

## 根治切除後 6 年経過して胃所属リンパ節への 単独転移再発を認めた横行結腸癌の 1 例

京都府立与謝の海病院外科, 京都府立医科大学病院病理部\*

天池 寿 谷口 弘毅 藤 信明 岡 克彦  
稲葉 一樹 内藤 和世 土橋 康成\*

横行結腸に発生した進行癌の根治切除後 6 年経過し, 胃所属リンパ節への単独転移再発を認めた症例を経験した. 症例は 66 歳の男性で, 1989 年 5 月に横行結腸癌による腸閉塞で右半結腸切除術を受け, 外来通院中であった. 1994 年 5 月より CEA の上昇を認めはじめ, 1996 年 1 月には胃内視鏡検査にて胃体下部大彎側に粘膜下腫瘍と考えられる隆起性病変を認めた. その後, 増大傾向を認めたため CT・腹部血管造影などを施行し, 切除可能な大腸癌再発病変と診断して 1996 年 11 月 19 日手術を施行した. 手術所見にて胃大彎側の No. 4d リンパ節への転移再発と診断し, 幽門側胃切除にて切除郭清した. 術後経過は良好で, 再切除後 6 年 7 か月を経過したが無再発生存中である. 初回手術後 5 年以上経過した横行結腸癌の胃所属リンパ節への単独転移は, 再発形式としてもまれなため, 若干の文献的考察を含めて報告する.

### はじめに

十分なリンパ節郭清を伴う根治的切除が施行された大腸癌の再発形式は, 肝転移を代表とする血行性転移が主であり<sup>1)~4)</sup>, 所属領域外リンパ節への転移再発はまれである. われわれは郭清されたリンパ節すべてが転移陰性であったにもかかわらず, 術後 6 年経過して胃の所属リンパ節に転移が認められた症例を経験した. 大腸癌の再発形式として興味深い症例と考えられ, 若干の文献的考察を加え報告する.

### 症 例

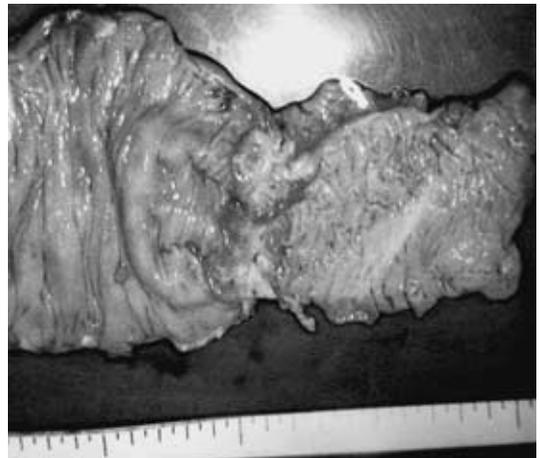
患者: 66 歳, 男性

主訴: 胃の集団検査後の精査目的

家族歴: 父親が肝癌にて 51 歳で死亡.

現病歴: 1988 年 10 月頃より時に腹痛を認め, 1989 年 4 月 20 日腹部膨満感を主訴に当院受診した. 大腸内視鏡検査にて横行結腸癌(肝彎曲部付近)と診断され 5 月 12 日入院となったが, イレウス状態となり 5 月 19 日緊急手術として右半結腸

Fig. 1 Macroscopic view of the resected specimen showed type 2 tumor in the size of 6.5 × 2cm just on hepatic flexure of the transverse colon.



切除・R2 郭清を受けた. 切除標本での病変は長径 2cm の 2 型全周性腫瘍で, 口側腸管の著しい拡張を認めた(Fig. 1). 組織学的所見では moderately differentiated adenocarcinoma, ss, n0 [ No. 201 (0/5), No. 202 (0/10), No. 211 (0/9), No. 212

< 2003 年 9 月 24 日受理 > 別刷請求先: 天池 寿  
〒629 2261 京都府与謝郡岩滝町男山 京都府立与謝  
の海病院外科

(0/8), No. 221 (0/0), No. 222 (0/9)], *ly1*, *v1* *ow* -, *aw* - で根治的切除であった。外来経過観察中, 1994年10月に胃集団検診にて異常を指摘された。同年11月の胃内視鏡検査では慢性胃炎と診断されたが, 1995年5月にCEA値の軽度上昇(3.7ng/ml)を認め, 1996年1月の胃内視鏡検査では胃体下部大彎側に粘膜下腫瘍と考えられる隆起性病変を認めた。同年2月の腹部CTにて胃体下部大彎側に辺縁のみ増強される直径約2cmの腫瘤様病変が認められた。その後もCEAの緩徐な上昇が続き結腸癌の局所再発を疑い11月6日入院となった。

現症: 身長157cm 体重55kg。身体所見に特記すべき異常所見を認めなかった。

血液生化学的検査: CEA 15.1ng/ml と高値を示す以外, 末梢血・生化学一般検査では異常値を認めなかった。

胃内視鏡所見: 胃体下部大彎側に約3cm大の表面平滑で明らかなbridging foldのない隆起性病変を認めた。鉗子によるcushion signは陰性で, 充実性腫瘤病変と考えられた (Fig. 2a)。

上部消化管造影所見: 幽門前底部大彎側の急峻な立ち上がりを示す隆起性病変と, 胃角部のひきつれ変形を認めた (Fig. 2b)。

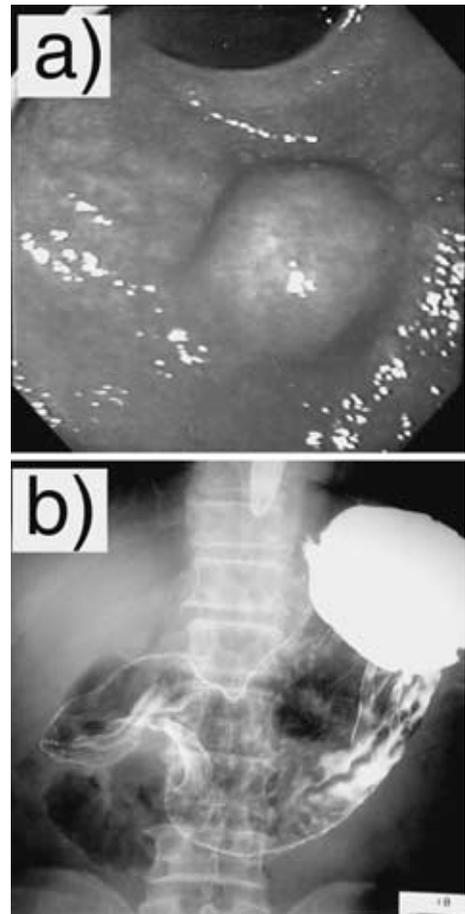
腹部造影CT所見: 胃大彎側壁外にリング状に濃染される最大径3cmの単発性病変が認められ, 腹壁との境界も不明瞭となっていた (Fig. 3)。

腹部血管造影: 右胃大網動脈の変形と途絶像を認めたが, 胃十二指腸動脈および前上臍十二指腸動脈など臍頭前面の血管系には特記すべき異常所見を認めなかった (Fig. 4)。

これらの所見より, 胃所属リンパ節 (No. 4d) への転移再発もしくは残存した胃結腸間膜内の転移性腫瘤を強く疑い, 1996年11月19日開腹術を行った。

手術所見: 上腹部正中切開にて開腹した。腫瘍は, 右胃大網動脈近傍に存在し, 腹壁に癒着していた。肝転移や腹膜播種は認められなかった。切除可能病変と判断し, 腹膜の部分切除ならびにNo. 3-5, 4d-6のリンパ節郭清を伴う幽門側胃切除を行い, Billroth I法にて再建した。切除標本では,

Fig. 2 a) Gastrofiberscopy showed a submucosal tumor-like lesion on the greater curvature of lower body. b) A double contrast X-ray examination for stomach clearly showed submucosal tumor, which also induced contour deformity on the lesser curvature.



大彎側胃壁リンパ管の拡張と内容の白濁が認められたため, 再発腫瘍の経リンパ管的な胃壁への進展が疑われた (Fig. 5)。

病理組織学的所見: 主病変は平成元年に切除された大腸癌の転移病変と考えられる中分化型腺癌組織で, 胃所属リンパ節 No. 4d への転移と診断された。他に No. 6 リンパ節にも転移が1個認められた。

術後経過: 術後経過は良好で術後第29病日より補助化学療法としてFEM療法 (epirubicin

Fig. 3 Abdominal CT scan showed a ring-enhanced tumor in the size of 3cm ( white arrow heads ) which located just beside to the greater curvature of gastric wall.



Fig. 4 A selective angiography for common hepatic artery showed a dislocation ( white arrow heads ) and disruption ( \* ) of right gastroepiploic artery.

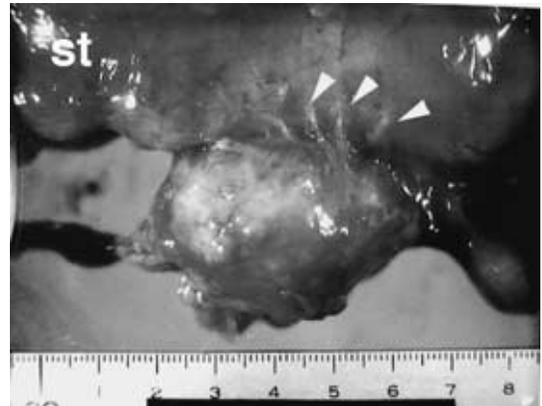


hydrochloride 20mg/weekly × 9 times ; i.v. , mitomycin C 10mg/biweekly × 4 times ; i.v. , tegafur 600mg/daily ; p.o. ) を開始し 12月 20日 退院した .その後約 2年間継続して化学療法を行ったが ,中止後も再発所見を示さず ,2003年 6月末現在健在である .

### 考 察

大腸でのリンパ流と所属リンパ節の解剖に関しては従来より詳細に研究がなされ<sup>5)-9)</sup> ,現在 3群までのリンパ節郭清を伴う大腸切除術は根治的かつ合理的な術式とされている .本症例においては

Fig. 5 A macroscopic view of surgical resected tumor which hardly attached to stomach ( st ) , which suggested gastric involvement through lymph channels ( white arrow heads )



初回手術は緊急手術であったので ,郭清度を第 2群にとどめた右半結腸切除が施行された .その結果郭清された 41個のリンパ節には転移を認めず ,根治切除と考えられた .しかし術後約 6年経過して再発が疑われ ,その後の 1年間に急速な腫瘍の増大を認めており ,再発形式ならびに経過時間の 2点において興味深い症例と考えられた .

まず ,大腸癌の胃所属リンパ節への転移については文献報告例<sup>3)9)</sup>が散見されるが ,その機序については詳細な考察はなされていない .考えられる機序として ,①大網 (胃結腸間膜)内のリンパ管を通じた直接的な転移 ,②大網と結腸間膜間のリンパの交通を通じた転移 ,③手術操作によるリンパ流の改変による転移 ,などのリンパ行性転移のほか④血行性および播種性転移などの可能性も考えられる .このうち②の可能性は ,次のように考えられる .右副結腸動脈や中結腸動脈に沿うリンパ管が臍頭からのリンパ管と解剖学的な交通をもつことは知られており<sup>5)9)</sup> ,実際に三枝ら<sup>9)</sup>も微粒子活性炭を用いた生体での解析で ,上行結腸領域から幽門輪下領域リンパ節 (No. 6)への交通の存在を証明している .また③については ,次のように考えられる .直接的なリンパの交通がなくとも ,本症例のように Iy (+)の場合 ,結腸側のリンパ組織が結紮切離されると ,リンパ管内の浮遊癌細胞

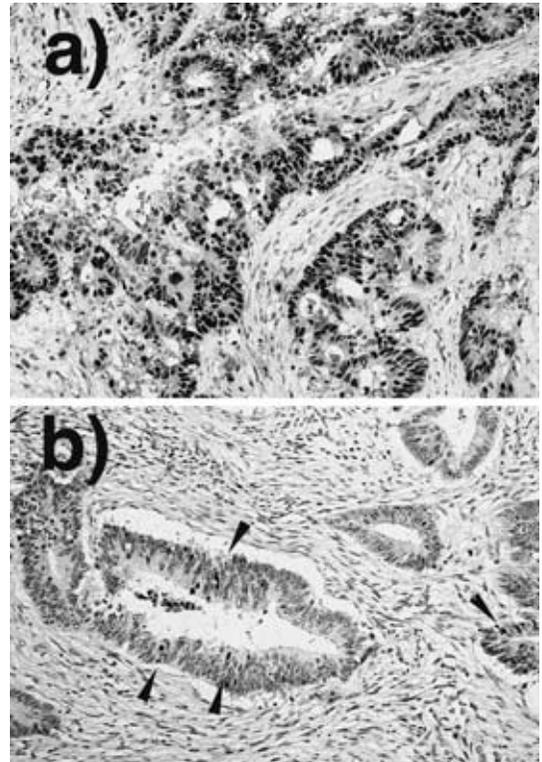
胞が隣頭部のリンパ路を經由して胃側に逆流し転移巣を形成することも手術の手順によっては考えられないわけではない。本症例での癌腫の組織学的壁深達度はssであったので、①の大網内直接進展の可能性も否定はできない。しかし主たる転移病変は胃所属のリンパ節と思われた孤立病変であり、残存した近傍の大網内には転移病変は全く認められなかったことから、の血行性転移や播種性転移の可能性とともに、きわめて考えにくい。

本例のような転移形式はきわめてまれであり、右側結腸癌での胃所属リンパ節郭清の臨床的意義はほとんど無いと考えられるが、このような再発を防止する術式として、癌細胞の流出路の遮断を癌組織の把持・授動に先駆けて行う no touch isolation が重要であると考えられた。

一方、再発までの時間的考察としては、再発病巣が検出可能病変となるまで数年を要し、きわめて緩徐に成長した腫瘍であることから、いわゆる dormant tumor<sup>10)11)14)</sup>であったと考えられる。この tumor dormancy を誘導する要因としては、癌細胞の性格に基づく腫瘍側諸因子と担癌患者の宿主側諸因子の関与が知られている。本症例では転移病変がリンパ節に形成されたが、実験的にリンパ節は骨髄とともに比較的転移病変の dormancy を誘導しやすい器官として示されており<sup>11)-13)</sup>、転移部位は宿主側因子の1つと考えられた。一方、腫瘍側因子としては、本症例の CEA の doubling time が約 15 か月ときわめて長く、腫瘍の増大速度自体も遅いことが示唆された。本症例における癌腫の PCNA 染色 (Fig. 6a) では、染色陽性率は  $92.1 \pm 6.9\%$  と高く、腫瘍細胞は活発な増殖能を有していた。さらに癌細胞のアポトーシスを TUNEL 法 (Fig. 6b) で検討したところ、陽性率は  $3.0 \pm 1.1\%$  と低値であった。その結果から、本症例での再発巣における癌細胞は、そのほとんどが細胞周期を回転しているもののその速度は緩徐であり、宿主側因子の要因も加わって、Weihold ら<sup>11)</sup>が提唱した dormant state が術後数年間にわたって持続したものと考えられた。

さらに Staab ら<sup>15)16)</sup>は実際の臨床例の解析で、大腸癌患者血清の CEA 値の上昇の傾きを flat slope

Fig. 6 a) Immunohistochemistry for proliferating cell nuclear antigen (PCNA) on tumor tissue. b) Immunohistochemistry for terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated nick end labeling (TUNEL). Black arrow heads indicated some positive cells. ( $\times 200$ )



群と steep slope 群に分類し、前者では限局性の局所再発が多く予後良好例が多いが、後者では肝転移や腹膜播種が多く予後不良であると指摘している。また CEA の doubling time は患者の予後と良く相関することも多くの研究から知られている<sup>17)-19)</sup>。本症例では、これらの条件に一致して CEA doubling time が長いだけでなく、上昇曲線が flat slope 群に属したことも、長期間の無再発生存が得られた要因と考えられる。

なお本症例については、胃壁に強固に癒着を認め経リンパ管的な浸潤が疑われたこと、胃所属リンパ節への転移と考えられたことから、周辺リンパ節郭清が必要と判断し第1群のリンパ節郭清を伴う幽門側胃切除を施行した。そして、その後の

再発を認めていないことから術式については妥当であったと考えられる。

以上、時間的かつ空間的に、まれな再発形態を示した横行結腸癌の1例について、若干の文献的考察を加え報告した。外科手術後の残存癌組織が、dormant state に至る過程には種々の要因が複雑に参与しているものと考えられ、今後の重要な検討課題の1つである。一方、CEA 値の推移は、簡便な手段として大腸癌手術後の病状の把握に有効と考えられる。そして本例のように CEA 値の上昇が緩徐で再発病変が限局している症例では、外科治療が予後改善に期待できることもあり、積極的な再切除も考慮すべき治療法と考えられた。

稿を終えるに当たり、癌組織の PCNA および TUNEL 染色について技術的支援をいただいた京都府立医科大学消化器外科の窪田 健先生に深謝をいたします。

## 文 献

- 1) 高橋 孝, 谷口正次, 小鍛治明照ほか: 初回治療から見た大腸癌の再発. 消外 8 : 1195 1200, 1985
- 2) 小平 進, 阿部令彦, 寺本龍生ほか: 大腸癌術後再発の診断. 消外 8 : 1201 1205, 1985
- 3) 須田武保, 長倉成憲, 丸田知章ほか: 大腸癌の術後再発をめぐって. 臨外 56 : 741 746, 2001
- 4) 池 秀之, 大木繁男, 大見良裕ほか: 大腸癌再発症例の臨床的検討. 日消外会誌 20 : 1723 1731, 1987
- 5) 出来尚史, 佐藤達夫: 大腸(直腸を除く)その3 リンパ系と神経. 手術 38 : 721 733, 1984.
- 6) 高橋 孝: 脈管(5) 結腸のリンパ流. 消外 17 : 350 359, 1994
- 7) 泉 浩, 橋本正也, 李 政樹ほか: 微粒子活性炭(CH44)を用いた右側結腸癌症例におけるリンパ流の検討. 日消外会誌 20 : 2804, 1987
- 8) 畦倉 薫, 川口洋祐, 中崎隆行ほか: 大腸におけるリンパ流の検索と臨床応用. リンパ学 14 : 40 46, 1991
- 9) 三枝奈芳紀, 更科広実, 斉藤典男ほか: 右側結腸癌のリンパ節転移に関する研究. 日本大腸肛門病会誌 45 : 415 420, 1992
- 10) Hadfield G : The dormant cancer cell. Br Med J 2 : 607 611, 1954
- 11) Weinhold KJLT, Goldstein LT, Wheelock EF : Tumor-dormant state established with L5178 lymphoma cells in immunized syngeneic murine hosts. Nature 270 : 59 60, 1977
- 12) Khazaie K, Prifti S, Beckhove P et al : Persistence of dormant tumor cells in the bone marrow of tumor cell-vaccinated mice correlates with long-term immunological protection. Proc Natl Acad Sci USA 91 : 7430 7434, 1994
- 13) Muller M, Gounari F, Prufiti S et al : EblcZ tumor dormancy in bone marrow and lymph nodes : active control of proliferating tumor cells by CD8 + immune T cells. Cancer Res 58 : 5439 5446, 1998
- 14) Holmgren L, O Reilly M, Forkman J : Dormancy of micrometastases : balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. Nat Med 1 : 149 154, 1996
- 15) Staab HJ, Anderner FA, Stumpf E et al : Slope analysis of the post operative CEA time course and its possible application as an aid in diagnosis of disease progression in gastrointestinal cancer. Am J Surg 136 : 322 327, 1978
- 16) Staab HJ, Anderer FA, Hornung A et al : Doubling time of circulating CEA and its relation to survival of patients with recurrent colorectal cancer. Br J Cancer 46 : 773 781, 1982
- 17) Wanebo HJ, Stearns M, Schwartz MK : Use of CEA as an indicator of early recurrence and as a guide to selective second-look procedure in patients with colorectal cancer. Ann Surg 188 : 481 493, 1978
- 18) 草間 悟, 高橋 豊. 再発の時間学. 消外 8 : 1189 1194, 1985
- 19) Watine J, Miedouge M, Friedberg B : Carcinoembryonic antigen as an independent prognostic factor of recurrence and survival in patients resected for colorectal liver metastasis : a systematic review. Dis Colon Rectum 44 : 1904 1906, 2001

A Case Report of Recurrent Transverse Colon Cancer, which was Metastasized to the  
Gastric Regional Lymph Nodes 6 Years Later from Right Hemicolectomy

Hisashi Amaike, Hiroki Taniguchi, Nobuaki Fuji, Katsuhiko Oka,  
Kazuki Inaba, Kazuyo Naito and Yasunari Tsuchihashi\*  
Department of Surgery, Kyoto Prefectural Yosanoumi Hospital  
Hospital Department of Pathology, Kyoto Prefectural University of Medicine\*

We report an unusual case of recurrent colon cancer metastasizing to gastric regional lymph nodes. A 66-year-old man undergoing right hemicolectomy for advanced transverse colon cancer experienced bowel obstruction on May 19, 1989. In hospitalization after surgery, CEA gradually increased from May 1995, and a neoplastic lesion considered to a gastric submucosal tumor was recognized from January 1996. Follow-up showed that the lesion had enlarged, so we conducted surgery on November 19, 1996, based on a diagnosis of cancer recurrence after additional special examinations such as abdominal CT and angiography. In operative findings, a recurrent tumor was found in lymph node metastasis to gastric regional nodes classified to No. 4d and No. 6, and resected in distal gastrectomy. The patient was discharged without complications and is doing well with no evidence of recurrence 6 years and 7 months ( 79 months ) after his second surgery. It is rare that recurrent foci of transverse colon cancer are found only in gastric regional lymph nodes more than 5 years after radical dissection, so we reported here with documentary consideration on its pathophysiology.

Key words : colon cancer, tumor dormancy, CEA

[ Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 223 - 228, 2004 ]

Reprint requests : Hisashi Amaike Department of Surgery, Kyoto Prefectural Yosanoumi Hospital  
Iwataki-Cho Otokoyama, Yosagun, Kyoto, 629 2261 JAPAN

---