

症例報告

## 大腸内分泌細胞癌の2例

NTT 西日本大阪病院外科

大西 直 加納 寿之 村上 昌裕 星野 宏光  
木村 豊 岩澤 卓 東野 健 中野 芳明  
矢野 浩司 門田 卓士

大腸内分泌細胞癌の2例を経験した。症例1は62歳の男性で、上行結腸癌の診断にて結腸右半切除術を施行、術後病理組織所見で内分泌細胞癌と診断された。術後2か月で多発肝転移を認め、5-FU+CCDPの肝動注化学療法を行ったが奏効せず、術後11か月で原癌死した。症例2は71歳の男性で、多発肝転移を伴う下行結腸癌の診断にて下行結腸切除術を行った。術後、5-FUの肝動注化学療法および5-FU+isovorinの全身投与を行った結果、肝転移は縮小したものの腹膜転移、リンパ節転移を来し、術後6か月にて原癌死した。症例2では病理所見で光顕像やCEAの発現性の異なる2種の内分泌細胞癌が併存するまれな形態を示し、組織発生を考えるうえで興味深かった。大腸内分泌細胞癌は生物学的悪性度が極めて高く、手術に加えて化学療法を含む集学的治療法を要することが多いが、その方法は確立されていない。本邦化学療法施行例の考察を加えて報告する。

### はじめに

大腸内分泌細胞癌はまれな疾患であるが、極めて悪性度が高く予後も不良であることが知られている。我々は手術および化学療法を行った大腸内分泌細胞癌の2例を経験した。

### 症 例

症例1：62歳、男性

主訴：右側腹部痛

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：高尿酸血症

現病歴：2000年10月より右側腹部痛を自覚し近医を受診した。注腸造影検査にて上行結腸にapple core signを認め、精査・加療目的で当科紹介され同年11月に入院となった。

入院時現症：身長170cm、体重65kg。右側腹部に圧痛を認め、約5cmの可動性不良な硬い腫瘤を触知した。

入院時検査所見：WBC 8,200/ $\mu$ l, RBC 451 $\times$

10<sup>4</sup>/ $\mu$ l, PLT 245 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ l, CRP 1.3mg/dl, UA 7.4mg/dl。腫瘍マーカーはCEA 10.5ng/ml, CA 19-9 48U/mlと高値を示した。

腹部CT所見：上行結腸の壁肥厚と近傍のリンパ節腫大を認めた。肝臓には腫瘤陰影を認めなかった。

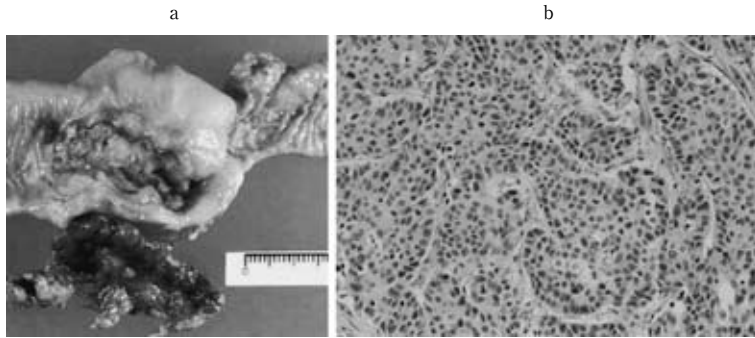
大腸内視鏡検査：Bauhin弁のすぐ肛門側の上行結腸に周径2/3の隆起性病変を認めた。生検の結果は中～低分化腺癌であった。

手術所見：2000年12月初旬に開腹手術を行った。腹水、肝腫瘤を認めず。上行結腸の腫瘍は右側腹壁へ直接浸潤しており、結腸右半切除術、D3郭清、腹壁合併切除を行った。

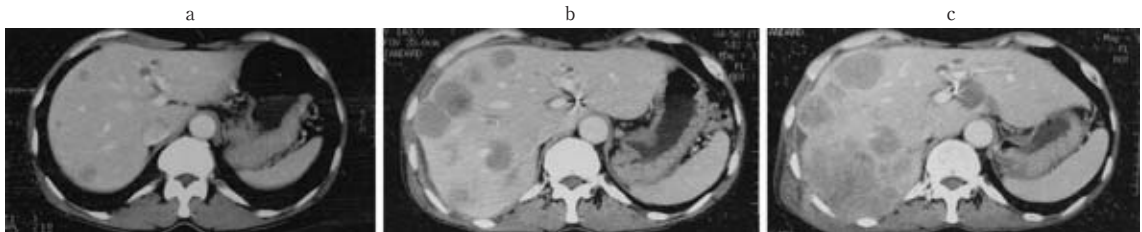
切除標本：4.5 $\times$ 2.5cmの2型腫瘍を認めた (Fig. 1a)。

病理組織学的検査：光顕所見では繊細な核を伴い比較的細胞質に富んだ中等度大の細胞が大結節性に増殖していた (Fig. 1b)。細胞分裂像が2~3/HPFと高く、一部に小腺腔形成、腫瘍壊死も認められた。他に腺腫、腺癌、カルチノイドなどの併存は認めなかった。免疫染色ではクロモグラニン、

**Fig. 1** a: Resected specimen. Type 2 tumor, 4.5×2.5 cm in size, was seen in the ascending colon. b: Histological examination showed proliferation of tumor cells with fine nuclei and abundant cytoplasm. Rosette like alveolar pattern and many mitotic cells were seen.



**Fig. 2** a: Computed tomography revealed multiple liver metastasis 2 months after surgery. b: Five months after surgery. Metastatic foci had remarkably increased in size before beginning of chemotherapy. c: Eight months after surgery. Metastatic tumors did not respond to chemotherapy and continued growing.



NSE, CEA, Cytokeratin7 が陽性であり、またグリメリウス染色も陽性であった。内分泌細胞癌, si, n1, ly2, v0, stage IIIa と診断された。

術後 17 日目に経過順調にて退院した。

退院後経過：退院後は補助化学療法として UFT 300mg/day を投与していたが、術後 2 か月の CT にて肝臓に多発転移を認めた (Fig. 2a)。これに対し、肝動注化学療法 (以下、肝動注と略記) を行うことにしたが、開始直前の術後 5 か月目の CT ですでに肝転移は著しく増大していた (Fig. 2b)。肝動注は 5-FU 500mg + CDDP 5mg/日 の週に 4 日連日投与を 2 週行った後、5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> + CDDP 6mg/m<sup>2</sup> を週に 1 回投与した。しかし、後者を計 13 回施行後の術後 8 か月目の CT にて肝転移の増大 (Fig. 2c)、右側腹壁転移、傍大動脈リンパ節転移を認めたため肝動注の継続を断念、以後は患者の希望もあり緩和療法のみを行った。術後

11 か月目に原癌死した。

症例 2: 71 歳, 男性

主訴: 全身倦怠感

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 糖尿病, 高血圧

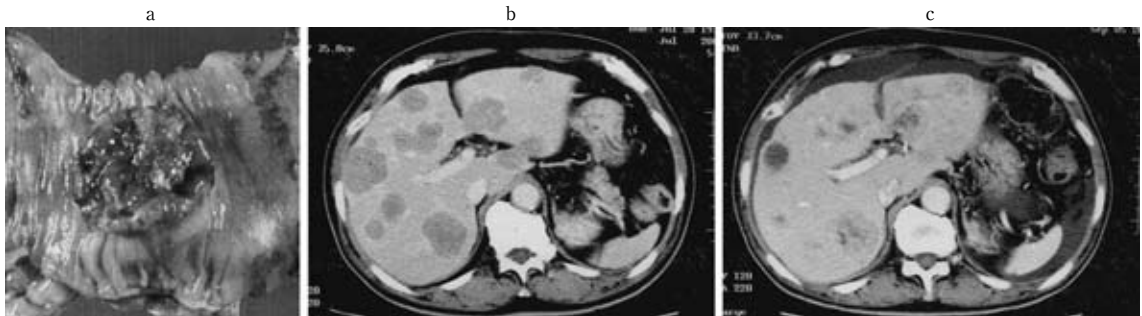
現病歴: 当院内科で糖尿病, 高血圧にて通院中の 2003 年 6 月に全身倦怠感が出現, 腹部 CT にて多発性肝腫瘍を認め, 精査目的で入院となった。

入院時現症: 身長 150cm, 体重 54kg. 腹部やや膨隆, 脛骨前面に軽度の浮腫を認めた。

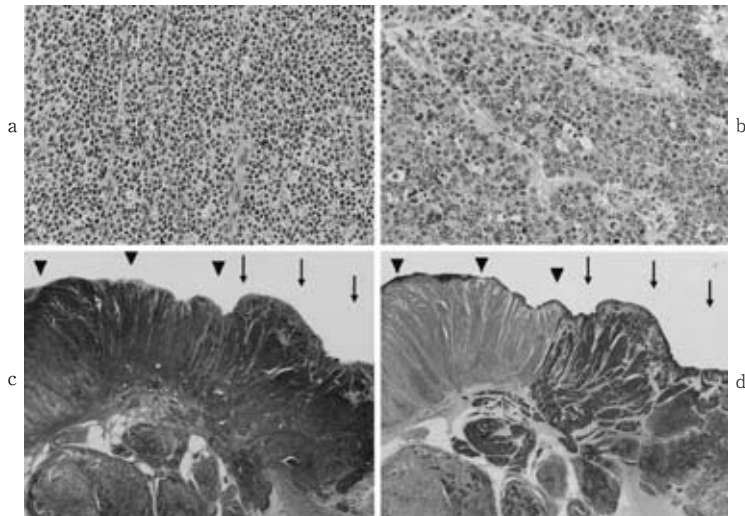
入院時検査所見: WBC 11,200/μl, RBC 335 × 10<sup>4</sup>/μl, PLT 33 × 10<sup>4</sup>/μl, CRP 1.1mg/dl, TP 6.4 g/dl, Alb 3.4g/dl, GOT 25IU/L, GPT 25IU/L. 腫瘍マーカーは CEA 2.8ng/ml, CA19-9 20U/ml と正常範囲内であった。

腹部 CT 所見: 肝両葉に長径 4cm までの多発性腫瘍が低吸収域として描出された (Fig. 3b)。

**Fig. 3** a : Resected specimen. Type 5 tumor 4.0×5.0 cm in size was seen in the descending colon. b : Computed tomography before operation revealed multiple liver metastasis. c : Two months after surgery. Reduction of liver metastases and appearance of ascites was observed.



**Fig. 4** Histological examination. The tumor consisted of two distinct types of neuroendocrine carcinoma. a : Half of the tumor composed of medullar proliferation of small cells with densely hyper-chromatic nuclei and scanty cytoplasm. b : Another half showed proliferation of larger cells with large nuclei, abundant cytoplasm and mitosis. c : Location of the former region is shown by arrowheads, and that of the latter by arrows. d : Immuno-staining showed no CEA expression in tumor cells of the former region, and strong expression in those of the latter region.



大腸内視鏡検査：下行結腸に周径1/2の隆起性病変を認めた。生検の結果は中～低分化腺癌であった。

骨シンチ，脳MRIでは転移を認めなかった。

以上より，下行結腸癌，多発肝転移と診断し，原発巣切除，術後肝動注+全身化学療法を行うことにした。

手術所見：2003年7月初旬に開腹手術を行った。漿液性腹水が少量貯留していたが播種は認めず細胞診も陰性であった。肝臓に多発腫瘤を触知した。下行結腸切除術，D3郭清を行い，術後肝動注に備えて右胃動脈結紮，胆嚢摘出術を追加した。

切除標本：4.0×5.0cmの腫瘍を認めた。中央に陥凹を伴う立ち上がりが見られる隆起性病変が主体

であったが、陥凹の中に結節様隆起を認め5型に分類した (Fig. 3a)。

病理組織学的検査：腫瘍はクロマチンに富む核を有し、細胞質に乏しい小型の腫瘍細胞が髄様に増殖する領域 (Fig. 4a) と、それよりも大型の核を有し細胞質に富んだ腫瘍細胞が小腺腔や壊死巣を形成しながら索状あるいは大結節性に増殖する領域 (Fig. 4b) から成っていた。この2領域ではCEA免疫染色における染色性が明確に異なっており、前者の領域においては陰性、後者においては強陽性を示した (Fig. 4c, d)。クロモグラニン、NSEは全域で強陽性であった。グリメリウス染色は陰性であった。他に腺腫、腺癌、カルチノイドなどの併存は認めなかった。内分泌細胞癌, se, n2, ly3, v2, stage IV と診断された。

術後経過：術後21日目に肝動注用リザーバーを留置、術後23日目より5-FU 1,000mg/m<sup>2</sup>の肝動注を週に1回合計4回行った後、術後54日目からはこの肝動注と5-FU 600mg/m<sup>2</sup> + isovorin 250mg/m<sup>2</sup>の全身化学療法を隔週に交互に行った。術後59日目のCTでは肝転移の縮小を認めたが、腹水貯留を認め腹膜再発が疑われた (Fig. 3c)。しかし、肝動注は肝転移に有効であり全身化学療法は開始直後であったことから、予定通りに肝動注 + 全身化学療法を継続することとした。肝動注を計8回、全身投与を計4回施行後に肺炎を起こし中断、軽快後の術後5か月後のCTにて肝転移はさらに縮小していたものの、腹水の増加、左総腸骨動脈周囲リンパ節腫大による左水腎症を認めたため、以後は化学療法を断念し緩和医療を行った。術後6か月にて原癌死した。

### 考 察

大腸内分泌細胞癌の発生頻度は低く、全大腸癌手術症例中に占める割合は1%未満とする報告が多い<sup>1)~3)</sup>。生物学的悪性度が極めて高く、生存期間中央値は7~10.4か月<sup>34)</sup>、診断時の遠隔転移を38.5~69.4%の症例で認めた<sup>35)</sup>と報告されている。

組織学的には高異型度の内分泌細胞が壊死巣や偽ロゼット構造を伴いつつ大充実結節状やシート状に増殖、線維毛細血管性の間質を伴う<sup>6)</sup>とされて

いる。実際には低分化腺癌や未分化癌と鑑別が難しいこともあり、種々の内分泌マーカーの免疫染色や電子顕微鏡による内分泌顆粒の証明などを併用して診断されている。

大腸内分泌細胞癌の組織学的分類には定まったものはないが、Bernickら<sup>3)</sup>は肺小細胞癌の分類に基づきsmall cell carcinoma (以下、SCCと略記)とlarge cell neuroendocrine carcinoma (以下、LCNCと略記)に分類している。我々の症例1はLCNCに相当し、症例2はLCNCの領域とSCCの領域が並存していたといえる。症例2のさらに興味深い点は、LCNCの領域とSCCの領域でCEAの発現性が明らかに異なっていた点にある。大腸内分泌細胞癌にはしばしば腺腫や腺癌が併存することが知られ<sup>7)</sup>、その発生母地としての関与が推察されている。岩淵ら<sup>8)</sup>は大腸粘膜内高分化管状腺癌や直腸絨毛腺腫が内分泌細胞癌の発生母地となる可能性が高いとし、また川又ら<sup>9)</sup>は胃の進行腺癌から内分泌細胞癌が発生する可能性を分子生物学的手法を用いて示した。しかし、内分泌細胞癌から異なった形質の内分泌細胞癌が発生する可能性について論じた文献や、異なるタイプの内分泌細胞癌が併存したという報告は検索したかぎり見当たらなかった (医学中央雑誌にて大腸の小細胞癌あるいは内分泌細胞癌をキーワードに1983年から2005年3月までの間に会議録を除いて検索された65例、および文献3)~5)7))。症例2においては、別々の発生母地を持つLCNCとSCCが接して併存していたと考えられるが、CEAが強発現していたLCNCからCEAの発現性を失い形態的にも未分化なSCCが発生した可能性も考えられ、大腸内分泌細胞癌の腫瘍発生を考えるうえで興味深い症例であった。

大腸内分泌細胞癌は高率に同時性遠隔転移を伴い、また早期に再発を起こすため、手術単独では制御できないことが多い。欧米では、手術、化学療法、放射線治療をさまざまに組み合わせた集学的治療が試みられてきたが確立された治療方針はない<sup>34)</sup>。本邦においても手術療法に加えてしばしば化学療法が試みられているが、有効性については不明な点が多い。医学中央雑誌にて「大腸の小

**Table 1** Reported cases of advanced or recurrent neuroendocrine carcinoma of the colorectum treated by chemotherapy in Japanese literature

No	Author	Year	Age	Sex	Location of the primary tumor	Site (s) of objective metastasis	Months after operation	Agents *	Response	Survival **
1	Nasu <sup>10)</sup>	1996	65	F	Ascending	Peritoneum, LN	synchronous	EAP	PD	2 DOD
2	Arimoto <sup>11)</sup>	1998	76	F	Rectum	Liver, LN	synchronous	FAM hai	PD	6 AWD
3	Sakamoto <sup>12)</sup>	1999	69	M	Rectum	Liver	synchronous	A + lipiodol, FP hai, PE hai, P hai + E po	CR	16 ANR
4	Okuyama <sup>13)</sup>	1999	46	M	Rectum	Liver	4	FP	PR	8 DOD
5	Yukawa <sup>14)</sup>	2002	50	F	Rectum	LN	synchronous	PE	CR	42 ANR
6	Okada <sup>15)</sup>	2002	77	M	Rectum	Liver, LN, Bone, Skin	5	PE	PD	5 DOD
7	Ohshima <sup>16)</sup>	2003	51	F	Anal canal	Lung	1	FP, tegafur po	CR	20 ANR
8	Takahashi <sup>17)</sup>	2003	50	F	Rectum	Liver, LN	synchronous	PE, I + CBDCA	PD	18 DOD
9	Tujie <sup>18)</sup>	2003	61	F	Rectum	Liver, LN, Local	2	FP	PD	5 DOD
10	Tsutani <sup>19)</sup>	2004	38	M	Transverse	Primary tumor		IP	CR	14 ANR
11	Ymauchi <sup>20)</sup>	2004	78	M	Rectum	Liver	synchronous	FP + Lipiodol hai, FP + LV hai	PD	6 DOD
12	Kabesima <sup>21)</sup>	2004	73	F	Rectum	LV	18	PE + paclitaxel	PR	20 AWD
13	Case 1		62	M	Ascending	Liver	2	FP hai	PD	11 DOD
14	Case 2		71	M	Descending	Liver	synchronous	5-FU hai 5-FU + leucovorin	PD	6 DOD

\* : I, CPT-11 ; P, cisplatin ; A, adriamycin ; E, etoposide ; M, mitomycin ; F, 5-FU ; LV, leucovorin ; hai, hepatic arterial infusion ; po, per os.

\*\* months after operation. ANR, alive with no recurrence ; AWD, alive with disease ; DOD, dead of disease.

細胞癌」あるいは「内分泌細胞癌」をキーワードに会議録を除いて検索すると、1983年から2005年3月までの間に65例の本邦報告例が検索され、このうち12例において進行・再発例に対する化学療法の内容および効果が記載されていた<sup>10)~21)</sup>。今回の2例を加えた14例をTable 1に示す。対象となった転移は同時性が7例、異時性が6例のほか、原発腫瘍に対する術前投与が1例で行われていた。異時性の転移は大半が半年以内に確認されていた。奏効は6例で認められ、4例ではCRを得ていた。CRが得られた例では1年以上の無再発生存(14~42か月)を得ており、このような著効例は大腸内分泌細胞癌の中ではまれではあろうが化学療法を試みる価値があることを示している。奏効が得られた例の対象転移臓器は単一であり、複数臓器への転移を認めた5例に奏効例はなかった。通常分化型腺癌よりも進行が早い大腸内分泌細胞癌では、綿密なフォローアップ検査を行い、

転移再発が広がらぬうちに化学療法を開始することは奏効が期待できる条件と思われる。しかし、CR以外の症例では奏効を得ても大半が早期に原癌死しており、我々の症例を含めて多くは化学療法を行っても予後不良であることをうかがわせる。

14例中12例でCDDPが使用され、5-FUあるいはetoposideとの併用を中心とする多剤併用療法が多かった。欧米では大腸内分泌細胞癌の化学療法は肺の小細胞癌の治療法に準じcyclophosphamide, doxorubicin, vincristineを組み合わせたCAV療法、etoposide, cisplatinを組み合わせたPE療法などが試みられてきた<sup>4)22)</sup>。最近、肺の小細胞癌に対する化学療法においては、paclitaxel, CPT-11, gemcitabineなどの新規抗癌剤の有効性が確認され<sup>23)</sup>、中でも進展型肺小細胞癌に対するIP療法(CPT-11+cisplatin)は我が国の臨床試験によってPE療法に対する優位性が示された<sup>24)</sup>。

CPT-11はTable 1の14例のうち2例で使用されており、それぞれ術前IP療法でCRを得た症例、EPおよびCPT-11+CBDC療法を行い、18か月という比較的長期の生存を得た症例であった。症例数が少なく評価はできないが、今後の報告に期待が持てる。

今回報告した2例を省みると、症例1では術後2か月で確認され術後5か月には著しく増大していた多発肝転移に対する肝動注は無効で、さらに肝外再発も来した。治療開始まで時間がかかった点は反省すべきとして、局所療法である肝動注では対応できない状況であったと考えられる。症例2では5-FU肝動注は肝転移に奏効したものの、5-FU+isovorinの全身化学療法は効果なく、極めて予後不良であった。大腸内分泌細胞癌の悪性度の高さ、進行の速さを示した2例であったが、今回の経験と文献的考察から、進行再発例に対する化学療法は可及的早期からCDDPを含む多剤併用療法を検討すべきであると考えた。

## 文 献

- 西村洋治, 関根 毅, 小林照忠ほか: 稀な大腸悪性腫瘍の臨床病理学的検討 第54回大腸癌研究会アンケート調査報告. 日本大腸肛門病会誌 57: 132—139, 2004
- 大塚正彦, 加藤 洋: 大腸癌の低・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
- Bernick PE, Klimstra DS, Shia J et al: Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 47: 163—169, 2004
- Staren ED, Gould VE, Warren WH et al: Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum: a clinicopathological evaluation. Surgery 104: 1080—1089, 1988
- Saclarides TJ, Debra Szeluga D, Staren ED: Neuroendocrine cancer of the colon and rectum result of ten-year experience. Dis Colon Rectum 37: 635—642, 1994
- 岩淵三哉, 渡邊 徹, 渡辺英伸: 消化管内分泌細胞腫瘍の病理. 早期大腸癌 6: 191—200, 2002
- Gaffey MJ, Mills SE, Lack EE: Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum a clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study of 24 cases. Am J Surg Pathol 14: 1010—1023, 1990
- 岩淵三哉, 西倉 建, 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
- 川又 均, 井村穰二, 藤盛孝博: 大腸カルチノイド・最新の治療戦略 トピッカー組織発生・進展と遺伝子異常. 早期大腸癌 6: 265—269, 2002
- 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
- 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
- 阪本雄一郎, 北島吉彦, 小川明臣ほか: 術前のChemolipiodolizationと術後のEtoposide/Cisplatinの肝動脈注入が有効であった直腸小細胞癌多発肝転移の1切除例. 癌と化療 26: 543—547, 1999
- 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
- 湯川寛夫, 赤池 信, 杉政征夫ほか: 術後化学療法が奏効し長期生存中の直腸原発小細胞癌の1例. 日消外会誌 35: 1443—1447, 2002
- 岡田章一, 藤岡雅子, 田口誠一ほか: 極めて予後不良であった直腸sm内分泌細胞癌の1例. 日消病会誌 99: 282—288, 2002
- 大島 貴, 山崎安信, 牧野達郎ほか: 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. 日消外会誌 36: 314—318, 2003
- 高橋 稔, 澤田俊夫, 福田敬宏ほか: 直腸小細胞癌の1例. 群馬医 78: 112—116, 2003
- 辻江正徳, 柴田信博, 野村 孝ほか: 直腸内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 36: 240—244, 2003
- 津谷康大, 青木秀樹, 原野雅生ほか: 術前化学療法が著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
- 山内希美, 宮田知幸, 岡田将直ほか: 直腸内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 65: 751—755, 2004
- 壁島康郎, 高橋麻衣子, 亀山哲章ほか: 後頸部軟部組織に初発転移をきたしたneuroendocrine分化を示した直腸低分化腺癌の1例. 日消外会誌 37: 241—246, 2004
- 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
- 別所昭宏, 新海 哲: 進展型小細胞癌の治療. 呼吸器科 5: 408—413, 2002
- Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 346: 85—91, 2002

**Neuroendocrine Carcinoma of the Colon—Report of Two Cases—**

Tadashi Ohnishi, Toshiyuki Kanoh, Masahiro Murakami, Hiromitsu Hoshino,  
Yutaka Kimura, Takashi Iwazawa, Takeshi Tono, Yoshiaki Nakano,  
Hiroshi Yano and Takushi Monden  
Department of Surgery, NTT West Osaka Hospital

We report 2 cases of colonic neuroendocrine carcinoma. Case 1 : A 62-year-old man diagnosed with ascending colon cancer and undergoing right hemicolectomy was histologically determined to have neuroendocrine carcinoma. Multiple liver metastasis was detected 2 months after surgery. Despite hepatic arterial infusion of 5-FU + CDDP, he died 11 months postoperatively. Case 2 : A 71-year-old man diagnosed with descending colon cancer with multiple liver metastasis and undergoing descending colectomy underwent postoperative chemotherapy with hepatic arterial infusion of 5-FU and systemic infusion of 5-FU + isovorin. Although liver metastasis decreased in size, additional metastasis were detected to the peritoneum and lymph nodes around the left colic artery. He died 6 months postoperatively. Case 2 had a tumor showing the coexistence of 2 types of neuroendocrine carcinoma apparently differing in light microscopic appearance and expression of CEA, and thus was interesting considering tumorigenesis of this type of tumor. Because biological malignancy is quite high, combined therapy including surgery and chemotherapy, although not yet standardized, is required against neuroendocrine carcinoma. We discuss chemotherapy against this disease and review the Japanese literature.

**Key words** : neuroendocrine carcinoma of the colon, surgery, chemotherapy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 509—515, 2006]

**Reprint requests** : Tadashi Ohnishi Department of Surgery, NTT West Osaka Hospital  
2-6-40 Karasuga-Tuji, Tennohji-ku, Osaka, 543-8922 JAPAN

**Accepted** : November 30, 2005