

直腸内分泌細胞癌の1例

八尾市立病院外科, *同 病理科

辻江 正徳 柴田 信博 野村 孝
奥田 博 竹田 雅司*

症例は61歳の女性。下腹部不快感を主訴に近医受診し、便潜血陽性的のため当院を紹介された。大腸内視鏡検査にて直腸に隆起性病変を認め、生検にて腺癌と診断した。MRIでは、腸管壁外へ充実性に発育する粘膜下腫瘍様の形態を示していた。子宮および回腸に浸潤していたため、前方切除術、子宮・両側付属器合併切除と回腸部分切除を行った。病理組織では腫瘍の大部分を占める内分泌細胞癌の表層に分化型腺癌の小巣が数カ所併存しており、さらに内分泌細胞癌の中にカルチノイド腫瘍様の像を示す部位が見られた。患者は多発肝転移、大動脈周囲リンパ節転移および局所再発のため術後5か月で死亡した。内分泌細胞癌は高率に粘膜内に分化型腺癌を有しているが、本例のようにカルチノイド腫瘍に類似した組織の混在はまれであるので報告した。

はじめに

大腸に発生する内分泌細胞癌は、大腸癌取扱い規約¹⁾ではその他の癌に分類されるまれな悪性上皮性腫瘍で、小細胞癌とも呼ばれている。この癌は、高率に遠隔転移をきたし予後は極めて不良であるが、いまだ確立された治療法はなく、その発生母地さえも明らかでない。われわれは組織学的に特異な形態を示した直腸原発の内分泌細胞癌を経験したので報告する。

症 例

症例：61歳，女性

主訴：下腹部不快感

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1998年12月頃より下腹部不快感が出現した。1999年2月近医受診し、便潜血陽性的のため当院を紹介された。

現症：身長150cm，体重42kg。全身状態は良好で眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄疸なし。腹部理学的所見および直腸指診では異常を認めなかった。

血液検査所見：血液生化学検査，腫瘍マーカーに異常値は認められなかった。

注腸造影所見：直腸S状部に，壁の不整を伴う偏在性の狭窄部を認める（Fig. 1）。

大腸内視鏡所見：肛門縁から15cmの部位に，腸管の半周を占居する潰瘍を伴う隆起性病変を認めたが，腸管の伸展性が不良で深部への挿入は不可能であった。

MRI所見：直腸前方へ壁外性に進展する大きな腫瘍を認め，腫瘍内部は不均一な構造を示し，辺縁は不整である（Fig. 2）。

画像検査から，直腸壁外からの悪性腫瘍浸潤も疑われたが，直腸潰瘍部からの生検で腺癌が証明されたため直腸癌の診断下に手術を施行した。

手術所見：腹水なく，肝転移および腹膜播種を認めなかった。腫瘍は直腸S状部から壁外へ進展し，子宮および回腸に浸潤しており，リンパ節郭清（D3）を伴う前方切除とともに子宮および両側付属器，一部の回腸を一括切除した。

切除標本肉眼所見：Fig. 3は腫瘍を含んだ直腸の垂直断面を示している。腫瘍断面は灰白色，髓様で，腸管内腔には2/3周を占める3型の隆起性病変があり，その後面では壁外性に進展した腫瘍

< 2002年11月27日受理 > 別刷請求先：辻江 正徳
〒565 0871 吹田市山田丘2 2 E2 大阪大学大学院
病態制御外科

Fig. 1 Barium enema showed the one-sided irregular compression at the rectosigmoid.



Fig. 2 Magnetic resonance imaging demonstrated an irregular heterogeneous tumor with a dominant submucosal component.



が回腸と子宮へ浸潤している。

病理組織学的所見：腫瘍の大部分では、N/C比のやや高い小型の細胞が充実性に増殖する像を呈しており、腫瘍中心部には広範な壊死像が認められ、内分泌細胞癌と診断した (Fig. 4a)。一方、粘膜近傍には腺管形成を伴う分化型腺癌の像も認められ (Fig. 4b)、さらに内分泌細胞癌の中には、小型の核を有し N/C 比が低く索状の配列を示すカルチノイド腫瘍様の像が多数認められた (Fig. 4c)。小型の腫瘍細胞とカルチノイド様細胞は、NSE (neuron-specific enolase) に対する免疫染色陽性であり、グリメリウス染色でも陽性顆粒が確認された。深達度は s(子宮・回腸), n1(+)で、大腸癌取扱い規約による組織学的病期は stage IIIa であった。

術後経過：術後経過は順調で第 24 病日軽快退院した。しかし、術後 2 か月目には多発肝転移、リンパ節転移、局所再発が出現した。5-FU と CDDP による化学療法を施行したが効果なく、急激な経過をたどり術後 5 か月で死亡した。

Fig. 3 Macroscopic examination of the surgical specimen showed a tumor with a dominant submucosal component invaded into uterus (①) and ileum (②)

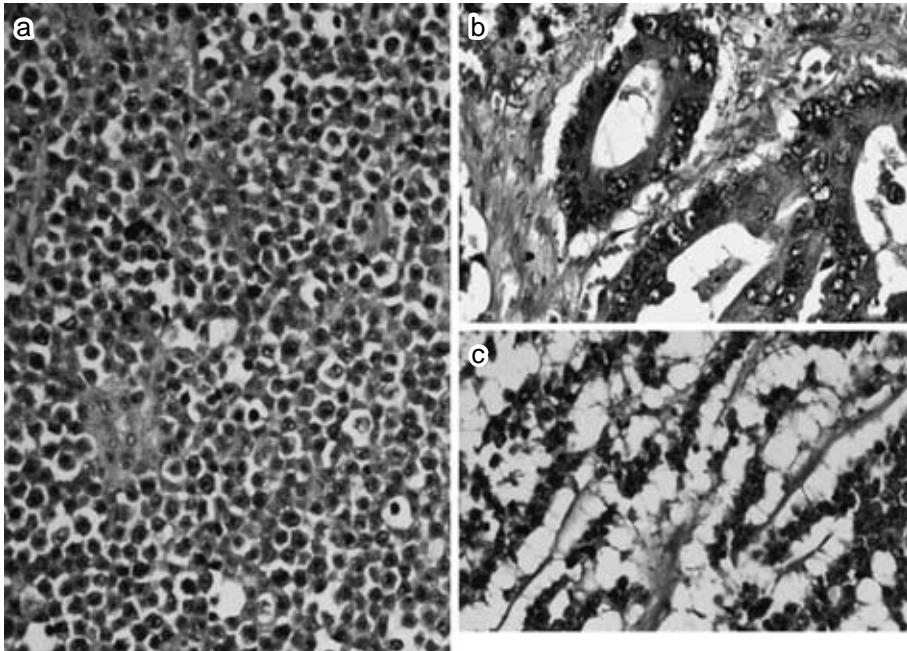


考 察

大腸に発生する内分泌細胞癌は、以前は低分化型腺癌や未分化癌と報告されていた可能性があることより、その正確な発生頻度は不明であるが、大塚ら²⁾は原発性大腸癌の 0.2% と報告しており、

Fig. 4 Microscopic findings of the tumor (H.E., ×200)

- a : Endocrine cell carcinoma occupied major area of the tumor.
 b : Small foci of differentiated adenocarcinoma were observed in the superficial area of endocrine cell carcinoma.
 c : Small foci showing carcinoid-like differentiation were observed in the area of endocrine cell carcinoma.



比較的まれな疾患である。本邦で直腸の内分泌細胞癌あるいは小細胞癌として報告された症例は、医学中央雑誌による1987年から2001年までの検索で自験例を含め38例あり、これは大腸の内分泌細胞癌報告例の58.5%にあたる³⁾⁻¹²⁾。大腸においては検索しえた限りでは自験例のようにカルチノイド腫瘍あるいはカルチノイド様組織を合併したとの例はなく、大腸以外を含めても胃で1例の報告が見られるのみであり¹³⁾、非常にまれな例と考えられる。内分泌細胞癌の組織発生についての仮説は、主に病巣の組織構築から検討されてきた。岩渕ら¹⁴⁾は(1)先行した一般組織型腺癌から発生(2)先行したカルチノイドから発生(3)非腫瘍性多分化能幹細胞から発生(4)非腫瘍性幼弱内分泌細胞から発生、の4つの経路を想定し(1)の経路、すなわち粘膜内分化型腺癌が先行し、腺癌細胞の分化により出現する腫瘍性内分泌細胞ク

ローンの増殖により形成される経路が最も多いと考えている。しかし、自験例では分化型腺癌の成分を伴った内分泌細胞癌の中にカルチノイド様の部分を含み多彩な像を示している。すなわち、通常型腺癌および量的に優位な低分化高悪性度成分に加えて、高分化低悪性度な内分泌細胞の性格をもつ腫瘍細胞が同腫瘍内に混在している。この形態からは『腺癌細胞の内分泌細胞クローンが腫瘍性に増殖しさらに2方向に分化した』、あるいは『多分化能をもつ上皮性幹細胞がそれぞれの方向に分化した』のいずれの経路も可能性として考えられるが、後者の方が最終形態に至るまでの分化の段階が少なく考えやすい。

大腸内分泌細胞癌の悪性度は高く、高率にリンパ節転移や肝転移をきたし、早期に死の転帰をとることが多い¹⁴⁾。本邦の報告例38例のうち、発見時すでに肝転移を有していたものは25例、リンパ

節転移を認めたものは22例あり、22例(57.9%)が1年以内に癌死している³⁾⁻¹²⁾。このため外科治療、放射線治療、化学療法などを組み合わせた集学的治療が必要であるとする意見もあるが¹⁵⁾¹⁶⁾、症例数が少ないこともあり、いまだ確立された治療法はない。自検例でも、根治度Aの治療切除が行われたにも関わらず、その後急激な再発から術後5か月で死亡した。

一方、少数例ではあるが、根治的切除後の長期生存例の報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。これらの違いは組織発生と関係があるのか、あるいは増殖過程における差異なのか未知のままである。自験例は、大部分の内分泌細胞癌と同様の経過をたどりカルチノイド様組織の混在は予後を改善していないといえる。まれな疾患ではあるが、今後症例の蓄積により長期生存例における組織構築の詳細や遺伝子異常の検索が進み、根治切除後の予後の推測や、さらには生検組織の遺伝子検査による手術療法施行の適否を判断できるようになることを期待したい。

今回われわれは、分化型腺癌とカルチノイド腫瘍様の組織の混在をみた直腸内分泌細胞癌を経験した。本症例は腫瘍の発生母地およびその分化の過程を考察する上で、非常に貴重な症例と考え報告した。

本論文の要旨は、第55回日本消化器外科学会総会(2000年7月宮崎市)において発表した。

文 献

- 1) 大腸癌研究会：大腸癌取扱い規約。第6版。金原出版，東京，1998
- 2) 大塚正彦，加藤 洋：大腸の低・未分化癌の臨床病理学的検討；分類および内分泌細胞癌との関連について。日消外会誌 25：1248-1256, 1992
- 3) 石田雅俊，山田正治，宮田幹世ほか：直腸内分泌細胞癌の1例。臨外 52：1209-1212, 1997
- 4) 佐藤美信，丸田守人，前田耕太郎ほか：大腸内分泌細胞癌の2例。日臨外会誌 59：1061-1067, 1998
- 5) 有本裕一，水上健治，山田忍ほか：直腸原発内分泌細胞癌の2例。日臨外会誌 59：2109-2114, 1998
- 6) 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。日臨外会誌 58：2602-2605, 1997
- 7) 小林正明，安田有利，古川雅也ほか：横行結腸に発生した内分泌細胞癌の1例。Endosc Forum Digest Dis 12：116-120, 1996
- 8) 原田英也，岸本圭永子，仁丹利行ほか：きわめて予後不良な直腸内分泌細胞癌の1例。癌の臨 45：1002-1006, 1999
- 9) 牧野浩司，森山雄吉，田中宣威ほか：高齢者の直腸内分泌細胞癌の1症例。日消病会誌 96：1057-1061, 1999
- 10) 森脇義弘，山崎安信，須田嵩ほか：上行結腸原発内分泌細胞癌の1例。日消病会誌 96：1062-1066, 1999
- 11) 那須二郎，固武健二郎，小山靖夫：結腸内分泌細胞癌の1例。日本大腸肛門病会誌 49：161-166, 1996
- 12) 高橋由至，恩田昌彦，田中宣威ほか：上行結腸に発生した内分泌細胞癌の1例。日臨外会誌 61：1497-1501, 2000
- 13) 渡辺英伸：腸のカルチノイド腫瘍。胃と腸 24：853-857, 1989
- 14) 岩淵三哉，佐野壽昭：消化管(肝，胆管を含む)の内分泌細胞腫瘍。病理と臨 17：1253-1262, 1999
- 15) Sarsfield P, Anthony PP: Small cell undifferentiated('neuroendocrine') carcinoma of the colon. Histopathology 16：357-363, 1990
- 16) Nakahara H, Moriya Y, Shinkai T et al: Small cell carcinoma of the anus in human HIV carrier: Report of the case. Surg Today 23：85-88, 1993
- 17) 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
- 18) 西森武雄，奥野匡宥，池原照幸ほか：大腸未分化癌の検討。日本大腸肛門病会誌 43：316-322, 1990

A Case of Endocrine Cell Carcinoma of the Rectum

Masanori Tsujie, Nobuhiro Shibata, Takashi Nomura,
Hiroshi Okuda and Masashi Takeda*

Department of Surgery, Yao Municipal Hospital

*Department of Pathology, Yao Municipal Hospital

A 61-year-old woman with lower abdominal discomfort was referred to our hospital due to positive occult blood in the stool. Colonofiberscopy showed a rectosigmoid tumor diagnosed pathologically as adenocarcinoma. Magnetic resonance imaging (MRI) showed an elevated tumor with a dominant submucosal component. Anterior resection with lymphadenectomy, hysterectomy with bilateral salpingoophorectomy, and partial resection of ileum were done. Microscopic examination of the surgical specimen revealed small foci of differentiated adenocarcinoma in the superficial area of endocrine cell carcinoma occupying most of the tumor. Small foci showing carcinoid-like differentiation were observed in the endocrine cell carcinoma area. She died 5 months postoperatively of multiple metastatic lesions in the liver and paraaortic lymph nodes and local recurrence. Endocrine cell carcinomas are often reported to coexist with adenocarcinoma, but to our knowledge, it is very rare to find carcinoid-like differentiation in endocrine cell carcinoma.

Key words : endocrine cell carcinoma of the rectum

[Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 240-244, 2003]

Reprint requests : Masanori Tsujie Department of Surgery and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Osaka University
E2, 2-2 Yamadaoka, Suita, 565-0871, JAPAN
