

症例報告

直腸内分泌細胞癌の1切除例

大阪市立大学大学院腫瘍外科, 大阪医療刑務所*

藤原 一郎 加藤 保之 前田 清
葛城 圭 平川 弘聖 林 宏輔*

症例は46歳の男性で、約6か月間続く慢性下痢、左下腹部痛、会陰部痛を主訴に来院した。大腸内視鏡検査で直腸に2型全周性腫瘍を認め、生検組織の grimalius, chromogranin 染色が陽性であり内分泌細胞癌と診断した。遠隔転移の所見はなく、低位前方切除術(D2郭清)にて根治手術を施行した。組織学的に a2, n1(+), H0, P0, stageIIIa であった。14か月後に局所再発をきたした。直腸内分泌細胞癌はまれな疾患で、早期より血行性、リンパ行性転移をきたす悪性度の高い腫瘍で多くの報告例が術後1年以内に死亡している。内分泌細胞癌は慣用的に悪性カルチノイドと呼ばれたり、カルチノイドや未分化癌、小細胞癌などの範ちゅうに入れられていることもあり診断に若干の混乱がみられる。今後、内分泌細胞癌の有効な治療法を確立するうえで、診断法を確立し、多く症例を集計して生物学的特長を十分に把握する必要があると考えられた。

はじめに

内分泌細胞癌はまれな疾患で、早期より血行性、リンパ行性転移を来す生物学的悪性度の極めて高い腫瘍であると報告されている。今回、我々は直腸内分泌細胞癌の1手術例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：46歳、男性

主訴：下痢、血便、下腹部痛

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：39歳頃、慢性C型肝炎を指摘された。

現病歴：2001年11月頃より下腹部痛と下痢があったが放置していた。徐々に症状が悪化し、5~20回/日の水様下痢、左下腹部痛、会陰部痛、6か月間で16kgの体重減少があり2002年5月中旬に受診した。直腸指診にて直腸前壁に圧痛を伴う腫瘍を触れたため精査加療目的で入院した。

入院時現症：身長167cm、体重52kg。眼瞼結膜に貧血を認めた。左下腹部に軽度の圧痛を認めた。

入院時血液検査所見：Hb 10.7g/dlと軽度の貧血を認める以外、血算および生化学検査に異常はなかった。腫瘍マーカーは、CEA, CA19-9ともに正常範囲内であった。

大腸内視鏡検査：肛門縁より6cmの直腸に全周性2型の腫瘍を認めた。口側への内視鏡の通過は不可能であった(Fig. 1)。生検組織にて内分泌細胞癌と診断された。

骨盤部CT：直腸に7×5×9cmの腫瘤を認めた。腫瘍の壁深達度はA₂と診断した。直腸壁在リンパ節の腫脹も見られた。

手術所見：2002年7月中旬に手術施行する。開腹時、腹水、腹膜播種、肝転移の所見は認めなかった。RaからRbにかけて手拳大の腫瘍を認めた。腫瘍に近接した壁在リンパ節(No. 251)が腫脹しており転移が疑われた(N1(+))。低位前方切除術、D1リンパ節郭清を行った。S状結腸直腸吻合術を行ったが、口側腸管に閉塞性大腸炎を認めたため一時的人工肛門を横行結腸に造設した。

切除標本肉眼所見：12.5×9.5cm、ほぼ全周性の2型腫瘍を認めた(Fig. 2)。

病理組織学的所見：腫瘍細胞は高異型度、髄様

<2005年3月30日受理>別刷請求先：藤原 一郎
〒545-8585 大阪市阿部野区旭町1-4-3 大阪市立
大学大学院腫瘍外科

Fig. 1 Endoscopic study showed the rectal tumor.

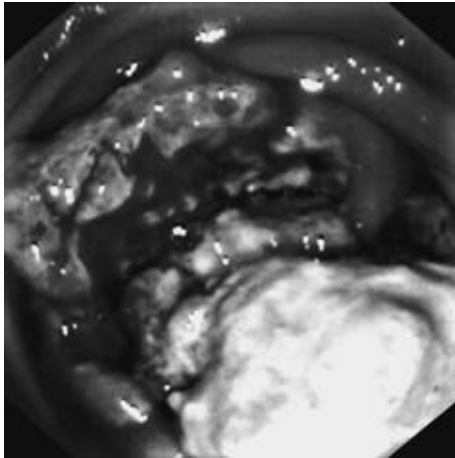
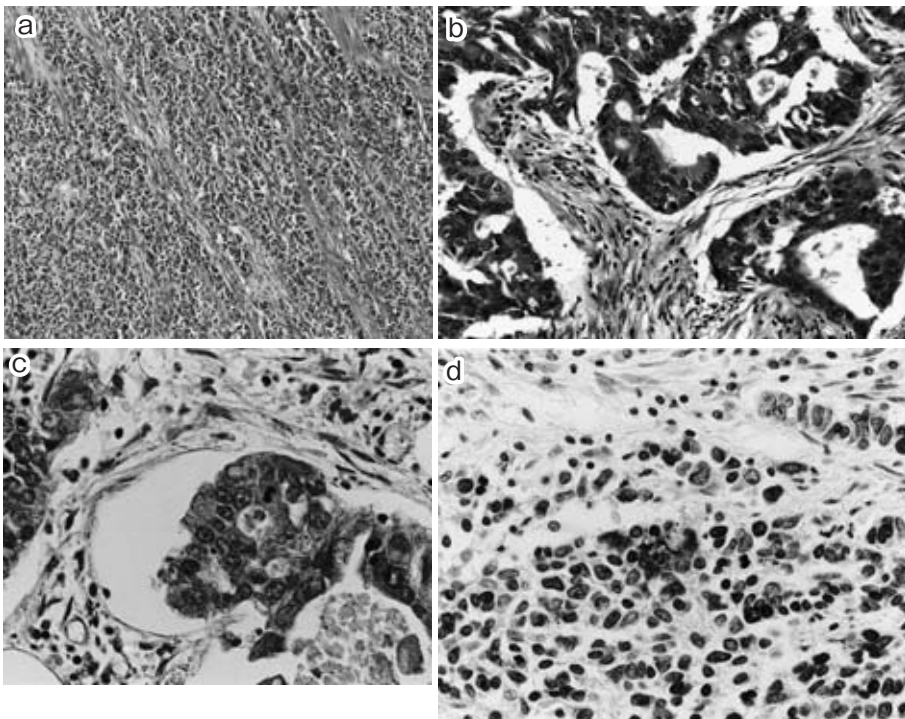


Fig. 2 Resected specimen of the rectum showed a circular type 2 tumor.



Fig. 3 Microscopic findings of the tumor. (a, b:H.E. ×100, c:Grimerius ×200, d:NSE ×200)



に配列し,細胞間に結合性を認め,一部ではロゼット様構造やリボン状,索状配列を示す部分もみられた.核は大小不同で核分裂像が目立ち(Fig. 3a),腫瘍先深部に腺癌の混在が認められた

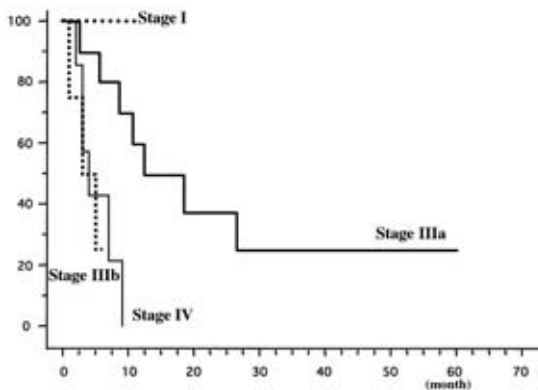
(Fig. 3b). a2, ow(-), aw(-), ew(-), ly2, v2, n1(+)(No. 251; 1/2, No. 252; 0/2), grimerius染色, chromogranin染色がともに陽性であった(Fig. 3c, d).

Table 1 Summary of 16 cases of endocrine cell carcinoma of the rectum in Japan

Case	Year	Author	Age	Sex ^{※1}	Chief complains	Location	Preoperative Diagnosis ^{※2}	Depth	n	H	Stage	Operation ^{※3}	Other treatments ^{※4}	Prognosis ^{※5}	Site of recurrence ^{※6} (Cause of death)
1	1994	Asakawa ¹³⁾	40	F	bloody stool	Rb	ECC	mp	—	0	I	Miles'	—	a (12M)	—
2	1994	Suda ¹⁴⁾	63	M	melena	Rb	ECC	sm	1	0	IIIa	polypectomy + LAR	—	d (26M)	mediastinal space, skin, brain
3	1997	Ishida ¹⁵⁾	64	M	melena	Rb	U	a (+)	2	0	IIIb	TPE	—	d (3M)	whole body
4	1998	Sato ¹⁶⁾	66	F	hemorrhage when defecation	RbP	P	si	1	3	IV	Miles'	—	d (2M)	liver
5	1998	Shimada ¹⁷⁾	70	M	melena, anal pain	Rab	U	a2	1	0	IIIa	Miles'	Cisplatin, Etoposide	d (12M)	liver, LN, local
6	1998	Arimoto ¹⁸⁾	61	M	diarrhea	Ra	W	a1	2	2	IV	LAR + liver resection	—	d (4M)	whole body, LN
7	1998	Okuyama ¹⁹⁾	76	F	melena	Rb	ECC	a1	1	2	IV	Miles'	FAM (HAI)	a (6M)	liver
8	1999	Okuyama ¹⁹⁾	46	M	anal bleeding, diarrhea	Rb	W	sm	1	0	IIIa	Miles'	Cisplatin + 5-FU	d (8M)	liver, bone, skin, LN
9	1999	Kojima ²⁰⁾	55	F	melena	Rs	ASC	a2	—	2	IV	LAR	—	d (9M)	liver, local
10	1999	Makino ²¹⁾	89	M	bloody stool, prolapse of anus	RbP	ECC	a3	2	0	IIIb	Miles'	—	d (1M)	pneumonia
11	1999	Yamashita ²²⁾	49	M	occult blood positive	Rs	—	ss	1	0	IIIa	HAL	adjuvant chemotherapy	d (10M)	liver
12	1999	Harada ²³⁾	57	M	anal pain	Rb	W	a2	4	0	IV	Miles'	5-FU + CDDP + Radiation	d (7M)	liver, LN, local
13	2000	Yamaguchi ²⁴⁾	78	F	melena	Rb	P	a2	1	0	IIIa	Miles'	—	d (2.7M)	liver, bone
14	2001	Suzuki ²⁵⁾	60	F	medical examination	Rb	P	A2	2	0	IIIb	Miles'	5FU + CDDP (HAI)	d (5M)	liver
15	2002	Sugura ²⁶⁾	54	F	occult blood positive	Rb	P	a1	1	0	IIIa	Miles'	UFT + Radiation	d (18M)	liver, bone
16	2002	Nezuka ²⁶⁾	86	M	abnormality of defecation	RaRb	U	ss	2	0	IIIb	LAR + Stoma	taking chemotherapy	a (6M)	—
17	2002	Ikeda ⁹⁾	72	F	general fatigue	Rb	U	MP	?	0	IIIa	Miles'	5FU + CDDP(HAI)	a (60M)	—
18	2002	Tokoro ²⁷⁾	49	M	residual feces	RaRbRs	—	ai	2	3	IV	TPE	—	d (3M)	liver
19	2003	Tujie ²⁸⁾	61	F	discomfort of lower abdomen	Rs	AC	si	1	0	IIIa	LAR	5-FU + CDDP	d (5M)	liver, LN, local
20	2003	Kobayashi ¹⁰⁾	65	M	occult blood positive	Rb	P	mp	1	0	IIIa	LAR	—	a (60M)	—
21	2003	Fuji ²⁹⁾	68	F	tumor of anus	RP	ECC	ai	3	3	IV	Miles'	—	d (3.1M)	liver
22	2004	our case	46	M	diarrhea, melena	RaRb	ECC	a2	1	0	IIIa	LAR + Stoma	UFT	a (12.5M)	local

※1M : male F : female ※2ECC : Endocrine cell carcinoma W : Well differentiated adenocarcinoma U : Undifferentiated adenocarcinoma P : Poorly differentiated adenocarcinoma ASC : Adenosquamous cell carcinoma AC : Adenocarcinoma ※3TPE : Total Pelvic Exenteration LAR : Low Anterior Resection ※4HAI : Hepatic Artery Injection IAI : Iliac Artery Injection ※512M : 12 months a: alive d : dead ※6LN : Lymph Node

Fig. 4 Survival rate for endocrine cell carcinoma of the rectum in Japan.



術後経過：術後第8病日より人工肛門より排便を認めた。術後第9病日より食事を開始し、以降順調に軽快した。第23病日よりUFT 300mg/日を開始した。2003年9月下旬他院にて局所再発を指摘されたが、以降の消息は不明である。

考 察

消化管の内分泌細胞腫瘍は発育緩徐で比較的前良好な古典的カルチノイドと、生物学的悪性度の極めて高い内分泌細胞癌に大別される¹⁾。内分泌細胞癌は急速に発育し、早期より血行性、リンパ行性転移を来す極めて予後不良な腫瘍である。その発生頻度は原発性大腸癌の0.2~1.0%²⁾³⁾と報告されており、比較的にまれな疾患である。

内分泌細胞癌の診断は特異的な所見や腫瘍マーカーがほとんどないため病理組織によって行われる。その特徴は腫瘍細胞のN/C比が高く核分裂像が多いこと、脈管侵襲が強いこと、腫瘍細胞巢が大結節状、シート状あるいはロゼット様に認められることが多いことなどである²⁾。HE染色では低分化腺癌あるいは未分化癌と類似した組織像を呈するので、低分化腺癌や未分化癌と診断された場合はchromograninなどの免疫染色を追加したり電子顕微鏡で内分泌顆粒の有無を検索する必要がある⁴⁾。本症例ではHE染色で内分泌細胞癌が疑われ、grimerius染色、chromogranin染色が陽性であったため内分泌細胞癌と診断した。

大腸内分泌細胞癌は発見時に転移している症例

が多く、杉浦ら⁵⁾によると初診時に34例のうち17例(50%)が肝転移、30例のうち26例(87%)にリンパ節転移を認め、多くは手術後に急速な癌の進展がみられ予後不良とされている。このため内分泌細胞癌の治療は外科切除のみでなく、何らかの集学的治療が必要と考えられているが、肺小細胞癌に準じた多剤を併用した化学療法が奏効したとする報告や⁶⁾⁷⁾、多剤併用による集学的治療が奏効したという報告⁸⁾が散見されるものの、有効な治療法がないのが現状である。本症例は術後に患者の強い希望があり、以前に報告⁵⁾のあったUFTを処方したが14か月後に局所再発を来した。UFT投与例⁹⁾は術後11か月目に肝転移、骨転移を認め、18か月目に腫瘍死している。しかし、一方では外科切除のみで長期生存例も散見されている⁹⁾¹⁰⁾。

内分泌細胞癌の発生母地に関しては、1)先行した腺癌からの発生、2)先行したカルチノイドからの発生、3)非腫瘍性多分化幹細胞からの発生、4)非腫瘍性幼稚内分泌細胞からの発生が推定されてきた。病巣構築および遺伝子の解析から、消化管内分泌癌は先行した粘膜内高・中分化型管状腺癌の癌腺管深部に腺癌細胞の分化により出現する増殖能の高い腫瘍性内分泌細胞クローンの塊状増殖により、腺内分泌細胞癌を経て形成される場合が主経路であると考えられている¹¹⁾¹²⁾。自験例も腫瘍先進部に高分化腺癌がわずかに混在しこの経路による発生の可能性が推察された。

1983年から2004年の医学中央雑誌、Med Lineにより「直腸内分泌細胞癌」を検索したかぎりでは、本邦報告例は35例であり、このうち第6版大腸癌取扱い規約による病期分類が可能であり、また予後の記載のあった22例^{5)9)10)13)~29)}を集計し60か月の累積生存曲線を示した(Table 1), (Fig. 4)。Stage IIIb, IVの予後が極めて不良であることが推察されるが、Stage I, II, IIIaに関しては症例が少なく今後さらなる検討が必要と思われる。内分泌細胞癌は慣用的に悪性カルチノイドと呼ばれたり、カルチノイドや未分化癌、小細胞癌などの範ちゅうに入れられていることもあり診断に若干の混乱がみられており、十分な症例の集積ができて

いないことが考えられる。今後、有効な治療法を確立するうえでも内分泌細胞癌が一つの独立した疾患として定義され、診断法を確立し多くの症例を集計することによりその生物学的特長を十分に把握する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 野田 裕ほか: 腸カルチノイドの病理. 胃と腸 24: 869—882, 1989
- 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: 極めて予後不良な肛門内分泌細胞癌 (endocrine cell carcinoma) の1例. 病理と臨 8: 963—968, 1990
- 4) 樋口哲郎, 山口考太郎, 中島日出夫ほか: 回盲部内分泌細胞癌の1例. 日消病会誌 90: 1061, 1993
- 5) 杉浦 博, 高橋 弘, 下沢英二ほか: 直腸の内分泌細胞癌, 高分化腺癌の重複例の1例. 日臨外会誌 63: 1040—1044, 2002
- 6) Nakahara H, Moriya Y, Shinkai T et al: Small cell carcinoma of the rectum. Pathol Int 45: 605—609, 1995
- 7) Staren ED, Gould VE, Warren WH et al: Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum: a clinicopathologic evaluation. Surgery 104: 1080—1089, 1988
- 8) 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
- 9) 池田 剛, 五島博通, 東口高志ほか: 術後5年無再発生存中の直腸内分泌細胞癌の1例. 中部外科会誌総会号 38: 100, 2002
- 10) 小林徹也, 小川匡市, 織田 豊ほか: 術後長期生存中の直腸内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 64: 883, 2003
- 11) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 石原法子ほか: 消化管のカルチノイドと内分泌細胞癌の病理—その特徴と組織発生—. 臨消内科 5: 1669—1681, 1990
- 12) 田原栄一: 消化管の内分泌腫瘍. 飯島宗一編. 現代病理学大系. 内分泌系 II. 第17巻B. 中山書店, 東京, 1991, p407—447
- 13) 浅川 博, 佐藤泰弘, 中林知子ほか: 直腸内分泌細胞癌の1例. 消内視鏡の進歩 44: 139—142, 1994
- 14) 須田武保, 畠山勝義, 酒井靖夫ほか: 脳, 皮膚および縦隔に転移した直腸 sm 内分泌細胞癌の1例. 胃と腸 29: 1302—1306, 1994
- 15) 石田雅俊, 山田正治, 宮田幹世ほか: 直腸原発内分泌細胞癌の1例. 臨外 52: 1209—1212, 1997
- 16) 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
- 17) 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. 日臨外会誌 59: 1346—1349, 1998
- 18) 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
- 19) 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. Surg Today 29: 165—169, 1998
- 20) 小島康知, 中塚博文, 栗原 毅ほか: 腺癌, 扁平上皮癌の成分を伴った大腸内分泌細胞癌の2例. 消外 22: 516—521, 1999
- 21) 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例. 日消病会誌 96: 1057—1061, 1999
- 22) 山下健太郎, 有村佳昭, 遠藤高夫ほか: 直腸内分泌細胞癌の1例. 胃と腸 34: 1464—1466, 1999
- 23) 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
- 24) 山口由美, 蘆田啓吾, 柴田俊輔ほか: 直腸原発内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 61: 2424—2427, 2000
- 25) 鈴木俊雅, 小川龍之介, 佐々木寿彦ほか: 直腸内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 62: 2603, 2001
- 26) 根塚秀昭, 榎谷博孝, 黒田吉隆ほか: 直腸内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 63: 2756—2759, 2002
- 27) 所 忠男, 肥田仁一, 奥野清隆ほか: 直腸内分泌細胞癌の1例. 手術 56: 401—404, 2002
- 28) 辻江正徳, 柴田信博, 野村 孝ほか: 直腸原発内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 36: 240—244, 2003
- 29) 藤 信明, 稲葉一樹, 岡 克彦ほか: 直腸内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 36: 1064, 2003

A Case of Endocrine Cell Carcinoma of the Rectum

Ichiro Fujiwara, Yasuyuki Kato, Kiyoshi Maeda,
Kei Katsuragi, Kosei Hirakawa and Kousuke Hayashi*
Department of Surgical Oncology, Osaka City University, Graduate School of Medicine
Osaka Medical Prison*

A 43-year-old-man seen for lower abdominal pain and frequent diarrhea was found in colonofiberscopy, to have a large circumferential tumor of the rectum. Biopsy showed endocrine cell carcinoma (ECC) necessitating anterior resection with lymphadenectomy. He was, however, diagnosed with local recurrence 14 months after surgery. ECC often occurs in the rectum, has greater malignant potential in lymphatic, vascular, and liver metastasis, and presents the very dismal prognosis of postoperative death 1 year. Surgery alone thus does not appear sufficient, although the condition is rare and requires further study.

Key words : endocrine cell carcinoma, rectal cancer

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 38 : 1624—1629, 2005]

Reprint requests : Ichiro Fujiwara Department of Surgical Oncology, Osaka City University, Graduate School of Medicine
1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka, 545-8585 JAPAN

Accepted : March 30, 2005