

結腸内分泌細胞癌の検討

社会保険徳山中央病院外科

河内 康博 神保 充孝 重田 匡利
井口 智浩 藤田 雄司 宮原 誠
久保 秀文 長谷川博康 宮下 洋

過去5年間に内視鏡的切除もしくは外科的切除を施行した大腸癌症例は1021例で、病理組織学的検査で結腸内分泌細胞癌と診断した3例を検討した。男性2例、女性1例、平均年齢は65.3歳で、全大腸癌の0.29%であった。占居部位は上行結腸2例、S状結腸1例であった。3例とも深達度はss以深の進行癌で、脈管侵襲陽性、血行転移を認めた。切除標本の免疫染色でNSE、chromogranin A および synaptophysin 抗体陽性所見より内分泌細胞癌と診断し、1例には腺癌の共存を認めた。

内分泌細胞癌は、きわめて生物学的悪性度が高く、外科的治療のみでの治癒は期待できない。生検で未分化癌、低分化腺癌と診断された場合、内分泌細胞癌を念頭に置いた積極的検索を行い、手術のみならず補助化学療法が必要と考えられた。

はじめに

大腸内分泌細胞癌は発生頻度は低いが、早期より血行性、リンパ行性転移を来す悪性度の極めて高い疾患である¹⁾。

1997年10月から2002年9月までの過去5年間に当院で内視鏡的切除もしくは外科的切除を施行した大腸癌症例は1,021例で、病理組織学的検査で内分泌細胞癌と診断した3症例を提示し、文献的考察を加えて報告する。

症例1

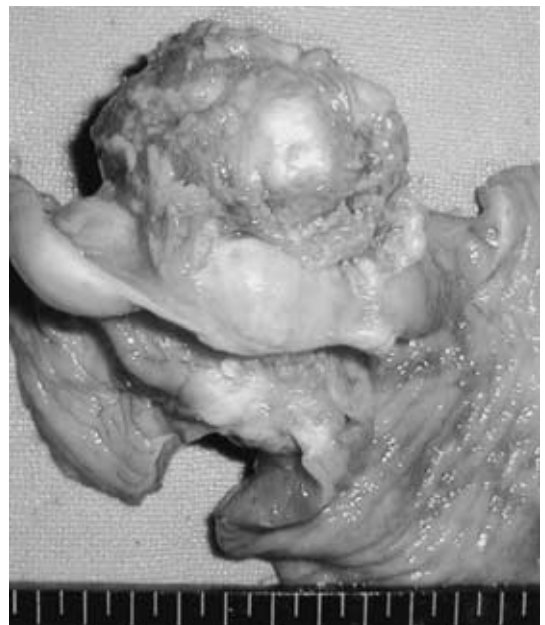
患者：67歳，男性

現病歴：平成11年11月28日より嘔吐・腹痛出現し近医に入院した。イレウスと診断され保存的治療を受けたが改善せず、当院紹介となった。

既往歴：糖尿病 慢性腎不全(血液透析3回/週)

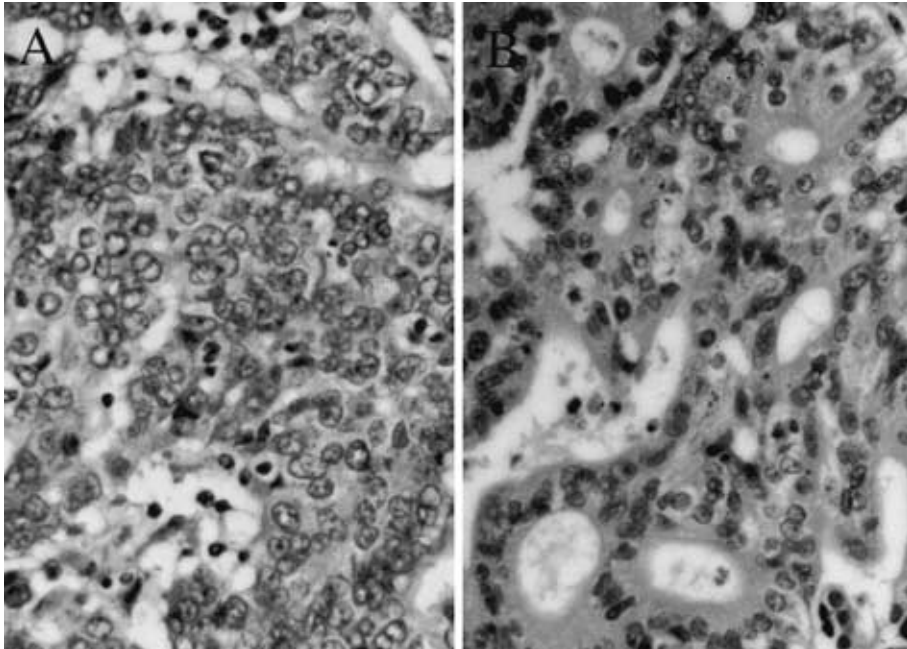
血液検査：WBC 9,900/mm³と軽度上昇し、Hb 10.8g/dlと軽度貧血を認めた。血糖値 223mg/dlと上昇していた他、慢性腎不全によりBUN 13.2mg/dl、クレアチニン 5.60mg/dlと上昇を認めた。また、血中CEA 45.9ng/dlと高値を示していた。

Fig. 1 The surgical specimen showed a solid tumor of 8×7×7 cm in size with extramural ingrowth.



腹部超音波検査：腸管は全体的に拡張し、右季肋部から臍部にかけて直径55×62mm大の腫瘍を認めた。

Fig. 2 A : By light microscopy, the tumor showed solid clusters or ribbons of round to fusiform, small sized cells with abundant mitoses (HE × 100) B : The tumor cell showed light microscopic evidence of areas of moderately differentiated adenocarcinoma (HE × 100)



腹部 CT 検査：上行結腸に直径 60mm 大の不整な腫瘍を認め、内腔が閉塞し、それより口側が著しく拡張をしていた。

下部消化管造影検査：上行結腸に全周性の狭窄が認められ、それより先に造影剤が通過しなかった。

以上より 3 型上行結腸癌の診断で、12 月 27 日手術を施行した。

手術所見：腹腔内には漿液性の腹水を少量認め、腫瘍は肝彎曲部に存在し、超手拳大で十二指腸に癒着していた。腹膜播種、肝転移、遠隔転移を認めなかったが、所属リンパ節腫大を認めた。clinical stage IIIb と判断し、結腸右半切除を施行した。摘出標本では、全周性に 80×70×70mm の 3 型病変を認めた (Fig. 1)。

病理組織学的検査：大部分の腫瘍細胞は中等大の核および少量の細胞質を有し、充実性、索状に存在し、一部でロゼット様、リボン状配列を呈していた (Fig. 2A)。また、これらの腫瘍細胞以外に、

少数ではあるものの、大型の核を有した、乳頭状に配列する腺癌も認めた (Fig. 2B)。腹水細胞診は class II で、リンパ節転移は認めず、n(-)、深達度 ss、脈管侵襲 ly2、v0、pw(-)、aw(-)、stage II、根治度 A であった。また、特殊染色では抗 NSE 抗体で陽性、抗クロモグラニン抗体で一部陽性で内分泌細胞癌と診断した (Fig. 3A, B)。

術後経過：術後 18 日目の血中 NSE は 14ng/ml と軽度上昇していた。術後週 3 回血液透析を行い、経過良好で 27 日目に転院となった。5 か月目に前胸部腫瘍を認め、切除標本で内分泌細胞癌の転移と診断した。2 年 9 か月の現在、血中 CEA、NSE 値は正常範囲内で生存中である。

症 例 2

患者：70 歳、男性

現病歴：平成 11 年 10 月頃より腹痛および左下腹部に腫瘍を認め、近医受診した。S 状結腸癌と診断され、11 月 2 日当院紹介となった。

大腸内視鏡検査：S 状結腸の粘膜は浮腫状で強

Fig. 3 A : The tumor cell showed immunohistochemical evidence of areas of neuroendocrine differentiation as demonstrated by positive chromogranin-A staining. B : Immunohistochemical study demonstrated that the tumor cell was positive for NSE.

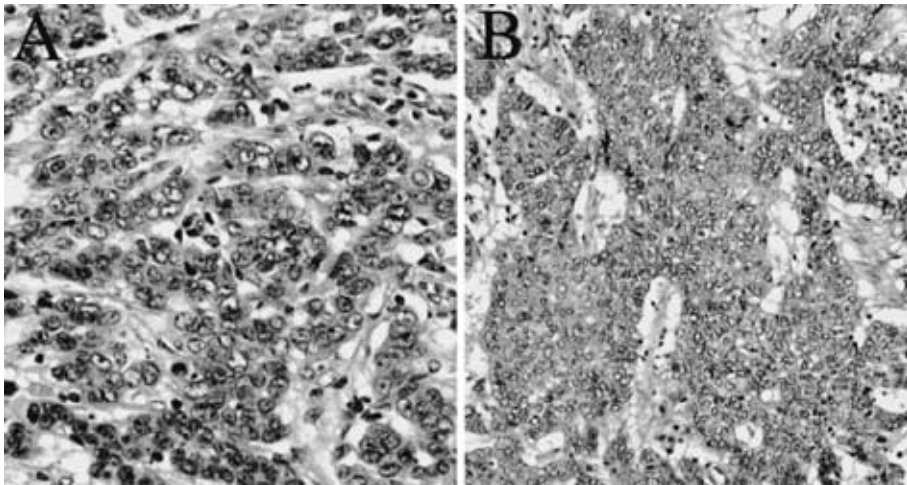
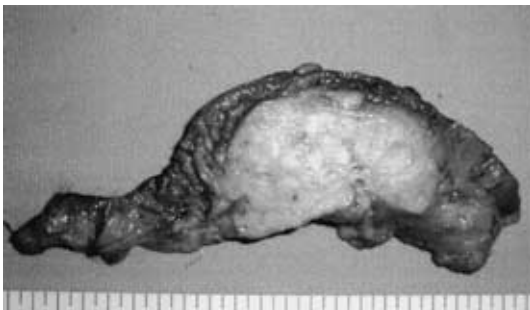


Fig. 4 Cut section of the specimen showed a solid tumor of 7 × 6 × 5 cm in size with extramural ingrowth.



い狭窄を認め、同部より口側への内視鏡挿入は困難であった。ガストログラフィンによる内視鏡下注腸造影では、広範に強い狭窄を認めた。

血液検査：Hb 15.6g/dl で、LDH 1,407IU/l、CEA 19.9ng/dl と高値を示していた。

腹部 CT 検査：肝両葉に多発性肝転移を認め、S 状結腸から下行結腸移行部のレベルで径 6cm 大の腫瘍病変を認めた。

以上より多発性肝転移を伴った 4 型 S 状結腸癌の診断で、11 月 25 日手術を施行した。

手術所見：S 状結腸腫瘍は径 7 × 6 × 5cm 大で、腹壁に浸潤 (Si) していた (Fig. 4)。肝両葉にわた

り多数散在性に転移 (H3) を認めた。また、大動脈周囲リンパ節 (N4) に転移を認めた。腹壁とともに S 状結腸を切除した。

病理組織学的検査：中等大の核を有する腫瘍細胞が索状または口ゼット様の配列を呈して増生していた。また、免疫染色で synaptophysin 陽性により、結腸内分泌細胞癌と診断した (Fig. 5A, B)。深達度 si, ly3, vo, ow(-), aw(-), stage IV, 根治度 C であった。

術後経過：術後経過良好で 19 日目に退院したが、その 18 日後に次第に全身状態悪化し死亡した。

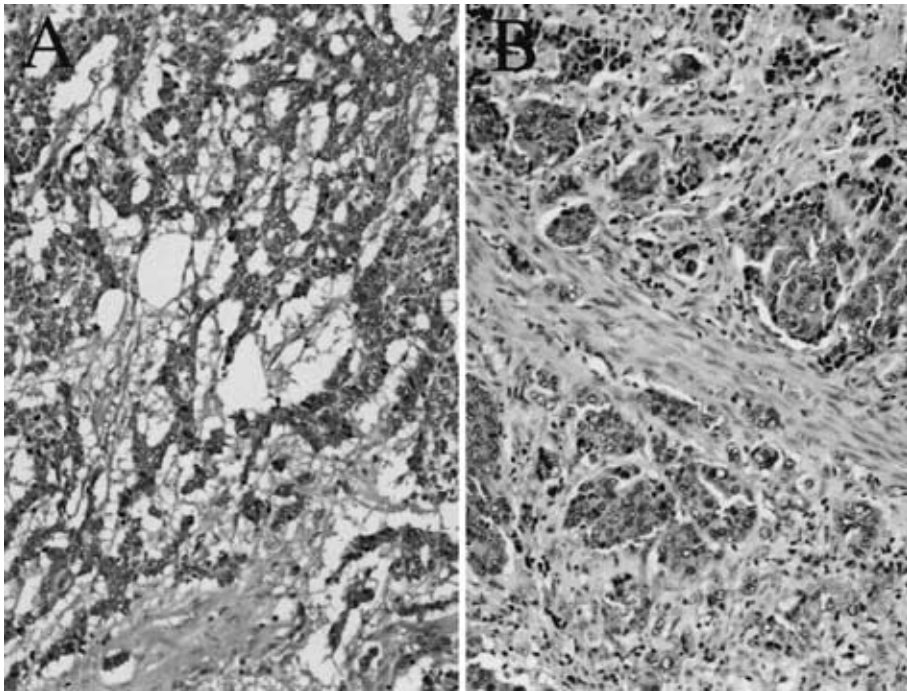
症例 3

患者：59 歳、女性

現病歴：平成 11 年 3 月初旬より右下腹部痛、下血があり、3 月 23 日当院受診した。注腸造影検査で肝彎曲部に apple core sign を認めた。CF では同部位に 2/3 周を占める 3 型病変を認めた。また、腹部超音波検査で肝両葉に多発性肝転移を認めた。

血液検査：WBC 17,800/mm³、CRP 24.2mg/dl と炎症所見を認め、Hb 14.2g/dl で、GOT 69IU/l、GPT 45IU/l、LDH 835IU/l、ALP 1,415IU/l、γ-GTP 1,794IU/l と高値を示していた。CEA 値は

Fig. 5 A : Histopathological findings showed solid clusters or rosette of round to fusiform, small sized cells with abundant mitoses (HE × 20). B : Immunohistochemical study demonstrated that the tumor cell was positive for synaptophysin.



2.4ng/dl で正常範囲内であった。

以上より多発性肝転移を伴う 3 型上行結腸癌の診断で 4 月 9 日手術を施行した。

手術所見：腹腔内には多量の腹水を認めた。腫瘍は径 14 × 8cm 大で臍頭部前面に浸潤 (Si) し、肝両葉にわたり多数散在性に転移 (H3) を認め、結腸右半切除を施行した。

病理組織学的検査：腫瘍細胞は索状、充実性、リボン状配列を呈して増生浸潤し、ロゼット形成も認められ、結腸内分泌細胞癌と診断した。深達度 se, ly3, v1, pw(-), aw(-), stage IV, 根治度 C であった。

術後経過：術後肝不全を併発し 31 日目に死亡した。

考 察

大腸内分泌細胞癌は大腸癌取扱い規約ではその他の癌に分類され、低分化腺癌や未分化癌の組織像を示す。内分泌細胞癌は全大腸癌の 0.2%、低分化、未分化癌の 1 ~ 9% 程度とされている^{2,3)}。本邦

報告例は佐藤ら⁴⁾が 42 例を報告し、2002 年に田崎ら⁵⁾が 54 例を集計している。当院の大腸癌 1,021 症例の検討では内分泌細胞癌は 3 例(0.29%)で、占居部位は上行結腸 2 例、S 状結腸 1 例であった。3 例とも深達度は ss 以深の進行癌で、脈管侵襲陽性、血行転移を認めた。切除標本の免疫染色で抗 NSE 抗体、抗クロモグラニン抗体陽性所見より内分泌細胞癌と診断した。

内分泌細胞癌の発生母地として 4 つの説が考えられており、1. 一般型腺癌や 2. 典型的カルチノイドから発生するという説や、内分泌細胞癌は併存病変として扁平上皮化生や細胞内粘液産生が認められることがあることより 3. 多分化能を有する幹細胞や 4. 幼若内分泌細胞を母地として発生する可能性があるという説がある⁶⁾。大腸内分泌細胞癌の 12% に腺癌が共存し、58% に腺腫成分が共存するという報告がある⁷⁾。今回の検討では 3 例中 1 例に腺癌との共存が認められたことから、先行して発生した腺癌から内分泌細胞癌が発

生、増殖という発展過程が示唆された。

結腸内分泌細胞癌の特徴は、1. 右側結腸に多く症状が出現しにくい、2. 核分裂像や脈管侵襲、血行性転移が多く、発育が急速で早期より転移を伴う、などが挙げられる。また、3. 内視鏡検査所見や肉眼所見に特徴がなく、通常の大腸癌と区別出来ない⁸⁾。自験例でも3例中2例が右側結腸に存在し、3例とも脈管侵襲、血行転移を認め、切除標本ではじめて内分泌細胞癌と診断できた。生検で未分化癌、低分化腺癌と診断された場合、内分泌細胞癌を念頭に置いた積極的検索、すなわち腫瘍細胞が内分泌細胞であると同定することが必要である。

予後は、Cur B 切除の75%は1年以内に死亡、Cur C 切除の50%が3か月以内に死亡と予後不良である⁴⁾。治療法は外科的切除が基本だが、切除だけでは予後不良で、補助療法が必要と考えられる。一方、内分泌細胞癌の概念の変遷において小細胞癌・燕麦細胞癌とも呼称され、肺小細胞癌の化学療法が奏功したという報告⁹⁾があるが、化学療法の効果を評価するには症例数が少ないといった問題点がある。症例1は、stage II、根治度Aで、腎不全患者のため積極的な化学療法は施行しなかったが5か月で遠隔転移を来した。今後、予後の改善には neoadjuvant therapy を含めた有効な補助化学療法の開発が望まれる。

稿を終えるにあたり、病理所見に関して御指導、御助言

を頂いた当院病理部山下吉美先生に深謝致します。

文 献

- 1) Saclarides TJ, Szeluga D, Staren ED : Neuroendocrine cancers of the colon and rectum. Results of a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 37 : 635-642, 1994
- 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) 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1例 . *病理と臨* 8 : 963-968, 1990
- 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) 田崎達也, 中井志郎, 藤本三喜夫ほか : 横行結腸内分泌細胞癌の1例 . *日臨外会誌* 63 : 639-643, 2002
- 6) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 石原法子ほか : 消化管カルチノイドの病理(2)消化管のカルチノイドと内分泌細胞癌の病理 . *臨消内科* 5 : 1669-1681, 1990
- 7) 岩淵三哉, 西倉 健, 渡辺英伸 : 胃と腸の早期内分泌細胞癌 : その特徴と発生 . *消内視鏡* 7 : 275-284, 1995
- 8) Staren ED, Gould VE, Warren WH et al : Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. A clinicopathologic evaluation. *Surgery* 104 : 1080-1089, 1988
- 9) Redman BG, Pazdur R : Colonic small cell undifferentiated carcinoma : A distinct pathological diagnosis with therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 82 : 382-385, 1987

Neuroendocrine Carcinoma of the Colon : Report of 3 Cases

Yasuhiro Kouchi, Mitsutaka Jimbou, Masatoshi Shigeta, Tomohiro Inokuchi, Yuji Fujita, Makoto Miyahara,
Hidefumi Kubo, Hiroyasu Hasegawa and Hiroshi Miyashita
Department of Surgery, Social Insurance Tokuyama Central Hospital

Neuroendocrine carcinomas were diagnosed in 3 of 1,021 patients who had colon cancers removed from October 1997 to September 2002 for an incidence of 0.29%. Patients were 2 men and 1 woman, 59 to 70 years of age (median, 65.3 years) Treatment involved : 2 right hemicolectomies and 1 sigmoidectomy. Colonic carcinoma is more likely to be malignant in lymphatic, vascular and liver metastases and the prognosis is dismal. These tumors showed light microscopic and immunohistochemical evidence of adenocarcinomatous areas, and neuroendocrine differentiation demonstrated by positive neuron-specific enolase (NSE), synaptophysin, and chromogranin-A staining. Neuroendocrine carcinoma has the least favorable prognosis and surgical treatment alone cannot provide a cure. When undifferentiated carcinoma or poorly differentiated adenocarcinoma is indicated for colorectal lesions at biopsy, aggressive exploration entertaining a possible existence of the disease is essential. Effective multimodal therapy should include operation and chemotherapy.

Key words : neuroendocrine carcinoma, colon cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 503 508, 2003]

Reprint requests : Yasuhiro Kouchi Department of Surgery, Social Insurance Tokuyama Central Hospital
1-1 Kodacho, Tokuyama, 745-8522 JAPAN
