

Virchow ならびに腹部大動脈周囲リンパ節に転移を有した S 状結腸癌手術後 6 年無再発生存の 1 例

国家公務員共済組合連合会立川病院外科

馬場 秀文 田中 克典 菅 重尚
鈴木 文雄 大高 均 守谷 孝夫

Virchow ならびに大動脈周囲リンパ節転移を有した進行 S 状結腸癌に対して根治度 B の切除術を施行し、術後 6 年現在、無再発生存が得られた症例を経験したので報告する。

症例は 48 歳の女性で、1991 年 9 月左鎖骨上窩の腫瘍にて来院した。リンパ節生検および注腸検査より Virchow リンパ節転移を伴った進行 S 状結腸癌と診断された。11 月 8 日 S 状結腸切除ならびに D4 郭清を施行した。病理組織診断は中分化型腺癌、ss, n₄(+), P₀, H₀, M(+), ow(-), aw(-), ly(3), v(3), stage IV であった。リンパ節転移(合計 16/48)を認め、特に腹部大動脈周囲には多数の転移(9/30)が認められた。術後補助療法として、5 年間 UFT 600mg の内服を行ったが、現在術後 6 年、無再発生存中である。

n₄症例の予後は一般的に不良とされているが、自験例のように積極的な手術および補助療法により予後が改善される症例も認められると思われたので報告した。

Key words: advanced colon cancer, Virchow's lymph-node metastasis, a six-year survival case

はじめに

進行大腸癌における遠隔リンパ節転移陽性症例の予後は不良なことが多い。今回、われわれは Virchow ならびに大動脈周囲リンパ節転移を伴った進行 S 状結腸癌症例に対して Virchow リンパ節生検後 S 状結腸切除・D4 郭清および補助療法として 5 年間 UFT 600 mg の内服投与を行い、術後 6 年の現在、無再発生存中である症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 48 歳, 女性。

主訴: 左鎖骨上窩腫瘍。

既往歴: 18 歳虫垂切除術, 22 歳左卵巣嚢腫で手術。

家族歴: 父: 胃癌, 母: 子宮癌, 兄: 胃癌。

現病歴: 1991 年 5 月頃より便秘および便柱の狭小化が出現したため近医を受診し、内痔核の診断で手術が施行された。その後も便秘は改善されず、下剤の投与で経過観察された。同年 9 月 28 日左鎖骨上窩腫瘍に気付き、9 月 30 日当院外科を受診した。注腸造影検査の結果、S 状結腸癌と診断され、10 月 18 日手術目的で入院

となった。

入院時現症: 栄養状態良好、腹部は比較的平坦で左下腹部に腫瘍を認めた。左鎖骨上窩に約 2cm の弾性硬のリンパ節を 1 個触知した。

入院時検査成績: 軽度の貧血 (RBC $4.39 \times 10^6 / \mu\text{l}$, Hb 9.7g/dl) および腫瘍マーカーは高値 (CEA 56.3 ng/ml, CA19-9 117U/ml) を示した。その他、特に異常所見は認めなかった。

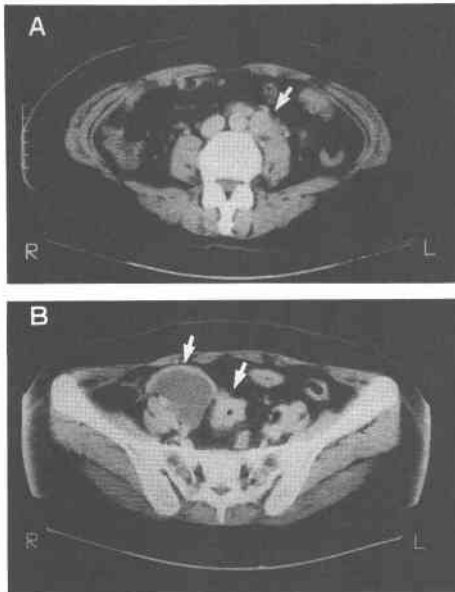
画像所見: 注腸造影検査では S 状結腸に約 7cm にわたる全周性の狭窄を認め、口側の S 状結腸にも浸潤性の変化が認められた (Fig. 1)。腹部 computed tomography では S 状結腸の一部に著明な壁肥厚像を認め、辺縁のケバダチ像ならびに周囲脂肪織索状影より SE 以上の S 状結腸癌と診断した。また腫瘍近傍リンパ節から左腎動脈のレベルまでの大動脈周囲リンパ節の腫大および右卵巣嚢腫が認められた (Fig. 2)。腹部血管造影では S 状結腸動脈から上直腸動脈にかけて encasement がみられ、同部の静脈は断裂し描出されなかった。

入院後経過: S 状結腸癌と診断されたが、Virchow リンパ節への転移の有無を確認するため、10 月 25 日局所麻酔下に左鎖骨上窩リンパ節生検を施行し、約 16 ×

Fig. 1 The barium enema examination showed the filling defect of the sigmoid colon.



Fig. 2 Abdominal Computed Tomography examination showed large para-aortic lymph node (A: arrow) and wall thickness of the sigmoid colon (B: arrow) and right ovarian cyst (B: arrow).



12×6mm のリンパ節 1 個を摘出したが、他には明らかかなリンパ節は認められなかった。組織学的所見は充実性シート状に増殖する低分化腺癌で S 状結腸癌の転

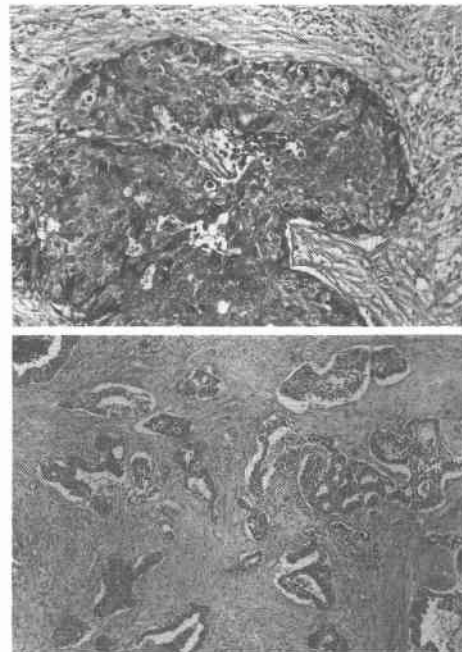
移として矛盾しなかった (**Fig. 3A**)。また、胸部レントゲン上、縦隔リンパ節の腫脹はみられなかった。

以上の検査所見より Virchow リンパ節転移を伴った進行 S 状結腸癌の診断で 1991 年 11 月 8 日手術を施行した。

手術所見：腹水、腹膜播種、肝転移は認められなかったが、S 状結腸癌原発巣は S 状結腸間膜に浸潤し、大きな腫瘤を形成し、また腫瘤は可動性も悪く、後腹膜へも浸潤しているように思われた。局所再発が危ぐされたため吻合はせず、S 状結腸切除・切除ハルトマンの方針とした。また第 1 群の結腸傍リンパ節から第 4 群の大動脈周囲リンパ節に多数の腫大したリンパ節を認め、リンパ節転移は著明と思われたが、肝転移、腹膜播種、膀胱浸潤が認められないこと、および 48 歳という年齢を考慮して拡大リンパ節郭清 (D4 郭清) の方針とした。左腎静脈下縁 (216 b1) には 5cm 大のリンパ

Fig. 3 Histological finding of the resected Virchow's lymph node showed poorly differentiated adenocarcinoma, which was compatible with the metastasis from the sigmoid colon cancer (A; H. E. ×100). Histological finding of the resected tumor in the sigmoid colon showed moderately to poorly differentiated adenocarcinoma (B; H. E. ×40).

A
B



節を認め、郭清範囲は両側216a2から216b2・総腸骨動脈、さらに内腸骨動脈は子宮摘出および右付属器切除のため左右の子宮動脈の根部までとした。

摘出標本肉眼所見：腫瘍径は7×3cm, 3型, 全周性で病巣部の腸管壁は著明な肥厚・硬化と狭窄を示していた (Fig. 4)。

病理所見：中分化型腺癌, ss, n₄ (+) P₀, H₀, M (+), ow(-), aw(-), ly₃, v₃, INFβ, histological stage IV (大腸癌取扱い規約による)。S状結腸に全周性の腫瘍がみられ、深達度は長径6.5cmにわたり固有筋層を超えていたが、漿膜面には及んでいなかった。組織型は拡張した腺管腔内に壊死組織を充満したり、複雑な小型の篩状の腺管の増殖よりなる中分化型腺癌と胞巣状充実性に増殖、部分的には腺管様構造を形成する低分化型腺癌が混在していた (Fig. 3B)。リンパ節には多数の転移が認められた (Fig. 5)。子宮および

卵巣には転移および浸潤は認められず、また卵巣は漿液性嚢胞であった。

原発巣における p53免疫組織染色 (抗ヒト p53遺伝子産物ポリクローナル抗体; Rsp53ニチレイ) および TS免疫組織染色 (抗 recombinant human TS ポリクローナル抗体; 大鵬薬品) を施行したところ、p53および TS は癌巣に一致して染色された (Fig. 6)。

術後経過：術後経過は良好で第30病日に退院した。術前高値であった CEA, CA19-9は術後第40病日にそれぞれ4.1ng/ml, 28U/mlに正常化し、術後6年の現在でも3.1ng/ml, 18U/mlである。体重が59.5kg (身長154cm) であり、腹部大動脈から Virchow リンパ節に転移を認めた進行大腸癌であったため、術後補助療法として5年間 UFT 600mg の内服を行ったが、明らかな副作用も認められなかった。現在術後6年である

Fig. 4 Gross appearance of the specimen of the sigmoid colon revealed showed type 3 colon cancer 7×3cm in size.

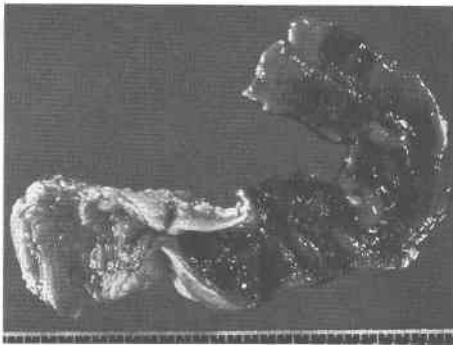


Fig. 5 Details about lymph node metastases in extended lymphadenectomy.

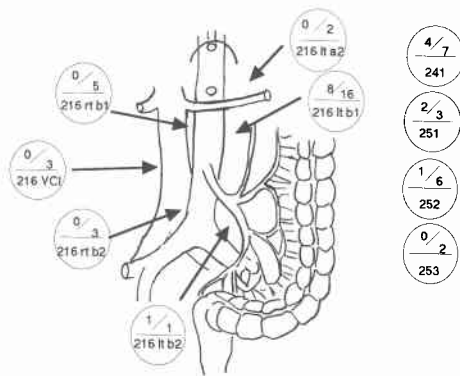
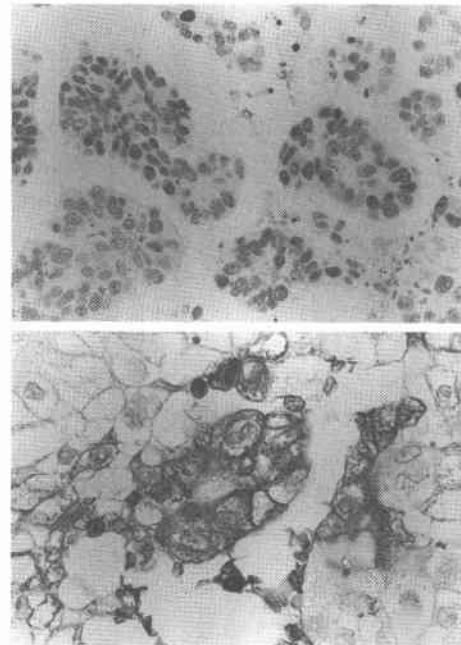


Fig. 6 Immunohistochemical staining of the primary tumor using p53 polyclonal antibody showed strongly positive to p53 in the primary tumor cells (A) (×200). Immunohistochemical staining of the TS polyclonal antibody showed positive staining in the primary tumor cells (B) (×400).

A
B



が、無再発生存中である。

考 察

大腸癌は他の消化器癌と比較して手術後の長期予後が良好なものが多いが、一般的にその予後は壁深達度、リンパ節転移、進行度によって左右される。船橋ら²⁾は組織型による壁深達度とリンパ節転移について検討した結果、結腸癌における低分化腺癌は中、高分化腺癌に比べて壁深達度の進んだ症例が高率に認められ、また癌の浸潤に伴ってリンパ節転移率も高かったと報告している。白水ら³⁾は予後決定因子としての原発巣における組織多様性といった観点から検討した結果、高分化腺癌に混在した分化度の低い癌は量的に劣性でも転移をおこす可能性が高く、組織多様性が予後を左右する因子として重要だと報告している。また、小棚木ら⁴⁾は原発巣における組織多様性と各組織型の組み合わせ別リンパ節転移頻度を検討した結果、従組織型として低分化腺癌が混在した場合のリンパ節転移を認める頻度は組織多様性のない癌より有意に高かったことから、原発巣に従組織型として低分化腺癌が混在することは、他の組織型のリンパ節転移を促すと報告している。

このように、大腸癌原発巣の組織型、組織多様性ならびにリンパ節転移は予後決定因子として重要である。特に、大腸癌の n_4 症例は進行度が高く、腹膜播種などの非治癒切除因子を合併して根治術不能ことが多い。しかし、近年、リンパ節転移以外の非治癒切除因子を伴わない症例に対して大動脈周囲リンパ節転移を郭清する、D4郭清が積極的に行われるようになり、たとえ n_4 症例でも 5 年生存例が少数ではあるが報告されるようになってきた。また相対的非治癒切除例の予後は絶対的非治癒切除例よりも良好なことから、他の非治癒切除因子を伴わない症例では積極的に切除することは意義があるといわれている。中川ら⁵⁾はリンパ節転移と予後に関して、 n_4 症例の長期生存例は大動脈周囲へのリンパ節転移が少数個であったことから、大動脈周囲リンパ節郭清や他臓器合併切除を含む拡大手術は左側結腸または Rs 直腸癌の分化型腺癌でありかつ、転移リンパ節の個数が比較的少ない症例が適応であると報告している。

自験例は中分化腺癌に低分化腺癌が混在した白水らの報告している予後不良な多様性癌であり、脈管侵襲 (ly_3 , v_3) も高度であった。また、大腸癌取扱い規約では腹腔外他臓器転移としての Virchow リンパ節転移陽性、また腹腔内のリンパ節転移個数は全体で 16 個、

大動脈周囲は最大計 5cm 大のリンパ節を含み 9 個に転移を認め、非常に予後不良な症例と考えられる。われわれの調べた限りではこのような他臓器転移ならびに多数個の n_4 リンパ節に転移を認めた進行大腸癌で術後 6 年無再発生存の報告例はみられなかった。

大辻ら⁶⁾は S 状結腸癌に対して高位前方切除施行 8 か月後に腹部大動脈周囲リンパ節再発を来した症例に対して 5-FU 200mg/日の内服投与を 4 か月間行い完全寛解となったが、投与中止 5 年 2 か月後に再び腹部大動脈周囲ならびに左鎖骨上窩リンパ節に再発を認め、UFT 600mg/日の内服投与を行い、8 か月後に再発した腫瘍は再度完全寛解が得られたことから、UFT および 5FU は S 状結腸癌のリンパ節再発に対して有効であった報告している。しかし、自験例における術後補助療法としての UFT の内服と長期無再発生存の関連については明らかではない。

癌の発生が多段階の遺伝子異常に基づくと考えられ、多数の癌遺伝子の存在が確認され、大腸癌において p53 遺伝子の変異が高率にみられることが報告されてきた。この変異 p53 遺伝子は変異型の蛋白 p53 を産生し、細胞核内に蓄積されやすく、p53 に対する抗体を使用し免疫組織染色を行うと変異型 p53 が検出されると考えられている。また、正常型 p53 は細胞周期を G_1 (DNA 複製準備期) から S 期 (DNA 複製期) の移行を停止させ、細胞増殖を抑制する。しかし、この変異型 p53 はこの機能が欠落している可能性が高く、変異型 p53 がある腫瘍組織では G_1 期から S 期への移行が活発となるため、腫瘍組織の核内では DNA 複製に必要なチミジル酸合成酵素 (thymidylate synthase ; TS) に代表される S 期特異性蛋白の発現異常が併存すると言われている。また、5FU の作用機序は主として 5FU より派生した FdUMP と還元葉酸および TS との 3 者複合体形成による TS 阻害と考えられており、腫瘍内の TS 発現量が手術後の予後や 5FU を含む化学療法の有効性に相関するという報告もなされてきた。

自験例でこの p53 および TS 免疫組織染色が陽性であったことの意義については今後、症例を重ねさらに検討したいが、Johnston ら⁷⁾は直腸癌患者での TS の発現レベルと予後の関係について検討した。TS 発現レベルは Dukes 分類の進行度と相関し、進行度が増すにつれ TS レベルは高値となり、また無再発率および生存率には逆相関し、TS 低値群の予後および無再発率は TS 高値群に比較して良好であった。さらに、TS 発現レベルと手術後の 5FU を含んだ化学療法の併用

の有無による予後改善についても検討した。TS発現が低値であった群では化学療法の併用による予後改善は認めなかったが、一方でTS発現が高値であった群では手術単独群に比較して化学療法併用群では術後の予後が改善されたと報告している。

一方、岡部ら⁸⁾はヒト腫瘍細胞でのTS発現量と5FUに対する感受性を検討し、TS発現レベルの低い腫瘍ほど5FUの有効性が高いという逆の結果を報告しているように、TSレベルと癌の進行度、予後ならびに5FUを中心とした化学療法との関係はまだ不明な点が多く、今後さらに検討される必要がある。また自験例での予後が良好であったことと、p53・TS免疫組織染色が陽性および化学療法との関連については今後の検討課題としたい。

自験例は腹腔外他臓器転移ならびに大動脈周囲リンパ節に多数の転移をみとめた進行大腸癌であり、潜在的転移巣が存在した可能性は否定できないことから、手術ですべての癌病巣を切除しえたとは考えにくい。それにも拘わらず6年経過した現在でも再発は認めていないことは、進行大腸癌の中には積極的な手術あるいは化学療法により予後が改善される症例が存在すると思われたので報告した。今後、進行大腸癌のなかで積極的治療により予後が改善される症例を術前に鑑別できる検査法が確立されることを期待したい。

本論文の要旨は第52回日本大腸肛門病学会総会(浜松)において発表した。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜った栃木県立がんセンター尾形佳郎博士ならびに病理組織染色をして頂いた当院検査技師の笹井伸哉氏に深謝いたします。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。第5版。金原出版、東京、1994
- 2) 船橋公彦、三木敏嗣、大谷忠久ほか：組織型からみた大腸癌の臨床病理学的所見と予後の検討。日臨外医学会誌 55：1960—1966、1994
- 3) 白水和雄、磯本浩晴、諸富立寿ほか：大腸癌における組織型形態学的多様性の意義。日本大腸肛門病学会誌 45：855—862、1992
- 4) 小棚木均、吉岡年明、相沢 修ほか：大腸癌原発巣における組織型の混在とリンパ節転移の関連。日消外会誌 29：53—57、1996
- 5) 中川英刀、吉川宣輝、柳生俊夫ほか：左側結腸癌・直腸癌における大動脈周囲リンパ節転移の検討。日消外会誌 29：2122—2126、1996
- 6) 大辻英吾、山口俊晴、山根哲郎ほか：5-FUおよびUFTが著効を示したS状結腸癌術後再発の1症例。癌と化療 15：523—526、1988
- 7) Johnston PG, Fisher ER, Reckette HE et al: The role of thymidylate synthase expression in prognosis and outcome of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer. J Clin Oncol 12：2640—2647、1994
- 8) 岡部博之、辻本弘昭、福島正和：腫瘍内チミジル酸合成酵素の発現と5-fluorouracil感受性に関する基礎的検討：Recombinant Human Thymidylate Synthase (rhTS) に対する抗体作製と応用。癌と化療 24：705—712、1997

A Six-year Survival Case of Advanced Sigmoid Colon Cancer with Metastases to Both the Virchow and Para-aortic Lymph-nodes

Hidefumi Baba, Katsunori Tanaka, Shigenao Kan, Fumio Suzuki,
Hitoshi Otaka and Takao Moriya
Department of Surgery, Tachikawa Kyosai Hospital

We herein report a six-year survival case who had advanced sigmoid colon cancer with metastasis to Virchow's lymph-node. A 48-year-old woman presented with chief complaint of a tumor in the supra-clavicular fossa. An excisional biopsy of the tumor revealed cancer metastasis based on a histological examination of the specimen. The barium-enema and abdominal computed tomographic findings demonstrated advanced sigmoid colon cancer with para-aortic lymph-node swelling. Under a diagnosis of advanced sigmoid colon cancer with metastasis to Virchow's lymph-node and para-aortic lymph-node swelling, Hartmann's operation was performed along with a D4 lymphadenectomy. Histological examination of the resected specimens showed moderately to poorly differentiated adenocarcinoma with invasion to the subserosal layer and lymph vessel invasion in the subserosa. Many areas of lymph-node metastasis were diagnosed histologically, and the positive rate of the para-aortic lymph-nodes was 9/30 (30%). Tegafur and uracil (UFT) were thereafter administered orally for five years as postoperative adjuvant chemotherapy. The patient remains alive and well, without recurrence of the colon cancer, at 6 years after surgery. As far as we could ascertain, there have been no previous reports of 6-year survival with advanced colon cancer with metastases to the Virchow's and para-aortic lymph-nodes. Although the prognosis of patients with advanced cancer of the colon and metastasis to the para-aortic lymph-node has been reported to be poor, some patients may, nonetheless, show a good response to aggressive resection accompanied by D4 lymphadenectomy and followed by postoperative adjuvant chemotherapy.

Reprint requests: Hidefumi Baba Department of Surgery, Tachikawa Kyosai Hospital
4-2-22 Nishiki-cho, Tachikawa, Tokyo, 190-8531 JAPAN