症例報告 V

長期生存が得られた上行結腸腺扁平上皮癌の 1 例

永易 希一 中谷 晃典 柵山 尚紀 佐藤 剛

(公財)東京都保健医療公社東部地域病院外科

上行結腸に発症した腺扁平上皮癌を経験したため報告する。症例は 74 歳の男性で全身倦怠感のために受診し、著明な貧血を認め入院となった。精査の結果、上行結腸に全周性の 2 型腫瘍を認め、生検で扁平上皮癌と診断した。遠隔転移を認めなかったことから根治手術適応と判断し、当科で結腸右半切除術およびリンパ節郭清を行った。病理診断では、組織型は腺扁平上皮癌であり、進行度は pT3 N0 M0 Stage II であった。再発転移高リスク群と考え、術後補助化学療法として UFT/LV の内服を行った。術後 4 年以上を経過し、再発転移なく良好に経過している。大腸原発の腺扁平上皮癌は非常に稀で、これまでの報告例のほとんどが診断時に高度進行例であり、予後不良であった。自験例は手術を含めほぼ良好な経過で長期生存が得られたため、文献的考察を含め報告する。

索引用語：大腸腺扁平上皮癌，術後補助化学療法，長期生存

はじめに

大腸原発の腺扁平上皮癌は稀な病理組織型であり¹⁾，報告されている症例でその予後は不良である。今回われわれは，大腸原発の腺扁平上皮癌に対し根治切除および術後補助化学療法を行い，良好な経過を示す症例を経験したので，文献的考察を含めて報告する。なお，大腸癌の臨床病理学的事項は大腸癌取扱い規約²⁾にしたがって記載した。

症 例

患者：74 歳，男性。

主訴：全身倦怠感。

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：18 歳時 虫垂炎手術。高血圧，糖尿病で内服治療中。慢性 C 型肝炎，B 型肝炎ウィルスキャリア。

現病歴：便潜血陽性を指摘され，2017 年 2 月に全身倦怠感が続くため精査加療目的に当院へ紹介となった。採血で Hb 6.3g/dl と著明な貧血を認め当科へ入院となった。

入院時現症：身長 161.6cm，体重 56.5kg。眼瞼結膜は軽度蒼白。腹部平坦，軟，右側腹部に手拳大の腫瘤を触知するも圧痛なし。表在リンパ節などは触

知せず。

入院時検査所見：Hb 6.3g/dl と貧血を認めたが，その他の血液生化学的所見に異常はなかった。入院後に 8 単位輸血を行い，貧血は Hb 10.7g/dl まで改善した。腫瘍マーカーは CEA 2.6ng/dl，CA19-9 9.2ng/dl と正常範囲内であった。

注腸検査：上行結腸近位側に約 5 cm にわたる apple core sign を認めた (Fig. 1)。

Fig. 1 注腸造影検査
上行結腸に約 5 cm にわたる apple core sign を認めた

Fig. 2 下部消化管内視鏡検査
上行結腸に全周性の 2 型病変を認めた

大腸内視鏡検査：上行結腸に全周性の高度な狭窄を伴う 2 型腫瘍を認めた (Fig. 2)。狭窄により内視鏡は通過しなかった。病変部からの生検で扁平上皮癌の診断が得られた。

胸腹部造影 CT 検査：上行結腸に造影効果を伴う著明な壁肥厚を認めた。周囲に短径 7 mm 以上に腫大したリンパ節を 4 個認めた。明らかな他臓器浸潤や遠隔転移、腹水などは認めなかった (Fig. 3)。

以上より、大腸癌取り扱い規約 8 版に則り、上行結腸癌 c T3 N2 M0, c Stage IIIb の診断で手術を施行した。

手術所見：臍を中心とした正中切開で開腹。肉眼的に肝表面に転移性病変なく (sH0)、播種病変や腹水も認めなかった (sP0)。周囲臓器への浸潤もなく、結腸右半切除術および D3 郭清を行い、機能的端々吻合で小腸結腸吻合を行った。

切除標本所見：上行結腸に 93×87mm 大、全周性の 2 型腫瘍を認めた (Fig. 4)。

病理組織学的所見：細胞間橋を有し、シート状に配列する扁平上皮癌と、腺癌とが併存しており、移行部も認められた (Fig. 5a, b)。リンパ節や脈管には癌の浸潤は認めなかった。免疫染色組織学的検査では、扁平上皮癌要素として P40 の発現が認められ、CDX-2 において腺癌から扁平上皮癌成分の移行部にかけて著明な発現の減弱がみられた (Fig. 5c, d)。

以上より上行結腸に発生した腺扁平上皮癌であり、その進行度は p T3, N0, M0, ly0, v0, pn0, budding-, PM0, DM0, RM0, Stage II であった。

術後経過：術後経過は良好で、第 10 病日に退院した。特殊な組織型であるため、再発転移の高リスク

Fig. 3 CT 検査
上行結腸に著明な壁肥厚と周囲にリンパ節腫大を認めた

Fig. 4 切除標本
上行結腸に約 8 × 9 cm にわたる全周性の巨大な腫瘍を認めた

群と考え、術後補助化学療法として UFT/LV を約 1 年半内服した。投与期間はガイドラインを逸脱していたが、有害事象を認めず、ご本人による継続内服の希望があった。そのため、投薬継続による効果は証明されていない事、有害事象が生じる可能性もある事を説明し、推奨投与期間より 1 年は超えない事、有害事象が出現した際は即座に中止する事を了承した上で遂行した。また、HBV キャリアであったため、抗がん剤投与による再活性化を懸念し肝臓専門医と相談した結果、HBV-DNA 量を定期的にモニタリングして行った。現在、術後 4 年以上が経過しているが、無再発生存中である。

考 察

大腸原発の悪性腫瘍はほぼ大半が腺癌であり、腺扁平上皮癌の頻度は全大腸癌の約 0.1% 以下とされている¹⁾。自施設でも約 10 年間での大腸癌切除術約 900 例において本症例以外に認められなかった。

大腸腺扁平上皮癌は、同一の癌に腺癌と扁平上皮

Fig. 5 病理組織学的所見

- a: HE 染色 弱拡大
扁平上皮癌（実線囲み部）と腺癌（点線囲み部）が併存している
- b: HE 染色 強拡大
扁平上皮癌成分と腺癌成分との間には移行部が存在している
- c: P40 染色
扁平上皮癌成分で著明な発現がみられる
- d: CDX-2 染色
移行部を境界として著明な発現減弱がみられる

癌が領域を持って併存する事と定義され、1907 年に Herxheimer³⁾ が初めて報告している。扁平上皮癌成分の占める割合は、WHO Classification of Tumours⁴⁾ での記載で明確な決まりは記されず、胃や食道に準じるとされており、同部位では概ね 20～25% 以上が占められる⁴⁾。

発生機序は、1) 異所性迷入扁平上皮の癌化、2) 扁平上皮化生した粘膜の癌化、3) 未分化基底細胞の異常分化、4) 腺癌の扁平上皮化生という説が考えられている。確定する事は困難であるが、組織学的に腺癌部分と扁平上皮癌との間に移行像がみられる事、また腺癌部分と扁平上皮癌部分の核 DNA 量の測定や免疫染色によって、扁平上皮癌が腺癌の扁平上皮化生によるものである事が強く示唆される報告がある⁵⁻⁷⁾ 事から、4) が有力視されている。自験例においても、腺癌成分と扁平上皮癌成分が移行するように存在している部位がみられ、これを支持するものと考えられた。肉眼的特徴として、白色調の白苔や類円形の白色調構造物が扁平上皮癌成分とし

てみられる事がある。これは、扁平上皮癌の分化度は角化の程度によって規定され、この角化部分が白色調を呈するためとされている⁸⁾。自験例でもその特徴を認め、術前はその白色部位からの生検で扁平上皮癌の診断であった。

臨床特徴については、本邦では 2008 年に Yokoi ら⁹⁾ が 71 例の大腸腺扁平上皮癌を集計し検討している。今回われわれは、その後 2008 年から 2021 年までに本邦で報告され、臨床情報が確認できた 22 例¹⁰⁻³¹⁾ を加えた 93 例についてその臨床病理学的特徴を示す (Table 1)。年齢は、23～93 歳、性別は若干男性が多く、右側結腸に占居部位が多かった。占居部位は自験例と同じ上行結腸が最多 (47.3%) であり、次いで S 状結腸であった。また、記載を確認できた限りほとんどの症例が、有症状で発見され、腫瘍径も中央値が 60mm と大きく、進行癌であった。診断時病期も約 27.5% が Stage IV であり、術後 1 年以内の死亡率は 44% に至っていた。予後については、海外で腺扁平上皮癌と腺癌を比較した文献が

Table 1 本邦における大腸原発扁平上皮癌の臨床病理学的特徴

症例数	93				
年齢	23-94（中央値：66）				
性別	男性：52 女性：41				
占居部位	盲腸・上行結腸 44 例 横行結腸 9 例 下行結腸 6 例 S 状結腸 22 例 直腸 12 例				
腫瘍径	20-149mm（中央値：60）				
リンパ節転移	なし 28 例（30.4%） あり 55 例（59.8%） 不明 10 例				
Stage	Stage II 19 例（20.9%） III 33 例（36.2%） IV 25 例（27.5%） 不明 13 例				
予後	1 年生存率 55.9%				

いくつかみられる^{1,32-34)}。これらの報告によると、腺扁平上皮癌の全生存期間の中央値は約 13.9 ヶ月で、5 年生存率は約 29.6% であり、腺癌と比較して有意に予後不良であったとしている。腺扁平上皮癌と腺癌との死亡ハザード比は 1.6~2.2 となり^{1,32)}、腺扁平上皮癌は独立した予後不良因子であると述べている。これらの検討は、それぞれの地域における全手術蓄積データを基にした検討であり、客観性は高いと判断される。そしてその結果は、われわれが先述した本邦報告例のまとめの結果と大きく乖離はないと考えられた。予後の特徴として、1 年生存率が非常に低く、5 年生存率の低下に直結しているとの指摘がある。これは、生物学的に悪性度が高く進行が早い点、および手術以外の治療効果がまだ不十分である事を示唆していると考えられた。

治療は、他の大腸癌と同様に外科的切除が第一選択であり、実際に比較的長期生存が得られた報告では全例が根治切除を行っていた。

扁平上皮癌成分が腺癌成分の 2 倍の増殖速度で増大するため³⁵⁾、深達度を問わず扁平上皮癌成分を認める場合は慎重な経過観察が必要とされ、Stage I 症例でも術後補助化学療法を検討すべきとの報告もある³⁶⁾。自験例では、術後補助化学療法として UFT/LV の投与を前述の事由により、約 1 年半と長期にわたって行った。その投与期間は議論の余地があるが、手術を中心とした治療の結果として長期生存を達成している。また、術後補助化学療法を行ったこれまでの報告例は、長期の転帰を記した症例が少ないため、自験例のように長期間にわたる経過を報告する事は症例の蓄積として価値があると考えられた。切除不能・再発転移例は、多くの報告例で腺癌と同様なレジメンで行われているものの、確立した

治療法はない。しかし近年、大腸癌に対する抗がん剤治療は分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場によりめざましく進化しており、その使用経験で良好な結果を示した報告³⁷⁾もみられるようになってきている。

そのため、今後はこれまで通り手術を中心とした治療に加え、放射線治療などを含めた集学的治療の症例蓄積が期待される。

利益相反：なし

文 献

- 1) Masoomi H, Ziogas A, Lin BS, et al: Population-based evaluation of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 55 : 509-514, 2012
- 2) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。第 8 版。金原出版、東京、2013
- 3) Herxheimer G: Über heterologe cancroide. *Bettr Pathol Anat* 61 : 348-412, 1907
- 4) WHO Classification of Tumours Editorial Board: WHO Classification of Tumours, 5th edition, Digestive System Tumours. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Lyon, 2019
- 5) 宇佐見詞津夫, 保利恵一, 荻野憲二ほか：大腸腺扁平上皮癌の 2 症例—特に組織免疫学的検索にふれて—。日本大腸肛門病会誌 35 : 42-48, 1982
- 6) 中崎隆行, 中越 亨, 澤井照光ほか：S 状結腸に発生した腺扁平上皮癌の 2 例。日臨外医会誌 55 : 141-144, 1994
- 7) 水澤清昭, 小川東明：横行結腸に発生した腺扁平上皮癌の 1 例。日本大腸肛門病会誌 49 : 363-367, 1996
- 8) 小沢俊文, 渡辺秀紀, 奥村幸二ほか：下行結腸に発生した腺扁平上皮癌の 1 例。Gastroenterological Endoscopy 48 : 43-50, 2006
- 9) Yokoi K, Tanaka N, Furukawa K, et al: A Case of Adenocarcinoma of the Ascending Colon. *J Nippon Med Sch* 75 : 242-246, 2008

- 10) 田宮雅人, 松田健司, 岩本博光ほか: 若年発症の横行結腸腺扁平上皮癌の 1 例. 日本大腸肛門病会誌 74 : 234-238, 2021
- 11) Ishida H, Yamaguchi T, Chiba K, et al: A case report of ascending colon adenosquamous carcinoma with BRAF V600E mutation. *Int Cancer Conf J* 6 : 93-97, 2017
- 12) 金平典之, 信久徹治, 高橋利明ほか: 虫垂腺扁平上皮癌の 1 例. 姫路赤十字病誌 44 : 16-21, 2020
- 13) 陳 凌風, 亀井佑太郎, 富奥美藤ほか: 上行結腸粘液癌と S 状結腸腺扁平上皮癌を認めた大腸多発癌の 1 例. *Prog Dig Endosc* 96 : 183-185, 2020
- 14) Matsuoka H, Nakagawa M, Hanai T, et al: A case of locally advanced adenosquamous carcinoma of the cecum with long-term survival. *Fujita Med J* 5 : 107-109, 2019
- 15) 石部良平, 吉川弘太, 土持雅昭ほか: 術後 3 年 10 か月無再発生存中の S 状結腸腺扁平上皮癌の 1 例. 外科 80 : 981-985, 2018
- 16) 大津将路, 大熊誠尚, 衛藤 謙ほか: 潰瘍性大腸炎に発生した虫垂原発腺扁平上皮癌の 1 例. 日本大腸肛門病会誌 71 : 216-221, 2018
- 17) 舩川 健, 吉田 良, 山田正法ほか: 上行結腸原発腺扁平上皮癌の 1 例. 癌と化療 42 : 1271-1273, 2015
- 18) 黒田哲鎬, 福田 俊, 綱倉克己ほか: 上行結腸に発生した腺扁平上皮癌の 1 例. 癌と化療 41 : 1671-1673, 2014
- 19) 北澤征三, 藤田明彦, 田中雄二朗ほか: S 状結腸原発腺扁平上皮癌の 1 例. 外科 77 : 967-970, 2015
- 20) 多田耕輔, 長岡知里, 宮原 誠ほか: 横行結腸腺扁平上皮癌の 1 例. 外科 77 : 595-597, 2015
- 21) 松下典正, 古川達也, 腰野蔵人ほか: 胃型粘液形質発現を示した横行結腸腺扁平上皮癌の 1 例. 日消外会誌 46 : 456-462, 2013
- 22) 宗像慎也, 河合雅也, 嵩原一裕ほか: 同時性多発肝転移を伴った S 状結腸腺扁平上皮癌の 1 例. 日外科系連会誌 38 : 117-123, 2013
- 23) 高原秀典, 永吉直樹, 多代尚広ほか: 上部直腸に発生した腺扁平上皮癌の 1 例. 日臨外医会誌 73 : 1180-1184, 2012
- 24) 松井芳夫, 影山隆久: リンパ節転移を伴った上行結腸腺扁平上皮癌の 1 例. 日会誌 44 : 596-602, 2011
- 25) 杉浦 篤, 内田英二, 松谷 毅ほか: 盲腸腺扁平上皮癌の 1 例. 日医大医会誌 73 : 129-132, 2011
- 26) 増田 勉, 稲次直樹, 吉川周作ほか: 術後 modified FOLFOX 療法が奏功した多発性傍大動脈リンパ節転移をともなう S 状結腸腺扁平上皮癌の 1 例. 日本大腸肛門病会誌 64 : 164-169, 2011
- 27) Okabayashi K, Hasegawa H, Ishii H, et al: Adenosquamous carcinoma of the Sigmoid Colon Treated by the Les Invasive Procedures of Endoscopy and Laparoscopy: Report of a Case. *Surg Today* 39 : 994-997, 2009
- 28) 高瀬巧三, 上田泰弘, 指方輝正ほか: 急激な経過をたどった S 状結腸腺扁平上皮癌の 1 例. 外科 71 : 1017-1020, 2009
- 29) 千堂宏義, 棕棒英世, 白川幸代ほか: 極めて予後不良であった上行結腸腺扁平上皮癌の 1 例. 三田市民病誌 20 : 26-29, 2008
- 30) 西 宏, 栗生宜明, 鶴留秀典ほか: 直腸 S 状部に発生した腺扁平上皮癌の 1 例. 臨外 64 : 967-971, 2009
- 31) 中尾健太郎, 林 征洋, 長山裕之ほか: 直腸 S 状部原発腺扁平上皮癌の 1 治験例. 日本大腸肛門病会誌 61 : 123-126, 2008
- 32) Nasseri Y, Cox B, Shen W, et al: Adenosquamous carcinoma: An aggressive histologic sub-type of colon cancer with poor prognosis. *Am J Surg* 221 : 649-653, 2021
- 33) Cagir B, Nagy MW, Topham A, et al: Adenosquamous carcinoma of the colon, rectum, and anus: epidemiology, distribution, and survival characteristics. *Dis Colon Rectum* 42 : 258-263, 1999
- 34) Frizelle FA, Hobday KS, Nelson H, et al: Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum: a clinical and histopathologic study. *Dis Colon Rectum* 44 : 341-346, 2001
- 35) Charbit A, Malaise EP, Tubiana M: Relation between the pathological nature and the growth rate of human tumors. *Eur J Cancer* 7 : 307-315, 1971
- 36) 八木隆治, 竹中博昭, 折田雅彦ほか: 早期大腸腺扁平上皮癌術後に多発肝転移を認めた 1 例. 日臨外会誌 67 : 1360-1363, 2006
- 37) Evert K, Stiegler C, Schäfer C, et al: Successful pembrolizumab therapy in metastasized adenosquamous carcinoma of the colon. *Pathologe* 40 : 540-545, 2019

A Case of Adenosquamous Carcinoma of the Ascending Colon with Long-term Survival

Kiichi Nagayasu, Akinori Nakatani, Naoki Sakuyama and Tsuyoshi Sato

Department of Surgery, Tobu Chiiki Hospital

We report an extremely rare case of squamous cell carcinoma of the ascending colon. A 74-year-old man was admitted to the hospital with a complaint of general fatigue and showed anemia. Colonoscopy revealed a type-2 tumor with stenosis in the ascending colon and biopsy showed squamous cell carcinoma. There was no distant metastasis, so we judged the case to be indicated for curative surgery. We performed right hemicolectomy and lymph node dissection.

Pathological diagnosis showed that the histology was adenosquamous carcinoma and the degree of progression was pT3N0M0 Stage II. We considered there was a high risk and UFT/LV was orally administered as adjuvant chemotherapy. More than 4 years passed after the operation, and there was no recurrence or metastasis. Adenosquamous carcinoma of the colon is extremely rare, and most of the reported cases were highly advanced at the time of diagnosis and had a poor prognosis. The present case achieved long-term survival through multidisciplinary treatment. We report the case with a review of the literature.

Key words: Adenosquamous carcinoma of colon, Adjuvant therapy, long term survival

(2021 年 8 月 27 日受付)

(2021 年 10 月 6 日受理)