

症例報告

鼠径部転移リンパ節で扁平上皮癌への分化を呈した 肛門管原発未分化癌の1例

旭川医科大学第2外科, 同 病院病理部*

稲垣 光裕 山崎 弘貴 齊藤 琢巳 千里 直之
海老沢良昭 小原 充裕 河野 透 徳差 良彦*
三代川斉之* 葛西 眞一

症例は78歳の男性で、肛門出血および肛門痛を主訴に当科受診。肛門3時および7時方向の内外痔核の診断にて内服・坐薬を使用し経過観察した。その後、肛門痛が持続するようになり、肛門6時方向の硬結および急速に増大する左鼠径部リンパ節を触知したため腰椎麻酔下に肛門管上皮と鼠径リンパ節の生検を施行、病理組織検査結果から肛門管未分化癌の鼠径部リンパ節転移と診断した。腹会陰式直腸切断術後に塩酸イリノテカン、ロイコボリン、フルオロウラシル、ドキシフルリジンの4剤併用全身化学療法を4クール継続したが、術後6か月目に癌死した。本症例は鼠径部転移リンパ節で扁平上皮癌への分化を呈した肛門管原発未分化癌で腫瘍切除後の予後は不良であった。

はじめに

肛門管に発生する悪性新生物は比較的まれな疾患で、組織型は腺癌・粘液癌および扁平上皮癌が多く未分化癌の報告は少ない^{1)~8)}。我々は持続する肛門痛と鼠径部腫瘍を主訴とし、鼠径部転移リンパ節で扁平上皮癌への分化を呈した肛門管原発未分化癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：78歳、男性

主訴：肛門出血と肛門痛

既往歴：昭和35年に虫垂切除。平成元年に左白内障手術。平成9年に脳出血にて加療。平成13年に膀胱癌にて経尿道的腫瘍切除術施行。20歳代から痔核根治術を4回受けているが詳細は不明であった。

嗜好歴：20歳から最近までビール毎日2本の飲酒歴、1日20本の喫煙歴あり。

家族歴：父が脳出血にて死亡。兄が悪性黒色腫にて死亡（詳細は不明）。

現病歴：平成10年8月頃から肛門出血および肛門痛あり、他院で痔核手術を勧められたため当科初診した。直腸検査および大腸内視鏡検査など施行し肛門3時と7時方向の内外痔核と診断、内服・坐薬を処方し経過観察していたが、同年10月以降は自己判断で近医に通院していた。しばらく症状は軽快していたが再度肛門出血および肛門痛あり、近医にて大腸内視鏡を含め検査を受けたが痔核以外に所見なく、平成15年8月に当科再受診した。直腸検査で肛門3時と7時方向に内外痔核を認めため再度内服・坐薬を使用し経過観察中の同年11月より肛門痛が持続するようになった。同時期より肛門6時方向に小さな硬結を触知したが肛門痛により十分な観察ができず、また左鼠径部リンパ節が急速に増大してきたため、腰椎麻酔下に肛門管の観察と鼠径リンパ節生検を施行した。

腰椎麻酔下手術所見：弛緩した肛門を広げると肛門管6時の方向に拇指大の中心部潰瘍を形成した腫瘍性病変を認めたため、肛門管腫瘍の一部と腫大した左鼠径部リンパ節の一部を摘出した (Fig. 1)。

<2005年6月22日受理>別刷請求先：稲垣 光裕
〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 旭川医科大学第2外科

Fig. 1 Macroscopic findings of the anal under spinal anesthesia showed round wall of the tumor at 6 o'clock.



Fig. 2 CT showed the tumor of the anal and swelling of the left inguinal lymph node.



CT 所見：肛門部に径約 15mm の腫瘍，および左鼠径リンパ節・左外腸骨動脈・大動脈周囲リンパ節の腫大を認めた (Fig. 2)．肺，肝臓には遠隔転移巣を認めなかった．

生検材料の病理組織検査：肛門管腫瘍は未分化癌の組織像を呈しており，鼠径部リンパ節にも一部扁平上皮癌への分化を呈した未分化癌の組織像が得られた (Fig. 3)．

入院時所見：身長 159cm，体重 77.2kg．全身状態は良好．血液生化学的検査に異常値はみられない．血清中腫瘍マーカー (PSA, AFP, CEA, SCC, IL2-R) は正常範囲であった．

大腸内視鏡検査：再度施行した大腸内視鏡でも全大腸に異常所見なく，この際肛門管病変は確認できなかった．また，注腸検査・超音波内視鏡検査は施行しなかった．

以上の所見から，肛門管原発未分化癌および左鼠径部・左外腸骨動脈・大動脈周囲リンパ節への転移と診断した．診断後，本人は腫瘍切除に対し消極的であったが，肛門痛が持続し，排便後の痛みが増強したため，平成 15 年 12 月腹会陰式直腸切断術を施行した．

手術所見：左外腸骨動脈および大動脈周囲リンパ節の腫大があり肉眼的に腫瘍転移と判断した．肛門管癌の進行度を考慮し，所属リンパ節の上方および側方郭清はしなかった．P, H0, P0, N4 (+), M (-), OW (-), AW (-), EW (-), Stage IV, Cur C であった．

切除標本肉眼所見：歯状線上に潰瘍を伴う径約 4×3cm の 2 型腫瘍を認めた (Fig. 4)．

Fig. 3 Histological findings of metastatic lymph nodes (H.E. stain, a : $\times 200$, b : $\times 400$). The tumor cells are positively stained keratin (c, $\times 100$) and CAM5.2 (d, $\times 100$).

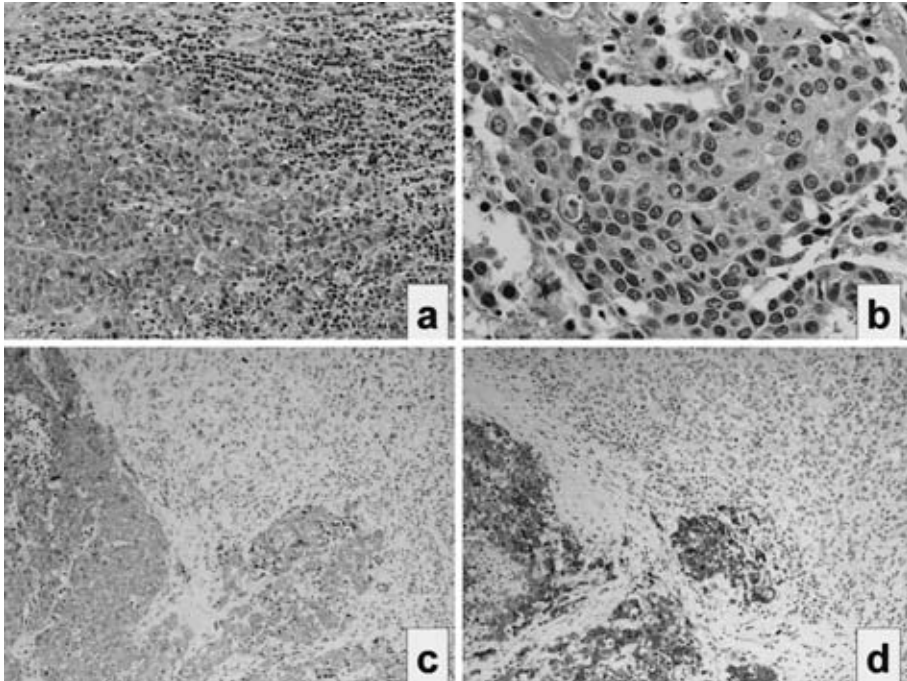
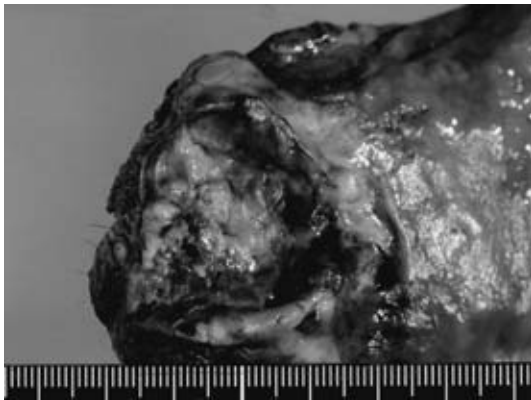


Fig. 4 Macroscopic findings of resected specimen.



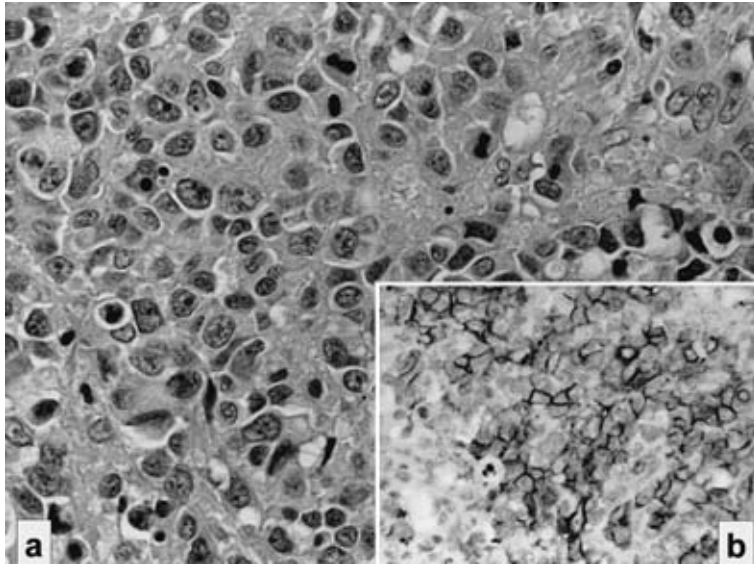
病理組織学的所見：肛門管腫瘍は、明瞭な核小体を有する細胞核/細胞体比の高い中型腫瘍細胞の胞巣状から孤立散在性の浸潤増殖像があり、強い脈管・リンパ管浸潤を認めた。ケラチンは一部の腫瘍胞巣にのみ陽性、またシナプトフィジンが

ごく一部に陽性で、部分的に神経内分泌細胞系の分化が認められたが、腫瘍の大部分が特定の分化傾向を呈していないため未分化癌と最終診断した (Fig. 5)。

術後経過：正中創部および会陰創部感染あり洗浄処置を要したが、術後経過はおおむね良好であった。全身化学療法のため中心静脈カテーテル用リザーバーを留置、術後30日目から塩酸イリノテカン (CPT-11)、ロイコポリン (LV)、フルオロウラシル (5-FU)、ドキシフルリジン (5'DFUR) の4剤併用療法を開始し、35日目に退院した。抗癌剤投与のレジメは、CTP-11をday1に40mg/body 30分にて静注し、day1とday2にLV 50mg/bodyを2時間で点滴静注しその後5-FU 500mg/bodyを22時間で持続静注した。その後、day8からday12の5日間5'DFUR 600mg/dayを内服する2週間を1クールとし、投与後1週から2週間の休薬期間後に繰り返した。

外来にて4剤併用療法を継続したが、抗癌剤に

Fig. 5 Histological findings of resected tumor (a; H.E. stain, $\times 400$). The tumor cells is positively stained synaptophysin (b; $\times 200$).



よる副作用はみられなかった。3クール終了後(術後4か月目)の胸腹部CTでは、胸水および腹水はなく、肺・肝転移を認めないが腹腔内リンパ節および左鼠径部リンパ節はさらに増大していた。4クール終了後(術後5か月目)から腹水・胸水貯留が出現し、無気肺による発熱などがみられたため抗癌剤投与を断念、その後全身状態の悪化により平成16年6月に癌死した。

考 察

肛門管は、大腸癌取扱い規約では恥骨直腸筋附着部上縁より肛門縁までの管状部と定義されている⁹⁾。高野¹⁰⁾の報告によると邦人の恥骨直腸筋附着部上縁より肛門縁までは、平均3cm、歯状線より肛門縁まで平均1.8cmで、組織学的には直腸粘膜部、移行帯上皮部あるいは移行上皮部および肛門上皮に分けられる。肛門管癌は全大腸癌の2~3%程度と比較的まれな疾患で、Pectinate line 近傍に発生することが多く、直腸内や肛門周囲に進展・浸潤する。

松田²⁾らの報告では、1999年1月から2003年2月までの間、医学中央雑誌より抽出、集計した肛門部腫瘍293例中、肛門管癌は122例で、悪性黒

色腫86例、Paget病31例、痔瘻癌24例、Bowen病7例、顆粒細胞腫5例、基底細胞腫3例、その他5例であった。肛門管癌の組織型別頻度は、腺癌42例、扁平上皮癌33例、粘液癌18例、類基底細胞癌11例、印環細胞癌4例、未分化癌4例、その他5例で未分化癌は極めてまれである。肛門管癌の臨床症状は、出血(29.2%)、痛み(21.7%)、腫瘍(18.7%)が多く、湿疹(6.7%)、かゆみ(5.2%)、排便困難(2.6%)、鼠径部腫瘍(2.2%)、便潜血反応陽性(1.9%)が続く。出血、痛み、腫瘍が症例の71.0%を占めているものの痔核と共通の症状が多い。本症例のように持続する肛門痛や触診上で周囲組織とは微妙に異なる硬さがある場合には、肛門管腫瘍を念頭に精査すべきである。

一般に、進行した大腸未分化癌症例は切除後の予後が不良¹⁵⁾であり、現段階では早期発見・診断が予後改善には重要である。本症例では、肛門管の硬結を触知した際に過去4回痔核手術に伴う瘢痕なのか腫瘍なのかの判別は困難であったが、腰椎麻酔下に肛門管の丁寧な診察をして硬結などを積極的に生検し病理検査をしていれば、より早期の診断ができたかもしれないと反省している。

未分化癌の病理組織診断は、腺癌、扁平上皮癌、非上皮性悪性腫瘍を除外して決定されるが、分類不能なために未分化癌に含まれる場合がある⁸⁾。本症例では鼠径部リンパ節転移巣は原発巣とほぼ同様の未分化癌の所見を示したが、一部に細胞間橋用構造部にケラチン、CAM 5.2、ビメンチン陽性所見があり低分化ながら扁平上皮癌への分化を認めた (Fig. 3)。肛門管腫瘍は、ごく一部の腫瘍胞巣にシナプトフィジン陽性所見があり神経内分泌細胞系の分化傾向を認めたが、腫瘍の大部分はサイトケラチン抗体 (AE1/AE3, ck20, AM5.2) 陰性、メラノーマ関連抗体 (S-100, HMB-45) 陰性、リンパ腫関連抗体 (CD3, CD20, LCA, CD79a, bcl-2) 陰性であり、腫瘍のほとんどが特定の分化を呈していないため未分化癌と診断した (Fig. 5)。

肛門部悪性腫瘍の治療では、本邦において腹会陰式直腸切断術を施行されている症例が最も多く 51.4% を占め、何らかの外科治療が施行された症例が全症例の 76.8% を占めると報告されている²⁾。放射線治療ガイドライン¹¹⁾では、肛門管の扁平上皮癌に対し 2cm 以下の腫瘍は放射線治療単独で、2cm を超える腫瘍は 5-FU とマイトマイシンの化学療法を併用した放射線・化学療法で治療することが指針として示されている。

欧米では放射線・化学療法を中心とした治療法が多く報告されており、肛門管癌に対しては組織型に関係なく放射線・化学療法を推奨する報告がある¹²⁾¹³⁾、一方で、chemoradiation 後の腫瘍残存に対し腹会陰式直腸切断術の有用性が示され¹⁴⁾、肛門管局所進行腺癌に対しては chemoradiation 後に腹会陰式直腸切断術を推奨する報告がある¹⁵⁾。米国 National Cancer Institute の治療ガイドライン¹⁶⁾では、TNM 病期分類別の標準治療が示され、これらの方法による放射線・化学療法後の 5 年生存率は 58-92%¹⁷⁾、5 年間の括約筋温存率は 86%¹⁸⁾と報告されているが、組織型は扁平上皮癌症例が多く、未分化癌に対する標準治療は確立されていない。

本邦では、局所進展性を特徴とする扁平上皮癌の第 1 選択は放射線治療とし、腺癌・粘液癌では直腸癌に準じた治療方針としている施設が増加し

ている²⁾³⁾¹⁹⁾。本症例では、腹会陰式直腸切断術による治療切除は期待できないため、腫瘍切除をしないで chemoradiation など他の選択肢があったが、持続する痛みを除去するために外科手術を選択した。術後に施行した、我々が進行大腸癌術後に施行している CPT-11, LV, 5-FU, 5'DFUR の 4 剤併用療法²⁰⁾は重篤な副作用もなく外来で継続可能ではあったが、本症例では明らかな腫瘍増殖抑制効果はみられなかった。

まれな組織型大腸癌の集計・検討では、未分化癌、印環細胞癌、低分化腺癌、粘液癌の順に生物学的悪性度が高いとの報告がなされているが¹⁾、医学中央雑誌刊行会で“肛門管癌”および“未分化癌”で検索 (1983 年から 2005 年) したところ肛門管癌未分化癌の症例報告論文 (4 例の学会抄録を除く) は 3 例^{9)~8)}と少ないため、進行症例に対する治療法の選択や効果的な化学療法に関しては今後の検討課題である。

文 献

- 1) 西村洋治, 関根 毅, 小林照忠ほか: 稀な大腸悪性腫瘍の臨床病理学的検討. 第 54 回大腸癌研究会アンケート調査報告. 日本大腸肛門病会誌 57: 132-140, 2000
- 2) 松田圭二, 樋渡伸夫, 安達実樹ほか: 日本における肛門部腫瘍の集計. 胃と腸 38: 1303-1309, 2003
- 3) 赤木由人, 白水和雄, 緒方 裕: 肛門部の悪性腫瘍とその治療. 外科治療 89: 667-673, 2003
- 4) 緒方 裕, 荒木靖三, 白水和雄: 肛門管癌の診断と治療. 外科 65: 819-823, 2003
- 5) 浜島秀樹, 砂川正勝: 肛門未分化癌. 日本臨床別冊領域別症候群 6. 消化管症候群 下巻. 日本臨床社, 大阪, 1994, p839-841
- 6) 西堀英樹, 土橋誠一郎, 篠原 央ほか: 管外型発育を呈した肛門管原発未分化癌の 1 例. 日臨外会誌 59: 2882-2886, 1998
- 7) Shujan J: Undifferentiated carcinoma of the anal canal. Arch Histopatol Different Diagn 3: 10-11, 1996
- 8) 加藤 洋, 柳沢昭夫: 肛門管癌の組織増 (5) 未分化癌. 癌の臨 33: 1908-1909, 1987
- 9) 大腸癌研究会: 大腸癌取扱い規約. 第 6 版. 金原出版, 東京, 1998
- 10) 高野正博: 肛門管の定義とその測定値. 日本大腸肛門病会誌 31: 226-229, 1978
- 11) 放射線治療計画ガイドライン・2004 消化器: 肛門癌: 日本放射線科専門医会・医会. <http://web.sapmed.ac.jp/radiol/guideline/anus.html>.

- 2005—07—01
- 12) Martenson JA, Gunderson LL : External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer* **71** : 1736—1740, 1993
- 13) Doci R, Zucali R, Bombelli L et al : Combined chemoradiation therapy for anal cancer. A report of 56 cases. *Ann Surg* **215** : 1150—1156, 1992
- 14) Esiashvili N, Landry J, Matthews RH : Carcinoma of the anus : strategies in management. *Oncologist* **7** : 188—199, 2002
- 15) Papagikos M, Crane CH, Skibber J et al : Chemoradiation for adenocarcinoma of the anus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **55** : 669—678, 2003
- 16) Anal Cancer : Treatment : National Cancer Institute. [http : //www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/anal/healthprofessional](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/anal/healthprofessional). 2005—07—01
- 17) Skibber J, Rodriguez-Biagas , Gordon PH : Surgical consideration in anal cancer. *Surg Clin North Am* **13** : 321—338, 2004
- 18) Grabenbauer GG, Mazel KE, Schneider IH et al : Spincter preservation with chemoradiation in anal carcinoma : Abdominoperineal resection in selected cases ? *Dis Colon Rectum* **41** : 441—450, 1998
- 19) 森田隆幸, 澤田俊夫, 小山 基ほか : 肛門管癌 (早期・進行). *消外* **27** : 1703—1709, 2004
- 20) Kono T, Tomita I, Kasai S et al : A multicenter phase II trial of biweekly irinotecan (CPT-11), infusional 5-fluorouracil (5FU) and leucovorin (LV) with oral tegafur/uracil (UFT) for metastatic colorectal cancer (MCRC). *J Clin Oncol* **22** : 3666, 2004

Undifferentiated Carcinoma of the Anal Canal with Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Inguinal Lymph Node

Mitsuhiro Inagaki, Hiroki Yamazaki, Takumi Saito, Naoyuki Chisato,
Yoshiaki Ebisawa, Mitsuhiro Obara, Toru Kono, Yoshihiko Tokusashi*,
Naoyuki Miyokawa* and Shinichi Kasai

Department of Surgery II and Department of Surgical Pathology*, Asahikawa Medical College

A 78-year-old man consulted us for anal bleeding and pain. Digital examination of the anus and rectum revealed internal and external hemorrhoids at 3 o'clock and 7 o'clocks, respectively. The patient was treated medically by drug therapy, but complained of continuous anal pains and the left inguinal lymph node rapidly enlarged. Surgical biopsy of the anal tumor and lymph node was performed under spinal anesthesia. Pathological examination revealed poorly differentiated carcinoma of the anal canal and the lymph node metastasis. Abdominoperineal rectal excision was performed and followed by 4 cycles of chemotherapy with irinotecan, leucovorin, fluorouracil, and doxyfluridine. The patient died six months later of carcinomatosis. Undifferentiated carcinoma of the anal canal is rare. We have reported a case of undifferentiated carcinoma of the anal canal and metastatic squamous cell carcinoma to inguinal nodes in which the outcome was poor after resection.

Key words : carcinoma of the anal canal, undifferentiated carcinoma, abdominoperineal rectal excision

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **39** : 126—131, 2006]

Reprint requests : Mitsuhiro Inagaki Department of Surgery II, Asahikawa Medical College
2-1-1 Midorigaoka-Higashi, Asahikawa, 078-8510 JAPAN

Accepted : June 22, 2005