

症例報告

化学放射線療法で腫瘍縮小が得られ根治術後に長期生存が得られた直腸内分泌細胞癌の1例

三田市民病院外科, 同 病理部¹⁾, 兵庫県立姫路循環器病センター外科²⁾

千堂 宏義 出射 秀樹²⁾ 白川 幸代 西村 透
金田 邦彦 和田 隆宏 木崎 智彦¹⁾

化学放射線療法で腫瘍縮小が得られ, 根治術後に長期生存が得られた直腸内分泌細胞癌を経験したので報告する. 症例は61歳の男性で, 術前の生検で内分泌細胞癌と診断され, 初回手術で人工肛門造設術のみ施行した切除不能下部進行直腸癌に対し, CPT-11+5-FU+I-LVによる全身化学療法(IFL療法)と骨盤内に放射線照射を行った. 腫瘍の縮小と腫瘍マーカーが正常値になったことから, 腹会陰式直腸切断術を施行した. 病理組織学的診断は内分泌細胞癌で, わずかに癌細胞を認めるのみで組織学的効果判定はGrade 2であった. 術後, UFT-Eを経口投与し, 根治手術後46か月現在無再発生存中である. 大腸内分泌細胞癌は極めて予後不良で外科的切除だけでは限界があり, 術前に化学療法や放射線療法を含めた集学的治療を行うことで治療成績を向上させる可能性があると思われた.

はじめに

大腸内分泌細胞癌は極めてまれで, 予後不良な疾患である. 今回, 我々は化学放射線療法で腫瘍縮小が得られ, 根治術後に長期生存が得られた直腸内分泌細胞癌の1例を経験したので, 文献の考察を加えて報告する.

症 例

症例: 61歳, 男性

主訴: 排便困難, 肛門部不快感, 下血

家族歴, 既往歴: 特記事項なし.

現病歴: 2002年9月頃より下血を認め, 11月上旬より排便困難および肛門部不快感が出現したため, 2003年3月下旬に当院を受診した. 大腸内視鏡検査で下部直腸に全周性の狭窄を伴う2型腫瘍を認め, 精査加療目的で入院となった.

入院時現症: 身長165cm, 体重57kg. 眼瞼結膜に貧血は認めず. 腹部は平坦・軟で圧痛は認めず, 表在リンパ節は触知しなかった.

血液検査所見: Hb 11.7g/dl, Ht 36% と貧血を

認めた. 腫瘍マーカーではCA19-9は基準値以下であったが, CEAが41.4ng/mlと高値を示した.

大腸内視鏡検査所見: 肛門縁より約4cmの下部直腸に全周性の狭窄を伴う2型腫瘍を認め, 生検で内分泌細胞癌と診断された (Fig. 1A).

注腸造影検査所見: 直腸Rbに約5cmにわたる全周性狭窄を認めた (Fig. 2).

腹部CT: 直腸の全周性壁肥厚像とその周囲脂肪織の濃度上昇を認めた. また, 一部腫瘍の露出が疑われ, 周囲臓器や仙骨前面への浸潤・炎症の波及が疑われた (Fig. 3A).

以上の所見から, 直腸癌の診断で4月下旬に手術を施行した.

初回手術所見: 開腹所見では腹水, 腹膜播種, 肝転移は認めなかった. 直腸RaからRbにかけて腫瘍を認め, 漿膜表面より腫瘍が一部露出し, 精嚢, 前立腺や仙骨前面など周囲への浸潤を疑う癒着が強固で可動性がなく, 切除不能であった. 手術はS状結腸を用いた双孔式人工肛門造設術のみを施行した.

初回手術後, CPT-11+5-FU+I-LV (CPT-11 50 mg/m², 5-FU 500mg/m², I-LV 250mg/m²)による

<2008年1月30日受理>別刷請求先: 千堂 宏義
〒669-1321 三田市けやき台3-1-1 三田市民病院
外科

Fig. 1 A : Colonoscopy showed a type2 tumor in the rectum. B: After chemoradiation therapy stenosis of the rectum was a little expanded.

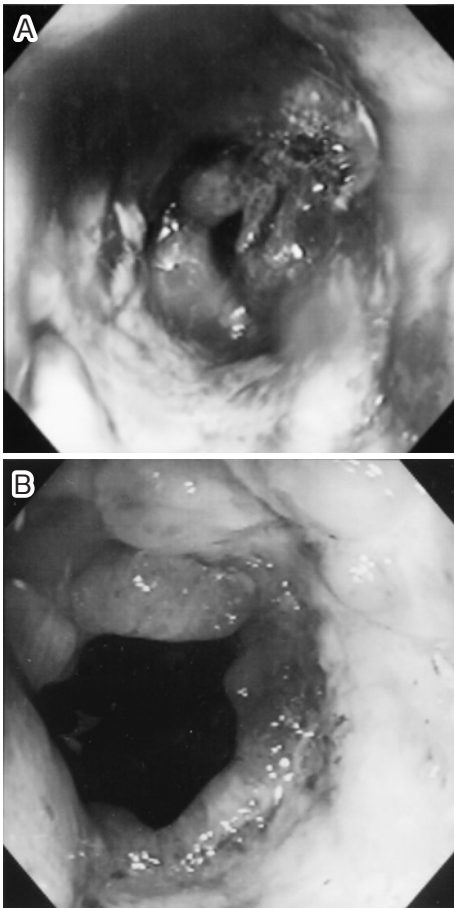
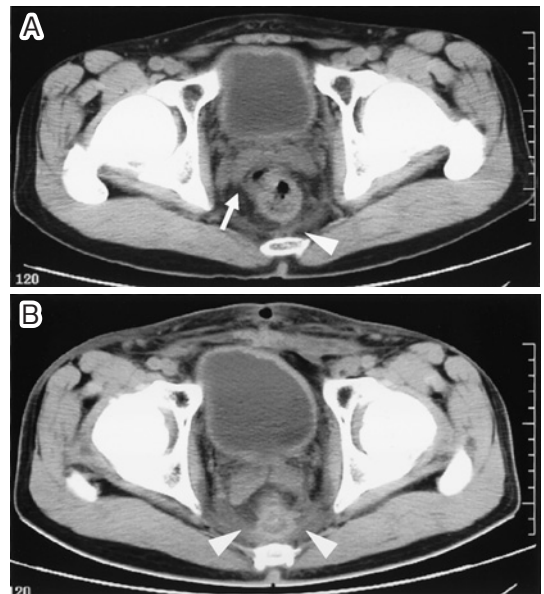


Fig. 2 Full-circumferential stenosis of the rectum revealed by Barium enema.



Fig. 3 A: Abdominal CT was suspected that the tumor invaded to the adjacent organs (arrow) and the inflammation extended to Sacrum. (arrow head) B : The tumor shrank after chemoradiation therapy. (arrow head)

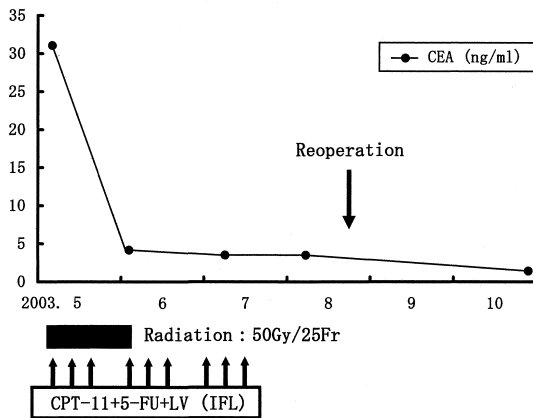


全身化学療法 (IFL 療法) を 1 週間ごと 3 週投薬 2 週休薬を 1 クールとして計 3 クールおよび骨盤内に外照射 2Gy/日を 25 日間, 計 50Gy の放射線照射を行ったところ, CT 上腫瘍の縮小を認め (Fig. 3B), MRI では腫瘍と周囲臓器や仙骨前面との境界は明瞭で周囲脂肪層は保たれ, 大腸内視鏡検査では腫瘍部は著しく硬化・瘢痕化し, 狭窄部はわずかに拡がっていたが内視鏡は通過しなかった (Fig. 1B). その口側には潰瘍病変を認めた. また, 化学療法 1 クール終了時には CEA は基準値以下となった. 化学放射線療法後も下血が続き, 十分なインフォームドコンセントを行い, 患者の希望もあって 8 月下旬に腹会陰式直腸切断術を施

行した (Fig. 4).

再手術所見: 開腹所見では腹水, 腹膜播種, 肝転移は認めず, 肉眼的には明らかなリンパ節転移

Fig. 4 Clinical course

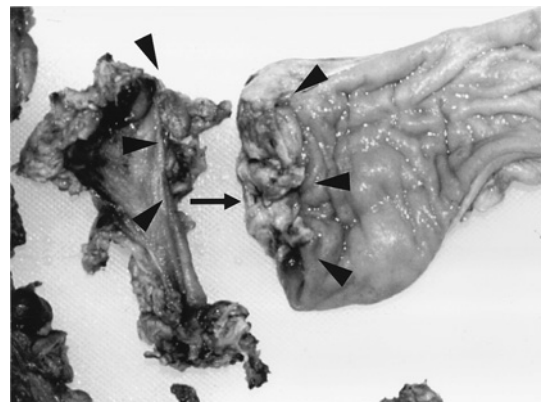


も認めなかった。初回手術に比べ腫瘍は著明に縮小し、漿膜表面からの腫瘍の露出も認めなかった。腫瘍部は癒着化、狭窄し、骨盤底と強固に癒着して境界が不明瞭であった。再手術は、左結腸動脈を温存して上直腸動脈を結紮切離し、側方リンパ節は郭清せずに腹会陰式直腸切断術を施行した。

摘出標本：直腸壁は著しく硬化、短縮していた。直腸粘膜面は全周性に癒着化、狭窄して1.5×0.5 cm 大の潰瘍を認めた。肉眼的に明らかな腫瘍は指摘しえなかった (Fig. 5)。

病理組織学的検査所見：潰瘍は固有筋層を越えていて、表層はフィブリンを主とする滲出物であり、深部は肉芽や線維増生であった。残存腫瘍細胞はごくわずかであり、潰瘍表層や辺縁粘膜には認めないが、潰瘍底の線維増生部や辺縁の筋層に小さな胞巣が散見されるのみで、組織学的効果判定は Grade 2 であった。腫瘍細胞は索状もしくは充実性に配列し、小型の細胞で核は均一であり、核小体も目立たなかった。免疫染色では NSE, chromogranin A および CAM5.2 が陽性で内分泌細胞癌と診断された。また、腺癌成分も共存していた。リンパ節は肉眼的には腫大はなかったが、組織学的に No.251 のリンパ節 2 個に転移を認めた。転移したリンパ節はすべて内分泌細胞癌の成分で、腺癌成分は認めなかった。第 6 版大腸癌取り扱い規約¹⁾に従い、a2, ow (-), aw (-), ew

Fig. 5 Resected specimen of the rectum showed an ulcer 1.5×0.5cm in size (arrow) and no tumor clearly. (arrow head)



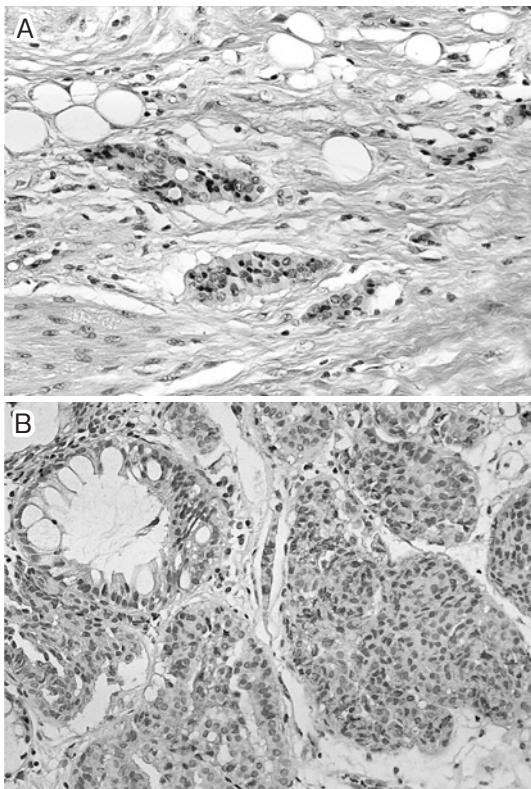
(-), ly1, v0, n1 (+) と診断された (Fig. 6A)。そして、術前の生検組織を病理組織学的に再検討したところ、中分化腺癌の部分も認めたが、小型の細胞が充実性もしくは腺管様に増生している部分も認められ、免疫染色では NSE, chromogranin A が陽性で、retrospective には内分泌細胞癌と診断された (Fig. 6B)。

術後経過：術後 UFT-E (600mg/day) を 2 年間経口投与し、根治手術後 46 か月現在無再発生存中である。

考 察

消化管内分泌腫瘍は組織学的に低異型度で生物学的に低悪性度のカルチノイド腫瘍と高異型度で高悪性度の内分泌細胞癌の 2 種類に大別される²⁾。大腸内分泌細胞癌の発生頻度は低く、原発性大腸癌の 0.2~0.4%^{3,4)}と報告されている。内分泌細胞癌の診断は特異的な所見や腫瘍マーカーなどがないため、病理組織学的検査所見で診断される。その組織学的な特徴としては、①低・未分化癌の形態をとり、核の大きさや形が揃っている、②腫瘍細胞の N/C 比が高く核分裂像が多い、③脈管侵襲が強い、④腫瘍細胞が大結節状・シート状・ロゼット様の形態を示す、ことなどとされているが⁵⁾、通常の HE 染色では低分化腺癌や未分化癌と類似した組織像を呈するので鑑別が困難であり、大腸の低、未分化癌の 9.4% に内分泌細胞癌の成

Fig. 6 Microscopic findings of the tumor. A: Resected specimen (H.E. $\times 20$) B: Bioptic specimen (chromogranin A $\times 10$)



分を認めるとの報告もある³⁾。したがって、低分化腺癌や未分化癌が疑われた場合、種々の内分泌マーカー(NSE, chromogranin A, synaptophysinなど)の免疫染色や電子顕微鏡による内分泌顆粒の確認をすることが必要である。直腸内分泌細胞癌の予後は極めて不良で、1年以内の死亡率は59~63%⁶⁾⁷⁾、術後生存期間の平均値は7.2か月であった⁸⁾と報告されている。「直腸内分泌細胞癌」あるいは「直腸, 内分泌細胞癌」をキーワードに1983年~2007年4月までの医学中央雑誌およびその引用文献や本邦集計報告例をもとに検索したところ、自験例を含めて74例の本邦報告例があった。このうち、外科的切除の他に化学療法や放射線療法などの治療が行われて1年以上の生存期間が得られたと記載のあった報告例は自験例を含めて

14例あった (Table 1)^{9)~20)}。その14例中7例でCDDPが、5例で5-FUが、3例でCPT-11あるいはVP-16が使用されていた。また、7例で5-FU系の経口抗癌剤が使用されていた。全身化学療法ではCDDPと5-FU, CPT-11あるいはVP-16との併用を中心とする多剤併用療法が多かった。肝転移症例に対してはピシバニールやエタノールの局注で29か月間生存中であった症例⁹⁾、5-FUの肝動注療法でCRが得られ約7年間無再発生存中の症例¹⁷⁾やCDDP+5-FU, FAMなどの肝動注療法で33か月間生存した症例⁷⁾、肝動脈塞栓療法と全身化学療法で肝転移病巣が消失した症例¹⁹⁾などの報告例があり、局注、肝動注療法や肝動脈塞栓療法などが有効であった。局所再発症例に対しては放射線療法が有効であったと報告されていた⁹⁾¹⁹⁾。また、外科的切除後、5-FU系の経口抗癌剤のみでも48か月後に肝転移¹⁴⁾、14か月後に局所再発¹⁸⁾、11か月後に肝転移と骨転移¹²⁾を来したなどといった報告例があり、術後経口抗癌剤のみでも再発・転移までの期間を延長しうる可能性があると考えられた。直腸内分泌細胞癌の治療にはいまだ確立された治療法はなく、外科治療、化学療法、放射線療法などを含めた集学的治療が必要とされている。化学療法は肺の小細胞癌に準じて欧米ではCDDP+VP-16、本邦ではCDDP+CPT-11が有効であったとの報告例¹⁶⁾¹⁹⁾²¹⁾²²⁾が多いが、自験例と同様、大腸癌で一般的に用いられるIFL (CPT-11+I-LV+5-FU)療法やFOLFOX-4 (L-OHP+I-LV+5-FU)療法が有効との報告¹⁹⁾もあり、現時点では確立された化学療法はない。放射線療法に関してはTable 1の14例以外にも局所再発が縮小した報告例²³⁾や化学療法との併用で再発リンパ節が消失してCRが得られた報告例²⁴⁾があり、局所療法として放射線療法が有効であると考えられた。我々が検索しえたかぎりでは、直腸内分泌細胞癌に対し術前化学療法や術前化学放射線療法を行ったという報告は認めなかった。自験例は切除不能進行直腸内分泌細胞癌に対し、CPT-11+5-FU+I-LVによる全身化学療法(IFL療法)および骨盤内に放射線照射を行ったところ腫瘍の縮小を認めて根治手術がなされた貴重な症例で、術後46か月間無再

Table 1 Reported cases of endocrine carcinoma of the rectum treated by other therapy in Japanese literature

No	Author	Year	Age	Sex	Site of metastasis	Months after operation	Other treatments *	Prognosis **
1	Totani ⁹⁾	1992	52	F	liver, local	synchronous	PEIT, RT	a (29M)
2	Shimada ¹⁰⁾	1998	70	M	liver, LN	3M	CDDP + VP-16	d (12M)
3	Tanaka ¹¹⁾	1998	63	M	—	—	CBDCa + VP-16, 5'-DFUR	a (67M)
4	Sugiura ¹²⁾	2002	63	F	liver, bone	11M	UFT po, RT	d (18M)
5	Ikeda ¹³⁾	2002	72	F	—	—	5-FU + CDDP (IAI)	a (60M)
6	Kobayashi ¹⁴⁾	2003	65	M	liver	48M	5-FU po, CDDP + VP-16	a (60M)
7	Yoshimoto ¹⁵⁾	2005	46	M	skin	8M	5-FU po, CPT-11	a (23M)
8	Masuko ¹⁶⁾	2005	53	M	liver, bone	synchronous	CDDP + CPT-11	d (21M)
9	Chisato ¹⁷⁾	2005	50	F	liver	synchronous	5-FU (HAI)	a (86M)
10	Fujiwara ¹⁸⁾	2005	46	M	local	14M	UFT po	a (14M)
11	Morioka ⁷⁾	2005	40	F	liver	synchronous	CDDP + 5-FU, FAM, FAM + CDDP (HAI), UFT po	d (33M)
12	Sunose ¹⁹⁾	2006	48	M	liver, local	4M	TACE, RT, CDDP + CPT-11, IFL, FOLFOX4	a (20M)
13	Morimoto ²⁰⁾	2007	53	M	local, LN, brain	29M	CDDP, UFT po	d (51M)
14	Our case		61	M	—	—	IFL, RT	a (45M)

* : PEIT ; percutaneous ethanol injection therapy, RT ; radiation therapy, IAI ; iliac arterial infusion,

HAI ; hepatic arterial infusion, TACE ; transcatheter arterial chemoembolization, po ; per os

** : a ; alive, d ; dead

発生存中である。以上より、直腸内分泌細胞癌は外科的切除だけでは不十分で術後に集学的治療を行うことが一般的であるが、前述のごとく予後は不良であり、根治手術を行っても75%は癌死したとの報告もある¹²⁾。したがって、術前に内分泌細胞癌と診断するのは困難ではあるが、内分泌細胞癌の可能性のある症例には積極的に術前に免疫染色や電子顕微鏡などによって正確に診断をつけ、術前に化学療法や放射線療法を含めた集学的治療を行うことで治療成績を向上させることができるのではないかと考えられた。

文 献

- 1) 大腸癌研究会：大腸癌取扱い規約。第6版。金原出版、東京、1998
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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—140, 2004
- 5) 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

- 6) 広瀬邦弘、篠原敏樹、佐治 裕：直腸原発内分泌細胞癌の1例。日臨外会誌 65 : 1620—1624, 2004
- 7) 森岡伸浩、宮下 薫、藍澤喜久雄ほか：直腸原発内分泌細胞癌の2例。ENDOSC FORUM digest dis 21 : 163—168, 2005
- 8) 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
- 9) 戸谷直樹、大野直人、石田秀世ほか：直腸内分泌細胞癌の経験。日消誌 89 : 2321, 1992
- 10) 鳥田 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
- 11) 田中真治：5年以上生存中の直腸未分化型内分泌細胞癌の1例。日本大腸肛門病会誌 51 : 775, 1998
- 12) 杉浦 博、高橋 弘、下沢英二ほか：直腸の内分泌細胞癌、高分化型腺癌の重複例の1例。日臨外会誌 63 : 1040—1044, 2002
- 13) 池田 剛、五島博道、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。中部外科会総会号 38 : 100, 2002
- 14) 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一例。日臨外会誌 64 : 883, 2003
- 15) 良元和久、河原秀次郎、鈴木俊雅ほか：頭転移した直腸内分泌細胞癌の1例。日本大腸肛門病会

- 誌 58 : 373, 2005
- 16) 益子博幸, 近藤征文, 岡田邦明ほか: 肝転移を伴った直腸原発神経内分泌細胞癌の2例. 日本大腸肛門病学会誌 58 : 373, 2005
- 17) 千里直之, 河野 透, 大沼 淳ほか: 5-FU 肝動注療法にて長期生存が得られた同時性肝転移を伴った直腸内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 38 : 1178, 2005
- 18) 藤原一郎, 加藤保之, 前田 清ほか: 直腸内分泌細胞癌の1切除例. 日消外会誌 38 : 1624—1629, 2005
- 19) 須納瀬豊, 竹吉 泉, 小川哲史ほか: 集学的治療により再発後20カ月無増悪の直腸内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 67 : 1848—1852, 2006
- 20) 守本芳典, 大倉充博, 岩垣博巳ほか: 脳転移をきたした直腸内分泌細胞癌の1例. 日本大腸肛門病学会誌 60 : 167—172, 2007
- 21) 山崎健太郎, 吉野孝之, 小野澤祐輔ほか: 全身化学療法が奏効した直腸内分泌細胞癌の1例. 日癌治療会誌 39 : 598, 2004
- 22) 中村俊幸, 江口 隆, 前野一真ほか: 直腸内分泌細胞癌術後に補助化学療法を行い, 無再発生存中の1例. 日癌治療会誌 40 : 573, 2005
- 23) 藤田正信, 三浦誠司, 西岡道人ほか: 骨盤内再発に対して放射線治療が奏効した直腸内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 59 : 3228, 1998
- 24) 草野昌男, 小島康弘, 飯塚邦夫ほか: 直腸内分泌細胞癌の1例. Prog Dig Endosc 消内視鏡の進歩 69 : 106—107, 2006

Effectiveness of Chemoradiation Therapy Against Endocrine Cell Carcinoma of the Rectum : Report of a Case

Hiroyoshi Sendo, Hideki Idei²⁾, Sachiyo Shirakawa, Tohru Nishimura,
Kunihiko Kaneda, Takahiro Wada and Tomohiko Kizaki¹⁾

Department of Surgery and Department of Pathology¹⁾, Sanda Municipal Hospital
Department of Surgery, Hyogo Prefectural Himeji Cardiovascular Center²⁾

We report a case of endocrine cell carcinoma of the rectum responding to preoperative chemoradiation therapy. A 61-year-old man with unresectable advanced lower rectal carcinoma underwent a colostomy and was treated by chemotherapy with CPT-11, 5-FU, and l-LV combined with irradiation to the pelvis. The tumor subsequently shrank and radical abdominoperineal resection was done. The definitive diagnosis was endocrine cell carcinoma. We confirmed the absence of recurrence 46 months after radical surgery. Colorectal endocrine cell carcinoma is dismal and cannot be treated by surgery alone. Intensive treatment including preoperative chemotherapy and radiation may be effective in fighting this disease.

Key words : endocrine cell carcinoma, rectum, chemoradiation therapy

[Jpn J Gastroenterol Surg 41 : 1643—1648, 2008]

Reprint requests : Hiroyoshi Sendo Department of Surgery, Sanda Municipal Hospital
3-1-1 Keyakidai, Sanda, 669-1321 JAPAN

Accepted : January 30, 2008