

症例報告

同時性多発肝転移, 骨転移を来した直腸腺扁平上皮癌の1例

鹿児島大学大学院腫瘍制御学・消化器外科学, 同 人体がん病理学*

佐々木 健 北菌 正樹 永田 耕治*
夏越 祥次 石澤 隆 愛甲 孝

同時性多発肝・骨転移を認めた直腸腺扁平上皮癌を経験したので報告する。症例は73歳の女性で、便柱狭小化と腰痛を主訴に来院した。直腸Rs領域に半周性の3型病変を認め、生検で低分化腺癌と診断された。同時に遠隔リンパ節転移、肝両葉にわたる多発肝転移、第1仙椎への転移も認められた。局所に関しては出血、狭窄症状のコントロール目的でHartmann手術を施行した。病理組織学的検査で、直腸腺扁平上皮癌、Rs, Type3, ss, ly3, v3, n2, H3, P0, M1でStage IVと診断された。術後化学療法は大腸癌に準じて5-FUによる肝動注、CPT-11とI-LVによる全身化学療法および骨転移に放射線治療を行った。本疾患はまれで、いまだ確立された治療法はないが、多発転移を伴う直腸腺扁平上皮癌に対して今後、薬剤感受性試験や分子生物・遺伝子学的的方法による補助療法の工夫が必要と考えられた。

はじめに

直腸腺扁平上皮癌は比較のまれな疾患であり、悪性度が高く極めて予後不良である。今回、我々は同時性多発肝転移、骨転移を来した直腸腺扁平上皮癌の1手術例を経験したので臨床所見や組織発生の観点から若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：73歳、女性

主訴：便柱狭小化、腰痛

既往歴：25歳虫垂炎に対し虫垂切除術、33歳子宮筋腫に対し単純子宮全摘術。

家族歴：弟、胃癌。

現病歴：平成17年6月初旬に便柱狭小化を、下旬より腰痛を自覚し近医を受診した。下部消化管内視鏡検査において直腸癌が疑われたため当科を紹介され、7月初旬精査加療目的で入院となった。

入院時現症：下腹部正中部に手術瘢痕を認める以外は腹部に異常所見を認めなかった。表在リンパ節も触知しなかった。

入院時血液検査所見：CA19-9が38.IU/mlと軽度上昇していたが、CEAは2.9ng/mlと正常範囲内であった。

下部消化管造影検査所見：直腸Rs領域に半周性で周堤の不明瞭な潰瘍性病変を認めた(Fig. 1)。

下部消化管内視鏡検査所見：半周性で周堤の不明瞭な潰瘍性病変を認めた(Fig. 2)。同部位の生検ではGroup V、低分化腺癌の診断であった(Fig. 3)。

腹部造影CT所見：肝両葉にわたる多発肝転移を認めた(Fig. 4)。肝門部リンパ節は腫大し転移が疑われた。

造影MRI所見：造影T1強調画像において主病変は著明な壁肥厚として描出され、第1仙椎は造影効果があり骨転移と診断した(Fig. 5)。

以上より、同時性多発肝転移、骨転移、遠隔リンパ節転移を伴う直腸癌と診断した。狭窄症状、出血のコントロールの目的で7月中旬に手術を施行した。術前低分化腺癌と診断されたことから断端の遺残、吻合部再発の可能性を考慮し、Hartmann手術を選択した。

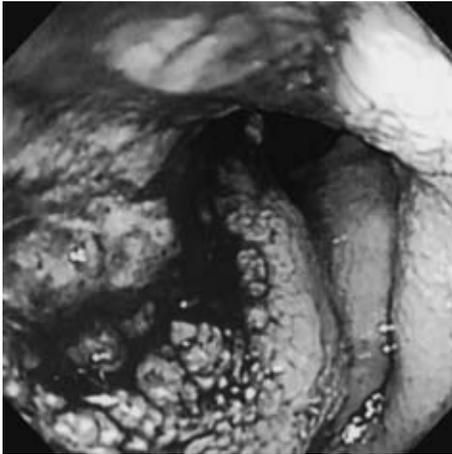
手術所見：腫瘍の漿膜面への露出、周囲組織への浸潤は認められなかった(SS)。肝両葉にわたり

<2006年3月22日受理>別刷請求先：佐々木 健
〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1 鹿児島大学
大学院腫瘍制御学・消化器外科学

Fig. 1 Photograph of the barium examination. A tumorous lesion in the rectum measuring 3.5cm in the size with central ulceration is demonstrated.



Fig. 2 Photograph of the colonoscopy. A type 3 tumor in the rectum is shown.



多発肝転移 (H3) を認めた。肝門部リンパ節は硬く腫大しており転移 (N4) と診断した。明らかな腹水・腹膜播種の所見は認められなかった (P0)。

摘出標本：3.5×3.0cm 大で半周性の3型腫瘍を認めた (Fig. 6)。

病理組織学的検査所見：クロマチンに富んだ類円型、楕円形、扁平な核を有し、N/C比が高い腫瘍細胞がシート状、胞巣状に増殖し腺管構造は認められない。その一部に角化を伴った扁平上皮癌の成分が散見される (Fig. 7)。最終病理診断は adenosquamous carcinoma, Rs 領域, 3型, 3.5×3.0cm, ss, INFy, ly3, v3, n4, P0, H3, M1, Stage IV であった。

Fig. 3 Histological findings of endoscopic biopsy specimens shows poorly differentiated adenocarcinoma. (H.E. stain, ×400)

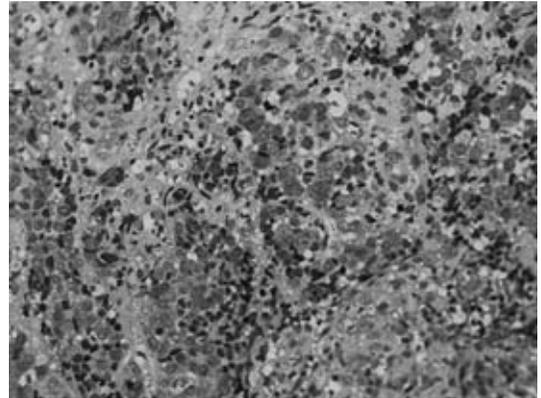


Fig. 4 Abdominal enhanced CT scans demonstrated multiple liver metastases (arrows).



補助療法は肝動脈注入化学療法 (以下、肝動注と略記) と全身化学療法の併用とした。第20病日、肝動注用カテーテルを留置。その後、5-FU (500 mg/m²/30min) による肝動注、CPT-11 (50mg/m²/90min), I-LV (250mg/m²/120min) による全身化学療法を開始し、副作用なく退院となった。Day1, 8, 15 に上記併用療法を施行し28日間を1コースとした。外来で同治療を継続していたが2コース終了時、肝・骨病変いづれもPDであった。その後、骨転移に伴う疼痛緩和目的に再入院し放射線治療を行ったが、次第に全身状態悪化し第143病日死亡退院となった。

Fig. 5 Enhanced T1 weighted MRI showed high intensity in the sacral body (arrow).

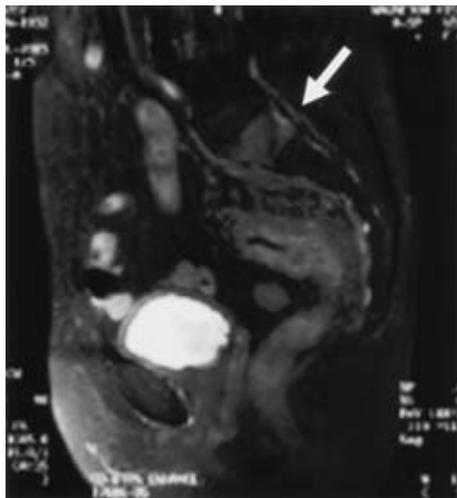


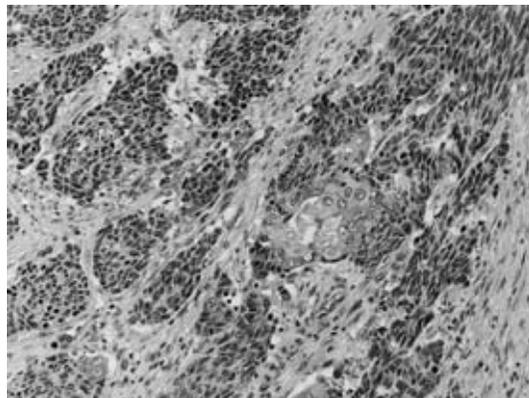
Fig. 6 Photograph of resected specimen. Macroscopically, a type 3 tumor with 3.5×3.0 cm in size is shown.



考 察

1981年以降のPubMedと医学中央雑誌において、key wordsを「腺扁平上皮癌」、「結腸または直腸」により検索したところ、大腸原発の腺扁平上皮癌は比較的まれな疾患であり、大腸癌全体の0.05~0.2%の頻度と推定されている^{1)~5)}。診断基準は歯状線から7cm以上口側に存在するもので、衝突癌、扁平上皮原発の悪性腫瘍からの転移、消化管との瘻孔形成に伴い発症したものなどを除外するのが一般的である⁶⁾。大腸腺扁平上皮癌については、1907年、Herxheimerが最初の報告をしている。検索した範囲内で最多の報告例であったCagirら³⁾の20年にわたる145例によると、年齢は24歳から93歳、平均67歳であった。性別は、

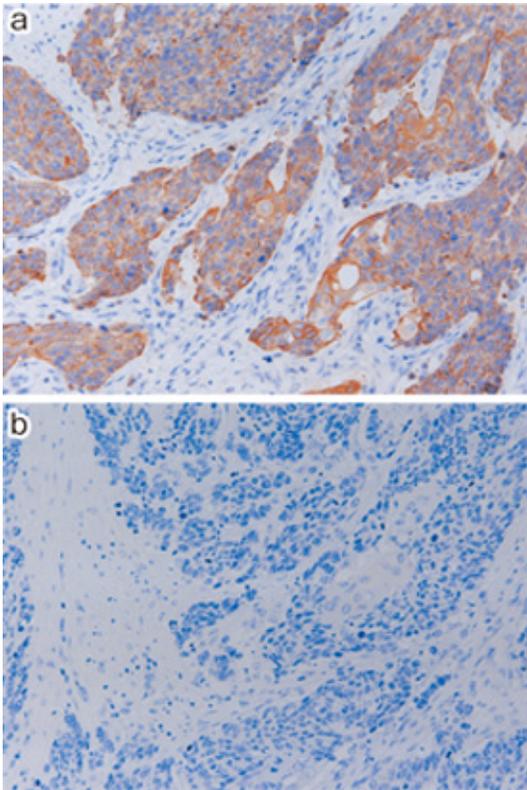
Fig. 7 Pathological findings. Microscopically, the specimen show the adenosquamous cell carcinoma which is consisted of invasive proliferation of atypical epithelial cells forming sheet or alveolar pattern with focal keratinization. (H.E. stain ×200)



男性62例、女性83例、男女比1:1.34と女性にやや多くみられたが、腺癌との間に有意差は認められなかった。発生部位では58%がS状結腸、直腸(肛門癌6例を含む)、29%が盲腸、上行結腸、13%が横行結腸、下行結腸であった。本邦報告例53例を検討した竹村ら⁷⁾の報告によると上行結腸が14例、盲腸が12例と一般の大腸癌とは異なり右側結腸に好発する傾向がみられた。予後に関しては一般的に不良との報告が多く、Cagirら³⁾の報告でも5年生存率は30.7%と予後不良である。しかし、宇佐見ら⁸⁾は2例の大腸腺扁平上皮癌中のIgA産生などの出現を免疫組織学的に検索し、他の癌腫と比較して多数の免疫細胞が組織中にみられたとし、予後は意外に良好ではないかと述べている。また、Frizelleら⁹⁾はリンパ節転移のないstage I, IIについては腺癌と同等、stage III, IVについては腺癌より予後不良と報告している。

大腸腺扁平上皮癌の組織発生については①異所性扁平上皮起源、②大腸粘膜の扁平上皮化生、③未分化基底細胞の異常分化、④腺癌の扁平上皮化生、などが考えられている。④の説が最も支持されており、その理由として1)早期腺癌では扁平上皮癌の成分がみられず、ある程度進行して初めて扁平上皮癌成分が出現する。2)大腸の扁平上皮癌とされているものでも、詳細に検索すると腺成分

Fig. 8 a : The tumor was immunohistochemically positive for CAM5.2. ($\times 200$) b : The tumor was immunohistochemically negative for 34 β E12. ($\times 200$)



が認められ、また腺癌でも部分的に扁平上皮様変化を示すことがある。3)腺癌部と扁平上皮癌部との間に移行像が認められる。4)腺癌の部分だけでなく、扁平上皮癌の部分にも CEA 陽性が蛍光抗体法で証明された報告例がある。5)腺扁平上皮癌の近傍に腺癌組織がみられた報告例があることなどである。自験例では2種類の抗サイトケラチン抗体を用いた免疫染色を行った結果、腺上皮の同定に有用である CAM5.2 では腺癌部分に比べ弱いものの扁平上皮癌にも染色が認められた (Fig. 8a)。また、扁平上皮と扁平上皮癌の検出に有用である 34 β E12 では染色されなかった (Fig. 8b)。通常の扁平上皮癌とは染色性が異なり腺上皮の性質も有することから、腺癌の扁平上皮化生の説を示唆する所見と考えられた。

治療法については確立されていないのが現状であるが、腺癌と同様、外科的切除に関しては異論のないところである。補助化学療法に関しては 5-FU と methotrexate²⁾、5-FU と mitomycin によるもの¹⁰⁾などの報告はあるが、症例数が少ないため効果については明らかではない。肝転移症例に関して河野ら¹¹⁾は、5-FU (1,000mg/m²/5hr/week) の肝動注を 15 週行ったところ CR が得られたと報告している。また、内門ら¹²⁾は食道腺扁平上皮癌の肝両葉にわたる再発巣に対し CDDP 7mg/body (5 日間/週)、5-FU 350mg/body (24 時間持続) の 3 週投与を 1 コースとした low-dose 5-FU/CDDP 療法 6 コース後に CR が得られたと報告している。野村ら¹³⁾は大動脈周囲リンパ節転移を伴う胃腺扁平上皮癌に対し、TS-1 (100mg/day を 21 日間内服)/CDDP (60mg/m² を 8 日目に点滴静注) による術前化学療法後に根治度 B の手術が可能であった症例を報告している。上記 2 文献については、原発巣は異なるものの確立された補助療法がない現状では試みてもよい一つの方法と思われる。自験例では化学療法の効果を期待し、肝動注と全身化学療法を併用した。当初の入院治療から QOL を考慮し外来治療を行い、骨転移に対しては疼痛緩和の目的で放射線療法を施行したが残念ながら効果は得られなかった。

直腸の腺扁平上皮癌はまれな組織型であるが、今後は症例を蓄積するとともに、多発転移を有する症例に対しては薬剤感受性試験や分子生物学的・遺伝子学的な方法に基づく新たな補助療法の工夫が必要と考えられた。

文 献

- 1) Michelassi F, Montag AG, Block GE : Adenosquamous-cell carcinoma in ulcerative colitis. Report of a case. *Dis Colon Rectum* **31** : 323-326, 1981
- 2) Petrelli NJ, Valle AA, Weber TK et al : Adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* **39** : 1265-1268, 1996
- 3) Cagir B, Nagy MW, Topham A et al : Adenosquamous carcinoma of the colon, rectum, and anus : epidemiology, distribution, and survival characteristics. *Dis Colon Rectum* **42** : 258-263, 1999
- 4) Fujita T, Fukuda K, Nishi H et al : Paraneoplastic

- hypercalcemia with adenosquamous carcinoma of the colon. *Int J Clin Oncol* **10** : 144—147, 1999
- 5) Lee YS : Carcinoma of the large bowel in Singapore—a pathological study. *Ann Acad Med Singapore* **17** : 55—65, 1988
 - 6) Kontozoglou TE, Moyana TN : Adenosquamous carcinoma of the colon—an immunocytochemical and ultrastructural study. Report of two cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* **32** : 716—721, 1989
 - 7) 竹村清一, 小原 剛, 並木正義ほか : 盲腸に発生した腺扁平上皮癌の1例. *日消誌* **87** : 857—860, 1990
 - 8) 宇佐見詩津夫, 保谷恵一, 荻野憲二ほか : 大腸腺扁平上皮癌の2症例. *日本大腸肛門病会誌* **35** : 42—48, 1982
 - 9) Frizelle FA, Hobday KS, Batts KP et al : Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum : a clinical and histopathologic study. *Dis Colon Rectum* **44** : 341—346, 1981
 - 10) Schneider TA 2nd, Birkett DH, Vernava AM 3rd : Primary adenosquamous and squamous cell carcinoma of the colon and rectum. *Int J Colorectal Dis* **7** : 144—147, 1992
 - 11) Toru K, Yasuhiro Y, Akitoshi K et al : Adenosquamous carcinoma of the rectum showing endocrine-cell differentiation. *Dis Colon Rectum* **42** : 1089—1092, 1999
 - 12) 内門泰斗, 夏越祥次, 愛甲 孝ほか : 食道原発腺扁平上皮癌の肝再発に Low-Dose 5-FU/CDDP 療法が著効した1例. *癌と化療* **33** : 83—85, 2006
 - 13) 野村昌哉, 井上善文, 宗田滋夫ほか : TS-1+CDDP による術前化学療法が奏功した腹部大動脈周囲リンパ節転移陽性胃腺扁平上皮癌の1例. *癌と化療* **33** : 99—103, 2006

A Case of Adenosquamous Carcinoma of the Rectum with Synchronous Multiple Liver and Bone Metastases

Ken Sasaki, Masaki Kitazono, Kouji Nagata*,

Shoji Natsugoe, Takashi Ishizawa and Takashi Aikou

Department of Surgical Oncology, Digestive Surgery and Department of Pathology*,

Kagoshima University School of Medicine

We report a case of adenosquamous carcinoma of the rectum with synchronous multiple liver and bone metastases. A 73-year-old woman was admitted to our hospital complaining of narrow stools and lumbago. A biopsy specimen histologically revealed a poorly differentiated adenocarcinoma. She was diagnosed as having advanced rectal cancer with multiple liver metastases and bone metastasis based on imaging findings. She underwent a Hartmann operation for the relief of symptoms like bleeding and stenosis. Macroscopically, the type 3 tumor had a cross section of 3.0 × 3.0cm and was located in the rectum. Histological findings showed an adenosquamous carcinoma invading the subserosa with marked lymphatic and venous invasion. After the operation, she received combination chemotherapy with intrahepatic arterial infusion of 5-FU and intravenous infusion of CPT-11 and I-LV, according to the chemotherapy protocol for colon cancer. The characteristics of a large number of patients with adenosquamous cell carcinoma of the colorectum should be collected and analyzed. Furthermore, to improve the clinical outcome of patients with multiple heterogeneous metastases, new adjuvant therapy using molecular and genetic approaches should be pursued.

Key words : adenosquamous carcinoma, rectum, colon

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **39** : 1638—1642, 2006]

Reprint requests : Ken Sasaki Department of Surgical Oncology, Digestive Surgery, Kagoshima University School of Medicine
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8520 JAPAN

Accepted : March 22, 2006