症例報告

生体肝移植後患者に発症した大腸癌の1例

中尾 寿宏¹⁾ 篠原 永光¹⁾ 豊田 剛¹⁾ 木下 貴史¹⁾
吉田 禎宏¹⁾

¹⁾JA 徳島厚生連麻植協同病院外科

症例は54歳の女性で、47歳時に原発性胆汁性肝硬変による肝不全に対し、生体肝移植を施行後、免疫抑制剤を投与されていた。53歳頃より血便が出現し、CTにて直腸S状部に壁の肥厚、大腸内視鏡検査にて直腸S状部にBorrmann 3型腫瘍を認め、生検の結果、中分化型腺癌と診断された。高位前方切除術、リンパ節郭清を施行した。病理組織診断は、pSS, pN1, Cy1, INFb, ly1, v1, pPM0, pDM0, pRM0, Stage IIIaであった。術後、合併症なく経過し、術後第10病日に退院した。免疫抑制剤の減量を行わず、補助化学療法としてmFOLFOX6を6クール施行後、UFT内服を継続したが、術後3年2か月目に外傷性肝損傷による肝腎不全により死亡した。今後、肝移植症例、長期生存例が増加するにつれて、肝移植患者における悪性腫瘍発症の増加が予想され、適切な経過観察が必要である。

はじめに

臓器移植患者は術後、悪性腫瘍発生率が高いことが報告されており¹⁾、肝移植においても、術後、悪性腫瘍の発症率が上昇する²⁾。肝移植の歴史が浅く、絶対症例数の少ない本邦では、生体肝移植後の悪性腫瘍発生の報告は極めてまれである。今回、我々は肝移植後7年目に発症した大腸癌の症例を経験したので報告する。

症 例

症例：54歳，女性

主訴：血便

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：脾臓・胆管合流異常に対し胆管切除・肝管空腸吻合（45歳）、原発性胆汁性肝硬変による肝不全のため生体肝移植（47歳：京都大学移植外科）。

現病歴：45歳時、脾臓・胆管合流異常に対し胆道再建術を施行し、経過観察していたが、軽度黄疸と肝機能障害が持続していた。47歳時に黄疸が高度となり、徐々に肝不全へと進展し、原発性胆汁性肝硬変・肝不全の診断で京都大学移植外科にて右葉グラフトによる生体肝移植（ドナー：長男）が施行された。その後、当科でタクロリムス4-6 mg/day、ミコフェノール酸モフェチル1,500 mg/day投与による経過観察を行っていた。53歳時から時々血便を認めるようになったため、精査を勧めたが、本人の同意が得られなかった。54歳時のCTで直腸S状部の壁肥厚を認めたため、本人を説得し、下部消化管内視鏡検査を施行したところ、直腸癌が判明した。

Fig. 1 Colonoscopy showed a Borrmann type 2 tumor at 12 cm from the anal verge.

Fig. 2 A: Pelvic CT showed thickening of the rectosigmoid wall (arrow). B: Abdominal CT showed the whole liver allograft in the correct anatomic location and no liver metastases.

入院時現症：身長 149 cm，体重 35 kg。眼瞼結膜に貧血を認めるのみで，胸腹部に異常所見は認めなかった。

入院時検査所見：RBC $368 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 10.4 g/dl，Ht 32.1%と軽度の貧血，AST 63 IU/L，ALT 74 IU/L，ALP 3205 IU/L， γ GTP 169 IU/L，T-bil 1.52 mg/dl (D-bil 1.04) と軽度肝機能障害を認めた。血清タクロリムス濃度は 6.0 ng/ml と良好であった。腫瘍マーカーは CEA 24.6 ng/ml と高値であった。

大腸内視鏡検査所見：肛門縁から約 12 cm の部位に全周性の 2 型腫瘤を認め (Fig. 1)，生検の結果，中分化型腺癌と診断された。

腹部 CT 所見：直腸 S 状部に壁肥厚像を認めた。リンパ節腫大，腹水貯留は認めなかった。移植肝にも肝転移など異常所見は認めなかった (Fig. 2)。

以上より，直腸癌の診断で手術を施行した。

手術所見：少量の腹水を認め細胞診は陽性であったが，肉眼的に腹膜播種は認めなかった。S 状結腸間膜・直腸間膜は全体に肥厚し硬化しており，間膜と左尿管が高度に癒着し，軽度尿管狭窄を認めたが鋭的に剥離し，尿管の切除は行わなかった。高位前方切除，リンパ節郭清術 (D3) を施行した。

Fig. 3 Macroscopic findings of the resected specimen revealed a 70×60 mm Borrmann type 2 tumor in the rectosigmoid colon.

Fig. 4 Histological examination of the tumor revealed moderately differentiated adenocarcinoma (H.E. stain ×100).

摘出標本：長径 70 mm，短径 60 mm の全周性 2 型腫瘍を認めた (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：tub2, pSS, pN1, INFb, ly1, v1, pPM0, pDM0, pRM0, pStage IIIa であった (Fig. 4)。

術後経過は良好で術後 2 日目より経口摂取を開始し，術後 10 日目に退院となった。絶食期間中の免疫抑制剤の静脈投与は行わず，経口摂取開始時より内服を再開した。最終診断は Stage IIIa であったが，Cyl であったため，タクロリムス 4-6 mg/day，ミコフェノール酸モフェチル 1,500 mg/day の投与は継続しながら，mFOLFOX6 を 6 クール施行後，UFT 300 mg の内服治療を行った。腎機能増悪を認めたため，UFT 内服は 3 か月で終了した。その後，軽度肝機能低下を認めたが，CT，腫瘍マーカー上，再発所見なく経過していた。術後 3 年 1 か月目に自宅で胸部を強打し Ib 型外傷性肝損傷を併発した。保存的治療により血行動態は安定していたが，その後，肝腎不全の増悪により外傷後 14 日目に死亡した。

考 察

脳死移植が普及しない本邦では，1989 年に先天性胆道閉鎖症患者児に対し生体肝移植が施行されて以来³⁾，小児例を中心に生体肝移植施行されてきたが，その後，成人肝不全症例や悪性腫瘍症例にも適応拡大され，治療法の一つとして定着している。日本移植学会の統計によると 2009 年末までに 5,654 例の生体

Table 1 Reported cases of transplantation for cancer

No	Author	Year	Age at Cancer Diagnosis	Sex	Cancer Diagnosis	Indication for Transplantation	Time from Transplantation to Cancer Diagnosis	Treatment
1	Uemoto ⁹⁾	1997	9m	—	ML	—	—	—
2	Uemoto ⁹⁾	1997	1y9m	—	ML	—	—	—
3	Uemoto ⁹⁾	1997	3y10m	male	ML	CBA	2m	Chemotherapy
4	Ishikawa ¹⁰⁾	2002	3y	male	ML	CBA	17m	Bone Marrow Transplantation
5	Sato ¹⁶⁾	2004	12y	female	APL	OTCD	21m	ATRA
6	Tomita ²⁰⁾	2004	62y	female	Bladder Cancer	HCV-LC	2y	Chemoradiotherapy
7	Tanaka ¹⁹⁾	2005	50y	female	Endometrial Cancer	HCV-LC	2y	Surgery
8	Yoshida ¹⁷⁾	2005	10y	female	ALL	CBA	4y	Chemotherapy
9	Nagahara ¹⁴⁾	2007	65y	female	Lung Cancer	HCC, HCV-LC	6m	Surgery
10*	Nagahara ¹⁴⁾	2007	66y	female	Brest Cancer	HCC, HCV-LC	2y	Surgery, Radiotherapy, Aromatase Inhibitor
11	Nagata ¹⁸⁾	2007	57y	female	Gastric Cancer	HBV-LC	2y	Surgery
12	Shikano ¹²⁾	2008	58y	female	Colon Cancer	PBC	16y	Surgery
13	Fukuhara ¹³⁾	2009	49y	male	Colon Cancer	PSC	6m	Surgery
14	Sugimoto ¹¹⁾	2010	10y	female	Burkitt's Lymphoma	CBA	6y	Antiviral drug, Immunoglobulin
15	Noma ¹⁵⁾	2010	58y	female	Brest Cancer	PBC	9y	Surgery, Aromatase Inhibitor
16	Our case		54y	female	Colon Cancer	PBC	6y	Surgery, Chemotherapy

m=month, y=years, ML=Malignant Lymphoma, APL=Acute Promyelocytic Leukemia, ALL=Acute Lymphoid Leukemia, CBA=Congenital Biliary Atresia, OTCD=Ornithine Transcarbamoylase Deficiency, HCV=Hepatitis C Virus, LC=Liver Cirrhosis, HCC=Hepatocellular Carcinoma, HBV=Hepatitis B Virus, PBC=Primary Biliary Cirrhosis, PSC=Primary Sclerosing Cholangitis, ATRA=ALL-Trans Retinoic Acid

* No. 10 is same patient to No. 9

肝移植, 68 例の死体肝移植が施行され, 最近は年間約 500 例程度施行されている⁴⁾.

臓器移植患者は術後に免疫抑制剤を投与されており, *de novo* 悪性腫瘍の発症が高いことが報告されている⁵⁾⁻⁸⁾. カナダにおいて 1983 年 6 月から 1998 年 10 月の間, 肝移植患者 2,034 人に対して行われたコホート研究では, 肝移植患者の悪性腫瘍発症率は一般の発症率と比べ 2.5 倍と高率であった²⁾. 肝移植の歴史が浅く, 絶対症例数の少ない本邦では, リンパ腫の発症についてはいくつかの報告を認めるが, その他の悪性腫瘍発症の報告は極めてまれである. 医学中央雑誌にて 1983 年から 2011 年までの期間において「肝移植」と「腫瘍」をキーワードに検索しえたかぎりでは, 12 報告中, リンパ腫 5 例⁹⁾⁻¹¹⁾, 大腸癌 2 例¹²⁾¹³⁾, 乳癌 2 例¹⁴⁾¹⁵⁾, 白血病 2 例¹⁶⁾¹⁷⁾, 胃癌 1 例¹⁸⁾, 肺癌 1 例¹⁴⁾, 子宮癌 1 例¹⁹⁾, 膀胱癌 1 例²⁰⁾であった (Table 1). 移植患者において悪性腫瘍の発症率が高い原因として, 免疫抑制剤によるリンパ細胞系の免疫学的監視機構の抑制, 細胞に対する直接腫瘍原性, 環境内にある発癌物質の増強, 腫瘍性ウイルスの感染助長, 感作リンパ球の作用減弱, 抗原による慢性的な免疫学的刺激などが考えられている²¹⁾.

肝移植患者に発生する悪性腫瘍の中で, 最も頻度が高いものは, 皮膚癌, 非ホジキンリンパ腫である²²⁾. 大腸癌に関しては, 一般と比較して発症率が高いとする報告がある一方, 発症率に差はないとする報告もある²¹⁾²³⁾²⁴⁾. また, 大腸癌の発症年齢についても, 肝移植患者では低い (平均年齢 41 歳) という報告がある一方²⁵⁾²⁶⁾, 一般と差はない (平均年齢 55 歳) との報告もあり²⁷⁾²⁸⁾. 肝移植後の大腸癌の発症に関しては, 集団により結果が異なる. 肝移植患者の大腸癌発症のリスク因子としては, 原発性硬化性胆管炎 (PSC) と炎症性腸疾患 (IBD) が報告されている. Vera ら²⁸⁾は, PSC による肝移植患者の大腸癌発症率は 5.3%であり, その他の原因による肝移植患者の 0.6%と比較し, 有意に高値であることを報告している. Oo ら²⁹⁾は, IBD を合併する肝移植患者の大腸癌発症率は 8%であり, IBD を合併しない肝移植患者の 0.1%と比較し, 有意に高値であることを報告している. 自験例は肝移植後の大腸癌としては本邦 3 例目となる. 直腸

癌の発症年齢は54歳であり、一般と比較して若年ということはない。肝移植の原因疾患は原発性胆汁性肝硬変であり、IBDの合併も認めておらず、肝移植後大腸癌のリスク因子も有していない。

移植後大腸癌の治療に関して、多くの症例で安全に手術が施行されていることが報告されている^{30)~32)}。化学療法についてはいくつかの報告を認めるが²⁴⁾³³⁾、症例数が少なく、容量、免疫抑制剤との相互作用、移植免疫寛容などについての今後さらなる検討が必要である。自験例では、高位前方切除術を施行後、合併症なく経過し、術後10日目に退院となった。術中も特に問題を認めなかった。補助化学療法としてmFOLFOX6を6クール施行し有害事象は認めなかったが、その後、UFT 300 mg 内服中、腎機能の増悪を認めたため、中止した。

免疫抑制剤に関して、Penn³⁴⁾は腎移植後に発症した悪性腫瘍に対する治療における免疫抑制剤の使用について、皮膚、口唇癌などの比較的治療が反応良好な癌では免疫抑制剤の減量や中止の必要性はないが、他の悪性腫瘍では宿主の抵抗力回復のためにも減量、中止を考慮するべきであるとしている。肝移植患者における悪性腫瘍手術後に免疫抑制剤を減量したという報告はみとめなかった。自験例においても、直腸癌術後の免疫抑制剤の減量は行っていない。しかし、消化管手術では免疫抑制剤の吸収率が変化するため、拒絶反応の出現や薬剤毒性の出現する可能性も考えられるため、免疫抑制剤の容量について十分な注意が必要である。

肝移植後大腸癌は、活動性が高く、転移率も高いため、予後不良であるといわれている²²⁾。自験例は肝移植後7年目に直腸癌を発症し、直腸癌術後3年2か月目に外傷性肝損傷による肝腎不全により死亡したが、それまでの間、転移・再発は認めなかった。直腸癌の進行度はStage IIIaであったが、補助化学療法としてmFOLFOXとUFT内服を行ったことが有効であったと考えられる。

本邦において肝移植後大腸癌の発症の報告はまれであるが、今後、肝移植症例、長期生存例が増加するにつれて、肝移植後に大腸癌を含めた悪性腫瘍の発症の増加が予想される。そのため肝移植後の定期検査では常に悪性腫瘍発症を念頭に置き、検査を行う必要があると考えられる。大腸癌が発症した場合、非移植患者同様に、切除可能であれば手術および補助化学療法を、切除不可能であれば化学療法を施行することが重要であると思われる。その際、薬剤毒性や拒絶反応の出現に対しては十分な注意が必要である。

利益相反：なし

文献

- 1) 佐々木 ひと美, 星長 清隆. 腎移植と悪性腫瘍. 移植. 2006;40(3):236-41.
- 2) Jiang Y, Villeneuve PJ, Fenton SS, Schoaubel DE, Lilly L, Mao Y. Liver transplantation and subsequent risk of cancer: findings from a Canadian cohort study. Liver Transpl. 2008 Nov;14(11):1588-97.
- 3) Nagasue Y, Kohno H, Matsuo S, Yamanoi A, Uchida M, Takemoto Y, et al. Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. Transplant Proc. 1992 Oct;24(5):1958-9.
- 4) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植. 2010;45:621-32.
- 5) Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, Youk A, Marsh G, Reyes J, et al. Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using Surveillance Epidemiologic end result data. Transplantation. 1998 Nov;66(9):1193-200.
- 6) Sheil AG. Malignancy following liver transplantation: a report from Australian combined liver transplant registry. Transplant Proc. 1995 Feb;27(1):1247.
- 7) Levy M, Backman L, Husberg B, Goldstein R, McMillan R, Gibbs J, et al. De novo malignancy following liver transplantation: a single center study. Transplant Proc. 1993 Feb;25:1397-9.
- 8) 田辺 学, 後藤 眞. 慢性関節リウマチと悪性腫瘍—とくに薬剤とウイルスの関与について—. リウマチ科. 2000;23(3):293-9.
- 9) 上本 伸二, 猪股 裕紀洋, 阿曾沼 克弘, 江川 裕人, 木内 哲也. 生体肝移植とEBウイルス関連腫瘍. 小児がん. 1997;34(2):223-7.
- 10) 石川 由佳, 鈴木 徹臣, 豊田 恭徳, 張 成浩, 林 露子, 田淵 健, ほか. 生体肝移植後にEBウイルス関連バーキットリンパ腫及び非典型的輸血後GVHDを発症し血縁者間骨髄移植により救命しえた1例. 小児がん. 2002;39(2):239-

43.

- 11) 杉本 貴昭, 山中 潤一, 麻野 泰包, 中川 温子, 藤元 治朗. 生体肝移植後 6 年目に発症したバーキットリンパ腫の 1 例. 移植. 2010;45(1):54-60.
- 12) 鹿野 敏雄, 打田 和治, 富永 芳博, 片山 昭男, 松岡 慎, 杉本 博行, ほか. 肝移植 16 年経過後の大腸癌の 1 例. 日本消化器外科学会雑誌. 2008;41(2):258-63.
- 13) Fukuhara T, Egashira A, Imamura M, Ikegami T, Oki E, Soegima Y, et al. Proctocolectomy for colon cancer associated with ulcerative colitis a few months after living donor liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: report of a case. Surg Today. 2009;39(1):59-63.
- 14) 永原 誠, 島屋 洋一, 中川 剛士, 佐藤 隆宣, 有井 滋樹, 杉原 健一. 肝移植後に発症した異時性肺癌, 乳癌の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2007;68(11):2905-8.
- 15) 野間 翠, 片岡 健, 佐々田 達成, 梶谷 桂子, 尾崎 慎治, 高橋 護, ほか. 肝移植後 9 年を経て発症した乳癌の 1 例. 乳癌の臨床. 2010;25(4):479-83.
- 16) 佐藤 智信, 中嶋 雅秀, 井口 晶裕, 小林 良二, 小林 邦彦. 生体部分肝移植後に発症した急性前骨髓球性白血病. 臨床血液. 2004;45(3):233-7.
- 17) Yoshida T, Kanegane H, Otsubo K, Nomura K, Hirokawa S, Tsuneyama K, et al. Acute lymphoblastic leukemia after living donor liver transplantation. Pediatr Int. 2005 Oct;47(5):579-82.
- 18) Nagata Y, Eguchi S, Takatsuki M, Enjoji A, Ichikawa T, Hayashi T, et al. Experience of gastric cancer in a patient who had received a living-donor liver transplantation. Gastric Cancer. 2007;10(3):187-90.
- 19) Tanaka H, Sato H, Konishi Y, Fujimoto T, Takahashi O, Tanaka T. Endometrial adenocarcinoma after liver transplantation. J Obstet Gynaecol Res. 2005 Jun;31(3):224-6.
- 20) 富田 能弘, 岡留 綾, 大島 一寛, 田中 正利, 小河原 悟, 斉藤 喬雄. 肝腎移植患者に発生した膀胱癌. 西日本泌尿器科. 2004;66(11):708-10.
- 21) Penn I. The Changing pattern of posttransplant malignancies. Transplant Proc. 1991 Feb;23:1101-3.
- 22) Nishihori T, Strazzabosco M, Saif MW. Incidence and management of colorectal cancer in liver transplant recipients. Clin Colorectal Cancer. 2008 Jul;7(4):260-6.
- 23) Di Tondo U, Berloco P, Trombetta G, Alo P, Scalpone R, Alfani D. Incidence of tumors in organ transplants. Transplant Proc. 1997 Dec;29(8):3623-4.
- 24) Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompmaker IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population based study. J Hepatol. 2001 Jan;34(1):84-91.
- 25) Penn I. Cancer in the immunosuppressed organ recipient. Transplant Proc. 1991 Apr;23(2):1771-2.
- 26) Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesab B. De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. Liver Transpl. 2001 Nov;7:109-18.
- 27) Saigal S, Norris S, Muiesan P, Rela M, Heaton N, O'Grady J. Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy based on pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation. Liver Transpl. 2002 May;8(5):482-7.
- 28) Vera A, Gunson BK, Ussatoff V, Nigheingale P, Candinas D, Radley S, et al. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Transplantation. 2003 Jun;75(12):1983-8.
- 29) Oo YH, Gunson BK, Lancashire RJ, Cheng KK, Neuberger JM. Incidence of cancers following orthotopic liver transplantation in a single center: comparison with national cancer incidence rates for England and Wales. Transplantation. 2005 Sep;80(6):759-64.
- 30) Bleday R, Lee E, Jessurun J, Heine L, Wong WD. Increased risk of early colorectal neoplasms after hepatic transplant in patients with inflammatory bowel disease. Dis Colon Rectum. 1993 Oct;36(10):908-12.
- 31) Loftus EV Jr, Aguilar HI, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Krom RA, Zinsmeister AR, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. Hepatology. 1998 Mar;27(3):685-90.
- 32) MacLean AR, Lilly L, Cohen Z, O'Connor B, McLeod RS. Outcome of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Dis Colon Rectum. 2003 Aug;46(8):1124-8.
- 33) Levin B. Risk of Cancer in ulcerative colitis. Gastrointest Endosc. 1999 Mar;49:60-2.
- 34) Penn I. The price of immunotherapy. Curr Probl Surg. 1981;18(11):681-751.

CASE REPORT

A Case Report of Rectosigmoid Cancer in a Patient who had Received Living-Donor Liver Transplantation

Toshihiro Nakao¹⁾, Hisamitsu Shinohara¹⁾, Tsuyoshi Toyota¹⁾, Takafumi Kinoshita¹⁾ and
Sadahiro Yoshida¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Oe Kyodo Hospital

We report a case of rectosigmoid cancer that developed after a living-donor liver transplantation. A 54-year-old woman underwent a living-donor liver transplantation for hepatic failure caused by primary biliary cirrhosis. The liver graft had been donated by her son. The immunosuppressive agents (tacrolimus hydrate and mycophenolate mofetil) were administered after a living-donor liver transplantation. Computed tomography (CT) and colonoscopy were performed because of bloody stool 7 years after transplantation. CT showed thickening of the rectosigmoid wall and no hepatic tumor. Colonoscopy showed a Borrmann 3 type tumor in the rectosigmoid region and the histological findings of the biopsy specimen showed Class V (tub2). We performed rectosigmoidectomy with lymph node dissection. Pathological diagnosis suggested moderately differentiated adenocarcinoma (pSS, pN1, Cy1, INFb, ly1, v1, pPM0, pDM0, pRM0, Stage IIIa). The postoperative course was uneventful without anastomotic insufficiency, and she was discharged on postoperative day 10. We administered adjuvant mFOLFOX6 and UFT, together with immunosuppressive agents. The patient died of hepatorenal failure caused by trauma. Because the number of malignancies in patients following liver transplantation is expected to increase, close surveillance in transplant recipients treated with immunosuppressive agents is important, in order to make a timely diagnosis.

Key Words: liver transplantation, colorectal cancer, chemotherapy

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2012;45(7):794-800]

Reprint requests: Toshihiro Nakao Department of Surgery, Oe Kyodo Hospital
252 Kamojima, Kamojima-cho, Yoshinogawa, Tokushima, 776-8511 JAPAN

Accepted: February 22, 2012