症 例

長期生存した同時性孤立性脳転移を有する直腸癌の1例

福井大学医学部第1外科

呉 林 秀 崇 森 川 充 洋 上 田 有 紀
澤 井 利 次 五 井 孝 憲 山 口 明 夫

今回われわれは同時性孤立性脳転移を契機に発見された直腸癌に対し、転移巣および原発巣切除を行い、長期生存を得た症例を経験したために報告する。症例は49歳の男性で、2008年4月に頭痛を主訴に前医受診し、頭部CTにて右後頭葉に3 cm大の腫瘍性病変を指摘され、当院を受診した。精査にて直腸癌による転移性脳腫瘍と診断した。右後頭下開頭脳腫瘍摘出術を施行し、術後25日目に直腸低位前方切除術を施行した。最終診断はRa-Rb, type2, 5.3×4.2cm, pSS-A, ly2, v1, pN2, sH0, sP0, pM1 (大脳), Stage IVであった。術後15日目から全脳照射を施行し、術後補助化学療法としてmFOLFOX6療法を6kur, tegafur-uracil (UFT) + leucovorinを12カ月、UFT単独を3カ月施行した。現在60カ月の無病再発期間を得ている。

索引用語：同時性孤立性脳転移，直腸癌，長期生存

はじめに

大腸癌において同時性に転移を起こしやすい臓器は、肝臓・腹膜・肺が大多数を占めており、脳転移は比較的まれであり、一般的に予後不良とされる¹⁾。その原因として、脳転移症例の多くは多発性転移であり根治が困難な点や、化学療法の効果が他臓器転移と比較して低いことなどが挙げられる。今回われわれは転移巣および原発巣を切除し術後補助化学療法を行うことで、長期生存した同時性孤立性脳転移を有する直腸癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：49歳，男性。

主訴：頭痛，頭重感。

現病歴：2008年4月に頭痛および頭重感を訴え、前医を受診した。頭部CTにて右後頭葉に約3 cm大の腫瘍性病変を認め、当院脳神経外科に紹介受診した。精査にて直腸癌を指摘され、当科受診となった。

入院時現症：明らかな神経学的所見は認めず、直腸診にて肛門縁から約6 cmに腫瘍の辺縁を触知した。

血液検査所見：血算では異常を認めず、生化学検査でもCEA：1.2ng/ml, CA19-9：5.4U/mlと異常所見を認めなかった。

Fig. 1 Enhanced brain CT : A solid tumor, 3.0 cm in diameter, is identified in the right occipital lobe. The tumor has contrast enhancement and surrounding edema suggestive of a metastasis.

2013年6月18日受付 2013年7月16日採用

〈所属施設住所〉

〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下相月23-3

Fig. 2 Left : Enhanced chest-abdominal CT : Wall thickening is seen in the posterior wall of the rectum. Right : Colonoscopy shows that the type 2 tumor occupies the posterior wall of the rectum.

Fig. 3 Photomicrographs of the brain tumor (H&E × 200) : Growth of irregular columnar ducts is seen, compatible with metastatic, moderately differentiated adenocarcinoma.

頭部造影CT：右後頭葉に辺縁が造影される3 cm大の腫瘍性病変と周囲の浮腫状変化を認めた (**Fig. 1**)。

胸腹部造影CT：肺野・縦隔、肝に異常所見を認めなかった。直腸に半周性の壁肥厚所見を認め、腸管傍リンパ節から中間リンパ節にかけて数個のリンパ節腫大を認めた (**Fig. 2**)。

下部消化管内視鏡検査：直腸上部後壁に易出血性の半周性2型病変を認め、生検では moderately differentiated tubular adenocarcinoma, Group5であった (**Fig. 2**)。

以上の所見から直腸癌とそれによる脳転移と考え、脳神経外科にて開頭腫瘍摘出術を施行した。病理組織

学的検査の結果、中分化腺癌を認め直腸癌脳転移と診断した (**Fig. 3**)。脳神経外科手術後25日目に当科にて直腸癌に対して直腸低位前方切除術D3を施行した。直腸での病理組織学的検査所見は、中分化型腺癌像を認め、最終診断はrectal cancer, Ra-Rb, type2, 5.3×4.2cm, pSS-A, ly2, v1, pN2 (No251 : 7/18, No252 : 0/6, No253 : 0/11), sH0, sP0, pM1 (大脳), fStage IVであった (**Fig. 4**)。

術後経過：術後経過に問題を認めず、直腸癌術後15日目から追加治療として、全脳照射 (40Gy/16回) を施行した。軽度食思不振を認めたが、軽快し術後31日目に退院となった。その後、術後補助化学療法としてmFOLFOX6療法を6Kur施行し、UFT-LV内服を12カ月間、UFT内服を3カ月間行い、その後は本人の希望で内服を終了した。現在、術後60カ月が経過し、無再発生存中である。

考 察

結腸直腸癌の遠隔転移部位として、肝転移は22～29%、肺転移は8～18%と散見されるが、脳転移は0.4～0.8%と少ない¹⁾。また、脳転移を認めた場合、肝転移・肺転移を伴っている場合が多く、孤立性脳転移は極めてまれである。脳転移をきたす経路としては、主として血行性転移が多いと考えられており、その経路としては1) 門脈→肝・肺→脳、2) 直腸静脈叢→下大静脈→脳、3) 椎骨静脈叢→脳の3つの経路が挙げられている²⁾。脳転移症例の多くが肝転移・肺転移を伴っているため、1)の経路が主であると考えられているが、孤立性脳転移症例の場合、肺転移・肝転移を伴わず、3)の経路が考えられる症例が多い。自験例

Fig. 4 Left : Photomicrographs of the resected specimen : The diagnosis of rectal cancer is based on the pathology results, Ra-Rb, type2, 5.3×4.2cm, pSS-A, ly2, v1, pN2 (No251 : 7 /18, No252 : 0 / 6, No253 : 0 /11), sH0, sP0, cM1 (brain), Stage IV. Right : Photomicrographs of the rectal cancer (H&E ×200) : The nuclei are large, irregular, and without polarities ; this is consistent with a moderately differentiated adenocarcinoma.

Table 1 Synchronous Solitary Brain Metastasis

	Year	Age	Sex	Primary	Histology	Location of metastasis	Tumorectomy	Radiation	Chemotherapy	Prognosis
Nakakubo ³⁾	1998	47	M	A	por	Rt. frontal lobe	total	—	—	21M, alive
Suzuki ⁴⁾	1999	42	F	A	mod	Lt. parietal lobe	—	WBRT	—	66M, alive
Tomita ⁵⁾	2007	79	F	Rs	por	Rt. frontal lobe	total	—	UFT	7M, alive
Goi ⁶⁾	2007	48	M	A	tub2	Rt. cerebellum	total	—	mFOLFOX6, UFT/Uzel, UFT	64M, alive
Udaka ⁷⁾	2009	77	M	A	mod	Lt. frontal lobe	total	—	UFT + LV	21M, alive
Nakajima ⁸⁾	2011	54	F	S	well	Lt. frontal lobe	total	—	UFT + LV	51M, alive
Nomi ⁹⁾	2012	50	F	R	mod	Rt. frontal lobe	total	γ knife for recurrence	mFOLFOX6, FOLFIRI	69M, alive
Our case	2008	49	M	Ra	tub2	Rt. occipital lobe	total	WBRT	mFOLFOX6, UFT/Uzel, UFT	54M, alive

でも、3)の経路が考えられたが、この経路に特徴とされる椎骨転移は認められなかった。

今回、われわれが医学中央雑誌にて1983年から2013年の間で「大腸癌 脳転移」「直腸癌 脳転移」をキーワードに検索を行い(会議録を除く)、さらに同時性孤立性脳転移の症例を抽出したところ、本邦での報告は自験例を含めて8例のみであった(Table 1)^{3)~9)}。年齢は平均55.7歳(42~79歳)、男性が4例、女性が4例であった。転移性脳腫瘍は一般的に、大脳半球、小脳と脳の体積に比例した順に見られ、このなかでも中大脳動脈領域である頭頂・側頭・後頭葉接合部に後発するとされる⁸⁾。報告例では、大脳半球7例(前頭葉5例、頭頂葉1例、後頭葉1例)、小脳1例、前大

脳動脈領域に多い傾向があった。原発巣については上行結腸4例と多い印象があるものの、組織型などに有意な特徴は認められなかった。脳転移症例の多くは転移巣が多発しており根治療法は困難なことが多いが³²⁾、同時性孤立性脳転移症例8例のうち7例で腫瘍切除術が施行され、平均生存期間は44カ月(7~69カ月)であった。Wronskiらの集計では、大腸癌脳転移の診断時からの生存期間中央値は、外科的切除で8.7~10.0カ月、全脳照射では2.0~3.6カ月、ステロイド投与単独では1.0~1.5カ月であり、積極的な手術加療を推奨している¹⁰⁾¹¹⁾。本邦の大腸癌治療ガイドラインには脳転移症例の切除適応は数カ月以上の生命予後、切除によって重大な神経症状をきたさないこと、他臓

器転移がないか制御可能と明記されており¹²⁾、同時性孤立性脳転移症例は外科治療のよい適応となりうるため、積極的な手術加療により長期生存が得られたと考えられた。また、腫瘍径3.0cm以下、3～4個以下の脳転移巣に対してはガンマナイフなどの定位放射線照射も考慮されるが、現在のところ明確な適応基準はない¹³⁾。定位放射線治療では局所制御率が80～90%とする報告もあり¹⁴⁾、手術加療と同等の成績を示し、かつ手術治療と比べ、身体への負担が少ない治療と考えられる。

孤立性脳転移巣切除後の放射線療法の適応については一定の見解はない。Patchellらは脳転移巣切除後に放射線療法を加えることで脳内再発現象したと報告しており、術後放射線療法により切除時に診断できない微小脳転移が制御される可能性がある¹⁵⁾。自験例では、脳転移巣切除後の局所再発・脳内再発の予防のために40Gyの全脳照射を追加した。

化学療法については、一般的に中枢神経系の病変に対する化学療法は、血液脳関門が存在するために薬剤の移行が制限され、大腸癌化学療法における主流薬剤である5-FUやオキサリプラチンは脳組織にほとんど移行しないと報告もあるが¹⁶⁾、Donelliら¹⁷⁾は化学療法後に切除した転移生脳腫瘍の組織とその近傍の正常組織を比較した場合、腫瘍組織の薬剤濃度が高かったと報告している。本邦でも直腸癌の脳脊髄転移巣に対して、mFOLFOX6で奏効を得られた症例が報告されており¹⁸⁾、化学療法の有用性は示唆される。近年、切除不能・再発大腸癌に対する化学療法に対して、分子標的薬が用いられ、効果を認めている。Achalaらは結腸直腸癌の脳転移巣に対してベバシズマブが有用であったと報告しており¹⁹⁾、今後の脳転移に対する治療薬の1つとして期待される²⁰⁾。しかしながら現時点で確立された化学療法は存在しておらず、施行されている化学療法も症例により異なっており、化学療法のための治療成績は十分とは言えない。今回6例の症例で術後補助化学療法が施行されており、mFOLFOX6が3例、UFT-LVが2例、UFT単独が1例で、比較的良好な結果が得られている。転移性脳腫瘍に対する化学療法については今後さらなる症例の検討が必要であると思われる。

結 語

長期生存した同時性孤立性脳転移を有する直腸癌を経験したので報告した。切除可能な場合、積極的な手術加療が予後改善に寄与すると考えられた。

文 献

- 1) Hammoud MA, McCutcheon IE, Elsouki R, et al : Colorectal carcinoma and brain metastasis : distribution, treatment, and survival. *Ann Surg Oncol* 1996 ; 3 : 453-463
- 2) Cascino TL, Leavengood JM, Kemeny N, et al : Brain metastases from colon cancer. *J Neurooncol* 1983 ; 1 : 203-209
- 3) 中久保善敬, 猪俣 斉, 西山 徹他 : 脳転移巣摘出後に発見された大腸未分化癌の1例. *日臨外会誌* 1998 ; 59 : 2633-2636
- 4) 鈴木 弦, 淡河恵津世, 安陪等思他 : 全脳照射にて長期生存が得られた転移性脳腫瘍の1例. *日本医放会誌* 1999 ; 59 : 792-793
- 5) 富田仁美, 川本龍一 : 脳転移巣摘出後に発見された直腸癌の1例. *日老医誌* 2007 ; 44 : 122-125
- 6) 五井孝憲, 木村洋平, 渡邊剛史他 : 同時に単独性孤立性脳転移をきたした直腸癌の1例. *外科* 2010 ; 72 : 1002-1005
- 7) 宇高徹総, 小林成行, 葉山牧夫他 : 脳転移を契機に発見された上行結腸癌の1例. *臨外* 2009 ; 64 : 973-977
- 8) 中島紳太郎, 諏訪勝仁, 北川和男他 : 孤立性脳転移を契機に発見され、長期生存が得られたS状結腸癌の1例. *日消外会誌* 2011 ; 44 : 84-91
- 9) 能美隆啓, 中村由貴, 佐々木祐一郎他 : 脳転移にて発見され、長期生存中の直腸癌の1例. *日消誌* 2012 ; 109 : 1933-1939
- 10) Wronski M, Arbit E : Resection of brain metastases from colorectal carcinoma in 73 patients. *Cancer* 1999 ; 85 : 1677-1685
- 11) Ko FC, Liu JM, Chen WS, et al : Risk and patterns of brain metastases in colorectal cancer : 27-year experience. *Dis Colon Rectum* 1999 ; 42 : 1467-1471
- 12) 大腸癌研究会編 : 大腸癌治療ガイドライン—医師用. 2010年版, 金原出版, 東京, 2010, p23
- 13) Fujimaki T : Surgical treatment of brain metastasis. *Int J Clin Oncol* 2005 ; 10 : 74-80
- 14) Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al : A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 28 : 797-802
- 15) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al : Post-

- operative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain : a randomized trial. JAMA 1998 ; 280 : 1485 – 1489
- 16) Chaudhuri NK, Montag BJ, Heidelberger C : Studies on fluorinated pyrimidines. Ⅲ. The metabolism of 5-fluorouracil-2-C14 and 5-fluorouracil-2-C14 acid in vivo. Cancer Res 1958 ; 18 : 318 – 328
- 17) Donelli MG, Zucchetti M, D'Incalci M : Do anti-cancer agents reach the tumor target in the human brain? Cancer Chemother Pharmacol 1992 ; 30 : 251 – 260
- 18) 窪田 健, 神山 順, 糸井啓純他 : Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin療法が奏効した直腸癌術後脳脊髄転移の1例. 日消外会誌 2008 ; 41 : 1988 – 1993
- 19) Bhaskara A, Eng C : Bevacizumab in the treatment of a patient with metastatic colorectal carcinoma with brain metastases. Clin Colorectal Cancer 2008 ; 7 : 65 – 68
- 20) 中村能章, 大山 優 : 血管新生阻害薬と脳転移. 腫瘍内科 2012 ; 10 : 66 – 70

LONG-TERM SURVIVAL OF A PATIENT WITH STAGE IV RECTAL CANCER AND SYNCHRONOUS SOLITARY BRAIN METASTASIS—A CASE REPORT—

Hidetaka KUREBAYASHI, Mitsuhiro MORIKAWA, Yuki UETA,
Katsuji SAWAI, Takanori GOI and Akio YAMAGUCHI
First Department of Surgery, University of Fukui

We present a case with long-term survival following the resection of rectal cancer after having a craniotomy to remove brain metastasis. In April 2008, a 49-year-old man presented with a headache and heaviness of the head. A computed tomography (CT) scan of the brain revealed a solid tumor, 3.0 cm in diameter, in the right occipital lobe. Subsequently, rectal cancer was detected on abdominal CT. First, a craniotomy was performed. Twenty-five days after the craniotomy, the rectal cancer was resected. The final diagnosis was rectal cancer, Ra/Rb, type 2, 5.3 × 4.2 cm, pSS-A, ly2, v1, pN2 (No 251 : 7/18, No 252 : 0/6, No 253 : 0/11), sH0, sP0, pM1 (brain), Stage IV. At 15 days after surgery, whole-brain radiation therapy and postoperative adjuvant chemotherapy (oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin : 6-kur, tegafururacil [UFT] plus leucovorin : 12 months, UFT : 3 months) were administered. At 60 months (5 years) after surgery, the patient remains well without recurrence.

Key words : synchronous solitary brain metastasis, rectal cancer, longterm survival