

症例報告

集学的治療が奏功した胃小細胞癌の1例

中井 正人* 小川 浩司* 江藤 和範*
 山本 文泰* 畑中 一映* 山本 義也*
 片桐 雅樹* 成瀬 宏仁* 原 豊**
 工藤 和洋*** 下山 則彦***

A case Report-Successful multidisciplinary treatment for Gastric small cell carcinoma

Masato NAKAI, Kouji OGAWA, Kazunori ETOH
 Fumiyasu YAMAMOTO, Kazuteru HATANAKA, Yoshiya YAMAMOTO
 Masaki KATAGIRI, Hirohito NARUSE, Yutaka HARA
 Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key words : endocrine cell tumor — gastric small cell carcinoma
 multidisciplinary treatment

はじめに

胃小細胞癌は比較的稀とされ、胃癌全体の約0.6%程度と報告されている¹⁾。頻度は低いものの早期より高度の脈管侵襲と遠隔転移を呈し予後不良とされ、現時点では確立した治療法は存在しない。われわれは初診時cStage IVながら集学的治療が奏功し、410日の長期生存を得た症例を経験したので文献的報告を加えて報告する。

症 例

患 者：50歳代、男性

主 訴：上腹部痛、全身倦怠感

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：40歳代 出血性胃潰瘍

生活歴：アルコールはウイスキー 2杯/日程度 タバコ20本/日×37年間

現病歴：平成18年5月より上腹部痛を自覚し、9月より全身倦怠感、食欲不振、体重減少(5 kg/月)を認め近医受診。著明な貧血と、上部消化管内視鏡検査にて巨大な2型腫瘍を認めたため当科紹介となり、精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長163cm、体重45kg、血圧110/55mmHg、脈拍86回/分、体温37.6℃。眼瞼結膜に貧血を認める。眼球結膜に黄疸なし。心窩部に圧痛を認める。

当科入院時血液検査所見(表1)：血算にて白血球9700/ μ l、CRP4.9mg/dlと炎症反応の軽度上昇、Hb4.0g/dlの高度貧血を認めた。腫瘍マーカーではCEA、CA19-9は正常範囲でNSEが24ng/mlと高値を示した。

GIF・上部消化管造影(図1)：胃前庭部後壁を中心とする巨大な潰瘍底を伴う2型腫瘍を認めた。生検(図2)にてHE染色にてN/C比が高くクロマチンに富み、

表1 入院時検査所見

血液検査所見	
【末梢血】	
WBC	9700 / μ l
RBC	204 × 10 ⁴ / μ l
Hb	4.0 g/dl
Ht	14.1 %
Plt	41.7 × 10 ⁴ / μ l
【生化学・血清学】	
T-Bil	0.5 mg/dl
γ -GTP	32 IU/l
ALP	219 IU/l
AST	11 IU/l
ALT	18 IU/l
LDH	102 IU/l
TP	5.2 g/dl
A/b	2.5 g/dl
Na	137 mEq/l
K	3.6 mEq/l
Cl	103 mEq/l
BUN	9 mg/dl
Cr	0.6 mg/dl
AMY	49 IU/l
CPK	18 IU/l
Fe	25 μ g/dl
CRP	4.9 mg/dl
FBS	110 mg/dl
【腫瘍マーカー】	
CEA	1.4 ng/ml
CA19-9	4 U/ml以下
NSE	24 ng/ml
PRO-GRP	21.3 pg/ml

*市立函館病院 消化器病センター 消化器内科

**市立函館病院 消化器病センター 外科

***市立函館病院 病理検査部

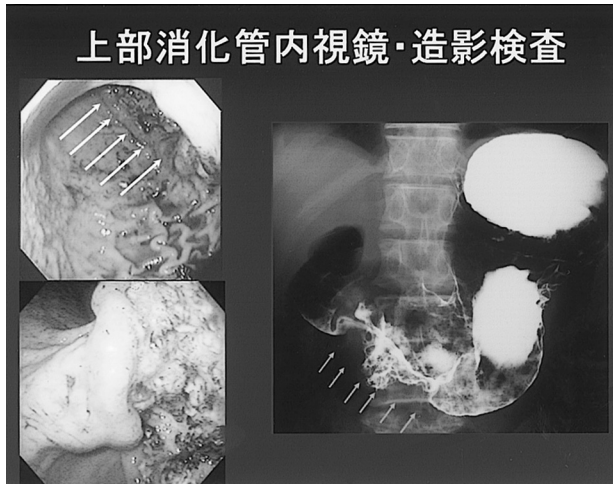


図1 初診時上部消化管内視鏡，上部消化管造影

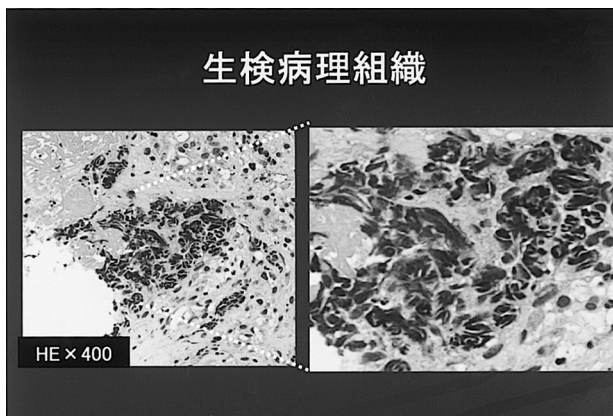


図2 上部消化管内視鏡 生検病理組織学的所見

核の切れ込み像をもつ異型度の高い細胞の集塊を認めた。免疫染色にて AE1/AE3陽性, synaptophysin (+), chromogranin A (+), NCAM (+) であり病理学的に胃小細胞癌として矛盾しない所見であった。

下部消化管造影：横行結腸中央部の拡張不良を認め、同部位の浸潤を疑う所見を認めた。

腹部 CT (図3)：胃体部から胃前庭部後壁に不整な壁

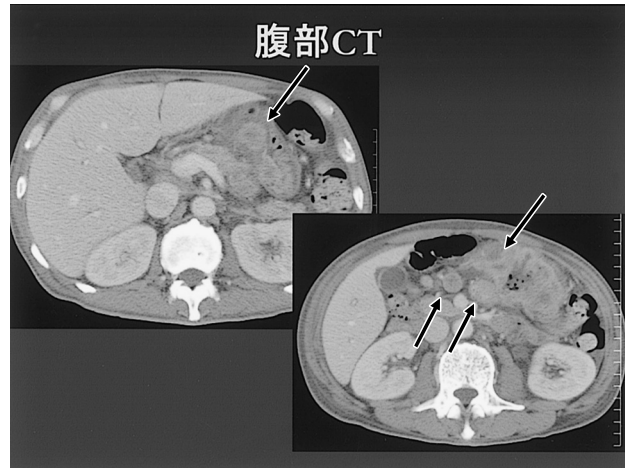


図3 初診時腹部 CT

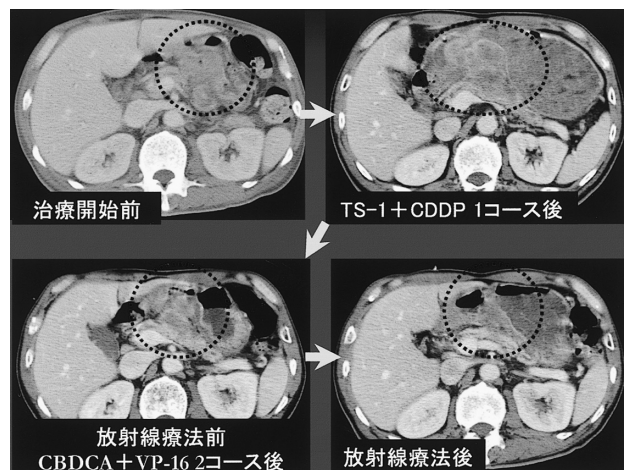
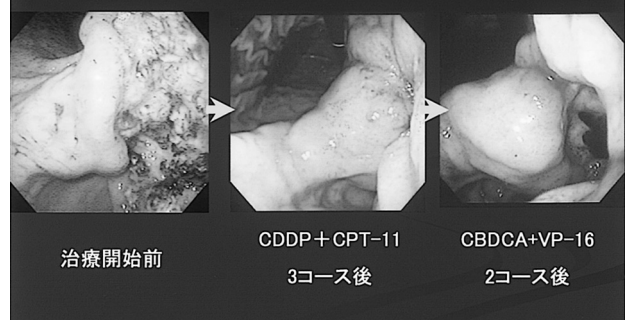


図4 化学療法に伴う CT の変化



肥厚を認め、小彎側や幽門下、傍大動脈リンパ節腫大を認めた。明らかな肝転移は認めなかった。

以上の検査所見より胃小細胞癌，T4N3H0P0M0のcStage IVと診断した。手術非適応症例であり全身化学療法を開始とした。

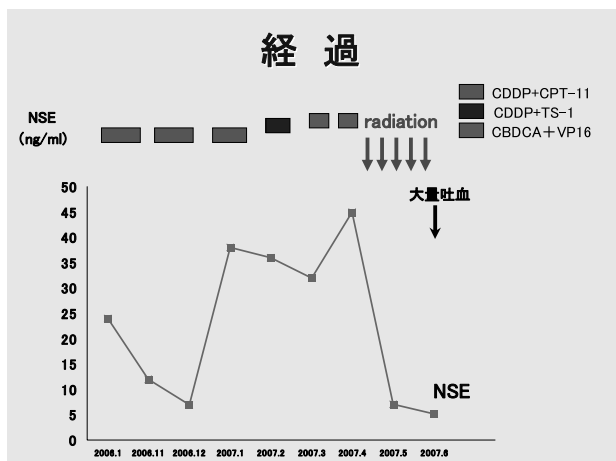
経過(表2)：1st line として胃内分泌細胞癌に効果が高いと報告されている CDDP+CPT-11 を選択。(CDDP

40mg/body;day1,15, CPT-11 80mg/body;day1,15) CT, エコー上のリンパ節の縮小やNSEの減少を認め一定の効果を認めたものの、3コース施行後にPD評価となり、2nd lineとしてTS-1+CDDP (TS-1 100mg/day; day1~day14, CDDP 60mg/day;day8)を施行。しかし原発巣とリンパ節の増大をGIF・CTにて認めたため、PDと判定。御家族と御本人に十分なInformed consentのうえ、3rd lineとして肺小細胞癌に準じてCBDCA+VP-16 (CBDCA 400mg/body;day1, VP-16 100mg/body; day1,2,3)を施行した。2コース後のCTにて原発巣の縮小を認めPR評価であったが、Grade4相当の骨髄抑制や頻回のCVポート感染、原発巣からの出血を制御できない状態などから化学療法継続は困難な状況となった。CTにて腫瘍が比較的局所に留まっていたことから平成19年4月17日より原発巣および周囲リンパ節を標的として放射線療法(40Gy/20Fr)を開始した。しかし36Gy終了時に中心静脈カテーテル感染を起こし中断、その後突然の大量出血を来しショック状態となった。緊急内視鏡施行も、内視鏡止血は困難であった。そのため当院放射線科に依頼し右胃動脈・左胃動脈に対してコイル塞栓術を施行し一時止血を得た後、当院外科にて姑息的に原発巣切除を施行した。

手術(図5):開腹にて腹腔内を観察したところ、横行結腸間膜への直接浸潤、臍頭部への直接浸潤を認めた。そのため根治的切除は困難と判断し、姑息的に横行結腸-横行結腸バイパス(器械吻合 GIA 60mm)、出血コントロール目的に原発巣切除、胃空腸吻合・Roux-en-Y再建を施行した。臍側に癌組織が遺残したためAPCにて粘膜焼灼を施行した。

術後経過(表3):術後の腹部CTにて肝S4を初めとして26mm以下の多発肝転移巣の出現を認めた。7月17日より術前に効果のあったCBDCA+VP-16 (CBDCA 450mg/body;day1, VP-16 100mg/body;day1,2,3)

表2 入院後経過



術中所見

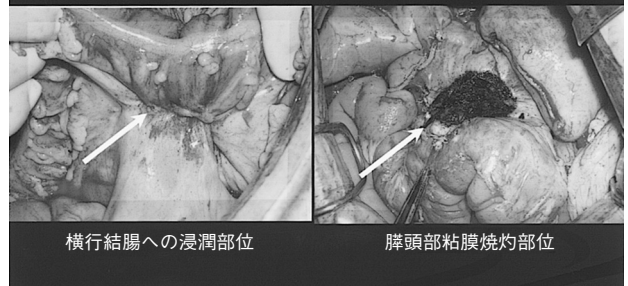
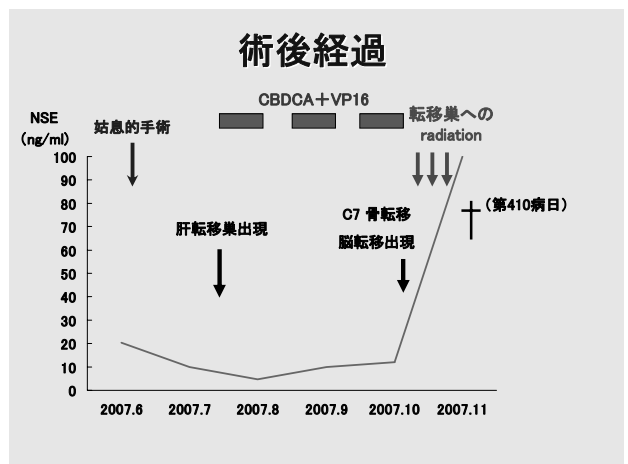


図5 術中所見

表3 姑息的手術後経過



を3コース施行。この間、Grade3相当の好中球減少・血小板減少を認めるも対応可能であった。しかし3コース終了後の評価にて多発肝転移の増大、脳転移および頸椎C7の骨転移の出現を認め神経症状も出現した。そのため全脳照射(30Gy/15Fr)および頸椎C6-Th1への放射線外照射(24Gy/12Fr)を開始し、一定の効果を認めたものの、腹腔内残存原発巣の増大と肝転移の増悪から全身状態悪化し、第410病日に永眠された。

考 察

胃小細胞癌は消化管内分泌腫瘍の一つであり、胃癌に占める頻度は0.6%程度と報告され比較的稀である¹⁾。本邦では1976年にMatsusakaら²⁾により燕麦細胞癌として始めて報告された。現在では胃癌取り扱い規約³⁾において「その他の癌」に分類されており、内分泌細胞癌と小細胞癌はほぼ同義として用いられることが多い。

消化管内分泌細胞腫瘍はカルチノイド腫瘍と内分泌細胞癌を包括した腫瘍群とされ⁴⁾、神経内分泌腫瘍とはほぼ同義とされている。表4に示すように、消化管内分泌腫瘍は日本の分類ではカルチノイド腫瘍、内分泌細胞癌、腺内分泌細胞癌の3群に分類されるが、消化器腫瘍の

WHO分類においては carcinoid, small cell endocrine carcinoma, Large cell neuroendocrine carcinoma, mixed endocrine-exocrine carcinoma に分類される。

これら内分泌細胞腫瘍は、Gulimerius 染色, Masson-Fontana 染色といった鍍銀染色による内分泌顆粒の証明や, NSE, protein gene peptide (PGP) 9.5, synaptophysin (SYN), NCAM, chromogranin A といった内分泌マーカーが高率に陽性になること⁴⁾⁵⁾⁶⁾を用いて診断される。これら免疫染色にて内分泌細胞癌と診断し, HE 染色の特徴(細胞異型度, N/C 比, 核分裂細胞の多寡など)からさらに表のように3群もしくは4群に分類される⁴⁾。本症例は, 上記の内分泌マーカーとして, synaptophysin, chromogranin A, NCAM の3者が陽性であり消化管内分泌腫瘍として矛盾せず, 小型で異型度・N/C 比が高い細胞の集塊の像を持つことより, 日本の分類では内分泌細胞癌, WHO分類においては small cell carcinoma と診断した。

胃小細胞癌の症例検討では, 日比ら⁷⁾は進行癌54例を含む71例において, 5年生存率24.2%, 50%生存期間210日であったと報告している。また, 濱野ら⁸⁾は1976年～2005年3月の期間で本邦で検索しえた胃小細胞癌について報告しており, これによると最終病期が記載された64例のうち40.6%にあたる26例が Stage IVであり, 記載のあった102例の平均生存期間は375.86日, 何らかの化学療法を施行した65例でも371.34日であったと報告している。倉本らの65例の検討でも平均生存期間は9.3ヶ月と報告されており⁹⁾, 通常の胃腺癌と比較して予後が悪いとされる。

進行した胃小細胞癌に対しての有効な治療法は確立されておらず, 全身化学療法としてPE療法, CDDP + CPT-11といった肺小細胞癌に準じた治療法, TS-1 + CDDP といった通常の腺癌にて用いるレジメンにて効果を得られている症例報告が散見される^{10)~14)}。また,

表4 消化管内分泌腫瘍の分類

消化管内分泌細胞腫瘍の分類

日本の分類	WHO分類 (消化器腫瘍)
カルチノイド腫瘍	Carcinoid
内分泌細胞癌	Small cell carcinoma Large cell neuroendocrine carcinoma
腺内分泌細胞癌	Mixed endocrine-exocrine carcinoma

(岩淵ら: 臨床消化器内科 Vol21.No10. 2006より改変)

消化管内分泌腫瘍に対し肺小細胞癌に準じて塩酸アムロピシン (AMR) を施行した報告も認められる¹³⁾。

放射線療法に関する報告は, 転移巣に対して使用し有効であった, との報告¹⁶⁾が認められるが, 原発巣に対する放射線療法に関しては医学中央雑誌にて検索した範囲で認められなかった。しかし2007年臨床腫瘍学会にて下野らは胃小細胞癌の原発巣への放射線療法が有効であったと報告しており¹⁷⁾, 本症例でも一定の原発巣のコントロールを得られたことから, 胃小細胞癌の原発巣に対しても, 積極的な放射線療法にて効果が期待できる症例が存在することが示唆された。

本症例は, CPT-11 + CDDP, TS-1 + CDDP, CBDCA + VP-16 といった全身化学療法, 原発巣および転移巣への放射線療法, 姑息的手術などの集学的治療によって, 報告されている平均生存期間と比較し長期の生存期間を得られたものと考えられる。

ま と め

全身化学療法, 放射線療法, 姑息的手術療法の集学的治療が奏功し, 420日の長期生存を得た, Stage IVの胃小細胞癌の一症例を経験したので報告した。今後の症例の蓄積による標準的治療法の確立が期待される。

文 献

- 1) Watanabe H, Jass J.R and Sobin L.H: Histological Typing of Oesophageal and Gastric Tumours (2nd ed.). 19-28, Springer-Verlag, Berlin 1990.
- 2) Matsusaka T, Watanabe H and Enjoji M: Oat-cell carcinoma of the stomach. 福岡医誌, 1976, 67: 65-73.
- 3) 日本胃癌学会 編: 胃癌取り扱い規約. 第13版, 金原出版, 東京, 1999.
- 4) 岩淵三哉, 渡辺 徹, 坂下千明ら: 消化管内分泌細胞腫瘍の概念・分類・病理診断. 臨床消化器内科, 2006, 21(10): 1361-1376.
- 5) 岩淵三哉, 草間文子, 渡辺徹ら: 胃の内分泌細胞癌の特性. 病理と臨床 Vol.23, No9, 2005, 23(9): 966-973.
- 6) 岩淵三哉, 西倉 健, 渡辺英伸ら: 胃と大腸の早期内分泌細胞癌: その特徴と発生. 消化器内視鏡, 1995, 7(2): 275-284.
- 7) 日比知志, 寺崎正起, 岡本恭和ら: 腺癌と共存した胃内分泌細胞癌の1例とわが国の報告71例の検討. 癌の臨床, 2002, 48: 807-812.
- 8) 濱野梨絵, 平尾隆文, 徳岡優佳ら: 術後に化学療法を施行し長期生存が得られている小細胞癌の1例—小細胞癌に対する化学療法施行例の検討—癌と化学療

- 法, 2007, 34(4): 609-613.
- 9) 倉本正文, 蓮尾友伸, 石原光次郎ら; 胃小細胞癌の1例. 日本臨床外科学会誌, 2005, 66(10), 2436-2440.
- 10) 加藤丈人, 佐藤耕一郎, 玉橋信彰ら; 胃穿孔で発症しCPT-11/CDDP療法が奏功した胃小細胞癌の1例. 癌と化学療法, 2005, 32(10): 1473-1475.
- 11) 島田昌明, 岩瀬弘明, 伊豫 隆ら; TS-1/CDDPにて原発巣CRを得られた肝転移を伴う胃小細胞癌の1例. 癌と化学療法, 2004, 31(4): 593-596.
- 12) 平間公昭, 土田 博, 松本一仁ら; 術後EAP療法変法が有効であった胃小細胞癌の2例. 日臨外会誌, 1998, 59(4): 983-989.
- 13) 池田博斎, 濱口哲弥, 高島敦生ら; 消化管原発低分化内分泌細胞癌(ECC)に対してアムルピシン(AMR)療法を施行した7例. 日本癌治療学会誌, 2007, 42(2) 827.
- 14) Preusser P, Wilke H, Achterrath W, et al: Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. J Clin Oncol 7(9): 1310-1317, 1989.
- 15) Moertel, C.G, Kvols, L.K., O'Connell, M.J., et al: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. Cancer 68; 227-232, 1991.
- 16) 佐伯浩司, 姉川 剛, 増田 崇ら; 化学療法, 放射線療法が奏功した切除不能進行胃小細胞癌の1例. 癌と化学療法2006, 33(7), 977-979.
- 17) 下野千草, 白井信太郎, 大河内美里ら; 切除不能進行胃小細胞癌に対して化学療法, 三次元放射線療法が有効であった1例 臨床腫瘍学会2007, ポスターセッション; 消化器癌, P-223.