

症例報告

集学的治療が有効であった切除不能の食道小細胞型未分化癌の1例

富山医科薬科大学第2外科

清水 哲朗	加藤 博	山下 巖	斎藤 智裕
竹森 繁	中村 潔	穂苅 市郎	山田 明
島崎 邦彦	小田切治世	坂本 隆	唐木 芳昭
田沢 賢次	藤巻 雅夫		

食道の小細胞型未分化癌に対し、温熱療法を併用した集学的治療を施行し、約9か月の生存を得られた症例を経験したので報告する。

症例は75歳男性、昭和62年7月より嘔声、嚥下困難が出現、近医にて食道癌と診断され、11月16日当科入院となった。入院後の諸検査により、ImEiluにわたる切除不能食道癌で、生検により小細胞型未分化癌と診断された。11月30日より放射線療法計47Gy、免疫・化学療法として、BLM 計65mg, CDDP 計150mg, 5FU 計4,500mg, VP-16計180mg, OK432計57.2KE, PSK 99gを投与し、これらに局所温熱療法9回を加えた集学的治療により、症状はもちろん、食道造影上も、腫瘍陰影が消失した。しかし、昭和63年7月になり、多発性肝転移により再入院、8月6日死亡した。

放射線・温熱併用療法の局所に対する効果は期待されるが、より有効な化学療法の検討が必要であると考えられた。

Key words: small cell carcinoma of the esophagus, multidisciplinary treatment, combined thermotherapy

はじめに

食道原発の小細胞型未分化癌はまれな疾患で、1952年 McKeown¹⁾により初めて記載されて以来、100例余りの報告をみるに過ぎない。予後はきわめて不良で、近年、手術、放射線および化学療法による寛解例の報告が散見されるようになったものの、いまだ治療法が確立されていないのが現状である。

今回、われわれは切除不能な食道小細胞型未分化癌に対し、放射線、化学・免疫療法に温熱療法を併用し、約9か月の生存を得た症例を経験したので報告する。

症 例

患者：75歳、男性。

主訴：全身倦怠感、嚥下困難、嘔声。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：25歳時尿管結石、74歳時急性虫垂炎。

現病歴：昭和62年7月頃より嘔声が出現し、9月にはそれが増強、嚥下困難も出現した。耳鼻科を受診し、

慢性咽喉頭炎の診断で投薬を受けたが、症状の改善なく、10月下旬より食物摂取がほとんど不可能となり、近医にて食道内視鏡を施行。食道癌と診断され、11月16日当科入院となった。

入院時身体所見：身長158cm、体重38kg、体温36.2℃、血圧130~78mmHg、脈拍76/分、顔色不良も、結膜に貧血、強膜に黄疸なし。両側鎖骨部に小豆大の表在リンパ節を各1個触知する。打聴診上胸部に異常なし。腹部は、右下方に手術瘢痕がみられる以外異常は認められなかった。

入院時血液生化学検査：貧血なく、肝機能、電解質も正常であったが、ACTH 79pg/ml、ガストリン254pg/ml、カルシトニン603pg/mlと異常高値であった。

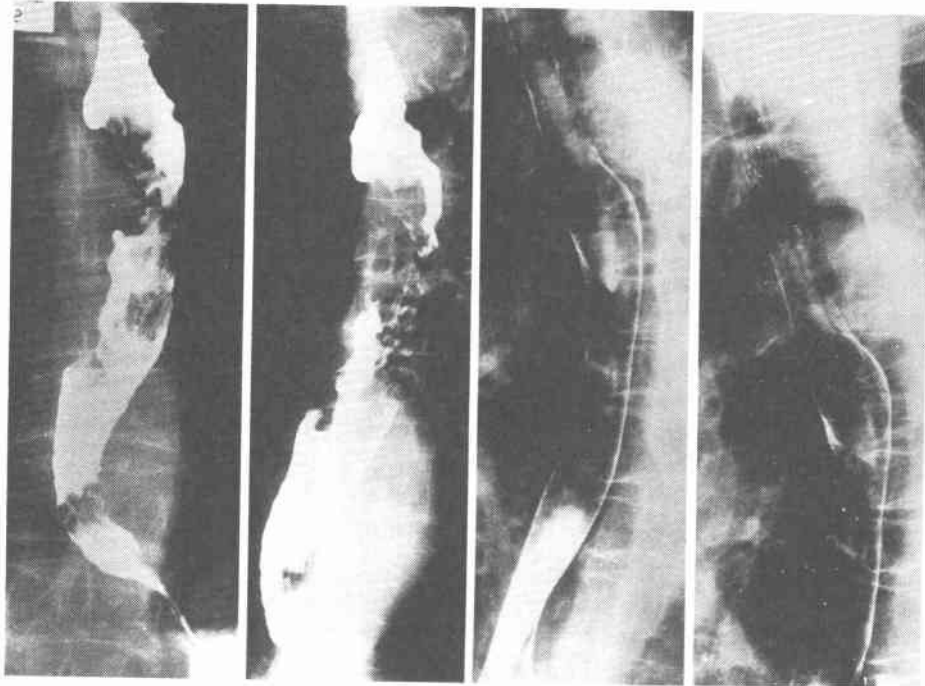
治療前食道造影所見：ImEiluの全長20cmに及ぼらせん型食道癌で、軸偏位を伴う (Fig. 1)。

治療前内視鏡所見：上門歯列より32~39cmに黄色柔軟な隆起部分を中心とする主病変、27cmおよび42cmに skip lesion を認めた (Fig. 2)。

生検組織所見：hyperchromatic で不正類円形の核を有する裸核状の腫瘍細胞の充実性増殖があり、小細

<1989年11月8日受理>別刷請求先：清水 哲朗
〒930-01 富山市杉谷2630 富山医科薬科大学第2外科

Fig. 1 Esophagogram by barium meal. (left) Spiral tumor shadow (20cm in diameter) was seen in the upper to lower esophagus before treatment. (right) Rigidity of the esophageal wall remained, but tumor shadow disappeared after treatment.



胞型未分化癌と診断された (Fig. 3).

治療前 computed tomography (CT) 所見：食道内腫瘍と、縦隔内リンパ節転移および大動脈への直接浸潤を認めた (Fig. 3).

入院後経過：全身状態と局所所見より切除不可能と判断し、11月30日より放射線療法、化学・免疫療法に温熱療法を併用した集学的治療を開始した。

まず第1回入院では放射線療法として、対向2門照射で、1回1.8Gyを15回、計27Gy施行し、化学・免疫療法は、プレオマイシンを1日5mg持続皮下注で計65mgとCDDPを100mg点滴静注し、さらにOK432を計22KE投与した。これらに加えて、温熱療法として、インターノバ社製IH500Tと食道用に開発した腔内加温用アプリケーションを用い (Fig. 4)、43°C30分を目標に5回施行した。この時点で、著明な白血球減少症をきたし中止せざるをえなかったが、治療後の食道造影および内視鏡検査では、軽い隆起と陥凹を認めるのみで (Fig. 1, 2)、この病変の生検では癌細胞は証明されなかった。症状も著明に改善し、嚥下困難や嘔声は消失し、退院した。

その後、squamous cell carcinoma related antigen

(SCC)の上昇などから再燃を疑い、昭和63年3月22日第2回入院し、放射線療法を計20Gy照射、5FU 4.5g、FT207 12.75g、CDDP 50mg、VP-16 180mg、OK432 77KE、PSK 99gを投与し、さらに温熱療法を4回追加した後退院、以後外来で、UFT 5.6g、OK432 15KE、PSK 126gを投与した。しかし、急激な多発性肝転移により同年7月25日第3回入院となり、8月6日癌死した。全経過は、約9か月であった。

剖検所見：食道は、びらん性食道炎の両端に隆起性の小再発巣のみを認めた。他臓器では、多発性肝転移、両側副腎転移と、傍気管リンパ節、胃小彎リンパ節および肝十二指腸間膜内リンパ節への転移を認めた (Fig. 5)。

考 察

小細胞癌は、気管支原発のものが多く、まれに肺以外の全身臓器にも発生することはよく知られている。食道の小細胞癌は、1952年 McKeown¹⁾が、oat-cell carcinomaとして2例報告して以来、現在まで100例余りの報告がみられ、その頻度については、Kelsenら²⁾は、0.05% (食道癌1,918例中1例)、Briggsら³⁾は、2.4% (955例中23例)としており、本邦では、Tateishi

Fig. 2 (top) Esophagoscopy revealed 3 lesions before treatment. The main primary tumor and two skip lesions were seen respectively 32~39cm, 27cm and 42cm from the incisors. (bottom) In the esophagoscopy after treatment, the primary lesion had changed to slightly protruded lesion and shallow crater.

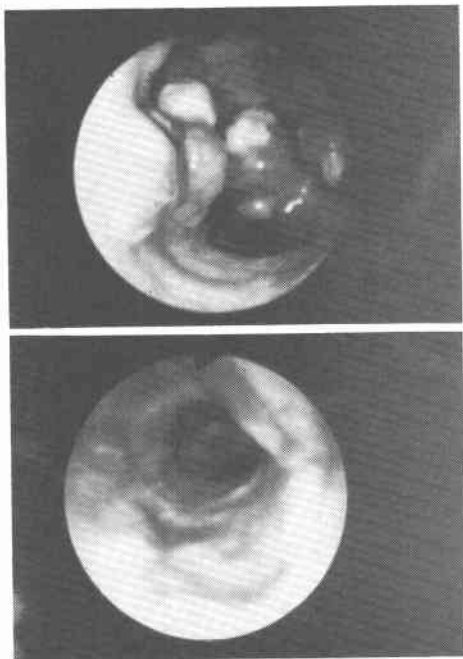
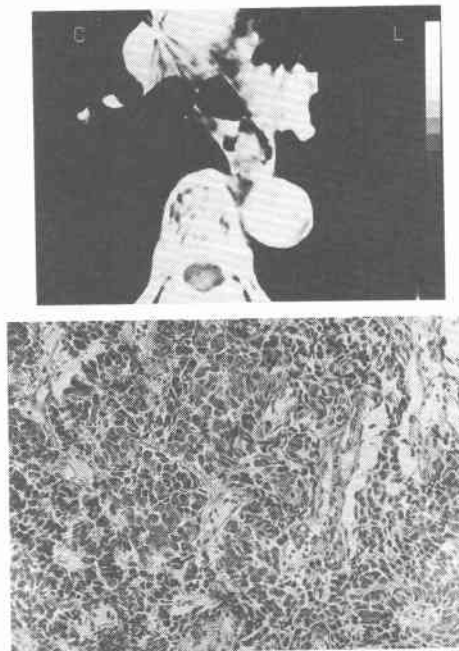


Fig. 3 (top) Computed tomography (CT) showed esophageal tumor, direct invasion to the thoracic aorta and the lymph nodes metastasis in the mediastinum. (bottom) Esophageal biopsy revealed oval-shaped and spindle-shaped tumor cells with hyperchromatic nuclei and scant cytoplasm (H & stain).



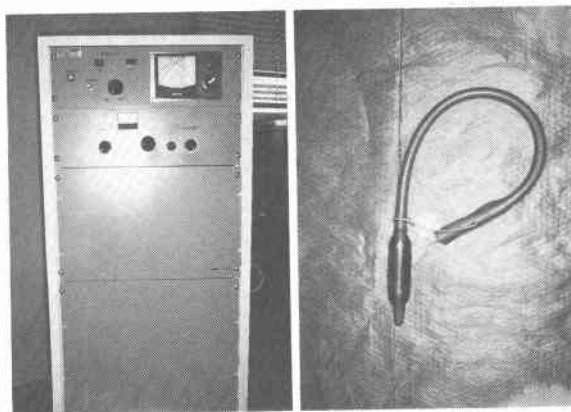
ら⁴⁾は、7.6%) 79例中6例), 中沼ら⁵⁾は3~5%と報告しており、比較的わが国で多いようである。

一方、この癌の各称については、その組織化学特徴または発生の仮説を含めて、oat-cell carcinoma, anaplastic carcinoma⁶⁾, argyrophil cell carcinoma⁴⁾, apudoma⁴⁾, ACTH producing carcinoma などとよばれているが、最近ではこの型の癌を1つの疾患単位として認める意見が多く、small cell carcinoma (小細胞癌または小細胞型未分化癌)として報告されることが多いようである。

込谷ら⁷⁾は101例を集例し、それによると、男女比は1:0.63と男性に多く、年齢は29歳~88歳で平均64.1歳であった。腫瘍の肉眼型は隆起型が多く、中心に潰瘍形成を伴うものもかなり報告されている。腫瘍の発生部位は、101例中、上部食道5例、中部食道44例、下部食道42例、中下部食道2例で、われわれの症例のように上部~下部食道を占めるものはわずか2例で、中部および下部食道に多いとしている。

本症の組織像は、核クロマチンに富み、胞体の少な

Fig. 4 RF heating equipment (IH 500T; 13.56 MHz, JAPAN CRESCENT INC.) and applicator for the esophagus.



い紡錘形あるいは小円形の癌細胞が髄様性に充実性増殖を示すもので、ときに索状 sheet-like あるいはリボン状配列 ribbon's arrangement や花冠形成 rosette formation を呈し肺の小細胞癌に極めて類似してい

Fig. 5 Gross autopsy specimens of the esophagus and the liver. (top) Extensive erosive esophagitis with two polypoid recurrence at both ends. (bottom) Multiple metastases up to goose-egg-size were seen in the liver.



る。このような組織像を呈するものの中には、細胞内に好銀顆粒が証明され、電顕的に細胞胞体内に神経分泌顆粒のみられるもの、腫瘍組織の bioassay や、radioimmunoassay で ACTH 産生が証明されたものがある⁸⁾。しかし、桑野⁹⁾の報告例のように oat-cell carcinoma の像を示すにもかかわらず好銀顆粒のみられない腫瘍や、豊野¹⁰⁾のように、oat-cell carcinoma 様の癌巢の一部に扁平上皮型に分化している部分がみられるものも報告され、その組織発生に関し種々の議論のあるところである。

本腫瘍は、小癌巢のうちから明らかな脈管侵襲がみられ、短時間に広範な血行性転移(肝、肺、骨、脳)とリンパ行性転移を生じ、切除例でもほとんどが1年以内に腫瘍死をきたす極めて悪性度の高い癌腫である。したがって治療はこの特徴をよくふまえたものでなくてはならない。この点につき Kelsen^ら²⁾は、肺の小細胞癌と同様、外科的治療はすべきでなく多剤併用化学療法と放射線療法を行うべきとしている。また Levenson^ら¹¹⁾は、本疾患は診断がついた時には潜在的に遠隔転移が起きているので、局所療法は適当でなく、全身化学療法を行うべきだとしている。実際、

Kelsen^らは cisdichlorodiamine platinum, etoposide (VP-16), cyclophosphamide (CPA), adriamycin (ADR), vincristine (VCR) を用いた多剤併用療法で、Levenson^らは、CMC-VAP 療法 (CPA, methotrexate, CCNU-VCR, ADR, procarbazine) および, ifosfamide, VP-16 による寛解例を報告している。その後も、Kernad^ら¹²⁾, Iishi^ら¹³⁾, Tanabe^ら¹⁴⁾により、多剤併用化学療法による寛解例が報告されている。

一方本腫瘍が放射線に対し高い感受性をもつことはよく知られており、栗野^ら¹⁵⁾のように腫瘍が消失した症例もある。われわれの症例は局所と縦隔に対して、放射線療法とともに温熱療法を行った。食道の小細胞型未分化癌に温熱療法を施行した報告例は本症例が第1例と考える。温熱療法の効果は、一般にいわれるように、温熱による抗腫瘍効果、および放射線、化学療法剤に対する増感作用と推測され、今回のように、局所に対して十分期待できる治療であると考えられる。

しかし、この一方で、非手術症例を上回る長期生存を得られた手術症例の報告も散見される。豊野^ら¹⁰⁾は術後25か月、膳所^ら¹⁶⁾は29か月の長期生存例を報告している。いずれの症例も術後再発をきたし、それにより死亡しているが、放射線および化学療法により一時的な寛解をみ、長期生存可能となった症例で、本疾患の中には、手術、放射線療法、化学療法を組み合わせた併用療法が有効な場合もあることを示すものである。したがって、今後食道小細胞型未分化癌についても、肺の小細胞癌でいわれるような adjuvant surgery という概念を検討すべきであろうと考える。

以上述べてきたように本疾患に対し集学的治療が必要であることに異論はないが、とりわけ重要なことは、早期からの有効な全身化学療法と脳への照射などの予防的治療をこらざることで、今後その病態の解明、化学療法剤の種類と投与方法について症例を重ねてさらに検討が必要であると考えられる。

稿を終るにあたり、病理組織学的所見につき多大な御指導を賜った富山医科薬科大学第1病理学教授北川正信先生ならびに松井裕先生に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第32回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) McKeown F: Oat cell carcinoma of the esophagus. *J Pathol Bacteriol* 64: 889-891, 1952
- 2) Kelsen DP, Weston E, Kurtz R et al: Small-cell carcinoma of the esophagus. Treatment by chemotherapy alone. *Cancer* 45: 1558-1561,

- 1980
- 3) Briggs JC, Ibrahim NB: Oat cell carcinoma of the esophagus. A clinicopathological study of 23 cases. *Histopathology* 7: 261-277, 1983
 - 4) Tateishi R, Taniguchi K, Horai T, et al: Argyrophil cell carcinoma (Apudoma) of the esophagus. A histopathologic entity. *Virchows Arch* 371: 289-294, 1976
 - 5) 中沼安二, 太田五六, 坂田則昭ほか: 食道の小細胞性未分化癌の1例検例と文献的考察. *日消病会誌* 81: 263-266, 1984
 - 6) Matsusaka T, Watanbe H, Enjoji M: Anaplastic carcinoma of the esophagus. *Cancer* 37: 1352-1358, 1976
 - 7) 込谷淳一, 宮本幸男, 泉雄 勝ほか: 食道原発の小細胞性未分化癌の1例. *癌の臨* 33: 822-828, 1987
 - 8) 井手博子, 遠藤光夫: 食道腫瘍の臨床病理. 医学書院, 東京, 1984, p46-47
 - 9) 桑野博行, 池田正仁, 夏田康則ほか: 燕麦細胞癌の像を呈した早期食道癌の1例. *臨外* 36: 1651-1654, 1981
 - 10) 豊野 充, 安達和仁, 星川 匡ほか: 食道に発生した小細胞癌の1例. *癌の臨* 34: 1013-1018, 1988
 - 11) Levenson RM, Ihde DC, Matthews MJ et al: Small cell carcinoma presenting as an extrapulmonary neoplasm: Sites of origin and response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 67: 607-612, 1981
 - 12) Kernad A, Poskitt TR: Small cell carcinoma of the esophagus: Case report and review of the literature. *J Tenn Assoc* 77: 451-453, 1984
 - 13) Iishi R, Yamamoto M, Tatsuta M et al: Small-cell carcinoma of the esophagus: A case treated by chemotherapy. *Gastroenterol Endosc* 19: 31-33, 1987
 - 14) Tanabe G, Kajisa T, Shimazu H et al: Effective chemotherapy for small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 60: 2613-2616, 1987
 - 15) 葉野晴夫, 古賀健治, 楠原敏幸ほか: 未分化型食道癌に対する放射線治療. *癌の臨* 29: 155-158, 1983
 - 16) 膳所憲二, 中島公洋, 井餘田直慶ほか: 食道燕麦細胞癌の2例. *日臨外医会誌* 47: 1588-1594, 1986

**A Case Report of Small Cell Carcinoma of the Esophagus
—Multidisciplinary Treatment with Hyperthermia—**

Tetsuro Shimizu, Hiroshi Kato, Iwao Yamashita, Tomohiro Saito, Shigeru Takemori,
Kiyoshi Nakamura, Ichiro Hokari, Akira Yamada, Kunihiko Shimazaki,
Haruyo Otagiri, Takashi Sakamoto, Yoshiaki Karaki,
Kenji Tazawa and Masao Fujimaki

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

We report a case of small cell carcinoma of the esophagus, on which multidisciplinary therapies combined with thermotherapy provided approximately a nine-month extension of survival. The patient was a 75-year-old male. In July 1987, he began to develop a hoarse voice and dysphagia. Following a diagnosis of cancer of the esophagus made at another hospital, he was admitted to our hospital on November 16. A variety of examinations and tests upon admission showed it was a non-resectable esophageal cancer extending to the ImEilu. Biopsy revealed small cell carcinoma of the esophagus. From November 30, the patient received 47 Gy of radiotherapy in total and immunochemotherapy consisting in total of BLM 65 mg, CDDP 150 mg, 5FU 4500 mg, VP-16 180 mg, OK432 57.2 KE and PSK 99 g. In addition, local thermotherapy was conducted nine times. Such multidisciplinary therapies caused the disappearance of not merely the symptoms but also the tumor shadow on esophagograms. In July 1988, however, the patient was readmitted for multiple liver metastasis. On August 6, he died. In conclusion, the local efficacy of combined radiotherapy and thermotherapy was expected, but more effective chemotherapy was considered necessary.

Reprint requests: Tetsuro Shimizu Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University 2630 Sugitani, Toyama, 930-01 JAPAN