

症例報告

## 同時性肝転移を来した大腸 SM 癌の 2 例

広島大学大学院医歯薬学総合研究科先進医療開発科学講座外科学, 同 内視鏡外科学講座\*

高倉 有二 徳本 憲昭 岡島 正純\*  
池田 聡\* 檜井 孝夫\* 吉満 政義  
吉田 誠 住谷 大輔 浅原 利正

我々は SM 大腸癌に同時性肝転移を来した症例を 2 例経験したので報告する。症例 1 は 70 歳の男性で、原発巣は横行結腸の 25mm 大の Isp 病変で、EMR の結果は高分化型腺癌、pSM, ly0, v0 であった。CT で肝右葉に径 14cm 大の巨大な腫瘍を認めた。肝内胆管癌の診断で肝右葉切除、結腸部分切除を施行。病理組織学的検査所見は大腸癌肝転移であった。症例 2 は 70 代の女性で、原発巣は盲腸の 20mm 大の IIa+IIc 病変であった。肝 S4 に 2cm 大の腫瘍を認め、針生検の結果大腸癌肝転移であった。回盲部切除、肝部分切除を施行し原発巣は高分化型腺癌、pSM, ly0, v3 であった。2 症例とも肝転移巣の免疫染色検査の結果、Cytokeratin (CK7) 陰性、CK20 陽性、 $\beta$ -catenin 陽性であり診断に有用であった。大腸 SM 癌の同時性肝転移は非常にまれであり、文献的考察を加えて報告する。

### はじめに

肝転移は大腸癌の 23~29% に合併し<sup>1)~3)</sup>、予後を決定する重要な因子の一つである。大腸 SM 癌においても、まれではあるが肝転移を伴う症例に遭遇する。しかし、そのほとんどが異時性の肝転移であり、大腸 SM 癌の同時性肝転移は非常にまれで、またそのために術前診断に苦慮することも多い。今回、我々は同時性肝転移を来した大腸 SM 癌の 2 例を提示し、文献的な考察を加えて報告する。

### 症 例

症例 1 : 70 歳, 男性

主訴 : 特になし

既往歴 : 糖尿病。閉塞性動脈硬化症。68 歳時に前立腺肥大症で手術加療。

家族歴 : 特記事項なし。

現病歴 : 近医で胃潰瘍に対して加療中に、腹部エコー検査で肝腫瘍を指摘された。腹部 CT を施行したところ、肝右葉に腫瘍を認めたため当院に

紹介入院となった。

入院時現症 : 腹部は平坦軟で肝臓や腫瘍は触知しなかった。

入院時検査所見 : Hb 9.7g/dl と軽度貧血を認めた。肝機能は正常範囲であった。腫瘍マーカーは、AFP, protein induced by Vitamin K absence or antagonist-II (以下、PIVKA-II) は正常範囲であったが、CEA 232.9ng/ml, CA19-9 2,004U/ml と異常高値を認めた。肝炎ウイルスマーカーは陰性であった。

CT : 前区域を主座として肝右葉に約 14cm 大の八つ頭状の巨大な低吸収域および、S4 に 10mm 大の低吸収域を認めた (Fig. 1)。病変は造影効果に乏しく、早期相で辺縁が軽度濃染する程度であった。また、末梢の胆管の軽度拡張を認めた。その他、肺転移などは認めなかった。

上部消化管内視鏡検査 : 胃前庭部に潰瘍瘢痕を認めた。

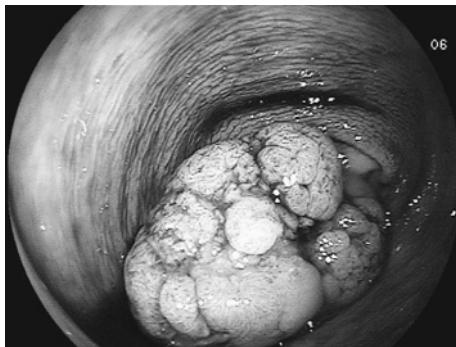
下部消化管内視鏡検査 : 脾彎曲部に 25mm 大の Isp 型腫瘍を認め、一部陥凹を伴っていた (Fig. 2)。拡大内視鏡検査では、陥凹部の腺口形態 (pit pattern) は V<sub>1</sub> 型を示していた。内視鏡治療の適応

<2008 年 11 月 19 日受理>別刷請求先 : 高倉 有二  
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 広島大学大学院  
先進医療開発科学講座外科学

Fig. 1 Abdominal CT scan showed a 14cm in size of low density mass in the right lobe of the liver.



Fig. 2 Colonoscopy showed a 25mm in size of Isp type tumor with central depression in the splenic flexure lesion.



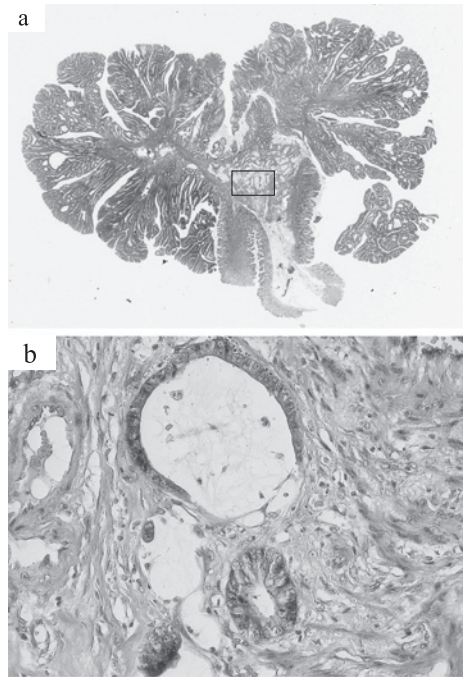
と判断し、内視鏡的粘膜切除 (endoscopic mucosal resection; 以下, EMR) を施行した。

EMR 病理組織学的検査所見: 高分化型腺癌であり, 腫瘍先進部に粘液癌の成分を認めた。pSM (垂直浸潤距離 2,500 $\mu$ m), ly0, v0, 切除断端は m-ce, sm-ce とともに陰性であった (Fig. 3)。

以上の画像検査所見から, 早期大腸癌と肝内転移を伴う肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma; 以下, ICC) の併発と術前診断した。予後規定因子は肝病変と考え, 術前の performance status も 2 と低いことから S4 の腫瘍部分を含む拡大肝右葉切除, 肝門部リンパ節郭清のみを施行し, 大腸追加切除は行わなかった。

病理組織学的検査所見: 肝腫瘍組織は EMR 切除標本に見られた高分化型腺癌の像に類似していた。

Fig. 3 a: Macroscopic finding of the EMR material of case 1. Well differentiated adenocarcinoma invades the submucosal layer (box). b: permeation in the submucosal layer ( $\times 100$ ).



免疫組織学的検査所見: 肝腫瘍は  $\beta$ -catenin (+), CK-7 (-), CK-20 (+) であり (Fig. 4), EMR 標本も同様の所見であった。

以上から, 大腸癌肝転移と診断した。肝門部リンパ節に転移は認めなかった。

術後経過: 肝腫瘍が大腸癌の転移であり, 術後の経過が良好であったことから, 肝切除の術後 26 病日に 2 群リンパ節郭清を伴う結腸部分切除を行ったが, 大腸, 所属リンパ節に遺残および転移は認めなかった。本人, 家族の希望で術後化学療法は施行しなかった。残肝再発は認めなかったが, 術後 6 か月で多発肺転移が出現, 術後 11 か月で死亡した。

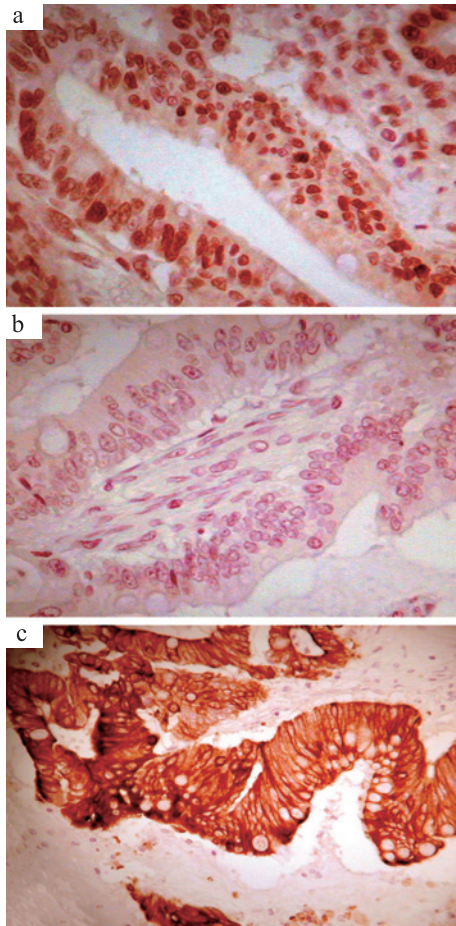
症例 2: 78 歳, 女性

主訴: 特になし

既往歴: 25 歳時, 肋骨カリエスで手術治療。45 歳時, 子宮筋腫にて子宮全摘。高血圧, 高脂血症を治療中。

家族歴: 特記事項なし。

**Fig. 4** Immunohistochemical analysis of  $\beta$ -catenin, cytokeratin 7 and cytokeratin 20 of case 1. Tumor cells of liver tumor stained positive for a:  $\beta$ -catenin and c: cytokeratin 20, but negative for b: cytokeratin 7.



現病歴：近医での腹部エコー検査で肝腫瘍を指摘され当院紹介となり，全身精査を行った。

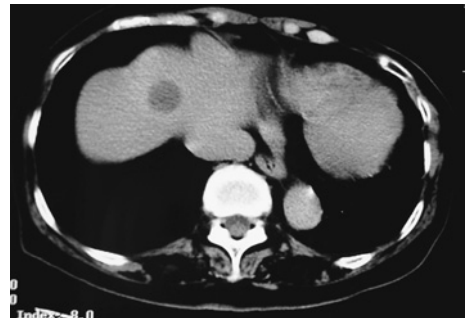
入院時現症：腹部には既往の手術創があるが，肝や腫瘍は触知しなかった。

入院時検査所見：肝機能は正常範囲であり，腫瘍マーカーはAFP, PIVKA-II, CEA, CA19-9すべて正常範囲内であった。肝炎ウイルスは陰性であった。

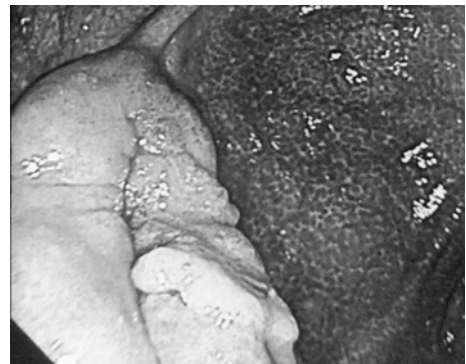
CT：肝S4領域に2cm大の低吸収域を認めた(Fig. 5)。造影早期相で等吸収，造影後期相で低吸収域として描出された。

上部消化管内視鏡検査：異常所見を認めなかつ

**Fig. 5** Abdominal CT scan showed a 2cm in size of low density mass in the anterior segment of the liver.



**Fig. 6** Colonoscopy showed a 20mm in size of IIa + IIc type tumor located at just above the Bauhin's valve.



た。

下部消化管内視鏡検査：盲腸，バウヒン弁下唇に20mm大のIIa+IIc型の腫瘍性病変を認めた(Fig. 6)。拡大内視鏡では腫瘍中心部のpit patternはVN型であった。腫瘍はバウヒン弁上に存在することからEMRは困難であり，生検の結果は高分化型腺癌であった。

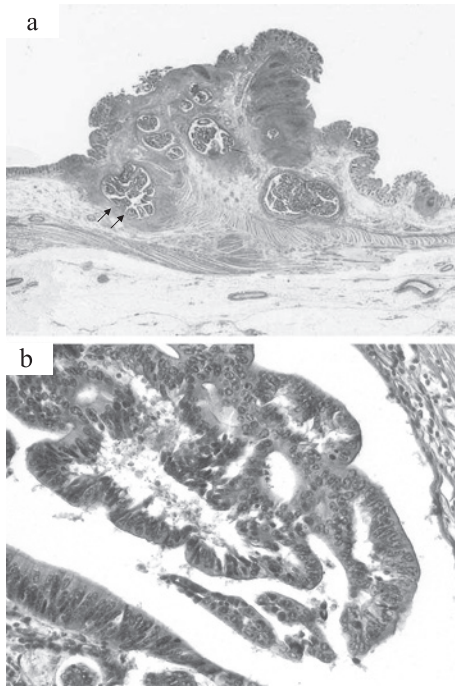
以上の所見から，まず肝腫瘍の質的診断をつけるために経皮的に針生検を施行した。

生検標本：凝固壊死部分を伴う高分化型腺癌であった。

免疫組織学的検査所見：肝生検標本は $\beta$ -catenin (+), CK-7 (-), CK-20 (+)であり大腸癌の肝転移と診断した。

以上より，大腸癌および同時性肝転移の診断の下，回盲部切除，肝部分切除を施行した。

Fig. 7 a: Macroscopic finding of the resected specimen of case 2. Tumor invades the submucosal layer (arrow). b: Tumor component of submucosal invasion ( $\times 100$ ).



切除標本検査所見：原発巣は高分化型腺癌 (Fig. 7) で pSM (垂直浸潤距離 4,500 $\mu$ m), ly0, v3, リンパ節転移は認めなかった。原発巣の免疫組織学的検査でも  $\beta$ -catenin, CK7, CK20 とともに術前の肝腫瘍の生検標本と同様の結果であった。肝腫瘍は原発巣と同様の高分化型腺癌の組織像であり、広範な凝固壊死を伴っていた。

術後経過：UFT と内服 leucovorin 併用療法を 5 コース行い、術後 2 年無再発生存中である。

### 考 察

1994 年の小平ら<sup>4)</sup>による本邦でのアンケート報告によると、大腸 SM 癌の遠隔転移の頻度は 2.2%、肝転移の頻度は 1.2% とされている。うち、同時性の肝転移に限定すると 0.2% であり、大腸 SM 癌の同時性肝転移は非常にまれな病態である。1992 年から現在まで、当科での大腸癌手術症例 910 例中、SM 癌は 163 例であり、そのうち肝転移を認めたものは 6 例 (3.7%)、同時性肝転移は提示した 2 例 (1.2%) であった。

肝臓および肺転移陽性 SM 癌の特徴として、SM2 以深の浸潤、ly 因子陽性、腺腫成分を有するものが少ないこと、などがあげられている<sup>4)</sup>。Okano ら<sup>5)</sup>は、肝転移陽性 SM 癌は陰性 SM 癌に比べ、有意に v 因子陽性率が高く、また中分化癌、ly 因子陽性率、免疫染色検査において p53, CD44v9 の陽性率が高い傾向にあったと報告している。

我々が調べたかぎり (医学中央雑誌で 1983～2006 年の範囲で「早期大腸癌」「同時性」「肝転移」で検索)、本邦での SM 大腸癌の同時性肝転移は自験例を含めて 10 例<sup>5)~11)</sup>であった (Table 1)。そのうち、原発巣の分化度は高分化型が多く、v 因子は 10 例中 7 例が陽性、ly 因子は 2 例のみが陽性であり、所属リンパ節転移を認めるものは 1 例のみであった。

一般に、大腸癌を含めた腺癌肝転移と ICC はともに、CT において低濃度腫瘍、リング状に淡く濃染する造影効果の弱い腫瘍として描出される。また、MRI、血管造影など他の画像診断を用いても鑑別が困難であることが多い<sup>12)</sup>。大腸 SM 癌に同時性、とくに単発性の肝転移を合併した場合、原発巣の大きさと肝転移巣との discrepancy から、肝病変が転移なのか ICC か、術前診断に苦慮する症例に遭遇する。

自験例の場合、症例 2 では針生検を施行して術前診断が可能であった。しかし、症例 1 では術前診断を ICC とし、肝臓、大腸同時切除への耐術能がないと判断したため、肝切除のみを施行し 2 期的に腸切除を施行する結果となった。術前に針生検を施行することで、追加手術を回避できた可能性はある。しかし、大腸癌肝転移の場合、針生検によって 16～19% に播種を生じ<sup>13)14)</sup>、長期予後に影響するという報告もあるため、術前針生検は症例を検討し慎重に行うべきと考えている。また、針生検を行っても HE 染色検査のみでは診断が困難な場合も存在する。Tot<sup>15)</sup>は、原発不明転移性肝臓における Cytokeratin (以下、CK) 20, CK7 を用いた免疫組織学的検討が鑑別診断に有用であると報告している。CK は細胞骨格を構成する蛋白であり、約 20 種類のサブタイプが存在する。CK

Table 1 Reported cases of early colorectal cancer with synchronous liver metastasis in the Japanese literature

Case	Author	Year	Primary lesion						Liver metastasis							
			Age	Sex	Location	Gross type	Size (mm)	Depth	Histology	Invasive tumor margin	ly	v	n	Maximum size (cm)	No. of nodules	Histology
1	Nakazawa <sup>6)</sup>	1983	61	F	D	Ip	35	sm	well	unknown	0	0	0	unknown	1	unknown
2	Tomioaka <sup>7)</sup>	1990	80	F	C	Is	45	sm	well	unknown	0	2	0	1.5	4	unknown
3	Toyota <sup>8)</sup>	1998	78	F	S	Ip	40 × 30	sm3	well	moderate	1	0	1	5	multiple	well
4	Okano <sup>5)</sup>	1999	54	M	unknown	Is	24	sm1	well	unknown	-	+	0	unknown	1	well
5	Okano <sup>5)</sup>	1999	64	M	unknown	Ila+Ilc	25	sm2	well	unknown	-	-	0	unknown	1	moderate
6	Kishima <sup>9)</sup>	2003	71	F	S	Is-v ~ Ila	70 × 50	sm3	well	unknown	0	1	0	12	1	well
7	Mori <sup>10)</sup>	2004	59	M	S	Ip	21 × 15	sm2	well	poorly	2	1	1	6.5	1	well
8	Nanashima <sup>11)</sup>	2004	69	M	Rs	Ila+Ilc	8 × 8	sm1	moderate	unknown	0	1	0	4	1	unknown
9	Our case		70	M	D	Isp	25	sm2	well	mucinous	0	0	0	14	1	well
10	Our case		78	F	C	Ila+Ilc	20	sm3	well	unknown	0	3	0	2	1	well

サブタイプは種々のヒト正常上皮組織に特異的に発現し悪性化しても元来のCKのサブタイプを保持することが知られている<sup>16)</sup>。正常胆管上皮はCK7が陽性となり<sup>15)</sup>、ICCもまたほとんどの症例でCK7陽性となる。一方、大腸癌肝転移の場合、ほとんどの症例でCK20は陽性となり、約80%の症例がCK7陰性となる。自験例でも2例ともCK20陽性、CK7陰性であった。

また、我々はCK7, 20染色にβ-catenin染色を追加し、2例ともに陽性であった。大腸癌では90%以上の症例でAPCやβ-catenin遺伝子異常によりβ-cateninの蓄積が認められる。我々は大腸癌肺転移と原発性肺腺癌の鑑別におけるβ-catenin染色の有用性を報告しており<sup>17)18)</sup>、肝転移においてもCKのみならずβ-cateninの免疫染色検査を追加することでより確実な鑑別診断が可能になると考える。

自験例のように、大腸SM癌に同時性の肝転移を合併することは非常にまれな病態ではあるが、常に念頭におきながら日常診療にあたる必要があると考えられた。

文 献

- 1) 杉原健一：大腸癌肝転移の外科治療。日消外会誌 33：128—133, 2000
- 2) Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A：Hepatic metastases from colorectal carcinoma：impact of surgical resection on the natural history. Br J Surg 77：1241—1246, 1990
- 3) Wade TP, Virgo KS, Li MJ et al：Outcomes after detection of metastatic carcinoma of the colon and rectum in a national hospital system. J Am Coll Surg 182：353—361, 1996
- 4) 小平 進, 八尾恒良, 中村恭一ほか：sm癌細分類からみた転移陽性大腸sm癌の実態。胃と腸 29：1137—1142, 1994
- 5) Okano K, Shimoda T, Matsumura Y：Clinicopathologic and immunohistochemical study of early colorectal cancer with liver metastases. J Gastroenterol 34：334—340, 1999
- 6) 中澤三郎, 松井俊治, 田中正人：肝転移を認めた大腸sm癌の1例。胃と腸 18：838—839, 1983
- 7) 富岡啓明, 今城真人, 小畑 満ほか：肝転移を認めた盲腸早期癌の1例。日本大腸肛門病会誌 43：113—117, 1990
- 8) 豊田和広, 小川喜輝, 弓場通正ほか：腹部腫瘍にて発見された肝転移を伴う大腸sm癌の1例。広島医 51：953—956, 1998

- 9) 貴島深雪, 市川靖史, 窪田 徹ほか: 同時性肝転移を来した大腸 sm 癌の 1 例. 手術 57 : 769—774, 2003
- 10) 森 美樹, 山根祥晃, 木村 修ほか: 同時性肝転移を認めた Ip 型大腸 sm 癌の 1 例. 日臨外会誌 65 : 2164—2168, 2004
- 11) 七島篤志, 久松 貴, 澤井照光ほか: 同時性肝転移を来した径 8mm の直腸早期癌 (深達度 sm 1). 日消外会誌 37 : 614—618, 2004
- 12) 小林 聡, 松井 修, 蒲田敏文ほか: 末梢型肝内胆管癌の画像診断. 肝・胆・膵 50 : 933—940, 2005
- 13) Jones OM, Rees M, John TG et al : Biopsy of respectable colorectal liver metastases causes tumor dissemination and adversely affects survival after liver resection. Br J Surg 92 : 1165—1168, 2005
- 14) Rodgers MS, Collinson R, Desai S et al : Risk of dissemination with biopsy of colorectal liver metastases. Dis Colon Rectum 46 : 454—459, 2003
- 15) Tot T : Adenocarcinomas metastatic to the liver. The value of cytokeratin 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. Cancer 85 : 171—177, 1999
- 16) Chu PG, Weiss LM : Keratin expression in human tissues and neoplasms. Histopathology 40 : 403—439, 2002
- 17) Ikeda S, Fujimori M, Shibata S et al : Combined immunohistochemistry of beta-catenin, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 is useful in discriminating primary lung adenocarcinomas from metastatic colorectal cancer. BMC Cancer 6 : 31, 2006
- 18) 池田 聡, 岡島正純, 浅原利正 : 大腸癌肺転移切除症例の解析と原発性肺癌との鑑別診断. 消化器科 39 : 45—50, 2004

### Early Colorectal Cancer with Synchronous Liver Metastasis : Report of Two Cases

Yuji Takakura, Noriaki Tokumoto, Masazumi Okajima\*,

Satoshi Ikeda\*, Takao Hinoi\*, Masanori Yoshimitsu,

Makoto Yoshida, Daisuke Sumitani and Toshimasa Asahara

Department of Surgery, Division of Frontier Medical Science and Department of Endoscopic Surgery and Surgical Science\*, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

We report two cases of early SM colon cancer with synchronous liver metastasis. Case 1 : A 70-year-old man with a protruding (Isp) 25mm primary cancerous lesion of the transverse colon was found histologically to have well-differentiated adenocarcinoma, SM, ly0, v0. Computed tomography showed a huge 14-cm-diameter tumor in the right hepatic lobe, necessitating right hepatic lobectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma. A definite histological diagnosis of colonic adenocarcinoma metastasis was obtained. Case 2 : A 78-year-old woman was found to have a 20mm IIa+IIc cancerous lesion in the cecum, together with a 2cm liver tumor. Needle biopsy indicated colonic adenocarcinoma metastasis, necessitating ileocecal resection and partial hepatectomy. Histological findings for the primary lesion were well-differentiated adenocarcinoma, SM, ly0, v3, together with a definitive histological diagnosis of hepatic metastasis of colon cancer. Immunohistochemically hepatic specimens stained positive for CK20 and  $\beta$ -catenin and negative for CK7 in both cases. This was very helpful to make a diagnosis.

**Key words** : early colorectal cancer, liver metastasis, synchronous

[Jpn J Gastroenterol Surg 42 : 583—588, 2009]

**Reprint requests** : Yuji Takakura Department of Surgery, Division of Frontier Medical Science, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University  
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734-8551 JAPAN

**Accepted** : November 19, 2008