

術後化学療法が奏効し長期生存中の直腸原発小細胞癌の1例

神奈川県立がんセンター消化器外科¹⁾, 同 病理部²⁾, 横浜市立大学第1外科³⁾

湯川 寛夫¹⁾ 赤池 信¹⁾ 杉政 征夫¹⁾

武宮 省治¹⁾ 亀田 陽一²⁾ 今田 敏夫³⁾

症例は50歳の女性。1996年6月注腸検査,大腸内視鏡検査で肛門縁から10cmの直腸に2型病変をみとめ生検でanaplastic squamous cell carcinomaであった。術前CTにて傍直腸,大動脈周囲,左腸骨動脈周囲にリンパ節腫大を認めた。8月12日低位前方切除術施行,術中迅速診にて大動脈周囲リンパ節に転移陽性であり,根治度Cであった。病理組織診では直腸原発の小細胞癌と診断した。肺小細胞癌に準じ術後CDDP40mg×2日,VP-16100mg×3日(1クール)の化学療法を施行した。化学療法が奏効し術後9MのCTにて傍大動脈リンパ節腫大消失CRを得て以後2001年2月まで42か月,再発なく経過中である。小細胞癌の直腸原発例はまれであり,1クールにもかかわらず化学療法が奏効した1例を経験したので報告する。

はじめに

直腸原発の小細胞癌は,早期より遠隔転移リンパ節転移を来しやすく予後不良なまれな疾患である。今回,我々は原発巣に対し切除術を施行し,病理検査でN/C比が高く裸核状の紡錘型の小型細胞が密に充実に増殖している特徴的な組織像から直腸小細胞癌と確定診断され,遺残するリンパ節転移に対し肺小細胞癌に準じた化学療法を行い長期生存が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

患者:50歳,女性

主訴:便秘

既往歴:1976年左頸部リンパ節腫大 結核,1988年子宮頸癌Ib期 広汎子宮全摘術(他院) 扁平上皮癌,1989年 虫垂炎,1990年4月 子宮頸癌再発 腔断端 放射線治療25Gy

家族歴:特記事項なし

現病歴:1年半前より便秘傾向であった。

1996年6月10日近医受診し,注腸検査 大腸内視鏡検査にて肛門縁から10cmの直腸に2型病変を認めた。6月18日当センター初診した。

末梢血検査:貧血なく肝腎機能正常。腫瘍マーカーも正常範囲内であった(Table 1)。

Table 1 Laboratory data and tumor markers on admission

WBC	6,400 / μ l	ALP	181 IU/l
RBC	415 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	15.9 mg/dl
Hb	13.5 g/dl	Cre	0.51 mg/dl
Htc	38.8 %	Na	144 mEq/l
plt	23.9 \times 10 ⁴ / μ l	K	4.6 mEq/l
TP	7.0 g/dl	Cl	105 mEq/l
Alb	5.1 g/dl	BS	94 mg/dl
T. Bil	0.4 mg/dl	CEA	1.0 ng/ml
D. Bil	0.1 mg/dl	CA19-9	6.0 > U/ml
GOT	15 IU/l	CA125	32.3 U/ml
GPT	10 IU/l	AFP	2.6 ng/ml
LDH	348 IU/l	SCC	0.5 > ng/ml

注腸検査:肛門縁から10cmの直腸Raに後壁中心1/2周性5cmに及ぶの狭窄像を認めた(Fig. 1)。台形状変型を呈し深達度はSS以深と考えられた。

大腸内視鏡検査:肛門縁から10cmのRaに中心潰瘍を有し境界明瞭な周堤を有する径5cmの2型病変を認め,生検ではanaplastic squamous cell carcinomaであった(Fig. 2)。

CT検査:直腸壁の肥厚,傍直腸,大動脈周囲,左内腸骨動脈周囲の各リンパ節の腫大を認めた。肝転移,肺転移は認めなかった(Fig. 3)。

臨床経過

1996年8月12日低位前方切除術施行。術中迅速診にて大動脈周囲転移陽性(n4)のため郭清は傍直腸リ

<2002年5月1日受理>別刷請求先:湯川 寛夫
〒232 0024 横浜市南区浦舟町4 57 横浜市立大学
附属市民総合医療センター消化器センター

Fig. 1 Double-contrast barium enema showed a mass in the rectum (Ra)



Fig. 2 Colonofiberscopy showed a type2 tumor in the rectum.

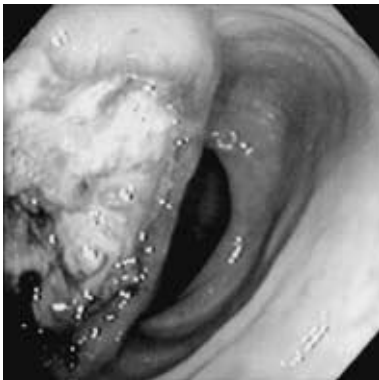
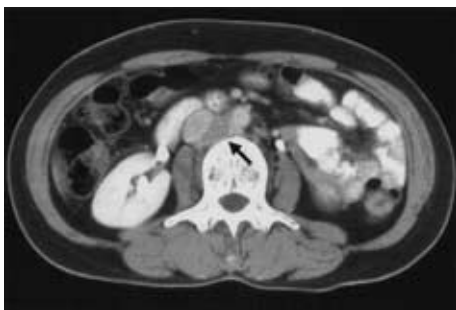


Fig. 3 Abdominal enhanced computed tomography showed lymph nodes swelled at para-aorta.



ンパ節, 左内腸骨動脈周囲リンパ節を含む D2 にとどめ, 大動脈周囲リンパ節, 側方郭清は行わなかった。手術所見は大腸癌取扱い規約¹⁾に基づく, Ra 後壁中心 2 型 1/2 周性 A2 N4 P0 H0 腫瘍径 = 45 × 55mm OW = 140mm AW = 30mm であった。病理検査では比較的境界明瞭で粘膜下成分の多い 2 型で, 断面は八つ

頭状であった。a2 ly2 v1 n4 (陽性リンパ節 8/27) ow (-)aw (+) (断端にリンパ管侵襲あり)ew (+) (腫瘍底)。HE 染色で弱拡大で peripheral palisading が認められるものの rosette は一部に散見されるが ribbon は認めなかった。強拡大では N/C 比が高く核が濃染され, 大きさ均一な小型細胞が密に充実に増殖していた。腺および扁平上皮への分化はみられず, リンパ腫系のマーカーは陰性であり小細胞癌と診断した (Fig. 4 A, B)。術中サンプリングした大動脈周囲リンパ節でも永久標本で小細胞癌を確認した (Fig. 4C)。免疫染色では Grimelius 染色, chromogranin A, S-100, neuron-specific enolase (NSE) いずれも陰性であった (Fig. 5)。既往の子宮頸癌の squamous cell carcinoma とは組織像が異なり, また今回の病変が後壁中心であることから, 直腸原発の small cell carcinoma と診断した。腫瘍周囲の正常腸管に線維化や肥厚は見られず, 子宮頸癌再発時に施行した放射線治療との関係は明らかではなかった。術後, 肺小細胞癌に準じて 9 月 3 日から cisplatin (以下, CDDP) 40mg × 2 日, etoposide (以下, VP-16) 100mg × 3 日の化学療法を施行したが, 副作用としての著名な脱毛が見られ 2 クール目以降の化療は本人の希望で中止した。9 月 18 日 (術後 1 か月) の CT で大動脈周囲リンパ節の軽度縮小 (縮小率 20.0%) を認め, 肝肺転移は認めなかった。大動脈周囲リンパ節は 12 月 13 日 (術後 4 か月) の CT ではさらに縮小 (縮小率 55.6%) がみとめられ, 1997 年 5 月 13 日 (術後 9 か月) には消失した (Fig. 6)。以後 5 か月から 1 年 5 か月の間隔で 2001 年 2 月まで計 7 回の CT を施行したが再発を認めず, 術後 4 年 6 か月生存中である。

考 察

小細胞癌は肺原発のものが多く, 肺癌のおよそ 20% を占めるといわれている²⁾。一方, 肺以外の臓器, 特に消化管に発生することはまれで大腸原発の小細胞癌は全体の 0.2% 程度といわれている^{3,4)}。早期より肝転移や広範なリンパ節転移をきたしやすく予後は極めて不良とされている⁵⁾。Hung は欧米にて報告された大腸直腸原発小細胞癌 39 例について検討し, 平均生存期間は約 6 か月で 1 年以上の長期生存例は 10% であったとし, その悪性度を報告している⁶⁾。

Shirouzu ら⁷⁾はその早急かつ広範なリンパ組織への浸潤を考慮し広範囲の切除が必要と述べている。安藤ら⁸⁾は大腸原発小細胞癌本邦報告 14 例について検討し, 3 年以上の長期生存例は 5 例ありうち直腸原発は

Fig. 4 The histopathological findings revealed a small cell carcinoma (Hematoxylin-Eosin stainings.)

A : rectum × 2, B : rectum × 20, C : para-aortic lymph node × 10

A : HE × 2

B : HE × 20

C : HE × 10

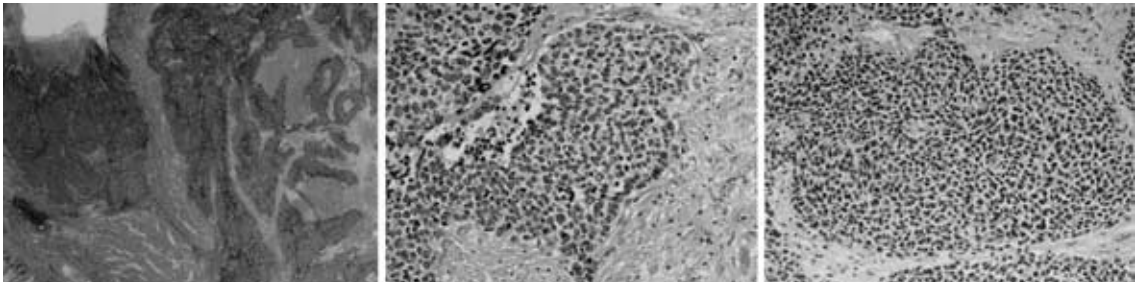


Fig. 5 Immunohistochemical stainings.

A : Grimelius × 40, B : Chromoglanin A × 40, C : S-100 × 40, D : NSE × 40

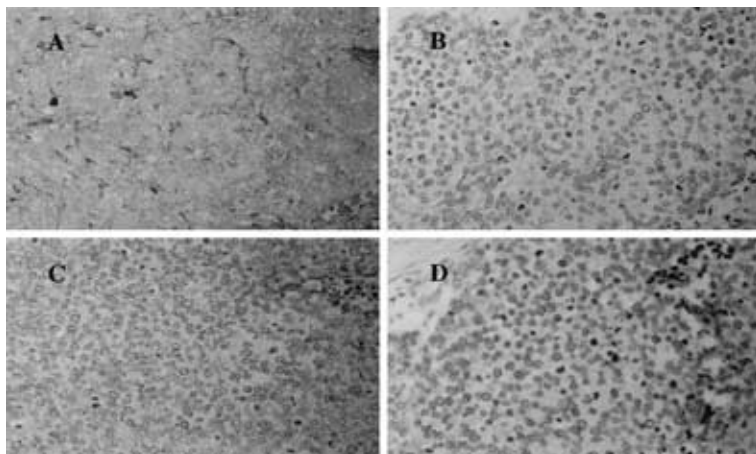
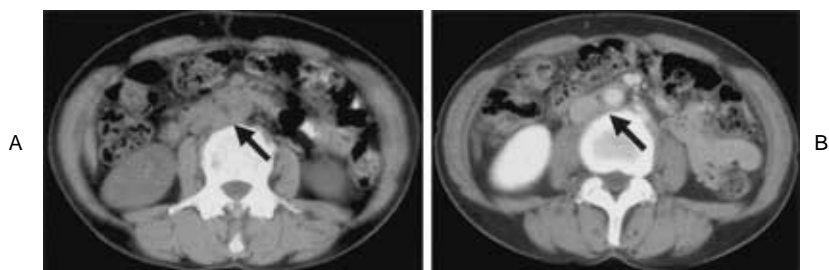


Fig. 6 Abdominal enhanced CT showed lymph nodes was reduced and disappeared at para-aorta after 1 course chemotherapy.

A : 4 months after operation, B : 9 months after operation



2 例のみで 1 例は手術単独で 5 年 ,1 例は手術後再発に
 対し化学療法 , 放射線療法を行い 6.5 年の生存をえて

いる⁹⁾ . いずれも肝肺転移なく一度は治癒切除された
 症例であったとしている . 自験例は肝肺転移を認めな

Table 2 Reported cases of small carcinoma of colorectum in Japan

No.	Author	Year	Age, Sex	Location of colon	Type of tumor	Therapy	Chemoterapeutic agents	Metastasis at operation	Prognosis
1	Ebihara	1982	65 M	Sigmoid	type 3	resecton		none	6M death
2	Shirouzu	1985	51 M	Rectum(Rb)	type 2	resecton		lymphnode	4M death
3	Shirouzu	1985	61 M	Rectum(Rb)	type 2	resecton		lymphnode, Liver	9M death
4	Shirouzu	1985	36 M	Rectum(Rb)	type 2	resecton		Liver	6M death
5	Shirouzu	1987	39 F	Rectum(Rb)	type 0	resecton		rectal wall	5Y alive
6	Nishimori	1990	53 F	Ceacum	type 3	resecton		none	16Y alive
7	Nishimori	1990	39 F	Rectum(Rb)	type 2	resecton + chemotherapy	MMC, 5Fu	none	6Y alive
8	Nishimori	1990	34 F	Transverse	type 2	resecton + chemotherapy	MMC, FT207	none	4Y alive
9	Nishimori	1990	49 F	Asending	type 2	resecton + chemotherapy	MMC, 5Fu	none	3Y8M alive
10	Satoh	1992	29 F	Rectum (Rs-Rb)	type 5	resecton + chemotherapy + radiation	CDDP, etoposide (bilateral, iliac arterial infusion)	lymph node	6Y6M alive
11	Nakahara	1993	48 M	Proctos	type 0	resecton + chemotherapy + radiation	CDDP, etoposide	none	suicide
12	Vilor	1995	53 M	Rectum(Rb)	type 2	resecton		Liver	1M death
13	Kondo	1995	77 F	Rectum(Ra)	type 2	resecton		lymph node	1Y alive
16	Shimada	1995	70 M	Rectum (Ra-Rb)	type 2	resecton + chemotherapy	CDDP, etoposide	lymph node	1Y death
15	Nakakubo	1996	47 M	Asending	type 3	resecton		brain	1Y9M alive
14	Ando	1997	81 F	Rectum(Rb) Proctos	type 5	colostomy		lymph node, Liver	7D death
17	Sakamoto	1997	69 M	Rectum(Rb)	type 2	preoperative chemotherapy + resection + chemotherapy	ADM, 5Fu, CDDP, etoposide(hepatic arterial infusion)	lymph node, Liver	1Y4M alive
18	Okuyama	no mention	46 M	Rectum	type 0	resecton + chemotherapy	CDDP, 5Fu	lymph node	8M death
19	our case	1996	50 F	Rectum(Ra)	type 2	resecton + chemotherapy	CDDP, etoposide	lymph node	4Y6M alive

かったものの、4群のリンパ節転移を伴い、D2郭清にとどまり治癒切除しえていない。安藤らの報告例以後、検索した本邦大腸原発小細胞癌は4例あり^{10)~13)}これに自験例を加え別表 (Table 2)¹⁴⁾に示す。

自験例は術前の内視鏡下生検で小細胞癌の診断がつかず、永久標本で免疫染色は陰性であったが、その特徴的な細胞形態から直腸原発小細胞癌と診断された。本例は子宮頸癌再発に対し放射線治療がなされているが非癌部を含め腸管壁には放射線腸炎や線維化は認め

ていない。本疾患にCDDPとVP-16もしくは5-fluorouracil (以下、5Fu)の組み合わせの化学療法を施行し奏効をえたとの諸家の報告も散見され^{9)~11)}、肺小細胞癌の治療²⁾¹⁵⁾においては化学療法が第1選択とされており、これに準じてCDDP VP-16の全身化学療法を施行したところ、1クールで著効を示し44か月の長期無再発をえた。佐藤ら⁹⁾は治癒切除後局所再発例に対し内腸骨動脈からVP-16, CDDPを用いた動注化学療法と放射線治療を施行し長期無再発を得ている症例を報

告しているが, Okuyamaら¹¹⁾は治癒切除後肝転移に対しCDDP 5Fuの全身化学療法施行し縮小をみるも術後8か月で死亡した症例を報告している. 本疾患の治療方針はいまだ確立されておらず術前に小細胞癌の診断が可能である場合には全身化学療法を優先することも考慮すべきと考える. また, 本例のように治癒切除に至らなかった症例もしくは再発例においても, 化学療法が奏効する例が存在することから積極的な治療が望まれる.

文 献

- 1) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改定第5版. 金原出版, 東京, 1998
- 2) 中村慎一郎: 進展型肺小細胞癌の化学療法. 呼吸 19: 610-617, 2000
- 3) 近藤 敏, 古川正人, 中田俊則ほか: 原発性直腸小細胞癌の1例. 消外 18: 1747-1751, 1995
- 4) Vilor M, Tsutsumi Y, Osamura Y et al: Small cell neuroendocrine carcinoma of the rectum. Pathol Int 45: 605-609, 1995
- 5) 片山隆市, 蜂谷芳弘, 池上雅博: その他の比較的良好な悪性腫瘍の臨床. 外科 57: 929-935, 1995
- 6) Hung SSJ: small cell carcinoma of the colon-a case report and literature review. J Clin Gastroenterol 11: 335-339, 1989
- 7) Shirouzu K, Morodomi T, Isomoto H et al: Long

- term survival case of small (oat) cell carcinoma of the rectum. Acta Pathol Jpn 37: 111-116, 1987
- 8) 安藤英也, 長谷川洋, 小木曾清二ほか: 直腸原発小細胞癌の1例. 日臨外医学会誌 58: 2602-2605, 1997
 - 9) 佐藤裕二, 藤澤純爾, 佐治 裕ほか: Etoposide, Cis-Platinum と放射線療法が有効であった直腸 Small cell Undifferentiated Carcinoma の1例. 癌と化療 19: 2245-2249, 1992
 - 10) 阪本雄一郎, 北島吉彦, 小川明臣ほか: 術後のChemolipidolization と術後のEtoposide/Cisplatinの肝動脈注入が有効であった直腸小細胞癌多発肝転移の1切除例. 癌と化療 26: 543-547, 1999
 - 11) Okuyama T, Korenaga D, Tamura S et al: The effectiveness of chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the rectum: Report of a case. Jpn J Surg 29: 165-169, 1999
 - 12) 島田 謙, 上野聡一郎, 大島行彦ほか: 直腸原発内分泌細胞癌の1例. 日臨外医学会誌 59: 1346-1349, 1998
 - 13) 中久保善敬, 猪俣 斉, 西山 徹ほか: 脳転移巣摘出後に発見された大腸未分化癌の1例. 日臨外医学会誌 59: 2633-2636, 1998
 - 14) 西森武雄, 奥野匡宥, 池原照幸ほか: 大腸未分化癌の検討. 日本大腸肛門病学会誌 43: 316-322, 1990
 - 15) 上岡 博, 木浦勝行, 田端雅弘ほか: 肺小細胞癌に対する化学療法. 日胸疾患会誌 34: 87-91, 1996

42-Month Survival following Chemotherapy for Small-Cell Rectal Carcinoma

Norio Yukawa¹⁾, Makoto Akaike¹⁾, Yukio Sugimasa¹⁾, Shoji Takemiya¹⁾,
Yohichi Kameda²⁾ and Toshio Imada³⁾

¹⁾Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center

²⁾Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center

³⁾The First Department of Surgery, Yokohama City University, School of Medicine

A 50-year-old woman who undergoing uterectomy with extended lymph node dissection and local radiation therapy was admitted for constipation. She was found to have rectal carcinoma by barium enema examination and colonoscopy. Low-anterior resection was not curative due to paraaortic lymph node metastasis. Pathological diagnosis was small-cell carcinoma. Postoperative chemotherapy was conducted using CDDP and VP-16. Computed tomography(CT)9 months postoperatively revealed that the paraaortic lymph nodes swelling was disappeared, and she has continued disease-free 42 months (3.5 years) after resection. Small-cell carcinoma of the rectum is a rare disease with an extremely poor prognosis, although, in our case, chemotherapy proved effective.

Key words : small cell carcinoma, rectum, chemotherapy

[Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 1443-1447, 2002]

Reprint requests : Norio Yukawa Department of Gastroenterological Center, Yokohama City University Medical Center

4-57 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama 232-0024 JAPAN