

症例報告

肝移植 16 年経過後の大腸癌の 1 例

名古屋大学大学院消化器外科, 名古屋第二赤十字病院移植・内分泌外科*

鹿野 敏雄 打田 和治* 富永 芳博* 片山 昭男*
松岡 慎* 杉本 博行 金住 直人 野本 周嗣
竹田 伸 中尾 昭公

脳死肝移植後に発症した横行結腸癌の 1 例を報告する。症例は 58 歳の女性で、1989 年原発性胆汁性肝硬変による肝不全のためアメリカで脳死肝移植を施行、その後本邦で副腎皮質ホルモンおよび免疫抑制剤を投与されていた。2005 年、定期フォローアップの CT で横行結腸肝彎曲近傍に腫瘍を指摘され、注腸造影 X 線検査、大腸内視鏡検査により 1 型大腸癌と診断された。腫瘍は移植肝に強固に癒着、肝浸潤が疑われたため、肝部分切除合併結腸右半切除術を施行した。病理組織学的診断は well differentiated adenocarcinoma, ss, n0, stage II であった。術後経過は良好で術後第 12 病日に退院となった。腎移植後および肝移植後に免疫抑制剤が使用された場合、悪性腫瘍発生頻度が高くなると言われており、今後臓器移植の成績が改善するにつれ、移植後患者の悪性腫瘍症例は増加していくと考えられる。我々が検索しえた範囲では、肝移植後の大腸癌手術症例は本症例が本邦初の報告である。

はじめに

臓器移植患者の悪性腫瘍合併率は一般に比べ高いことが知られているが¹⁾、欧米に比べ肝移植の絶対数の少ない本邦では肝移植後新規悪性腫瘍発生の報告は極めてまれである。今回、我々は肝臓移植後 16 年を経過した大腸癌の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：58 歳，女性

主訴：特になし

既往歴：1989 年、原発性胆汁性肝硬変による肝不全のためアメリカで脳死肝移植を施行、その後本邦で副腎皮質ホルモンおよび免疫抑制剤（シクロスポリン）を投与されていた。

現病歴：2005 年 10 月、定期フォローアップの CT で大腸腫瘍が疑われ精査となった。

入院時現症：腹部は平坦、軟で圧痛を認めなかった。上腹部にメルセデスベンツ切開創を認めた。

血液検査所見：AST 16IU/L, ALT 13IU/L, LDH 185IU/L, ALP 327IU/L, γ -GTP 54IU/L, ChE 206IU/L, T-Bil 1.68mg/dl と軽度ビリルビン値の上昇を認めるものの、肝機能はおおむね正常であり、腫瘍マーカーは CEA が 6.8ng/ml と軽度上昇していた。シクロスポリン血中濃度は 118ng/ml と許容範囲内であった。

注腸造影 X 線検査：横行結腸肝彎曲部に径約 5 cm の腫瘍性病変を認めた (Fig. 1)。

下部消化管内視鏡検査：横行結腸に表面不整の 1 型腫瘍を認め、同部の組織生検から adenocarcinoma と診断された。

腹部 CT：肝臓は全肝グラフトに置換されていた (Fig. 2)。横行結腸の肝彎曲部付近に壁肥厚像と内腔に突出する腫瘍像を認め、肝臓との境界が一部不鮮明なため肝臓への浸潤も疑われたが、腹水やリンパ節腫脹・肝転移は認められなかった (Fig. 3)。以上より、横行結腸肝彎曲部進行癌の診断で平成 17 年 12 月に手術を施行した。

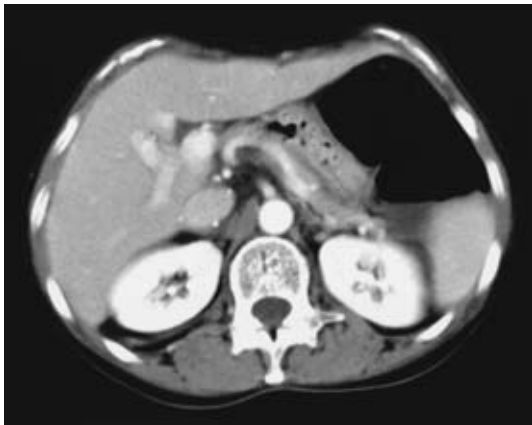
手術所見：腹部正中切開で開腹すると腹水および腹膜播種を認めなかった。下腹部には癒着を認

<2007 年 7 月 25 日受理> 別刷請求先：鹿野 敏雄
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 名古屋大学
大学院消化器外科学

Fig. 1 Barium enema study demonstrates an elevated lesion in the hepatic curvature of the transverse colon (arrow).



Fig. 2 Abdominal CT demonstrated whole liver allograft in the same anatomic location.



めなかったものの、上腹部、特に肝臓周囲は肝臓が直視できない程に癒着が著明であった。可及的に肝臓と横行結腸との癒着剥離を試みるも腫瘍部分は肝臓に強固に癒着しており腫瘍の浸潤が疑われたため肝部分切除合併結腸右半切除術を施行した (Fig. 4)。

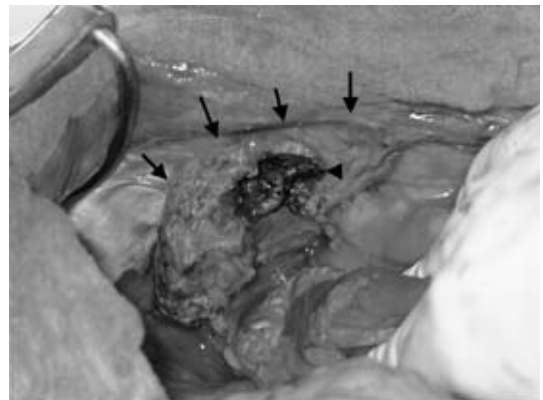
摘出標本肉眼検査所見：腫瘍は1型で長径50×60mmであった (Fig. 5)。

病理組織学的検査所見：腫瘍は well differentiated adenocarcinoma, ss, ly0, v0, ow-, aw-, ew-,

Fig. 3 Arrow shows the mass lesion in the hepatic curvature of the transverse colon.



Fig. 4 Intraoperative findings: Arrows demonstrates massive adhesion around the transplanted liver. Partial hepatectomy with right hemicolectomy was done (arrow head).



n0, stage IIであった (Fig. 6)。合併切除した移植肝には軽度の慢性肝炎の所見を認めるが、拒絶反応を示唆する所見はなかった (Fig. 7)。

術後経過：経口摂取が可能となるまでは副腎皮質ホルモンおよび免疫抑制剤の経静脈投与を行った。縫合不全などの合併症や拒絶反応を来すことなく順調に経過し、術後第7病日経口摂取開始、第12病日退院となった。手術後1年半が経過した現在、再発の兆候を認めていない。

考 察

本邦で1989年に島根医大で行われた胆道閉鎖

Fig. 5 The resected specimen showed the Borr I tumor of the transverse colon.

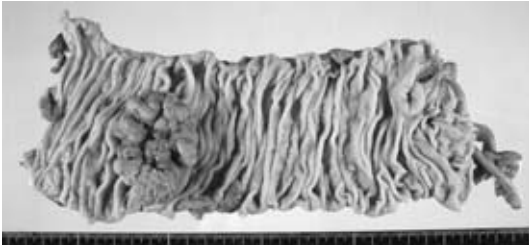
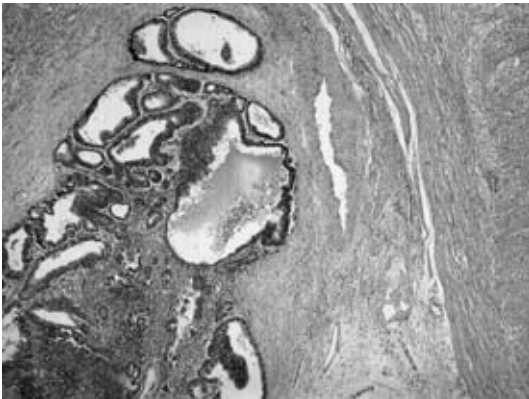


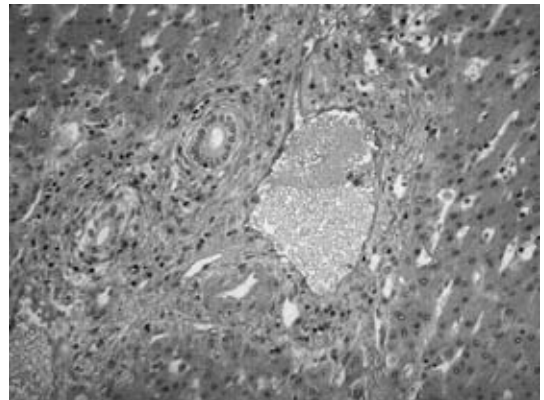
Fig. 6 Histological examination of colon carcinoma. The tumor was well differentiated adenocarcinoma (H.E. stain $\times 100$).



症患児に対する第 1 例目以降 17 年が経過し²⁾, 生体肝移植を中心とした肝臓移植は, 現在では末期肝不全患者に対する治療の一つとして定着しつつある³⁾. この間に生体肝臓移植に特有のさまざまな問題点が解決され成績が向上し, それに伴い適応疾患は広がり症例数も増加してきた. 近年では, 肝臓移植後長期経過した症例が増えることにより移植後の悪性疾患の合併の報告も散見されるようになったが⁴⁾, 今回, 我々が医学中央雑誌を用いて 1983 年から 2007 年 4 月の期間で「肝臓移植」, 「悪性腫瘍」をキーワードとして文献報告例を検索したところ, 本邦での肝臓移植後新規悪性腫瘍の症例は, 子宮内膜腺癌と膀胱癌の 2 例を認めるのみで⁴⁾⁵⁾, これまでに消化器癌の症例は報告されていない.

肝臓移植後の免疫抑制状態により悪性腫瘍の発

Fig. 7 Histological examination of transplanted liver. No sign of rejection in the transplanted liver was observed (H.E. stain $\times 100$).



症が増加することは, 1968 年に Starzl ら⁶⁾が初めて発表し, その後, 多くの施設から同様の報告が相次いでなされている. 移植後も悪性腫瘍の発生頻度はかわらないとの報告もあるが⁸⁾⁷⁾, 患者背景, 経過観察の期間や免疫抑制療法の違いにより施設間の差が大きいものの, 肝臓移植後悪性腫瘍発生のリスクは 2~13% と通常と比べて高く⁸⁾⁹⁾, 種々の悪性腫瘍と同様に消化器癌の発生も高いと一般的に認識されている¹⁰⁾. 健康人に比べ移植患者に悪性腫瘍が高い頻度で発生する機序として, Penn¹¹⁾は, ①免疫抑制療法がリンパ細網系の免疫学的監視機構 (immunological surveillance) を抑制する, ②免疫抑制薬自体が細胞に対して直接腫瘍原性 (oncogenesis) を示す, ③環境内にある発癌物質 (carcinogen) の効果を薬剤が強める, ④腫瘍性ウイルスの感染を薬剤が助長する, ⑤免疫抑制療法が腫瘍を攻撃する感作リンパ球の働きを弱める, ⑥抗原による慢性的な免疫学的刺激, などをあげている.

肝臓移植後の大腸癌の発生に関して欧米では, 肝移植症例数が 1,000 例を超える施設では発生率約 0.5%¹²⁾¹³⁾, 移植後大腸癌発生の relative risk は 12.5 倍¹⁴⁾, 固形癌では大腸癌が皮膚癌に次いで多く発症した¹⁵⁾, との報告が見受けられる. また, その因果関係について, 移植前の肝硬変患者の大腸には adenoma 病変が多く散見されたことか

ら¹⁶⁾¹⁷⁾, adenoma からの大腸癌発生の可能性について言及する報告や¹⁸⁾, 原発性硬化性胆管炎に併発した炎症性腸疾患からの大腸癌発生について論じた文献がみられる¹⁹⁾. 自験例の大腸癌発生の原因としては, 炎症性腸疾患に罹患しておらず, また, 摘出標本の病理組織学的検査で adenoma 成分を認めていないため, adenoma-carcinoma sequence により発生したもので colitic cancer でもない de novo malignancy が考えられるが推察の域を脱しない. 本邦では, 成人肝移植症例数は2003年末までに累計1,335例を数えるのみで²⁰⁾, 悪性腫瘍発生の報告がまれであるのに対し, 年間500~900例施行され症例の蓄積が進んでいる腎臓移植では, 悪性腫瘍合併の報告が多くなされており, 消化器癌発生は relative risk で一般的の2~4倍と高頻度に認められるものであった²¹⁾. 今後, 肝臓移植後患者にも腎臓移植後患者と同程度の消化器癌の発生があるかどうかについては, さらなる症例の蓄積および詳細な検討を要するが, 肝臓移植後患者において大腸癌をはじめとした消化器癌の発生が高まる可能性は十分にある.

このように, 臓器移植後患者には消化器癌の発生が高いことを考慮すると, 術後の定期検査には消化管造影検査なども必要であると考えられる. 定期的な消化器癌検診として検便の他に消化管造影検査, 内視鏡検査が施行されるようになれば早期発見が可能となり, 大腸癌では内視鏡下摘出術も可能となる. 自験例の場合は特に患者の訴えがなかったために, CT, 血液検査のみが施行されており反省すべき点であった.

本邦で行われている肝移植では脳死肝移植はごくまれで, ほとんどが生体肝移植である. 右葉もしくは左葉グラフトを用い, 胆管胆管吻合または胆管空腸吻合で再建する²²⁾. 自験例は海外で施行された脳死肝移植の症例で, 全肝グラフトが胆管胆管吻合で再建されていた. 下腹部には癒着を認めなかったが, 上腹部, 特に肝臓周囲の癒着は著明であった. 可及的に癒着を剥離するも, 腫瘍部分は肝臓に強固に癒着し腫瘍の浸潤が疑われたため肝部分切除を併せて行った. 術後の病理組織学的検査の結果では深達度は ss であり, 腫瘍浸潤で

はなく肝部分切除は必要なかったわけであるが, 腫瘍と他臓器との間に強固な癒着を認めた場合, 癒着なのか浸潤なのか術中に判断することは極めて困難であり, やむをえない処置であった. また, 自験例のような上腹部の手術操作を要する場合, 肝臓移植後の患者にとっては再建胆道損傷および挙上空腸損傷, それによって起こる腹腔内膿瘍, 敗血症, 移植肝不全が危ぐされるため, 手術症例においては術前のより詳細な精査と, 術中のより愛護的な操作が要求される.

肝臓移植後の免疫抑制療法としてはシクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制剤とメチルプレドニゾロンやプレドニゾロンなどの副腎皮質ホルモンの2剤併用するのが一般的である²³⁾. 免疫抑制剤がT細胞に関連した細胞性免疫能を抑制するのに対して, ステロイドは単球・マクロファージ, リンパ球, 血管内皮細胞などからの抗炎症性蛋白質, サイトカインの産生亢進, 炎症性サイトカインやアラキドン酸代謝物の産生抑制, 細胞膜上接着分子の発現抑制, 補体産生抑制など多岐の作用を介し免疫系全般を抑制, 免疫抑制療法の中心的な役割を發揮する. その一方で, 易感染性誘導, 糖代謝能悪化, 線維芽細胞増殖抑制による創傷治癒・組織修復遅延, 腸管壁の菲薄化など好ましくない影響を与える²⁴⁾. また, 大腸癌手術において術前ステロイド使用は有意に縫合不全のリスクを増すとされており²⁵⁾, 臓器移植後患者にとってはその低免疫状態と合わせて消化管手術が危険なものになる可能性があるため, 普段以上の注意を要する.

大腸癌はごくありふれた疾患であるが, 肝臓移植後の患者に発症した場合には, 胆道再建方法によっては手術が煩雑になること, ステロイドや免疫抑制剤の投与により免疫不全状態であることなどから, 通常の場合に比べて治療が困難になりうる. 移植後患者は発癌率が通常に比べて高いと考えられ, 今後, 臓器移植の長期成績の向上に伴い, 移植後患者の悪性腫瘍症例は増加していくと推察される. そのため, これら移植患者には早期発見のための癌スクリーニング検査が必要であり, また移植後の免疫抑制剤投与中の患者手術において

は、確実な手術、周術期管理、免疫抑制剤のコントロールが必要である。

文 献

- 1) 佐々木ひと美, 星長清隆: 腎移植と悪性腫瘍. 移植 **40**: 236—241, 2006
- 2) Nagasue Y, Kohno H, Matsuo S et al: Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. *Transplant proc* **24**: 1958—1959, 1992
- 3) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. 移植 **39**: 634—642, 2004
- 4) 富田能弘, 岡留 綾, 大島一寛ほか: 肝腎移植患者に発症した膀胱癌. 西日泌 **66**: 708—710, 2004
- 5) Tanaka H, Sato H, Konishi Y et al: Endometrial adenocarcinoma after liver transplantation. *J Obstet Gynaecol Res* **31**: 224—226, 2005
- 6) Starzl TE, Wilson RE, Tilney NL et al: Five years experience in renal transplantation with immunosuppressive drugs: Survival, function, complications, and the role of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula. *Ann Surg* **168**: 416—435, 1968
- 7) Kelly DM, Emre S, Guy SR et al: Liver transplant recipients are not at increased risk for non-lymphoid solid organ tumors. *Cancer* **83**: 1237—1243, 1998
- 8) Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA et al: Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using Surveillance Epidemiologic end result data. *Transplantation* **66**: 1193—1200, 1998
- 9) Sheil AG: Malignancy following liver transplantation: a report from Australian combined liver transplant registry. *Transplant Proc* **27**: 1247, 1995
- 10) Levy M, Backman L, Husberg B et al: De novo malignancy following liver transplantation: a single center study. *Transplant Proc* **25**: 1397—1399, 1993
- 11) Penn I: The changing pattern of posttransplant malignancies. *Transplant Proc* **23**: 1101—1103, 1991
- 12) Sanchez EQ, Marubashi S, Jung G et al: De novo tumours after liver transplantation: a single institute experience. *Liver transpl* **8**: 285—291, 2002
- 13) Frezza EE, Fung JJ, Van Thiel DH: Non-lymphoid cancer after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* **44**: 1172—1181, 1997
- 14) Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M et al: Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* **34**: 84—91, 2001
- 15) Oo YH, Gunson BK, Lancashire RJ et al: Incidence of cancers following orthotopic liver transplantation in a single center: comparison with national cancer incidence rates for England and Wales. *Transplantation* **27**: 759—764, 2005
- 16) Zaman A, Hapke R, Flora K et al: Prevalence of upper and lower gastrointestinal tract findings in liver transplant candidates undergoing screening endoscopic evaluation. *Am J Gastroenterol* **94**: 895—899, 1999
- 17) Waller DA, DeGuide JJ, Riegler JL: Utility of endoscopic evaluations in liver transplant candidates. *Am J Gastroenterol* **93**: 1346—1350, 1998
- 18) Delco F, Mullhaupt B: Should we screen for colorectal cancer in liver transplantation? *J Hepatol* **44**: 32—38, 2006
- 19) Silva MA, Jambulingam PS, Mirza DF: Colorectal cancer after orthotopic liver transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* **56**: 147—153, 2005
- 20) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. 移植 **39**: 634—642, 2004
- 21) Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y et al: Cancer risk after renal transplantation in Japan. *Int J Cancer* **71**: 517—520, 1997
- 22) 島津元秀, 若林 剛, 田辺 稔ほか: 成人生体肝移植における胆道再建と合併症対策. 臨外 **60**: 1375—1378, 2005
- 23) 大段秀樹, 浅原利正: 生体肝移植における免疫抑制療法. 臨外 **60**: 1391—1398, 2005
- 24) Church JM, Fazio VW, Braun WE et al: Perforation of the colon in renal homograft recipients. A report of 11 cases and a review of the literature. *Ann Surg* **203**: 69—76, 1986
- 25) Tsuyoshi K, Toshiaki W, Junji K et al: Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg* **202**: 439—444, 2006

Colon Cancer After Liver Transplantation : Report of a Case

Toshio Shikano, Kazuharu Uchida*, Yoshihiro Tominaga*, Akio Katayama*,
Susumu Matsuoka*, Hiroyuki Sugimoto, Naohito Kanazumi, Shuji Nomoto,
Shin Takeda and Akimasa Nakao

Department of Gastroenterological Surgery, Nagoya University School of Medicine
Department of Transplant and Endocrine Surgery, Nagoya Daini Red Cross Hospital*

We report a case of transverse colon cancer that developed after deceased-donor liver transplantation. In 1989, a 58-year-old woman underwent deceased-donor liver transplantation for liver failure related to primary biliary cirrhosis in the United States. Adrenal cortex hormone and immunosuppressive agents were administered in Japan. In 2005, regular follow-up computed tomography showed a tumor adjacent to the transverse colon-liver curvature, and a barium enema study and colonoscopic examination suggested type I colorectal cancer. The tumor adhered tightly to the transplanted liver, suggesting hepatic infiltration and necessitating a partial hepatectomy and right colectomy. Pathological diagnosis suggested well-differentiated adenocarcinoma (ss, n0, stage II). The postoperative course was uneventful, and she was discharged on postoperative day 12. Treatment with immunosuppressive agents after kidney or liver transplantation increases the incidence of malignant tumors. The number of post transplantation patients with malignant tumors is expected to increase with improvements in solid organ transplantation. This case is, to our knowledge, the first report of surgery for colorectal cancer after liver transplantation in Japan.

Key words : liver transplantation, colorectal cancer, immunosuppression

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 258—263, 2008]

Reprint requests : Toshio Shikano Department of Gastroenterological Surgery, Nagoya University School of
Medicine

65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466-8550 JAPAN

Accepted : July 25, 2007