

食道原発神経内分泌細胞癌の生物学的特徴と治療方針

腫瘍内科・緩和ケア内科 平本 秀二, 菊地 綾子, 吉岡 亮
 内科, 消化器内科 玉置美賀子, 堀田 剛, 山賀 雄一
 田中 淳也, 鍋島 紀滋, 水野 雅博
 呼吸器外科 堀 哲雄, 山下 直己

食道原発神経内分泌細胞癌は稀な疾患で、扁平上皮癌、腺癌などの組織型が大部分を占める通常の食道癌とは異なる生物学的特徴を有し治療方針も異なる。当院にて食道原発神経内分泌細胞癌 3 例を経験した。食道原発神経内分泌細胞癌生物学的特徴と治療について症例と比較しながら文献的考察を加えて報告する。

keywords：食道癌，神経内分泌細胞癌，肺小細胞癌

1. 背景

食道原発神経内分泌細胞癌は稀な疾患で、扁平上皮癌、腺癌などの組織型が大部分を占める通常の食道癌とは異なる生物学的特徴を有し治療方針も異なる。その組織学的悪性度は高く、積極的抗癌治療を行っても予後は不良であることが多い。

2. 症例

【症例 1】55 歳女性，2012 年 8 月に心窩部痛を自覚し受診，上部消化管内視鏡検査にて食道中部に 2 型腫瘍（図 1 a），CT 検査（図 2 a）にて多発肝転移所見を指摘された。病理組織検査では低分化型扁平上皮癌と当初診断されたが追加で行われた免疫染色検査では CD56 が陽性（図 3 a）で食道原発神経内分泌細胞癌と診断した。シスプラチン・エトポシド療法を 6 コース施行し初回フォローでは縮小が確認されたが後に副腎転移が出現した。アムルビシン療法に変更したが脳転移が出現した。イリノテカン療法に変更したが進行，衰弱され診断から 15 カ月で死亡。

【症例 2】73 歳男性，2016 年 8 月左鼠径部痛あり受診，上部消化管内視鏡検査にて食道中部に 2 型腫瘍（図 1 b），CT 検査，PET-CT 検査で

は左腸骨に骨転移所見を認めた（図 2 b）。病理免疫検査にてクロモグラニン，シナプトフィジン陽性（Ki67 index 70%）所見（図 3 b）であり食道原発神経内分泌細胞癌と診断した。シスプラチン・エトポシド療法 4 コース施行後，局所，骨転移等変化はなく腫瘍マーカーは減少したため奏功していると判断した。後に腫瘍マーカーが上昇したため進行と判断しアムルビシン療法を開始し現在も継続中である。

【症例 3】56 歳男性，2016 年 9 月食道通過障害を自覚し受診，下部食道に 2 型腫瘍を認め病理組織検査にて未分化扁平上皮癌，シナプトフィジン陽性（5 視野中 13 個の核分裂像あり）にて食道原発神経内分泌細胞癌と診断した。CT 検査では大動脈周囲の遠隔リンパ節腫大を認めた（図 2 c）ため切除不能とされ，シスプラチン・イリノテカン療法を 2 コース施行した。その後の内視鏡検査では奏功していたが（図 1 c）初回 CT フォローでは進行と判断した。以後アムルビシン療法に変更し，現在も継続中である。

3. 考察

食道神経内分泌細胞癌は原発性食道癌の中でも稀な疾患であり，50 歳代の比較的若年に好発し男性に多い¹⁾。特に発症のリスクファクターは知られていない。発生部位は中部食道に多く，

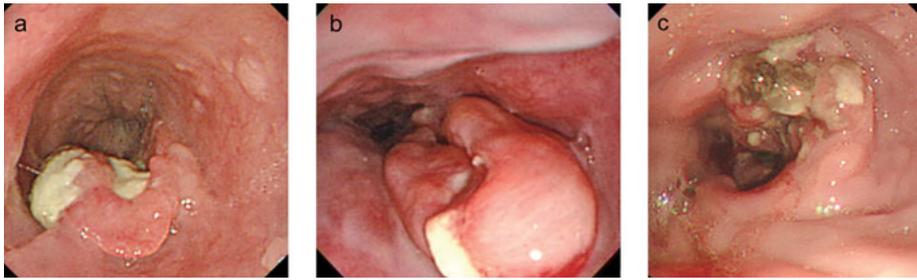
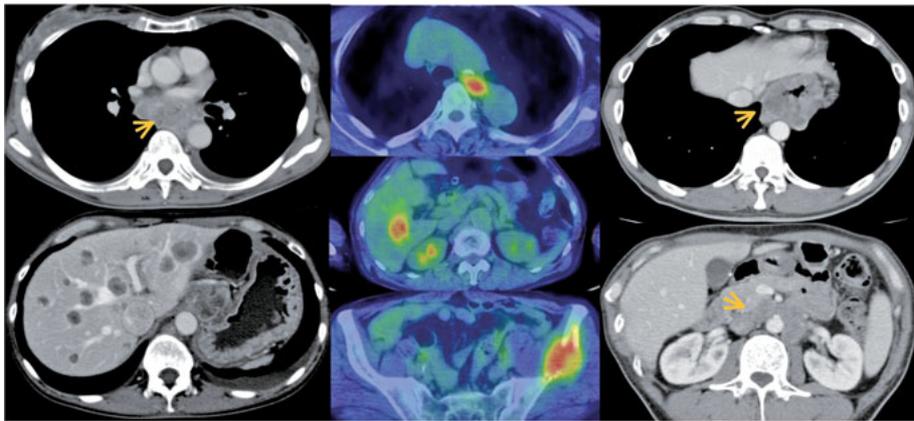


図1. 上部消化管内視鏡検査

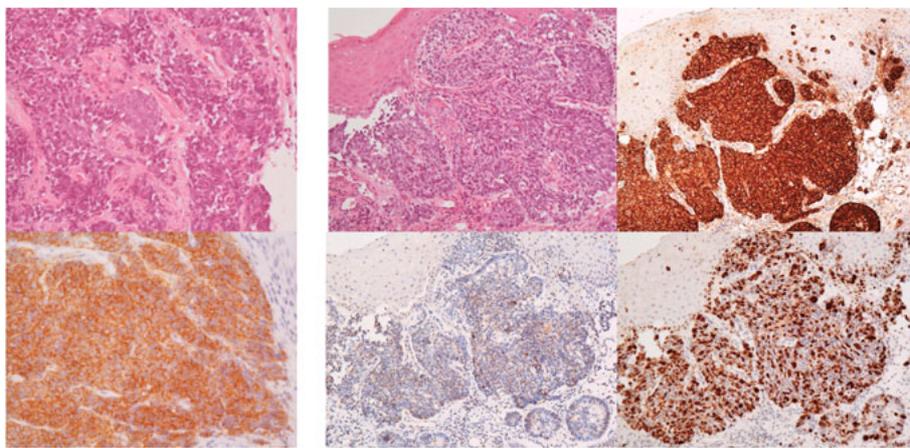


a CT画像
上段:原発巣(矢印)
下段:多発肝転移

b PET-CT画像
上段:原発巣
中段:肝転移
下段:左腸骨転移

c CT画像
上段:原発巣(矢印)
下段:遠隔リンパ節転移(矢印)

図2. CT 検査, PET-CT 検査



a 上段:HE染色
下段:CD56染色

b 左上段:HE染色
右上段:シナプトフィジン染色
左下段:クロモグラニン染色
右下段:Ki67染色

図3. 病理所見 (生検)

局在診断は内視鏡検査でなされるが、肉眼形態は通常食道癌に類似しており神経内分泌細胞癌の鑑別には病理組織学的診断が重要である。

神経内分泌細胞癌の進展形式は通常食道癌に類似しており、診断時にリンパ節転移を有していることがほとんどである。遠隔転移はさまざま

まな部位に起こり肝転移が最も頻度が多い。病期分類は通常の食道癌の規約に準じて行う。局所症状を含めた臨床症状は通常の食道癌と類似している。3症例とも内視鏡的に2型腫瘍で当初通常の食道癌と鑑別がつかなかった。また転移形式は肝転移を2例に認め、骨転移1例、遠隔リンパ節転移を1例に認め診断時から遠隔転移所見の存在により切除不能な状態であった。

肺外原発神経内分泌細胞癌は食道、胃²⁾、大腸^{3,4)}などの消化管をはじめ、肝胆膵、泌尿生殖臓器⁵⁾、頭頸部⁶⁾などの上皮性成分を有するあらゆる部位から発生することが知られている。神経内分泌細胞癌の組織発生機序として①先行する一般組織型の癌細胞、②先行したカルチノイド、③非腫瘍性多分化能細胞、④非腫瘍性幼稚内分泌細胞からの発生が想定されている⁷⁾。本3症例はいずれも2型腫瘍であり通常の扁平上皮癌から発生した神経内分泌細胞癌と推察されている。

病理組織学的には高い異型度で細胞質に乏しく大きさが均一な小型～中型の癌細胞がシート状、充実胞巣状に増殖する癌⁸⁾で組織学的には混合型の場合がしばしばある。報告によれば半分ぐらいは腺腫、4分1は腺癌との混合型であった⁹⁾。2010年に改訂されたWHO分類(第4版)では病理組織学的にKi-67陽性率、核分裂像を基に分類されている。i)神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine tumor(NET) Grade1(<2mitoses/10hpf and 3% >Ki-67 index), ii)神経内分泌腫瘍 NET Grade2 (2-20 mitoses/10hpf and 3-20% Ki-67index), iii)神経内分泌細胞癌 Neuroendocrine carcinoma (NEC) Grade3 (>20mitoses/10hpf or 20% <Ki-67 index, iv)混合型内分泌細胞癌 Mixed adenoendocrine carcinoma(MANEC), v)Hyperplastic and preneoplastic lesionと分類されている¹⁰⁾。本邦における従来の食道癌取り扱い規約では低悪性度腫瘍はカルチノイド、高悪性度腫瘍は食道小細胞癌とされていたがWHOの改定に準ずる形で新しい規約¹¹⁾では神経内分泌細胞癌と記載されている。神経内分泌細胞癌 NEC G3あ

るいは混合型内分泌細胞癌 MANEC は本邦取り扱い規約の神経内分泌細胞癌にあたる。NET G1-2と NEC G3,MANEC でそれぞれ治療方針が異なるため鑑別に注意を要する。3症例とも核分裂像あるいはKi67indexによりNECG3,あるいはMANECの診断とした。手術検体ではなく内視鏡的に一部を生検しているため腫瘍の全体像は不明で神経内分泌細胞癌以外の組織が混在している可能性がある。WHO分類では神経内分泌細胞癌以外の組織が30%以上含まれる時をMANECに分類されるとしているため本症例において厳密にNECとMANECを鑑別することは困難であった。

免疫組織化学染色における特徴はクロモグラニンA(ChromograninA)、シナプトフィジン(Synaptophysin), CD56 (Neural Cell Adhesion Molecule)の発現が知られており、いずれかが陽性であれば神経内分泌細胞癌と診断できる。クロモグラニンAは極めて特異性の高いマーカーとして知られている¹²⁾。3症例とも上記のいずれかの免疫染色が陽性で神経内分泌的性格を持つ組織であることを確認した。

神経内分泌細胞癌は生物学的悪性度が極めて高く、また進行した状態で発見されることが多いが、転移性病変を認めなければ内視鏡的あるいは外科的に切除を考慮する。不完全切除では術後放射線治療や化学療法が推奨されているが標準療法は確立されていない。再発あるいは遠隔転移を来した症例は本邦では肺小細胞癌に準じた癌薬物療法を行うことが多い。現在の進展型肺小細胞癌の本邦における標準的化学療法はシスプラチン・エトポシド併用療法、もしくはシスプラチン・イリノテカン併用療法であり、これに準じて抗癌治療を行うが食道原発神経内分泌細胞癌においては適応外使用となる。National Comprehensive Cancer Network(NCCN)ガイドラインでは肺小細胞癌に準じた治療が推奨され、European Neuroendocrine Tumor Society(ENETS)ガイドラインではシスプラチン・エトポシド併用療法が推奨されている¹³⁾。プラチナレジメン治療後に再燃した場

合進展型肺小細胞癌にも使用されるアムルビシンが有効である¹⁴⁾。食道を含む消化管神経内分泌細胞癌の初回化学療法における奏功率は肺小細胞癌の77.8%に対して37.5%と低い。本症例では肺小細胞癌に準じて治療を行いプラチナレジメンにより3例中2例に奏功がえられた。

食道神経内分泌細胞癌の予後は極めて不良で集学的抗癌治療を行っても、生存期間中央値は14.9カ月と報告されている¹⁵⁾。2症例は存命中で1例は診断から15カ月で死亡、転移進行癌であったことを考えると予後は比較的良好であった。

4. 結 語

食道原発神経内分泌細胞癌3例を経験し、その生物学的特徴と治療について報告した。

本研究の要旨は第25回日本消化器関連学会週間にて発表した。

文 献

- 1) Deng HY, Ni PZ, Wang YC, et al. : Neuroendocrine carcinoma of the esophagus: clinical characteristics and prognostic evaluation of 49 cases with surgical resection. *J Thorac Dis* 8(6):1250-1256, 2016.
- 2) 栃本昌孝, 渡邊透, 定村花梨 他: 肉眼的・組織学的に異なる形態を呈した胃内分泌細胞癌の2例. *癌と化学療法*. 43(8):999-1002, 2016.
肉眼的・組織学的に異なる形態を呈した胃内分泌細胞癌の2例(原著論文/症例報告)
- 3) 平本秀二, 溝田綾子, 吉岡亮 他: CDDP/VP-16併用療法が奏効した盲腸内分泌細胞癌の1例. *癌と化学療法* 39(8):1255-1258, 2012.
- 4) 平本秀二, 菊地綾子, 吉岡亮 他: 知っておきたいまれな大腸悪性腫瘍 内分泌細胞癌. *胃と腸* 51(3):340-343, 2016.
- 5) Mackey JR, Au HJ, Hugh J, Venner P : Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 159(5):1624-1629, 1998.
- 6) van der Laan TP, Plaat BE, van der Laan BF, et al. : Clinical recommendations on the treatment of neuroendocrine carcinoma of the larynx: A meta-analysis of 436 reported cases. *Head Neck* 37(5):707-715, 2015.
- 7) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 石原法子 ほか: 消化管カルチノイドの病理 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. *臨床消化器内科* 5(11):1669-1681, 1990.
- 8) 岩淵三哉, 渡邊徹, 渡辺英伸: 大腸カルチノイド 最新の治療戦略 消化管内分泌細胞腫瘍の病理. *早期大腸癌* 6(3):191-200, 2002.
- 9) 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. *日本消化器外科学会雑誌* 25(5):1248-1256, 1992.
- 10) Bosman FT, International Agency for Research on Cancer, et al. WHO classification of tumours of the digestive system (World Health Organization classification of tumours). 4th ed. Lyon : IARC Press ; 2010. p.13.
- 11) 日本食道学会編. 臨床・病理食道癌取扱い規約. 11版. 東京: 金原出版; 2015.
- 12) 笹野公伸: 神経内分泌腫瘍の病理診断. *日本消化器病学会雑誌* 107(3):374-379, 2010.
- 13) Caplin M, Oberg K, Reubi JC, et al. : Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 80(6):394-424, 2004.
- 14) Nio K, Arita S, Isobe T, et al. : Amrubicin monotherapy for patients with extrapulmonary neuroendocrine carcinoma after

platinum-based chemotherapy . *Cancer Chemother Pharmacol* **75**(4):829-835, 2015.

15) Terashima T, Morizane C, Hiraoka N, et al. : Comparison of chemotherapeutic

treatment outcomes of advanced extrapulmonary neuroendocrine carcinomas and advanced small-cell lung carcinoma . *Neuroendocrinology* **96**(4):324-332, 2012.