

臨床経験

痔瘻癌 7 例の臨床病理組織学的検討

熊本市市民病院外科, 同 病理*

田嶋ルミ子 横山 幸生 有馬 信之*
馬場憲一郎 松田 正和

1989年から2005年までの17年間に当科にて経験した痔瘻癌7例の臨床病理組織学的特徴と治療成績の検討を行った。男性5例, 女性2例, 平均年齢67歳。痔瘻から癌発見までの平均期間は26.4年。全例に肛門部痛を認め, 痔瘻分類はII Ls 症例4例, 他は不明であった。平均腫瘍最大径は55mm, 組織型は粘液癌が5例, stage II以上の進行例が6例で, 仙・尾骨, 肛門挙筋などへの浸潤のためradial marginが不十分となったものは3例に及んだ。全症例に腹会陰式直腸切断術を施行し, 術後化学療法3例, 術後放射線治療も3例に行われた。無再発生存例はわずか2例で, 肺転移のみの1例に化学療法を施行中である。局所再発例の4例は全例死亡し, 平均生存期間は2.3年であった。局所再発は予後不良因子であり, 治療成績向上のためには早期発見と十分な断端確保を目指した治療方法の選択が肝要である。断端確保が困難な症例には術前放射線化学療法の展開が望まれる。

はじめに

痔瘻を発生母地とする痔瘻癌は, 第59回大腸がん研究会の痔瘻癌に関する報告書¹⁾によると肛門部悪性腫瘍症例中6.9%と報告されている。今回, 我々は過去17年間に当院で経験した痔瘻癌症例7例について臨床病理組織学的特徴と治療成績の検討を行ったので文献的考察も含めて報告する。なお, 文献検索はMEDLINEでは「anal fistula」, 「carcinoma」, 「perianal adenocarcinoma」を, 医学中央雑誌では「痔瘻癌」をキーワードに2007年までの期間で検索した。

対象および方法

1989年から2005年までの17年間に当院で経験した大腸悪性腫瘍1,407症例中, 痔瘻癌7例(0.5%)を対象とした。臨床病理組織学的検討は大腸癌取扱い規約第7版に準じて行った。

結 果

臨床所見: 性別では男性5例, 女性が2例, 平均年齢は67歳(48~82歳)であった。痔瘻が診断

されてから癌発見に至るまでの期間は平均26.4年(15~60年)で, 肛門部痛が全例に, 腫瘤触知, 膿汁粘液分泌がそれぞれ4例, 1例に認められた。隅越の痔瘻分類では, II Ls 症例が4例, 3例は不明であった。病変部位はRb-P 4例, P-Rb 1例, P 1例, E-P が1例で, 肉眼型では0-II c型2例, 2型2例, 4型1例, 5型2例, 平均腫瘍最大径は55mm(36~100mm)であった(**Table 1**)。

病理組織学的検査所見: 組織型では粘液癌が5例(71%), 印鑑細胞癌・扁平上皮癌がそれぞれ1例であった。壁深達度はMP 2例, A 1例, AI 4例とA以深が71%に上った。浸潤臓器として仙(尾)骨2例, 肛門挙筋1例, 皮膚1例と, radical margin(以下, RM)確保が困難な症例もみられた。これらを反影してか, 腫瘍最深部におけるRMは平均2.5mmで, 5mm以上確保できたものはわずか1例に過ぎず, 局所再発例の平均RMは1.3mm, 非局所再発例の4.8mmに比べ低値であった。病期はstage I・IIが各1例, IIIa 4例, IIIb 1例とstage III以上が71%を占めた。

治療: 全症例に対し腹会陰式直腸切断術を施行し, 術後化学療法, 術後放射線療法をそれぞれ3

<2007年10月29日受理>別刷請求先: 田嶋ルミ子
〒862-0965 熊本市田井島1-5-1 熊本中央病院外科

Table 1 Clinicopathologic findings of the 7 patients with carcinoma associated with anal fistula (CAF)

Case	Years/ Gender	Symptoms	Location	Interval of anal fistula (year)	Classification of anal fistula	Gross type	Tumor size (mm)	Histological typing	Depth of invasion (invaded organ)	Lymph node metastasis	RM (mm)	Histological stage (curability)
1	48/M	Pain	Rb-P	1.5	unknown	0-Ic	36	muc	MP	N1	0.4	IIIa (Cur A)
2	53/M	Pain	Rb-P	20	unknown	4	60	sig	AI (levator ani muscle)	N2	0.2-0.3	IIIb (Cur C)
3	59/M	Pain, Mass	Rb-P	3	IIIs	2	72	muc	A	N1	3	IIIa (Cur A)
4	70/F	Pain, Mucin	P-Rb	46	IIIs	2	50	muc	AI (sacrum)	N1	2	IIIa (Cur C)
5	76/M	Pain, Mass	Rb-P	4	IIIs	5	40	muc	AI (sacrum)	N0	0	II (Cur C)
6	82/F	Pain, Mass	P	60	IIIs	0-Ic	30	sec	MP	N0	10	I (Cur A)
7	82/M	Pain, Mass	E-P	50	unknown	5	100	muc	AI (skin)	N1	1.7	IIIa (Cur A)

muc : mucinous adenocarcinoma sec : squamous cell carcinoma sig : signet-ring cell carcinoma

例に行った。80歳以上の超高齢者2例には、補助療法を施行しなかった。局所再発を認めた4例中、3例には骨盤内などへの照射が行われた。一方、術後8か月目に肺転移を来した症例7に対し、インフォームドコンセントを得て化学療法を施行中である。

予後：局所再発が4例、肺転移が2例、リンパ節転移が2例、骨転移が1例に認められ、無再発はわずか2例であった。再発までの平均期間は14.0か月(7~27か月)で、局所再発例全例が死亡し、その平均生存期間は28か月(9~43か月)であった (Table 2)。

考 察

痔瘻癌とは痔瘻内の肛門腺または肛門腺管を発生母地とし、肛門陰窩近傍の粘膜上皮成分が何らかの機序で瘻孔内に迷入して、長期間にわたる炎症により機械的刺激を受け、癌の発生に至るとされている²⁾。病理組織学的証明が困難であることから、一般に臨床経過を重視した定義が用いられている。①10年以上の長期痔瘻が存在し、慢性の炎症を繰り返していること、②痔瘻の部分に疼痛や硬結を認めること、③ムチン様の分泌物がみられること、④原発性の癌を直腸肛門部以外に認めないこと、⑤痔管開口部が肛門管または肛門陰窩にあること、以上の5条件が挙げられている²⁾。

本報告例7例中3例の痔瘻罹患期間は1年半から4年と条件より短い期間であったが、上記条件のうち④、⑤を満たし、かつ病理組織学的に癌部と痔瘻との間に連続性を認めたことから、総合的に痔瘻癌と診断した。

本報告例では70%強がstage III以上であり、7例中3例は3年以内に死亡していた。第59回の大腸がん研究会の痔瘻癌に関する報告書¹⁾によれば、生存率はstage 0, Iで90.1%, stage IIで66.7%, stage IIIで29.0%と報告されており、stageが進むにつれて生存率は低下することが窺える。このため、痔瘻癌の予後の改善には早期診断が必須となる¹⁾³⁾⁴⁾。特に、診断基準の条件となっている症状、すなわち慢性難治性の長期経過をたどる痔瘻患者の疼痛の悪化、粘液分泌などの症状は、積極的に痔瘻癌を疑う根拠となる。痔瘻癌を疑うことが早

Table 2 Clinical course of the patients with CAF

Case	Operation procedure	Treatment after surgery	Recurrent site	Disease-free interval (month)	Treatment after recurrence	Prognosis (survival time : month)
1	APR	Chemotherapy ¹⁾	Lung, Local (on the sacrum)	16	Radiation (60-50Gy) Chemotherapy ⁴⁾	Dead (43)
2	APR	Chemoradiation ²⁾	Local (on the sacrum) LN (para aorta) Bone	7	None	Dead (9)
3	APR	Chemotherapy ¹⁾	None	61+	None	Alive (61+)
4	APR	Radiation ³⁾	Local (posterior perineum~ right buttock muscle)	27	Radiation (54-56Gy)	Dead (36)
5	APR	Radiation ³⁾	Local, (behind the bladder) LN (inguinal) Skin	12	Radiation (50Gy) Chemotherapy ⁵⁾	Dead (22)
6	APR	None	None	56+	None	Alive (56+)
7	APR	None	Lung	8	Chemotherapy ⁶⁾	Alive (21+)

APR : abdominoperineal resection LN : lymph node

1) Chemotherapy : uracil-tegafur (UFT) 400-600mg/day

2) Chemoradiation : UFT 800mg/day + 56Gy of external beam radiation

3) Radiation : 56Gy of external beam radiation

4) Chemotherapy : 5-fluorouracil (5-FU) + Isovornin

5) Chemotherapy : doxifluridine (5' DFUR) + Irinotecan

6) Chemotherapy : UFT/Leucovorin → TS1 → Irinotecan

期診断の最も重要な第一歩となるため、上述の既往を有する患者を診察した際には、MRIや直腸エコーを駆使した存在診断を行い、管外を主座とする腫瘍に対してはエコー下の針生検などを積極に行い診断に導くことが肝要であると考え¹⁾²⁾⁵⁾。

また、MRIは腫瘍の広がりや正確に把握し切除範囲を知るうえでも有用であることを症例7で経験した。既報告³⁾⁴⁾⁶⁾と同様に、本局所再発例の予後も不良であることから、局所制御が重要なポイントとなる。局所制御の基本はまず手術による必要十分な切除であるとの報告がある⁶⁾。症例7は、痔瘻癌としても特異的に大きく、断端確保が課題であったが、Fig. 1に示すように術前MRIにおいて下部直腸から臀部皮下に拡がる10cm大の腫瘍を認め、骨盤底筋群、骨盤骨、前立腺などへの浸潤がなく、大臀筋から内閉鎖筋を露出すべく切除線を保つならばRMを保って切除を行うことが可能と術前に予測することができた。この想定を踏まえて、切除範囲を決定し、Mile's手術(D2+ α , CurA)および大臀筋膜皮弁による再建を施行した

結果、RMの確保が可能であった。

一方、症例2, 4, 5のように他臓器浸潤のため手術単独で十分なRMが確保できない場合、局所制御を目的として術後放射線療法を施行し、さらに症例1, 4, 5のごとく骨盤内再発時には骨盤内照射も試みたが、諸家の報告¹⁾⁴⁾と同様、満足のいく結果は得られていない。

画像診断と形成外科の手技を駆使して十分なRMの確保が可能な場合は切除に望むべき⁵⁾⁷⁾であるが、これらをもってしても十分なRMの確保が困難な場合は、neoadjuvant chemoradiationに期待することとなろう。

さらに、stage III以降の進行癌における遠隔転移には抗癌剤による加療が検討されるべきである。絶対的症例数の少なから痔瘻癌に有効なレジメは明らかにされておらず、痔瘻癌の大部分をしめる粘液癌は、非粘液癌に比べて抗癌剤も有効でなく、有意に予後が悪いとの報告も見られる⁸⁾⁹⁾。しかしその一方で、抗癌剤併用にて良好な経過を得たとの報告は散見される⁴⁾¹⁰⁾。当報告例のうち、

Fig. 1 Main tumor detected as a hyperintensity area on T2-weight magnetic resonance imaging (arrow). There is no invasion of the pelvic bottom muscle, the pelvic bone, and the prostate, etc. a : sagittal image, b : axial image.



RM (3mm)が確保され局所再発がみられていない Stage IIIa 症例 3 で、経口抗癌剤による補助化学療法ではあったものの長期生存が得られた。また、局所再発のない症例 7 では肺転移を来したため経

口 5-fluorouracil (5-FU) 製剤から CPT-11 に変更し、腫瘍マーカーの減少を認めている。進行再発大腸癌に対し著しい奏効率を示す FOLFIRI, FOLFOX などの多剤併用化学療法の有用性が期待される¹¹⁾。

結論として、現時点においては痔瘻癌の治療成績向上のために、早期発見と十分な断端確保を目指した治療法の選択が肝要である。しかし、さらなる予後の改善のためには、今後症例を重ね治療切除が困難な症例や再発症例に対する効果的な放射線化学療法の確立が課題になる。

文 献

- 1) 鮫島伸一, 澤田俊夫, 長廻 紘: 本邦における肛門扁平上皮癌, 痔瘻癌の現状. 第 59 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 **58**: 415—421, 2005
- 2) 篠田康夫, 佐野義明, 竹之下誠一ほか: 慢性痔瘻に発生した痔瘻癌の 1 例. 外科 **60**: 973—976, 1998
- 3) Larghero GC, Scarpettini S, Pavero R et al: Adenocarcinoma delle ghiandole anali. Minerva Chir **51**: 573—576, 1996
- 4) Anthony T, Simmang C, Lee EL et al: Perianal mucinous adenocarcinoma. J Surg Oncol **64**: 218—221, 1997
- 5) 藤田能久, 平松昌子, 谷川允彦ほか: 術前放射線・化学療法併用後, 骨盤内臓全摘術を施行した局所進行痔瘻癌の 1 例. 日消外会誌 **39**: 1452—1457, 2006
- 6) Papapolychroniadis C, Kaimakis D, Giannoulis K et al: A case of mucinous adenocarcinoma arising in long-standing multiple perianal and presacral fistulas. Tech Coloproctol **8**: 138—140, 2004
- 7) 守本芳典, 岩垣博己, 田中紀章ほか: 大臀筋皮弁を用いて再建を行った痔瘻癌の 1 例. 岡山医会誌 **116**: 53—57, 2004
- 8) Negri FV, Wotherspoon A, Cunningham D et al: Mucinous histology predicts for reduced fluorouracil responsiveness and survival in advanced colorectal cancer. Ann Oncol **16**: 1305—1310, 2005
- 9) 二宮繁生, 石川浩一, 有田 毅ほか: 若年者大腸進行粘液癌の 2 例. 外科 **66**: 725—727, 2006
- 10) Marti L, Nussbaumer P, Breitbach T et al: Das perianale mucinöse adenocarcinoma. Chirurg **72**: 573—577, 2001
- 11) Goldberg RM: Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer. Oncologist **10**: 40—48, 2005

Carcinoma Associated with Anal Fistula : A Clinicopathologic Study of 7 Patients

Rumiko Tashima, Sachio Yokoyama, Nobuyuki Arima*,

Kenichirou Baba and Masakazu Matsuda

Department of Surgery and Department of Pathology*, Kumamoto City Hospital

We analyzed the clinicopathologic features and treatment outcome of 7 patients with carcinoma associated with anal fistula (CAF) from 1989 to 2005 in our hospital. The male to female ratio was 5 : 2, and the mean age 67 years (48–82). The average number of years of CAF arising from anal fistula was 26.4 years. Perianal pain was present in all patients. The mean tumor diameter was 55mm. Histologically, 71% of patients had mucinous adenocarcinoma and 86% stage II/III. Half of stage II/III disease had invaded adjacent viscera. All patients underwent abdominoperineal resection, and three underwent postoperative radiation and/or chemotherapy. Local recurrence developed in 4 and distant metastasis in 3. The four with local recurrence died, surviving a mean 2.3 years. Two patients have remained disease free for 56 to 61 months. Early diagnosis and aggressive excision with clear margins are required for cure. Chemoradiation followed by surgery may improve outcome of the disease invading to adjacent viscera.

Key words : carcinoma associated with anal fistula, chemotherapy, radiation

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 469—473, 2008]

Reprint requests : Rumiko Tashima Department of Surgery, Kumamoto Central Hospital

1-5-1 Tainoshima, Kumamoto, 862-0965 JAPAN

Accepted : October 29, 2007