

症例報告

集学的治療が奏効し長期生存がえられた盲腸内分泌細胞癌の1例

さいたま市立病院外科

竹島 薫 山藤 和夫 朝見 淳規 林 憲孝
馬場 秀雄 岡本 信彦 及川 太 松井 淳一

症例は45歳の男性で、右下腹部痛および回盲部腫瘍にて当院紹介入院となる。盲腸粘膜下腫瘍の診断にて1998年3月結腸右半切除術施行、組織学的診断は盲腸原発内分泌細胞癌であった。同12月のCTにて腹部大動脈周囲リンパ節再発を認め、肺小細胞癌に準じPE/CVA交替化学療法を施行、1999年12月および2000年8月の評価は、それぞれPR、NCであった。2001年3月のCTにて右副腎および総肝動脈周囲リンパ節への転移を、同9月のCTにて左腎動脈周囲リンパ節転移を認め、それぞれに放射線療法を施行、効果はともにPRであった。2002年2月のCTにて肝転移出現、CDDP+CPT-11による化学療法を施行、肝転移は消失した。同9月に下肢脱力感などが出現、MRIにて胸随転移認め椎弓切除術を施行した。2003年2月より両下肢完全麻痺となり、以後積極的治療は行わず同10月、術後67か月にて死亡した。長期生存を得た本症例は大腸原発内分泌細胞癌に対する集学的治療の可能性を示唆した。

はじめに

大腸原発の内分泌細胞癌は予後不良であることが知られている¹⁾。今回、盲腸原発の内分泌細胞癌に対し集学的治療が奏効し長期生存がえられた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：45歳、男性

主訴：右下腹部痛

既往歴、家族歴：特記事項なし。

現病歴：1998年2月右下腹部痛出現し近医受診、CTにて回盲部に腫瘍を認め当院紹介され精査目的にて入院となる。

理学的検査所見：右下腹部に軽度圧痛を伴い可動性良好かつ弾性硬な鶏卵大の腫瘍を触知した。

血液検査所見：腫瘍マーカーがCEA 13.1ng/ml、CA19-9 2,760U/mlと上昇していた。

入院後施行した腹部CTにて回盲部に3×2cmの腫瘍を認め(Fig. 1a)、その腫瘍周囲および上腸間膜静脈周囲のリンパ節腫大も認めた。また、大

腸内視鏡検査ではBauhin弁に軽度のびらんを認め、盲腸に隆起性病変を認めた(Fig. 1b)。同時に、粘膜生検を施行したが異型上皮は認めなかった。以上より、盲腸原発の粘膜下悪性腫瘍の診断にて同年3月開腹手術施行した。

手術所見：明らかな絶対非治癒因子は認めなかったが、広範なリンパ節転移を認めたため結腸右半切除術および大動脈周囲リンパ節をふくむ拡大リンパ節郭清術を施行した。

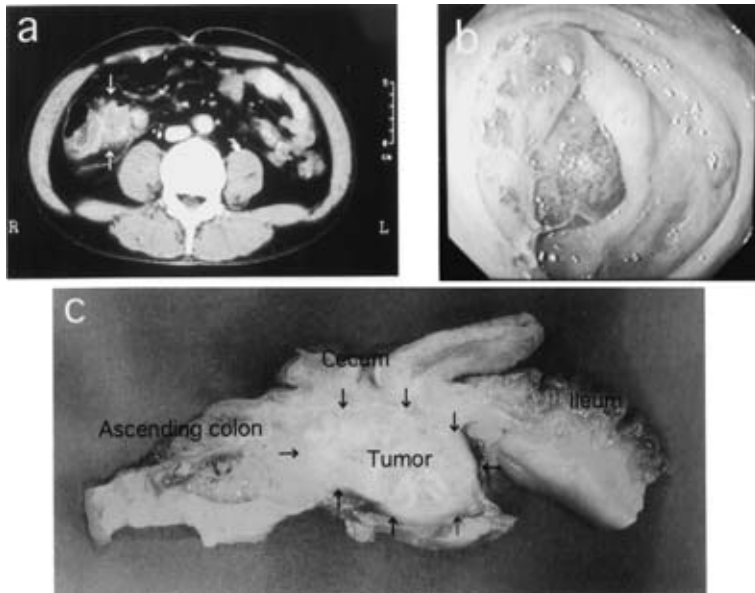
切除検体：盲腸粘膜下を中心に最大径42mmの腫瘍を認めた(Fig. 1c)。明らかな粘膜病変は認めなかった。

病理組織学的検査所見：腫瘍細胞は、大小不同の類円形であり充実性、索状に増殖しており、細胞質は好酸性の微細顆粒状であった(Fig. 2a)。chromogranin A, synaptophysinに陽性を示し(Fig. 2b, c)、盲腸原発の内分泌細胞癌と診断した。最終診断はss, ly3, v1, ow(-), aw(-), n4(+)(No. 214およびNo. 216)、Stage IVであった。

術後経過：1998年4月退院後、補助療法は行わず外来にて経過観察中、同年12月腹痛が出現し

<2007年1月31日受理>別刷請求先：竹島 薫
〒336-8522 さいたま市緑区三室 2460 さいたま市立病院外科

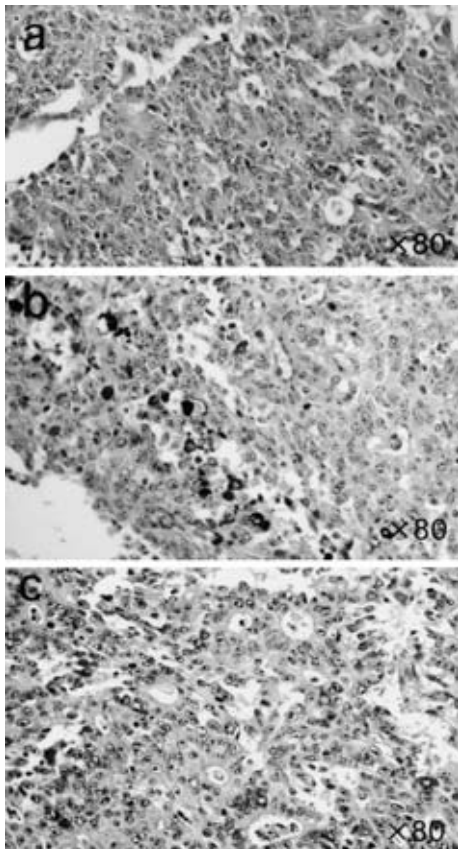
Fig. 1 a : Abdominal CT detected a mass of ileocecal region (arrows). b : Endoscopic examination showed a submucosal mass of the cecum. c : Macroscopic findings of the resected specimen. There was a submucosal tumor of cecum and the maximum diameter was 42mm (arrows).



CTにて腹部大動脈周囲リンパ節再発を認めた (Fig. 3a). 肺小細胞癌に準じ cisplatin (以下, CDDP と略記) +etoposid (以下, CDDP+etoposide を PE と略記) および cyclophosphamide + doxorubicin hydrochloride + vincristine sulfate (以下, CVA と略記) による多剤交替療法 (以下, PE/CVA 交替療法と略記) を 1999 年 1 月より開始した. 同 12 月の CT の評価にて partial response (以下, PR と略記) 得られるも (Fig. 3b), 患者の希望にて一時化学療法を中止し経過観察となった. 2000 年 4 月より PE/CVA 交代療法を再開した. 同 8 月の CT の評価では no change (以下, NC と略記) であったが, CVA 療法時の副作用が強く, 以後は PE 療法のみ施行した. 2001 年 3 月の CT の評価にて右副腎および総肝動脈周囲リンパ節への転移を認めたため (Fig. 4a), PE 療法は無効と判断し, これを中止し同部位への 30Gy の放射線療法を施行, 効果は PR であった (Fig. 4b). しかし, 同 9 月の CT の評価にて左腎動脈周囲リンパ節転移を認め (Fig. 5a), 同部位への 40Gy の放射線療法を行った. 効果は

PR であった (Fig. 5b). その後, 経過観察していたが, 2002 年 2 月の CT にて肝転移出現したため (Fig. 6a), 新たに CDDP および irinotecan hydrochloride (以下, CPT-11 と略記) による多剤併用化学療法を導入した. 同 5 月の CT の評価は complete response であった (Fig. 6b). 以後, 患者の強い希望にて化学療法は行わず経過観察としていた. 同 9 月に排尿, 排便障害および下肢脱力感が出現, MRI にて第 9, 10, 11 胸椎転移認め (Fig. 7a), 胸随への圧迫解除目的にて椎弓切除術を施行した. さらに, CDDP/CPT-11 療法を再開したが, 2003 年 2 月より胸随浸潤による両下肢完全麻痺など症状が悪化したため (Fig. 7b), これ以後積極的治療は行わず症状緩和を主体とした best supportive care を導入し同 10 月, 術後 67 か月にて死亡した. この 67 か月中に化学療法目的にて 15 回の入院を繰り返し, 1 回の平均入院期間は 39 日であった. また, 患者の performance status (以下, PS と略記) は, 両下肢麻痺が出現するまでは, ECOG grade にて 0 から 1 を維持していた.

Fig. 2 a : Microscopic tumor findings (H.E stain $\times 80$). Polygonal and round tumor cells proliferated in clibriform with eosinophilic cytoplasm. b : Immunohistochemical findings demonstrated tumor cells were positive for chromogranin ($\times 80$). c : Tumor cells were positive for synaptophysin ($\times 80$).



考 察

文献検索は、JMEDPLUS Web 版にて「大腸」、「結腸」、「内分泌細胞癌」、「化学療法」、「肺小細胞癌」、「CVA」および「CPT-11」をキーワードとして行った（期間：1997年4月～2006年3月）。累積生存率はKaplan-Meier法にて算出した。

大腸内分泌細胞癌は、まれであることが知られている。検索しえた範囲では本邦報告は22例^{(2)~(21)} (Table 1)であり、盲腸原発の内分泌細胞癌の報告例は2例^{(4)~(20)}のみであった。このように、大腸内分泌細胞癌は希有な疾患であることに加え、その予後は不良である。診断時あるいは術後に肝転移お

Fig. 3 a : CT showed the metastases of abdominal paraaortic lymph node (arrow). b : The lymph node metastases were reduced after PE/CVA alternate chemotherapy (arrow).

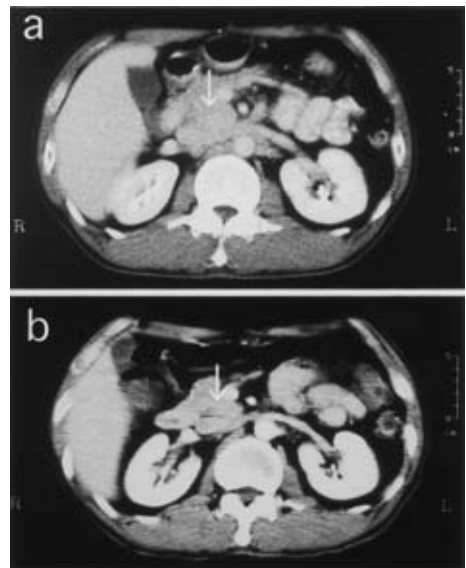


Fig. 4 a : CT showed right adrenal metastasis (black arrow) and paracommon hepatic artery lymph node metastases (white arrow). b : After radiation therapy, adrenal metastasis was reduced (black arrow) and the lymph node metastases were disappeared (white arrow).

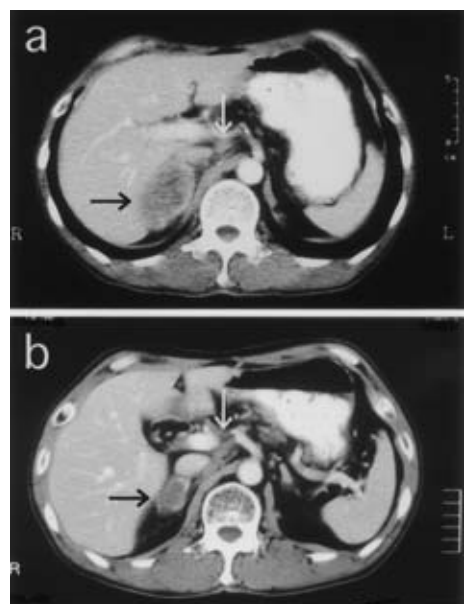


Fig. 5 a : CT showed pararenal artery lymph node metastases (arrow). b : The metastases were reduced after radiation therapy (arrow).

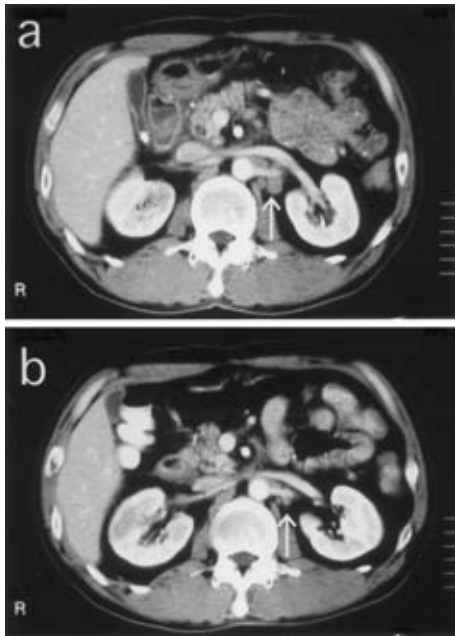


Fig. 6 a : Liver metastasis was detected on CT (arrow). b : The metastasis was disappeared after CDDP/CPT-11 chemotherapy (arrow).

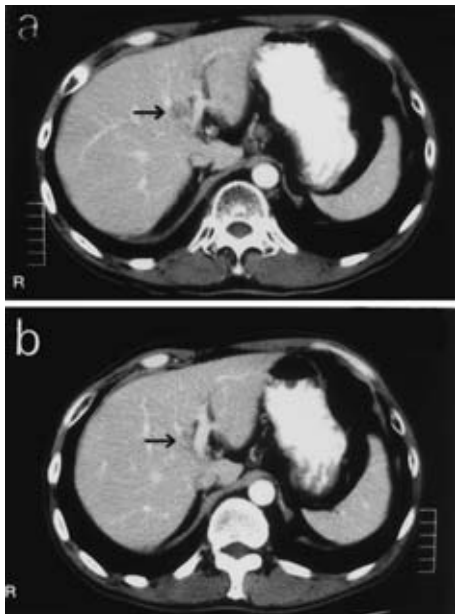
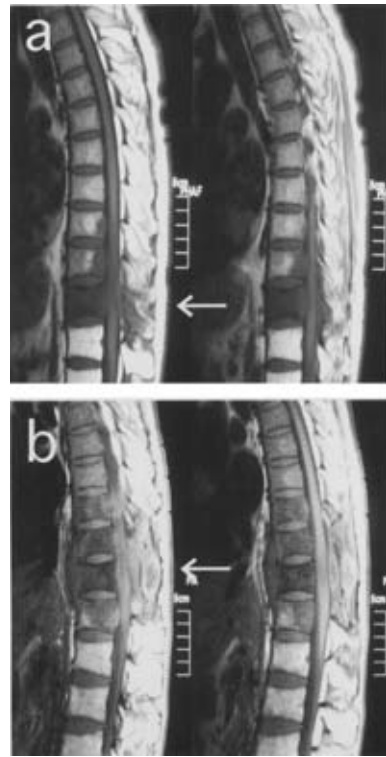


Fig. 7 a : MRI showed the metastasis of spinal cord on thoracic level (arrow). b : The growth of metastasis of spinal cord was shown on MRI (arrow).



よび広範なリンパ節転移を中心とした再発形式を認め、その報告例のほとんどが急速な転機を示し術後12か月前後にて死亡している (Table 1)。

以上のように、大腸内分泌細胞癌は外科的切除のみでは十分な治療効果が期待できないと考えられる。近年、大腸内分泌細胞癌に対して手術に加え術後の化学療法有効例が報告されるようになってきた。5-Fuを中心とした多剤併用療法が有効との報告¹²⁾がある。また、大腸癌取扱い規約²²⁾によれば内分泌細胞癌は小細胞癌に分類されるため、肺小細胞癌に対するCDDP+CPT-11を術前に施行し良好な予後を得た報告もある¹⁸⁾。しかし、化学療法が無効であった報告²¹⁾もあり、その効果についてはまだ検討の余地があると考えられる。

このように、大腸内分泌細胞癌に対していかなる化学療法を選択するかはその予後を左右するうえで重要な問題である。大腸癌としてとらえるならば5-Fuを中心とした多剤併用療法であり、病理

Table 1 Summary of the endocrine cell carcinoma of the colon

Author	Year	Age	Sex	Location	H	Survival Time	Prognosis
Fujioka ²⁾	1998	46	male	A	+	3 months	dead
Sato ³⁾	1998	53	female	A	-	13 months	alive
Kamei ⁴⁾	1999	37	female	C	-	10 months	dead
Moriwaki ⁵⁾	1999	75	female	A	+	15 days	dead
Usui ⁶⁾	1999	66	male	T	-	2 months	alive
Takahashi ⁷⁾	2000	74	female	A	+	39 days	dead
Aoyama ⁸⁾	2000	69	female	A	-	30 months	alive
Miyamoto ⁹⁾	2001	64	male	A	+	4 months	dead
Matsumoto ¹⁰⁾	2001	71	female	A	-	17 months	alive
Furukawa ¹¹⁾	2002	67	female	T	-	4 months	alive
Tazaki ¹²⁾	2002	52	male	T	-	11 month	alive
Matsuoka ¹³⁾	2002	59	male	S	-	9 months	dead
Kouchi ¹⁴⁾	2003	67	male	A	-	33 months	alive
		70	male	S	+	18 days	dead
		59	female	A	+	1 month	dead
Ishido ¹⁵⁾	2003	67	male	A	+	2 months	dead
Chubachi ¹⁶⁾	2004	65	male	T	-	4 months	alive
Hirata ¹⁷⁾	2004	59	female	A	-	4 months	dead
Tsutani ¹⁸⁾	2004	38	male	T	-	14 months	alive
Nakahashi ¹⁹⁾	2004	72	male	S	-	13 months	dead
Ikeda ²⁰⁾	2005	84	female	C	+	10 days	dead
Yodonawa ²¹⁾	2006	34	male	T	-	7 months	dead

組織学的検査所見を優先するならば CDDP + CPT-11 療法が妥当であろう。

本症例は肺小細胞癌に準じた化学放射線療法を選択し、これらを sequential に併用した。その根拠は、再発が判明した 1998 年当時には、検索しえた範囲では大腸内分泌細胞癌に対する有効な化学療法の報告例はなく、かつ内分泌細胞癌は小細胞癌に分類されるため、我々はこれらの状況を患者に十分に説明し同意を得たうえで当時の肺小細胞癌に対する標準化学療法である PE/CVA 交替療法を施行した²³⁾。また、1998 年当時の肺小細胞癌に対する標準治療は全身化学療法を基本として放射線照射による局所療法が併用されていた。この事実および本症例に対する PE/CVA 療法の有効性から放射線照射の効果も期待できたため、我々は放射線照射を施行した。同様に 2002 年から導入した CDDP + CPT-11 療法も、その当時 PE/CVA 療法を超える有効な治療法と認識されていた²⁴⁾。

術後急速に悪化し不良な予後をたどることから何らかの補助療法が必要であることは異論のないところであろう。また、術前に内分泌細胞癌の診

断がついた場合には、術前化学療法を検討することも必要と考えられる¹⁸⁾。

本症例は、肺小細胞癌に対する集学的治療を参考に化学放射線療法を施行し 67 か月にわたる長期生存をえた。これは、会議録を含め報告例の中では最長生存記録である。本症例は、術前には診断を確定しえなかったが再発時に前述のごとく肺小細胞癌に準じた集学的治療を積極的に導入したことが長期生存をえた一つの理由と推測される。実際、本症例のように肺小細胞癌に準じた化学療法に加え放射線療法を併用した報告はない。

このように、長期生存が得られた理由は、肺小細胞癌に対する集学的治療を参考に化学療法および放射線療法を sequential に組み合わせることが大きな要因と考えられる。

肺小細胞癌は、その診断時大半の症例で遠隔転移を起こしているため、化学療法による全身療法を中心として局所制御に放射線療法や手術を併施することが標準治療となっており、本症例も初回手術後の再発に対しては、この治療戦略に準じ治療を行った。

ところで、報告例の予後を検討すると1年および2年生存率は、おのおの44%、35%であった。3年以上の生存報告例はなく、無再発生存の最長例は30か月であった(Table 1)。このように、大腸内分泌細胞癌は、生物学的悪性度は肺小細胞癌と同等と推測される。確かに、病理組織学的特徴および生物学的悪性度が類似することを理由に同じレジムの化学放射線療法を適用することの整合性には検討の余地があると考えられる。しかし、大腸内分泌細胞癌に対する治療戦略を考えると、その悪性度および不良な予後を考慮すると、手術のみではなく術前あるいは術後の積極的な化学放射線療法が必須であることは異論のないところであろう。今後のさらなる症例集積とその検討が待たれるが、長期生存を得た本症例のように肺小細胞癌の治療戦略が一つの指標になると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 亀井秀策, 寺本龍生, 渡辺昌彦ほか: 腸重積をきたした進行大腸癌の1例 Neuroendocrine Cell Carcinoma (NECC) の1例. 日本大腸肛門病会誌 52: 725—729, 1999
- 5) 森脇義弘, 山崎安信, 須田 嵩ほか: 上行結腸原発内分泌細胞癌の1例. 日消誌 96: 1062—1066, 1999
- 6) 碓井芳樹: 横行結腸内分泌細胞癌の1例. Prog Dig Endosc 54: 124—125, 1999
- 7) 高橋由至, 恩田昌彦, 田中宣威ほか: 上行結腸に発生した内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 61: 3026—3030, 2000
- 8) 青山浩幸, 菊山成博, 大山廉平ほか: 異時性の結腸早期癌に合併した上行結腸内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 61: 3026—3030, 2000
- 9) 宮本康二, 清水幸雄, 由良二郎ほか: 上行結腸内分泌細胞癌の1例. 外科治療 85: 232—234, 2001
- 10) 松本壮平, 児島 祐, 福本晃久ほか: 上行結腸原発の内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 62: 2990—2993, 2001
- 11) 古川義英, 浦住幸治郎, 河原正典: 結腸内分泌細胞癌の1例. 外科 64: 364—367, 2002
- 12) 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
- 13) 松岡功治, 吉村 清, 裕 彰一ほか: S状結腸に発生した内分泌細胞癌の1例. 手術 56: 547—550, 2002
- 14) 河内康博, 神保充孝, 重田匡利ほか: 結腸内分泌細胞癌の検討. 日消外会誌 36: 503—508, 2003
- 15) 石戸保典, 城田 繁, 内田陽介ほか: 上行結腸内分泌細胞癌の1例. Prog Dig Endosc 62: 122—123, 2003
- 16) 中鉢誠司, 内田 孝, 奥山吉也ほか: 術前に印環細胞癌が疑われた横行結腸内分泌細胞癌の1例. 臨外 59: 375—378, 2004
- 17) 平田稔彦, 山根隆明, 寺倉宏嗣ほか: 短期間のうちに急速に進行した上行結腸内分泌細胞癌の1例. 胃と腸 39: 95—100, 2004
- 18) 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
- 19) 中橋栄大, 福田精二, 一二三倫朗ほか: 直径7mmの微小結腸内分泌細胞癌の1例. 胃と腸 39: 1187—1194, 2004
- 20) 池田宏国, 辻 和宏, 齊藤 誠ほか: 腸閉塞症で発症し予後不良であった盲腸内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 66: 1670—1674, 2005
- 21) 淀縄 聡, 小川 功, 後藤行延ほか: 若年発症横行結腸内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 39: 406—411, 2006
- 22) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 第6版. 金原出版, 東京, 1998
- 23) 市川 度, 仁瓶善郎, 杉原健一: 癌の化学療法レビュー 10 肺癌の化学療法. 臨外 54: 239—244, 1999
- 24) 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

A Long Survival Case of Endocrine Cell Carcinoma of the Cecum

Kaoru Takeshima, Kazuo Yamafuji, Atunori Asami, Noritaka Hayashi,
Hideo Baba, Nobuhiko Okamoto, Hutoshi Oikawa and Junichi Matsui
Department of Surgery, Saitama City Hospital

We report the long-term survival in a case of endocrine cell carcinoma of the cecum. A 45-year-old man was admitted for an abdominal mass in the ileocecal region and closer examination showed a submucosal tumor of the cecum. In March 1998, right hemicolectomy was done and endocrine cell carcinoma was diagnosed by histological examination. On December 1998, abdominal paraaortic lymph node metastases were found in CT and PE and CVA chemotherapy were conducted. The evaluation was PR in December 1999 and NC in August 2000. CT showed adrenal and paracommon hepatic artery lymph node metastases in March 2001 and pararenal artery lymph node metastases in September 2001. Radiation therapy was done for metastases and both evaluations were PR. A liver metastasis was detected in February 2002, for which CDDP and CPT-11 chemotherapy was done and which subsequently disappeared. In September 2002, weakness in the lower limb muscles occurred and MRI showed spinal cord metastasis on the thoracic level necessitating laminectomy. Lower limb paresis was complete in February 2003, and palliative care was begun. He died in October 2003, 67 months from initial surgery. This case suggested that multidisciplinary treatment including chemotherapy and radiation is effective at least short-term in those with endocrine cell carcinoma of the colon.

Key words : endocrine cell carcinoma, cecum, multidisciplinary treatment

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 40 : 757—763, 2007]

Reprint requests : Kaoru Takeshima Department of Surgery, Saitama City Hospital
2460 Mimuro, Midori-ku, Saitama, 336-8522 JAPAN

Accepted : January 31, 2007