription Factor-1 expression prevalence and clinical implications in non-small cell lung cancer: A high-throughput tissue microarray and immunohistochemistry study. *Hum Pathol* 34: 597-604, 2003
- 21) Hammar S: Metastatic adenocarcinoma of unknown primary origin. *Hum Pathol* 29: 1393-1402, 1998
- 22) Chu P, Wu E, Weiss LM: Cytokeratin and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 13: 962-972, 2000

A Case of Lung Metastasis 2 Years after Surgery for Early Rectal Carcinoma in Adenoma with a Micropapillary Carcinoma Component

Koji Nishijima¹⁾, Tomoharu Miyashita¹⁾, Fumio Futagami¹⁾,
Genichi Nishimura¹⁾ and Hideto Fujita²⁾

¹⁾Department of Surgery, Kanazawa Red Cross Hospital,

²⁾Department of Gastroenterologic Surgery, Kanazawa University Hospital

A 73-year-old man, who had been admitted for stools with mucus and blood, was found by colonoscopy to have a protuberant tumor in the rectum. He underwent laparoscopic low anterior resection under a diagnosis of rectal cancer. Histologically, the tumor was composed predominantly of tubulovillous adenoma with moderate to severe atypia. The tumor also had a portion of well- to moderately-differentiated adenocarcinoma with a micropapillary component. The tumor penetrated the submucosa, with mild lymphatic invasion and no lymph node metastasis or distant metastasis. Because a CT scan revealed lung metastasis about 2 years after the surgery for the primary lesion, video-assisted partial resection of the upper lobe of the left lung was performed. Micropapillary carcinoma has distinctive features characterized by tufts of tumor cells arranged in pseudopapillary patterns devoid of fibrovascular cores and surrounded by empty and clear spaces resembling lymphatic channels. Patients with micropapillary carcinoma have a high incidence of distant metastasis and recurrence after operation, and have a poorer clinical outcome compared to those with conventional carcinoma in other organs. Although there have been few reports on micropapillary carcinoma in the colorectum, the presence of micropapillary carcinoma in colorectal cancer requires careful follow-up.

(2009 年 8 月 17 日受付)

(2009 年 11 月 26 日受理)