

後頸部軟部組織に初発転移をきたした neuroendocrine 分化を示した直腸低分化腺癌の1例

国立霞ヶ浦病院外科

壁島 康郎 高橋麻衣子 亀山 哲章
戸泉 篤 田村洋一郎 影山 隆久

大腸癌転移の脳実質を除く頭頸部への初発転移はまれであり、欧米・本邦を含め8報告例のみであった。我々は後頸部軟部組織に直腸癌の初発転移をきたしたまれな症例を経験したので報告する。

症例は73歳の女性で、便秘を主訴に当院受診、大腸内視鏡検査において直腸癌(Rb)と診断した。2001年7月に腹会陰式直腸切断術(D3)を施行。腫瘍は高分化と低分化腺癌の混在した像を示し、mp, ly0, v2, n1(+)であった。また、synaptophysin, NSE, chromogranin陽性であった。同年9月より後頸部に直径1cm大の硬結を認めた。急速な増大傾向を示したため生検を施行。転移性腺癌の診断であった。このため腫瘍摘出術を施行、病理組織像は直腸癌と一致した。化学療法および後頸部領域に放射線治療(44Gy)を施行し、2003年3月現在、傍大動脈リンパ節に再発を認めるも無症状生存中である。

はじめに

大腸においても低分化腺癌・未分化癌は、高・中分化型腺癌と比較して遠隔転移を高率にきたし、予後不良とされている。

今回我々は、直腸低分化腺癌が後頸部に初発転移をきたしたまれな症例を経験した。脳実質を除く頭頸部への転移は非常にまれであり、欧米の報告を含めてもその数は少ない。その病理組織学的特徴および、治療法に関して報告をする。

症 例

患者：73歳，女性

主訴：便秘症

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成12年末からの便秘症を主訴として、平成13年6月に当院受診。同月20日に大腸内視鏡検査を施行したところ、直腸(Rb)に3型の腫瘍性病変を認めたため、精査加療目的に6月27日当院入院となった。

入院時現症：身長145.4cm，体重38.0kg，体温36.5℃，脈拍84/min，整，血圧98/60mmHg，意識清明。貧血・黄疸は無く表在リンパ節は触知しなかった。腹部は平坦・軟で腫瘍は触知しなかった。

入院時血液生化学検査所見：血算・生化学検査において異常所見は認められず、また腫瘍マーカーもCEA 3.1ng/ml, CA19-9 6U/mlと正常範囲であった。

大腸内視鏡検査：直腸(Rb)の右側壁に約1/3周，直径約2cmの3型の腫瘍を認めた(Fig. 1)。EUS検査では腫瘍の先端部は固有筋層に留まっておりMP'と診断した。生検においては高分化腺癌の像を呈する部位と、小細胞癌様の像を呈する低分化から未分化な部位が認められた。

CT検査所見：直腸壁の肥厚が認められたが、周囲への明らかな浸潤は認めなかった。また、周囲リンパ節の腫脹や肝転移・肺転移は認められなかった。

以上より直腸癌(Rb '1/3circ '3 'MP')と診断し、術前24Gyの放射線療法施行の後、7月17日腹会陰式直腸切断術を施行した。

Fig. 1 Colonofiberscopy showed a type 3 tumor in the lower rectum. The lesion measures 3×2 cm in diameter.

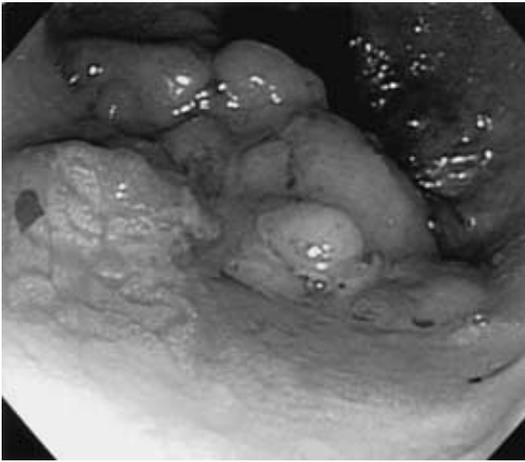
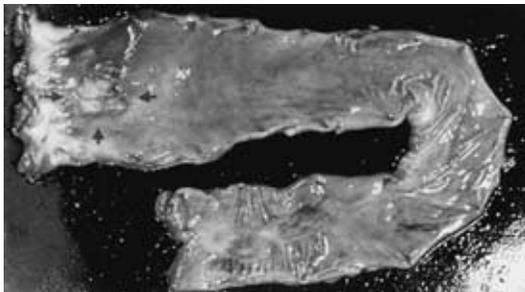


Fig. 2 Resected specimen showed elevated rectal tumor, 3.0×2.0 cm in size, is located just proximal to dentate line. The arrowheads indicate the site of the carcinoma accompanying shallow ulceration.



手術所見：肝転移・腹水・腹膜播種を認めなかった。所属リンパ節に明らかな転移を認めなかった。このため側方郭清は施行せず、中枢軸方向のD3郭清を施行した。手術所見はRb 1/3circ 3 MP H0P0N1 (+) M (-), 腫瘍径20×30mmであった (Fig. 2)。病理組織検査結果では、腫瘍は高分化から中分化の腺癌を呈する部位と、低分化から小細胞癌様の未分化な像をしめす部位が混在していた。なお後者が優勢であった。同部はsynaptophysin陽性、NSE陽性、chromogranin弱陽性であり neuroendocrine differentiation を有

していると考えられた。腫瘍の先進部は筋層に留まっていた (Fig. 3)。リンパ節転移は1群に3個認められ、いずれも未分化な像を呈した。ly0, v2, ow (-), aw (-), ew (-)であった。

術後経過は良好であり、5-Fluorouracil (5-FU) 625mg×7日の補助化学療法施行の後、退院となった。退院後経過も良好であったが、9月初旬 (術後2月) より後頸部に直径1cm大の硬結を自覚した。10月初旬には腫瘍は急速な増大傾向 (直径約4cm) を呈したため、悪性腫瘍を疑い精査加療目的に当院再入院となった。

頸部MRI検査：左後頸部の筋層下に内部ほぼ均一な直径約5cmの腫瘍を認めた (Fig. 4)。周囲との境界は比較的明瞭に認められ、軟部組織とほぼ同様の信号を示した。同部の生検において、腫瘍は直腸癌と一致する病理像を示した (Fig. 5)。

その他の全身検索においては、局所再発、肝転移、肺転移などを含め腫瘍性病変を認めなかった。以上より直腸癌後頸部転移の診断とし、平成13年11月16日に腫瘍切除術を施行した。

手術所見：腫瘍と周囲組織との境界は比較的明瞭であった。頭・尾側より多数の栄養血管が認められ、易出血性かつ周囲との癒着は強固であり、C3椎体の背側皮質は一部融解が認められたが、肉眼的に根治切除術が可能であった。術後5-FU (625mg) と levofolinate calcium (250mg) による化学療法 (副作用出現のため2回施行の後、中止) と後頸部領域に放射線療法 (46Gy) 施行の後、退院となった。

以後、経過良好であったが、平成15年1月に施行した腹部骨盤CT検査において、傍大動脈リンパ節の腫脹が認められた。このため化学療法を、肺小細胞癌に準じ etoposide 100mg×5日間、CDDP80mg, paclitaxel 120mg×1日間に変更し、1クールを施行した。化学療法施行1月後のCTではリンパ節の縮小が認められ、PRと判定した。また頸部CT/MRI検査においては明らかな再発所見を認めず、平成15年3月現在、外来において無症状で経過観察中である。

考 察

大腸癌転移の多くは肝臓・肺・腹膜、さらには

Fig. 3 Primary tumor of the rectum. (Hematoxylin and eosin $\times 200$) Most of the tumor cells consisted of round to polygona cells with high N/C ratio. (a) Immunohistochemical staining. the tumor cells were positive synaptophysin (b) NSE (c) chromogranin (d) $\times 200$)

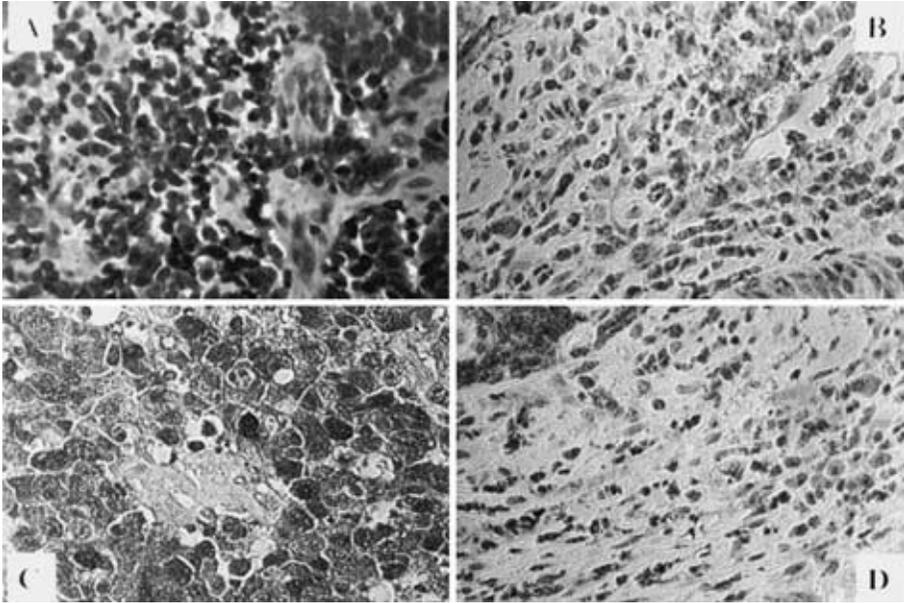
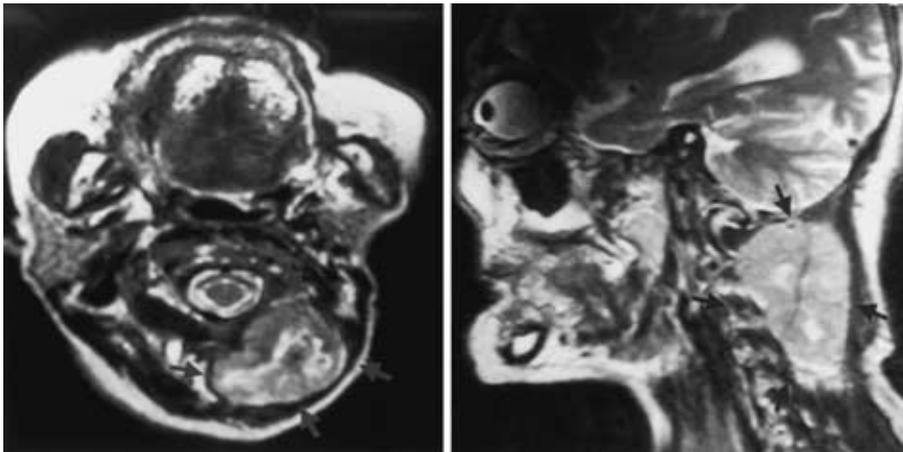


Fig. 4 MRI showing a huge mass (5 cm in diameter) encompassing posterior cervical area



骨・卵巣・副腎に生じる．脳転移は比較的まれであり，癌の末期に生じることが多い．まれな転移部位としては，膵臓・脾臓・舌・喉頭・扁桃・甲状腺・皮膚などの報告が認められる^{1,2)}．なかで

も，脳実質を除く頭頸部への初発転移の報告は極めて少なく，我々が検索しえた限りでは，8症例³⁾⁻¹⁰⁾のみであった(Table 1)．直腸癌の頭頸部への初発転移経路の説明として，第一には Baston

の脊椎静脈系の説がある¹¹⁾。他説としては門脈系を介して肝・肺を通過，心臓より動脈経路で転移が生じるとの説もある¹²⁾。

自験例を含めた9症例の検討において，原発病変の占居部位は直腸に多い傾向が認められた。予後に関しての検討では，放射線療法もしくは無治療が選択された3例は診断後3~6か月で死亡しているのに対し，手術が施行された6例中3例はそれぞれ6,15,16か月(自験例)の術後生存期間を示しており，死亡した3症例においても4~15か月の術後生存が得られていた。このことより，頭頸部に単発転移が認められた症例は，同部を切除することにより予後の延長($p = 0.015$)が期待された。

大腸における，低分化腺癌・未分化癌・小細胞

癌・神経内分泌腫瘍などは，報告により診断名にばらつきがあると考えられる。理由として，免疫染色・電子顕微鏡検査の不十分な症例，定義¹³⁾自体の問題，組織型の混在した症例などがあげられる¹⁴⁾¹⁵⁾。このため，その正確な発生頻度や予後などの把握は困難とされている¹⁶⁾。本症例の病理組織像も高・中分化型腺癌の部位と小細胞癌様の形態を示す内分泌機能を伴う未分化の部位を有し，多分化能を有する上皮性幹細胞が様々な方向に分化した結果とも考えられる症例であった。最終的には，一部に腺癌の構造が明確に認められることや，synaptophysin 陽性，NSE 陽性，chromogranin 弱陽性などの結果により，neuroendocrine differentiation を有する低分化腺癌とした。転移巣において腺癌構造は全く認められず，小細胞癌様の組織像のみを呈しており，予後は小細胞癌に準じる可能性が強く示唆された。同様の症例を Burke ら¹⁷⁾も報告している。

大腸小細胞癌についての報告では，一般にその予後は不良とされており，診断時にすでに広範囲に転移があることが多く¹⁷⁾¹⁸⁾，5年生存率は0~6%とされる¹⁹⁾。しかし，なかには長期生存例の報告も認められる^{20)~22)}。発生頻度は0.1~0.2%と報告され²³⁾²⁴⁾，その報告例は少なく治療法については確立されたものはない。肺小細胞癌に基づいた化学療法を施行した報告，大腸腺癌に基づいた治療を行った報告のいずれも認められるが，1例報告がほとんどであり，十分な検討を示したものはない²²⁾²⁵⁾²⁶⁾。

神経内分泌腫瘍としての報告においても，その

Fig. 5 Metastatic rectal carcinoma of cervical submucosal area. The morphology of prominent cells are similar to the cells in primary tumor of the rectum (Hematoxylin and eosin $\times 200$)

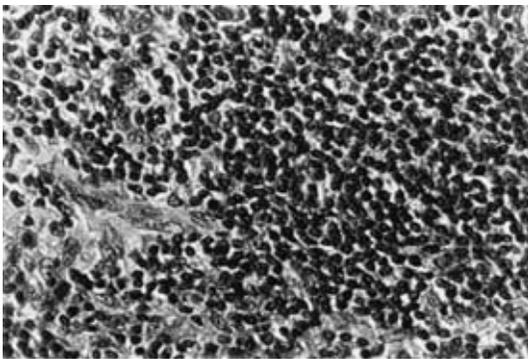


Table 1 Reported case of distant metastasis of colorectal cancer

Author (Year)	Age/ Sex	Site of primary tumor	Site of metastasis	Histological type of primary tumor
Lee SM (1974)	68/M	rectum	nostril	adenocarcinoma
Cole MD (1985)	48/F	rectum	choroid	well differentiated adenocarcinoma
Wang W (1996)	36/M	rectum	tonsil	signet ring cell carcinoma
Giacomini PG (1998)	75/F	transverse colon	laryngeal	signet ring cell carcinoma
Hilger AW (1998)	73/F	rectum	laryngeal	adenocarcinoma
Goldenberg D (1999)	53/M	rectum	palatine tonsil	poorly differentiated adenocarcinoma
Stavrianos SD (2000)	78/M	transverse colon	cheek	well differentiated adenocarcinoma
Tomikawa M (2001)	80/F	ascending colon	gingival	poorly differentiated adenocarcinoma

予後は悪いとされ, Woodら²⁷⁾は Stage III/IV の神経内分泌腫瘍の2年生存率は10%, 全体の5年生存率は6%と報告されている。しかし, 一部の内分泌腫瘍は腺癌と診断されている可能性が十分に考えられ, 実際の予後はさらに低いとも考えられる。低分化腺癌の50%は神経内分泌腫瘍であったとの報告もある。高・中分化腺癌においても免疫染色を常に施行すれば神経内分泌腫瘍であるものが多く見つかることも示唆されている^{28, 29)}。これらの症例が Stage I/II 症例や Cur A 症例の予後不良群である可能性も考えられる。今後はこれらの病理組織に対する詳細な検討, 分類や至適な治療法, 予後の把握などが切望された。

文 献

- 1) 矢島 浩, 友安 浩, 谷村繁雄ほか: 口蓋扁桃転移を来した直腸癌肺転移切除の1例. 日外会誌 99: 129-132, 1998
- 2) 遠山京子, 荒浪暁彦, 古川福実: 頭皮に生じた皮膚性転移の2例. 臨床 52: 762-764, 1998
- 3) Lee SM, Whiteley HW: Unusual metastatic sites of colonic and rectal carcinoma. Reports of four cases. Dis Colon Rectum 17: 560-561, 1974
- 4) Cole MD, Farah NB: The choroids-an unusual site for metastasis in patients with adenocarcinoma of rectum-a case report. Eur J Surg Oncol 11: 275-278, 1985
- 5) Wang W, Chiou T, Pan C: Signet ring cell carcinoma of rectum with tonsillar metastasis. A case report. Chin Med J 58: 209-212, 1996
- 6) Giacomini PG, Santeusano G, Alessandrini M: Laryngeal metastasis from a signet ring cell carcinoma of the colon. An Otorrinolaringol Ibero Am 25: 463-470, 1998
- 7) Hilger AW, Prichard AJ, Jones T: Adenocarcinoma of the larynx-a distant metastasis from a rectal primary. J Laryngol Otol 112: 199-201, 1998
- 8) Goldenberg D, Golz A, Arie YB et al: Adenocarcinoma of the rectum with metastasis to the palatine tonsil. Otolaryng Head Neck 121: 653-654, 1999
- 9) Stavrianos SD, McLean NR, Kelly CG et al: Cutaneous metastasis to head and neck from colonic carcinoma. Eur J Surg Oncol 121: 518-519, 2000
- 10) Tomikawa M, Higuchi Y, Saku M et al: Carcinoma of the colon metastatic to the lower gingiva. Dig Surg 18: 333-335, 2001
- 11) Asami K, Yokoi H, Hattori T et al: Metastatic gall bladder carcinoma of the tonsil. J Laryngol Otol 103: 211-213, 1989.
- 12) Brown RJ, Jaques WE, LaMonte SE et al: Hypernephroma metastasis to tonsils. Ann Otol Rhinol Laryngol 88: 235-240, 1979
- 13) 大腸癌研究会: 大腸癌取扱い規約. 第6版. 金原出版, 東京, 1998
- 14) Gaffey MJ, Millis SE, Lack MD: Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. Am J Surg Pathol 14: 1010-1023, 1990
- 15) Saclarides TJ, Szeluga D, Staren ED: Neuroendocrine cancer of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 37: 635-643, 1994
- 16) 海老原善郎: S字状結腸未分化癌の1例. 東邦医学会誌 29: 287-293, 1982
- 17) Burke AB, Shekitka KM, Sobin LH: Small cell carcinomas of the large intestine. Am J Clin Pathol 95: 315-321, 1991
- 18) 安藤英也, 長谷川洋, 小木曾清二ほか: 直腸原発小細胞癌の一例. 日臨外医学会誌 58: 2603-2605, 1997
- 19) 片山隆市, 蜂谷芳弘, 池上雅博: その他の比較的まれな悪性腫瘍の臨床. 外科 57: 929-935, 1995
- 20) 西森武雄, 奥野匡宥, 池原照幸ほか: 大腸未分化癌の検討. 日本大腸肛門病学会誌 43: 316-322, 1990
- 21) Shirozu K, Morodomi T, Isomoto H et al: Long term survival case small (Oat) cell carcinoma of rectum. Acta Pathol Jpn 37: 111-116, 1987
- 22) 湯川寛夫, 赤池 信, 杉政征夫ほか: 術後化学療法が奏効し長期生存中の直腸原発小細胞癌の1例. 日消外会誌 35: 1443-1447, 2002
- 23) Remic: Extraplummary small cell carcinoma. A review of literature with emphasis on therapy and outcome. Medicine 66: 457-471, 1987
- 24) 近藤 敏, 古川正人, 中田俊則ほか: 原発性直腸小細胞癌の1例. 日消外会誌 18: 1747-1751, 1995
- 25) 佐藤裕二, 藤澤純爾, 佐治 裕ほか: Etoposide, Cis-platinum と放射線療法が有効であった直腸 Small Cell Undifferentiated Carcinoma の1例. 癌と化療 19: 2245-2249, 1992
- 26) Okuyama T, Korenaga D, Tamura S et al: The effectiveness of chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of rectum. Surg Today 29: 165-169, 1999
- 27) Wood DA, Robbins GF, Zippin C et al: Staging of cancer of the colon and the rectum. Cancer 43: 961-968, 1979
- 28) Gaffey MJ, Millis SE, Lack MD: Neuroendocrine

carcinoma of the colon and rectum. Am J Surg
Pathol 14 : 1010-1023, 1990
29) Saclarides TJ, Szeluga D, Staren ED : Neuroen-

dochrine cancer of the colon and rectum. Dis Colon
Rectum 37 : 635-643, 1994

Solitary Cervical Metastasis of Poorly Differentiated Adenocarcinoma with
Neuroendocrine Differentiation of the Rectum : Report of a Case

Yasuo Kabeshima, Maiko Takahashi, Noriaki Kameyama, Atsushi Toizumi,
Yoichiro Tamura and Takahisa Kageyama
Department of Surgery, National Kasumigaura Hospital

Colorectal cancer metastasis of to the soft tissue of the head and neck is rare, while unusual colorectal cancer metastatic sites have included the pancreas, spleen, larynx, tonsil, and thyroid gland. Since only 8 cases have been reported primary at this site in the English literature, we report a case with solitary cervical metastasis from rectal carcinoma.

A 73-year-old Japanese woman who underwent abdominoperineal resection and was pathologically diagnosed with pT2pN1 adenocarcinoma was treated postoperatively with 5-fluorouracil but developed a left cervical induration grew 2 months later, there after that progressively grew. CT and magnetic resonance imaging indicated a large soft tissue mass contacting cervical vertebrae apart from Virchow's lymphnode. Since biopsy of the cervical mass revealed metastatic adenocarcinoma, similar to that of the primary rectal adenocarcinoma, and there was no other metastatic lesion, we resected the cervical tumor and treated her with 5-fluorouracil, leucovorin, and radiation to the cervical area. She lived for 16 months after cervical tumor resection. This case is extremely rare as the site of solitary metastasis of colorectal cancer controlled by radical surgery, and chemotherapy.

Key words : rectal carcinoma, cervical metastasis, neuroendocrine differentiation

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 241-246, 2004]

Reprint requests : Yasuo Kabeshima Department of Surgery, National Kasumigaura Hospital
2-7-14 Shimotakatsu, Tsuchiura-shi, 300-8585 JAPAN
