症 例

肛門管内分泌細胞癌の 1 例

辻仲病院 柏の葉大腸肛門外科

指 山 浩 志 浜 畑 幸 弘 堤 修
星 野 敏 彦 辻 仲 康 伸

症例は70歳、男性。排便時出血、肛門痛を主訴に来院、肛門部に2型腫瘍を認めた。腰椎麻酔下で腫瘍生検にて、小細胞癌（内分泌細胞癌）の診断となり、腹会陰式直腸切断術を施行した。病理組織学的所見では絨毛状高分化型腺癌に加えて、充実胞巣状に増殖する円形の腫瘍細胞を認め、CD56, chromogranin A, synaptophysin が陽性であり、内分泌細胞癌と診断された。術後補助化学療法としてFOLFOX4を6クール施行し、その後外来観察としたが、術後12カ月目にCTにて肺、肝転移が出現したため、mFOLFOX6を開始して現在経過観察中である。肛門管内分泌細胞癌は非常にまれであるが、極めて予後不良であり、手術単独では根治が難しく集学的治療が必要であると思われた。

索引用語：内分泌細胞癌，肛門管，FOLFOX 療法

はじめに

内分泌細胞癌は大腸癌の0.2%とされ、悪性度が強く極めて予後不良とされる。今回われわれは、非常にまれな肛門管内分泌細胞癌の1例を経験したので、若干の文献的検討を加えて報告する。

症 例

症例：70歳、男性。
主訴：排便時出血、肛門痛。
既往歴：胆管癌（平成16年手術、再発の兆候なし）。
現病歴：平成20年10月頃より排便時出血あり。平成21年1月に当院を受診、手術目的に入院となった。
入院時現症：身長165cm、体重54kg。肛門部に腫瘍を認めたが、疼痛が著明で直腸指診での詳細な診察は不能であった。
血液検査所見：血液生化学検査で特に異常値はなく、腫瘍マーカーもCEA 4.7ng/ml CA19-9 6.3U/mlと正常値であった。
下部消化管内視鏡検査：肛門管に潰瘍を伴う隆起病変を認めたが（Fig. 1）、内視鏡下の生検では、悪性細胞が採取できなかった。
注腸造影検査：肛門部に隆起性病変を認めた（Fig. 2）。

胸腹部 CT 検査：胆管癌術後による胆管気腫像を認めたが、明らかな他臓器転移は確認されなかった。

治療経過：内視鏡生検で悪性細胞が検出されなかったため、腰椎麻酔下に腫瘍生検を施行した。その結果、小細胞癌（内分泌細胞癌）の診断となり、平成21年2月に根治手術を施行した。

手術所見：全身麻酔後肛門部を確認し、2型腫瘍を歯状線上に認めた（Fig. 3）。側方郭清を伴う腹会陰式直腸切断術を施行した。

病理所見：40×25mmの2型腫瘍を歯状線に認めた（Fig. 4）。組織学的検索では、絨毛状高分化型腺癌に加えて充実性胞巣状の癌成分が見られた（Fig. 5a）。充実胞巣状に増殖する円形細胞はCD56, chromogranin A, synaptophysin が陽性であった（Fig. 5b, c, d）。最終病理診断はecc+pap、環周率31%（25/80）pMP med INFa ly1 v0 pN2（5/14）pStage IIIbであった。

術後経過：術後補助化学療法としてFOLFOX4を6クール施行。その後外来観察として平成21年12月までは再発の兆候は認めなかった。平成22年2月、CTにて肺、肝転移が出現し、再発と判断した。3月よりmFOLFOX6を開始し、現在経過観察中である。

考 察

消化管の内分泌細胞腫瘍は消化管に散在する内分泌細胞を起源とする腫瘍と、腺癌細胞の分化により出現

2010年7月8日受付 2010年8月2日採用
〈所属施設住所〉 〒277-0871
柏市若柴178-2 柏の葉キャンパス148街区6

Fig. 1 Endoscopic view of the tumor. Elevated lesion with a central ulcer was detected in the anal canal.

Fig. 2 Barium enema showed an elevated anal tumor.

Fig. 3 Macroscopic view of the tumor. A type 2 tumor was detected at the dentate line.

Fig. 4 Gross features of the resected specimen. Type 2 tumor, 40 × 25 mm in diameter, was detected at the dentate line.

する内分泌細胞に由来する腫瘍が包括され、低悪性度のカルチノイド腫瘍と高悪性度の内分泌細胞癌に分けられる¹⁾。内分泌細胞癌の組織発生起源については先行する腺癌細胞の分化により腺分泌細胞癌を経て形成される場合が最も多いと考えられているが、消化管上皮の多能性幹細胞や幼若内分泌細胞、カルチノイド腫瘍に由来する経路も想定されている¹⁾。Starenらは内分泌細胞癌を①高分化型②中間型③小細胞型と分類し、①はカルチノイド、②は未分化癌、③は小細胞癌

に類似するとしている²⁾。後2者が予後不良であるとされ、自験例は③に当たると思われる。

大腸の内分泌細胞癌は大腸癌の0.2～0.6%と極めてまれである³⁾⁴⁾。淀縄らによる本邦93例の結腸、直腸内分泌細胞癌の報告例の検討によると、性別は男性：女性が50：43、平均年齢61.8歳、部位は虫垂2例、結腸41例、直腸肛門管49例であり、術前に内分泌細胞癌と診断されている症例は11例（11.8%）に過ぎず、他は未分化癌、低分化型腺癌とされている症例が多かった。これは、前述のように腺癌からの分化で内分泌細胞癌が発生するケースが多いために、腫瘍組織内に腺癌が混在していることによると思われる。進行度はpStage IVが38例（41%）を占め、手術の時点で高度進行癌が多く、術後一年以内の死亡例が55例（59.1%）と非常に予後不良であった⁵⁾。海外の報告でも平均生存期間

Fig. 5 Histological investigation revealed a well-differentiated villous adenocarcinoma and solid nest-like cancer cells after hematoxylin and eosin staining under an original magnification of $200\times$ (**a**). Immunohistochemical staining of the round-shaped cancer cells for CD56 (**b**), chromogranin A (**c**), and synaptophysin (**d**) gave positive results.

a	b
c	d

Table 1 Reported cases of neuroendocrine cell carcinoma of the anal canal

Author (year)	Age	Sex	Chief Complaint	Preoperative Diagnosis	Therapy	Other organ metastases	Prognosis
⁶⁾ Otsuka (1990)	56	M	Hematochezia, Left inguinal tumor	UN	APR+CT (ND)	Bone marrow, Pancreas	1 y, 1 m ; death
⁷⁾ Soejima (1992)	74	F	Pain on defecation	POR	APR	Lung	35 m ; death
⁸⁾ Oshima (2003)	51	F	Bleeding on defecation, Left inguinal tumor	POR	APR+CT (5FU+CDDP)	Lung	1 y, 8 m ; alive
⁹⁾ Yasui (2004)	82	F	Anal discomfort	ECC	LE+stoma	Skin	4 m ; alive
¹⁰⁾ Guo (2004)	80	M	Anal pain	A	APR	ND	ND
¹¹⁾ Sato (2005)	56	M	Hematochezia, Anal pain	UN	APR+CT (FL+CDDP)	Kidney, Liver, Brain, Bone, Aderenal Glang	7 m ; death
¹²⁾ Kobayashi (2006)	63	F	Anal tumor	UN	APR	No metastasis	6 m ; alive
¹³⁾ Kunisaki (2009)	75	F	Hematochezia	A	LE	No metastasis	4 y ; alive
Sashiyama (2010)	70	M	Bleeding on defecation, Anal pain	ECC	APR+CT (FOLFOX)	Lung, Liver	1 y ; alive

APR : abdominoperineal resection ; LE : local excision ; CT : chemotherapy
UN : undifferentiated carcinoma ; POR : poorly differentiated adenocarcinoma ; ECC : endocrine cell carcinoma ; A : adenocarcinoma ;
ND : not described in detail

10.4カ月、1年生存率46%、3年生存率13%と予後不良であるとされている⁴⁾。肛門管内分泌細胞癌は非常にまれで、医学中央雑誌で肛門管、内分泌細胞癌、PubMedでanal canal, neuroendocrine cell carcinomaをキーワードにして検索したところ自験例を含め9例の報告をみるのみであった (Table 1)^{6)~13)}。性比は男性:女性が4:5、平均年齢は67.4歳であった。主訴は下血および排便時出血が5例 (5/9, 56%)、肛門痛および排便時痛が4例 (4/9, 44%)であった。手術は腹会陰式直腸切断術が7例、局所切除が2例であり、局所切除の理由は高齢、全身状態不良のためであった。表在癌で、局所切除のみで長期生存が得られている症例が1例あるものの、術前、術後合わせて他臓器転移を6例で認めた。自験例も術前他臓器転移は認められなかったが、側方リンパ節転移を認め、術後1年で肝、肺の再発を認めた。よって、肛門管の内分泌細胞癌も非常に予後不良であり、進行癌の場合、手術単独では治療に限界があると思われる。大腸の内分泌細胞癌に対する化学療法については、本邦ではCisplatin (CDDP)+Irinotecan (CPT-11)¹⁴⁾、CDDP+5FU⁸⁾、CDDP+Etoposide (VP-16)¹⁵⁾などが奏効したとする症例報告はあるが、確立したものはない。内分泌細胞腫瘍の化学療法の感受性については、転移性カルチノイド腫瘍、膵の内分泌腫瘍と未分化型内分泌細胞癌とで異なるとされている¹⁶⁾。自験例のような未分化型内分泌細胞癌では、肺の小細胞癌と同様の化学療法感受性があり、海外ではCDDP+VP16で41~67%の奏効率で、平均生存期間も15~19カ月とやや改善したという報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。しかし、奏効期間が短く、いまだ予後は不良であり、新たな治療が模索されている。また、今までCDDPを中心としたレジメンが多く報告されていたが、近年FOLFOX療法が奏効したとする報告がみられ始めている¹⁹⁾²⁰⁾。一方、前述のように、表在癌を局所切除した症例では切除のみで4年の無再発生存が得られており¹³⁾、早期発見により治療されれば、予後は期待できると思われる。また術後9カ月に再発した後、CDDP+VP16/cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine 交替療法およびCDDP+CPT-11による化学療法、リンパ節再発に対するradiation、胸髄転移に対する椎弓切除などの集学的治療により、67カ月の生存を得た症例もあり²¹⁾、集学的療法が予後を改善する可能性も示唆されている。

結 語

非常にまれな肛門管内分泌細胞癌の1例を報告し

た。内分泌細胞癌は予後不良であり、集学的治療が予後改善には必要であると思われた。

文 献

- 1) 岩渕三哉:消化管の内分泌腫瘍. 病理と臨 1999; 17: 1253—1262
- 2) Staren ED, Gould VE, Warren WH, et al: Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum: a clinicopathologic evaluation. Surgery 1988; 104: 1080—1089
- 3) 大塚正彦, 加藤 洋:大腸の低・未分化癌の臨床病理学的検討—分類および内分泌細胞癌との関連について 日消外会誌 1992; 25: 1248—1256
- 4) Bernick PE: Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2004; 47: 163—169
- 5) 淀縄 聡, 小川 功, 後藤行延他: 若年発症横行結腸内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 2006; 39: 406—411
- 6) 大塚正彦, 加藤 洋, 吉田正一他: きわめて予後不良な肛門管内分泌細胞癌 (endocrine cell carcinoma) の1例. 病理と臨 1990; 8: 963—968
- 7) 副島英伸, 小澤享史, 脇 慎治他: 肛門 Paget 病を併存した肛門管内分泌細胞癌 (endocrine cell carcinoma) の1例. 日消誌 1992; 89: 2783—2788
- 8) 大島 貴, 山崎安信, 牧野達郎他: CDDP+5FU 療法が著効した肛門管内分泌細胞癌肺転移の1例. 日消外会誌 2003; 36: 314—318
- 9) 安井祐司, 大野伯和, 松原正秀他: 肛門管内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 2004; 65: 3249—3252
- 10) Guo L, Kuroda N, Miyazaki E, et al: Anal canal neuroendocrine carcinoma with Pagetoid extension. Pathol Int 2004; 54: 630—635
- 11) 佐藤 裕, 田村徹郎, 山崎 徹他: 直腸神経内分泌細胞癌の1例. 外科 2005; 67: 715—718
- 12) Kobayashi H, Ueno H, Hashiguchi Y, et al: T1 neuroendocrine carcinoma of anal canal after transanal resection for intramucosal adenocarcinoma. Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 325—328
- 13) 國崎真己, 澤井照光, 七島篤志他: 肛門管に発生した早期内分泌細胞癌の1例. 長崎医学会誌 2009; 84: 79—83
- 14) 津谷康大, 青木秀樹, 原野雅生他: 術前化学療法

- が著効し切除し得た十二指腸浸潤大腸内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 2004 ; 37 : 1485—1490
- 15) 佐藤裕二 : Etoposide Cisplatinum と放射線療法が有効であった直腸 small cell undifferentiated carcinoma の1例. 癌と化療 1992 ; 19 : 2245—2249
- 16) Rougier P, Mitry E : Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. Digestion 2000 ; 62 : 73—78
- 17) Moertel CG, Kvols LK, O'Connel MJ, et al : Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. Cancer 1991 ; 68 : 227—232
- 18) Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al : Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumors with etoposide and cisplatin. Br J Cancer 1999 ; 81 : 1351—1355
- 19) 大島祐二, 井坂直秀, 武内俊章 他 : 術後化学療法が奏効した大腸腺内分泌細胞癌肝転移の1例. 日臨外会誌 2008 ; 69 : 2331—2334
- 20) Susumu S, Matsuo S, Tsutsumi R, et al : A case of large cell neuroendocrine carcinoma of the colon responding to FOLFOX. Acta Med Nagasaki 2007 ; 52 : 67—70
- 21) 竹島 薫, 山藤和夫, 朝見淳規 他 : 集学的治療が奏功し長期生存が得られた盲腸内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 2007 ; 40 : 757—763

A CASE OF NEUROENDOCRINE CELL CARCINOMA OF THE ANAL CANAL

Hiroshi SASHIYAMA, Yukihiro HAMAHATA, Osamu TSUTSUMI,
Toshihiko HOSHINO and Yasunobu TSUJINAKA

Department of Coloproctological Surgery, Tsujinaka Hospital Kashiwanoha

A 70-year-old man with a complaint of bleeding at defecation and anal pain was admitted to our hospital. A type 2 tumor was detected in the anal canal. Biopsy examination under unbar anesthesia revealed small-cell carcinoma, which was removed by abdominoperineal resection. Histopathological examination revealed a well-differentiated villous adenocarcinoma and solid nest-like cancer cells. A round cell that proliferated to solid alveolar form was positive for CD56, chromogranin A, and synaptophysin, and was diagnosed as neuroendocrine cell carcinoma. We administered 6 rounds of FOLFOX4 therapy as adjuvant chemotherapy. At 12 months after surgery, lung and liver metastases were observed on CT, and mFOLFOX6 therapy was started. Neuroendocrine cell carcinoma of the anal canal is extremely rare and its prognosis is poor. Surgery alone is not enough for radical cure and combined treatment is required.

Key words : neuroendocrine cell carcinoma, anal canal, FOLFOX