症例報告

経肛門的切除後 23 年目に左側方リンパ節再発した 直腸 neuroendocrine tumor G1 の 1 例

梅田 晋一¹⁾ 菱田 光洋¹⁾ 神野 敏美¹⁾ 清水 稔¹⁾
小林 裕幸¹⁾ 野寄 英樹¹⁾ 原田 智子²⁾

¹⁾名鉄病院外科

²⁾名鉄病院病理科

症例は 66 歳の男性で、腹部 CT にて左内腸骨動脈近傍に 23 mm の腫瘤を偶然指摘された。既往に 23 年前 7 mm 直腸カルチノイドに対する経肛門的切除術があった。直腸カルチノイドの左側方リンパ節転移を疑い摘出術を施行した。摘出標本の病理組織学的検査所見では、腫瘍細胞は胞巣状に増生し、基底層側に palisading が見られた。クロモグラニン A 陰性、シナプトフィジン強陽性、CD56 強陽性、Ki-67 2%、核分裂像 0/10HPF であり、neuroendocrine tumor (以下、NET と略記) G1 の所見であった。23 年前の摘出標本を免疫染色検査で再検したところ、同様の所見であったため NET G1 の異時性リンパ節転移であると診断した。10 mm 以下、脈管侵襲のない NET G1 がリンパ節転移を来す例や、10 年以上の経過で異時性転移を来す例は非常にまれであり、貴重であるため報告する。

キーワード：直腸 NET、直腸カルチノイド、リンパ節転移

はじめに

直腸カルチノイドはこれまで低悪性度の腫瘍として認識されてきたが、微小カルチノイドにおいて転移を来す症例も報告され¹⁾、また転移を有するカルチノイドの予後は大腸癌と同様であると報告されている²⁾。2010 年 WHO 分類にて、直腸カルチノイドは直腸 neuroendocrine tumor (以下、NET と略記) G1、NET G2 と分類され、それに伴い NANETS³⁾、ENETS⁴⁾ガイドラインや、膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) ガイドライン⁵⁾が作成され直腸 NET に対する治療方針が示されてきた。それらによれば 1 cm 以下の腫瘍で壁深達度 SM であれば内視鏡的治療もしくは経肛門的治療が推奨されている。しかし、今回、我々は経肛門的切除した直径 7 mm、壁深達度 SM、脈管侵襲 (-)、リンパ管侵襲 (-) の直腸 NET G1 で、切除後 23 年目に左側方リンパ節転移を来したまれな 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：66 歳、男性

主訴：なし。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1991 年下部直腸後壁のカルチノイドに対して経肛門的切除術を施行された。腫瘍径は 7 mm、壁深達度 SM、脈管侵襲陰性であった。

Fig. 1 Abdominal CT scan shows one enhanced mass 23 mm in diameter in the left internal iliac region (arrow).

Fig. 2 FDG-PET CT shows high FDG uptake in the mass in the left iliac region (arrow).

Fig. 3 The resected specimen was a 25 mm spherical mass with a solid lesion.

現病歴：2014 年 4 月，検診の採血で PSA 高値のためスクリーニングで腹部 CT が施行された。左骨盤内に腫瘍を認めたため外科紹介となった。

入院時現症：特記すべき所見はなかった。

入院時検査所見：血算，血液生化学検査，凝固検査に異常を認めなかった。

下部消化管内視鏡検査所見：大腸粘膜に異常所見を認めなかった。

腹部造影 CT 所見：左内腸骨動脈リンパ節領域に造影効果のある長径 23 mm の腫瘍を認めた。腫瘍は単発であり，その他の部位に異常所見は認められなかった (Fig. 1)。

腹部造影 MRI 所見：T1 強調画像で low intensity，T2 強調画像で high intensity の腫瘍であったが質的診断には至らなかった。

PET-CT 所見：腫瘍部位に FDG 異常集積が見られた (Fig. 2)。

上記検査所見より，直腸カルチノイドの左側方リンパ節転移や骨盤内原発の腫瘍などを疑い摘出術を施行した。

摘出標本所見：直径 25 mm の球形の腫瘍であった (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：HE 染色にて腫瘍細胞は胞巣状に増生し，基底層側に palisading が見られた。N/C 比上昇と核異型，クロマチンの増量はあるが，核の大きさ・形はおおむね均一であった。核分裂像は

Fig. 4 Histopathological findings of the resected specimen. A: The tumor was composed of columnar cells with oval-shaped nuclei arranged in an alveolar structure and palisading at the basal layer (HE stain $\times 200$). B: Immunohistochemical staining for Ki-67 (labelling index=2%) ($\times 200$).

Fig. 5 Histopathological findings of the rectal carcinoid tumor resected 23 years previously. A: The tumor was similar to the resected intrapelvic tumor (HE stain $\times 200$). B: Immunohistochemical staining for Ki-67 (labelling index=1%) ($\times 200$).

目立たなかった (Fig. 4A)。免疫染色検査ではクロモグラニン A 陰性、シナプトフィジン強陽性、CD56 強陽性で neuroendocrine feature を示す NET の所見であった。Ki-67 2% (Fig. 4B)、核分裂像 0/10HPF であることから 2010 年 WHO 分類 NET G1 の診断であった。23 年前摘出したカルチノイドの標本も今回摘出した標本と同様の病理組織学的検査所見であった (Fig. 5A)。23 年前の摘出標本を免疫染色にて再検査したところ、Ki-67 1% (Fig. 5B) と転移巣よりやや低い他はクロモグラニン A 陰性、シナプトフィジン強陽性、CD56 強陽性と同様であることから、今回摘出した腫瘍は直腸カルチノイドの側方リンパ節転移であると診断した。ステージ診断は ENETS の TNM 分類で T1, N1, M0 Stage IIIb であった。

術後経過：経過は良好で第 5 病日退院した。23 年の経過での 1 個のみのリンパ節転移であったことから追加の側方郭清は施行しなかった。術後 1 年経過現在、腹部造影 CT にて再発を認めていない。

考 察

消化管 NET は 1907 年 Oberndorfer⁶⁾により carcinoid (カルチノイド) と命名され、緩徐に増殖する良性の腫瘍と考えられてきた。しかし、転移を有するカルチノイドの予後は分化型大腸癌の予後と同様であるという報告や²⁾、微小カルチノイドにおいてもリンパ節転移、肝転移を有する症例の報告があり¹⁾、必ずし

Table 1 Reported cases of metachronous metastasis of rectal carcinoid more than 5 years after resection in Japan (1977–2015)

Case	Author/ Year	Age/ Sex	Time to recurrence (years)	Tumor size (mm)	Primary operation	Depth	Vessel invasion	Lymph node metastasis	Metastatic pattern	Treatment for metastatic regions	Survival
1	Ishizaki ¹²⁾ / 2000	78/F	12	15	Partial proctectomy	MP	NA	NA	Multiple liver metastasis	Hepatectomy	30m/ Alive
2	Shibuya ¹³⁾ / 2005	57/M	10	NA	TAR	NA	NA	NA	Multiple liver metastasis	Transcatheter arterial infusion	24m/ Alive
3	Suzumura ¹⁴⁾ / 2007	68/M	5	NA	TAR	NA	NA	NA	Pararectal lymph nodes metastasis	Laparoscopic lymphadenectomy	2m/Alive
4	Abe ¹⁵⁾ / 2009	58/M	12	13	LAR	SM	ly1	251	7 cm liver metastasis	Hepatectomy	24m/ Alive
5	Shindo ¹⁶⁾ / 2013	65/M	5	10	Laparoscopic LAR	SM	ly1, v2	n1	Multiple liver metastasis and right obturator lymph node metastasis	Hepatectomy, lateral lymph node dissection	10m/ Alive
6	Ueda ¹⁷⁾ / 2013	66/M	5	NA	LAR	NA	NA	NA	Multiple liver metastasis	Transcatheter arterial infusion, chemotherapy, hepatectomy	14m/ Alive
7	Takemoto ¹⁸⁾ / 2014	80/F	6	23	LAR	MP	ly0, v1	251	Pancreatic head lymph node metastasis	Lymphadenectomy	9m/Alive
8	Our case	66/M	23	7	TAR	SM	ly0, v0	NA	Left lateral lymph node metastasis	Lymphadenectomy	12m/ Alive

NA: not available, MP: muscularis propria, SM: submucosa, TAR: trans anal resection, LAR: low anterior resection, m: month

も良性の腫瘍ではないことが明らかになってきた。近年 WHO は新しい病理組織学的分類の改訂を続けており、2000 年にはカルチノイドという名称は削除され、2010 年には内分泌系の性質を有する膵・消化管腫瘍を neuroendocrine neoplasms (NEN) と総称し、高分化型の NET と低分化型の neuroendocrine carcinoma (NEC) に大別された。NET は核分裂像数と Ki-67 指数にて NET G1 と NET G2 に分類され、従来のカルチノイドがこれに相当するようになり⁷⁾、それに伴い欧米、本邦でも消化管 NET に対するガイドラインが出されてきた。日本において消化管 NET は特に直腸 NET が 55.7% と多く、また発症年齢も 59.8 歳と若い⁸⁾、肛門温存、自律神経機能温存などの観点から直腸 NET に対する手術治療方針は重要となっている。直腸 NET の治療方針は、NET 診療ガイドライン⁵⁾、NANETS ガイドライン³⁾、ENETS ガイドライン⁴⁾、NCCN ガイドライン⁹⁾においてそれぞれ示されている。いずれのガイドラインにおいても腫瘍径 2 cm 以上の直腸 NET は直腸切除（断）術の適応であり、1～2 cm の場合はリンパ節転移の有無や筋層浸潤の有無によって、経肛門的切除、経仙骨的切除、直腸切除（断）術を選択していき、1 cm 以下であれば内視鏡治療もしくは経肛門的切除を推奨している。本症例では腫瘍径は 7 mm で壁深達度は粘膜下層までであり、血管侵襲、リンパ管侵襲もなかったため、いずれの直腸 NET ガイドラインに沿っても内視鏡もしくは経肛門的切除の適応であり、追加切除の適応はなかった。しかしながら、本症例では 23 年の経過で左側方リンパ節に再発を来した。腫瘍径が小さいカルチノイド腫瘍で壁深達度 SM のリンパ節転移症例を伊神ら¹⁰⁾がまとめているが、腫瘍径が 10 mm 以下、ly0, v0 の症例でリンパ節転移を伴う直腸カルチノイドの報告例はなく、また直腸カルチノイド側方リンパ節転移症例の本邦報告例は 7 例であり、異時性再発は 1 例のみであった¹¹⁾。そのことから 7 mm、壁深達度 SM、脈管侵襲なく、左側方リンパ節転移を来した本症例は非

常にまれといえる。また、本症例は長期間の経過で再発した点も興味深い。医学中央雑誌にて「直腸カルチノイド (NET) +リンパ節転移」, 「直腸カルチノイド (NET) +肝転移」(会議録除く 1977 年~2015 年) で検索したところ, 5 年以上の経過で異時性に再発を来した症例は 7 例のみであった (Table 1)^{12)~18)}。最長でも 12 年の経過での異時性再発までの報告しかなく, 本症例の 23 年は非常にまれな 1 例といえる。異時性に再発を来した症例では腫瘍径の 10 mm 以上のもの¹²⁾¹⁸⁾, 壁深達度が MP であるもの¹²⁾¹⁸⁾, 脈管侵襲のあるもの¹⁵⁾¹⁶⁾, 摘出標本にリンパ節転移があるもの¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁸⁾があった。上田ら¹⁷⁾の報告には原発巣の記載がなかったが, 低位前方切除術が施行されていた。渋谷ら¹³⁾, 鈴木ら¹⁴⁾の報告では経肛門的切除された原発巣の病理組織学的検査は不明であった。12 年の経過で再発を来した阿部ら¹⁵⁾の報告では, 転移巣の病理組織学的検査にて Ki-67 が 30.6%と原発巣の病理組織学的診断の Ki-67 1.1%から増大していた。一方で本症例では, 23 年前の原発巣の Ki-67 指数と, 摘出リンパ節の Ki-67 指数はほぼ変化していなかった。また, 異時性再発症例のうち渋谷ら¹³⁾の報告以外はリンパ節切除術もしくは肝切除術が施行されており, 治癒切除可能であり一定期間無再発生存している。本症例も切除可能であり術後 1 年間再発を認めていない。NET 診療ガイドライン⁵⁾のごとく異時性の転移の場合も切除可能であれば切除が良いと考えられる。

従来の直腸カルチノイドは新たに直腸 NET ガイドラインに基づいた治療を施行すればよい。しかし, 曾我ら¹⁹⁾の報告のように 10 mm 以下で壁深達度 SM のカルチノイド腫瘍でも 10.0%のリンパ節転移があることを認識し, 腫瘍径 10 mm 以下の場合でも切除標本の病理組織学的診断が NET G2, NEC, 壁深達度 MP 以深, 脈管侵襲陽性の場合には転移のリスクがあると考えて追加手術を考慮すべきである²⁰⁾。また, NET G1 は NET G2 に比べて, リンパ節転移, 遠隔転移が低頻度で, 悪性度も低い病変であるという報告もあるが²¹⁾, 今回, NET G1 で, 10 mm 以下, 壁深達度 SM, 脈管侵襲陰性であっても, 切除後にリンパ節転移を来すまれな症例を経験したため注意が必要である。そして再発した場合は切除を考慮するのが良いと考える。

利益相反: なし

文献

- 1) 山永 成美, 横溝 博, 一二三 倫郎, 佐藤 敏美, 林 亨治, 平田 稔彦. リンパ節転移を来した腫瘍径 4 mm の直腸カルチノイドの 1 例. 日本消化器外科学会雑誌. 2009;42(6):696-701.
- 2) Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Nagawa H. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids. Results of nationwide registry over 15 years. Gut. 2007;56:863-8.
- 3) Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, Maples WJ, O'Dorisio TM, Warner RR, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors; well-differentiated NETs of the distal colon and rectum. Pancreas. 2010;39(6):767-74.
- 4) Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms. Colorectal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology. 2012;95:88-97.
- 5) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン作成委員会編. 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン 2015 年, 第 1 版. 東京: 金原出版; 2015.
- 6) Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. Frankfurt Z Path. 1907;1:426-32.
- 7) 今村 正之. 総論. 田中 雅夫, 平田 公一編. 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診断・治療実践マニュアル, 第 1 版. 東京: 総合医学社; 2011. p. 3.
- 8) Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura R, Sasaki I, Kimura W, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. J Gastroenterol. 2010;45:234-43.
- 9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Neuroendocrine Tumors V.1.2015 [internet]. [cited April 2015] Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- 10) 伊神 剛, 長谷川 洋, 小木曾 清二, 塩見 正哉, 棚山 正人, 太平 周作, ほか. 腫瘍径 12 mm でリンパ節転移を伴った直腸カルチノイドの 1 例. 日本消化器外科学会雑誌. 2000;33(6):755-9.
- 11) 三宅 祐一郎, 長谷川 順一, 金 浩敏, 三方 彰喜, 清水 潤三, 金 鋪国, ほか. リンパ節転移が発見の契機となった下部直腸カルチノイドの 1 切除例. 日本消化器外科学会雑誌. 2014;47(6):357-63.
- 12) 石崎 直樹, 浜田 信男, 門野 潤, 中村 登, 平 明. 術後 12 年目に肝転移を来した直腸カルチノイドの 1 例. 日本

臨床外科学会雑誌. 2000;61(6):1506-10.

- 13) 渋谷 由紀, 谷 聡, 内古閑 修, 西海 智子, 深津 泰英, 岡村 佳代子, ほか. 直腸カルチノイド10年後の多発肝転移に対してDSM併用肝動注化学療法が有効であった一例. 甲南病院医学雑誌. 2005;22:1-4.
- 14) 鈴木 和夫, 岡田 敏弘, 吉田 康彦, 麻野 泰包, 中井 紀博, 藤本 治朗. 腹腔鏡下にて切除した直腸カルチノイド傍直腸リンパ節再発の1例. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2007;12(6):607-12.
- 15) 阿部 友哉, 内山 哲之, 北山 卓, 大石 英和, 小田 聡, 伊勢 秀雄, ほか. 術後12年目に発見されたsm直腸カルチノイドの異時性肝転移の1切除例. 日本消化器外科学会雑誌. 2009;42:305-10.
- 16) 新藤 芳太郎, 裕 彰一, 前田 祥成, 坂本 和彦, 爲佐 卓夫, 吉野 茂文, ほか. 直腸カルチノイド切除術5年後にリンパ節, 肝転移を来した1例. 癌と化学療法. 2013;40(12):2080-2.
- 17) 上田 順彦, 藤田 純, 森岡 絵美, 甲斐田 大資, 富田 泰斗, 大西 敏雄, ほか. 直腸神経内分泌腫瘍(NET)による異時性多発肝転移の1切除例. 癌と化学療法. 2013;40(12):1840-2.
- 18) 武元 浩新, 上村 佳央, 青木 太郎, 辻村 直人, 中尾 英一郎, 大鶴 徹, ほか. 直腸カルチノイド術後腓頭部リンパ節再再発の1切除例. 癌と化学療法. 2014;41(12):1832-4.
- 19) 曾我 淳. カルチノイドおよび類縁の内分泌癌. 日本臨床外科学会雑誌. 2003;64(12):2953-66.
- 20) 大野 吏輝, 秋吉 高志, 小西 毅, 藤本 佳也, 長山 聡, 福長 洋介, ほか. 直腸カルチノイドの診断と治療. 外科. 2014;76(10):1097-103.
- 21) 斉藤 裕輔, 垂石 正樹, 杉山 隆治, 川内 宏仁, 中村 和正, 助川 隆士, ほか. 大腸内分泌細胞腫瘍(カルチノイド)の診断と治療. NETG1とG2の差異を含めて. 胃と腸. 2013;48(7):1004-15.

CASE REPORT

Lateral Lymph Node Metastasis of Rectal Neuroendocrine Tumor G1 23 Years after Transanal Resection

Shinichi Umeda¹⁾, Mitsuhiro Hishida¹⁾, Satomi Jinno¹⁾, Minoru Shimizu¹⁾,
Hiroyuki Kobayashi¹⁾, Hideki Nozaki¹⁾ and Tomoko Harada²⁾

¹⁾Department of Surgery, Meitetsu Hospital

²⁾Department of Pathology, Meitetsu Hospital

Few studies have described the metachronous lymph node metastasis of small, rectal neuroendocrine tumors (NET G1/carcinoid). Here, we report a case of lymph node metastasis of rectal NET G1 23 years after transanal resection. A 66-year-old man underwent abdominal CT scan because of high PSA levels. CT scan showed a mass in the left iliac region which was 23 mm in diameter. The patient had a history of transanal resection of a 7-mm rectal carcinoid 23 years previously which invaded the submucosa and had no lymphovascular invasion. The tumor showed [18F]-FDG uptake on PET/CT. We performed a tumorectomy for diagnosis and treatment. Histopathological examination showed an alveolar structure and palisading in the basal layer. No mitosis was detected. Immunostaining showed chromogranin A (–), synaptophysin (+), CD56 (+), which were neuroendocrine features, and Ki-67 was 2%. We made a diagnosis of metachronous lateral lymph node metastasis of rectal NET G1.

Key Words: rectal NET, rectal carcinoid, lymph node metastasis

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2016;49(6):556-562]

Reprint requests: Shinichi Umeda Department of Surgery, Meitetsu Hospital
2-26-11 Sakou, Nishi-ku, Nagoya, 451-8511 JAPAN

Accepted: December 16, 2015