症例報告

術後早期に肝転移を来した食道神経内分泌癌の1例

新潟労災病院外科, 同 病理¹⁾, 名古屋市立大学分子神経生物学²⁾

藤田加奈子 川口 誠¹⁾ 三浦 裕²⁾

藤田 亘浩 穂苅 市郎

症例は52歳の男性で、主訴は嚥下困難。上部消化管内視鏡検査で切歯列より32~36cmに境界明瞭、表面結節状の隆起性病変を認め、生検により神経内分泌癌と診断された。胃小彎リンパ節腫大を認めたが、遠隔転移、縦郭リンパ節腫大はなく、開胸下食道切除術を施行した。病理組織学的検査所見で深達度はpSM, ie(+), ly1, v0, pIM0, pN2(#7)であった。免疫組織学的に腫瘍は、神経内分泌マーカーCD56, NSE, S-100蛋白, chromogranin A, Synaptophysinが陽性であった。術後は約1か月半で多発肝転移、腹腔内リンパ節再発を認め、手術から約2か月後に死亡し、高悪性度の腫瘍と考えられた。腫瘍形態の詳細な観察では、高分化・上皮様部位と、低分化・肉腫様の部位が混在し、ATBF1は前者では核主体、後者では細胞質主体の染色性を示した。

はじめに

食道悪性腫瘍の大部分は扁平上皮癌であり、未分化癌はまれである。中でも神経内分泌癌(neuroendocrine carcinoma)は悪性度が高く予後不良の疾患とされる。

今回、我々は術後早期に肝転移を来し死亡した食道神経内分泌癌の1例を経験した。その悪性度、治療法選択を中心に文献的考察を加えて報告する。また、細胞質から核へ移行し、細胞周期を止めることで神経分化に関与する癌抑制因子ATBF1¹⁾²⁾の腫瘍細胞内局在を検索したので加えて報告する。

症 例

症例：52歳、男性

主訴：嚥下困難

既往歴：25歳時、十二指腸潰瘍にて幽門側胃切除術を施行。

現病歴：平成13年1月、2~3か月前からの嚥下困難を主訴に近医を受診した。上部消化管内視鏡検査で食道病変を指摘され、当科へ紹介された。

なお、体重減少は認めなかった。

現症：身長163cm、体重58kg、全身状態は良好だが眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。上腹部正中に手術瘢痕を認めた。表在リンパ節は触知せず、肛門指診で異常を認めなかった。

血液検査所見：Hb 9.3g/dlと軽度の貧血を認めるほか、異常所見は認めなかった。CEA, SCCは正常範囲内であった。

上部消化管内視鏡検査所見：切歯列より32~36cmにかけて、境界明瞭、表面結節状の隆起性病変を認めた。その口側約2cmにわたりヨード不染帯を認めた(Fig. 1)。生検により神経内分泌癌と診断された。残胃はB-II法で吻合されており、異常は認めなかった。

上部消化管造影X線検査所見：胸部食道中部に表面結節状の凹凸を示す、4cm大の境界明瞭な腫瘍を認めた(Fig. 2)。

胸腹部CT：胸部食道中部に4cm長の壁肥厚を認め、周囲との境界は保たれていた。食道周囲のリンパ節腫大は認めず、胃噴門部リンパ節の腫大を認めた(Fig. 3)。胸水、腹水は認めず、肺、肝臓、その他腹腔内臓器に異常は認めなかった。

腹部超音波検査所見：肝転移、腹水はなく、他

<2005年11月30日受理>別刷請求先：藤田加奈子
〒942-8507 上越市東雲町1-7-12 新潟労災病院外科

Fig. 1 Gastrointestinal endoscopic examination revealed a polypoid lesion at the middle thoracic esophagus.

に異常所見は認めなかった。

以上より、食道神経内分泌癌 [Mt] 1 型 T2, N2, M0, IM0, Stage III と診断し、平成 13 年 2 月、手術を施行した。

手術所見：右開胸開腹下に胸部食道および胃上部切除、リンパ節 2 群郭清を行った。十二指腸潰瘍術後で胃小彎の郭清がなされておらず、残胃を温存して小彎を郭清した。再建は中結腸動静脈を温存した右半結腸を胸骨後経路で挙上し、頸部食道—大腸—残胃吻合を行った。

切除標本：4.0×2.8×1.7cm 大の表在隆起型で基部のくびれが目立つ腫瘍であった (Fig. 4, 5a)。

病理組織学的検査所見：pT1b, pN2 (#7), pIM0, ly1 (Fig. 5b), v0, ie(+), infα, であり、pStage II であった。免疫組織学的には、神経内分泌マーカー CD56 (Fig. 5c), NSE, S-100 蛋白, chromogranin A, Synaptophysin が種々の程度に陽性で、AE1/AE3, CAM 5.2, CK7 陽性部位, Vimentin 陽性部位が混在し、Desmin, CEA が一部陽性など、多様な分化を持つ腫瘍と判断した。MIB1, PCNA の発現頻度は高く、強い増殖能を示した。p53 が核に濃染, p21 発現が小範囲であることから、p53 遺伝子変異の存在が示唆された (Ta-

Fig. 2 Upper gastrointestinal radiography revealed the protruded lesion with smooth margin at the middle thoracic esophagus.

ble 1)。

組織学的に、細胞が規則正しく連なり索状、リボン状で高分化・上皮様部位と、充実性、膨張性に増殖する低分化・肉腫様の部位が混在し (Fig. 5d), ATBF1 発現^{3/4}) は高分化な部位では核主体で (Fig. 5e), 低分化な部位では細胞質主体となるか (Fig. 5f), 発現が欠落する傾向を認めた。Fig. 5b に示すリンパ管侵襲部位で ATBF1 染色性は欠落し (Fig. 5g), リンパ節転移部位でも食道の原発部位に比較し、ATBF1 発現の減弱傾向を認めた。

術後経過：術後は大きな合併症なく経過したが、創部痛やつかえ感などがあり対症的に加療した。全身状態の改善を待つあいだ化学療法を施行できず、数日間退院するも、右側胸部痛、上腹部痛、呼吸困難を訴え術後約 1 か月半で再入院した。

Fig. 3 CT A : Mediastinal enhanced CT scan showed a mass in the middle esophagus without invasion of adjacent tissue. B : Abdominal enhanced CT scan showed lymph node swelling (arrow).

腹部超音波検査にて多発肝転移および腹水を認め、腹部CTで多発肝転移および脾門部から腹部大動脈周囲リンパ節の腫大を認めた (Fig. 6)。モルヒネ製剤を使用して対症的に加療し、徐々に全身状態悪化、手術から約2か月後に死亡した。

考 察

神経内分泌細胞由来の腫瘍は従来カルチノイド腫瘍と総称されてきたが、近年、高異型、高悪性度のものを区別し、神経内分泌癌として取扱うようになっている。

神経内分泌癌は気管支領域では頻繁に認められるが、消化管領域では非常にまれである。消化管における神経内分泌癌の発生部位は、本邦では西倉ら⁵⁾の報告によると全91例中、胃79例、大腸10

Fig. 4 Macroscopic finding of the resected specimen. Type I elevated cancer lesion measuring $4.0 \times 2.8 \times 1.7$ cm at middle esophagus.

例、十二指腸2例である。食道原発の報告は少なく、医学中央雑誌にて1983～2005年まで、「神経内分泌」と「食道癌」をキーワードとして検索したところ、本邦報告例(会議録除く)は自験例を含め10例に過ぎない。欧米での食道小細胞癌(含神経内分泌癌)報告は200例以上あり⁶⁾、食道悪性腫瘍に占める割合は0.4～7.6%であった⁷⁾。腫瘍は肝臓、肺、骨に転移しやすく、Casasら⁸⁾によると生存期間中央値は、局所病変のみの群で8か月、遠隔転移群で3か月と予後不良である。

一般的に、食道神経内分泌癌の治療は手術、化学療法、放射線療法の単独あるいは併用のさまざまな組み合わせで行われるが、治療の原則が十分に確立されていないのが現状である。肺小細胞癌に対しては化学療法が治療の第1選択で、プラチナ製剤ベースのレジメンやCPT-11が有効と報告されている⁹⁾。消化管領域でも、肺小細胞癌と同様に化学療法の占める役割が重要と考えられ、特に遠隔転移のない症例では局所的手術療法および放射線療法、全身化学療法が有効とされる¹⁰⁾。

本症例は肉眼的には根治切除であったにもかかわらず、術後約2か月と非常に早期に肝転移およびリンパ節再発を認め死亡した。その生物学的悪

Fig. 5 Histopathological findings

An exophytic tumor protruded into the lumen (a) with lymphatic spread (b). Immunohistologically, some part of the tumor was positive for CD56 (c). Well-differentiated epithelium-like parts intermingled with poorly differentiated sarcoma-like parts (d). ATBF1 expression was found mainly in the nucleus of the epithelium-like parts (e) and in the cytoplasm of the sarcoma-like parts (f), but was absent in the lymphatic spread (g).

性度の高さと臨床経過を考慮すると、本例に対する治療法の選択として、組織診断がついた時点での化学療法、あるいは手術と術後早期の化学放射線療法の併用も検討すべきであったと考えられる。

肺癌においては *p53*, *Rb*, *p16*, *K-ras*, *Myc*, *EGFR* などの遺伝子異常が知られ、中でも *p53*, *Rb*, *Myc* の異常は小細胞癌に頻度が高いとされる¹¹⁾。食道の神経内分泌癌細胞でも徐々に分子生物学的特徴が明確にされるであろうが、包括的な遺伝子発現解析や臨床応用はほとんどなされていないのが現状である。

新たな癌抑制因子 ATBF1 は、多数の癌で染色体欠失が報告される 16 番長腕に位置する。前立腺癌例の約 4 割で somatic mutation が示された¹⁾他

に、*Myb*¹²⁾, *p53*¹³⁾, *PIAS3* との相互作用¹⁴⁾, ATBF1 欠落と AFP 産生胃癌の高悪性度の関連⁴⁾, 乳癌で ATBF1, mRNA 発現量の多さと腫瘍径・ER 発現・リンパ節転移のないことの相関¹⁵⁾などが証明されている。最近、ATBF1 が細胞質から核へ移行することで胎仔の神経細胞の分化を促すこと、P 19 マウス未分化胚性癌細胞を使用した神経への分化実験で、ATBF1 の核局在は細胞周期停止・分化を、細胞質局在は細胞周期活性化・未分化を意味することが示された²⁾。神経内分泌癌はロゼッタ形成など神経類似の形質を有する腫瘍で、形態的に分化、未分化部分が混在する。したがって ATBF1 局在変化と本腫瘍の分化・悪性度との関与の可能性を検索することとなった。検索前には ATBF1 の核での発現により p21 プロモーターの

Table 1 Immunohistological findings

AE1/AE3	++~	S-100	+~-
CAM5.2	++~	NSE	++~
EMA	-~+	Chromogranin A	++
CK20	-	CD56 (NCAM)	++~
CK7	++~	CD57	-
CK34βE12	-~+	Synaptophysin	++~+
Vimentin	++~	PCNA	++
Desmin	-~+	MIB-1	++
αSMA	-	CyclinD-1	+
CEA	-~+	p53	++~+
		p21	- (partly +)

Fig. 6 Abdominal enhanced CT scan showed multiple metastatic liver tumors.

活性化¹³⁾を予想したが、本腫瘍は *p21* 発現をほとんど認めなかった。したがって、本腫瘍においては、ATBF1 は *p21* を介し細胞周期を止める役割は果たしていない。しかし、腫瘍形態と進展、ATBF1 の細胞内局在から、本腫瘍での ATBF1 の機能として、(1)類器官構造、ロゼッタ様、柵状配列など神経内分泌を示唆する形態構築に、核に局在する ATBF1 の細胞増殖抑制機能が関与する、(2)核から細胞質への ATBF1 の移行が腫瘍の膨張性増殖の契機となる、(3) ATBF1 発現の欠落傾向がリンパ管侵襲、他臓器転移など、腫瘍の悪性度を高めることにつながる、以上三つの可能性を指摘できている。分子機序解明による今後の証明が待たれる。

本例のごとくまれな腫瘍に対し、化学療法、放射線療法の有用性が明らかになりつつあるも、治療効果にばらつきもあり決定的な治療法が定まていないのが現状である。ATBF1 など新因子の検討が、まれな腫瘍の治療法開発に今後ますます重要になると思われる。

本症例の免疫組織学染色にご尽力いただきました、当院検査科病理の藤縄勇治氏、山本修氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Sun X, Frierson HF, Chen C et al : Frequent somatic mutations of the transcription factor ATBF1 in human prostate cancer. *Nat Genet* **37** : 407—412, 2005
- 2) Jung CG, Kim HJ, Kawaguchi M et al : Homeotic factor ATBF1 induces the cell cycle arrest associated with neuronal differentiation. *Development* **132** : 5137—5145, 2005
- 3) Ishii Y, Kawaguchi M, Takagawa K et al : ATBF1-A protein, but not ATBF1-B, is preferentially expressed in developing rat brain. *J Comp Neurol* **6** : 57—71, 2003
- 4) Kataoka H, Miura Y, Joh T et al : Alpha-fetoprotein producing gastric cancer lacks transcription factor ATBF1. *Oncogene* **20** : 869—873, 2001
- 5) 西倉 健, 藤原敬人, 渡辺英伸ほか : 消化管カルチノイドと内分泌細胞癌. *内分泌外科* **15** : 75—81, 1998
- 6) Madroszyk A, Egretreau J, Martin L et al : Small-cell carcinoma of the esophagus : report of three cases and review of the literature with emphasis on therapy. *Ann Oncol* **12** : 1321—1325, 2001
- 7) Takubo K, Nakamura K, Sawabe M et al : Primary undifferentiated small cell carcinoma of the esophagus. *Hum Pathol* **30** : 216—221, 1999
- 8) Casas F, Ferrer F, Farrus B et al : Primary small cell carcinoma of the esophagus : a review of the literature with emphasis on therapy and prognosis. *Cancer* **80** : 1366—1372, 1997
- 9) 根来俊一 : 小細胞肺癌の治療. *癌と化療* **32** : 777—782, 2005
- 10) Brenner B, Shah MA, Gonen M et al : Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract : a retrospective study of 64 cases. *Br J Cancer* **90** : 1720—1726, 2004
- 11) 秋田弘俊 : 遺伝子と分子の異常. 北村 諭, 福地義之助, 石井芳樹編. 別冊・医学のあゆみ 呼吸器疾患. 医歯薬出版株式会社, 東京, 2003, pp43—47
- 12) Kaspar P, Dvorakova M, Kralova J et al : Myb-interacting protein, ATBF1, represses transcrip-

- tional activity of Myb oncoprotein. *J Biol Chem* **274** : 14422—14428, 1999
- 13) Miura Y, Kataoka H, Joh T et al : Susceptibility to killer T cells of gastric cancer cells enhanced by Mitomycin-C involves induction of ATBF1 and activation of p21 (Waf1/Cip1) promoter. *Microbiol Immunol* **48** : 137—145, 2004
- 14) Nojiri S, Joh T, Miura Y et al : ATBF1 enhances the suppression of STAT3 signaling by interaction with PIAS3. *Biochem Biophys Res Commun* **314** : 97—103, 2004
- 15) Zhang Z, Yamashita H, Toyama T et al : ATBF1-A messenger RNA expression is correlated with better prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res* **11** : 193—198, 2005

A Case of Neuroendocrine Carcinoma of Esophagus, which Metastasized to the Liver at the Post-Operative Early Stage

Kanako Fujita, Makoto Kawaguchi¹⁾, Yutaka Miura²⁾,
Nobuhiro Fujita and Ichirou Hokari

Department of Surgery and Department of Pathology, Niigata Rousai Hospital¹⁾

Department of Molecular Neurobiology, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya City University²⁾

Small-cell neuroendocrine carcinomas are frequent in the bronchial tree but are very rare in the gastrointestinal tract. A 52-year-old man seen for dysphagia was found in endoscopic examination to have a polypoid lesion at the middle thoracic esophagus. Pathological examination of biopsy specimens showed neuroendocrine carcinoma. Since remote metastasis was not detected, we conducted esophagectomy through thoracotomy. Histopathologically, the tumor was evaluated as pSMpN2IM0M0H0P0 Stage II based on Classification of Esophageal Carcinoma. Immunopathologically, positive staining was recognized for CD56, NSE, S-100 protein, chromograninA, and synaptophysin. Multiple liver metastasis and intraperitoneal lymph node recurrence were detected 1.5 months postoperatively and he died about 2 months thereafter. A detailed study of the tumor showed well-differentiated epithelium-like parts intermingled with poorly differentiated sarcoma-like parts. ATBF1 expression was found mainly in the nucleus of the epithelium-like parts and in the cytoplasm of the sarcoma-like parts, but was absent in the lymphatic spread.

Key words : neuroendocrine carcinoma, esophagus, ATBF1

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **39** : 544—549, 2006]

Reprint requests : Kanako Fujita Department of Surgery, Niigata Rousai Hospital
1-7-12 Touuncho, Jouetsu, 942-8507 JAPAN

Accepted : November 30, 2005