

症例報告

集学的治療によって良好な予後を得ている直腸原発小細胞癌の2例

神奈川県立がんセンター消化器外科

齊藤 洋茂 塩澤 学 菅野 伸洋 土田 知史
赤池 信 杉政 征夫 武宮 省治

症例1は50歳の女性で、直腸癌の診断で当院紹介された。直腸Raに2型病変を認め、CT上傍大動脈リンパ節腫大が見られた。低位前方切除術施行し、術中迅速組織診で傍大動脈リンパ節転移陽性であった。術後化学療法を1クール施行し、傍大動脈リンパ節腫大は消失したが術後4年9か月のCTで再び傍大動脈リンパ節転移再発を認めた。化学療法4クール施行後、リンパ節腫大は消失した。術後8年9か月時点で再発なく経過中である。症例2は29歳の男性で、下血にて前医入院し、精査加療目的で当院転院した。歯状線に接して粘膜下腫瘍様隆起を認め、生検で小細胞癌の診断となった。化学療法3クールと放射線照射を施行し腫瘍の縮小を得た後、腹会陰式直腸切断術を施行した。原発巣、リンパ節共に腫瘍細胞を認めず、加療後19か月現在無再発生存中である。直腸原発小細胞癌は予後不良だが集学的治療が著効する例もあることから積極的な治療が望まれる。

はじめに

直腸原発の小細胞癌は全大腸癌の0.2%以下とされ極めてまれな疾患であり^{1)~4)}、1年生存率15%以下と予後不良である⁴⁾⁵⁾。しかし、近年では手術療法に加え、化学療法(以下、化療と略記)、放射線療法を用いた集学的治療による長期生存例の報告も散見される³⁾⁶⁾⁷⁾。今回、我々は集学的治療によって良好な予後を得ている直腸原発小細胞癌の2例を経験したので報告する。

症 例

症例1: 50歳、女性

主訴: 便秘

既往歴: 32歳頸部リンパ節結核、42歳子宮頸癌(扁平上皮癌)にて広汎子宮全摘術、43歳虫垂炎、44歳子宮頸癌膈断端再発にて放射線治療25Gy施行。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 1年以上続く便秘を主訴に1996年6月近医を受診した。注腸造影X線検査、大腸内視

鏡検査の結果、肛門縁から10cmの直腸に2型病変を認め、直腸癌の診断のもと当院紹介受診した。

入院時血液検査所見: 血算、生化学、腫瘍マーカー(CEA, CA19-9, SCC)に異常を認めなかった。neuron-specific enolase(以下、NSE)、pro gastrin-releasing peptide(以下、proGRP)は測定していなかった。

注腸造影X線検査: 肛門縁から10cmの直腸Ra領域に後壁中心の径約5cm、1/2周性の2型病変を認めた。

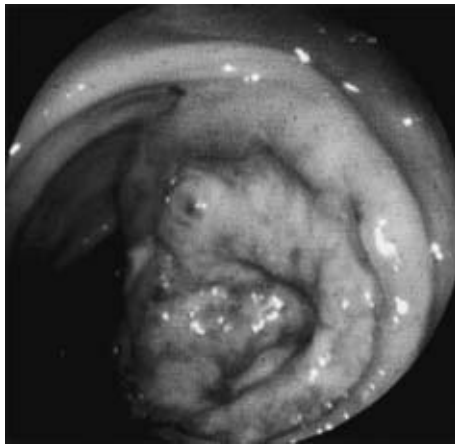
大腸内視鏡検査: 肛門縁から10cmのRa直腸に中心潰瘍を伴い、比較的境界明瞭な周堤と一部に粘膜下腫瘍様隆起を伴う径約5cmの隆起性病変を認めた(Fig. 1)。生検ではanaplastic squamous cell carcinomaだった。

胸腹部CT: 直腸後壁の肥厚、右内腸骨動脈領域のリンパ節腫大、下腸間膜動脈根部付近の傍大動脈リンパ節腫大を認めた。肝肺転移は認められなかった(Fig. 2A)。腸閉塞の予防と確定診断のために開腹術を施行した。

手術所見: 1996年8月低位前方切除術を施行した。腫瘍はRa、後壁に存在し、A2, P0, H0,

<2006年1月25日受理>別刷請求先: 齊藤 洋茂
〒241-0815 横浜市旭区中尾1-1-2 神奈川県立がんセンター消化器外科

Fig. 1 Colonoscopy revealed a 5-cm tumor with central ulceration and an elevation like a submucosal tumor in part, 10cm from the anal verge.



N4であった。術中迅速組織診で傍大動脈リンパ節転移陽性 (n4)であったため、傍大動脈リンパ節および側方リンパ節郭清は行わず、右内腸骨リンパ節を含むD2郭清を施行し非治癒切除となった。

病理組織学的検査所見：a2, ly2, v1, n4, ow(-), aw (+)(断端にリンパ管侵襲あり), ew (+)であった⁸⁾。腫瘍はN/C比が高く核が濃染される大きさの均一な小型細胞が密に増殖していた。腺管形成、扁平上皮への分化は見られなかった(Fig. 3A)。免疫染色ではGlimelius染色, S-100, NSE, chromogranin Aは陰性であったがsynaptophysin (Fig. 3B), N-CAMが陽性であり小細胞癌と診断した。既往の子宮頸癌(扁平上皮癌)とは組織型が異なっていた。

術後経過：術後 cisplatin (以下, CDDP) 40mg × 2日 (day1, 2), etoposide (以下, VP-16) 100mg × 3日 (day1~3) の化療を1クール施行したが、著明な脱毛を認め本人の希望により2クール目以後は中止した。化療終了後8か月目のCTで傍大動脈リンパ節腫大は消失し(Fig. 2B), 他に転移所見を認めず、以後経過観察していた。術後4年9か月のCTにて前回と同じ部位に傍大動脈リンパ節腫大を認め、再発と判断した(Fig. 2C)。NSEは正常範囲内であった。CDDP 90mg × 2日

(day1, 2), VP-16 150mg × 3日 (day1~3) の化療を4クール施行し、化療終了2週間後のCTでリンパ節は消失していた(Fig. 2D)。術後8年9か月(2度目の化療終了後3年8か月)の現在、再発なく経過観察中である。

症例2：29歳、男性

主訴：下血

既往歴：特になし。

家族歴：父、結腸癌。母、乳癌。

現病歴：2003年7月下血にて近医受診し、大腸内視鏡検査を施行。歯状線に接して潰瘍を伴う粘膜下腫瘍様隆起を認め、生検で悪性リンパ腫が疑われた。精査加療目的で当院入院となった。

入院時現症：眼球、眼瞼結膜に貧血、黄疸を認めず、腹部腫瘍、表在リンパ節を触知しなかった。

入院時血液検査所見：Hb 12.0g/dlと軽度の貧血を認めた。生化学、腫瘍マーカー(CEA, CA19-9, NSE, proGRP)に異常を認めなかった。

注腸造影X線検査：直腸の肛門縁に接するようにして、中心に潰瘍を伴う低い粘膜下腫瘍様隆起を認めた。

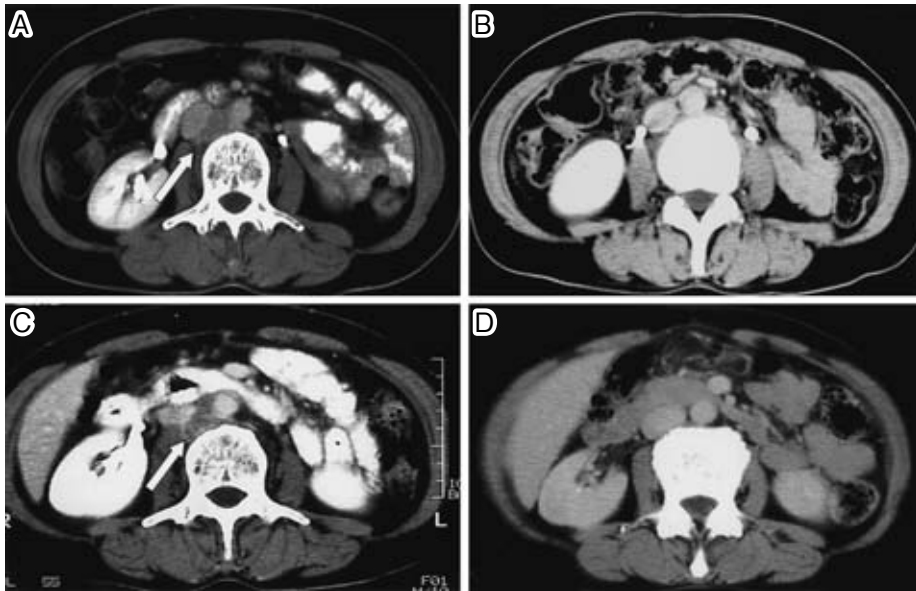
大腸内視鏡検査：歯状線に接して頂部に深い潰瘍を伴う、径約2cmの粘膜下腫瘍様隆起を認めた(Fig. 4A)。

胸腹部CT：リンパ節転移、肝肺などの遠隔転移、周囲への浸潤所見を認めなかった。

生検標本病理組織所見：腫瘍細胞は裸核状で核はヘマトキシリンに強く濃染し、上皮様の接合を認めた。免疫染色ではAE1/AE3, CAM5.2, synaptophysin, N-CAMが陽性、chromogranin A, CEAが陰性であった。以上より、小細胞癌と診断した。

入院後経過：組織型を考慮して化療を先行させることとし、肺小細胞癌に準じてCDDP 100mg × 1日(day1), CPT-11 100mg × 3日(day1, 8, 15)の化療を2クール施行した。その時点で内視鏡所見上腫瘍の軽度縮小を認め、3クール目に放射線照射 32.4Gy (18分割, 24日間)を併用した。照射野は上縁を第5腰椎下縁とし、内腸骨領域を含む範囲とした。化療3クール終了後の内視鏡所見上、腫瘍の著明な平低化を認めたが、腫瘍長径による

Fig. 2 CT findings A: Preoperative abdominal CT showed paraortic metastatic lymph nodes (white arrow). B: They disappeared after 1 course of the chemotherapy. C: Abdominal CT at 57 months after operation revealed swelling paraortic lymph nodes again (white arrow). D: They disappeared after 4 courses of the chemotherapy.



縮小率は0%だった (Fig. 4B)。術前治療終了34日後に腹会陰式直腸切断術およびリンパ節郭清(両側方郭清を含む)を施行した。

手術所見：腫瘍はP領域後壁に存在し，MP，P0，H0，N0，Stage Iであった⁸⁾。

病理組織学的検査所見：腫瘍部位には固有筋層まで広がる線維化，血管破壊後の再生像，筋層の瘢痕化を認めた。原発巣，リンパ節ともに腫瘍細胞はなく化療放射線療法後効果Grade3と判断した。

術後経過：特に問題なく術後17日目で退院した。治療開始後19か月経過した現在，画像上再発所見はない。

考 察

小細胞癌はその大部分が肺に発生し，消化管原発のものは極めて少ない。消化管原発小細胞癌544例について報告したBrennerら¹⁾によると，その頻度は全消化管悪性腫瘍中0.1%~1%であった。

1990年から2004年の期間で「小細胞癌」，「直腸」を検索語として医学中央雑誌およびその関連文献として検索しえた直腸原発小細胞癌の本邦報

告例は自験例を含めて26例であった。男女比は17:9と男性に多く，平均年齢は59.6歳(29~90歳)と比較的広い年齢層にわたっていた。進行度に関しては，治療開始時に4群リンパ節または遠隔転移を認めた臨床病期IV症例が記載のある21例中9例(42.9%)であった。

小細胞癌の病理組織学的特徴は肺においては，小型円形ないし短紡錘形でヘマトキシリン好性の核と少量の細胞質をもつ細胞が毛細血管に富む少量の間質を伴って密に充実性に増生するとされる。その配列は胞巣状，リボン状，あるいはロゼット形成を示す。また，synaptophysin, chromogranin Aなど神経内分泌マーカーが陽性であることが診断の一助となりうるが，H.E.染色による組織学的特徴が合致していれば神経内分泌細胞への分化の証明は必要としない¹⁾⁹⁾。消化管に関してもこの肺小細胞癌の診断基準を準用しているのが現状と考えられる。

直腸小細胞癌の治療については報告例が少なく，進行度が多様であり，手術のみ，化療のみ，術前および術後化療，あるいは放射線照射を付加

Fig. 3 A : Histopathological examination showed a dense proliferation of nests of uniform and small-sized cells with high nuclear:cytoplasmic ratios (H. E. $\times 5$). B : Immunohistochemical findings were positive for synaptophysin ($\times 20$).

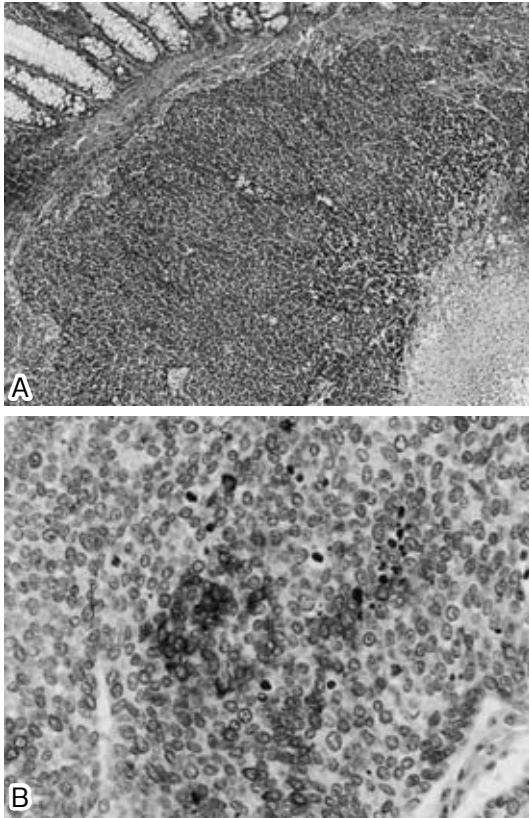
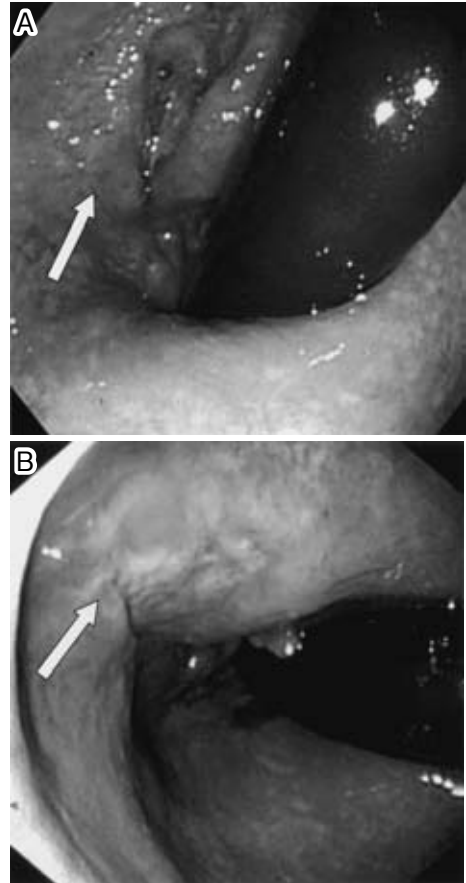


Fig. 4 A : Colonoscopy showed a elevated lesion, 2cm in the maximum diameter like a submucosal tumor with deep central ulceration (white arrow). B : The tumor markedly decreased in size after chemoradiotherapy (white arrow).



するものなどさまざまであった。

肺小細胞癌については化学療法、放射線療法に感受性が高く、その治療について、進展型肺小細胞癌に対しては化療が、限局型肺小細胞癌に対しては化学放射線療法が標準的とされており、外科的療法はすでに主要な役割を担っていない¹⁰⁾。大腸小細胞癌に対する標準的治療はいまだ確立されていないが本例のように肺小細胞癌に準じた化療⁶⁾⁷⁾¹¹⁾、および化学放射線療法⁷⁾¹²⁾が著効を示した報告が散見されており、肉眼的切除可能病変に対しても外科的治療のみでは早期に再発を来した報告が多いことから¹³⁾、まずは化療、放射線療法を考慮すべきと考えられる。しかし、Brennerらによると、直腸を含む消化管小細胞癌の化療の奏功率は

肺小細胞癌より低率であり、その理由として消化管小細胞癌では腺癌、扁平上皮癌などの小細胞癌以外の組織型の混在率が高いことを挙げている。また、化療および放射線照射後の pathological complete response (以下、CR と略記)はまれであるため、局所療法としての外科的切除の意義を認めている¹⁾¹⁴⁾。

したがって、現段階では切除可能な直腸小細胞癌に対しては本症例で施行したように化療と手術(あるいは放射線療法併用)による集学的治療を行うのが妥当と考える。微小転移が高率な術後早期再発に関係していると考えられるため、現段階で

はまず化療単独または化学放射線療法を行い、その後根治的切除が可能ならば salvage operation として外科的切除を付加するのが望ましい。術後補助化学療法の必要性について定まった見解はないが本症例2では施行せず、現在まで無再発生存を得ており、病理学的所見を考慮した個別の対応が必要と考えられた。

化療のレジメンについては、本症例のように肺小細胞癌に準じて、CDDPを中心とした多剤併用療法を施行している報告が多かった。その中で、進展型肺小細胞癌の標準的治療と考えられているCDDP+VP-16のレジメンを施行した報告が多く、本症例1においてもこれによって術後遺残病変および再発病変は完全に消失した。症例2では近年、進展型肺小細胞癌に対する比較試験において、CDDP+VP-16より優れた奏効率、median survival time、2年生存率を認め、今後の標準的治療として認知されつつあるCDDP+CPT-11のレジメン¹¹⁾¹⁵⁾と放射線療法を併用し、pathological CRに達することができた。CPT-11は肺毒性を念頭におくべき薬剤であり、肺癌に対してはこのレジメンと胸部照射の同時併用は肺障害出現のリスクが高く、治療の選択肢になりえていない¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし、直腸小細胞癌に対する放射線照射との併用では放射線による肺障害のリスクはないため、下痢を含む消化管障害、骨髄抑制に注意すれば本症例のように比較的安全に施行できると考えられた。

直腸原発小細胞癌の予後は極めて不良だが集学的治療が著効する例もあり、積極的な治療を試みる意義があると考えられる。また、CDDP+CPT-11のレジメンと放射線の併用療法は本症に対する有望な治療の選択肢と考えられた。

稿を終えるにあたり、本症例の病理学的検討に御指導頂きました当院病理診断科の亀田陽一先生と論文執筆に関し御指導、御助言を頂きました当院消化器内科の本橋修先生、吉井貴子先生、当院放射線治療科の杉山正人先生に感謝いたします。

本論文の要旨は第283回日本消化器病学会関東支部例会(2005年2月、東京)にて発表した。

文 献

1) Brenner B, Tang LH, Klimstra DS et al : Small-

cell carcinomas of the gastrointestinal tract : a review. *J Clin Oncol* **22** : 2730—2739, 2004

2) Cebrian J, Larach SW, Ferrara A et al : Small-cell carcinoma of the rectum : report of two cases. *Dis Colon Rectum* **42** : 274—277, 1999

3) 近藤 敏, 古川正人, 中田俊則ほか : 原発性直腸小細胞癌の1例. *消外* **18** : 1747—1751, 1995

4) Vilor M, Tsutsumi Y, Osamura Y et al : Small cell neuroendocrine carcinoma of the rectum. *Pathol Int* **45** : 605—609, 1995

5) Hung SSJ : Small-cell carcinoma of the colon—a case report and literature review. *J Clin Gastroenterol* **11** : 335—339, 1989

6) 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

7) 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

8) 大腸癌研究会編 : 大腸癌取扱い規約. 改定第6版. 金原出版, 東京, 1998

9) 日本肺癌学会編 : 臨床・病理, 肺癌取扱い規約. 改訂第5版. 金原出版, 東京, 1998

10) 中西洋一, 内野順治 : 特集 : 肺がん研究の動向—小細胞がんの化学療法. *日呼吸会誌* **42** : 399—403, 2004

11) 根津 健, 柴田昌彦, 安藤清宏ほか : 術前および術後化学療法(CDDP+ETP)が有効であった直腸小細胞癌の1切除例. *日臨外会誌* **60** : 505, 1999

12) 米良利之, 中村 浩, 三宅 徹ほか : 放射線療法が著効したS状結腸原発小細胞癌局所再発の1例. *日本大腸肛門病学会誌* **56** : 438, 2003

13) Sarsfield P, Anthony PP : Small cell undifferentiated ('neuroendocrine') carcinoma of the colon. *Histopathology* **16** : 357—363, 1990

14) Brenner B, Shar MA, Gonen M et al : Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract : a retrospective study of 64 cases. *Br J Cancer* **90** : 1720—1726, 2004

15) 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

16) Yokoyama A, Kurita Y, Saijo N et al : Dose-finding study of irinotecan and cisplatin plus concurrent radiotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* **78** : 257—262, 1998

17) 早川和重 : 肺癌の放射線療法. *内科* **95** : 65—70, 2005

Two Cases of Small Cell Carcinoma of the Rectum with Favorable Course by Multidisciplinary Treatment

Hiroshige Saito, Manabu Shiozawa, Nobuhiro Sugano, Kazuhito Tsuchida,
Makoto Akaike, Yukio Sugimasa and Shoji Takemiya
Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center

Case 1 : A 50-year-old woman referred under a diagnosis of rectal carcinoma was found on further examination to have a type 2 tumor in the upper part of the rectum and swollen paraaortic lymph nodes. A low anterior resection was carried out which was not curative due to the paraaortic metastatic lymph nodes. Swelling of the paraaortic lymph nodes disappeared after a course of postoperative chemotherapy, but at 57 months after operation, abdominal CT revealed recurrence of the swelling in the paraaortic lymph nodes. They were eliminated after 4 cycles of chemotherapy and to date she is disease-free at 105 months after surgery.

Case 2 : A 29-year-old man was admitted for anal bleeding and an elevated lesion like a submucosal tumor was detected in the lower part of the rectum. Colonoscopic biopsy demonstrated a small cell carcinoma and 3 courses of chemotherapy and radiotherapy were performed. The tumor markedly decreased and an abdominoperineal resection was performed. Histopathological examination of the resected specimen showed no residual cancer cells and the patient remains well with no sign of recurrence at present, 19 months after chemotherapy. Although small cell carcinoma of the rectum has a very poor prognosis, combined therapy may be extremely effective, thus we recommend aggressive treatment for this disease.

Key words : small cell carcinoma, rectum, multidisciplinary treatment

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 1446—1451, 2006]

Reprint requests : Hiroshige Saito Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center
1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama, 241-0815 JAPAN

Accepted : January 25, 2006