

長期生存をえた CA19-9産生進行直腸癌の1例

新城市民病院外科

金子 哲也 寺部 啓介 伊藤 公一 藤田 興一

症例は50歳の女性。下部直腸癌の診断で紹介された。CT 検査にて大動脈周囲リンパ節転移が疑われた。腫瘍マーカーは血清 carcinoembryonic antigen は3.9ng/ml と軽度の上昇に対し carbohydrate antigen 19-9 (以下, CA19-9 と略記) は2,020U/ml と極めて高値であった。平成元年2月17日手術施行。大動脈周囲リンパ節は累々と腫大し, 同部の郭清を伴う腹会陰式直腸切断術を施行。病理組織学的検索にて大動脈周囲リンパ節はすべて転移陽性であった。術後の検索にて核 DNA ploidy pattern は aneuploid であった。術後5-fluorouracil の経静脈的持続投与を30日間施行後, 近医にて tegafur を中心に adjuvant therapy を施行中である。腫瘍マーカーは正常化した。術後6年1か月の現在, 再発徴候なく健在である。CA19-9が極めて高値で大動脈周囲リンパ節転移が著明, かつ DNA ploidy が aneuploid でありながら, 長期生存中の直腸癌切除例はまれと考えられ, 報告した。

Key words: carbohydrate antigen 19-9 producing rectal cancer, para-aortic lymph node metastasis, radical resection

はじめに

大腸癌は近年増加傾向にあり, 診断学の進歩に伴い早期癌の発見される頻度も高くなりつつあるが, 依然進行癌も少なくない。大腸癌は比較的 slow growing でかつ限局性発育を示すため, 積極的な外科切除により予後向上が期待できるとの報告もある¹⁾。しかしながら, 大腸癌においても大動脈周囲リンパ節転移を伴う例は予後不良であり, さらに carbohydrate antigen 19-9 (以下, CA19-9 と略記) 産生大腸癌も肝転移を起しやすく予後不良と報告されている²⁾。今回, 大動脈周囲リンパ節転移をきたし, かつ高 CA19-9血症を伴っていたにもかかわらず, 術後6年間長期生存中の直腸癌症例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 50歳, 女性

主訴: 下腹部痛, 便通異常

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和63年12月下旬より便秘と下痢を繰り返す便通異常が続くため近医受診。注腸検査と直腸指診にて直腸癌の診断にて当科紹介, 入院となった。

入院時現症: 身長155cm, 体重54kg。眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄疸なし。腹部平坦軟, 腹部腫瘤触知せず。体表リンパ節触知せず。直腸指診にて肛門縁より4cmに全周性に硬い腫瘤を触れ可動性がなかった。

入院時一般検査: 一般の血液生化学検査では異常は認められなかった。腫瘍マーカーは carcinoembryonic antigen (以下, CEA と略記) は3.9ng/ml と軽度上昇, CA19-9は2,020U/ml と極めて高値であった。

腹部 magnetic resonance image (以下, MRI と略記) 検査: T2強調画像矢状断で, 肛門縁より4cmの部位に全周性の不整な辺縁部は高信号で内部は高, 低まじった信号強度の腫瘍を認め, 一部壁外へ浸潤を認めた (Fig. 1a, 1b)。

腹部超音波検査: 肝臓に転移を疑わせる所見は認めなかった。

腹部 computed tomography (以下, CT と略記) 検査: 下部直腸に壁の肥厚を伴う全周性の腫瘍を認めた。総腸骨動脈分岐部より約5cm 頭側の slice で大動脈左側にリンパ節腫大を疑われた (Fig. 2)。

排泄性腎盂尿管造影: 両側腎盂, 尿管ともに造影は良好で, 狭窄・拡張所見は認められなかった。

以上より進行直腸癌の診断で平成元年2月17日手術を施行した。

<1995年5月17日受理>別刷請求先: 金子 哲也
〒466 名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学医学部
第2外科

Fig. 1a Sagittal section of magnetic resonance image (T2 weighted) showed an irregular circular tumor with uneven internal intensity.



Fig. 1b Sagittal section of magnetic resonance image (T2 weighted) showed extraluminal invasion of the tumor (arrow).

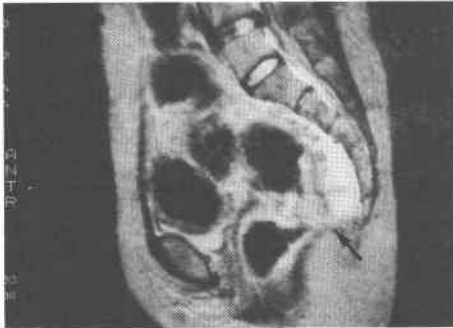


Fig. 2 Computed tomography revealed para-aortic lymph node swelling (arrow).



手術所見：下腹部正中切開で開腹。腹水は認めず、腹膜播種、肝転移も認めなかった。下部直腸にテニスボール大に硬い可動性のない腫瘍を認めた。リンパ節転移が著明で、大腸癌取扱い規約³⁾に従うと左閉鎖リ

Fig. 3 Macroscopic finding of the resected specimen. Locally ulcerated tumor, 55mm×50mm in size, was seen.

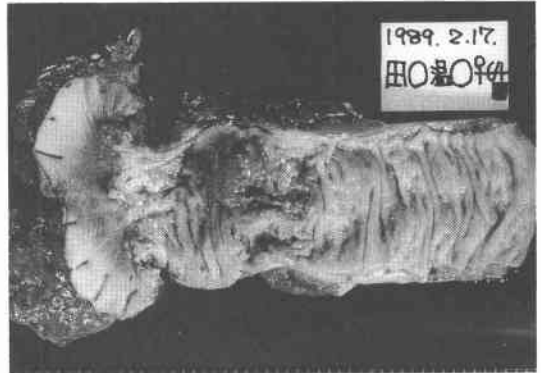


Fig. 4 Microscopic findings of the main tumor showed poorly differentiated adenocarcinoma. (Hematoxylin-eosin stain, ×400)

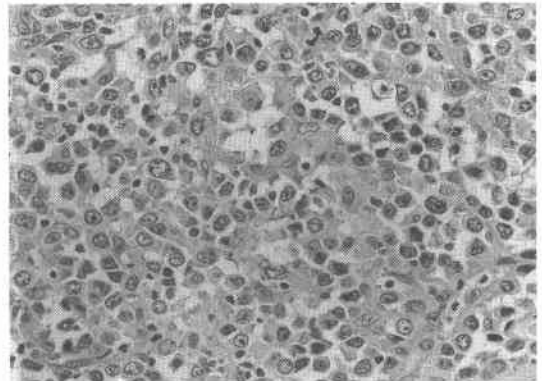


Fig. 5 Microscopic findings of para-aortic lymph nodes revealed metastasis. (Hematoxylin-eosin stain, ×200)

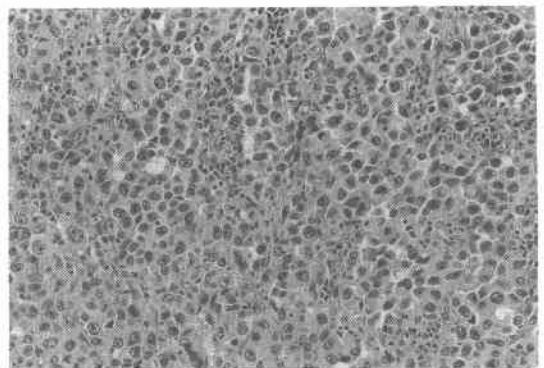


Fig. 6 Immunohistochemical stain with CA19-9 showed positive staining. ($\times 200$)

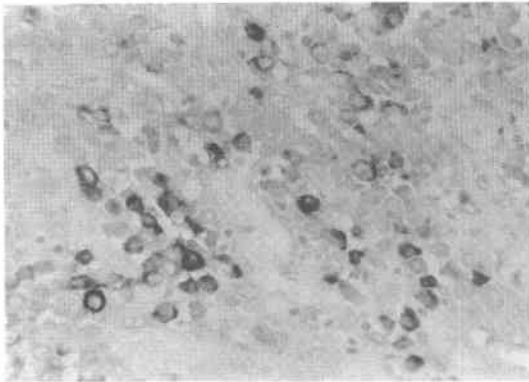
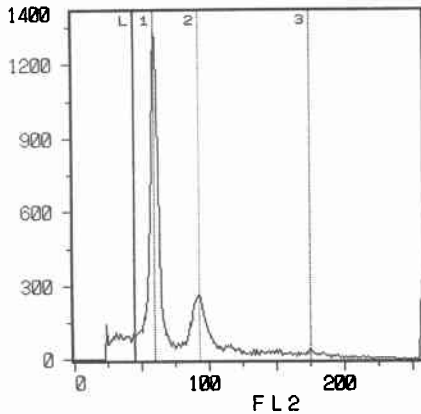


Fig. 7 DNA histogram had an aneuploid pattern.

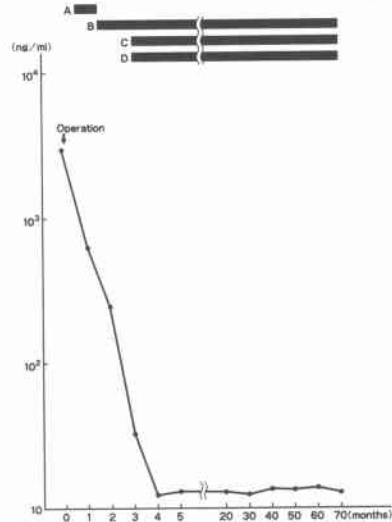


ンパ節, 左外腸骨リンパ節, 大動脈周囲リンパ節が累々と腫大していた。大動脈周囲リンパ節郭清は左腎静脈より尾側とし, 広範囲リンパ節郭清を伴う腹会陰式直腸切断術を施行した。規約に従うと, Rb, Cir, 2型, 55mm \times 50mm, A₂, P₀, H₀, M(-), N₄, D₄, OW(-), AW(-), EW(-), clinical stage IV, 根治度 B であった (Fig. 3)。

病理組織所見: 低分化腺癌, a₂, ly₂, v₁, n₄ (+), ow (-), aw (-), curability B であった (Fig. 4)。郭清した領域のリンパ節はほとんどすべて転移陽性で, 大動脈周囲リンパ節も11/11 (100%) の転移率で histological stage IV であった (Fig. 5)。CA19-9免疫染色では主病巣は濃染され CA19-9産生直腸癌と診断できた (Fig. 6)。またパラフィン包埋標本より DNA ploidy pattern を検討したところ aneuploid であった (Fig. 7)。

Fig. 8 Postoperative adjuvant therapy and the value of CA19-9.

A: 5-fluorouracil 500mg/day, d.i.v. B: Tegafur 600mg/day, p.o. C: Lentinan 1mg/week, i.v. D: Immunostimulant every other day, i.m.



術後経過: 術後経過は良好であった。病理組織所見より再発は必至と考えられたため, adjuvant therapy を行った。術後2週より5-fluorouracil (以下, 5-FU と略記) 500mg/day を経静脈的に24時間持続投与で30日間施行後退院した。外来にて tegafur 600mg/day 経口投与した後, 術後3か月以降は近医で通院治療を行っている。治療内容は tegafur 600mg/day 経口投与連日, lentinan 1mg 静注週1回に加え結核菌熱抽出物 (丸山ワクチン) を隔日投与されている。腫瘍マーカーは術後1か月で CA19-9 530U/ml, CEA 3.8ng/ml, 2か月でそれぞれ156U/ml, 2.2ng/ml, 3か月で23U/ml, 1.0ng/ml と正常化し, 以後全く正常値で推移しており現在まで再上昇の気配はない。また, CT, MRI による follow up でも肝転移, 局所再発の徴候はなく術後6年1か月の現在, 元気に農作業に従事している (Fig. 8)。

考 察

本例は大動脈リンパ節転移が著明で, さらに術前の CA19-9 も2,020U/ml と極めて高値であった直腸癌症例である。本例に対し大動脈周囲リンパ節郭清を伴う広範囲リンパ節郭清を併施した腹会陰式直腸切断術を施行し, 5-FU を中心とした術後 adjuvant therapy を施行し, 6年以上経過した現在も無再発生存中である。

大腸癌における大動脈周囲リンパ節転移陽性例に対する拡大郭清の効果に関しては、これを是とする報告⁴⁾⁵⁾と否⁶⁾⁷⁾があり評価が分かれる。北条⁸⁾によれば大動脈周囲リンパ節転移が大腸癌 staging の決定因子となった41例中2例で5年生存例をえていると報告しており、大動脈周囲リンパ節転移があっても他因子による非治癒切除とならない場合は、腹部大動脈および周辺を積極的に郭清することにより長期生存を期待できると述べている。

一方、大腸癌でCA19-9高値例は血行性転移例が多く予後不良と報告されている⁹⁾。Ueda¹⁰⁾によれば、血清CA19-9のcut off値を160U/mlとした場合、Dukes DでCA19-9陽性例の肝転移率は95.2%であり、またCA19-9陽性例では1.25年以上の生存例はなかったと報告しており、CA19-9陽性例では極めて予後不良であった。また大腸癌におけるCA19-9陽性率は20%~60%と報告されており、CEAに加えCA19-9の測定が術後のfollow upに重要とされている¹¹⁾。さらに大腸癌ではCA19-9が予後因子、血行性転移のリスク要因として重要で、細胞培養にて大腸癌肝転移株ではCA19-9の発現が増強していると報告されている¹²⁾。このような報告例を考慮した場合、本例のごとくCA19-9が極めて高値でかつ大動脈周囲リンパ節転移が著明であった例で6年を経た現在も健存中の症例は極めてまれであると考えられる。

さらに大腸癌におけるDNA ploidy patternに関する報告¹³⁾¹⁴⁾によればDNA aneuploidy群ではDNA diploidy群に比べ血行性転移率が高く予後も悪いとす報告が多く、本例ではDNA aneuploid patternでありこの点においても、予想外の経過をたどった。

それではなぜこのような良好な予後を保ったのであろうか。本例では5-FUを中心とした化学療法に加え、免疫賦活薬の投与も術後5年以上にわたり継続している。Higgins¹⁵⁾によれば、大腸癌術後補助化学療法として5-FUの使用により5年生存率の改善が得られたものの、統計的有意差にはいたらなかったとしている。また大腸癌に対する術後免疫化学療法に関する報告では、欧米ではbacillus Calmette-Guérin (以下、BCGと略記)が免疫賦活薬として主に使用されておりBCGと5-FUの併用に関しては有効とする報告¹⁶⁾と無効とする報告¹⁷⁾があり評価が分かっている。自験例に関し、これらのadjuvant therapyも貢献している可能性はあるが、その評価に関しては今後さらに検討を要する。

一方、癌の自然退縮に関する報告例を検討すると、

肺癌、特に小細胞癌での報告例^{18)~20)}がみられる。ほかには、胃癌¹⁹⁾、肝癌²²⁾、胃癌²³⁾などの報告がみられる。本例は低分化腺癌で分化度が低いという点、肺癌の小細胞癌と類似しており、低分化癌でこのような現象がおきやすいのかもしれない。報告例の多くは主病巣を切除した場合に転移巣が消滅するというもので、本例も可及的に郭清したとはいえ、残存するリンパ節への微小転移の可能性は十分あり、微小転移巣での自然退縮の可能性も考えられる。Challisら²⁴⁾は癌の自然退縮例を文献的に検討し、報告者の約半数が免疫、内分泌、感染、壊死、外科的侵襲などとの関連を推察していると報告している。

いずれにしろ、常識的には極めて予後不良と考えられる例でも中には本例のごとく長期生存する例もみられることは事実であるという点を強調したい。長期生存例は治癒切除例の中から生まれるという観点に立脚すると、たとえ大動脈周囲リンパ節転移陽性であっても積極的な切除により根治度Bをめざすべきであり、その意味で大変教訓的な症例と考えここに報告した。

文 献

- 1) 北條慶一：大腸癌高度進行例 (Stage V・IV) の拡大手術と成績。日外会誌 90:1428-1430, 1989
- 2) Filla X, Molina R, Grau JJ et al: Prognostic value of CA 19-9 levels in colorectal cancer. Ann Surg 216: 55-59, 1992
- 3) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。改訂第5版。金原出版、東京、1994
- 4) Di Matteo G, Mascagni D, Tarroni D: Radical surgery for rectal cancer. J Surg Oncol 2: 32-35, 1991
- 5) Leggeri A, Roseano M, Balani A et al: Lumboaortic and iliac lymphadenectomy: What is the role today? Dis Colon Rectum 37: 51-61, 1994
- 6) Phillips RK, Hittinger R, Blesousky L et al: Local recurrence following surgery for bowel cancer. I.: The overall picture. The rectum and sigmoid. Br J Surg 71: 12-30, 1984
- 7) Grinnel RS: Results of ligation of the inferior mesenteric artery at the aorta in resection of carcinoma of the descending sigmoid colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 120: 1031-1036, 1965
- 8) 北條慶一：進行大腸癌の外科治療—手術適応の拡大と手術成績—。癌と化療 13: 2282-2290, 1986
- 9) 桐山幸三, 渡辺 正, 坂本純一ほか：大腸癌における1型血液型関連抗原 (Le^a, Le^b, CA19-9) の発現とその臨床的意義—CEAと対比して—。日外会誌

- 92:320-330, 1990
- 10) Ueda T, Shimada E, Urakawa T: The clinicopathologic features of serum CA 19-9 positive colorectal cancers. *Surg Today* 24: 518-525, 1994
- 11) 小西文雄, 岡田真樹, 小島正幸ほか: 大腸癌の腫瘍マーカー. *臨外* 47: 581-588, 1992
- 12) 渡辺 正, 浅井秀司, 成田達彦ほか: 糖鎖抗原の各種癌(乳癌, 食道癌, 胃癌, 大腸癌, 肝癌)における悪性度・予後因子としての有用性. *日外会誌* 92: 1098-1111, 1991
- 13) 船井貞往, 黒岡一仁, 松田泰次ほか: Flow cytometryによる核DNA量からみた大腸癌悪性度に関する検討—DNA ploidy patternと肝転移の関連性について—. *日外会誌* 92: 127-132, 1991
- 14) 瀬尾圭亮, 山村卓也, 花井 彰ほか: FCMによる核DNA ploidy pattern—癌の悪性度, 予後判定—. *総合臨* 50: 135-141, 1991
- 15) Higgins GA, Humphrey E, Juler G et al: Ajuvant chemotherapy in the surgical treatment of large bowel cancer. *Cancer* 38: 1461-1467, 1976
- 16) Maulig GM, Burgess MA, Gutterman JU et al: Prolongation of postoperative disease—Free interval and survival in human colorectal cancer by B.C.G. or B.C.G. plus 5-fluorouracil. *Lancet* 1: 871-876, 1976
- 17) Gastrointestinal Tumor Study Group: Ajuvant therapy of colon cancer—Results of a prospectively randomized trial. *N Engl J Med* 310: 737-743, 1984
- 18) Lowy-AD Jr: Spontaneous 19-year regression of oat cell carcinoma with scalene node metastasis. [letter] *Cancer* 72: 3366, 1993
- 19) Darnell RB, De Angelis LM: Regression of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neuronal antibodies. *Lancet* 2: 21-22, 1993
- 20) Zaheer W, Friedland ML, Cooper EB et al: Spontaneous regression of small cell carcinoma of lung associated with severe neuropathy. *Cancer Invest* 11: 306-309, 1993
- 21) Marcus SG, Chuyke PL, Reiter R et al: Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 150: 463-466, 1993
- 22) Gaffey MJ, Joyce JP, Carlson GS et al: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 65: 2779-2783, 1990
- 23) Rebollo J, Llorente I, Yoldi A: Regresion tumoral espontanea en un paciente con cancer gastrico metastasico. *Communicatione de un caso adicional. Rev Med Univ Navarra* 34: 141-142, 1990
- 24) Challis GB, Stam HJ: The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987. *Acta Oncol* 29: 545-550, 1990

A Case of Long Survivor of CA19-9 Producing Advanced Rectal Cancer

Tetsuya Kaneko, Keisuke Terabe, Koichi Itoh and Koichi Fujita
Department of Surgery, Shinshiro City Hospital

A 50-year-old woman was referred to our hospital for rectal cancer. Abdominal CT showed swelling of the para-aortic lymph nodes, suggesting possible metastasis. Preoperative laboratory findings indicated a slightly high level of CEA (3.9 ng/ml) and a very high level of CA19-9 (2090 ng/ml). An operation was performed on December 17, 1989. Operative findings confirmed severe para-aortic lymph node metastasis. Abdominoperitoneal resection was performed with extended lymph node dissection including the para-aortic lymph nodes from the level of the left renal vein to the aortic bifurcation. Pathological examination revealed that all dissected para-aortic lymph nodes were metastatic. DNA histogram of the rectal cancer showed an aneuploid DNA pattern. Continuous intravenous administration of 5-fluorouracil (500 mg/day) was performed for 30 days. After that, tegafur was administered perorally by a local doctor. CA19-9 was normalized after the operation. At six years and 1 month after the operation, the patient is well without any sign of recurrence. Long-term survival after rectal cancer surgery in a patient with a high level of CA19-9, metastatic para-aortic lymph nodes and DNA aneuploid pattern is considered rare.

Reprint requests: Tetsuya Kaneko Department of Surgery II, Faculty of Medicine, Nagoya University
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466 JAPAN