

臨床病理検討会報告

大腸癌肝転移術後再発の1例

臨床担当：佐藤木の実 (研修医)・小川 浩司 (消化器病センター消化器内科)
 病理担当：工藤 和洋 (臨床病理科)・下山 則彦 (臨床病理科)

A case of recurrent colon cancer after the resection of metastatic liver cancer.

Konomi SATO, Kouji OGAWA, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key words : colon cancer — liver metastasis — recurrent cancer
 — poorly differentiated adenocarcinoma

I. 臨床経過及び検査所見

【症 例】 70歳代 女性

【主 訴】 貧血，便潜血陽性

【現病歴】

当院循環器内科定期受診時に貧血を指摘され，消化器内科を紹介受診した。下部消化管内視鏡検査にて上行結腸に腫瘍を認め入院となった。

【既往歴】 虫垂炎，高血圧，高脂血症，糖尿病

【家族歴】 特記事項なし

【入院時現症】

身長149.2cm 体重52.0kg 体温36.3℃

脈拍72/min 血圧122/63mmHg

腹部平坦・軟 右下腹部に軽度の圧痛あり 虫垂炎の手術瘢痕あり

【入院時検査所見】

末梢血	生化学	血清学
WBC 6700 × 10 ⁴ /μL	T-Bil 0.5 mg/dL	CRP 0.3 mg/dL
Neutro 70 %	TP 6.6 g/dL	GLU 132 mg/dL
Lym 22 %	ALB 3.4 g/dL	TPHA (-)
Mono 6 %	GOT 30 IU/L	HBsAg (-)
Eosino 2 %	GPT 18 IU/L	HCVAb (-)
RBC 433 × 10 ⁴ /μL	LDH 225 IU/L	
Hb 11.7 g/dL	ALP 125 IU/L	腫瘍マーカー
Hct 35.9 %	γ GTP 12 IU/L	CA19-9 18 ng/mL
MCV 82.9 fL	AMY 57 IU/L	CEA 3.6 ng/mL
Plt 24.5 × 10 ⁴ /μL	BUN 16 mg/dL	
	Cre 0.7 mg/dL	
凝固系	CPK 120 IU/L	
PT 10.8 s	Na 144 mEq/L	
APTT 26.5 s	K 3.9 mEq/L	
INR 0.99	Cl 106 mEq/L	
フィブリンゲン 415 mg/dL	BS 132 mg/dL	
FDP <5 μg/mL	HbA1c 5.5 %	
D-ダイマー 1.3 μg/mL	T-Chol 182 mg/dL	
AT-III 97 %	TG 140 mg/dL	

【画像所見】

- 下部消化管内視鏡検査：上行結腸に3型腫瘍を認めた。
- 腹部CT検査 (図1, 2)：上行結腸に腫瘍を疑う所



図1 入院時腹部CT。上行結腸原発巣および傍腸管リンパ節の腫大を認める。

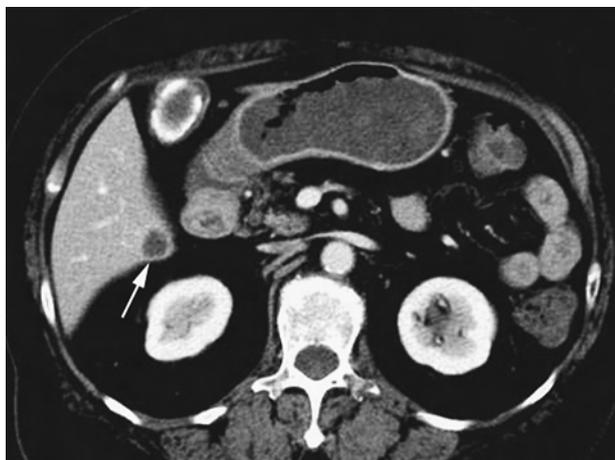


図2 入院時腹部CT。肝S6に転移を疑うLDAあり，胆嚢内に結石を認める。

見。肝S6に転移を疑う低吸収結節，#201，202リンパ節の10mm以下の腫大を認めた。また，胆嚢内に結石を認めた。

- 脳MRI検査：明らかな転移所見なし。
- 骨シンチグラフィ：明らかな転移所見なし。

【入院後経過】

上行結腸癌 SE, N2, H1, Stage IV の診断にて，第12病日右半結腸切除術，肝S6部分切除術，胆嚢摘出術を施行した。術後13日目より mFOLFOX6療法による全身化学療法を開始するも，合計6コース目終了時には肝S7，8の転移が認められ，第130病日同転移巣の部分切除術を施行した。術後化学療法は FOLFIRI 療法に変更した。2コース目終了時 CT 検査で肝S5および#12リンパ節に転移が認められ，全身化学療法継続するも転移巣の増加・増大が進み，FOLFIRI 療法14コース目終了後には肝門部リンパ節腫大による総胆管の狭窄をきたして閉塞性黄疸をきたした。ERCP 検査を施行し EBD チューブ留置を行った。胸部 CT では両肺に転移を疑う結節影が出現した (図3)。その後 FOLFIRI 療法合計17コース施

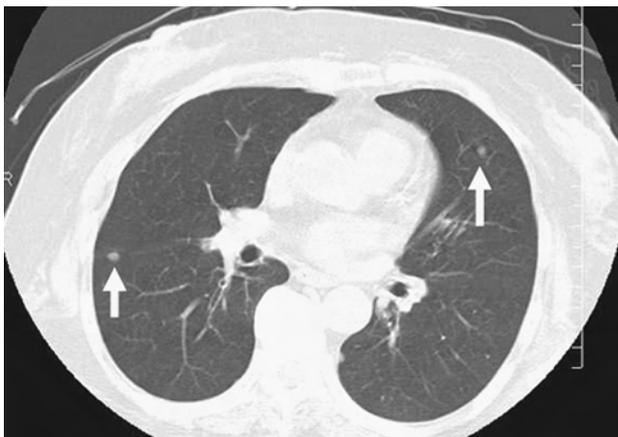


図3 FOLFIRI 14コース終了後の胸部CT。両肺に転移を疑う結節影あり。



図4 FOLFIRI 17コース施行後の腹部CT。肝S5転移巣，肝門部リンパ節腫大と門脈塞栓を認める。EBD チューブが留置されている。

行するも，転移巣の増大，門脈腫瘍塞栓・血栓と胸腹水の増悪を認め (図4)，第424病日永眠された。

II. 臨床上の問題点

- 腫瘍の広がり の程度を明らかにしたい。
- 門脈腫瘍塞栓・血栓の状態を明らかにしたい。
- 閉塞性黄疸の原因を明らかにしたい。

III. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長155cm，体重66.3kg。腹部膨満著明。黄疸なし。瞳孔は散大し左右ともに6mm。体表リンパ節触知せず。上腹部正中に20cmの手術瘢痕。また，30cmの横切開痕。死斑は認められず。死後硬直なし。足背に浮腫 (+)。下腿浮腫はつきりせず。

腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚腹部45mm。臍傍静脈の怒張著明。腹水は黄色透明で5000ml。腹部からの操作のため胸水，心嚢，屍血量は測定不能。

心臓 295g，9.5×8.5×5cm。左室壁厚1.8cm。右室壁厚0.5cm。僧帽弁幅7cm。三尖弁幅9cm。冠動脈硬化が疑われた。肺動脈に血栓なし。

左肺 180g，19×10×2.5cm。下葉に大腸癌の転移と思われる結節あり。剖面は無気肺。右肺 230g，22×10×6.5cm。気管支粘膜の発赤が認められる。剖面は正常。気管粘膜には喀痰が付着していた。縦隔リンパ節は腫脹しており，大腸癌の転移が考えられた。

肝臓と胆道，脾臓を合わせて1575g。肝臓 22.5×12×7cm。剖面では八頭状の腫瘍が多発しており，大腸癌の転移が考えられる所見 (図5)。肝十二指腸間膜リンパ節は腫大し大腸癌の転移として矛盾のない所見。門脈には血栓が形成されていた。脾臓 17×頭部5.5，体部3.5，尾部3cm。脾鉤部に辺縁不整な腫瘤が認められ脾腫瘍が疑われた。脾体部には2.5cm大の嚢胞性腫瘤あり。内容は粘液であり，IPMT または mucinous cystic tumor (MCT) を疑う (図6)。脾尾部は脾炎と考えられた。総胆管にはドレナージチューブが留置されていた。脾臓 65g，8×6×2cm。剖面正常。

左腎臓 125g，11×5×3.5cm。皮質厚0.5cm。右腎臓 160g，11×5×3cm。皮質厚0.5cm。外見上凹凸が見られ，剖面で皮質と髓質の境界が不明瞭であり良性腎硬化症が疑われる所見。尿管内濃汁 (-)。膀胱粘膜は発赤していた。左副腎 5.5g。右副腎 6.8g。剖面正常。卵巣は左右とも萎縮していた。

食道では静脈の怒張が認められた。胃粘膜著変なし。腸管にタール便が認められ消化管出血が考えられた。

大動脈では軽度の粥状動脈硬化症が認められた。下大静脈には著変は認められなかった。

以上、大腸癌の多発転移があり癌死として問題のない所見である。多発肝転移と門脈血栓症による肝不全が死因に関与したと考えられた。

【肉眼解剖診断 (暫定)】

1. 上行結腸癌術後 転移：肝臓，左肺，リンパ節（縦隔，肝十二指腸間膜）
2. 臍鉤部腫瘍疑い＋臍体部 IPMT または MCT 疑い
3. 門脈血栓症
4. 腹水5000ml
5. 消化管出血
6. 粥状動脈硬化症
7. 良性腎硬化症

【病理解剖学的最終診断】

主病変

二重癌

1. 上行結腸癌術後再発 低分化腺癌 por1
転移 両肺（右肺は顕微鏡的転移），肝臓，臍臓，門脈。
副腎（顕微鏡的転移）。

リンパ節（縦隔，肝十二指腸間膜，大動脈周囲，腸間膜）

2. 臍管内乳頭粘液性腺癌（IPMC） 転移なし

副病変

1. 門脈血栓症（腫瘍血栓，血栓血栓）
2. 腹水5000ml
3. 急性膵炎
4. 急性心筋梗塞（心内膜下）＋心筋炎疑い
5. うっ血肝＋肝細胞带状壊死
6. 高血圧性糸球体障害＋蓚酸結石症
7. 粥状動脈硬化症
8. 子宮筋腫 6 × 4 mm
9. 無気肺

【総括】

肝，肺，臍頭部，副腎，リンパ節で，核小体が明瞭で腫大した核を持つ異型細胞が胞巣状，一部篩状に増生している。手術材料（07s01073）と同様の所見で大腸癌，低分化腺癌 por1の転移として問題のない所見（図7，8）。3分の2以上の癌細胞が壊死していた。

肝十二指腸間膜内の門脈は硝子様結合組織と癌細胞，壊死細胞で閉塞状態（図9，10）。変性壊死著明な腫瘍血栓と推定された。臍レベルの門脈内には viable な腫瘍血栓が認められた。SMV では血栓が形成されていた。

臍体部の嚢胞性病変では粘液産生上皮が増生しており臍管内粘液嚢胞性腫瘍 IPMT の所見。核異型の強い細胞が一部で認められ IPMC とする。背景の臍組織では壊死と好中球浸潤が顕微鏡的に多発しており急性膵炎の所見

であった。

心臓では顕微鏡的に心内膜下の心筋の変性，壊死，脱落が認められ心筋梗塞と考えられた。また，血管周囲に炎症細胞浸潤が認められ，心筋炎の可能性が否定できない所見であった。

非腫瘍部の肝臓では zone3を中心に類洞の拡張，肝細胞索の萎縮が見られうっ血肝の所見。肝細胞の带状壊死も認められうっ血による変化として矛盾のない所見。腎臓の糸球体基底膜は波状で高血圧性糸球体障害の所見。尿管には蓚酸結石が認められた。大動脈では軽度の粥状動脈硬化症が認められた。子宮には 6 × 4 mm の筋腫が認められた。肺は無気肺の所見であった。

以上、大腸癌の多発転移があり癌死として問題のない所見である。門脈は腫瘍血栓，血栓で閉塞状態であった。肝細胞带状壊死，心筋梗塞の所見，心筋炎の可能性がある所見が見られ，心不全も死因に関与した可能性がある。また，急性膵炎も死因に関与した可能性があると考えられた。

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- 剖検時に黄疸はなかったか。
確認されていない。EBD チューブでコントロールがついていた。
- 門脈は血栓だったのか。それともリンパ節に圧迫されたのか。
腫瘍血栓であった。顕微鏡的に確認可能な門脈血栓が広範囲に認められており，門脈血流が失われていた。
- IPMC は主臍管とどう関係したのか。
分枝の病変であったため主臍管自体には影響はなかった。

V. 症例のまとめと考察

- 本症例は Stage IV の進行性上行結腸癌と診断され，原発巣および肝転移巣に対して外科的切除を施行したのち，術後補助化学療法（mFOLFOX6 合計6コース，引き続き FOLFIRI 合計17コース）施行するも化学療法開始後より転移再発・増大を認め，約14ヵ月で死に至ったものである。
- 病理組織学的には管腔形成の少ない低分化型腺癌の所見で，大腸では頻度の低い組織像であった。
- Stage IV 大腸癌の5年生存率は，結腸癌で14.3%，直腸癌で11.1%である。切除不能と判断された Stage IV ・再発大腸癌の予後は無治療で約8ヵ月と報告され，現状では治癒させることはできず，全身化学療法



図5 肝臓に見られた転移性腫瘍



図6 膵臓では膵管の拡張を認める

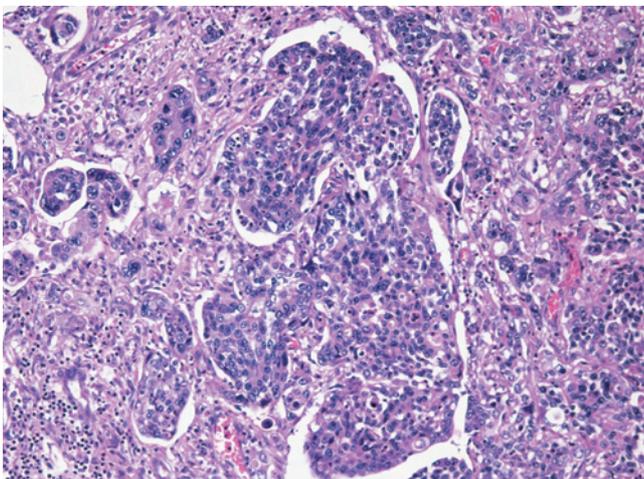


図7 腫瘍組織所見：低分化腺癌の所見 (HE 対物20倍)

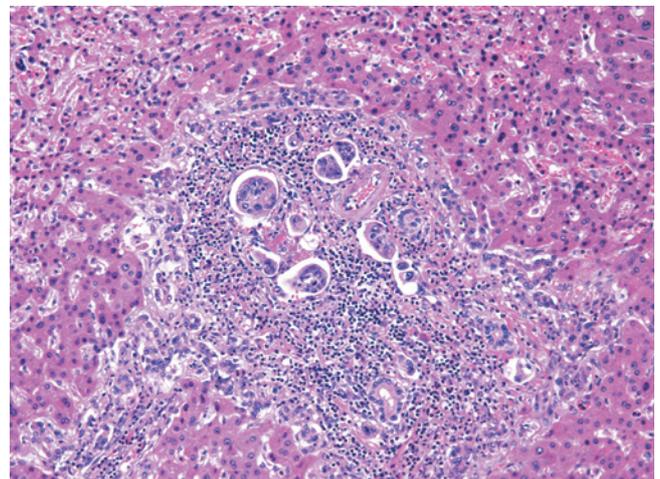


図8 微小な門脈腫瘍塞栓 (HE 対物20倍)

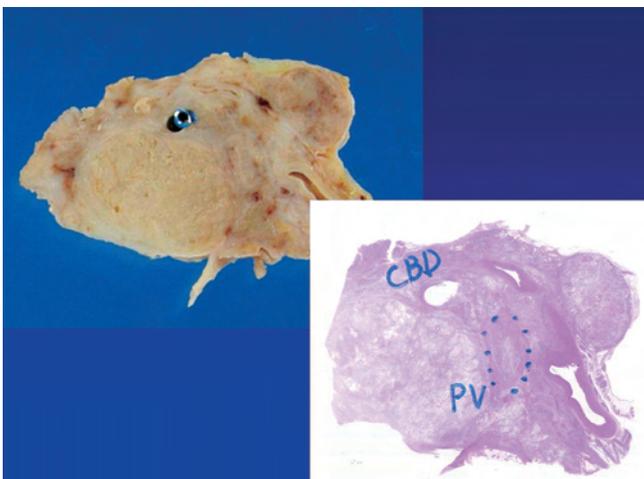


図9 門脈は閉塞状態 (左上肉眼像, 右下 HE ルーベ像)

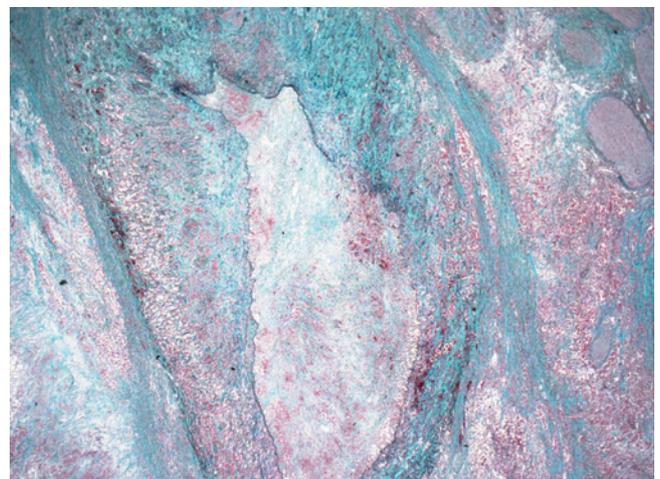


図10 門脈 (Elastica Masson 染色対物2倍)

は予後向上と QOL の改善を目的に施行されている。

- 日本では、2005年4月より結腸直腸癌患者に対する Oxaliplatin の使用と、5-FU+LV の持続静注が認可され、それ以来 mFOLFOX6 (I-LV+5-FU+Oxaliplatin)、FOLFIRI (I-LV+5-FU+CPT-11) 療法は、進行性結腸直腸癌患者に広く適用されてきた。これらの化学療法を施行した際の生存期間は、first line ; FOLFORI → second line ; FOLFOX6 で 21.5 ヶ月、FOLFOX6 → FOLFIRI で 20.6 ヶ月と優れた成績が報告されており、また両者に有意な差は認めない結果であった。
- 近年化学療法は分子標的薬の登場とともに大きく発展してきている。日本で2007年4月に承認された血管新生阻害剤の Avastin (Bevacizumab) は、血管内皮増殖因子 VEGF と結合する分子標的薬で、従来の抗癌剤と併用することでその効果が期待される。しかし、一般的な抗癌剤と異なる特有の副作用 (消化管穿孔、創傷治癒遅延、血栓塞栓症、腫瘍出血等) があるため、慎重に投与する必要がある。現在 Stage II, III の大腸

癌術後化学療法としての Avastin+FOLFOX 併用療法に関する第3相試験 (NSABP C-08) が行われている。

- もう一つの分子標的薬として注目されているのは、抗上皮成長因子受容体 (EGFR) 抗体の ERBITUX (Cetuximab) であり、日本では2008年7月に製造承認された。106人の切除不能大腸癌肝転移患者を対象として2004年～2008年まで行われた多施設第2相試験 (CELIM 試験) の結果、FOLFOX/FOLFIRI+Cetuximab の奏効率は62%で (FOLFOX 群 68%, FOLFIRI 群 57%), 46%の患者が肝切除可能となった、と報告された。
- 本症例では mFOLFOX6, FOLFIRI 療法を行い約14ヶ月の経過で死亡された。経過中に肝転移の増大から腫瘍栓を来たし門脈血流が失われたのが、平均生存期間より短期間であった原因と考えられた。今後上述のような分子標的薬の導入によりさらなる生存期間の延長を期待したい。