

症例報告

若年発症横行結腸内分泌細胞癌の1例

茨城西南医療センター病院外科

淀縄 聡 小川 功 後藤 行延
伊藤 博道 北原美由紀 浅越 辰男

症例は34歳の男性で、下血と腹部腫瘍を主訴に近医を受診、大腸癌を疑われ当科に紹介入院となった。腹部CT・MRIにて左上腹部に不整形の巨大腫瘍を認め、横行結腸間膜に発生し脾、横行結腸に浸潤する間葉系腫瘍が疑われた。結腸左半切除および脾尾部・脾合併切除にて巨大腫瘍を一塊に切除した。切除標本は17×11×8cm、1,500gの充実性腫瘍で、組織学的には好酸性細胞質をもつ核異型の強い多角形の腫瘍細胞が索状・シート状に密に増殖していた。免疫染色にてsynaptophysin, chromogranin A, NSEが陽性のため内分泌細胞癌と診断された。術後CDDPおよびCPT-11による化学療法を行ったが術後7か月目に局所再発、肝転移、癌性腹膜炎のため死亡した。大腸原発内分泌細胞癌の術後成績は極めて不良であり、術前化学療法や術前照射を含めた集学的治療の確立が望まれる。

はじめに

大腸原発の内分泌細胞癌は極めてまれであり、早期に血行性およびリンパ行性転移をきたす予後不良な疾患である。今回、我々は若年男性に発生した横行結腸内分泌細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：34歳、男性

主訴：下血、腹部腫瘍

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2003年9月頃から左側腹部に腫瘍を触知するようになり、下血も発症したため前医を受診した。大腸内視鏡を行ったところ下行結腸に強い狭窄を認め、10月上旬に当科を紹介された。

理学的所見：眼球・眼瞼結膜に貧血、黄疸は認めず、表在リンパ節も触知しなかった。腹部触診にて左上腹部に軽度圧痛を伴う手拳大の弾性硬な非可動性の腫瘍を触知した。

血液検査所見：Hb 11.5g/dlと軽度貧血を認め、LDH 887IU/lおよびCPK 348IU/lと高値を示し

た。腫瘍マーカーはCEA 9.1ng/ml, CA19-9 40 U/mlと軽度上昇していた。

腹部CT所見：左上腹部の横行結腸間膜内に17×15cm大の巨大腫瘍を認め横行結腸はこの腫瘍に巻き込まれていた。内部はlow densityで辺縁部がわずかに造影された (Fig. 1)。

腹部MRI所見：腫瘍は頭側で脾体部を圧排し、尾側では後腹膜に広く浸潤し、T1およびT2強調画像とも低信号であった (Fig. 2)。

注腸造影所見：横行結腸脾彎曲を中心に長径5cmにわたる不整形の狭窄を認めた (Fig. 3)。

大腸内視鏡所見：横行結腸脾彎曲部付近は全周性の潰瘍と粘膜浮腫のため狭窄していたが生検では悪性所見は得られなかった。

腹部血管造影所見：腫瘍の主な栄養血管は左結腸動脈で、腫瘍部位に淡い濃染像を認めた。

以上の所見から横行結腸間膜から発生し横行結腸を巻き込み脾体部に浸潤する間葉系腫瘍または壁外浸潤の著明な横行結腸癌を疑い10月下旬に開腹手術を施行した。

手術所見：大網、横行結腸間膜、横行結腸を巻き込む小児頭大の巨大腫瘍が左後腹膜を広範囲に圧排し、脾体部を一部巻き込んでいた。肝転移、

Fig. 1 Abdominal CT showed a huge irregular mass in the left upper abdominal space, arising from the transverse mesocolon, which involved the transverse colon.

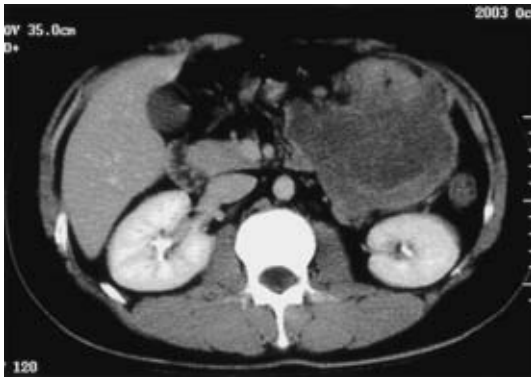
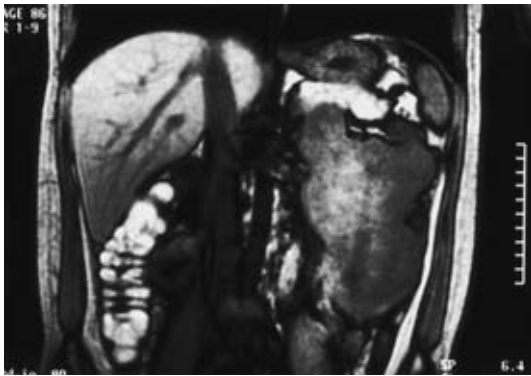


Fig. 2 Abdominal MRI showed a hypo-signal tumor on T1 image.



腹膜播種は認めず、脾体尾部・脾合併切除を含む拡大結腸左半切除術 (D3) にて腫瘍を一塊に切除した。

切除標本：大きさ $17 \times 11 \times 8$ cm, 重量 1,500g の巨大な充実性腫瘍で、横行結腸、結腸間膜と一塊になっていた (Fig. 4)。剖面は白色で壊死および血腫を広範囲に形成し、結腸粘膜面には3型腫瘍と思われる潰瘍病変を認めるものの管外発育が著明な腫瘍であった。

病理組織学所見：類円形、多角形の大小不同著明な異型細胞が充実性、管状、索状に増殖していた。また、腫瘍細胞は好酸性の豊富な細胞質を持

Fig. 3 Barium enema examination showed an extraluminal mass that obstructed the transverse colon near the splenic curvature.



ち内分泌顆粒の存在が疑われ、核異型も強く核分裂像を高頻度に認めた (Fig. 5)。免疫染色にて腫瘍細胞は内分泌活性を示す snaptophysin, chromogranin A, NSE に陽性を示し (Fig. 6)、横行結腸から発生した内分泌細胞癌と診断した。脾への組織学的な浸潤は認めず、壁深達度は se, 脈管侵襲は ly3, v3, また2群リンパ節に転移を認め, ow (-), aw (-), ew (+), stage IIIb, curB であった。

術後経過：脾液瘻を発症したが保存的治療により改善し、術後28日目に軽快退院となった。その後、肺小細胞癌に準じて CDDP ($60\text{mg}/\text{m}^2$) + CPT-11 ($60\text{mg}/\text{m}^2$) の化学療法を2コース行ったが4か月目に左後腹膜局所再発、肝転移、癌性腹膜炎を併発し術後7か月目に死亡した。

考 察

大腸内分泌細胞癌は、1978年 Gouldら¹⁾が光顕で small cell undifferentiated carcinoma とされた大腸未分化癌を電顕的、生化学的検討を行い内分泌細胞への分化を示すものを neuroendocrine carcinoma と表現したのに始まり、最近では通常

Fig. 4 Macroscopic findings of the surgical specimen. The tumor measured 17×11×8cm and weighed 1,500g. The tumor had mainly grown extraluminally, and exhibited a white color on the cut surface with hemorrhage and necrosis.

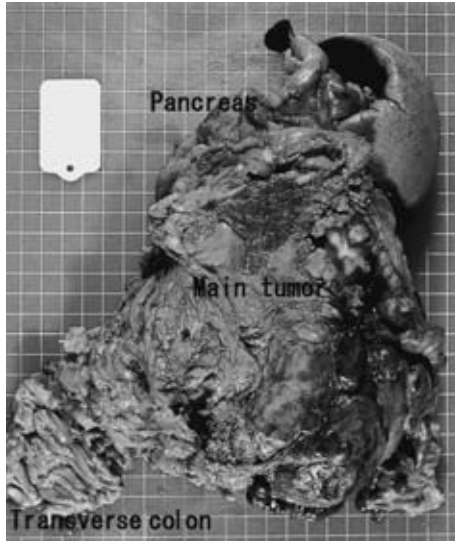
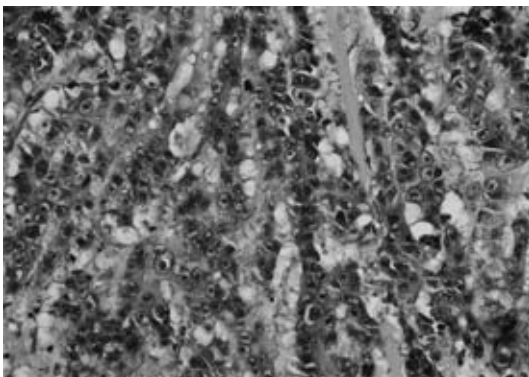
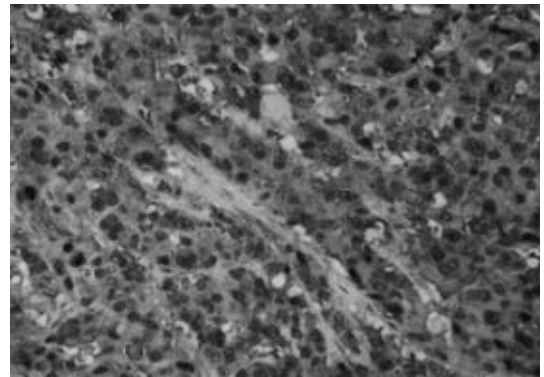


Fig. 5 Microscopic tumor findings (H.E. stain×200). Atypical polygonal cells proliferated in a solid nest with abundant eosinophilic cytoplasm.



の分化型大腸癌と異なり極めて予後の悪い疾患群として報告例が増加している。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、全大腸癌の0.2%程度といわれているが、HE染色では低分化型腺癌や未分化癌との鑑別が困難であり、

Fig. 6 Immunohistochemical study demonstrated that the tumor cells were positive for synaptophysin. (×200)



内分泌細胞のマーカー (chromogranin A, NSE など) を染色したり、電子顕微鏡で内分泌顆粒を確認することにより診断されるため²⁾、実際はもう少し頻度は高いと考えられる。

発生母地については①先行した一般型腺癌②先行したカルチノイド腫瘍③多分化能幹細胞④幼若内分泌細胞、などが想定されてきた³⁾が、岩渕ら⁴⁾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が塊状増殖し、腺内分泌細胞癌を経て形成されると報告している。自験例も腺癌組織の形態を残していたことから①の経路で発生したと考えられる。また、Starenら⁵⁾は、病理学的特徴から内分泌細胞癌を (1) well-differentiated type : カルチノイドに類似 (2) intermediate cell type : 未分化癌に類似 (3) small cell type : 小細胞癌に類似、の3つの subtype に分け intermediate cell type と small cell type が進行が速く予後不良と報告している。自験例はこの分類に当てはめると、未分化癌を思わせる形態を認めていることから intermediate cell type と推測される。

本邦における誌上での報告例は我々が検索しえた範囲 (JOISEasy で内分泌細胞癌, 小細胞癌, 未分化癌のキーワードで過去20年間で検索) では、自験例を含めて93例であった^{6)~12)} (Table 1)。発

Table 1 Summary of reported cases of endocrine cell carcinoma of the colon and rectum in the Japanese literature

	No. of cases	%		No. of cases	%
Sex			Depth of invasion		
Male	50	53.8		sm	10
Female	43	46.2	mp	10	10.7
Age (years)	34-92	61.8 ± 12.1	ss or a1	15	16.1
Location			se or a2	34	36.5
Appendix	2	2.2	si	8	8.6
Cecum	6	6.4	Immunochemical findings		
Ascending colon	16	17.2	Grimelius	40	43
Transverse colon	12	12.9	Chromogranin A	43	46.2
Discending colon	1	1.1	NSE	37	39.8
Sigmoid colon	6	6.4	Synaptophysin	18	19.3
Rectum	45	48.4	P-stage		
Anal canal	4	4.3	I	3	3.2
Chief complaint			II	9	9.7
Anal bleeding	27	29	III A	23	24.7
Abdominal pain	18	19.3	III B	13	14
Abdominal mass	8	8.6	IV	38	40.9
Positive fecal occult blood test	6	6.4	Chemotherapy		
Preoperative diagnosis			done	31	33.3
Endocrine cell ca	11	11.8	CDDP + 5-FU	7	7.5
Poorly differentiated adenoca	13	14	CDDP + VP-16	4	4.4
undifferentiated ca	10	10.7	CDDP + CPT-11	2	2.2
Operation			not done	43	46.2
Curative ope	51	54.8	Metastasis		
Non curative ope	25	26.9	Liver	47	50.5
not done	12	12.9	Lymph node	19	20.4
Gross findings			Peritoneum	6	6.4
0 type	9	9.7	Local recurrence	10	10.7
1 type	12	12.9	Any organ	6	6.4
2 type	23	24.7	Prognosis		
3 type	15	16.1	Alive	25	26.9
4 type	2	2.2	Dead	67	72
Size	0.7-21.0cm	6.3 ± 4.3cm	within 1year after operation	55	59.1
≤ 2.0cm	10	10.7	over 1year after operation	12	12.9
2.1-5.0cm	33	35.5			
5.0-10.0cm	31	33.3			
≥ 10.1cm	8	8.6			

症年齢は平均 61.8 歳で自験例が最も若年発症であった。占居部位では直腸が 45 例と最も多く、腫瘍径は長径が 7mm から 21.0cm (平均 6.3cm) で、自験例のように 10cm 以上の巨大腫瘍を形成したものは 8 例であった。壁深達度は sm, mp はそれぞれ 10 例のみで、57 例 (74%) は ss (a1) 以深であった。手術は 93 例中 76 例に施行されているが、非治癒切除に終わったものが 25 例あり、

病理病期も IV 期が 38 例 (41%) と最も多かった。化学療法は非切除例を含め 31 例 (33%) に行われたのみで、CDDP + 5-FU が 7 例、CDDP + VP-16 が 4 例、CDDP + CPT-11 が 2 例に行われたが、自験例を含めほとんどの症例では化学療法の効果なく術後早期に死亡している。放射線治療は 2 例に行われたのみであった。再発形式は術前からを含め肝転移が 47 例 (50.5%) と圧倒的に多く、予後

は極めて不良であり, 93 例中生存例は無再発例 12 例を含む 25 例のみで, 55 例 (59%) は 1 年以内に死亡している。

治療に関しては外科的切除が基本とされてきたが, 治癒切除できたとしても予後は極めて不良であり, 補助化学療法や放射線治療を含めた集学的治療が必要と考えられており, 特に再発形式が肝転移などの遠隔転移が多いことを考えると全身化学療法の必要性が強く示唆される。しかし, 過去の報告例では術後再発までの期間が短く化学療法を行う以前に再発などで全身状態不良となる症例や化学療法が奏効しない症例が多い。これらの事実をふまえると, 早期癌症例以外は術前の化学療法や放射線療法を考慮すべきと考えられ, CDDP+CPT-11 による術前化学療法により CR に近い効果をあげた症例も報告されている¹³⁾。化学療法のレジメンに関しては肺小細胞癌に準じ CDDP+VP-16 が有効であるとの報告¹⁴⁾や再発例に CDDP+5-FU が有効であったとの報告¹⁵⁾があるが確立したものはなく症例の蓄積が待たれる。一方, 術前治療のためには生検で内分泌細胞癌と診断することが重要であるが術前診断例は 11 例 (12%) と少ない。自験例でも内視鏡検査で確定診断が得られずに手術に踏み切ってしまったが, 巨大腫瘍の場合は針生検なども併用して病理診断を行うべきであろう。今後は内分泌細胞癌の可能性のある症例には術前の病理診断を正確に行うよう努力し, 内分泌細胞癌と診断できれば術前化学療法を含めた集学的治療を積極的に行うことが治療成績を向上させる一歩と考えられる。

切除標本の病理学的検索に関して御指導, 御協力をいただきました筑波大学病理の下山田博明先生, 稲留征典先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Gould VE, Chejfec G : Neuroendocrine carcinoma of the colon. *Am J Surg Pathol* 2 : 31—38, 1978
- 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) 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. *臨内外科* 5 : 1669—1681, 1990
 - 4) 岩淵三哉, 西倉 健, 渡辺英伸 : 胃と大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
 - 5) Staren ED, Gould VE, Warren WH et al : Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum : a clinicopathologic evaluation. *Surgery* 104 : 1080—1089, 1988
 - 6) Shimoda T, Ishikawa E, Sano T et al : Histopathological and immunohistochemical study of neuroendocrine tumors of the rectum. *Acta Pathol Jpn* 34 : 1059—1077, 1984
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 檜垣 正, 玉垣俊幸, 重松 忠ほか : 虫垂に原発した腺内分泌細胞癌の 1 例. *癌の臨* 42 : 831—835, 1996
 - 10) 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
 - 11) 藤岡重一, 黒川 勝, 八木真悟ほか : 術後 Wernicke 脳症を併発した上行結腸内分泌細胞癌の 1 例. *日臨外会誌* 59 : 164—168, 1998
 - 12) Onoda N, Kobayashi H, Satake K et al : Neuroendocrine carcinoma of the sigmoid colon : report of a case. *Surg Today* 29 : 1079—1082, 1999
 - 13) 津谷康大, 青木秀樹, 原野雅生ほか : 術前化学療法が奏効し切除しえた十二指腸浸潤大腸内分泌細胞癌の 1 例. *日消外会誌* 37 : 1485—1490, 2004
 - 14) Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ et al : Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin : evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68 : 227—232, 1991
 - 15) 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, 1999

A Case of Juvenile Endocrine Cell Carcinoma of the Transverse Colon

Satoshi Yodonawa, Isao Ogawa, Yukinobu Goto,
Hiromichi Ito, Miyuki Kitahara and Tatsuo Asagoe
Department of Surgery, Ibaraki Seinan Medical Center Hospital

A 34-year-old man referred for melena and abdominal mass was found, on admission, by abdominal CT and MRI to have a huge left upper abdominal mass. Closer examination showed a suspected mesenchymal tumor arising from the transverse mesocolon, involving the transverse colon and pancreas, necessitating *en bloc* resection of the tumor by left hemicolectomy, distal pancreatectomy, and splenectomy. The resected 17 × 11 × 8 cm, 1,500g tumor consisted microscopically of atypical polygonal cells proliferating in a solid nest with abundant eosinophilic cytoplasm. Immunohistochemically, tumor cells were positive for synaptophysin, chromogranin A, and neuronal-specific enolase (NSE), and the tumor was diagnosed as endocrine cell carcinoma. The patient underwent adjuvant chemotherapy with CDDP and CPT-11, but died due to local recurrence, liver metastasis, and peritonitis carcinomatosa 7 months after surgery. The prognosis of colorectal endocrine cell carcinoma is dismal, requiring effective intensive treatment, including neoadjuvant chemotherapy and radiation.

Key words : endocrine cell carcinoma, transverse colon

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 406—411, 2006]

Reprint requests : Satoshi Yodonawa Department of Surgery, Ibaraki Seinan Medical Center Hospital
2190 Sakai-machi, Sashima-gun, 306-0433 JAPAN

Accepted : September 28, 2005