

上腹部に巨大腫瘤を呈した小細胞癌の1例

青木基樹 栄本昭剛¹⁾ 三品秀人
井上勝徳¹⁾ 大庭堅太郎¹⁾ 小林成司²⁾
天羽洋²⁾ 下村龍一³⁾

静岡赤十字病院 内科

1) 同 消化器科

2) 同 放射線科

3) 藤田保健衛生大学 病理学教室

要旨：症例は50歳、男性。胸部絞扼感、食欲不振を主訴に来院。腹部超音波、腹部 computed tomograph 検査にて胃の背側に内部が不均一な巨大腫瘤を認めた。上部消化管内視鏡検査では下部食道から胃噴門部にかけて潰瘍を伴った腫瘤を認めた。

臨床所見、各種検査所見では悪性リンパ腫を強く疑ったが、Esophagogastric junction 直下の潰瘍からの生検による病理所見にて小細胞癌と診断した。非肺原発の消化管原発小細胞癌であるが、肺小細胞癌の標準的治療である Cisplatin+Etoposid 併用療法による化学療法を4クール施行した。消化管原発小細胞癌は稀であり、若干の文献的考察を加えて報告する。

Key words：消化管小細胞癌、CDDP+VP-16 (PE療法)

I. はじめに

小細胞癌は肺原発のものがよく知られているが、肺以外でも消化管、皮膚、腎臓、尿生殖路などの肺外部位にも発生することが報告されている。非肺原発小細胞癌も肺原発小細胞癌と同様に悪性度が高く、予後不良な腫瘍とされている。非肺原発小細胞癌の治療は現在のところ肺小細胞癌と同様に全身化学療法を行うことが多いがその治療成績は悪く、特に extensive disease (ED) 症例では長期生存例はまれである。また、消化管原発小細胞癌は画像上悪性リンパ腫との鑑別が非常に困難で、悪性リンパ腫と診断されてしまうケースも多い。今回我々は、消化管原発小細胞癌の一例を経験したので、報告する。

II. 症 例

症例：50歳 男性

主訴：胸部絞扼感、食欲不振

既往歴：特記すべき事なし。

家族歴：特記すべき事なし。

生活歴：喫煙歴なし アルコール1.5合/day, 30年
現病歴：H16年5月より、労作に関係なく胸部絞扼感を感じていた。また、食事摂取による上腹部痛、食欲低下も認めため5月26日に本院受診。腹部 Computed tomography (CT)・腹部超音波検査にて胃背側に巨大腫瘤、上部消化管内視鏡検査で下部食道から胃噴門部にかけて腫瘤を認め、精査加療目的にて入院となった。

入院時現症：身長175cm、体重63.2kg、体温36.4°C、血圧98/60mmHg、脈拍66/分、整。眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし。体表リンパ節触知せず。心音純、肺野清。腹部平坦かつ軟、左上腹部に5cm大の腫瘤触知。グル音正常。下腿浮腫なし。
入院時検査所見(表1)：末梢血ではヘモグロビン12.8g/dlと軽度貧血を認めた。生化学検査ではフィブリノゲン、乳酸脱水素酵素(LDH)、C-反応性蛋白の上昇が認められた。LDHのアイソザイムは3、4で上昇していた。

初診時画像所見(図1, 2, 3)：腹部CT上、上腹部に内部が不均一な巨大腫瘤を認めた。

表1 入院時検査所見

〈末梢血〉	〈血液生化学〉
WBC 5590/ μ l	TP 6.8 g/dl
RBC 397×10^4 / μ l	ALB 4.0 g/dl
Hgb 12.8 g/dl	LDH 867 IU/l
Hct 39.1%	AST 44 IU/l
Plt 26.8×10^4 / μ l	ALT 22 IU/l
	ALP 184 IU/l
〈凝固系〉	BUN 12.3 mg/dl
PT-INR 1.02	Cr 0.7 mg/dl
APTT 29 秒	Na 139.1 mEq/l
Fibrinogen 382 mg/dl	K 4.1 mEq/l
	Cl 101.8 mEq/l
	CRP 1.51 mg/dl



図1 初診時腹部造影CT画像
上腹部に内部が不均一な巨大腫瘤を認めた。

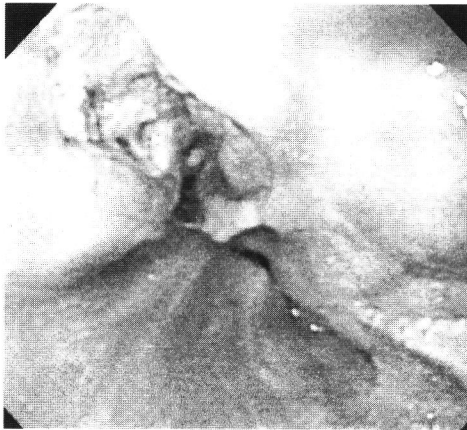


図2 下部食道内視鏡像
辺縁不整な潰瘍を伴った隆起性病変を認めた。

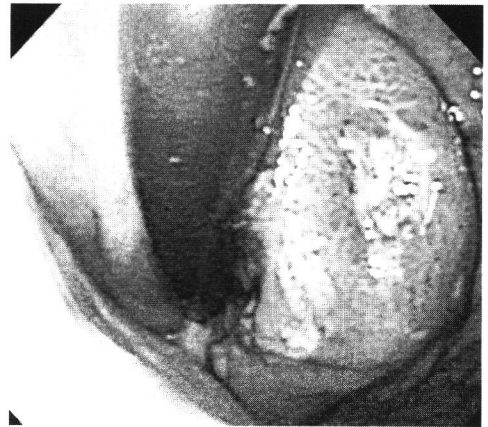


図3 E-C junction直下の内視鏡像
辺縁不整な潰瘍を伴った隆起性病変を認めた。

上部消化管内視鏡像では、下部食道から胃噴門部にかけて辺縁不整な潰瘍を伴った隆起性病変を認めた。

初診時の血液データ、CT、内視鏡所見等では悪性リンパ腫を強く疑った。

入院後経過：初診時に悪性リンパ腫を疑い精査を進めていったところ、可溶性IL-2レセプターは1310 U/mlと高値を示し、ガリウムシンチでは上腹部に異常集積が見られたものの、入院後触診上で急速に腹部腫瘤が増大し、腫瘍マーカーも血清NSEが154 ng/mlと高値を示した。その後Esophagogastric junction (E-C junction) 直下の潰瘍からの粘膜生検を施行したところ、ヘマトキシリン・エオジン染色 (H-E染色) (図4) にて核細胞質比 (N/C比) の高い長円形～紡錘形の小型異型細胞が密に増生し、

核分裂像が目立った所見が得られた。また、pseudorozettの形成が認められた。以上の所見より小細胞癌が強く疑われた。また、上皮性細胞のマーカーであるCytokeratin (図5)、神経内分泌細胞のマーカーであるChromogranin A (図6)、CD56 (図7)が陽性を示し、リンパ系のマーカーであるLCA、L-26、UCHL-1が陰性を示したことから悪性リンパ腫は否定的であり、H-E染色所見と合わせて消化管小細胞癌と診断した。治療は肺小細胞癌標準の治療と同様にCisplatin (CDDP)+Etoposide (VP-16) 併用療法 (PE療法) を施行した (図8)。1クール目のPE療法 (CDDP 45 mg day 1~3, VP-16 180 mg day 1~3) は著効を示し、CT画像上 (図9) で腫瘍は著明に縮小し、腹部触診上も腫瘤を触知しなくなった。また腫瘍マーカーはNSEが12.5 ng/mlと

著明に減少した。1クール目のPE療法では著明な骨髄抑制が認められた為、2, 3, 4クール目のPE療法はCDDP 36 mg, VP-16 136 mgと1クール目よりも減少させ施行した。2クール後のneuron specific enolase (NSE) は26.9と1クール後よりは若干上昇し、3クール後のNSEは253と著明に増加し、pro-gastric-releasing peptide (pro GRP) も58.4と増加し、CT画像上(図10)でも腹部腫瘍は1クール施行後よりも増大してしまった。

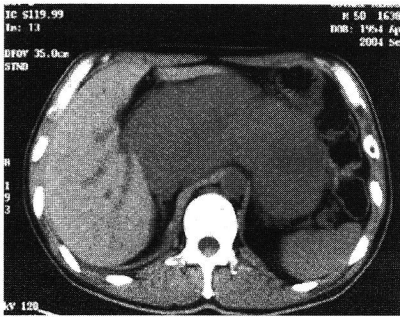


図10 PE療法3クール後腹部単純CT画像上腹部腫瘍は1クール施行後よりは増大してしまった。

III. 考 察

小細胞癌の報告例は、Barnardが肺癌の組織として報告したのが最初である¹⁾。消化管原発小細胞癌は1952年にMckneownにより最初に報告されている²⁾。消化管における小細胞癌は全消化管悪性腫瘍の0.1%~1%程度の割合を占めている。また、その原発部位は食道が最も多く、消化管原発小細胞癌の約53%を占める。その後は大腸、直腸と続き、肝臓、小腸が最も少ない。消化管小細胞癌患者の平均年齢は約64歳で、7対1の割合で男性に多く生じる¹⁾。一般的な症状としては、食欲不振、体重減少などの全身徴候が生じる事が多い。その他、消化不良、嘔気、食習慣の変化などが生じる事がある。消化管原発小細胞癌は、肺小細胞癌と同様に悪性度が高く、診断時に遠隔転移を伴う症例も多く、血行性・リンパ行性転移を来しやすい。

本症例の様に、消化管原発小細胞癌の内視鏡所見は粘膜下腫瘍様の周堤を有する事が多い為、悪性リンパ腫との鑑別が困難であり、その診断には病理所見が非常に重要である。消化管小細胞癌の病理所見は肺小細胞癌と極似しており、H-E染色ではN/C

比の高い小型の細胞が密に増殖し、核分裂増が目立ち、シート状や網目状の配列をなす³⁾。H-E染色で小細胞癌(神経内分泌腫瘍)が疑われた時には神経系マーカーのNSE, Chromogranin A, Synaptophysin, 上皮系細胞のmarkerであるCytokeratinなどが重要である^{3~5)}。本症例ではSynaptophysinは施行していないもののNSE, Chromogranin A, Cytokeratinが陽性を示し小細胞癌と診断された。また、今回は悪性リンパ腫との鑑別の為に、リンパ系のマーカーであるLCA, L-26, UCHL-1を施行しいずれも陰性である事を確認し、悪性リンパ腫を否定した。

消化管小細胞癌の治療は、一般的に肺小細胞癌と同様に全身化学療法が行われる。現在の小細胞癌に対する標準的治療はPE療法であるが、CDDP+CPT-11併用療法も有効性が示されている¹⁾。本症例ではPE療法を4クール施行したが、PE療法の効果が薄れてきた為、5クール目の化学療法はCDDP, CPT-11併用療法に変更して施行する予定である。

消化管原発小細胞癌は発見時には遠隔転移を示している事が多く、一般的に予後は不良である。小細胞癌に対する現在の一般的な治療は全身化学療法であるが、適切な治療を受けられなかった患者の生存期間は数週間程度である。化学療法を受けた患者でさえもその中間生存期間は6~12ヶ月であるが、腫瘍のサイズ、進行度、化学療法の内容によっても左右される。適切な化学療法がなされたlimited disease(LD)患者と非治療LD患者では、20ヶ月と5ヶ月という中間生存率の違いが認められる。また、ED患者では化学療法治療群と非治療群では6ヶ月と1ヶ月の中間生存率の違いがある。LD, EDどちらの場合にせよ、適切な化学療法を行われた場合とそうでない場合では明らかな生存期間の違いがみられる¹⁾。また、特にLD小細胞癌の場合、全身化学療法に放射線療法や外科的な腫瘍切除術も併用するとその生存率は上がり、完全寛解症例も少なからず認められる。肺小細胞癌に比べて非肺小細胞癌ではLD症例において、手術的摘出術が癌自身をコントロールするのに最も良い選択肢である¹⁾。その事は肺原発と非肺原発の小細胞癌の発生の違いによるかもしれない。肺小細胞癌と消化管小細胞癌等の非肺小細胞癌は病理学的にも極似しており、その進行度の速さなど臨床的にも似ているが、非肺小細胞癌では肺小細胞癌と異なり高分子3p欠損を示さない³⁾。この

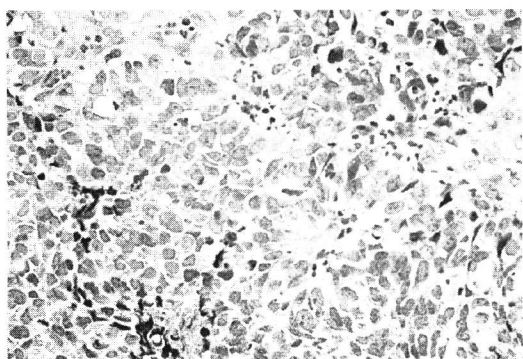


図4 H-E染色 (400倍)

N/C比の高い長円形～紡錘形の小型異型細胞が密に増生し、核分裂像が目立った所見が得られた。また、pseudoロゼットの形成が認められた。

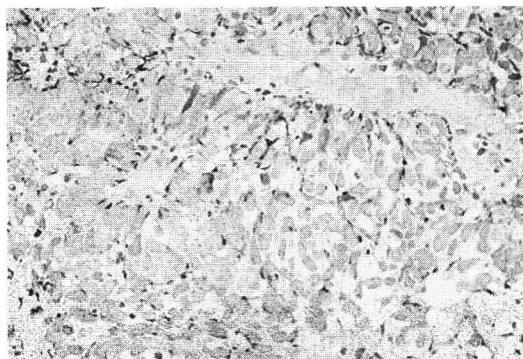


図5 Cytokeratin (400倍)

上皮性細胞のマーカであるCytokeratinが陽性を示した。

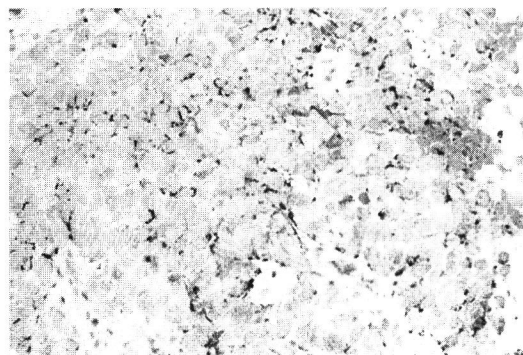


図6 Chromogranin A (400倍)

神経内分泌細胞のマーカであるChromogranin Aが陽性を示した。

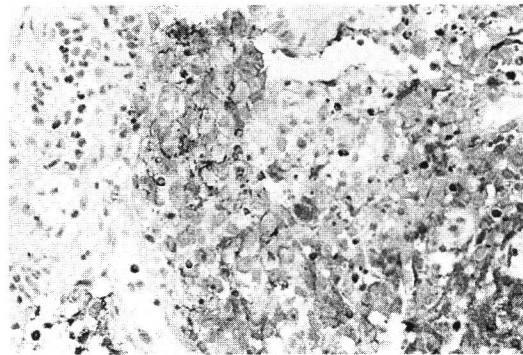


図7 CD 56 (NCAM) (400倍)

神経内分泌細胞のマーカであるCD 56が陽性を示した。

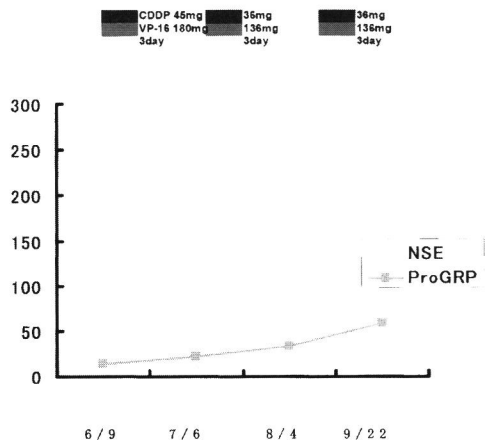


図8 臨床経過

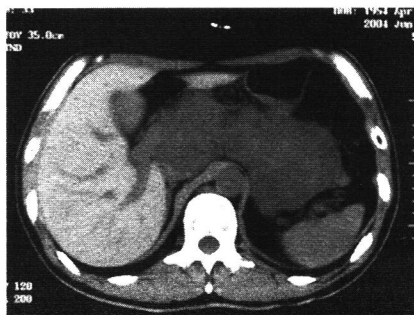


図9 PE療法1クール後腹部単純CT画像上腹部腫瘍は縮小した。

ことはこの二つの病気が病因が異なることを示すであろう。また、p53 遺伝子異常は肺小細胞癌では90%に認められるが、非肺小細胞癌では約75%程にしか認められない。Bcl 遺伝子異常に関して言えば、肺原発性では85%に認められるのに対して非肺原発性では33%にしか認められない¹⁾。その他にも両者には遺伝学的な相違が認められる。このように両者の病因は根本的には異なると考えられている。現在のところ、非肺原発小細胞癌の治療法は、外科的手術の適応度が多少広いといった違いはあるものの基本的には肺小細胞癌の治療と同様の治療を施行している。しかし、肺原発と非肺原発の小細胞癌の病因は根本的には異なるため、今後は非肺原発小細胞癌に特有な治療法が確立される事が望まれる。

IV. 結 語

我々は、上腹部に巨大腫瘤を呈する小細胞癌の1例を経験した。本症例は、上部内視鏡検査にて、食道から胃にかけて粘膜下腫瘍様の所見を有し、その陥凹面には不整潰瘍を認めた。上部消化管内視鏡検査、CT 所見などの検査所見では悪性リンパ腫が強

く疑われた。臨床的に悪性リンパ腫が疑われても、頻度は少ないが小細胞癌も鑑別にいれ、十分な病理組織学的検索が必要であるだろう。

文 献

- 1) Baruch B, Tang LH, Klimstra DS, et al. Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: a review. *J Clin Oncol* 2004; 22(13): 2730-2738.
- 2) 吉住 豊, 愛甲 聡, 松山智一ほか. 食道小細胞癌の臨床的検討. *防医大誌* 2003; 28(2): 36-40.
- 3) 井上勝一, 西條長宏. 小細胞癌実地診療ガイドライン NCCN 2003年版. *癌の臨* 2004; 50(1): 61-82.
- 4) 竹元伸之, 山本 宏, 甲斐敏弘ほか. 胃原発性肺小細胞癌の1例. *自治医大紀要* 2001; 24: 99-103.
- 5) 湯浅壮司, 谷口信将, 木村幸男ほか. 胃原発の小細胞癌の一例. *兵庫全外科医会誌* 2003; 38: 24-28.

A case of Small Cell Carcinoma Presenting a Massive Lymph Node Swelling in the Upper Abdomen

Motoki Aoki, Akitake Eimoto¹⁾, Hideto Misina,
Katunori Inoue¹⁾, Kentarou Oba¹⁾, Seiji Kobayashi²⁾,
Hiroshi Amou²⁾, Ryoichi Shimomura³⁾

Department of Internal Medicine, Shizuoka Red Cross Hospital

1) Department of Gastroenterology, Shizuoka Red Cross Hospital

2) Department of Radiology, Shizuoka Red Cross Hospital

3) Department of Pathology, Fujita Health University

Abstract : We report a 50-year-old male who visited our hospital to unpleasentness of the chest, and loss of appetite. By the abdominal ultrasound test and computed tomography, huge lymph node with an un-uniform interior was observed of the stomach upper abdomen. The upper gastoro endoscopy, showed tumor to the extending from the lower esophagus to the cardia. From clinical view and various graphic tests, the malignant lymphoma was strongly suspected, the pathology from the biopsy of the ulcer in the Esophagogastoric junction it was diagnosed as small cell carcinoma. Although small-cell carcinoma originated from the gastorointestinal tract, the standard treatment of small-cell lung carcinoma, four periods of treatment of the Cisplatin + Etoposide treatment was conducted.

Key words : Small cell cartinoma of the Gastorointestinal Tract, Cisplatin + Etoposide



連絡先：青木基樹；静岡赤十字病院 内科

〒 420-0853 静岡市追手町 8-2 TEL (054)254-4311