

術後長期無再発生存中の表在型食道内分泌細胞癌の1例

寺島 哲郎¹⁾・須田 武保¹⁾・角田 知行¹⁾佐々木正貴²⁾・味岡 洋一³⁾日本歯科大学新潟医科病院外科¹⁾新津医療センター外科²⁾新潟大学大学院分子診断病理学分野³⁾A Case of Superficial Endocrine Cell Carcinoma of Esophagus with Long - term
Recurrence - free Survival after SurgeryTetsuro TERASHIMA¹⁾, Takeyasu SUDA¹⁾, Tomoyuki KAKUTA¹⁾,
Masataka SASAKI²⁾ and Youichi AJIOKA³⁾*Department of Surgery The Nippon Dental University School of Life Dentistry
at Niigata, Department of Surgery¹⁾**Niitsu Medical Center Hospital, Department of Surgery²⁾**Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Department of Molecular and Diagnostic Pathology³⁾*

要 旨

食道内分泌細胞癌は比較のまれな疾患で、予後はきわめて不良であり、標準治療は確立されていない。症例は70歳、男性。スクリーニング目的の上部内視鏡検査で切歯裂より38cmに軽度扁平隆起を認め、生検にて食道内分泌細胞癌と診断された。術前胸腹部CT検査上はリンパ節及び遠隔転移は認めなかった。以上より手術は経裂孔食道切除D1郭清術を行った。病理診断は内分泌細胞癌、pSM3, ly0, v2, im(-), pN0であった。免疫組織化学的検査ではNCAM陽性、p53蛋白過剰発現、Ki-67 labeling indexは55%であった。術後は食道扁平上皮癌に準じてHigh dose CDDP + 5FU療法を3コース行った。術後7年経過した現在、無再発生存中である。手術適応については意見の分かれるところであるが、予後の向上には手術を含めた集学的治療が有効と考えられた。

キーワード：内分泌細胞癌, 食道, 長期生存

Reprint requests to: Tetsuro TERASHIMA
Department of Surgery The Nippon Dental
University School of Life Dentistry at Niigata,
1-8 Hmaura-cho, Chuo-ku,
Niigata 951-8580, Japan.

別刷請求先：〒951-8580 新潟市中央区浜浦町1-8
日本歯科大学付属医科病院外科 寺島 哲郎

Abstract

Endocrine cell carcinoma (ECC) of the esophagus is a rare form of esophageal carcinoma, has a poor prognosis, and yet has no standard therapy. A 70-year-old man was found in endoscopic examination for screening to have a flat-elevated lesion at the middle thoracic esophagus. Pathological examination of biopsy specimens showed ECC. Thoracoabdominal enhanced CT detected neither lymph node metastases nor distant organ metastases. We conducted transhiatal radical esophagectomy with D1 lymph node dissection and retrosternal reconstruction by a gastric tube. Histopathologically, the tumor was evaluated as pSM3pN0IM0H0P0 Stage I based on Classification of Esophageal Carcinoma. Immunohistochemically, overexpression of p53 protein, NCAM positive cells and diffuse Ki-67 positive cells (labeling index: 55%) were observed in the tumor. The tumor was definitively diagnosed ECC of the esophagus. As adjuvant chemotherapy, 3 courses of chemotherapy with High dose CDDP and 5FU, was performed. He remains alive without evidence of recurrence in the 7 years as of this writing. This case suggests that radical resection and adjuvant chemotherapy could be an effective treatment for ECC of the esophagus.

Key words: endocrine cell carcinoma, esophagus, long-term survival

はじめに

内分泌細胞腫瘍はそれ自体比較的まれな疾患であるが、食道に発生するものはさらに稀である¹⁾。また、進行が早く早期発見例が少ないと言われている。悪性度が高く、表在癌であっても予後不良であり、標準的治療は確立されていない。今回我々は外科的根治術後7年を経過した無再発食道表在型内分泌細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 72歳, 男性。

主訴: 特になし。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 昭和40年, 肺結核。平成5年, 胆石症にて腹腔鏡下胆嚢摘出術施行。平成12年より高血圧にて内服治療。

現病歴: 平成16年10月26日, 近医にてスクリーニング目的に上部消化管内視鏡検査を施行。門歯列より38cm, 胸部下部食道に軽度の扁平隆起を認め, 同部からの生検にて内分泌細胞癌と診断。11月11日当科紹介。11月29日手術目的に当科入院となった。

入院時身体所見: 身長167cm, 体重62kg。全身状態良好。結膜に貧血, 黄疸認めず。表在リンパ節触知せず。胸腹部に異常所見なし。

入院時検査所見: 血液, 生化学, 腫瘍マーカーは正常範囲内。胸部X線検査では異常認めなかった。

上部消化管内視鏡検査: 門歯列より38cm, 6時方向にびらんを伴う扁平隆起病変(Ⅱa+Ⅱc)を認め(図1), ルゴールを散布すると不染帯となった(図1)。組織学的に同部の生検より内分泌細胞癌と診断され, 深達度はSMと考えられた。

食道造影検査: 病変部は指摘できなかった。

胸腹部CT検査: 食道壁の肥厚はなく, 病変部は指摘できなかった。また遠隔転移は認めず, 胸腹部リンパ節の腫大も認めなかった。

手術: 以上より術前診断, 食道表在型内分泌細胞癌(Lt), type0-Isep, SM, T1bN0M0, Stage Iにて経裂孔的食道切除, D1郭清術を施行した。

切除標本肉眼所見: 腫瘍はLtに生じた径8×6mmのType0-Isep腫瘍であった(図2)。ルゴール染色では, びらん部が不染となり, それ以外は正常上皮と同様に濃染された。

病理組織学的検査所見: 粘膜下層にN/C比が高い小型の腫瘍細胞がシート状に増殖していた

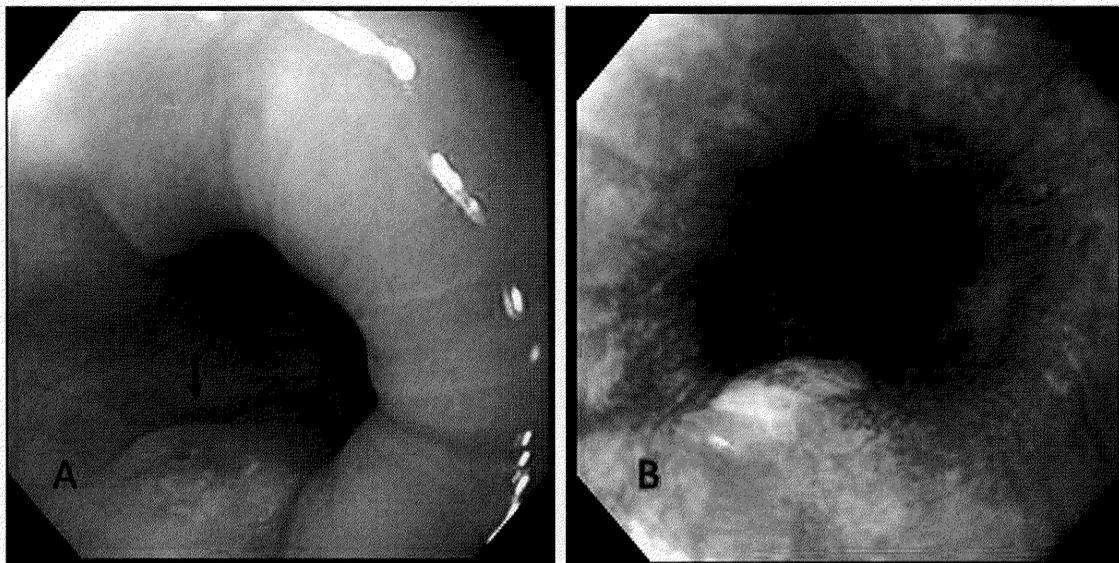


図1 Endoscopy shows a flat - elevated lesion at the middle thoracic esophagus (A), which is not stained with Lugol solution (B).

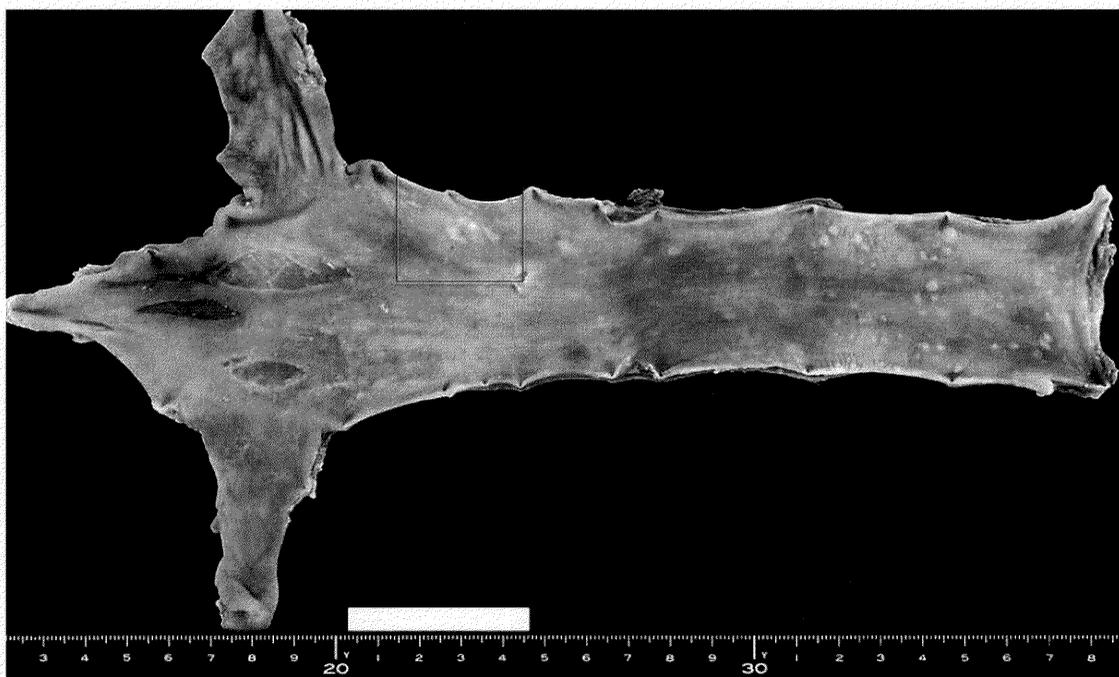


図2 The resected specimen shows a Type 0 - Isepl tumor in size of 8.0x6.0x1.0cm at the middle thoracic esophagus.

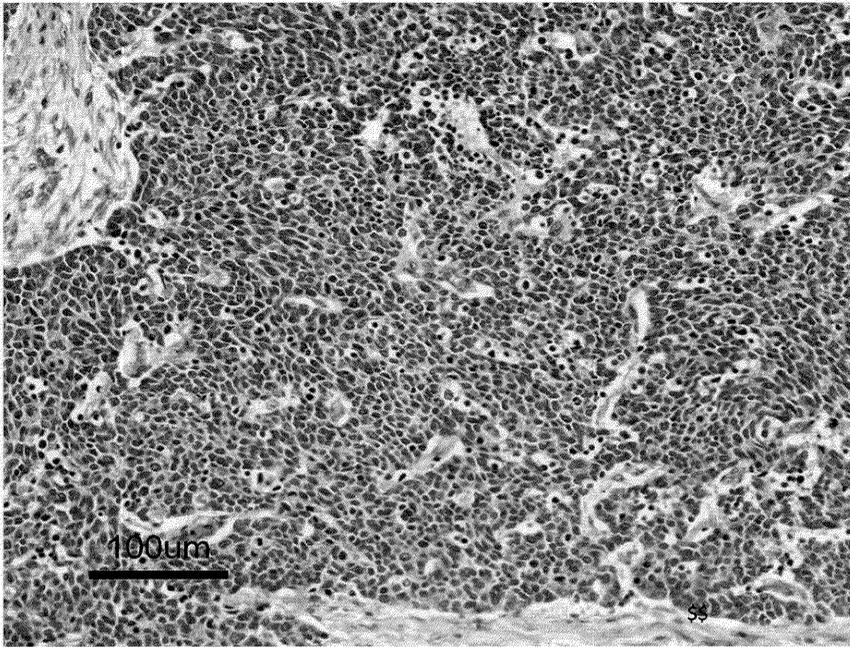


図3 Histopathological findings

- A: The cells are small with dark nuclei of round shape and scanty cytoplasm, forming solid sheets (H.E stain).
 B: The tumor was recognized into small vessels (Victoria blue - H.E double stain).

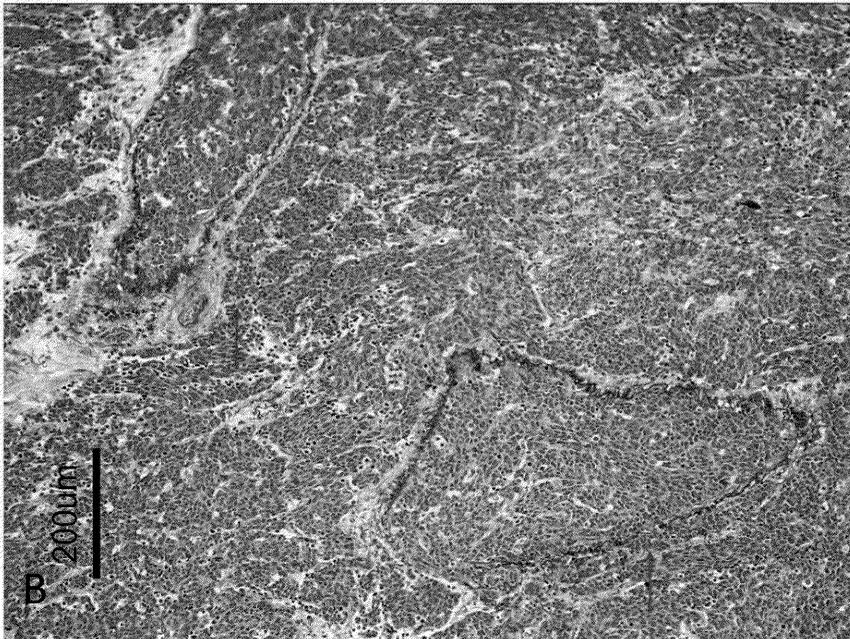


図4 Immunohistochemically findings. Overexpression of p53 protein, NCAM positive cells and diffuse Ki - 67 positive cells (labeling index: 55 %) were observed in the tumor.

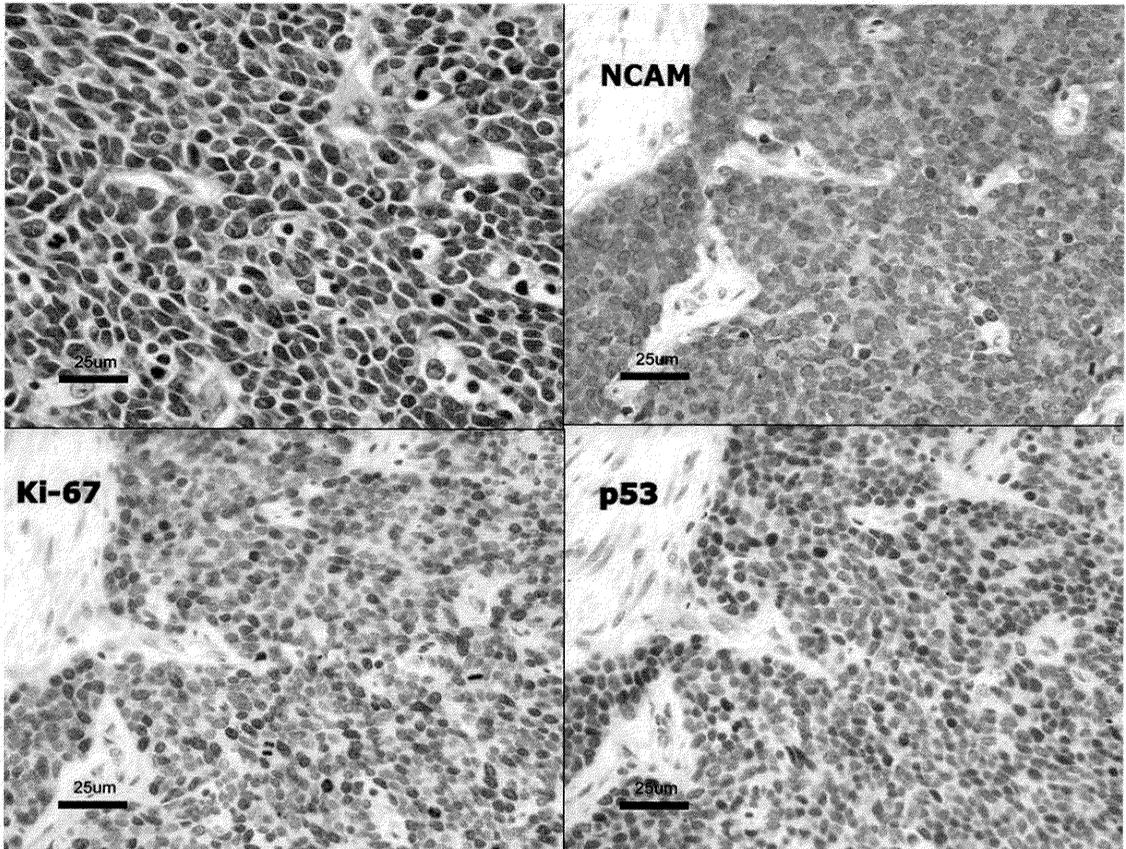


図 5

(図 3). HE とビクトリアンブルーの二重染色では、静脈内にも充実性に腫瘍を認め、静脈侵襲 2 十と診断された (図 4).

免疫組織化学的検査：神経内分泌細胞のマーカーであるグリメリウスとクロモグラニンは陰性であったが、NCAM が陽性で内分泌細胞と診断された。また Ki-67 labeling index は 55 % で増殖能の盛んな腫瘍であること、さらに p53 蛋白の過剰発現があることも内分泌細胞癌として矛盾しない結果であった (図 5)。

術後経過および補助化学療法：術後は合併症なく経過良好であった。補助化学療法として、術後 35 日目より High dose CDDP + 5-FU 療法を 3 クール施行した。現在、術後 84 か月間、無再発生存中である。

考 察

消化管の内分泌細胞腫瘍は、1907 年 Oberndorfer によりカルチノイドと名付けられ²⁾ 良性腫瘍と考えられてきた。現在では悪性腫瘍と認識され、その後組織学的に低異型度低悪性度腫瘍群であるカルチノイド腫瘍と高異型度高悪性度腫瘍群の内分泌細胞癌に分類されるようになった³⁾⁴⁾。さらに、2010 年の WHO 分類上では、内分泌系の性質と表現型を有する膵・消化管腫瘍を Neuroendocrine Neoplasms (NEN) と総称し、高分化型の神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor : 以下 NET) と低分化型の神経内分泌癌 (Neuroendocrine carcinoma : 以下 NEC) に大別された。NET は増殖能 (核分裂像数と Ki-67 labeling

表1 Reported cases of endocrine cell carcinoma of the esophagus which had a long survival (more than 48 month) in Japan. S: Surgery CT: Chemotherapy RT: Radiation therapy CRT: Chemoradiation therapy.

	Age	Sex	Stage	Treatment	Survival (M)	Author	Year
1	85	F	IVa	RT	48	Ohno ²²⁾	1996
2	61	M	III	S+RT	56	Takada ²⁹⁾	2002
3	51	M	III	S+CT	72	Hashida ²⁸⁾	2007
4	60	M	II	S+CT	74	Aoyama ¹⁷⁾	2009
5	53	M	III	S+CRT	56	Nakajima ²⁷⁾	2009
6	78	M	II	CRT	78	Aizawa ¹⁸⁾	2009
7	70	M	I	S+CT	62	Our case	2011

index) に基づいた Grading により G1 と G2 に分類されており、従来の消化管カルチノイドに相当する⁵⁾⁶⁾。NETは高分化型腫瘍であり、異型度および悪性度は比較的低い、NECは低分化型であり、増殖能および悪性度が高く、予後不良である。

食道における内分泌細胞腫瘍の発生はきわめてまれであり^{7)–11)}、10,000例を超える症例集積研究では、全体の0.4%が食道に発生していたにすぎなかった¹⁾。食道内分泌細胞腫瘍の臨床的特徴は、下部食道や接合部に好発、大きな腫瘍径、他の消化管神経内分泌腫瘍に比べて術前診断率は30.6%¹²⁾と困難であり、診断時の高頻度の転移存在などといわれている⁴⁾⁶⁾。さらに食道内分泌細胞癌においては早期にリンパ行性、血行性転移を起こし、1年生存率10%程度と、極めて不良と報告されている^{13)–15)}。

食道内分泌細胞癌の治療に関しては、手術、化学療法、放射線療法の単独あるいは併用の様々な組み合わせで行われるが、確立されたものは無い。表在癌においても早期より転移を認め、生物学的悪性度の高い癌と考えられ、良好な予後が得られていないのが現状である¹⁴⁾¹⁵⁾。早期から遠隔転移を来す食道内分泌細胞癌に対しては、化学療法

を主体とした集学的治療の重要性は認識されており、食道扁平上皮癌の汎用レジメンであるCDDP + 5FUあるいは肺小細胞癌の治療プロトコルに基づいてCDDP + VP16やCDDP + CPT11が施行されている¹⁶⁾¹⁷⁾。WHO分類からみると、高分化で、比較的機能の保たれたNETは高頻度にソマトスタチン受容体を発現しているため、オクトレオチドを使用した治療が注目されているが、NECにおいては、他の神経内分泌マーカーと同様にソマトスタチン受容体の発現は低下するため小細胞癌に準じた治療が選択されている¹¹⁾。しかし、標準的な化学療法が確立されていない。

手術の意義についてはいまだ議論のあるところである。進行癌に関しては手術療法の予後延長効果はなく、表在癌でも平均10.7ヶ月の予後であり、手術の適応には慎重でありたいという報告がある¹⁸⁾¹⁹⁾。また診断確定時には潜在的に遠隔転移が起きていると考えて、化学療法を第一選択にするべきとする見解がある²⁰⁾。一方で、欧米では遠隔転移のない症例では、手術および放射線療法を施行し、その後全身化学療法が有効であると言った報告や、リンパ節転移がなく局所に限局した症例では、手術は効果があるという報告も多い

21) - 23). 本症例では、術前診断でリンパ節転移や遠隔転移を伴わない表在癌であったが、まずは手術を先行し、食道扁平上皮癌に準じて術後化学療法 (CDDP + 5FU) を行った。医学中央雑誌をにて1985年から2011年7月までに「食道内分泌細胞癌」、「手術」、「長期生存」をキーワードとして検索すると、本邦において48ヶ月以上の長期生存が得られた症例は7例 (自験例含む) 報告されているが (表1), その内、手術を含めた集学的な治療が施行された症例は5例であった。食道内分泌細胞癌であっても遠隔転移のない限局型では、局所コントロールとして手術が長期予後に寄与する可能性が示唆される^{24) - 26)}。最近、表在型に対する局所コントロールとしてESDが施行されるようになった²⁷⁾。ESD後放射線化学療法 (Chemo-radiation therapy : 以下CRT) を併用、長期無再発生存を得ている症例が報告されている^{14) 28)}。ESD + CRTは今後表在型食道内分泌細胞癌に対する治療法の選択肢として注目される。

またCD56をターゲットとしたモノクローナル抗体療法が開発され、治験も進められている。CD56は神経内分泌細胞に広く分布し、低分化の悪性度の高いNECにも比較的高頻度に発現されているので、分子標的の治療になるのではないかと注目されている²⁹⁾。さらに血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) やチロシンキナーゼ (Tyrosine Kinase; TK) 阻害剤、上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR) 阻害剤などを利用した治療²⁸⁾ やラパマイシン標的分子 (mammalian Target of Rapamycin; mTOR) 阻害剤であるエベロリムスが膵NET患者の無増悪生存を改善したとの報告もある³⁰⁾。今後症例の積み重ねにより内分泌細胞癌に対する局所コントロールとしての手術の意義を明らかにし、さらには標準治療や治療ガイドラインの確立が望まれる。またWHO分類2010と本邦癌取扱い規約の整合性が明確にされ、WHO分類におけるNETやNECに対する分子標的薬治療が内分泌細胞癌に対しても有効な治療として確立されうるか、一つの課題であると考える。

文 献

- 1) Soga J: Carcinoids and their Variant Endocrines. An Analysis of 11842 Reported Cases. *J Exp Clin Cancer Res* 22: 517 - 530, 2003.
- 2) Oberndorfer S: Karzinoide Tumoren des Dunndarms. *Frankf Zscher Patholl.* 424 - 432, 1970.
- 3) 岩淵三哉, 渡辺 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.
- 4) 曾我 淳: カルチノイド及び類縁の内分泌癌本邦症例の比較: *日臨外会誌* 64: 2953 - 2966, 2003.
- 5) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH and Theise ND: WHO Classification of Tumours of the Digestive System, IARC Press, Lyons France 2010.
- 6) 長村義之: 神経内分泌腫瘍の分類とその問題点. *病理と臨床* 29: 440 - 443, 2011.
- 7) Brenner S, Heimlich H and Widman M: Carcinoid of esophagus. *NY State J Med* 69: 1337 - 1339, 1969.
- 8) Modlin IM, Shapiro MD and Kidd M: A Miscellany of rare carcinoids - clarifying the clinical conundrum. *World J Surg* 29: 92 - 101, 2005.
- 9) Ploekinger U, Kloepfel G, Wiedenmann B and Lohmann R: representative of 21 German NET Centers: The German NET - registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 90: 349 - 363, 2009.
- 10) Soga J: Early - stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 103: 1587 - 1595, 2005.
- 11) 木村康利, 平田公一: 膵消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診断治療実践マニュアル. 今村正之監. 田中雅夫, 平田公一編. 総合医学社; P. 128 - 147, 2011.
- 12) 清水伸幸, 上西紀夫: 上部消化管における神経内分泌腫瘍の診断と治療. *日外会誌* 109: 147 - 151, 2008.
- 13) 木戸川秀生, 碓 秀樹, 中村 徹: 小細胞型食道未分化癌の1手術例ならびに本邦報告例の検討. *外科* 55: 1052 - 1055, 1993.
- 14) 岸埜高名, 小山恒男, 友利彰寿, 堀田欣一, 高橋亜紀子, 北村陽子, 篠原和明: 表在型食道内分泌細胞癌の1例. *胃と腸* 46: 781 - 787, 2011.
- 15) 服部昌和, 海崎泰治, 細川 治, 河合邦夫, 道伝

- 研司, 林 裕之, 谷川 裕, 森田信人: 食道内分泌細胞癌の1例. 胃と腸 39: 95-100, 2004.
- 16) 渡辺茂樹, 宇田川郁夫, 石田康生: カルボプラチン, エトポシドを用いた化学放射線療法にて長期生存中の食道小細胞癌の1例. 日消誌 101: 1217-1220, 2004.
- 17) 青山 徹, 佐伯博行, 藤澤 順, 松川博史, 利野靖, 益田宗孝: 5-Fluorouracil/Cisplatin 術前化学療法と根治手術により長期無再発生存中の食道小細胞癌の1例. Jpn J Cancer Chemother 36: 637-640, 2009.
- 18) 幕内博康, 島田英雄, 千野 修: 特殊組織型の食道癌—内視鏡の立場から. 胃と腸 40: 320-336, 2005.
- 19) 幕内博康, 鬼島 宏: 食道原発未分化癌の診断と治療. 病理と臨床 20: 479-488, 2002.
- 20) 小林裕子, 小山捷平, 忠願寺義通: 放射線療法と化学療法の合併療法を施行した食道原発小細胞癌の1例. 癌の臨床 36: 824-830, 1990.
- 21) Brenner B, Tang LH, Klimstra DS and Kelsen DP: Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract. A review J Clin Oncol 22: 2730-2739, 2004.
- 22) Medgyesy DC, Wolff RA, Putnam JB and Ajani JA: Small cell carcinoma of the esophagus. The university of Texas M.D. Anderson cancer center experience and literature review. Cancer 88: 262-267, 2000.
- 23) Brenner B, Shah MA, Gonen M, Klimstva DS, Shia J and Kelsen DP: Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases. Br J Cancer 90: 1720-1726, 2004.
- 24) 佐野 淳, 菊池順子, 小林義輝, 田口 洋, 横山宗伯: 食道内分泌細胞癌の1切除例. 日消外会誌 41: 1898-1903, 2008.
- 25) 中島真也, 日高秀樹, 梅北佳子, 内山周一郎, 片岡寛章, 千々岩一男: 集学的治療によって4年8ヶ月生存中の食道原発内分泌細胞癌小細胞型肝転移の1例. 臨外 64: 1605-1610, 2009.
- 26) 橋田秀明, 小室一輝, 岩代 望, 大原正範, 北島滋郎, 近藤 哲: 手術と化学療法により長期無再発生存中の食道小細胞癌の1例. 日臨外会誌 68: 1932-1936, 2007.
- 27) 竹内 学, 小林正明, 味噌洋一: 最大径4mmの深達度pT1a-MM食道小細胞型内分泌細胞癌の1例. 胃と腸 44: 1759-1766, 2009.
- 28) 橋本竜哉, 出江洋介, 太田正穂: 表在型食道小細胞癌に対し内視鏡的粘膜切除を伴う集学的治療が著効した1例. 癌と化療 34: 81-84, 2007.
- 29) 長村義之, 梶原 博: 神経内分泌腫瘍の病理診断. 埼玉医科大学雑誌 37: 84-85, 2010.
- 30) Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D and Öberg K: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 364: 514-523, 2011.
- 31) 大野達也, 山川通隆, 塩島和美: 食道未分化癌に対する放射線療法. 臨放 41: 439-443, 1996.
- 32) 高田 実, 竹ノ内伸郎: 長期生存中の食道原発小細胞癌の1例. 日臨外会誌 63: 357-360, 2002.
- 33) 会澤亮一, 高倉一樹, 久保恭仁, 吉澤 海, 北原拓也, 安部 宏, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄: carboplatin (CBDCA), etoposide (VP-16) による化学療法と放射線療法の併用が奏効した原発性食道小細胞癌の1例. 日消誌 106: 1334-1342, 2009.

(平成26年5月28日受付)