頭頸部原発神経内分泌小細胞癌の2例

戸嶋 一郎¹⁾・鈴木 幹男¹⁾・花満 雅一¹⁾・桜井 弘徳¹⁾
小河 孝夫¹⁾・有方 雅彦¹⁾・瀬野 悟史¹⁾・花田 誠²⁾
岡部 英俊³⁾・清水 猛史¹⁾

Two Cases of Small Cell Neuroendocrine Carcinoma in Head and Neck

Ichiro Tojima, Mikio Suzuki, Masakazu Hanamitsu, Hironori Sakurai,
Takao Ogawa, Masahiko Arikata, Satoshi Seno, Hidetoshi Okabe
and Takeshi Shimizu

(Shiga University of Medical Science)

Makoto Hanada

(Yasu Hospital)

This report described two patients with small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx (patient 1) and maxillary sinus (patient 2). Immunohistological examination was helpful for the diagnosis. Both patients had lymph node metastasis of the bilateral neck, but at the start of their treatment distant metastasis was not detected by conventional clinical examinations including systemic imaging examinations (computed tomography, magnetic resonance imaging, and radioisotope imaging). Patients responded to systemic chemotherapy with or without radiotherapy. Surgical treatment for the resultant primary tumor and lymph node metastasis was effective. However, after initial treatment, distant metastasis appeared in the brain (patient 1) and in the liver (patient 2). They died 16 months (patient 1) and 7 months (patient 2) after their initial diagnoses. Although chemoradiotherapy and surgical treatment was effective for the regional tumor, the treatment of distant metastasis was crucial for acquiring the long term survival.

Key words : small cell neuroendocrine carcinoma, surgical treatment, distant metastasis, chemoradiotherapy

はじめに

頭頸部の神経内分泌腫瘍は頻度が少ないと考えられてきたが、組織診断の改良や組織学的な分類法の確立に伴い正しく診断されるようになり、以前に比べるとそれほどまれな疾患ではなくなった。実際、喉頭の神経内分泌腫瘍とされる typical carcinoid, atypical carcinoid, small cell neuroendocrine carcinoma は1996年までに延べ500例

以上が報告されている¹⁾。今回われわれは頭頸部に発生した small cell neuroendocrine carcinoma を2例経験した。神経内分泌腫瘍のなかで、small cell neuroendocrine carcinoma は最も悪性度が高く、喉頭の small cell neuroendocrine carcinoma では2年生存率16%、5年生存率5%である²⁾。本腫瘍はまだ治療法が確立されておらず、自験例の治療経験とともに、神経内分泌腫瘍の分類と診断、およ

1) 滋賀医科大学耳鼻咽喉科学教室

2) 野洲病院耳鼻咽喉科

3) 滋賀医科大学臨床検査医学講座

び治療法について若干の文献的検討を加えて報告する。

症例と経過

症例 1 : 60 歳, 男性.

主訴 : 右頸部腫脹.

現病歴 : 平成 14 年 9 月より咳嗽があった. 平成 15 年 4 月右頸部腫脹を自覚し, 同年 6 月近医耳鼻咽喉科を受診した. 右頸部リンパ節腫脹を指摘され, 針生検細胞診で class V, 神経内分泌小細胞癌リンパ節転移を疑う細胞が検出された. 喉頭ファイバースコープ検査では声門上部 (舌骨下喉頭蓋) に潰瘍性病変を認めた. 同部位の組織診でも神経内分泌小細胞癌と診断された. 精査, 加療のため, 同年 7 月 8 日当科紹介受診した.

既往歴 : 1 ~ 2 年前から高血圧で内服治療中である.

喫煙歴 : 50 本/日 (40 年間), 飲酒歴 : 日本酒 2 合/日.

理学所見 : 両側頸部に 2 cm 大のリンパ節を 1 個ずつ触知した. 神経学的異常所見はなかった.

喉頭軟性ファイバー所見 : 舌骨上から舌骨下にかけて喉頭蓋喉頭面に白苔を伴う潰瘍性病変を認めた (図 1).

頸部 CT 検査所見 : 喉頭蓋に腫瘤陰影があり, 両側頸部には多発性リンパ節腫脹を認めた.

頭部 MRI 検査所見 : 異常所見なし.

胸・腹部 CT 検査所見 : 異常所見なし.

骨シンチグラム : 異常所見なし.

喉頭蓋からの生検組織の病理所見 : 核 / 細胞質比の大

図 1 症例 1. 喉頭軟性ファイバー所見

舌骨上から舌骨下にかけて喉頭蓋喉頭面に白苔を伴う潰瘍性病変がみられた (矢印).

きい小細胞の腫瘍性増殖を認めた. 核は類円形を呈していた (図 2). 免疫組織化学検査では epithelial markers である Keratin (+), Ber-Ep4 (+), NCAM (+). Neuroendocrine marker である synaptophysin (+), chromogranin (+) であった. 上記の病理所見から small cell neuroendocrine carcinoma と診断した.

以上より, 喉頭癌 (声門上部型) ・ small cell neuroendocrine carcinoma (神経内分泌小細胞癌) T2N2cM0, stage IVa と診断した.

治療および経過 : 平成 15 年 7 月 17 日より PE 療法 (シスプラチン : 1 日 : 80 mg/m², エトポシド : 5 日 : 100 mg/m²), 平成 15 年 8 月 8 日より CPT-11/CDDP 併用療法 (イリノテカン : 2 週間あけて 1 日ずつ : 60 mg/m², シスプラチン : 1 日 : 60 mg/m²) をそれぞれ 1 クール行った. 化学療法により喉頭病変は組織学的に CR となったが, 頸部リンパ節転移は残存したため, 平成 15 年 9 月 8 日両側の保存的頸部郭清術を行った. 組織学的に右上内深頸リンパ節に 2 個転移リンパ節を認めた.

この時点では遠隔転移を認めず, 術後さらに頸部に 46 Gy, 喉頭に 66 Gy 放射線治療を行い退院した. 局所再発を認めなかったが, 平成 16 年 2 月に急な意識障害をきたした. MRI 検査で多発性脳転移を認めた (図 3). 前回と同じ PE 療法を 1 クール行い, 全脳照射を 30 Gy 施行した. 続いて再び PE 療法を 1 クール行った. 脳転移病変に対しては PR で意識障害は改善したが, 同年 10 月多臓器不全にて死亡した.

症例 2 : 72 歳, 女性.

主訴 : 左頬部腫脹.

現病歴 : 平成 15 年 3 月から左頬部に痛みを伴う腫脹,

図 2 症例 1. 組織所見 (HE 染色)

核/細胞質比の大きい小細胞の腫瘍性増殖を認めた. 核は類円形を呈し, 大型であった. Bar = 100 μm

図3 症例1. 頭部造影MRI (T2) 検査所見
多発性脳転移を認めた。

図4 症例2. 副鼻腔造影CT 検査所見
左上顎骨前壁, 外側壁, 後壁に骨破壊を伴い造影効果のある腫瘍を認めた。

鼻出血が出現し, 同年4月9日に近医耳鼻咽喉科を受診した。左鼻内に腫瘍があり, 頬部腫脹を認め, MRI 検査・ガドリニウム造影 T1 強調画像で左上顎洞に造影効果を受ける腫瘍を認めた。鼻内からの生検で, poorly differentiated carcinoma と診断された。精査, 加療目的で同年4月24日当科紹介受診した。

図5 症例2. 組織所見 (HE 染色)
類円形で大きい核をもつ小型の腫瘍細胞が巣状に集塊を形成している。Bar=200 μ m

既往歴: 1年前から高血圧で内服治療中であった。

喫煙歴: なし, 飲酒歴: なし。

副鼻腔 CT 検査所見: 左上顎骨前壁, 外側壁, 後壁に骨破壊を伴う造影効果を受ける腫瘍を認めた (図4)。また左顎下部に4cm大のリンパ節腫脹を認めた。

頭部・副鼻腔 MRI 検査所見: 左上顎洞内をほぼ占拠する腫瘍を認めた。脳転移はなかった。

胸部 CT 検査所見: 両肺に多発性の bulla あり, 転移所見なし。

腹部超音波検査: 転移所見なし。

骨シンチグラム: 左上顎洞に集積あり。

ガリウムシンチグラム: 左上顎洞に集積あり。頸部, その他に集積なし。

鼻内からの生検組織の病理所見 (平成15年4月28日): HE染色では, 類円形で大きい核をもつ小型の腫瘍細胞が巣状に集塊を形成していた (図5)。免疫組織化学検査では epithelial marker ; Keratin (+), Ber-Ep4 (+), neural marker ; インターネクソン (+) ペリフェリン (+), muscle marker ; MyoD1 (+) であった。

以上より上顎洞原発 small cell neuroendocrine carcinoma (神経内分泌小細胞癌) T3N2bM0, stage IVb と診断した。

治療および経過: 平成15年4月28日に浅側頭動脈から顎動脈へ抗癌剤動注用カテーテルを留置した。4月30日より留置カテーテルから CarE 療法 (カルボプラチン: 1日: 250 mg/m², エトポシド: 3日: 70 mg/m²) を行った。引き続いて平成15年5月6日から少量シスプラチン 5 mg/m² を併用した放射線療法を左上顎洞～顎下部に 40 Gy (2 Gy, 20 回) 行った。この時点で遠隔転移を認

めなかったため、平成 15 年 6 月 16 日、左上顎部分切除、左保存的頸部郭清術、右肩甲骨骨筋上郭清術を行った。標本上、上顎切除断端にはすべて腫瘍の残存はなく、リンパ節転移は左顎下リンパ節に 1 個認めた。しかし、平成 15 年 7 月 14 日の退院前検査で肝転移がみつき、再び化学療法として CPT-11/CDDP (症例 1 と同メニュー) を 2 クール行うも NC であった。局所再発はなかったが、骨転移、癌性胸膜炎を併発し、平成 15 年 11 月 26 日肝不全にて死亡した。

考 察

1. 神経内分泌腫瘍の分類と診断

内分泌細胞はステロイドホルモン産生細胞、甲状腺ホルモン産生細胞、ペプチドホルモン・アミン産生細胞に区別される。ペプチドホルモン・アミン産生細胞は神経細胞と共通する種々のマーカーを発現する細胞群であり、前 2 者と区別して神経内分泌細胞と総称される。このように神経内分泌細胞は内分泌顆粒の存在とペプチドホルモン・アミン類の産生で特徴づけられる。神経内分泌細胞には下垂体、交感神経節、脾島のように臓器・集塊を形成する細胞のほか、気道、消化管、胆道、前立腺のようにほかの上皮細胞に介在して散在性、孤立性に分布する細胞が含まれる。これら神経内分泌細胞は全身に広く存在し、diffuse (dispersed) neuroendocrine system (DNES) と呼称され、内分泌細胞と神経細胞に共通した種々のマーカーを発現している細胞群である。内分泌臓器である下垂体や副甲状腺などと違い、非内分泌臓器である肺、胸腺、消化管、泌尿器、乳腺、子宮等、元来内分泌臓器とはいえない組織に散在しているさまざまな神経内分泌細胞を「狭い意味の DNES」と呼ぶこともある³⁾⁴⁾。今回の 2 症例は喉頭と副鼻腔が原発であり、「狭い意味の DNES」に発生した神経内分泌癌といえる。非内分泌臓器である喉頭原発の神経内分泌癌に関しては肺小細胞癌と同様に、喉頭上皮に散在する内胚葉性の未分化な上皮細胞 (幹細胞) 由来とされ、癌化に伴って神経内分泌細胞への分化を示したとする考えが有力である⁵⁾。

続いて小細胞癌および神経内分泌癌の関係について述べる。「小細胞癌」という腫瘍名は元来腫瘍細胞の形態に基づいた診断であるが、肺では内分泌細胞の特徴を有しているため神経内分泌癌として受け入れられている。しかし肺小細胞癌のうち約 10 ~ 25% は免疫染色で神経内分泌性を証明できないと報告され⁶⁾、WHO 分類でも肺の小細胞癌の診断に免疫染色の項目はなく、肺では神経内分泌性を証明できなくても神経内分泌癌として小細胞癌は取り扱われている。一方、食道、子宮頸部、卵巣に発生する「小細胞癌」のなかにも全く内分泌細胞への分化のみられない腫瘍が存在し^{7)~9)}、これらの「小細胞癌」と「神経内分泌小細胞癌」の異同に関しては議論の余地がある⁴⁾。現在頭頸部領域では small cell neuroendocrine carcinoma に対して小細胞癌と神経内分泌癌の 2 種類の名称で報告されていて、頭頸部における用語の統一が必要である。本論文では small cell neuroendocrine carcinoma を「神経内分泌小細胞癌」とした。

鼻・副鼻腔領域の神経内分泌腫瘍には統一した分類はないが、喉頭の神経内分泌腫瘍に関しては、WHO の分類¹⁰⁾がある (図 6)。typical carcinoid tumor, atypical carcinoid tumor, small cell neuroendocrine carcinoma の順に悪性度・転移率ともに高くなり、治療も typical carcinoid tumor, atypical carcinoid tumor では手術療法が中心であるのに対して (化学療法、放射線照射に抵抗性)⁶⁾¹¹⁾¹²⁾、small cell neuroendocrine carcinoma では化学療法が中心である。

神経内分泌癌の診断には免疫染色が用いられ、神経系マーカーと神経系では発現しない上皮性マーカーがともに発現することが特徴である¹³⁾。今回の症例でも、神経系マーカーと上皮性マーカーを組み合わせで診断した。

A. 上皮由来

1. typical carcinoid tumor
2. atypical carcinoid tumor
3. small cell neuroendocrine carcinoma
(今回の 2 症例)

B. 神経由来

1. paraganglioma

} 神経内分泌癌

図 6 喉頭原発の神経内分泌腫瘍 (WHO 分類 1991)¹⁰⁾

しかし、鼻副鼻腔に発生した神経内分泌癌の場合、免疫染色を行っても嗅神経芽細胞腫との鑑別が難しい。すなわち嗅神経芽細胞腫では神経内分泌癌と同様に神経系マーカーとともに上皮性マーカーが発現するためである。嗅神経を含めたいくつかの脳神経は神経管や神経堤などから発生する一般的な神経とは異なり、神経管から離れた上皮の肥厚部（プラコード）から発生することが知られている。このため Ber-Ep4 などの上皮性マーカーが発現することが嗅神経芽細胞腫の診断の特徴になり¹⁴⁾、マーカーの発現のみでは鑑別できない。鑑別診断のためには、腫瘍の存在部位を考慮することと電子顕微鏡による神経突起の形成の有無を確認することが必要である¹⁵⁾。本論文の症例 2 においては腫瘍が上顎洞内に存在し、嗅上皮とは無関係に発生していたことから、嗅神経芽細胞腫とは考えられなかった。

2. 治療

頭頸部神経内分泌小細胞癌の報告例では、遠隔転移が存在する例では化学療法が第一選択と考えられる。遠隔転移がない症例では、化学療法、放射線療法に手術治療を組み合わせた治療が試みられている¹⁶⁾。さらに化学療法、放射線療法を選択しても、局所制御が得られず、腫瘍が限局している場合は、手術を追加するという報告もみられる¹⁷⁾。一方で神経内分泌小細胞癌は遠隔転移を生じやすい腫瘍であり、手術治療を行わないとする考え方もある。これは局所治療より全身治療を重視する考え方で、現在の肺小細胞癌治療の主流である。肺小細胞癌では現時点において手術を含めた治療法の有効性は否定されているが、頭頸部原発の神経内分泌小細胞癌は診断時の遠隔転移が比較的少ないため、手術療法を追加し良好な経過が得られた報告も散見される¹⁸⁾¹⁹⁾。今回の 2 症例では遠隔転移がなく、病変が限局していたため手術療法を行い、原発巣、頸部のリンパ節転移のコントロールは良好であった。このことから病変が局所に限局している場合、手術療法を考慮してもよいと考える。

化学療法に関しては頭頸部においてもシスプラチン/VP-16、CAV-PE 交替療法など、さまざまな抗癌剤が組み合わせて使用されている。進展型肺小細胞癌の治療では、近年シスプラチン+エトポシド（PE 療法）よりイリノテカン+シスプラチン（IP 療法）の方が奏効率、CR 率、中間生存期間ともによいことが報告されている²⁰⁾。症例 1（喉頭神経内分泌小細胞癌）でもこの両者を用いて術前化学療法を行い、喉頭病変は CR となった。症例 2（副

鼻腔神経内分泌小細胞癌）では患側顎動脈からカルボプラチン・エトポシドを動注し、その後少量シスプラチンを併用した放射線療法を行った。他部位に生じた神経内分泌小細胞癌の動注化学療法では食道小細胞癌に用い有効であったとする報告があるが²¹⁾、副鼻腔神経内分泌小細胞癌に対する動注化学療法の文献は渉猟しえた範囲ではみつかることができなかった。症例 2 では術前治療により上顎腫瘍は著明に縮小し、引き続き行った手術治療により良好な局所制御を得ることができた。遠隔転移を防ぐことはできなかったものの、ほかの上顎癌と同様に動注化学療法と放射線療法の併用が局所制御に対して有効であることが示唆された。

脳組織は小細胞癌において転移が生じやすい部位の一つで、肺小細胞癌ではその発症後 2 年間の累積脳転移率は約 50% であり、抗腫瘍剤は血液脳関門を通りにくいことから、肺小細胞癌の CR 例においては予防的全脳照射が脳転移の抑制、生存率、無病生存率のいずれにおいても有効であると報告されている²²⁾。しかし、全脳照射に関しては、中枢神経系の障害が生じうること、生存期間を左右するのは脳転移だけではないこと、脳転移が生じてからでも放射線療法の効果が期待できることなどから、予防的全脳照射に対し否定的意見も報告され、現時点では予防的全脳照射は臨床研究の段階に留まっている²³⁾。頭頸部の神経内分泌小細胞癌に対して予防的全脳照射を推奨する報告はないが、症例 1 では早期に脳転移をきたしていることから、頭頸部領域でも局所制御が良好であれば、予防的全脳照射も考慮すべき治療の一つと考える。

今回われわれは頭頸部原発の神経内分泌小細胞癌の 2 症例に対して、化学療法・放射線療法・手術療法を組み合わせた集学的治療を行い局所制御は可能良好であった。しかし、いずれも早期に遠隔転移を生じて死亡したことから、予後を改善するためには転移を防止・制御することが重要であり、術前治療の期間や種類に関してさらなる検討が必要と思われた。

まとめ

1. 頭頸部原発の神経内分泌小細胞癌の 2 症例を経験した。
2. 化学療法、放射線療法、手術療法を組み合わせた集学的治療を行い、局所制御は可能であったが、いずれも治療後早期に遠隔転移により死亡した。

3. 遠隔転移の予防・コントロールが予後改善につながると考えるが, 治療法は確立されておらず, 今後の検討課題である.

参考文献

- 1) Ferlito A and Milroy CM : Neuroendocrine neoplasms. Surgical Pathology of Laryngeal Neoplasms (ed by Ferlito A). pp 173 ~ 193, Chapman & Hall, London, 1996.
- 2) Gnepp DR : Small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: a critical review of the literature. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 53 : 210 ~ 219, 1991.
- 3) 佐野壽昭 : 神経内分泌腫瘍の鑑別診断と免疫組織化学. *病理と臨床* 20 : 701 ~ 708, 2002.
- 4) 佐野壽昭, 長村義之 : dispersed neuroendocrine system の腫瘍の統一的分類. *病理と臨床* 17 : 1238 ~ 1242, 1999.
- 5) 下里幸雄 : 肺の腫瘍. 外科病理学 (石川栄世, 牛島 有, 遠城寺宗知編). 173 ~ 193 頁, 文光堂, 東京, 1990.
- 6) 石川雄一 : 肺の神経内分泌腫瘍のスペクトラム. *病理と臨床* 21 : 507 ~ 511, 2003.
- 7) Ueda G and Yamasaki M : Neuroendocrine carcinoma of the uterus. *Curr Top Pathol* 85 : 309 ~ 335, 1992.
- 8) Abeler V, Holm R, Nesland J, et al. : Small cell carcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 26 patients. *Cancer* 73 : 672 ~ 677, 1994.
- 9) Takubo K, Nakamura K, Sawabe M, et al. : Primary undifferentiated small cell carcinoma of the esophagus. *Hum Pathol* 30 : 216 ~ 221, 1999.
- 10) Shanmugaratnam K : Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear. *International Histological Classification of Tumors* (ed by Sobin LH and pathologists in 8 countries). pp 39 ~ 41, Springer-Verlag, Berlin, 1991.
- 11) 佐伯忠彦, 小林文二, 脇坂浩之, 他 : 喉頭に原発した神経内分泌癌の 2 例. *耳喉頭頸* 69 : 126 ~ 131, 1997.
- 12) 高橋直一, 佃 守, 持松いづみ, 他 : 頭頸部原発の神経内分泌癌. *日耳鼻* 99 : 567 ~ 575, 1996.
- 13) Vyberg M, Horn T, Francis D, et al. : Immunohistochemical identification of neuron-specific enolase, synaptophysin, chromogranin and endocrine granules consistent in neuroendocrine tumors. *Acta Histochemica Suppl* 38 : 5179 ~ 5181, 1990.
- 14) Russel DS and Robinstein LJ : Tumors of peripheral neuroblasts and ganglion. *Pathology of Tumors of the Nervous System* (ed by Darell DB, Roger EM and Janet MB). pp 898 ~ 994, Arnold, London, 1998.
- 15) 岡部英俊, 大久保貴子, 足立浩祥, 他 : 神経芽細胞腫と神経内分泌癌の鑑別の問題点—免疫組織化学的鑑別を中心に—. *臨床病理* 45 : 850 ~ 855, 1997.
- 16) 森川敬之, 吉原俊雄, 後藤さよ子, 他 : 神経内分泌顆粒を有する鼻腔悪性腫瘍 4 例. *耳鼻* 49 : 111 ~ 117, 2003.
- 17) 鶴久森徹, 兵頭政光, 湯元英二 : 喉頭原発小細胞癌の 1 例. *喉頭* 11 : 68 ~ 71, 1999.
- 18) 柳裕一郎, 窪田哲昭, 松井和夫, 他 : 喉頭原発の small cell neuroendocrine carcinoma の 1 例. *耳喉頭頸* 74 : 307 ~ 310, 2002.
- 19) 秋山優子, 村上匡孝, 八木正人, 他 : Transbasal approach による篩骨洞小細胞癌の治療経験. *耳喉頭頸* 71 : 853 ~ 857, 1999.
- 20) 野田和正 : 進展型小細胞癌の治療. *呼吸器科* 3 : 471 ~ 479, 2003.
- 21) 長浜雄志, 丸山道生, 東海林裕, 他 : 肝動注化学療法が著効を示した食道小細胞癌の 1 例. *癌と化学療法* 28 : 1655 ~ 1658, 2001.
- 22) Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. : Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med* 341 : 476 ~ 484, 1999.
- 23) 平木祥夫, 柴 勝美, 上岡 博 : 予防的全脳照射. *呼吸器科* 3 : 494 ~ 498, 2003.

原稿受付 : 平成17年 5 月16日
 原稿採扱 : 平成17年 7 月 6 日
 別刷請求先 : 戸嶋一郎
 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町
 滋賀医科大学耳鼻咽喉科学教室