

症例報告

# CDDP + 5-FU 療法が著効した肛門管内分泌細胞癌肺転移の 1 例

済生会横浜市南部病院外科<sup>1)</sup>, 済生会横浜市南部病院病理部<sup>2)</sup>  
横浜市立大学医学部付属市民総合医療センター消化器病センター<sup>3)</sup>

大島 貴<sup>1)</sup> 山崎 安信<sup>1)</sup> 牧野 達郎<sup>1)</sup> 郷 克己<sup>1)</sup>  
金谷 洋<sup>1)</sup> 千島 隆司<sup>1)</sup> 原田 浩<sup>1)</sup> 須田 嵩<sup>1)</sup>  
中村 宣子<sup>2)</sup> 今田 敏夫<sup>3)</sup>

肛門管内分泌細胞癌はきわめてまれな疾患で、本邦報告例は 4 例のみで、いずれも早期に転移をきたし予後不良であったと報告されている。今回われわれは、手術後早期に肺転移を生じた肛門管内分泌細胞癌に対し 5-FU + CDDP 併用療法を施行し、著効した 1 例を経験したので報告する。症例は 51 歳の女性。排便時出血と左単径部腫瘍を主訴に来院した。肛門管内に隆起性病変と左単径リンパ節腫張を認め、生検の結果低分化型腺癌、左単径リンパ節転移と診断し、腹会陰式直腸切断術 (D3) を施行した。病理組織検査では Grimelius および chromograninA 染色は陽性であり内分泌細胞癌と診断した。術後約 1 か月後、胸部 CT にて多発肺転移を認め、5-FU の持続静注と CDDP の連日投与を 5 日間 4 週毎に行い休薬中は tegafur の内服を施行した。1クール終了後に転移巣の消失を認め、6クール施行後 1年 8 か月間、CR 継続中である。

## はじめに

肛門管内分泌細胞癌はきわめてまれで<sup>1)-4)</sup>、また早期に転移をきたし非常に予後不良な疾患である。今回われわれは、手術後早期に肺転移を生じた肛門管内分泌細胞癌に対し CDDP + 5-FU 療法および tegafur 内服による化学療法を施行し、著効した 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患者：51 歳，女性

主訴：排便時出血，左単径部腫瘍

既往歴：1997 年，子宮内膜症にて子宮および両付属器全摘。

現病歴：2000 年 4 月頃より排便時出血が出現し，7 月より左単径部腫瘍が出現したため，8 月当院を受診した。

初診時現症：身長 155cm，体重 62kg，直腸肛門診にて歯状線上 3 時方向に径 2cm 大の隆起性病変を認め，また左単径部に直径 3cm 大の硬い腫瘍を触知した。

Table 1 Laboratory findings on admission

WBC	4.1 × 10 <sup>3</sup> / μl	GOT	14 IU/l
RBC	3.99 × 10 <sup>6</sup> / μl	GPT	14 IU/l
Hb	12.9 g/dl	LDH	317 IU/l
plt	250 × 10 <sup>3</sup> / μl	γ-GTP	12 IU/l
TP	7.5 g/dl	ALP	140 IU/l
Alb	4.5 g/dl	AMY	67 IU/l
BUN	15 mg/dl	CEA	3.2 ng/ml
Cr	0.57 mg/dl	CA19-9	51 U/ml

入院時血液検査：CA19-9 が 51U/ml (正常値 7~37U/ml) と高値を認める他は特に異常を認めなかった (Table 1)。

画像検査：腹部 CT では左単径部に径 3cm 大のリンパ節腫張を認めたが、肺、肝臓、その他のリンパ節には明らかな病変を認めなかった (Fig. 1)。内視鏡検査では歯状線上に直径 2cm 大の 0-IIa'+IIc 病変を認めた。

生検の結果は低分化型腺癌であり、以上より肛門管癌、単径リンパ節転移の診断にて、腹会陰式直腸切断術を施行した。

手術所見：両単径リンパ節郭清を先行した。開腹所見は、前回の子宮内膜症の手術によると思わ

< 2002 年 12 月 18 日受理 > 別刷請求先：大島 貴  
〒232 0024 横浜市南区浦舟町 4 57 横浜市立大学  
医学部市民総合医療センター

Fig. 1 A computed tomographic scan of the pelvis, showing an enlarged lymph node, about 3cm in diameter, in the left inguinal region (arrow) No other abnormalities were detected.

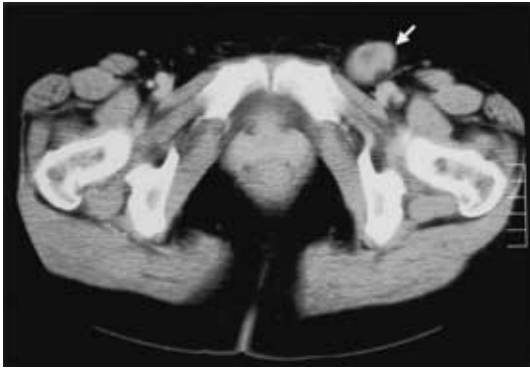
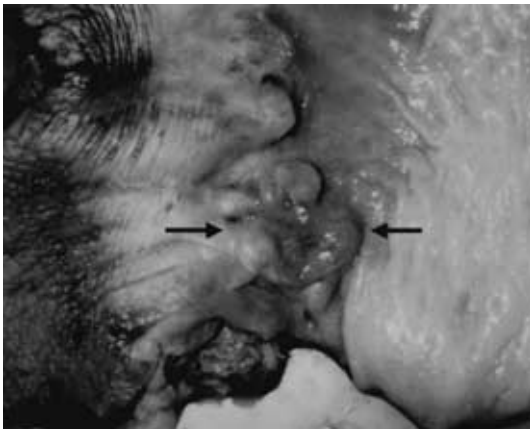


Fig. 2 Macroscopic findings of the resected specimen

A type IIa + IIc tumor about 2cm in diameter is located approximately 2cm above the anal verge and on the dentate line (arrow)



れる癒着を骨盤内に強度に認めたが、明らかな腹膜播種は認めず、肝転移も認めなかった。左内腸骨血管を合併切除して側方郭清を十分に行う腹会陰式直腸切断術 (D3) を行った。

摘出標本肉眼所見：肛門縁より約 2cm, 歯状線上に 2.0×2.0cm, 環周率 20% の IIa + IIc 病変を認めた (Fig. 2)。

病理組織学的所見：Hematoxylin-Eosine 染色では、腫瘍細胞は N/C 比の高い好酸性細胞質と染色性に富む核小体の鮮明な大小不同の核が胞巣状

に増殖しており、ロゼット様構造をみとめ、核分裂像を示す細胞も通常のカルチノイドに比較して多数認められた。Grimelius 染色および chromogranin A 染色は陽性であり、神経内分泌細胞癌と診断した (Fig. 3a-d)。深達度は sm, 脈管侵襲は v1, ly1, リンパ節転移が左単径リンパ節および左外腸骨リンパ節に認められた。大腸癌取扱い規約<sup>5)</sup>にもとずき, sm n3(+)p0 H0 M(-)stage IIIb ow(-)aw(-)ew(-)curA と診断した。

治療経過：術後 18 日目に軽快退院し, 21 日目より tegafur 600mg/day の内服を開始した。術後 33 日目に施行した胸部 X 線写真にて右下肺野に異常陰影を認め, 胸部 CT にて多発肺転移と診断した (Fig. 4a)。これに対し 5-FU 500mg/m<sup>2</sup>/day の持続静注 + CDDP (15mg/m<sup>2</sup>/day) の連日投与を 5 日間, 4 週毎に行い, 休業中は tegafur 600mg/day の内服を施行した。投与後約 1 か月後に施行した胸部 X 線および胸部 CT にて転移巣の消失を認めた (Fig. 4b)。5-FU + CDDP 併用療法を 6 クール施行後, tegafur 600mg/day の内服を継続中であるが, 1 年 8 か月を過ぎた現在も CR 継続中である。

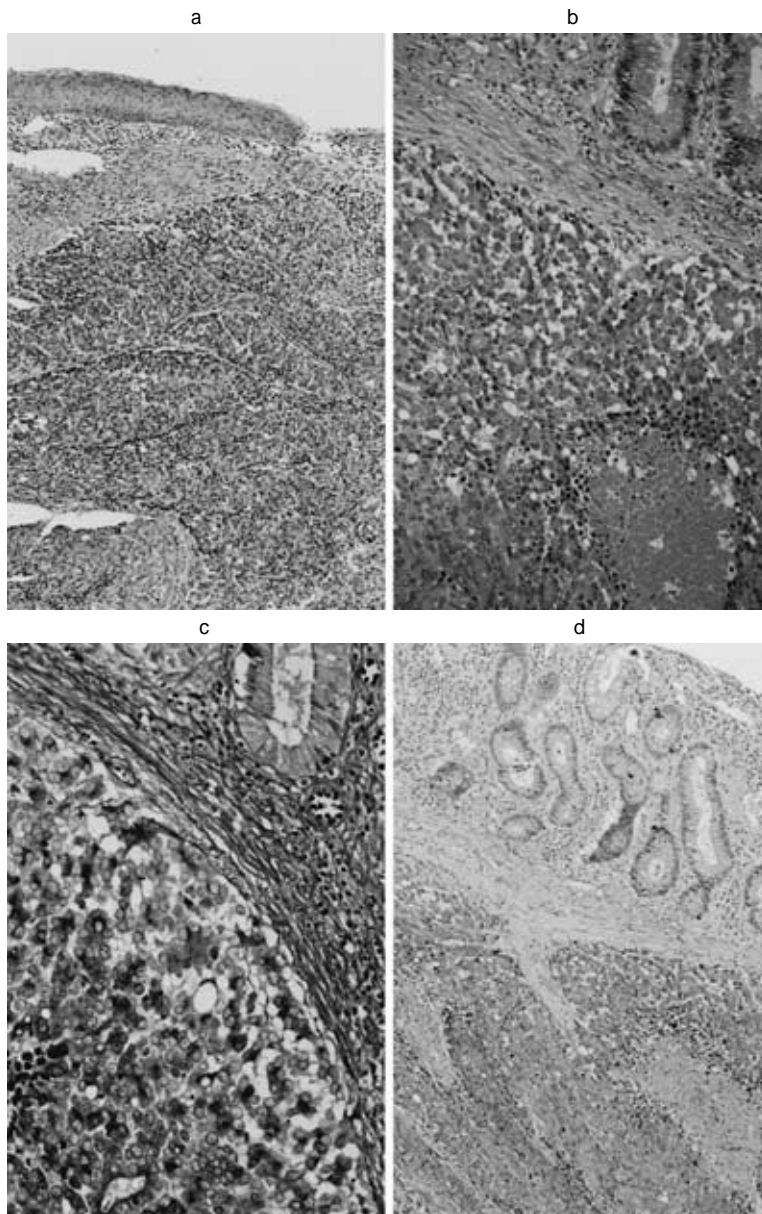
## 考 察

肛門管を含む大腸内分泌細胞癌は、組織学的には低分化型腺癌あるいは未分化癌の形態をとり、肺の小細胞癌に類似している。定型的、古典的カルチノイドとは明確に区別されているが、悪性カルチノイドと報告されている症例とも一部重複する。しかし、内分泌細胞癌は、カルチノイドに比べ、脈管侵襲、リンパ節、肝および肺転移を早期に來たすため病理学的にはこれらの両者を厳格に区別して治療する必要があると考えられている<sup>6)</sup>。

大塚ら<sup>7)</sup>は大腸内分泌細胞癌 51 例について臨床的特徴を明らかにしている。これによれば、その頻度は全大腸癌の約 1% で、発生部位は盲腸、直腸に多く、94% に転移を認め (リンパ節転移 74%, 肝転移 69%), 治療成績は極めて悪く、手術後 2 年までに 81% が死亡したと報告している。肛門管に発生した内分泌細胞癌に限ってみると、医学中央雑誌などを用いて過去 20 年間の本邦報告例を検索しえた限りでは、自験例を含め 5 例<sup>1)-4)</sup>で (Table 2), 自験例を除きいずれも早期に死亡している。

大腸内分泌細胞癌の治療に関しては、外科的切

Fig. 3 Histopathological findings of the resected specimen  
 a, b : Hematoxylin-eosin staining. Tumor cells with highly eosinophilic cytoplasm, hyperchromatic, irregular nuclei of various sizes, and clear nucleoli proliferate in rosette-like alveolar patterns. Many dividing tumor cells were found. c : Positive Grimelius staining. d : Positive chromogranin A staining.



除が基本と考えられているが、切除のみでは予後は不良であり、肺小細胞癌に準じた補助化学療法が有用であったとの報告<sup>8,9)</sup>や、化学療法+放射線療法が有用であったとの報告<sup>10)</sup>があるが、確立さ

れた治療法はない。森脇ら<sup>11)</sup>は1992年から1998年の大腸内分泌細胞癌の本邦報告例をまとめ、外科的切除した症例のうち40%で補助化学療法が施行されたが、いずれも1年未満で死亡したと報

Fig. 4 a : Multiple lung metastases were found on a chest computed tomographic scan( arrow ) b : Approximately 1 month after surgery and after one cycle of treatment a chest computed tomographic scan revealed that the pulmonary metastatic nodes had disappeared.

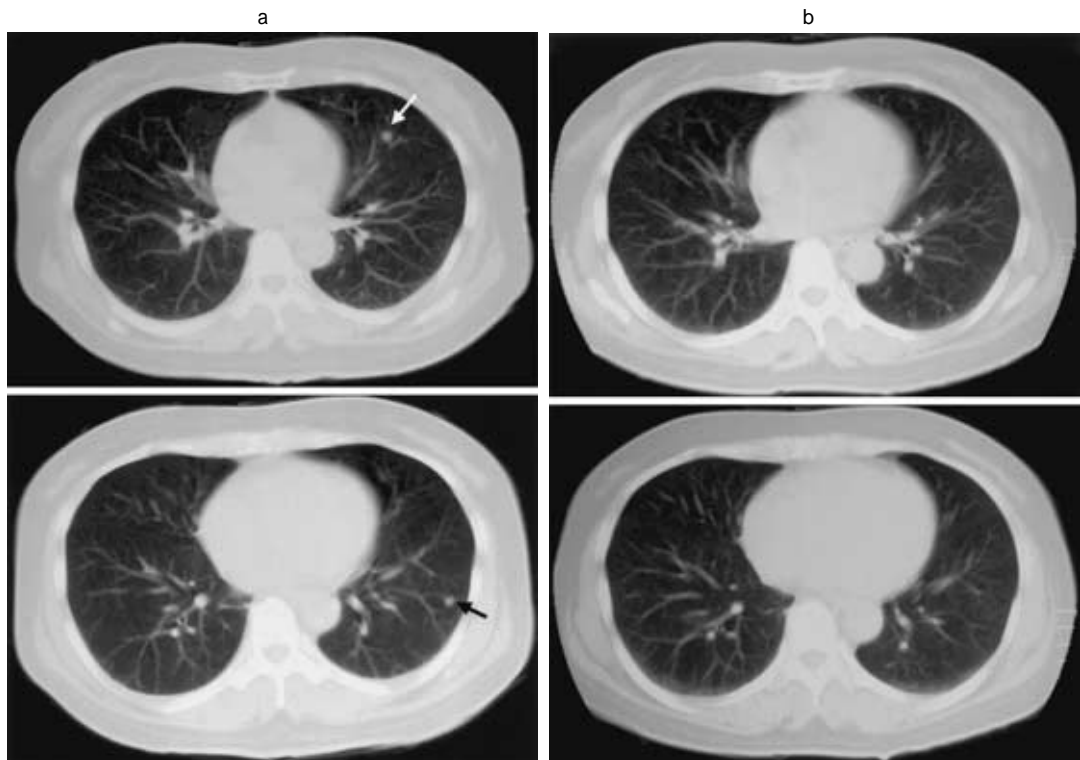


Table 2 Five cases of anal neuroendocrine cell carcinoma reported in Japan

	age	sex	depth	n	stage	operation	metastasis of postop.	prognosis
Fujiwara( 1987 )	54	M	pm	+	IV	?	unkown	12M dead
Ohtsuka( 1990 )	56	F	pm	+	IV	Mile s	skin	13M dead
Fukushima( 1992 )	74	F	al	-	IV	Mile s	lung	35M dead
Nagami( 1999 )	49	F	al	-	II	Mile s	liver	5M dead
Our case( 2002 )	51	F	sm3	+	IIIb	Mile s	lung	1M alive

告している．Staren ら<sup>8)</sup>は大腸内分泌細胞癌 4 例に対し、cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine の化学療法を施行し、3 例で PR を得ているものの、いずれも 1 年未満で死亡したと報告している．また、Okuyama ら<sup>12)</sup>は直腸内分泌細胞癌切除後の全身転移に対し CDDP + 5-FU 併用療法を施行し、術後 8 か月で死亡したものの肝転移の著明な縮小効果を認めたと報告している．外科的

切除 + 化学療法の報告では、いずれも治療効果があっても一時的、または不完全であり、CR を得た報告はなかったが、われわれは転移巣の著明縮小が認められた CDDP + 5-FU 併用療法を選択し、本症例に施行した．CDDP + 5FU 併用療法は著効し、1クール施行後には転移巣が消失し、1年 8 か月間、CR を継続中である．今後、予後不良である肛門管内分泌細胞癌に対しては、積極的な外科切

除とCDDP + 5-FU 併用療法による集学的治療によって治療成績が向上しうる可能性があると考えられた。

### 文 献

- 1) 大塚正彦, 加藤 洋, 吉田正一ほか: きわめて予後不良な肛門管内分泌細胞癌 (endocrine cell carcinoma) の一例. 病理と臨 8 : 963 968, 1990
- 2) 内村正幸, 木田栄郎, 脇 慎治ほか: 消化管症候群, 肛門管内分泌細胞癌. 別冊日本臨床領域別症候群, 日本臨床社, 東京, 1994, p786 789
- 3) 副島英伸, 小澤享史, 脇 慎治ほか: 肛門 Paget 病を併存した肛門管内分泌細胞癌 (endocrine cell carcinoma) の一例. 日消病会誌 89 : 2783 2788, 1992
- 4) 長嶺弘太郎, 池秀之, 永野晴彦ほか: 肛門管原発内分泌細胞癌の一例. 神奈川大腸肛門懇話会症例集 5 : 9 12, 1999
- 5) 大腸癌研究会編: 大腸癌取り扱い規約. 改訂第5版. 金原出版, 東京, 1998
- 6) 渡辺英伸: 腸のカルチノイド腫瘍. 胃と腸 24 : 853 857, 1989
- 7) 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
- 8) Steren ED, Gould VE, Warren WH et al : Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum : A clinicopathologic evaluation. Surgery 104 : 1080 1089, 1988
- 9) Vilor M, Tsutsumi Y, Osamura Y et al : Small cell neuroendocrine carcinoma of the rectum. Pathol Int 45 : 605 609, 1995
- 10) 佐藤裕二, 藤澤純爾, 佐伯 裕ほか: Etoposide Cis-platinum と放射線量法が有効であった直腸 Small Cell Undifferentiated Carcinoma の一例. 癌と治療 19 : 2245 2249, 1992
- 11) 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
- 12) 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

### Effectiveness of Chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil against Lung Metastasis from Anal Neuroendocrine Cell Carcinoma

Takashi Ohshima<sup>1)</sup>, Yasunobu Yamazaki<sup>1)</sup>, Tatsuo Makino<sup>1)</sup>, Katsumi Go<sup>1)</sup>, Hiroshi Kanaya<sup>1)</sup>,  
Takashi Chishima<sup>1)</sup>, Hiroshi Harada<sup>1)</sup>, Takashi Suda<sup>1)</sup>,  
Nobuko Nakamura<sup>2)</sup> and Toshio Imada<sup>3)</sup>

Department of Surgery, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital<sup>1)</sup>, Department of Pathology,  
Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital<sup>2)</sup>, Yokohama City University Medical  
Center, Gastroenterological Center<sup>3)</sup>

Anal neuroendocrine cell carcinoma is extremely rare. To our knowledge, only 4 cases have been reported in Japan, all of which had early metastases and a poor outcome. We report a case of anal endocrine cell carcinoma with early pulmonary metastases that responded to a combination of 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin (CDDP). A 51-year-old woman was admitted because of bleeding at defecation. A palpable mass was present in the left inguinal region. Rectal endoscopy revealed a protruding lesion extending to the dentate line and left inguinal lymph node enlargement. Biopsy showed a poorly-differentiated anorectal adenocarcinoma metastasizing to the left inguinal lymph nodes. An abdominoperineal resection with a lateral excision and bilateral inguinal lymph node dissection was performed. Histopathological examination of the surgical specimens revealed positive Grimelius and chromogranin A staining in tumor tissue, indicating a neuroendocrine cell carcinoma. On discharge, treatment with 600 mg/day p.o. of tegafur was begun. About 1 month after surgery, plain chest radiography and computed tomography showed multiple lung metastases. Continuous intravenous infusion of 5-FU (500mg/m<sup>2</sup>/day) with daily CDDP (15mg/m<sup>2</sup>/day) was given on days 1 to 5 of a 4-week cycle. Tegafur (600mg/day) was administered orally on days 6 to 28. Pulmonary metastatic nodes had resolved completely at the end of the first cycle. A total of six cycles of chemotherapy were given. To date, 1 year and 6 months after surgery, there is no evidence of metaastatic recurrence.

Key words : neuroendocrine cell carcinoma, cisplatin, 5-fluorouracil

[Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 314 318, 2003]

Reprint requests : Takashi Ohshima Yokohama City University Medical Center, Gastroenterological Center  
4 57 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama, 232 0024 JAPAN