症例報告 VI

腹腔鏡下回盲部切除術後，腹膜播種を生じた早期大腸癌の1例

安留 道也 古屋 一茂 宮坂 芳明

山梨県立中央病院外科

症例は76歳男性。便潜血陽性にて消化器内科受診，下部消化管内視鏡検査で盲腸に0-Is病変を認め，乳頭腺癌と診断，粘膜下層深層への浸潤が疑われた。cT1b, N0, M0, H0, P0, PUL0, cStageIと診断し，2015年2月腹腔鏡下回盲部切除術施行した。病理でtub1, pT1b(SM), Ly0, V1a, PN0, BD1, N0(0/9), pStageIと診断された。術後1年6ヵ月目よりCEAの上昇が認められた。CTでは異常認めず，FDG-PET/CT, MRIで肝転移あるいは播種が疑われた。2017年8月開腹手術施行，腹腔内に播種結節を多数認め，肝表面にも結節が散見，3ヵ所の結節を切除した。病理で腹膜播種と診断された。追加治療の希望無く，再発手術後1年8ヵ月で永眠された。T1(SM)大腸癌で腹膜播種性再発を認めた報告例は極めて稀であり，考察を加え報告する。

索引用語：早期大腸癌，腹膜播種，腹腔鏡下手術

はじめに

大腸T1(SM)癌の再発の頻度は少なく，腹膜播種性再発の報告もほとんど認められない。今回われわれは盲腸T1(SM)癌に対する腹腔鏡下回盲部切除術後，腹膜播種性再発をきたした1例を経験したので報告する。

症 例

症例：76歳，男性。

主訴：便潜血陽性。

既往歴：高血圧症，脂質異常症。

家族歴：特記事項無し。

現病歴：検診で便潜血反応陽性を指摘され，精査目的で当院消化器内科紹介受診となった。

来院時現症：腹部は平坦，軟で，圧痛などの所見を認めず，腫瘍も触知しなかった。

来院時血液検査成績：血清CEA値5.5ng/mlと軽度上昇が認められたが，その他の末梢血，血液生化学検査に異常は認められなかった。

下部消化管内視鏡検査：盲腸に0-Is病変が認められ，腫瘍の一部の表面構造に不整を認め粘膜下層深層への浸潤が疑われた(図1A, B)。腫瘍からの生検にて乳頭腺癌と診断された。

注腸造影検査：腫瘍は盲腸に55×50mm大の陰影欠損像として認められた(図2)。

胸腹部CT検査：原発巣は指摘されず，所属リンパ節転移，遠隔転移は認められなかった。以上より大腸癌取扱い規約にしたがいC, 0-Is, cT1b(SM), cN0, cM0, cH0, cP0, cPUL0, cStageIと診断し手術の方針となった。

手術所見：腹腔鏡下回盲部切除術，D2リンパ節郭清を行った。手術時の腹腔内の観察では肝転移，腹膜播種は認められなかった。吻合は自動縫合器を用い機能的端々吻合を行った。

病理所見：肉眼所見では盲腸に55×50mm大の隆起性の腫瘍として認められた(図3)。組織学的には腺腫相当の病変部もみられるが，全体の30-40%はより強い異型と浸潤性を示す腺癌が認められた。高分化管状腺癌，乳頭腺癌，粘液癌などの分化度の高い成分を主体とし，一部に中分化管状腺癌の混在が認められた(図4A, B)。腫瘍の浸潤は粘膜下層の深部まで認められた(図4C)。リンパ節転移は認められなかった。CDX2の免疫染色を追加して行ったところ，腺腫部では染色陽性であったが，癌部では染色陰性であった(図4D)。

組織学的診断は大腸癌取扱い規約第9版¹⁾にしたがうと，tub1>pap>muc>tub2, pT1b(SM), INFb,

図 1 下部消化管内視鏡検査

A: 盲腸に 50mm 大の 0-Is 病変を認める。

B: インジゴカルミン散布像で表面の不整が認められた。

図 2 注腸造影検査

盲腸に 55×55mm 大の陰影欠損像として認められた (矢印)。

図 3 初回手術時切除標本

盲腸に 55×50mm 大の隆起性の腫瘍として認められた。

Ly0, V1a, BD1, Pn0, pPM0, pDM0, pRM0, pN0 (0/9), pStageI, CurA であった。

術後経過：pStageI であり補助化学療法は施行せず、外来にて経過観察を行う方針とした。術後 1 年 6 ヶ月目より血清 CEA 値の漸増が認められ術後 2 年 2 ヶ月目には CEA 39.1ng/ml まで上昇し、また血清 CA19-9 値も 48.6U/ml と上昇が認められた。

画像検査としては、術後 1 年 6 ヶ月目に CT 検査を、1 年 10 ヶ月目に FDG-PET/CT を施行、さらに術後 2 年 2 ヶ月目に CT 検査を施行したが異常所見は認められなかった。術後 2 年 3 ヶ月目に再度 FDG-PET/CT を行ったところ、肝表面に FDG の集積が

認められ肝転移が疑われた (図 5 A, B)。MRI では肝表面に 3 ヶ所の腫瘤性病変が認められ、FDG-PET/CT の所見と同様に肝転移あるいは腹膜播種が疑われた。なお、上部消化管内視鏡検査にて病変は認められず、また下部内視鏡検査にて、吻合部再発・他部位に病変は認められなかった。

以上より肝転移あるいは腹膜播種と診断、病変は局限しており切除可能と判断し手術の方針とした。

手術所見：開腹時腹腔内に白色結節が多数認められた。大網にも結節を認め、同病変を迅速病理に提出したところ腺癌の播種との診断であり、また腹水細胞診も ClassV であった。肝表面にも結節が散見され、肝転移か腹膜播種かの判断はつかなかった。

図 4 初回手術時病理組織所見

- A: 腫瘍部ルーベ像 (H-E 染色×12.5).
 B: 高分化管状腺癌, 乳頭腺癌, 粘液癌などの分化度の高い成分を主体とし, 一部に中分化管状腺癌の混在が認められた (H-E 染色×40).
 C: 腫瘍の浸潤は粘膜下層の深部まで認められた (H-E 染色×100).
 D: CDX2 免疫染色. 腺腫部は陽性, 腫瘍部は陰性であった (×40).

図 5 FDG-PET/CT 画像所見

- A: 肝 S8 に FDG の集積を認める.
 B: 肝 S5 に FDG の集積を認める.

肝表面の 3 ヶ所の結節を切除し手術を終了した.

再発時病理組織学的検査所見: 大網内結節には, 癌細胞が異型腺管を形成して増殖しており, 既往の盲腸癌と同様の腺癌であり腹膜播種と診断された (図 6 A). 肝表面の結節は, 肝組織中に癌細胞が増殖しており肝転移を疑ったが (図 6 B), 追加して行った Elastica van Gieson 染色で, 腫瘍部で弾性線維の肝内への内翻が認められ, 腹膜播種と判断した (図 6 C).

再発手術後化学療法を含めた積極的な治療の希望無く, 外来で best supportive care を行っていたが肝転移, 腹膜播種巣の増大を認め再発手術後 1 年 8 ヶ月目に永眠された.

考 察

大腸癌研究会による 2000 年から 2004 年までの症例の全国登録によると, 結腸癌における同時性遠隔転移のうち腹膜播種は 5.7% に認められ肝転移に次

図6 再発手術時病理組織所見

A: 大網結節内に腺癌を認める (H-E 染色×100).

B: 肝組織内への癌細胞の増殖が認められる (H-E 染色×40).

C: Elastica van Gieson 染色にて腫瘍部の弾性線維の肝内への内翻が認められる (矢印) (×40).

いで2番目に多い転移形式である. また2007年の全国登録症例によると, 結腸癌術後の初発再発部位は肝7.2%, 肺3.9%, 腹膜2.5%であったと報告されている²⁾.

医学中央雑誌で「早期大腸癌」, 「腹膜播種」で検索し, また引用文献などを検索したが本症例の如くT1 (SM) 大腸癌の腹膜播種性再発の報告例は, 桑原らによる早期S状結腸癌に対する腹腔鏡下S状結腸切除術術後の腹膜播種症例1例のみであった³⁾. (大腸癌取扱い規約第8版までは卵巣転移症例はP2と記載していたが, 第9版¹⁾からは遠隔転移と扱われるようになったため, 卵巣転移症例は除外した). 腹膜播種の主な成因としては原発巣が漿膜外に露出し, 癌細胞が腹腔内に遊離するためと考えられている.

大腸癌における術中腹腔内洗浄細胞診の検討では, 加藤ら⁴⁾, 横溝ら⁵⁾の報告とともに深達度T2 (MP) 以下のものには細胞診陽性例は認められなかったと報告されている. 辻らによる胃癌における, 腹膜播種性転移に及ぼす転移陽性リンパ節の検討では, 腹腔細胞診陽性率は転移リンパ節個数8個未満群に比べ8個以上群で有意に効率であり, 漿膜浸潤面よりの

癌細胞遊離以外に, 転移陽性リンパ節からの癌細胞遊離の可能性が示唆された⁶⁾. 大腸癌においてもリンパ節転移巣から癌細胞が遊離する可能性はあるものと考えられた. また瀬戸らによるRT-PCR法による大腸癌腹腔洗浄液中CEAm-RNA陽性症例の検討では, 肝転移症例で洗浄液中のCEAm-RNA陽性例が有意に多く認められた. CEA-RNAの定性は細胞診に比し癌細胞の存在診断をより鋭敏に可能とする可能性が示唆され, 遊離癌細胞を生じやすい因子として, 深達度SS以上で浸潤形式が散在性の症例, 組織型が高分化腺癌よりも低分化腺癌, 粘液癌の症例, リンパ節転移, リンパ管侵襲を有する症例, Stage II以上の症例, 肝転移を有する症例を挙げている⁷⁾.

本症例においては深達度T1であることから原発巣・リンパ節転移は認められていないことから原発巣・リンパ節転移からの遊離癌細胞に起因する腹膜播種性再発は否定的と考えられた.

森らによる腸管内遊離癌細胞の存在についての検討では, 病変部腸管を摘出後, 口側, 肛門側腸管内の粘膜面の擦過細胞診を行ったところ, 口側断端で12.5%, 肛門側断端で21.2%に癌細胞が検出されたと

報告している⁸⁾。この報告は吻合部再発の原因の 1 つと考えられる腸管内遊離癌細胞の検出率は低いことを示したものである。本症例では機能的端々吻合を行っており、下部内視鏡検査では吻合部再発は認められなかった。しかしながら術中操作時に遊離癌細胞が腸管外に漏出し、腹膜播種をきたした可能性は否定できないと考えられた。

本症例では、術後のサーベイランスは大腸癌治療ガイドラインにしたがって、術後 3 ヶ月毎の腫瘍マーカーの測定および 6 ヶ月毎の CT による画像診断を行っていた。CEA の上昇が認められた時点から診断に至るまで 9 ヶ月を要しており、CEA 上昇 4 ヶ月目の FGD-PET/CT 検査でも病変は検出されなかった。本症例における CEA ダブリングタイムを計算すると 97.1 日/3.2 ヶ月となった。CEA 値が指数関数的に上昇する場合には、CEA 値は腫瘍の体積増大率に相関すると報告されている⁹⁾。再発時の開腹所見にて、いわゆる P3 の状態であったことを考えると、FDG-PET/CT にて腹腔内に散在する播種巣を検出することはできなかったが、この時点での腫瘍総量が CEA 値に反映していたと考えられる。今回のように、CEA 値が指数関数的に上昇しているにもかかわらず、画像診断にて転移巣の確認ができない場合には、腹膜播種の可能性を念頭に置く必要があると考えられる。また、再発時、開腹手術ではなく、腹腔鏡による腹腔内の観察を行う選択をしてもよかったのではないかと考えられる。本症例における原発巣の CDX2 免疫染色で癌部には CDX2 の発現は認められなかった。CDX2 は十二指腸から直腸までに発現しており、大腸癌における CDX2 の発現率は 85.7% -97% と報告されている^{10,11)}。Piero らは Stage II/III 大腸癌において、CDX2 陽性大腸癌の 5 年生存率 74% に比べ CDX2 陰性大腸癌では 41% と不良であり、また再発リスクも陽性例に比べ陰性例が高かったと報告している¹²⁾。T1 (SM) 大腸癌の再発症例の集積を行い、再発危険因子の検討、今回行った CDX2 免疫染色などを含め、新たなバイオマーカーの検討などを行う必要があると考えられた。また再発の早期発見のためにリキッドバイオプシーの 1 つである、セルフフリー DNA の解析、早期実用が望まれる。

結 語

T1 (SM) 大腸癌術後、腹膜播種性再発をきたし

た極めて稀な症例を経験した。早期癌であっても、腹膜播種性再発を起こしうることを念頭に置き診断を行う必要があると考えられた。

本報告の要旨は第 73 回日本大腸肛門病学会学術集会で発表した。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、病理学的診断に関してご教授いただいた山梨県立中央病院病理診断科小山敏雄先生に深謝いたします。

利益相反：なし

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取り扱い規約。第 9 版。金原出版、東京、2018
- 2) 大腸癌研究会編：大腸がん治療ガイドライン医師用 2019 年版。金原出版、東京、2019
- 3) 桑原 博、馬場裕信、若林 舞ほか：慢性腎不全維持透析症例の再発大腸癌に対して mFOLFOX6 療法および FOLFIRI/Bevacizumab 療法を施行した 1 例。癌と化療 38 : 2250-2252, 2011
- 4) 加藤知行、近藤三隆、安井健三ほか：大腸癌患者における術中腹腔細胞診の検討。日消外会誌 17 : 1865-1869, 1984
- 5) 横溝 肇、瀧井康公：大腸癌における腹腔内洗浄細胞診の意義。日本大腸肛門病会誌 60 : 8-12, 2007
- 6) 辻 恭嗣、国枝克行、須原貴志ほか：胃癌の腹膜播種性転移に及ぼす転移陽性リンパ節の影響。日消外会誌 30 : 2140-2145, 1997
- 7) 瀬戸武士、板橋道朗、亀岡信悟ほか：RT-PCR 法による大腸癌腹腔洗浄液中 CEA mRNA 陽性症例の臨床病理学的検討。日本大腸肛門病会誌 55 : 1-8, 2002
- 8) 森 義之、飯野 弥、三井文彦ほか：大腸癌切除時における腸管内遊離癌細胞の検出頻度と臨床的意義。日本大腸肛門病会誌 62 : 1-6, 2009
- 9) Staab H, Anderer F, Hornung A, et al: Doubling time of circulating CEA and its relation to survival of patients with recurrent colorectal cancer. Br J Cancer 46 : 773, 1982
- 10) Bayrak R, Haltas H, Yenidunya S: The value of CDX2 and cytokeratins 7 and 20 expression in differentiating colorectal adenocarcinomas from extraintestinal gastrointestinal adenocarcinomas: cytokeratin 7-/20+ phenotype is more specific than CDX2 antibody. Diagn Pathol 7 : 9, 2012
- 11) Kaimaktchiev V, Terracciano L, Tornillo L, et al: The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. Mod Pathol 17 : 1392, 2004

- 12) Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al: CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. *N Engl J Med* 374 : 211-222, 2016

A Case of Early Colon Cancer with Peritoneal Dissemination after Laparoscopic Ileocecal Resection

Michiya Yasutome, Kazushige Furuya and Yoshiaki Miyasaka

Department of Surgery, Yamanashi Prefectural Central Hospital

A 76-year-old man presented to our hospital with a positive fecal occult blood test. Colonoscopy revealed a sessile polyp in the cecum, and papillary adenocarcinoma was detected by biopsy. Cancer was suspected to have invaded the deep submucosal layer. Laparoscopic ileocecal resection with D2 lymphadenectomy was performed. Histological examination revealed well-differentiated tubular adenocarcinoma with deep invasion of the submucosal layer (near the proper muscle layer) and venous infiltration, but no lymphatic infiltration and no lymph node metastasis. Pathological stage according to the Japanese Classification of Colorectal Carcinoma was Stage I. No adjuvant chemotherapy was performed. One and a half years after surgery, serum CEA was slightly increased and gradually elevated. FDG-PET/CT and MRI revealed some nodules on the liver surface. A laparotomy was performed, peritoneal dissemination was observed throughout the abdominal cavity and some nodules were observed on the liver surface. Several peritoneal disseminations and several liver nodules were resected. The pathological diagnosis was disseminated adenocarcinoma from cecal cancer. He and his family did not want postoperative treatment including chemotherapy, so best supportive care was provided. He died 1 year and 8 months after surgery for recurrence. We consider this case to be very rare and therefore valuable.

Key words: early colon cancer, peritoneal dissemination, laparoscopic surgery

(2019 年 8 月 26 日受付)

(2019 年 10 月 8 日受理)