症例報告 V

内視鏡的粘膜切除術後 3 年後に壁内転移再発し 根治切除した直腸 sm 癌の 1 例

崎村 千恵 堀 武治 仲田 文造
増田 剛 天道 正成 石川 哲郎

市立柏原病院外科

69 歳，男性．前医で直腸癌に対し，内視鏡的粘膜切除術（EMR：endoscopic mucosal resection）を施行され，追加切除を拒否し，3 年後に血便で当院を受診した．下部消化管内視鏡で直腸 Ra に隆起性病変を認め，生検で tub2 であった．肛門縁直上に EMR 後癒痕を認めたが生検で悪性所見は認めなかった．腹部造影 CT では直腸 Ra に腫瘍と肝 S4 に転移を認めた．腹会陰式直腸切断術を行った．直腸 Ra に 9 cm の 4 型全周性腫瘍が存在し，病理診断は tub2，pT4，ly3，v3 であった．また肛門側の直腸に 1 cm 大の腫瘍を認め，2 個の腫瘍の主座は粘膜固有層以深であり，粘膜上皮に異形細胞は認めなかった．EMR 後癒痕に腫瘍は認めず，2 個の腫瘍と EMR 後癒痕に連続性はなく壁内転移と考えられた．その後肝転移に対し肝部分切除術を行った．直腸癌 EMR 後に壁内転移，肝転移再発した 1 例を経験したので報告する．

索引用語：直腸癌，内視鏡的粘膜切除術後再発，壁内転移

はじめに

早期大腸癌に対する内視鏡的摘除後の追加治療の適応基準は，本邦の大腸癌治療ガイドライン¹⁾に示されている．今回われわれは，EMR を行った直腸癌で追加の外科的切除の適応であったが患者が人工肛門となる可能性を恐れて手術を拒否し放置したため，3 年後に直腸に粘膜下層以深の壁内転移と肝転移をきたし，根治切除を行った 1 例を経験したので報告する．

症 例

症例：69 歳，男性．

主訴：血便，肛門痛．

既往歴：高血圧，40 年前に胆嚢ポリープで胆嚢摘出術，腰椎手術でボルト固定．

現病歴：前医にて肛門縁に近い下部直腸（Rb）3 時方向のⅡa＋Ⅱc 病変に対し，内視鏡的粘膜切除術（EMR）を施行された．病理診断は well differentiated adenocarcinoma，sm，ly1，v1，焼灼の影響で断端部は不明瞭のため pHM1，pVM1 であった．sm 浸潤度（ μ m）について前医に確かめたが，病理所

見に記載がなく，標本のプレパラートも残っていないため不明であった．前医で追加の外科的切除を勧められたが，人工肛門になる可能性があることから本人が治療を拒否し，その後は同院へ通院していない．EMR 3 年後に血便，肛門痛のため当科を受診となった．

身体所見：腹部は平坦・軟，腫瘤は触知しなかった．直腸診にて指が届く範囲では腫瘤を触知しなかった．

血液検査所見：血算，肝機能，腎機能，電解質に異常を認めなかった．

来院 2 ヶ月後の血液検査で CEA 6.4ng/mL と軽度高値であり，SPan-1 は 112U/mL と高値を認めた．

下部消化管内視鏡検査所見：肛門縁より約 10cm の上部直腸（Ra）に周囲粘膜のひきつれを伴う 20×15mm 大の発赤調，1 型の病変を認め直腸癌が疑われた（Fig. 1a）．生検では粘膜表層間質に浮腫と新鮮な出血，リンパ球浸潤の炎症所見を認めたが Group1 で悪性所見は認めなかった．しかし肉眼所見で悪性が強く疑われたために 2 ヶ月後に再検査を行ったところ上部直腸（Ra）の 1 型腫瘍に明らかな変化は認めなかったが，再生検では adenocarcinoma（tub2）

Fig. 1 下部消化管内視鏡検査所見

- a, b, c: 肛門縁より約 10cm の直腸 Ra に発赤した粘膜に被われ周囲粘膜の引き連れを伴う 20×15mm 大の 1 型腫瘍を認めた。
d: 肛門縁直上に EMR 後の癒痕を認めた (矢印).

の診断であった。また肛門管直上に EMR 後の癒痕を認めたが、生検では Group I であった (Fig. 1b)。

腹部造影 CT 検査: 直腸 S 状部 (Rs) から上部直腸 (Ra) の左側に 3 cm 大の腫瘍を認めた。また肝 S4 に 15mm 大の境界不明瞭な淡い低吸収域を認め転移と考えられた。その他にはリンパ節腫大や、腹水、腹膜播種は認めなかった (Fig. 2)。

以上より術前診断は直腸癌 T3, N0, H1, P0 で、以前の EMR を行った癌の局在部位が肛門管直上であり、その局所再発から今回の病変が連続している可能性が高いと考えたため、開腹による腹会陰式直腸切断術、D3 郭清を行った。

手術所見: 明らかな腹膜播種、腹水は認めなかった。上腹部は以前の胆嚢摘出術の影響で癒着があり、術中検索はできなかった。直腸は Rs~Ra の約 10cm にわたり全周性に板状硬となって小骨盤腔を占拠しており、直腸の骨盤壁からの剥離に難渋した。手術

時間は 8 時間 23 分、出血量は 4,360mL、輸血量は 2,400mL であった。

摘出標本: 肛門縁より 10cm の Ra に隆起性病変を認め、それより 6 cm 口側から肛門側の直腸壁は 9 cm にわたり全周性の癌浸潤を認め 4 型に分類される所見であった。粘膜面は平滑であった。また肛門縁より 3 cm の Rb に 11×8 mm 大の粘膜下に存在する腫瘍を認めた。肛門管直上に EMR 後の癒痕を認めた (Fig. 3)。

病理組織学的所見: 肛門縁より 9 cm から口側の病変 (Ra) では粘膜固有層から漿膜にかけて中分化型腺癌 (pT4, ly3, v3, INF γ , int) を認めたが、内視鏡で指摘された隆起性病変を含め粘膜上皮に異形細胞は認めなかった (Fig. 4a, b)。また上記腫瘍とは連続性なく肛門縁より 3 cm の直腸 (Rb) に粘膜下層から筋層に広がる中分化型腺癌を認め、壁内転移と考えられた (Fig. 4c, d)。EMR 後癒痕部には残

Fig. 2 腹部造影 CT 検査所見

a: 直腸 Rs から Ra の左側に 3 cm 大の腫瘍を認めた。

b: 肝 S4 に 15mm 大の境界不明瞭な淡い低吸収域を認め転移と考えられた。

Fig. 3 摘出標本

a: 直腸 Ra に隆起性病変を認め、それより 6 cm 口側から肛門側の直腸壁は 9 cm にわたり硬化しており、直腸壁の著明な肥厚を認めた。粘膜面は平滑であった。直腸 Rb に 1.1 × 0.8 cm の粘膜下腫瘍を認めた。肛門縁直上に EMR 後の癒痕を認めた。

b: シェーマ画像。

存腫瘍を認めなかった。リンパ節転移は認めなかった。

術後経過: 尿道会陰瘻を認めたが保存的治療で軽快し、術後 69 日目に退院となった。Ras は未検査であったが、術後 4 ヶ月目より mFOLFOX6 + Bevacizumab を開始した。1 コース施行したところで本人より副作用のため化学療法の継続より手術を希望された。直腸切断術後 6 ヶ月後に新たな転移巣の出現がなかったことから、肝 S4 腫瘍に対し、肝部分切除術を施行した。病理組織学的に直腸癌の肝転移と

診断された。肝転移術後 1 年で画像上は明らかな再発を描出しないものの、腫瘍マーカーの上昇を認め、化学療法を開始し、肝切除術後 3 年 2 ヶ月において化学療法継続中である。

考 察

sm 浸潤度 1,000 μ m 以上のリンパ節転移率は 12.5%²⁾ と高率であり、sm 浸潤大腸癌は内視鏡的粘膜切除術後に 10% 前後の再発があると報告³⁾ されている。症例の蓄積により再発危険因子が明らかにされてきており⁴⁾、大腸癌研究会の大腸癌治療ガイドライン¹⁾ では、以下の追加治療の適応基準が示されている: ①垂直断端陽性の場合、外科的切除を追加することが望ましい。②摘出標本の組織学的検索で以下の一因子でも認めれば、追加治療としてリンパ節郭清を伴う腸切除を考慮する。(1) SM 浸潤度 1,000 μ m 以上 (2) 脈管侵襲陽性 (3) 低分化型腺癌、印鑑細胞癌、粘液癌 (4) 浸潤先進部の簇出 (budding) Grade2/3。

石黒ら⁵⁾ は内視鏡的摘除後に、追加の外科的切除が必要であったが、経過観察した 8 例のうち、再発したのは垂直断端陽性であった 1 例のみであり、追加の外科的切除については危険因子のさらなる検討が必要であると報告している。一方、Kosaka ら⁶⁾ は、内視鏡切除後経過観察となった 35 例と追加切除をした 39 例において、5 年生存率は有意な差はないものの、無再発生存率は追加切除非施行群において有意に低下していたと報告し、追加の外科的切除について積極的な見解を示している。また、Nakadoi ら⁷⁾ は T1b 以外のリンパ節転移危険因子がなければリンパ

Fig. 4 病理組織学的所見 (HE 染色)

a, b, c: 直腸 Ra の腫瘍: 粘膜固有層から漿膜に広がる中分化型腺癌を認めた, 粘膜に異型細胞は認めなかった.
d, e, f: 直腸 Rb の腫瘍: 粘膜下層から筋層に広がる中分化型腺癌を認めた.

節転移の頻度は1.2%と極めて低く, 追加の外科的切除は不要と報告している. しかし, Yoshii ら⁸⁾ は追加の外科的切除適応の条件の内, T1b のみを満たす症例の再発率は, 内視鏡摘除単独で3.4%, 内視鏡摘除後追加の外科的切除で2.3%であったが, T1b 以外の再発危険因子を持つ症例の再発率は内視鏡摘除単独で58%, 内視鏡摘除後追加切除で5.8%と報告している. 本症例はT1b であること以外にも脈管侵襲陽性であり, 再発危険度の高い症例であったと考えられた. 医学中央雑誌で「大腸癌」「内視鏡的粘膜切除術」のキーワードを用いて検索し, 内視鏡切除後追加の外科的手術の適応症例であったが, 経過観察した結果, 再発を認めた症例報告を調べたところ, 1998 年から2018 年までの文献中, 3 例の報告があるのみであった. これらの報告では内視鏡摘除後5 年目に粘膜下に局所再発した症例⁹⁾ の他, 15 ヶ月で進行癌となって局所再発した症例¹⁰⁾ や, 術後7 年目に肝転移を伴う進行癌として発見された症例¹¹⁾ が示されており, 比較的早期から長期にかけての経過観察が必要であると考えられた.

異時性の壁内転移再発をきたした大腸癌の報告は本邦で4 例ある¹²⁻¹⁵⁾ が, いずれも進行癌であり本症例のような早期癌から壁内転移を認めた症例の報告はない. T1 症例における同時性壁内転移の報告は1 例のみである¹⁶⁾. 本症例は切除標本の病理所見から直腸癌の異時性多発壁内転移と考えられた. 粘膜面に腫瘍の露出はなく, 腫瘍の主座は粘膜固有層以深であった. そのため初回の生検時には悪性所見が得られず診断が困難であった. 直腸癌の壁内転移は, 本邦の大腸癌取り扱い規約²⁾ には記載されていないが, 欧米では distal intramural spread (DIS) と呼ばれている¹⁷⁾. DIS の定義は, 粘膜下層以深における腫瘍の肛門側水平方向への進展とされており, 腫瘍先進部まで連続進展する症例と, 間に正常組織を介する症例 (skip lesion) の双方を含んでいる. 大部分の症例は主病巣からの連続進展であり, skip lesion は DIS 全体の5 %以内であるとされている¹⁸⁾. DIS は10-40%に認められ, ほとんどの場合は主病巣から2 cm 以内と報告されている^{19,20)}. このことは直腸癌切除時に腫瘍から肛門側断端まで2 cm の距離を確保する

ことが必要とされる根拠となっている。DIS の進展形式について、田村²¹⁾ は 17 例を検討しリンパ行性が 11 例、血行性が 1 例、直接浸潤が 5 例であったとし、長谷ら²²⁾ もリンパ行性が 60%、血行性が 20%、直接浸潤が 20%であり、リンパ行性が最も多くみられたとしている。DIS は直腸癌切除後の局所再発に関連しており肛門側切離距離を確保するため検討されているが、同様の腫瘍進展は口側方向にもあると考えられる。本例では EMR 後瘢痕に腫瘍の残存はなく、直腸癌 EMR 後の組織が ly1, v1 であったことから、リンパ行性または血行性に口側方向へ壁内転移に至ったと考えられた。

結 語

EMR の病理標本で sm 浸潤癌と診断された症例で、脈管浸潤など sm 浸潤を除く他の再発危険因子を持つ症例では、特に積極的な追加の外科的切除が必要であると思われる。また患者が外科的切除を拒否するなどにより、やむを得ず経過観察する場合でも、本例のように粘膜下で壁内転移した場合には、進行癌になるまで診断が困難であることを患者に説明をする必要があると考えられた。

利益相反：なし

文 献

- 1) 大腸癌研究会：大腸癌治療ガイドライン。医師用 2016 年版，金原出版，東京，2016，p52-53
- 2) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。第 9 版，金原出版，東京，2018，p93
- 3) 上野秀樹，望月英隆：大腸 sm 癌における EMR 後の治療方針決定に関する危険因子の検討 review 形式で。胃と腸 39：1709-1713，2004
- 4) 武藤徹一郎，西澤 護，小平 進ほか：大腸 sm 癌アンケート集計：sm 癌の転移リスクファクターを求めて。胃と腸 26：911-918，1991
- 5) 石黒彩子，宇野良治，石黒 陽ほか：粘膜下注所見による早期大腸癌の EMR 適応分類と摘出後経過観察—再発，追加切除，非追加切除例の検討。日本大腸肛門病学会誌 53：516-525，2000
- 6) 小坂英和，服部三太，岩館峰雄ほか：大腸癌の治療 外科的治療・内視鏡的治療 T1 大腸癌内視鏡治療後のサーベイランスと長期予後(転移・再発)。日本臨床 73：402-406，2015
- 7) Nakadoi K, Tanaka S, Kanao H, et al: Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection. J Gastroenterol Hepatol 27：1057-1062, 2012
- 8) Yoshii S, Nojima M, Noshio K, et al: Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. Clin Gastroenterol Hepatol 12：292-302, 2014
- 9) 高丸博之，斎藤 豊，九嶋亮治ほか：深達度 sm1 の経過観察に再発を生じた症例。消化器内視鏡 25：1305-1314，2013
- 10) 川口雅彦，宗本義則，斎藤英夫ほか：内視鏡摘出後に短時間で進行癌にて局所再発した S 状結腸 1 例。Gastroenterological Endoscopy 49：195-201，2007
- 11) 森本 祥，内藤 敦，賀川義規ほか：EMR 後再発に対して化学療法後に根治切除した S 状結腸癌の 1 例。癌と化学療法 42：2178-2180，2015
- 12) 宮崎充啓，近藤潤也，三好 修ほか：脈管侵襲を介して原発巣から肛門側 8 cm の肛門管に壁内転移で再発した高位直腸癌の 1 例。消外 32：1651-1655，2009
- 13) 奥村晋也，長谷川傑，山之口賢ほか：主病巣から 9 cm 離れた肛門管への転移で再発した直腸癌の 1 例。日臨外会 72：434-437，2011
- 14) 本田勇二，石井健一，萩原英之ほか：原発病変から 15cm 離れた肛門管に壁内転移を認めた直腸癌の 1 例。日臨外会 66：893-898，2005
- 15) 吉武健一郎，栗盛 洸，中村浩志ほか：下行結腸癌術後に異時性多発直腸壁内転移をきたした 1 例。日外科系連会誌 42：219-225，2017
- 16) Toda K, Kawada K, Hasegawa S, et al: Intramural metastasis of T1 rectal cancer: report of a case report. World Journal of surgical Oncology 13：337, 2015
- 17) Wasserberg N, Gutman H: Resection margins in modern rectal surgery. J Surg Oncol 98：611-615, 2008
- 18) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al: Preoperative parameters expanding the indication of sphincter preserving surgery in patients with advanced low rectal cancer. Ann Surg 239：34-42, 2004
- 19) Shimada Y, Takii Y, Maruyama S, et al: Intramural and mesorectal distal spread detected by whole-mount sections in the determination of optimal distal resection margin in patients undergoing surgery for rectosigmoid or rectal cancer without preoperative therapy. Dis Colon Rectum 54：1510-1520, 2011
- 20) Nakagoe T, Yamaguchi E, Tanaka K, et al: Distal intramural spread is an independent prognostic factor for distant metastasis and poor outcome in patients with rectal cancer: a multivariate analysis. Ann Surg Oncol 10：163-170, 2003
- 21) 田村龍男：直腸癌における進展様式の組織学的研究並びに其の遠隔成績に及ぼす影響について。お茶の水医誌 7：2674-2696，1959
- 22) 長谷和生，望月英隆，横山幸生ほか：直腸癌における肛門側壁内進展に関する検討。日消外会誌 25：2944-2950，1992

A Case Report of Intramural Recurrence Three years after Endoscopic Mucosal Resection for Rectal Cancer

Chie Sakimura, Takeshi Hori, Bunzo Nakata,
Go Masuda, Masashige Tendo and Tetsuro Ishikawa
Department of Surgery, Kashiwara Municipal Hospital

A 69-year-old man, who had undergone endoscopic mucosal resection (EMR) for early rectal cancer without additional surgery recommended at another hospital three years earlier, was admitted to our hospital with the chief complaint of bloody stool. Colonoscopy showed an elevated lesion at the Ra rectum. Pathological diagnosis of the biopsy specimen was moderately differentiated adenocarcinoma. There was a scar of EMR just above the anal verge and the biopsy specimen of which was not pathologically malignant. Abdominal contrast enhanced computed tomography revealed a rectal tumor and hepatic metastasis. He underwent abdominoperineal resection. Macroscopic findings showed two tumors, one of 9 cm circumference at Ra and one of 1 cm at Rb. Both tumors spread under the lamina propria layer and were covered with normal epithelium. There was no residual tumor at the EMR scar. These tumors and EMR scar were not continuous, suggesting the two tumors were intramural metastases. Six months after the first surgery he underwent partial hepatectomy. This case demonstrates the necessity of additional surgery for a lesion that does not fulfill the criterion of curative resection by EMR according to the guidelines for the treatment of colorectal cancer in Japan.

Key words: rectal cancer, Recurrence after endoscopic mucosal resection, intramural metastasis

(2019 年 3 月 27 日受付)
(2019 年 5 月 13 日受理)