

琉球大学学術リポジトリ

集学的治療により長期生存が得られたS状結腸癌術後再発の1例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2018-03-27 キーワード (Ja): キーワード (En): peritoneal dissemination, recurrence of colon cancer, multidisciplinary treatment 作成者: 伊禮, 靖苗, 金城, 達也, 金城, 章吾, 佐村, 博範, 西垣, 大志, 西, 卷正, Irei, Yasue, Kinjo, Tatsuya, Samura, Hironori, Nishigaki, Taishi, Kinjo, Shogo, Nishimaki, Tadashi メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016887

集学的治療により長期生存が得られた S 状結腸癌術後再発の 1 例

伊禮 靖苗, 金城 達也, 佐村 博範, 西垣 大志, 金城 章吾, 西 卷正

琉球大学大学院消化器・腫瘍外科学講座

(2016 年 1 月 26 日受付, 2016 年 3 月 14 日受理)

A case of sigmoid colon cancer peritoneal dissemination recurrence was received multimodal therapy and had a long time survival.

Yasue Irei, Tatsuya Kinjo, Hironori Samura, Taishi Nishigaki, Shogo Kinjo, Tadashi Nishimaki

*Department of Digestive and General Surgery, Graduate School of Medicine,
University of the Ryukyus, Okinawa.*

ABSTRACT

A 62-year old woman with stage II sigmoid colon cancer underwent sigmoidectomy with D3 lymphadenectomy at another hospital in December 2004. One year later, she experienced atypical genital bleeding. She was referred to our hospital for examination and treatment. She was diagnosed with a peritoneal recurrence of sigmoid colon cancer, with disseminated nodules that had invaded the intestinal wall and uterus. High anterior resection, total abdominal hysterectomy, and bilateral salpingo-oophorectomy were performed, subsequent histopathological examination revealed a well-differentiated adenocarcinoma. Because carcinoembryonic antigen (CEA) levels were increased rapidly after adjuvant chemotherapy, she received bimonthly oxaliplatin plus infusion fluorouracil with leukovorin regimen (mFOLFOX6). Although mFOLFOX6 8 courses were administered, computed tomography (CT) showed disseminated nodules, ranging in size from 7 to 30 mm, at the pelvic floor, around the anastomosis site, in the mesentery of the small intestine and in the greater omentum. In July 2007, Hartmann's operation, partial resection of the small intestine, and greater omentum, left ureterovesical anastomosis, and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy was performed. Histopathological examination revealed a well-differentiated adenocarcinoma. Bimonthly irinotecan plus infusion fluorouracil with leukovorin regimen (FOLFIRI) 20 courses and Tegafur-uracil (UFT) following FOLFIRI were administered as adjuvant chemotherapy. In February 2010, CT showed disseminated nodules at near the stump of rectum, right side of urinary bladder. Then, peritoneal metastasectomy was performed. Histopathological examination revealed a moderately differentiated adenocarcinoma. She was disease-free for 5 years after the last surgery. We reported a case of patient with peritoneal recurrence of sigmoid colon cancer that received multidisciplinary treatment and remained disease free for a long duration. And we also reviewed previous studies and case reports. *Ryukyu Med. J., 35 (1~4) 57~64, 2016*

Key words: peritoneal dissemination, recurrence of colon cancer, multidisciplinary treatment

症例は 63 歳女性。他院にて 2004 年 12 月に S 状結腸癌 Stage II に対して S 状結腸切除および D3 郭清術を施行。2005 年 12 月に不正性器出血を認め、精査、加療目的に当院を紹介受診された。S 状結腸癌術後の腹膜播種再発の子宮浸潤と診断し、高位前方切除術、子宮単純全摘出術、両側付属器切除術を施行。病理組織は高分化型腺癌であった。術後化学療法施行後、外来経過観察中に CEA の上昇を認めたため、mFOLFOX6 を開始した。8 コース施行後、CT にて、骨盤内を中心とし小腸間膜および大網に 7mm から 30mm 大の播種結節を認めた。2007 年 7 月ハルトマン手術、小腸部分切除術、大網播種切除術、術中温熱化学療法、左尿管膀胱吻合術を施行。病理組織は高分化型腺癌であった。術後に FOLFIRI を 20 コース施行後、UFT の内服を継続したが、直腸断端近傍の膀胱右側に播種再発を認め、2010 年 2 月播種切除術を施行した。病理組織は中分化型腺癌であった。現在、最終手術から 5 年経過し、無再発生存中である。S 状結腸癌術後の腹膜播種再発に対して集学的治療を行い、長期間の無再発生存が得られた症例を経験したため報告する。

I. 緒言

大腸癌治癒切除後の腹膜播種再発は予後不良であり、姑息的手術または化学療法単独や緩和医療を中心とした治療となることが多い。しかし、近年の大腸癌化学療法の進歩を背景に、集学的治療により長期生存を得られたとする報告も散見される。今回、われわれは S 状結腸癌術後の腹膜播種再発に対し、集学的治療により、5 年無再発生存の得られた症例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

II. 症例

患者：63 歳，女性。

主訴：不正性器出血

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：

【初発】2004 年 12 月 62 歳時に他院にて S 状結腸癌に対して S 状結腸切除および D3 郭清術を施行された (pT3 pN0 cM0, pStage II :8th edition of Japanese classification of colorectal carcinoma¹⁾, pT3 pN0 cM0, pStage II A :7th edition of TMN classification of malignant tumors²⁾). 根治が得られ、術後補助化学療法としてウラシル・テガフル+ホリナート(UFT+LV: Oral uracil and tegafur plus leucovorin) 療

法を 6 ヶ月間施行した。その後は通院を自己中断していた。

【再発】原発巣切除術後 1 年目の 2005 年 12 月、不正性器出血を認めたため、近医婦人科を受診し、経膈エコーにて子宮の右側後方に 50mm 大の腫瘤を指摘された。carcinoembryonic antigen (CEA) 16.4ng/ml と高値を指摘され、精査加療目的に当院婦人科へ紹介となった。下部消化管内視鏡検査にて吻合部に 1 型様の隆起性病変を認め、病理組織学的検査所見は管状-乳頭状構造を示す腺癌であった。CEA の上昇を伴っていることおよび病歴より、S 状結腸癌局所再発または、腹膜播種再発巣の子宮、腸管浸潤が疑われ、精査および加療目的に当科へ紹介となった。

再発時現症：頸部リンパ節を触知せず、下腹部正中に手術痕あり、腹部は平坦、軟で、圧痛を認めなかった。再発時検査所見：腫瘍マーカー CEA 16.4ng/ml と高値を示した。

下部消化管内視鏡検査所見：肛門縁から 18cm の吻合部に 1 型様の隆起性病変を認め、同部位からの生検では adenocarcinoma であった。(Fig. 1)

腹部造影 computed tomography (CT) 検査所見：子宮体部頭側に連続する 70×50mm 大の腫瘤を認め、内部は小嚢胞を伴う充実性腫瘤であった。

骨盤造影 magnetic resonance imaging (MRI) 検査所見：子宮体部頭側に 70×50mm 大の T1 強調画像、T2 強調画像で均一な中等度信号を示す分葉状充実性腫瘤を認めた。腫瘍の一部は子宮筋層および第一、二仙骨部の結腸右側壁との境界が不明瞭であり、同部位への浸潤が疑われた。(Fig. 2)

Positron emission tomography (PET-CT) 検査所見：子宮体部頭側に 70×50 mm 大の腫瘤を認め、fludeoxyglucose (¹⁸F-FDG) の異常集積を認めた。

CEA 高値、かつ、腹側は吻合部粘膜、背側は子宮筋層に達する腫瘤所見から、腹膜癌も考えられたが、臨床経過および検査結果より S 状結腸癌術後の局所再発または腹膜播種再発が最も考えられ、その他に遠隔転移所見は認めなかったため、根治切除術の方針となった。

再発巣切除手術所見：2006 年 3 月、高位前方切除術、子宮単純全摘出術、両側付属器切除術を施行した。術中所見では腹水は認めず、腫瘍は腸管壁および子宮筋層の中間位に最大径を有し、その局在から S 状結腸および子宮へ浸潤した腹膜播種と考えられた。

再発巣術後病理組織学的検査所見：腫瘤全体の大きさは 70×50mm 大であり、一部が S 状結腸内腔に突出し、子宮体部漿膜および筋層に連続して浸潤を認めた (Fig. 3)。子宮体部内膜、子宮頸部粘膜、卵巣には浸潤を認めなかった。管状～乳頭状増殖を示す腺癌であった。

【再々発】再発巣切除術後 1 ヶ月の 2006 年 4 月より



Fig.1 Finding of colonoscopy performed in 2005
Colonoscopy showed a Type 1 tumor at 18 cm from anal verge.



Fig.2 Findings of Abdominal magnetic resonance imaging (MRI) performed in 2005
Abdominal MRI showed a tumor (70×50mm), which had invaded the uterus and colon. (arrowheads)



Fig.3 Macroscopic findings
A tumor (70×50mm) invaded the myometrial layer and colonic mucous membrane.

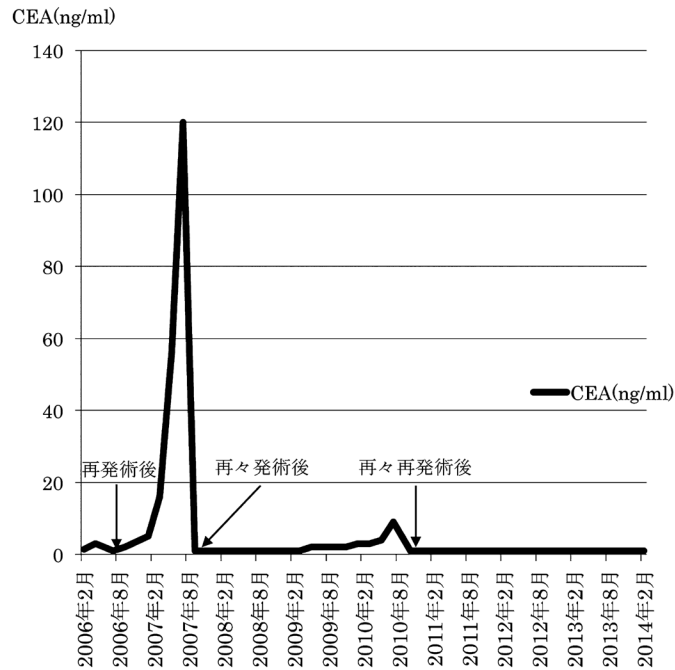


Fig.4 **Transitive graph of serum carcinoembryonic antigen level**
Carcinoembryonic antigen (CEA) levels were decreased rapidly after each operation.

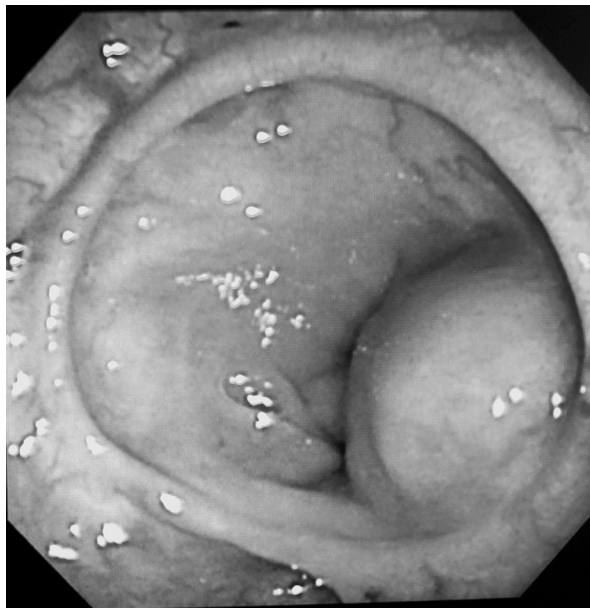


Fig.5 **Findings of colonoscopy performed in 2007**
A sub-mucosal tumor was located at the anastomosis.

術後補助化学療法として bimonthly irinotecan plus infusional fluorouracil with leukovorin regimen (FOLFIRI) を 12 コース施行. その後 CEA 値は徐々に上昇傾向となり、画像上の指摘はないものの、再々発を考慮して 2007 年 3 月より bimonthly oxaliplatin plus infusional fluorouracil with leukovorin regimen (mFOLFOX6) を 8 コース施行した. しかし、その後も腫瘍マーカーは上昇し、2007 年 7 月には

CEA 120ng/ml と高値となった (Fig. 4). また、CT 検査所見にて吻合部近傍に 20×20mm 大の結節状陰影と大網に 10×10mm 大の小結節を認めたため、腹膜播種再々発が疑われた. PET 検査所見では直腸吻合部口側の結節と傍結腸リンパ節領域に ¹⁸F-FDG の異常集積を認めた. 下部消化管内視鏡検査所見では直腸吻合部口側に粘膜下隆起所見を認めた (Fig. 5).

以上の所見より播種再々発の診断とした. 2007 年

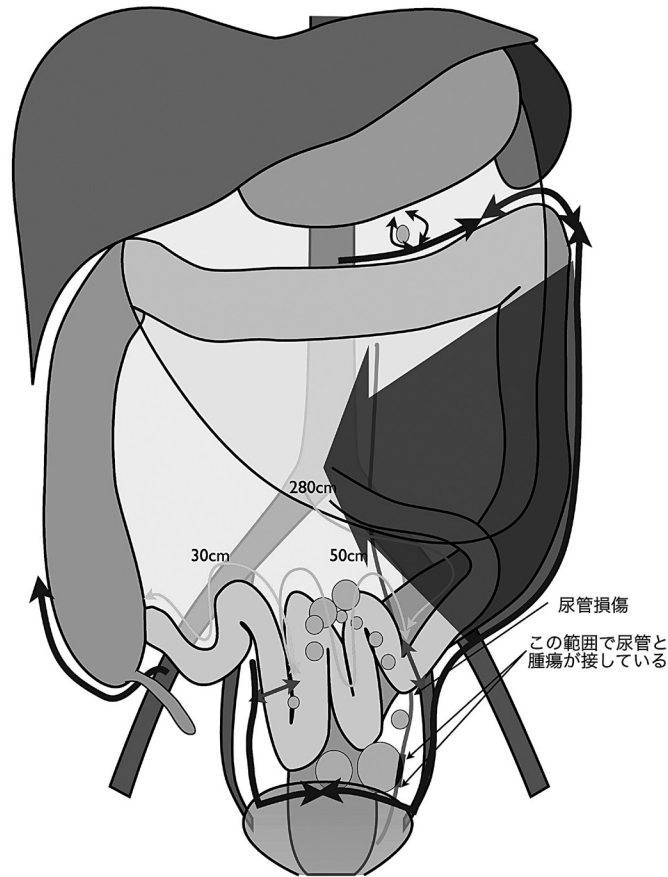


Fig.6 Schema showing the operative findings in 2007

Thirteen peritoneal disseminated nodules were found mainly in the pelvic floor, around the anastomosis site, in the mesentery of the small intestine, and in the greater omentum.

7月に再々発巣に対して手術を施行した。開腹所見では、腹水は認めず、骨盤腔内に吻合部近傍の2個の播種病変を含め、骨盤に落ち込んだ小腸を巻き込むように7mm～30mm大の合計12個の播種病変を認めた。その他は12×14mmの大網播種1個と左尿管近傍に1個認め、P2（遠隔腹膜に少数の播種性転移を認める）¹⁾であり切除可能と診断した（Fig. 6）。骨盤腔内の播種は、膀胱漿膜の一部およびダグラス窩腹膜と、播種を伴い骨盤に落ち込んだ小腸および吻合部を一塊となるように切除した。左尿管への播種浸潤が疑われたため左尿管は部分切除し、膀胱尿管吻合し、尿管ステントを留置した。温熱化学療法としてCisplatin (CDDP) 100mg/body, Mitomycin C (MMC) 20mg/bodyを用い、温熱生理食塩水で腹腔内温度を41～42度の定常状態にし、抗癌剤を投与した。灌流液は3200ml、温熱灌流時間60分のうち、抗癌剤灌流時間は40分とした。手術はハルトマン手術、小腸部分切除術、大網播種切除術、術中温熱化学療法、左尿管膀胱吻合術を施行し、手術時間は12時間45分、

出血量は2405mlであった。

再々発巣切除術後病理組織学的検査所見：吻合部近傍の腫瘍および小腸の腫瘍はいずれも粘膜下ないし漿膜下の腫瘍であり、高分化型腺癌であることから、播種性転移と考えられた。その他の左尿管近傍、大網、腹膜の腫瘍も高分化型腺癌であった。

再々発巣切除術後は、腹腔内温熱化学療法を施行したため、重傷熱傷に準じて術後管理を施行した。術後16日目に尿路感染症を発症したが、抗菌薬投与にて保存的に軽快した。2007年8月に術後補助化学療法としてFOLFIRIを開始し20コース施行した。有害事象として5コース、11コース後にGrade 2の白血球低下を認めたため、その後はUFT（600mg/body）の内服を開始した。

【再々再発】2010年2月（初回術後5年8ヶ月）、CT検査にて膀胱右側に21×20mm大の結節病変を認めPETでも同部位に一致し、¹⁸F-FDGの異常集積を認めた。その他の遠隔転移所見を認めず3度目の腹膜播種再発と診断し、根治切除術を施行した。手術

所見では腹水を認めず、腹膜播種巣は右尿管と合併切除した。再発巣の病理組織所見は中分化型腺癌であった。術後経過は良好であり、また、術後化学療法は施行しなかった。最終手術から現在まで、5年6ヶ月が経過しており、無再発生存中である。

Ⅲ. 考察

大腸癌同時性遠隔転移頻度において最も多いのが肝転移の10.7%、腹膜播種はそれに次ぐ頻度で、5.0%である³⁾。大腸癌治療ガイドラインでは、同時性腹膜播種において、P1（近接腹膜にのみ播種性転移を認める）およびP2（遠隔腹膜に少数の播種性転移を認める）症例に関して、同時切除の有用性を示している。国内の同時性腹膜播種に対する手術および周術期化学療法の治療成績はP1、P2症例において近年比較的良好である。山口らの報告では、腹膜播種を伴う原発性大腸癌手術症例の検討でP1、P2症例の3年生存率（生存期間中央値）は、それぞれ50.0%（34.6ヶ月）、48.2%（22.3ヶ月）であり、さらに根治切除Bが得られた場合は根治切除C症例と比較し、有意に3年生存率が高く（78.4% vs 15.9%, $P < 0.01$ ）、手術根治度が予後を規定するとされる⁴⁾。

一方で異時性腹膜播種の治療方針に関する報告は少ない。再発症例中の19%に腹膜播種を認めるとされるが、本邦の報告では、平井らは2004年に大腸癌根治手術例1435例について累積5年腹膜再発率を1.7%と報告し、診断後の生存期間中央値はP1症例531日、P2症例414日、P3症例197日と予後不良である^{5),6)}。異時性腹膜播種はランダム比較試験がなくかつ予後不良であり、また、治療方針は画一的なものではなく、個々の診療機関に委ねられるが、一般的には全身化学療法が施行されることが多い。腹膜播種に対する化学療法に関して、本邦では横溝らが、腹膜播種症例90例の予後を検討し、化学療法施行に関して、施行例の生存期間中央値19.5ヶ月で非施行例の2.1ヶ月と比較し予後は有意に良好（ $P < 0.0001$ ）であった⁷⁾。また、多剤併用療法の有用性に関しては、Frankoらは大腸癌腹膜播種症例において、FOLFOXを第一選択とした症例とIrinotecan plus bolus fuluorouracil with leukoborin (IFL)を第一選択とした症例の予後を比較し、FOLFOX群で良好であると示した⁸⁾。しかしながら、腹膜播種症例は分子標的薬を使用しても治療抵抗性を示すとされ、多剤併用療法により予後延長が期待されるも限界も感じられる（播種症例全生存期間中央値15.2ヶ月、非播種症例全生存期間中央値20.7ヶ月）⁹⁾。

一方で、異時性腹膜播種症例においても同時性腹膜播種と同様に根治切除により予後が期待できる報告が

散見される。西澤らは再発巣の完全切除が得られたP1、P2症例は、5年以上無再発生存を認めた症例もあると報告している¹⁰⁾。しかし腹膜播種再発に対する切除においては、本症例も含め、腹腔内癒着や他臓器合併切除等の手術浸襲が比較的高い場合が多く、術前の他臓器転移の有無、患者全身状態、予後等を十分に考慮し、適応を判断する必要がある。本症例は、全身状態良好であり、術前検査でも手術に対するリスク因子がなく、また、患者および家族も治療に対する強い希望もあったため、手術適応と判断し、3度の腹膜播種再発に対して、根治切除術を施行した。手術所見ではいずれの手術においても播種の範囲が比較的限局したP1およびP2の状態であったため、既報告からも、本症例は手術により播種病巣が制御可能であり、良好な長期予後が得られたと考えられた。

大腸癌腹膜播種症例に対するCytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapyに関しては、5年生存率40%、生存中央値34ヶ月と予後改善に寄与するとされる¹¹⁾。しかし、high volume centerにおいても同治療法での死亡率3%、重症合併症率23.8%¹²⁾と高率であり、治療適応の判断には十分な留意が必要である。異時性大腸癌腹膜播種症例において、手術および多剤併用化学療法による集学的治療により、予後改善が期待されるが、個々の患者の予後、全身状態を十分に配慮する必要がある。本症例においては、根治を目的とした再発巣切除を軸とした集学的治療が奏功し5年以上の無再発生存が得られたが、再発後からの担癌期間も5年と長期であり、集学的治療を継続するには患者の良好な全身状態維持が重要である。

Ⅳ. 結語

大腸癌腹膜播種再発症例に対して、患者の予後、全身状態に応じた集学的治療を行い長期無再発生存が得られたため、文献的考察を加えて報告した。

Ⅵ. 謝辞

稿を終えるにあたり、病理組織学的診断のご指導をいただきました当院病理診断科の加藤誠也先生、斎尾征直先生、林 昭伸先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取り扱い規約。第8版。金原出版、東京、2013年

- 2) International Union Against Cancer, TNM Classification of Malignant Tumours. 7th edition. Edited by L.H.Sobin, M.K. Gospodarowicz and Ch. Wittkind, which is published by WILEY-BLACKWELL, Inc., New York, 2009
- 3) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン。医師用 2014 年度版。金原出版，東京，2014 年
- 4) 山口智弘，絹笠祐介，塩見明生，森谷弘乃介，富岡寛行，塚本俊輔，坂東悦郎，金本秀行，上坂克彦，寺島雅典：腹膜播種を伴う大腸癌に対する外科的治療の成績。日本消化器外科学会雑誌 10: 1231-1238, 2011
- 5) Van Gestel Y.R.B.M, Thomassen I, Lemmens V.E.P.P, Pruijt JFM, Van Herk-Sukel MPP, Rutten HJT, Creemers GJ, De Hingh IHJT: Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. Eur J Surg Oncol 40: 963-969, 2014
- 6) 平井 孝，加藤知行，金光幸秀：大腸癌腹膜播種性転移の治療とその成績。外科 66(8): 921-925, 2004
- 7) 横溝 肇，吉松和彦，大澤岳史，梅原有弘，藤本崇司，渡辺 清，大谷泰介，松本敦夫，板垣裕子，小川健治：腹膜播種性転移を伴う大腸癌の治療成績と治療方針。日本臨床外科学会雑誌 69: 2468-2473, 2008
- 8) Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, Pitot HC, Grothey A, Alberts SR, Sargent DJ: Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. J Clin Oncol 30: 263-267, 2012
- 9) Klaver Y.L.B, Simkens L.H.J, Lemmens V.E.P.P, Koopman M, Teerenstra S, Bleichrodt R.P, De Hingh I.H.J.T, Punt C.J.A: Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy. Eur J Surg Oncol 38: 617-623, 2012
- 10) 西澤雄介，小林昭広，伊藤雅昭，杉原正典，米山泰生，西澤祐吏，皆川のぞみ，渡辺和宏，斎藤典男：腹膜播種に対する外科治療。外科 70: 867-870, 2008
- 11) Cashin.PH, Graf.W, Nygren.P, Mahteme H. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: Prognosis and treatment of recurrences in a cohort study: Eur J Surg Oncol. 38: 509-515, 2012
- 12) Baratti D, Kusamura S, Iusco D, Bonomi S, Grassi A, Virzi S, Leo E, Deraco M: Postoperative complications after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy affect long-term outcome of patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a two-center study of 101 patients. Dis Colon Rectum 57: 858-868, 2014

