症例報告

腫瘍口側の穿孔による汎発性腹膜炎で発症した 大腸低分化腺癌の1例

弘前市立病院外科
境 雄 大

A Case of Poorly Differentiated Adenocarcinoma of the Colon Found Out by Generalized Peritonitis due to Colonic Perforation at the Proximal Side of the Tumor

Takehiro SAKAI

Department of Surgery, Hirosaki City Hospital

68歳の男性、突然の腹痛を主訴に入院した。来院時、腹部は板状硬で、血液検査では白血球 $8,990/\mu\text{l}$ 、CRP 0.3 mg/dl未満であった。腹部X線検査では遊離ガス像はみられなかった。腹部CTでは肝表面と脾臓外側の遊離ガス像、骨盤内の腹水、S状結腸の壁肥厚と周囲への糞便の漏出がみられた。大腸穿孔による汎発性腹膜炎と診断し、緊急手術を行った。S状結腸癌口側の遊離穿孔で、Hartmann手術を行った。術後は呼吸不全、敗血症、創感染、脳梗塞を来したが、軽快し、術後53日目から化学療法を開始した。切除標本ではS状結腸に全周性の4型腫瘍があり、病理組織学的に低分化腺癌、ly3, v3と診断された。進行度はSS, N3, H1, P0, M1, Stage IV, 根治度Cであった。術後5カ月を経過し、化学療法を継続中である。自験例では全周性腫瘍による腸管内容停滞、腸管壁の硬化による腸管内圧上昇、動脈硬化や高度の脈管・リンパ管侵襲による血行障害が穿孔に関与したと推測された。

索引用語：大腸癌 (colon cancer)、穿孔 (perforation)、低分化腺癌 (poorly differentiated adenocarcinoma)

はじめに

大腸における低分化腺癌は比較的稀な組織型であるが、生物学的悪性度が高く、予後不良とされている^{1)~5)}。今回、腫瘍の口側穿孔による汎発性腹膜炎で発症した大腸低分化腺癌の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：68歳、男性。

主 訴：腹痛。

既往歴：閉塞性動脈硬化症と高血圧症で内服治療を受けている。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2007年6月中旬、散歩中に突然強い腹

痛が出現し、直ちに救急車で当院救急外来を受診した。

入院時現症：身長160cm、体重55kg。体温 37.1°C 、脈拍90回/分・整、血圧218/118mmHg、呼吸数24回/分。胸部に異常所見はなく、腹部は板状硬であった。体表リンパ節を触知しなかった。

血液生化学検査所見：白血球数 $8,990/\mu\text{l}$ 、CRPは0.3mg/dl未満であった。ヘモグロビン10.5g/dl、総蛋白6.2g/dl、アルブミン3.2g/dlと低下していた。血糖が171g/dlと高値であった。その他、肝機能、腎機能、凝固能の異常はみられなかった。腫瘍マーカーはCEA、CA19-9ともに正常範囲内であった。

腹部単純X線検査所見：小腸、結腸ガスを認めたが、遊離ガス像はみられなかった。

Fig. 1 Abdominal computed tomography showed a tumorous lesion in the distal sigmoid colon (arrow) (a). At the proximal side of the tumorous lesion, wall thickening of the sigmoid colon was seen, and the escape of stool (arrow head), free air (arrow) and ascites were also detected (b). $\frac{a}{b}$

腹部・骨盤CT所見：肝前面と脾臓外側に遊離ガス像を認めた。遠位側のS状結腸に隆起性病変があり、その近位側の結腸内に糞便が貯留していた。S状結腸に壁肥厚があり、その周囲に糞便の漏出と遊離ガス像がみられた(**Fig. 1**)。骨盤腔に腹水が貯留していた。大動脈周囲リンパ節腫大と肝右葉後区域に径10mmの低吸収域があり、いずれも転移性病変が疑われた。

以上より、S状結腸癌穿孔による汎発性腹膜炎と診断し、緊急手術を行った。

手術所見：下腹部に混濁した腹水が貯留していた。S状結腸に腫瘍性狭窄を認め、その約6cm口側において、S状結腸の左側壁に10mmの類円形の穿孔を認めた。S状結腸癌の口側穿孔と診断し、Hartmann手術を行った。

切除標本肉眼検査所見：S状結腸に67×60mm

の全周性の4型腫瘍があり、その45mm口側に10×7mmの類円形の穿孔を認めた。穿孔部周囲の粘膜は発赤していた(**Fig. 2**)。

病理組織学的検査所見：腫瘍は非充実型低分化腺癌で、ss, sci, INFc, budding3, ly3, v3であった(**Fig. 3**)。口側・肛門側断端、外科剥離面に癌浸潤を認めなかった。癌部と穿孔部周囲の粘膜に癌病変の連続性はなく、穿孔部周囲には炎症性細胞浸潤とうっ血を認めた。また、癌細胞の脈管・リンパ管侵襲が高度で、穿孔部の口側に及んでいた(**Fig. 4**)。

以上より、進行度はSS, N3, H1, P0, M1, Stage IVと診断した。

術後経過：術後は敗血症、呼吸不全、創感染を呈したが、改善した。また、脳梗塞を発症したが、麻痺等の神経学的所見を認めなかった。術後53日目から化学療法を開始した。現在、術後5カ月を経過し、化学療法を継続中である。

考 察

大腸癌は高・中分化腺癌が大部分を占め、低分化腺癌の頻度は2.8～9.2%と報告されており、比較的稀である^{1)~5)}。低分化腺癌は右側結腸原発が32～67%と高頻度で^{1)~5)}、肉眼型は分化型腺癌と比べて3型と4型の浸潤型の割合が高いとされている^{3)~5)}。壁深達度はss以上が90～94%の進行例が多く、組織学的リンパ節転移が64～88%、肝転移17～27%、腹膜転移16～25%と高頻度で、治癒切除率65～75%と報告されている^{2)~5)}。組織学的にリンパ管侵襲が79～93%、脈管侵襲が63～91%と高率である^{2)~5)}。5年生存率も21～39%と報告されており、予後不良である^{2)~6)}。

大腸癌穿孔は全大腸癌の2～4%と報告されており、重篤化し術後に集学的治療を要する頻度が高く、手術死亡率が15～38%と予後は不良である^{7)~10)}。大腸癌の穿孔は、癌から直接穿破する場合と癌による閉塞で口側腸管が穿孔する場合があり、Chenら¹¹⁾は手術死亡が前者で9%、後者で31%と口側腸管穿孔において高率であると報告している。

大腸低分化腺癌による穿孔の報告例は稀である。今回、医学中央雑誌を用いて1983年から2007

Fig. 2 The resected specimen revealed a circular type 4 tumor, measuring 67×60mm in size, and a oval perforation, 10×7mm in size, was seen at the 45mm proximal of the tumor.

年10月までの期間で、「大腸」、「穿孔」をキーワードとして渉猟しえたかぎりでは、大腸低分化腺癌穿孔の報告例は12例であった^{6)12)~19)}。低分化腺癌を含む大腸癌穿孔例の検討においてはその頻度は3.1~25%であった^{12)~16)18)19)}。しかし、大腸低分化腺癌の穿孔例の臨床病理学組織的特徴についてはいまだ十分に検討されていないのが現状と思われる。今回、大腸癌穿孔症例および大腸低分化腺癌症例と文献的に比較しつつ、自験例を含めた比較的記載の明らかな1992年以降の8例の大腸低分化腺癌穿孔例の特徴を臨床病理組織学的に検討した^{6)16)~20)}(Table 1)。

年齢は55~87歳(平均71.9歳)、性別は男女各4例であった。大腸癌の占居部位は上行結腸が3例(37.5%)、盲腸が2例(25%)、横行結腸、S状結腸、直腸が各1例(12.5%)で、右側結腸が75%を占め、大腸低分化腺癌の傾向と一致していた。腫瘍の肉眼型は3例で記載されていたが、4型(びまん浸潤型)2例、2型(潰瘍限局型)1例で、左側結腸・直腸癌の2例はいずれも4型であった。腫瘍径は4例で記載されており、4~14cm(平均8.0cm)であった。諸家の報告では大腸癌穿孔は口側穿孔よりも癌部穿孔が多いとするものがほとんどで^{12)~14)18)19)}、低分化腺癌においても同様に、腫瘍占居部位と穿孔部位の位置関係は癌部穿孔が6

例(75%)、癌口側穿孔が2例(25%)で、癌部穿孔が多かった。また、山口ら¹²⁾、中山ら¹⁹⁾は大腸癌穿孔は右側結腸癌では癌部穿孔、左側結腸・直腸癌では口側穿孔が多いと述べているが、低分化腺癌症例においては、右側結腸癌は全例が癌部穿孔、左側結腸・直腸癌はいずれも口側穿孔であった。穿孔形式は穿通・膿瘍形成4例(50%)、遊離穿孔3例(37.5%)、不明1例(12.5%)で、右側結腸穿孔例では67%で穿通・膿瘍形成の形式、左側結腸・直腸癌の2例はいずれも遊離穿孔の形式を示した。諸家によると、大腸癌口側穿孔では遊離穿孔が多いと報告されており^{12)~14)18)19)}、大腸低分化腺癌穿孔症例においても同様であった。口側穿孔は癌から遠隔の口側腸管における非特異的潰瘍部(閉塞性大腸炎)の穿孔であり、腫瘍による通過障害のため、糞便による直接刺激や圧迫壊死、腸管内容停滞による細菌叢の増殖、口側腸管内圧上昇による腸管血流障害、過伸展などの要因が想定されており、動脈硬化による慢性的血流障害、粘膜下の炎症による血管炎、腸管の攣縮の関与なども指摘されている⁷⁾。杉野ら²⁰⁾は大腸癌口側の穿孔症例の病理組織学的検査所見として、腫瘍と穿孔部との間の粘膜には組織学的に異常が認められず、粘膜層において腺上皮の萎縮、壊死、脱落などの虚血性変化を示す所見、粘膜下層には炎症性

Fig.3 Histological examination of the tumor showed poorly differentiated adenocarcinoma invaded into the subserosal layer with severe lymphatic and vessel invasion (Elastica-HE staining a: ×01, b: ×20).

a
b

細胞浸潤，毛細血管および静脈の拡張，浮腫をあげている。自験例では穿孔部の口側まで脈管・リンパ管侵襲がみられたが，粘膜に癌病変の連続性はないため，口側穿孔と診断した。自験例における穿孔の機序は，全周性腫瘍による腸管内容停滞，糞便刺激，口側腸管内圧上昇と推測された。さらに，自験例は病理組織学的に硬性型 (sci)，浸潤型 (INFc) を呈しており，腸管壁の硬化が腸管内圧上昇を促進した可能性がある。また，穿孔部を越えて高度の脈管・リンパ管侵襲がみられたことから，癌の脈管・リンパ管侵襲による血行障害も穿孔の一因となったと推測された²¹⁾。基礎疾患に動脈硬化性疾患があり，切除標本では指摘できなかったが，動脈硬化が腸管血流に関与した可能性が

Fig.4 Histological examination around the perforated lesion showed infiltration of inflammatory cells in the mucosa, but no carcinoma cells were detected (a, HE×01). Congestion and severe lymphatic invasion of the carcinoma cells were seen in the subserosal layer (b, HE×20).

a
b

ある。

腫瘍の深達度は4例で記載されていたが，いずれもss以上であった。病理組織学的リンパ節転移は3例で評価されていたが，転移なしが2例 (67%)，転移ありが1例であった。腹膜転移は1例 (12.5%)，リンパ節以外の遠隔転移は肝臓2例 (25%)，肺1例 (12.5%) であった。リンパ節転移，腹膜・遠隔転移は諸家の低分化腺癌の報告例よりも低頻度であり^{2)~5)}，穿孔例においては局所進行が優位である可能性がある。病理組織学的にリンパ管侵襲と静脈侵襲は4例で評価されており，それぞれ3例 (75%)，1例 (25%) であった。

Table 1 Reported Cases of Intestinal Perforation Caused by Poorly Differentiated Adenocarcinoma of the Large Intestine in Japan

	Author (Year)	Age/ Gender	Cancer			Perforation			Operative procedures	Operative and pathological findings	Stage	Curability	Prognosis
			Type	Size(cm)	Location	Site	Location	Form					
1	Taira ¹⁶⁾ (1992)	87/F	-	-	C	Cancer	C	Penetration	Right hemi-colectomy	M1(Lung)	IV	Non-curative	Death (1M)
2	Taira ¹⁶⁾ (1992)	69/F	-	-	A	Cancer	A	Penetration	Right hemi-colectomy	-	III	Curative	Alive (5Y5M)
3	Taira ¹⁶⁾ (1992)	71/F	-	-	A	Cancer	A	Penetration	Right hemi-colectomy	-	III	Curative	Alive (4Y10M)
4	Kanaoka ¹⁷⁾ (1993)	73/M	2	7.3	C	Cancer	C	Abscess	Right hemi-colectomy	ss,ly2,v0,n0,p0,H0	II	Curative	Alive (69Days)
5	Hashizume ¹⁸⁾ (1993)	84/M	-	-	A	Cancer	A	Free	Right hemi-colectomy	-	IV	-	Death (2M)
6	Koide ⁶⁾ (2001)	68/F	-	14	T	Cancer	T	-	Transverse colectomy	se,ly0,v0,n0,P1	IV	-	Death (1Y1M)
7	Nakayama ¹⁹⁾ (2004)	55/M	4	4	R	Proximal	-	Free	No resection	si,ly1,v0,n4,P0,H3	IV	Non-curative	Death (2.9M)
8	Our case	68/M	4	6.7	S	Proximal	S	Free	Hartmann's operation	ss,ly3,v3, P0,H1,M1(No.216)	IV	Non-curative	Alive (5M)

諸家の低分化腺癌の報告例と比べてリンパ管侵襲は同等であったが、静脈侵襲が低頻度であった^{2)~5)}。大腸癌取り扱い規約第7版に従った進行度は、Stage IVが5例(62.5%)、IIIが2例(25%)、IIが1例(12.5%)で、進行例が多かった。Stage IVの決定因子は、肝臓2例(40%)、肺、リンパ節、腹膜転移、不明が各1例(20%)で、一定した傾向はみられなかった。

治療は全例で手術が行われており、直腸癌穿孔を除く7例(88%)で切除手術が施行されていた。術後補助療法の施行に関する記載は自験例を除いてみられなかった。

予後はStage II・IIIで手術により根治性が得られた3例は全例生存(平均観察期間41.7カ月)と良好であるが、IVでは自験例を除く4例で死亡していた。Stage IVの死亡例の生存期間は1~13カ月(平均4.7カ月)と不良であった。大腸癌穿孔の組織型と予後に関する検討は本邦のみならず海外の報告も少ない。PubMedを用いて「colon cancer」「perforation」「prognosis」をキーワードとして検索したが、大腸癌穿孔例の組織型と予後に関する報告はなく、大腸癌穿孔全体の5年生存率は32~50%であった^{11)22)~24)}。中山ら¹⁹⁾は大腸癌穿孔の予後と関連する因子の1つとして高分化腺癌をあげている。池口ら²⁵⁾は耐術切除が可能であった高・中分化腺癌の予後について累積5年生存率54.4%と報告している。したがって、大腸低分化

腺癌の穿孔例は報告例が少なく、今後の症例を蓄積し検討する必要があるが、高・中分化腺癌の穿孔例よりも予後が不良な傾向があると考えられた。また、池永ら³⁾は根治手術が施行された低分化腺癌では5年生存率30.8%、50%生存期間2.5年と報告しており、穿孔例においても根治術がなされ、敗血症などの重症合併症を克服することができれば、非穿孔例と同等の予後が期待できると思われる。しかし、Stage IVの低分化腺癌症例にかぎると非穿孔症例でも根治手術が施行されても50%生存期間は1年未満であり³⁾、予後は満足できるものではない。自験例では化学療法を継続して術後5カ月生存しているが、今後、大腸低分化腺癌に対する有効な術後補助療法の確立が望まれる。

結 語

大腸低分化腺癌は穿孔例においても根治術がなされ、術後の重症合併症を克服することができれば、非穿孔例と同等の予後が期待できると思われる。しかし、Stage IVでは予後は不良であり、非穿孔例と同様に、今後、有効な術後補助療法の確立が望まれる。

稿を終えるにあたり病理組織学的検討にご尽力を頂いた弘前市立病院臨床検査科の田中正則先生に感謝致します。

本論文の主旨は第69回日本臨床外科学会総会(2007年11月、横浜)において発表した。

参考文献

- 1) 重松明博：低分化腺型大腸癌の臨床病理学的研究。病理と臨3：1239-1249, 1985
- 2) 菅野圭一, 大和田進, 森下靖雄：大腸低分化腺癌・印環細胞癌症例の検討。日臨外会誌56：1806-1810, 1995
- 3) 池永雅一, 吉川宣輝, 三嶋秀行他：大腸低分化腺癌76例の検討。日本大腸肛門病会誌50：469-475, 1997
- 4) 長田真二, 種村廣巳, 大下裕夫：大腸低分化腺癌・印環細胞癌症例の臨床病理学的検討。日臨外会誌58：22-27, 1997
- 5) 井上雄志, 鈴木 衛, 高崎 健：大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討。臨外53：365-368, 1998
- 6) 小出紀正, 水野伸一, 浅野英一他：大腸低分化腺癌穿孔の1例。外科63, 883-886, 2001
- 7) 上野秀樹, 橋口陽二郎, 小俣二郎他：Oncogenic emergencyとその対応—大腸癌。日外会誌105：286-291, 2004
- 8) Runkel N, Schlag P, Schwarz V, et al: Outcome after emergency surgery for cancer of large intestine. Br J Surg 78: 183-188, 1991
- 9) Mandava N, Kumar S, Pizzi W, et al: Perforated colorectal carcinoma. Am J Surg 172: 236-238, 1996
- 10) 竹末芳生, 大毛宏喜, 坂下 充：切除不能直腸癌穿孔に対する対処。日外会誌106：452-454, 2005
- 11) Chen HS, Sheen-Chen SM: Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. Surgery 127: 370-376, 2000
- 12) 山口晃弘, 峰須賀喜多男, 堀 明洋他：悪性腫瘍による急性腹症—消化管穿孔例の検討—。日臨外会誌46：455-463, 1985
- 13) 石橋宏之, 峰須賀喜多男, 山口晃弘他：大腸癌穿孔の臨床的検討。消外10：623-629, 1987
- 14) 芳賀駿介, 加藤博之, 小豆畑博他：大腸癌穿孔例の検討。日本大腸肛門病会誌43：480-484, 1990
- 15) 加藤博之, 芳賀駿介, 梅田 浩他：大腸癌緊急手術例の検討。日本大腸肛門病会誌44：265-270, 1991
- 16) 平 康二, 熱田友義, 伊藤紀之他：大腸癌による大腸穿孔症例の検討。北海道外科誌37：118-122, 1992
- 17) 金岡 健, 坂入隆人, 塚田守雄他：盲腸癌穿孔による後腹膜膿瘍の1例。北海道外科誌38：109-112, 1993
- 18) 橋爪 正, 高橋 秀, 盛岡元一郎他：大腸穿孔28例の検討。青森市民病医誌5：93-100, 1993
- 19) 中山隆盛, 白石 好, 西海孝男他：大腸癌穿孔例の検討。外科66：937-942, 2004
- 20) 杉野達也, 中村 隆, 水島靖明他：大腸癌による閉塞性大腸炎穿孔症例の臨床病理学的検討。臨外48：245-249, 1993
- 21) 保田尚邦：閉塞性大腸炎を合併した大腸癌の検討。日本大腸肛門病会誌51：513-516, 1998
- 22) Mandava N, Kumar S, Pizzi WF, et al: Perforated colorectal carcinomas. Am J Surg 172: 236-238, 1996
- 23) Carraro PG, Segala M, Orlotti C, et al: Outcome of large-bowel perforation in patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum 41: 1421-1426, 1998
- 24) Khan S, Pawlak SE, Eggenberger JC, et al: Inadvertent perforation of the rectum during abdominopertitoneal resection. Am Surg 67: 261-264, 2001
- 25) 池口正英, 金子徹也, 田村英明他：大腸癌穿孔の治療経験。鳥取医誌14：154-158, 1986