症 例

食道燕麦細胞癌の2例

大分医科大学第1外科（主任：小林迪夫教授）

膳 所 憲 二 中 島 公 洋 井餘田 直 慶
多 田 出 若 杉 健 三 斉 藤 貴 生
小 林 迪 夫

同 中検病理
横 山 繁 生

食道原発の燕麦細胞癌の2例を経験したので報告する。第1例は、54歳男性、Iu, Im, Eiの長径16cmのらせん型病変で、術前合併療法として40Gyの照射とFT投与後、腫瘍は著明に縮小し根治手術を施行しえた。術後患者は社会復帰したが、約10ヵ月後に上縦隔再発をきたし、60Gyの照射とCDDP, OK-432による免疫化学療法が奏効し、燕麦細胞癌としては約29ヵ月の極めて長期にわたり生存しえた。第2例は、59歳男性、Im, Eiに長径10cmのらせん型病変を、同時に異前庭部前壁にIIaの早期癌が存在した。肝・肺機能不良のため2期分割手術とし、初回食道亜全摘術を行ったが、術後早期に広汎な縦隔、腹腔内リンパ節転移をきたしpneumocystis carinii肺炎で死亡した。組織学的には光顕レベルでいずれも燕麦細胞癌に特徴的な細胞形態、配列様式を呈し、argyrophilic cytoplasmは証明されなかったが、電顕でneurosecretory granulesが認められ燕麦細胞癌と診断された。

索引用語：燕麦細胞癌，食道癌

はじめに

食道に発生した燕麦細胞癌は、比較的稀で1952年にMckeown¹⁾が報告して以来、欧米で49例、本邦で17例、あわせて66例が報告されている。昭和56年10月開院以来、教室で経験した食道癌症例は77例であり、そのうち2例の燕麦細胞癌を経験したので報告する。

症 例

症例1：54歳，男性。

主訴：嚥下困難。

既往歴：昭和47年脳卒中，肝炎。

生活歴：喫煙，飲酒歴なし。

現病歴：昭和57年5月下旬より摂食時嚥下困難および異和感を覚え、6月には嚥下時の胸骨後部痛出現し、某医で食道に異常を指摘され、8月4日当科へ入院した。

入院時現症：身長168.5cm，体重70kg，栄養状態良好で、特に異常を認めなかった。

入院時検査成績：表1に示すごとく、軽度の低蛋白血症と白血球数が $11,000/\text{mm}^3$ と上昇を認め、更に心電図では、PVC、左軸偏位がみられた。入院時には、食道癌の診断にてACTH、セロトニン等の精査はされなかった。

食道透視所見：Iu, Im, Eiにまたがる16cmのらせ

表1 入院時検査所見（症例1）

WBC :	11000 /mm ³	BUN :	9
RBC :	$440 \times 10^4 /\text{mm}^3$	Cr :	0.9
Hb :	11.0 g/dl	PSP 15min :	25 %
Ht :	33.0 %	120min :	75 %
PLT :	$42.4 \times 10^4 /\text{mm}^3$	PT :	83 %
GOT :	10	APTT :	99 %
GPT :	4	EKG :	PVC, 左軸偏位
LDH :	480	FBS :	100 mg/dl
T.P. :	5.9 g/dl	BX-P :	右上葉切除後の骨性胸郭の変形, 右肺尖部胸膜石灰化像
ALB :	3.3 g/dl		
VC :	3700 ml		
%VC :	102 %		
%FEV _{1.0} :	83 %		

昭和61年6月16日受付 61年9月3日採用

Fig. 1 食道 X 線検査 (症例 1)

- a. 照射前, lu, Im, Ei に約16cm にわたるらせん型病変。
b. 照射後, 病変は著明に縮小している。

ん型病変が認められた (Fig. 1a)。

内視鏡所見：上門歯列より27cmの部位から境界の比較的明瞭な辺縁隆起を有する陥凹型病変を認め、肛門側は43cmの部位にまで及んでいたが、全周性病変の狭窄は高度でなく、内視鏡オリンパス-P₃の通過が可能であった (Fig. 2a)。生検では低分化の扁平上皮癌と診断された。

術前合併療法：食道主病巣に対し、40Gy の⁶⁰Co 照射と FT 坐薬投与を施行した。腫瘍は、辺縁隆起がかなり平低化し、また長径は7cm 縮小し、縮小率44%で効果は PR (partial response) と判定された (Fig. 1b)。また内視鏡でも病変の隆起部は平低化し、中央の陥凹病変は縮小した (Fig. 2b)。

手術所見：昭和57年9月3日、右第5肋間にて開胸した。主病巣は、大動脈、左主気管支に接していたが、比較的容易に剝離可能であった。リンパ節転移はみられず、食道亜全摘術と胸骨後食道胃管吻合術を施行した。肉眼的進行度は A₂, N₀, Pl₀, M₀, Stage 3 で R₂ の resection を行い、根治度は C₃ であった。また術中局所化学療法として、固形 Bleomycin 15mg を大動脈、左主気管支壁に留置した。

切除標本肉眼所見：腫瘍は、10.0×5.0cm の平坦で境界不明瞭な潰瘍型であった (Fig. 3)。

Fig. 2 食道内視鏡検査 (症例 1)

- a. 照射前, 上門歯列より27cmの部位から辺縁隆起を有する陥凹型病変がみられた。
b. 照射後, 辺縁の隆起は著明に縮小したが、その肛門側には陥凹が残存した。

病理組織学的所見：癌病巣は、上皮様の細胞質の少ない小円形細胞からなり、充実性増殖巣を形成していた。腫瘍の表層部では、細胞は索状、シート状に配列し、一部には花冠形成もみられた (Fig. 5)。また術前合併療法により、腫瘍細胞は、病巣中心の一部では消失していたが、その辺縁部では粘膜下を主体とする著しい増殖がみられ ef 1 と考えられた。Grimelius 染色、Fontana-Masson 染色を施行したが陰性で、PAP 法により ACTH は染色されなかった。組織学的進行度は a₁, n₀, ie (-), ly (-), v (-), stage 2 で、c₃ であった。

Fig. 3 切除新鮮標本（症例1）：腫瘍は、10.0×5.0 cmの平坦で境界不明瞭な潰瘍型で、肛側に瘢痕がみられた。

Fig. 4 病理組織構築図（症例1）：深達度は、大部分がsm, mpであったが、口側の潰瘍の最も深い部分はa₁であった。

Fig. 4に組織学的深達度のschemaを示した。

電顕所見：腫瘍細胞の細胞質内に直径150～200nm前後の限界膜に包まれた、電子密度の高い内容をもつ神経分泌顆粒（矢印）が散見された（Fig. 6）。

以上より本腫瘍は、食道原発の燕麦細胞癌と診断された。

術後経過：術後71日目より両鎖骨上窩を含む後縦隔にT字型のlinac 50Gyの照射とFT坐薬、OK-432投与を施行し、術後4カ月目に退院し、その1カ月後には社会復帰した。しかし、術後約10カ月後の昭和59年6月に右上縦隔に再発病巣が発見されて再入院した（Fig. 7）。シスプラチン150mgの投与及びlinac 60Gy照射後、腫瘍は63%縮小し、効果はPRで自覚症状も軽減した。患者は、退院後再び社会復帰したが、術後2年5カ月目の昭和60年2月に肺転移をきたし他院で死

Fig. 5 病理組織所見（症例1）HE×100：小型の細胞は、索状、シート状に配列し、花冠形成（挿図）もみられた。Grimelius染色は陰性であった。

Fig. 6 電顕所見（症例1）×30,000：直径150nm前後の神経分泌顆粒（矢印）がみられた。

亡した。

症例2：59歳、男性。

主訴：嚥下困難。

既往歴：昭和39年肺結核で右肺上葉切除術、昭和44年喉頭癌で喉頭切除術、昭和50年結核再燃で入院加療を受けている。

生活歴：日本酒2～3合/日、タバコ15本/日。

Fig. 7 再発時 CT 所見 (症例 1) : 右上縦隔に気管を圧排する充実性の腫瘍 (矢印) がみられ、食道癌の再発と診断された。

表 2 入院時検査所見 (症例 2)

WBC : 9000 /mm ³	BUN : 10
RBC : 357×10 ⁴ /mm ³	Cr : 0.8
Hb : 12.7 g/dl	PSP 15min : 35 %
Ht : 36.3 %	120min : 92 %
PLT : 23.3×10 ⁴ /mm ³	PT : 90 %
GOT : 24	APTT : 91 %
GPT : 10	EKG : normal
TTT : 25.0	FBS : 111 mg/dl
LDH : 339	ACTH : 15.5 pg/dl
ICGR15 : 49.9 %	(15~85)
VC : 1900 ml	セロトニン : 116 (<230)
%VC : 70 %	
%FEV _{1.0} : 79 %	
動脈血ガス分析 (room air)	
Po ₂ : 82 mmHg	
Pco ₂ : 41 mmHg	

現病歴：昭和58年7月頃より嚥下困難が出現し、某医で食道に異常を指摘され、9月26日当科へ入院した。

入院時現症：身長171cm、体重47kg、体格中等度大、やややせ型で頸部に永久気管瘻があり、肝を2横指触知する以外特に異常はみられなかった。

入院時検査所見：陳旧性肺結核と手術のために、胸写では、右肺尖部の消失、骨性胸郭部の変形があり、また表2に示す通り著明な肺機能低下を認めた。ICG負荷試験で停滞率49.9%で肝機能障害も著明であっ

た。ACTH、セロトニンは正常域であった。

食道胃透視所見：食道には、Im、Eiに長径約10cmのらせん型の病変があり、大動脈への浸潤が疑われた。また胃には前庭部にIIaの早期胃癌を疑う病変が認められた。

食道胃内視鏡所見：食道に上門歯列より約32cmから全周狭窄型の病変を認めた。胃前庭部前壁には小隆起が集簇し、IIaと診断した。

生検で前者は高分化扁平上皮癌、後者はGroup4で食道癌と早期胃癌の同時性重複癌と診断された。術前照射は、linac 4Gy 施行した所で、食道腫瘍の穿孔を起こしたため中止した。肝機能高度不良であり、胃癌は早期癌であることから、2期分割手術を行う方針とした。

手術所見：昭和58年11月7日、右開胸下に食道亜全摘を行った。食道癌は、大動脈、左主気管支へ直接浸潤していた。前回の手術のため胸膜の癒着が強度で、肺の剥離に難渋したため、リンパ節郭清は、1群にとどめた。肉眼的には、A₃、N₂、Pl₀、M₀、stage IV、でR₁のresectionを行い、C₀であった。

切除標本肉眼所見：食道に5×5cmの深い潰瘍型病変があり、境界は不明瞭であった (Fig. 8)。

病理組織学的所見：癌病巣は、粘膜下組織を中心に増殖し、固有筋層に浸潤しており膨張型発育を示した。腫瘍細胞は小さく、円形ないしは円形を呈しており、

Fig. 8 切除新鮮標本 (症例 2) : 5.0×5.0cm の境界不明瞭な潰瘍型で、この潰瘍底ならびに周辺部には、硬結を認めなかった。

核はクロマチンに富み、細胞質は軽度好酸性であった。また核分裂像もかなりの頻度にみられた (Fig. 9)。Grimelius 染色は、陰性であり、また PAP 法によって ACTH は染色されなかった。a₃, n₀, ie (-), ly (+), v (-), stage 4, c₀であった。

電顕所見：食道の癌細胞の細胞質に直径200nm 前後の限界膜に包まれた、dense core をもつ神経分泌顆粒が認められ (Fig. 10 矢印)、電顕的に食道の燕麦細胞癌と診断された。

Fig. 9 病理組織所見 (症例2) HE×100: 燕麦様細胞の核はクロマチンに富み、核分裂像もみられる。

Fig. 10 電顕所見 (症例2) ×26,000: 直径200nm 前後の神経分泌顆粒 (矢印) がみられる。

胞癌と診断された。

術後経過：肝機能不良による出血傾向と右肺上葉切除後の強度の肺の癒着のため、術中、術後にかなりの出血をみ、大量の輸血を必要とした。その結果、肺水腫を合併するなど呼吸管理に難渋したが、術後約2ヵ月頃より全身状態良好となった。しかし、術後約3ヵ月頃より、38℃代の発熱、乾性の咳と共に左肺野にびまん性の小斑点状浸潤影が出現し、Pneumocystis carinii 肺炎と診断された。同時に、リンパ球数の著減等の細胞性免疫能の著しい低下がみられた。ペントミジンが一時奏効したが、約1ヵ月後呼吸不全、DICで死亡した。

剖検所見：両側肺門リンパ節、腹腔内胃周囲リンパ節に食道癌の転移が認められたが、肝、肺転移はなかった。両側の肺は、硬度を増し、その断面には索糸性に富んだ粘稠な液体の貯留がみられ、Pneumocystis carinii 肺炎に特徴的な所見を呈しており、死因は本肺炎による呼吸不全と考えられた。胃前庭部前壁のIIaの早期癌は、高分化管状腺癌であった。

考 案

食道に原発した燕麦細胞癌は、極めてまれで、我々の集計した限りでは、本邦で17例、欧米で49例の計66例が報告されている。その頻度は、諸家の報告により若干異なるが、概して欧米には少なく、我が国に多いようである。ちなみに、その頻度について Kelsen ら²⁾は、0.05% (1,918例中1例)、Briggs ら³⁾は、2.4% (955例中23例)としており、また本邦では、Tateishi ら⁴⁾は、7.6% (79例中6例)、Matsunuma ら⁵⁾は、0.7% (404例中3例)、Horai ら⁶⁾は、9.0%、Nakanuma ら⁷⁾は、3～5%と報告している。なお教室では、77例中2例 (2.6%) であった。

燕麦細胞癌の診断根拠として、従来より光顕での細胞形態、その配列様式 (シート状、索状配列、花冠形成等)、核の濃染性、核分裂像などと共に、とくに Argyrophilic cytoplasm, 電顕での Neurosecretory granules の存在などが重視されている。しかし、その全てがそろっていなくても燕麦細胞癌に特徴的な組織構造を呈していれば、後2者を欠いても差し支えないとする報告もある³⁾。我々の2症例は、光顕レベルでいずれも特徴的組織構造を呈しており、Argyrophilic cytoplasm は、Grimelius 染色で証明されなかったが、電顕で Neurosecretory granules が認められ、燕麦細胞癌と診断して差し支えないと考えられる。

食道における燕麦細胞癌の治療として、従来より手

術可能なものについては外科的切除が主に行われてきた。しかし、近年は肺のそれと同様に放射線および多剤併用の化学療法が有効であることから、これらを重視する傾向がみられる。また、その予後は極めて不良で、早期に広汎なリンパ節転移や、肝転移、肺転移をきたし死亡することが知られている。その平均生存期間は、2カ月³⁾から6カ月⁷⁾とされ、殆んどが10カ月以内に死亡するという報告もある⁷⁾。Sarmaら¹⁴⁾の24例の集計でも、全症例の平均生存期間は約6カ月であり、うち切除できた8例の平均生存期間は11カ月、最長生存例でも24カ月にすぎなかった。我々の症例2は、約8カ月で死亡しており、剖検でも広汎な縦隔および腹腔内リンパ節転移を認め上記の報告と一致する。ところが、症例1は初回手術時より約29カ月生存し、その生存期間の長さは、Sarmaら¹⁴⁾の最も長期にわたり生存した例よりもまさっていた。その理由として、同症例が非常に放射線療法やシスプラチンなどの化学療法によく反応したことや、初回治療において腫瘍が縮小したところで、手術によりこれをうまく切除しえたことなどがあげられる。症例1は、燕麦細胞癌のなかには、手術、放射線療法、化学療法を組み合わせた併用療法が有効な場合もあることを示すものであり、食道燕麦細胞癌の今後の治療方法を考えるうえで参考になるものと思われる。

最後に症例2は、喉頭癌との異時性重複癌、早期胃癌との同時性重複癌で、三重重複癌でありこの意味からも貴重な症例であった。

おわりに

食道に原発した燕麦細胞癌の2例を経験し、うち1例は、根治手術と放射線療法、化学療法により約29カ月の長期にわたり生存しえたので報告した。

文 献

- 1) McKeown, F.: Oat cell carcinoma of the esophagus. *J. Path. Bact.*, 64: 889—891, 1952.
- 2) Kelsen, D.P., Weston, E., Kurtz, R., et al.: Small-Cell Carcinoma of the Esophagus. Treatment by chemotherapy alone. *Cancer*, 45: 1558—1561, 1980.
- 3) Briggs, J.C. and Ibrahim, N.B.: Oat cell carcinoma of the oesophagus. A clinico-pathological study of 23 cases. *Histopathology*, 7: 261—277, 1983.
- 4) Tateishi, R., Taniguchi, K., Korai, T., et al.: Argyrophil cell carcinoma (Aquadoma) of the esophagus. A histopathologic entity. *Virchows Arch A Pathol Anat and Histol.*, 371: 289—294, 1976.
- 5) Matsusaka, T., Watanabe, H., Enjoji, M., et al.: Anaplastic carcinoma of the esophagus. Report of three cases and their histogenetic consideration. *Cancer*, 37: 1352—1358, 1976.
- 6) Horai, T., Kobayashi, A., Tateishi, R., et al.: A cytologic study on small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*, 41: 1890—1896, 1978.
- 7) 中沼安二, 太田五六, 坂田則昭他: 食道の小細胞性未分化癌の1剖検例と文献察, *日消誌*, 81: 263—266, 1984.
- 8) 谷口健三, 岩永 剛, 神前五郎他: ACTH産生食道癌の2例, *最新医*, 28: 1834—1837, 1973.
- 9) 渡辺 寛, 唐沢和夫, 岡田慶夫他: 食道に原発したカルチノイドおよび燕麦細胞癌, *癌の臨*, 20: 181—190, 1974.
- 10) Cook, M.G., Eusebi, V., Betts, M., et al.: Oat-cell carcinoma of the oesophagus: A recently recognized entity. *J. Clin. Pathol.*, 29: 1068—1073, 1976.
- 11) Imai, T., Sannohe, Y., Okano, H., et al.: Oat cell carcinoma (Apudoma) of the esophagus. A case Report. *Cancer*, 41: 358—364, 1978.
- 12) Rivera, F., Matilla, A., Fernandez-Sanz, J., et al.: Oat cell carcinoma of the oesophagus. *Virchows Arch (Pathol Anat)*, 391: 337—344, 1981.
- 13) Reyes, C.V., Wellington, J., Gould, V.E., et al.: Neuroendocrine carcinomas of the esophagus. *Ultrastructural Pathology*, 1: 367—376, 0000.
- 14) Sarma, D.P.: Oat cell carcinoma of the esophagus. *Journal of Surgical Oncology*, 19: 145—150, 1982.

TWO CASES OF OAT CELL CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS

Kenji ZEZE*, Kimihiro NAKASHIMA*, Naoyoshi IYOTA*, Izuru TADA*,
Kenzo WAKASUGI*, Takao SAITO*, Michio KOBAYASHI* and
Shigeo YOKOYAMA**

*The First Department of Surgery, Medical College of Oita

**The Department of Pathology, Medical College Hospital of Oita

Two cases of oat cell carcinoma of the esophagus are reported together with a review of the related literature.

Case No. 1, a 54-year-old-man with a 3-month history of dysphagia, was found to have a spiral-shaped lesion 16 cm in length along the entire thoracic esophagus (In Im Ei). After preoperative irradiation at a dose of 40 Gy which was fairly effective, radical esophageal resection and reconstruction were performed. The patient was discharged and soon returned to work. Approximately 10 months after surgery, however, a recurrent tumor was found in the superior mediastinum. Irradiation at a dose of 60 Gy and immunochemotherapy with CDDP and OK-432 proved effective, and the patient has survived for approximately 29 months since the first operation, an extremely long period for a case of oat cell carcinoma.

Case No. 2, a 59-year-old man with a 3-month history of dysphagia, was found to have not only a spiral-shaped lesion 10 cm in length in the middle to lower esophagus (Im Ei), but also an early-stage cancer (IIa) in the anterior wall of the antrum of the stomach. Because of hepatic and pulmonary dysfunction, surgery was divided into 2 stages. In the early postoperative period after subtotal esophagectomy, however, the patient developed extensive metastasis in the superior mediastinal and abdominal lymph nodes and died of pneumonia caused by *Pneumocystis carinii*.

Light microscopy revealed the cellular morphology in the esophageal lesions of both cases. Argrophilic cytoplasm was not demonstrated by histochemistry, but electron microscopy revealed the presence of the neurosecretory granules in the two lesions. Therefore, the esophageal lesions in both cases were diagnosed as oat cell carcinoma.