

症例報告

食道小細胞癌の1例

A case of small cell carcinoma of esophagus

畑山 真弓¹⁾ 齊藤 裕樹²⁾ 浅井 真人²⁾
 Mayumi Hatayama Hiroki Saito Mahito Asai
 高橋 賢治²⁾ 岩本 英孝²⁾ 鈴木 裕子²⁾
 Kenji Takahashi Hidetaka Iwamoto Yuuko Suzuki

Key Words: 食道小細胞癌, 化学療法, CDDP, CPT-11, Synaptophysin

はじめに

食道に発生する悪性腫瘍の多くは扁平上皮性のもので、食道小細胞癌は食道悪性腫瘍の0.8~2.4%を占めるにすぎない稀な疾患である。肺小細胞癌同様に比較的早期から全身転移を生じるため予後不良とされるが¹⁾、治療としては近年全身化学療法の有用性がしばしば報告されている。当院で経験した症例に報告する。

症 例

62歳, 男性

主 訴: 嘔声, 右半回神経麻痺

既往歴: 閉塞性動脈硬化症術後, 脳梗塞

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: H18年7月6日頃より嘔声が出現し7月21日に近医を受診。CTにて縦隔腫瘍を認めたため精査目的に当院心臓血管外科に入院となった。当科にて上部消化管内視鏡検査を施行したところ門歯より25cmの位置に0-II a病変があり、30~35cmにかけても潰瘍形成を伴う3型の腫瘍を認めたため、当科に転科となった。

生活歴:

喫煙 (+) 20本/day, 嘔声出現時より禁煙

飲酒 (+) 焼酎2合/day

入院時現症: 身長156cm, 体重51kg, 血圧126/78mmHg

入院時検査成績: WBC 9800/mm³, CRP 2.6mg/mlと、炎症反応の経度上昇の他には血算、生化学所

見では明らかな異常を認めなかった。腫瘍マーカーではNSE 20.2ng/mlと基準の16.3 ng/mlをわずかに上回る程度であった (表1)。

上部消化管内視鏡検査 (以下GF): 門歯より30~35cm, 6時方向に3型腫瘍を認め (図1), さらに門歯から25cmの位置には3時方向に糜爛を伴う0-II a病変を認めた (図2)。どちらの腫瘍もヨード染色では不染帯となっていた。この他にも食道内にいくつか隆起性病変を認めたが、良性の病変であった。

腹部CT検査: #101番リンパ節の腫大を認め (図3), これが反回神経麻痺の原因になっていたと思われる。この他#105, #9リンパ節にも腫大を認めた。図4では原発巣と思われる食道壁の肥厚を認めた。この時点では肝臓や肺に転移巣を認めなかった。

病理組織所見: HE染色にて、小型で細胞質に乏しくN/C比の高い細胞の増殖を認めた (図5)。免疫染色ではSynaptophysin (図6) やCD56という神経内分泌細胞マーカーと、CAM5.2, ケラチンといった上皮性マーカーが陽性で、LCA, L26, CD3といった白血球、リンパ球系細胞のマーカーは陰性であった。鑑別として問題となるリンパ腫、扁平上皮癌は否定的であるとし、small cell carcinomaと診断された。

入院後経過:

検査結果より食道小細胞癌, Mt, 3型, 5cm, AD, M1(lym), H0, Stage IV bと診断された。9/6よりCPT-11(100mg/body)+CDDP(120mg/body)による化学療法を開始した。1クール終了時に行った評価GFでは5cmあった3型腫瘍が8mmに縮小し (図7), 0-II a病変はほとんど消失していた

¹⁾ 名寄市立総合病院 研修医

²⁾ 名寄市立総合病院 消化器内科

(図8). CTでも病変部食道の壁肥厚は改善し, #101は著明に縮小, #105は消失, #9も著明に縮小した.

H19年2月には閉塞性動脈硬化症のバイパスグラフト閉塞により一時治療を中断しながらも化学療法を進め, 7コース終了時のCT, GF所見では病変は認めなかった. しかしH19年4月4日にPETを施行したところ#106番リンパ節に集積があり, 5月12日から6月18日まで旭川の放射線治療可能な施設へ紹介の上, 40Gy/16Frのradiationを行った. 8月28日にはCTにて多発肝転移

を認め, 9月4日からはS-1(100mg/body)による治療を開始した. 1コース終了時の評価CTではPDであり, 10月23日からはタキソール(120mg/body)による治療に変更したが, 4コース終了時の評価でPDと判定した. Performance Statusも低下しており方針を対症療法に切り替えることにした. 次第に経口摂取もできなくなりH20年2月3日入院. 2月25日肺炎を合併し, 急激に進行. 2月26日午前2時4分永眠された.(図9)

表1 入院時血液生化学所見

WBC	9800/mm ³	AST	13IU/l	CRP	2.6mg/dl
RBC	7x10 ⁴ /mm ³	ALT	6IU/l		
Hb	12.8g/dl	LDH	191IU/l	NSE	20.2ng/ml
Ht	38.70%	γGTP	35IU/l	ProGRP	20.6pg/ml
Plt	4x10 ⁴ /mm ³	ALP	250IU/l		
		CHE	198IU/l	pH	7.5
Lymph	20.1%	T-Bil	0.6mg/dl	Protein	(-)
Neut	70.0%	UN	6.8mg/dl	Suger	(-)
Eos	2.0%	Cre	0.62mg/dl	Occult	(-)
Baso	0.4%	T-CHO	130mg/dl		
Mono	7.5%	CK	86IU/l	PT(INR)	89.30%
		TP	5.7g/dl	APTT	36.0sec
		Alb	3.6g/dl	Fib	499mg/dl
		Na	142mEq/l		
		K	3.9mEq/l		
		Cl	103mEq/l		

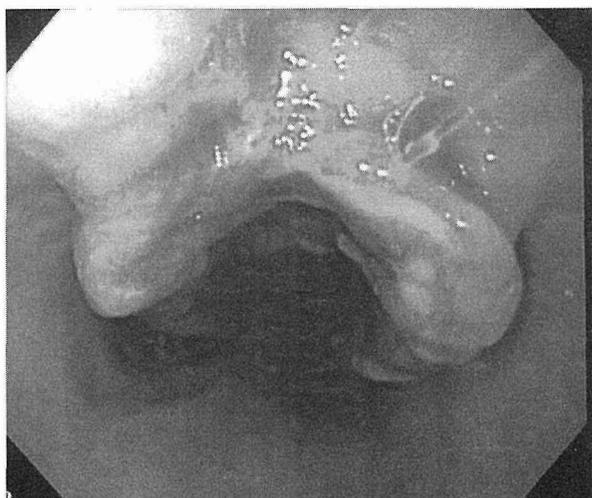


図1 上部消化管内視鏡

門歯より30~35cm, 6時方向に3型腫瘍を認める



図2 上部消化管内視鏡

門歯より25cm, 3時方向に糜爛を伴うO-IIa病変を認める

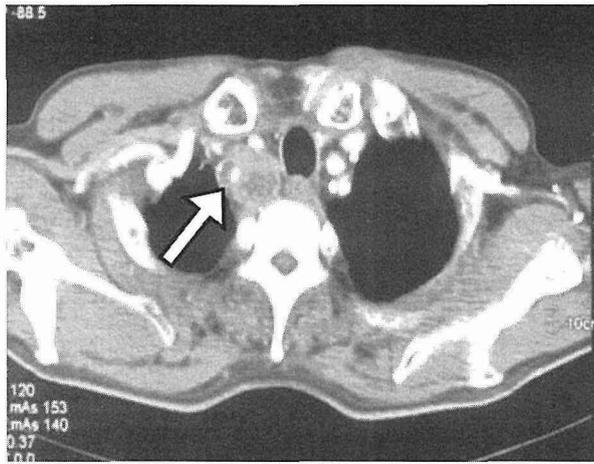


図3 腹部造影CT

矢印：#101リンパ節の腫大を認める

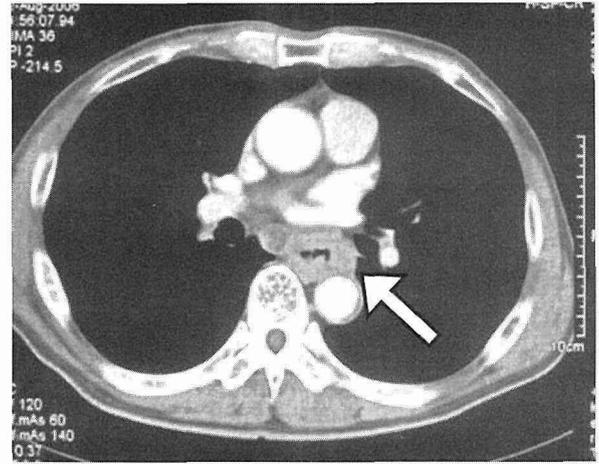


図4 腹部造影CT

矢印：食道壁の肥厚を認める

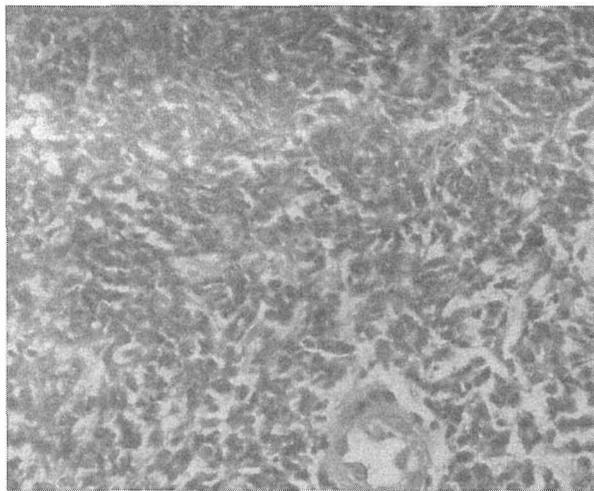


図5 病理組織標本 HE染色 (×100)

N/C比の高い類円形や紡錘形の小型細胞の増殖を認める

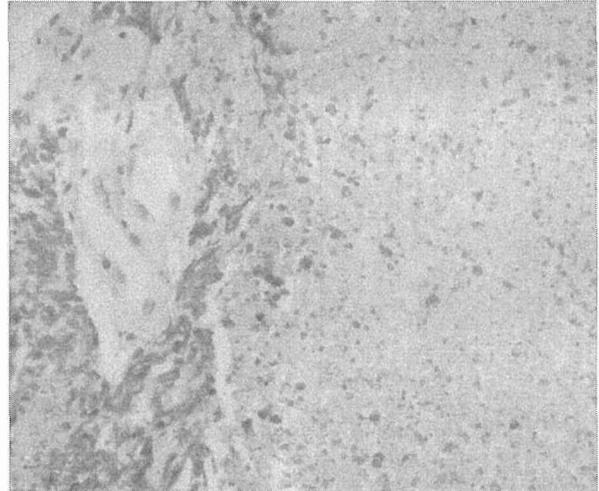


図6 免疫染色標本 Synaptophysin染色 (×100)

Synaptophysinにて茶褐色に染色された神経内分泌顆粒を認める

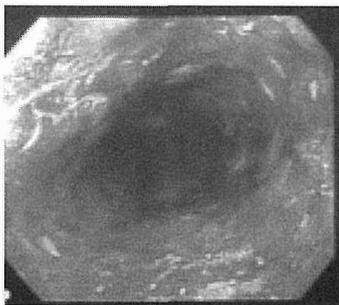


図7 上部消化管内視鏡

1クール終了時、門歯より30～35cmの3型腫瘍は著明に縮小

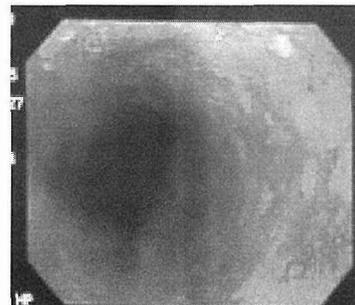


図8 上部消化管内視鏡

1クール終了時、門歯より25cmの0-IIa病変はほぼ消失

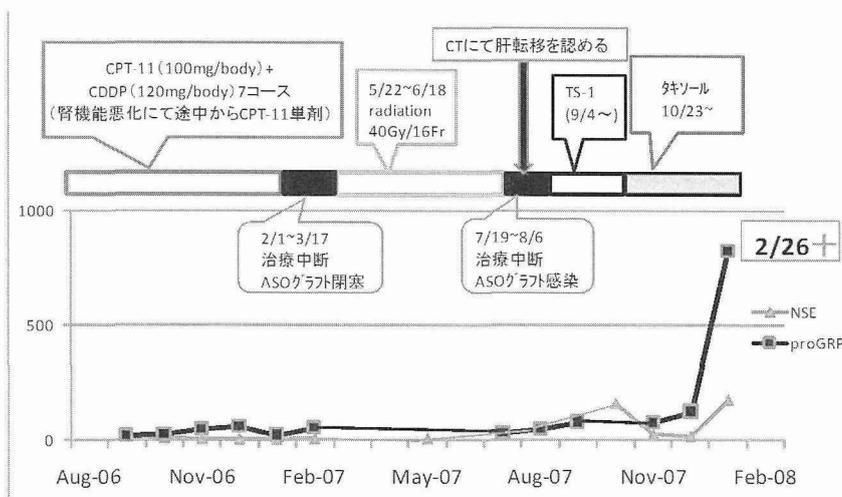


図9 入院後経過

考 察

食道小細胞癌は全悪性食道癌の1～2%と低頻度であり、早期に肺、縦隔リンパ節、肝転移を来すため、平均予後5.3ヵ月、1年生存率は10%前後で、診断時すでに70%の症例でリンパ節転移を認めるとの報告がある¹⁾。稀な疾患であるため治療法は未だ確立されていないが、その中でも肺小細胞癌に準じて多剤併用化学療法(放射線療法の併用も含む)が重要であるということはほぼコンセンサスが得られている²⁾。

化学療法に感受性の高いとされる本症においては治療法の選択の上でも診断が重要となる。食道小細胞癌の約半数は小細胞成分と他の癌腫成分を同一腫瘍内に認めるような併存癌症例であると言われており、その併存する組織型としては扁平上皮癌が多く、粘表皮癌の報告もみられている³⁾。また、構成成分によっていくつかの亜型に分類されることもある。腫瘍が小細胞成分のみから成る純粋型、扁平上皮癌など他の癌腫成分をもつ複合型、大細胞を含む混合型などがある。本症例は小細胞成分のみから成っており、純粋型に分類される。複合型や混合型の場合、病理組織所見において扁平上皮癌のような大型な異型細胞が目につきやすく、小細胞癌成分を見逃すこともある。またN/C比が高く、細胞成分が疎なものとしてリンパ球細胞も似たような所見となることがあり、リンパ腫との鑑別のためにも免疫染色が重要になってくる。小細胞癌は上皮性の腫瘍であると同時に神経内分泌顆粒を有するためCAM5.2、ケラチンといった上皮性マーカーに加えてSynaptophysinやCD56といった神経内分泌系マーカーが陽性にな

る。一般的な染色のみでは診断をつけることが難しいこともあり、今回のように免疫染色による確定診断が重要とされる。

治療のkeyとなる抗がん剤の選択だが、これについては各施設が独自のレジメを作成することもあり、確立された物は無い。しかしながら肺小細胞癌に準じたレジメの治療成績が良いという症例報告が多く、本症例でもそれにならってCDDP + CPT-11療法(IP療法)を行った。IP療法は進展型の肺小細胞癌に対しても高い奏効率を持ち、CR率35%、MST13ヵ月という報告もある⁴⁾。また、進展型の肺小細胞癌に対するエトポシド(VP-16) + CDDP療法(EP療法)とIP療法を比較した試験においては、EP療法ではMST 9.4ヵ月、2年生存率5.2%であったのに対し、IP療法ではMST 12.8ヵ月、2年生存率19.5%と優れた結果を残している。

前述したように小細胞癌は転移率も高く、本症例でも初診時からリンパ節転移、治療中には多発肝転移を認めている。また、CRに入りながらも再発する可能性の高い癌であり、常に全身の監視が必要とされる。食道小細胞癌では異所性ホルモン産生能が報告されており、ACTH、NSE、parathyroid hormone-related protein、bombesin、G-CSFなどが挙げられる。脳転移や髄膜播種、骨転移など遠隔転移の可能性もあるため、画像所見のみではなく、これらのマーカーを再発や転移のモニターとすることが有用である。本症例においては下肢閉塞性動脈硬化症の治療のために空白部分もあるが、H19年5月の時点で8.3であったNSEの値は、肝転移が発見された同年10月には159.5と異常高値となり(基準10ng/ml以下)、Pro GRP

に関してはH19年8月までは正常上限程度であった値が9月の検査にて78.9(基準46.0pg/ml未満)となり、その後病勢に合わせて上昇している。ProGRPに関しては立ち上がり時期と転移が起こったと思われる時期に多少のズレがあるが、NSEに関しては他症例においてもモニターの有効性が報告されており、本症例においても検査できなかった期間に腫瘍の増大と関連した上昇があったのかもしれない。

また、肺小細胞癌同様に本疾患において外科的切除は第一選択とされていないが、本邦では食道小細胞癌に対して手術(±化学療法)を選択する施設もあり、Nishimakiらは限局型の食道小細胞癌9例に対し手術(±化学療法)を行い、2例に5年生存例を経験するなど、限局型症例においては手術が有力な治療となりうると述べている⁵⁾。症例数が少ないため手術の有用性について結論を出すことは難しいが、限局性病変であれば、局所コントロールとしての手術は1つの可能性であるとも考えられる。

今回、数年単位に及ぶような長期予後改善という効果は得られなかったが、1コース終了時の評価において病変の著明な縮小が得られ、無治療生存期間8か月とされる予後の悪い食道小細胞癌において、今回約1年半の延命が得られており、本症例に対しての化学療法は有効であったと考える。

おわりに

食道小細胞癌に対して化学療法を行った1例を報告した。稀であり、症例蓄積の困難な疾患であるため、臨床試験の実施により有用な標準治療の確立まで検討されることはかなり難しいと考えられる。しかし、諸家の報告を見ると通常の食道扁平上皮癌とは明らかに治療法が異なっているため、組織型別の治療ガイドラインが作成されることを期待したい。

引用論文

- 1) Beyer KL, Marshall JB, Diaz-Arias, et al : Primary small-cell carcinoma of the esophagus : Report of 11 cases review of the literature. J Clin Gastroenterol 13 :135-141, 1991
- 2) Bennouna J, Bardet E, Deguiral P, et al : Small cell carcinoma of the esophagus ; analysis of 10 cases and review of the published data. Am J Clin Oncol 23 : 455-459, 2000
- 3) 幕内博康, 鬼島宏 : 食道悪性腫瘍の病理と臨床 食道原発未分化癌の診断と治療. 病理と臨床 20 : 479-488, 2002
- 4) Kudou S, Fujiwara Y, Takada Y, et al : Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group. J Clin Oncol 16 ; 1068-1074 : 1998
- 5) Nishimaki T, Suzuki T, Fukuda T, et al : Primary small cell carcinoma of the esophagus with ectopic gastrin production : Report of a case and review of the literature. Dig Dis Sci 38 : 767-771, 1993