

## 集学的治療により長期生存が得られた食道神経内分泌癌の2例

後藤田達洋<sup>a\*</sup>, 川野誠司<sup>a</sup>, 河野吉泰<sup>a</sup>, 三浦公<sup>a</sup>,  
神崎洋光<sup>a</sup>, 岩室雅也<sup>a</sup>, 河原祥朗<sup>b</sup>, 田中健大<sup>c</sup>,  
吉野正<sup>c</sup>, 白川靖博<sup>d</sup>, 田端雅弘<sup>e</sup>, 谷本光音<sup>e</sup>,  
岡田裕之<sup>a,b</sup>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学<sup>a</sup>, 病理学(腫瘍病理)<sup>c</sup>, 消化管外科学<sup>d</sup>, 血液・腫瘍内科学<sup>e</sup>,  
岡山大学病院 光学医療診療部<sup>b</sup>

### Long-term survival of two patients with esophageal neuroendocrine carcinoma who underwent multidisciplinary therapy

Tatsuhiro Gotoda<sup>a\*</sup>, Seiji Kawano<sup>a</sup>, Yoshiyasu Kono<sup>a</sup>, Kou Miura<sup>a</sup>,  
Hiromitsu Kanzaki<sup>a</sup>, Masaya Iwamuro<sup>a</sup>, Yoshiro Kawahara<sup>b</sup>, Takehiro Tanaka<sup>c</sup>,  
Tadashi Yoshino<sup>c</sup>, Yasuhiro Shirakawa<sup>d</sup>, Masahiro Tabata<sup>e</sup>, Mitsune Tanimoto<sup>e</sup>,  
Hiroyuki Okada<sup>a,b</sup>

Departments of <sup>a</sup>Gastroenterology and Hepatology, <sup>c</sup>Pathology, <sup>d</sup>Gastroenterological Surgery, <sup>e</sup>Hematology and Oncology,  
Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences,  
<sup>b</sup>Department of Endoscopy, Okayama University Hospital, Okayama 700-8558, Japan

Esophageal neuroendocrine carcinoma (ECC) is rare and has a poor prognosis when presenting with vascular invasion and distant metastasis from an early stage. Multidisciplinary therapy with surgery, chemotherapy, and radiation therapy may prolong survival in patients with advanced ECC, but there is as yet no standard therapy for advanced ECC. We treated two patients who have achieved long-term survival (>4 years) who underwent multidisciplinary therapy, including chemotherapy, for ECC. Our experience with these two cases suggests that multidisciplinary therapy, including chemotherapy, may be effective for treating ECC at an advanced stage.

キーワード：食道神経内分泌腫瘍 (esophageal neuroendocrine carcinoma), 小細胞癌 (small cell carcinoma), 集学的治療 (multidisciplinary therapy)

### 緒言

食道悪性腫瘍の多くは扁平上皮癌であり、食道神経内分泌癌は稀な疾患であり、報告も少ない<sup>1,2)</sup>。また早期から尿管浸潤と遠隔転移を来すため予後不良とされている。一方、食道神経内分泌癌に対して手術、化学療法、放射線療法を含めた集学的治療を行うことで長期生存が得られたとの報告があるが<sup>3)</sup>、治療の原則は十分に確立していない。今回、食道神経内分泌癌に対し化学療法を併用した集学的治療を行い4年以上長期生存が得られた2例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

### 症例 1

患者：59歳，女性。

主訴：嚥下困難感。

既往歴：54歳，高血圧症。

家族歴：父，肝細胞癌。娘，乳癌。

飲酒歴：なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：2011年4月より嚥下困難感を自覚していた。5月初旬近医を受診し上部消化管内視鏡検査にて胸部食道に隆起性病変を認め、食道癌が疑われ当科紹介受診となった。

入院時現症：身長158.0cm，体重43.4kg，血圧147/78mmHg，貧血・黄疸なし，表在リンパ節は触知なし。腹部は平坦軟で肝・脾触知しない。

入院時検査所見：血液生化学検査および尿検査では異常所見なく，腫瘍マーカーも正常範囲内であった(表1)。

上部消化管X線造影検査所見：胸部中部食道に辺縁に急峻

平成28年6月28日受理

\*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7219 FAX：086-225-5991

E-mail：nkjbm234@yahoo.co.jp

な立ち上がりを持ち、中心に潰瘍を有する長径約4cmの境界明瞭な隆起性病変を認めた(図1A)。

**上部消化管内視鏡検査所見**：切歯より28~31cmの胸部中部食道に急峻な立ち上がりを持つ潰瘍性病変を認めた。辺縁の隆起部は正常粘膜に覆われ、粘膜下腫瘍様形態を示していた(図1B, C)。

**画像検査所見**：胸部造影CTでは胸部中部食道に造影効果のある腫瘍影を認め(図2A)、fluoro-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET)では同部位にFDGの異常集積を認めたが、明らかなリンパ節転移や遠隔転移を認めなかった(図2B)。

**臨床経過**：食道神経内分泌癌が疑われ、明らかな遠隔転移を認めなかったため右開胸食道亜全摘、リンパ節郭清、胃管による胸骨後経路再建術を施行。術後病理組織学的診断

にてHematoxylin-Eosin (HE)染色では微細顆粒状のクロマチンと類円形の核、少量の細胞質を有する、肺小細胞癌に類似する小型の細胞がびまん性に増殖しており、免疫染色ではクロモグラニンAが陽性にて食道神経内分泌癌T2N2M0 pStage IIIと診断された(図3)。術後2ヵ月後よりCisplatin (CDDP) 60mg/m<sup>2</sup> (day 1), Irinotecan (CPT-11) 60mg/m<sup>2</sup> (day 1, 8, 15, 1コース4週間)の併用化学療法が4コース施行された。診断後49ヵ月経過しているが無再発生存中である。

## 症例 2

**患者**：52歳、女性。

**主訴**：頸部リンパ節腫脹。

**既往歴**：特記事項なし。

**家族歴**：特記事項なし。

表1 入院時血液所見(症例1)

Complete blood count		AMY	81 IU/l
WBC	5,180 /μl	LDH	168 IU/l
RBC	494×10 <sup>4</sup> /μl	BUN	10.5 mg/dl
Hb	15.1 g/dl	Cr	0.6 mg/dl
Ht	43.7 %	Na	142 mEq/l
PLT	28.1×10 <sup>4</sup> /μl	K	4.3 mEq/l
		Cl	105 mEq/l
		CRP	0.07 mg/dl
Biochemistry		Tumor markers	
TP	7.2 g/dl	CEA	2.2 ng/ml
Alb	4.4 g/dl	CA19-9	15.4 U/ml
T-Bil	0.58 mg/dl	SCC	2.1 ng/ml
AST	14 IU/l	CYFRA	1.5 ng/ml
ALT	11 IU/l		
ALP	194 IU/l		
γ-GTP	19 IU/l		

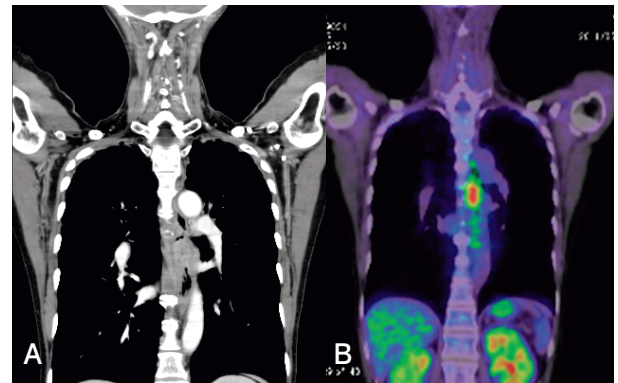


図2 造影CT検査(A)とFDG-PET検査(B)

A：胸部中部食道に造影効果のある腫瘍影を認める。B：胸部中部食道にFDGの異常集積を認めたが、明らかなリンパ節転移や遠隔転移を認めない。

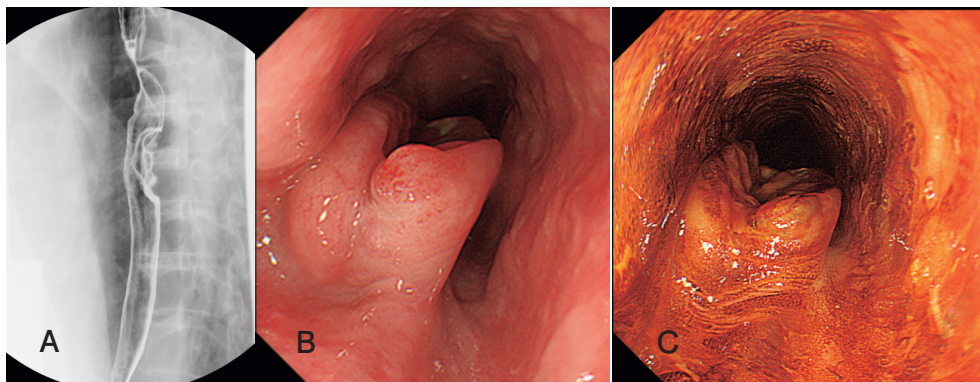


図1 上部消化管X線検査(A)と上部消化管内視鏡検査(B, C)

A：胸部中部食道に辺縁に急峻な立ち上がりを持ち、中心に潰瘍を有する長径約4cmの境界明瞭な隆起性病変を認めた。B, C：切歯より28~31cmの胸部中部食道に急峻な辺縁隆起を持つ潰瘍性病変を認めた。辺縁の隆起部は正常粘膜に覆われ、粘膜下腫瘍様形態を示していた。

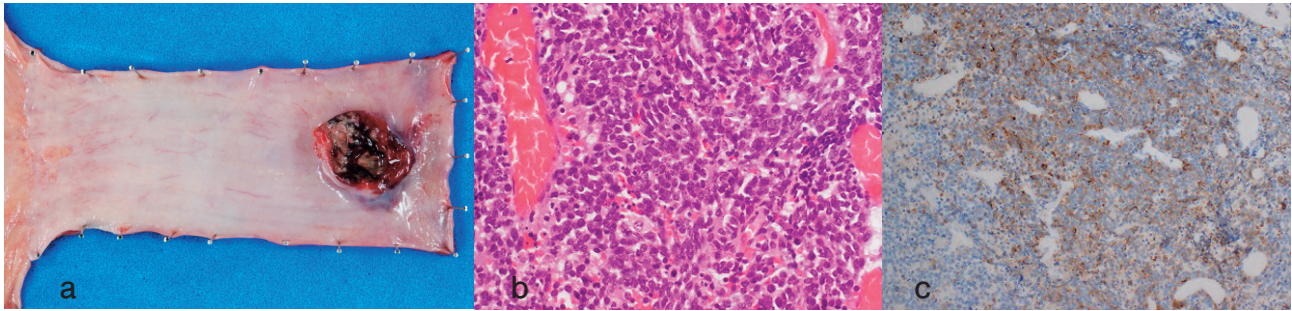


図3 病理組織学的所見

a：切除標本所見：胸部中部食道に4 cm大の2型病変を認めた。b：HE染色。肺小細胞癌と類似して微細顆粒状のクロマチンと類円形の核，少量の細胞質を有する小型の細胞がびまん性に増殖を認めた。c：chromogranin A染色。小型の腫瘍細胞がchromogranin A陽性であった。

飲酒歴：なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：2004年11月初旬，発熱を主訴に近医受診。胸部単純X線にて明らかな異常所見なく解熱剤にて経過観察となった。2005年1月初旬再診され，胸部CT施行にて縦隔リンパ節，鎖骨上窩のリンパ節腫脹を認めたため精査目的に当院紹介入院となった。

入院時現症：身長150.0cm，体重49.7kg，血圧142/62mmHg，貧血・黄疸なし，右鎖骨上リンパ節触知。腹部は平坦軟で肝・脾触知しない。

入院時検査所見：血液生化学検査および尿検査では異常所見なく，腫瘍マーカーのうち carcinoembryonic antigen (CEA)，可溶性 interleukin-2 receptor (IL-2R) は正常範囲内であったが，neuron-specific enolase (NSE) は高値であった(表2)。

上部消化管X線所見：胸部中部食道に長径5 cmの隆起性病

変を認め，辺縁の立ち上がりは急峻で，中心部に不整形陥凹が認められた(図4A)。

上部消化管内視鏡検査所見：切歯より26~30cmの胸部中部食道部位に中心部に陥凹を伴う隆起性病変を認めた。隆起部の辺縁は急峻な立ち上がりで，病変全体は正常粘膜に覆われ，粘膜下腫瘍様の成分を有する所見を示していた(図4B)。

画像検査所見：造影CTでは胸部中部食道に造影効果のある腫瘍影と右鎖骨上窩，縦隔リンパ節の有意な腫脹を認めたが遠隔転移を認めなかった(図5)。

病理組織学的所見：上部消化管内視鏡検査における生検組織よりHE染色にて肺小細胞癌に類似した小型の細胞がびまん性に増殖し，免疫染色ではCD56が陽性にて食道神経内分泌癌と診断された(図6)。

臨床経過：食道神経内分泌癌 T3N4M0 cStage IVaと診断し，CDDP 80mg/m<sup>2</sup> (day 1)，Etoposide (VP16) 100mg/m<sup>2</sup> (day 1, 2, 3. 1コース4週間)の併用化学療法と放射線治療(2回/日，45Gy/30回，3週間)を開始した。2コース終了後の造影CT検査ではリンパ節転移の縮小を認めたため，さらに同レジメンにて2コースの治療を追加した。4ヵ月後の上部消化管内視鏡検査にて主病変である食道病変は消失し，造影CT検査においてもリンパ節転移は消失していた。診断後120ヵ月経過しているが，無再発生存中である。

## 考 察

食道悪性腫瘍の多くは扁平上皮癌であり，神経内分泌癌は稀な疾患で，その頻度は食道悪性腫瘍全体の0.05~7.6%とされている<sup>1,4-10)</sup>。本疾患は食道癌取り扱い規約第10版にて，未分化癌から区別され新たな分類として整理されている。また，消化器腫瘍の2010年WHO分類ではNEN(neuroendocrine neoplasm)と総称され，NET(neuroendocrine

表2 入院時血液所見(症例2)

Complete blood count	AMY	91	IU/l
WBC 6,200 /μl	LDH	187	IU/l
RBC 416×10 <sup>4</sup> /μl	BUN	10.9	mg/dl
Hb 12.2 g/dl	Cr	0.8	mg/dl
Ht 38.8 %	Na	136	mEq/l
PLT 19.5×10 <sup>4</sup> /μl	K	4.7	mEq/l
	Cl	103	mEq/l
Biochemistry	CRP	0.6	mg/dll
TP 7.3 g/dl			
Alb 4.3 g/dl	Tumor markers		
T-Bil 0.69 mg/dl	CEA	3.5	ng/ml
AST 16 IU/l	NSE	36.7	ng/ml
ALT 13 IU/l	ProGRP	142.4	pg/ml
ALP 157 IU/l	CYFRA	0.9	ng/ml
γ-GTP 15 IU/l	可溶性 IL-2R	350	U/ml

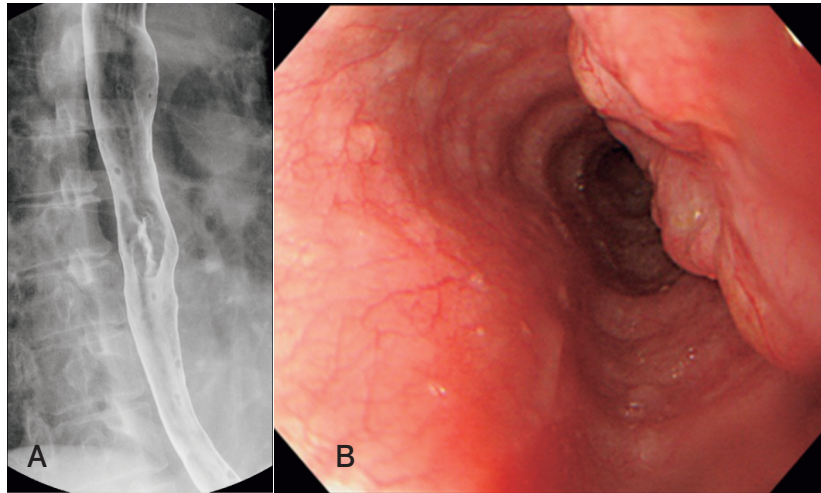


図4 上部消化管 X線検査 (A) と上部消化管内視鏡検査所見 (B)

A：胸部中部食道に長径5 cmの隆起性病変を認め、辺縁の立ち上がりは急峻で、中心部に不整形陥凹が認められた。B：切歯より26～30cmの胸部中部食道部位に中心部に陥凹を伴う隆起性病変を認めた。隆起部の辺縁は急峻な立ち上がりで、病変全体は正常粘膜に覆われ、粘膜下腫瘍様の成分を有する所見を示していた。

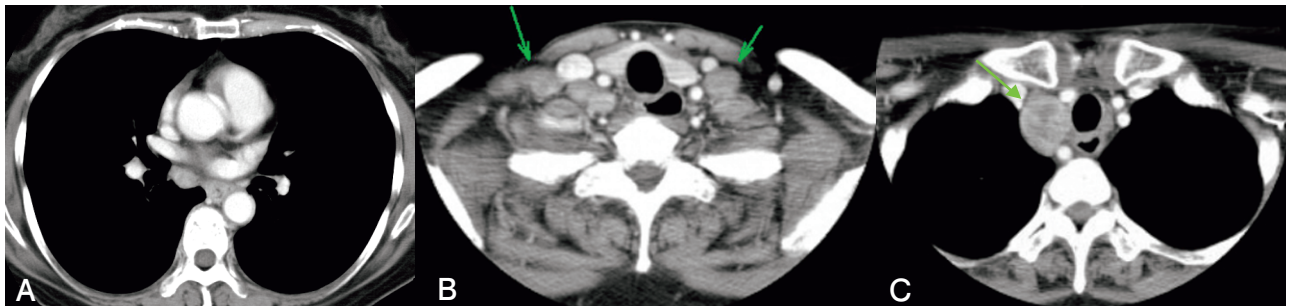


図5 造影CT検査

胸部中部食道に造影効果のある腫瘤影と右鎖骨上窩、縦隔リンパ節の有意な腫脹を認めた (↓)。

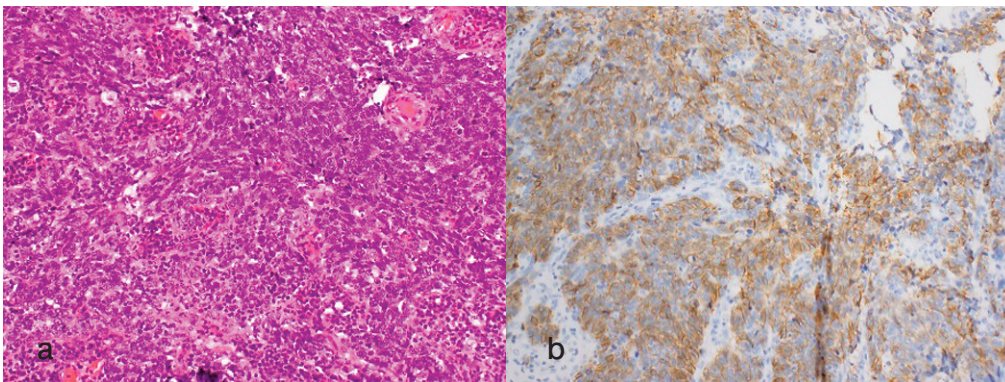


図6 病理組織検査

a：治療開始前の内視鏡生検組織のHE染色。肺小細胞癌に類似した小型の細胞がびまん性に増殖を認めた。b：治療開始前の内視鏡生検組織のCD56染色。小型の腫瘍細胞がCD56陽性であった。

tumor) と NEC (neuroendocrine carcinoma) に大別されている。さらに NET は NETG1 と NETG2 に分類され、NEC は小細胞癌と大細胞癌に分類される。低悪性度腫瘍である NETG1・NETG2 は比較的予後良好であるが、高悪性度腫瘍である NEC・MANEC (mixed adenoendocrine carcinoma) は予後不良である。

幕内ら<sup>11)</sup> は本疾患の内視鏡的特徴について①隆起を主体とする病巣、②正常粘膜に被覆される、③腫瘍の立ち上がり急峻、④凹凸不整を示すものが多い、⑤びらん潰瘍は比較的浅く、潰瘍面が滑らかなものが多い、正常粘膜が入り込んでいるものもある、⑥上皮内伸展を有するものは少ないが他の組織型の癌が混在する複合型では上皮内伸展を伴うものが多いと報告している。本症例の2例においても中心部に陥凹を伴う隆起性病変で隆起部の辺縁は急峻な立ち上がりを認め、食道神経内分泌癌に特徴的な所見であった。

食道神経内分泌癌の病理学的所見は肺小細胞癌と類似して微細顆粒状のクロマチンと目立たない核小体を含む類円形ないし紡錘形の核、少量の細胞質を有する小型の細胞がびまん性にあるいは充実性の胞巣を形成して増殖することが特徴である<sup>12)</sup>。小細胞癌の発生母地は好銀反応陽性で神経分泌型顆粒を有することから粘膜上皮基底層の好銀細胞と言われており、癌組織のすべてが小細胞癌である純粋型と他の組織型の癌が混在する複合型がある<sup>13)</sup>。本症例の2例においていずれも小細胞癌のみの純粋型に相当した。また、Yun<sup>14)</sup> らによると、免疫染色検査による内分泌腫瘍マーカーの陽性率はそれぞれ chromogranin A 69.1%、synaptophysin 95.2%、CD56 76.2%であった。本症例の2例において1例は chromogranin A 陽性で、もう1例は CD56 陽性であり、本疾患の診断に免疫染色検査が有用であ

った。

食道神経内分泌癌は早期より血行性転移、リンパ節転移、遠隔転移を来し<sup>15)</sup>、5年生存率9%との報告や<sup>16)</sup>、生存期間中央値は4.2~18.5ヵ月との報告もあり<sup>17)</sup>、極めて予後不良な疾患である。一方で症例数が少ないため、標準的治療法として確立されたものはまだなく、症例により多様な治療方針が選択されているのが現状である。これまでの報告では、他臓器転移を認めない症例では局所切除と化学療法の併用が生命予後の改善が期待できるとの報告や<sup>18)</sup>、他臓器転移を認める症例では集学的治療が単独治療と比較して予後の改善が期待できるとの報告<sup>3)</sup>もあり、切除可能であれば外科的切除が第一選択であるが、進行が速く転移を来しやすいため、化学療法を併用した集学的治療が望まれる。化学療法に関しては肺小細胞癌に準じた CDDP + CPT-11 (IP 療法)、CDDP + VP-16 (EP 療法)、食道扁平上皮癌に準じた CDDP + 5FU (FP 療法) にて治療されていることが多い<sup>19)</sup>。しかしながら進展型肺小細胞癌に対する CDDP + CPT-11 と CDDP + VP-16 の比較を行った JCOG9511 では、CDDP + CPT-11 群が生存期間で有意に延長していたとの報告があるのに対し<sup>20)</sup>、食道神経内分泌癌においてはレジメンの奏効率を比較検討した報告はなく、確立した治療法がないのが現状である。当院で長期生存が認められた2例では外科切除と IP 療法、EP 療法と放射線療法を併用した集学的治療が選択されていた。

医学中央雑誌において1983年から2015年までに「食道神経内分泌細胞癌」、「食道小細胞癌」もしくは「食道未分化癌」のいずれかをキーワードとして検索を行ったところ、48ヵ月以上の長期生存例を得られた症例は12例であった(表3)。このうち2症例を除いて化学療法を併用した集学的治

表3 症例報告：本邦における食道神経内分泌癌、48ヵ月以上長期生存例

No.	性別	年齢	TNM 分類	治療	化学療法	生存期間(月)	報告者	年
1	M	70	IVb	S-CT	FP	48	Nagahama ら	2001
2	M	61	III	S-RT	—	56	Takada ら	2002
3	M	51	III	S-CT	EP, IP	72	Hashimoto ら	2007
4	M	70	IVb	CRT	FP	53	Yamano ら	2008
5	M	60	II	S-CT	FP	74	Aoyama ら	2009
6	M	53	II	CRT	EP, FP, IP	56	Nakajima ら	2009
7	M	84	III	CRT	FP, Docetaxel/FP	78	Tanizaki ら	2011
8	F	76	IVb	CRT	EP	72	Mizuuchi ら	2010
	M	70	II	CRT	FP	54		
9	M	69	III	CRT	IP	76	Nakajima ら	2012
	F	59	IV b	CT	IP, Docetaxel	58		
10	M	70	I	S-CT	FP	62	Terashima ら	2015

M : male, F : female, S : surgery, CT : Chemotherapy, CRT : Chemo-radiation therapy  
 FP : 5FU + CDDP, IP : CPT-11 + CDDP, EP : VP-16 + CDDP

療が行われており，生存期間は平均63ヵ月，最長で76ヵ月であった．自験例2症例も集学的治療により長期生存が得られており，さらにうち1症例は120ヵ月を超える長期生存が得られていることから貴重な症例と考えられた．海外における多数例での長期生存に関する報告では，多変量解析にてN（TNM分類）が0であること，主病巣が切除されていること，化学療法が施行されている症例で有意に長期生存が得られていた<sup>21)</sup>．また，主病変の長径が5cm以下であること，T1またはT2（TNM分類）であること，主病巣が限局していること，集学的治療がなされていたことが長期生存に有意な因子であるとの報告もある<sup>22)</sup>．当院で経験した2症例ではいずれも主病巣が5cm以下であり，化学療法を含めた集学的治療が施行されたことで長期生存が得られた可能性が示唆された．

## 結 語

食道神経内分泌癌の治療においては，病期が進行した症例でも主病巣が5cm以下の症例においては化学療法を含めた集学的治療を施行することで長期生存につながる可能性があると考えられた．

本論文内容に関連する著者の利益相反はない．

## 文 献

- Matsusaka T, Wayanabe H, Enjoji M : Anaplastic carcinoma of the esophagus. Report of three cases and their histogenetic consideration. *Cancer* (1976) 37, 1352-1358.
- 佐野 淳, 菊池順子, 小林義輝, 田口 洋, 横山宗伯 : 食道内分泌細胞癌の1切除例. *日消外会誌* (2008) 41, 1898-1903.
- Casas F, Ferrer F, Farrus B, Casals J, Biete A : Primary small cell carcinoma of the esophagus : A Review of the literature with emphasis on therapy and prognosis. *Cancer* (1997) 80, 1366-1372.
- Brenner S, Heimlich H, Widman M : Carcinoid of esophagus. *NY State J Med* (1969) 69, 1337-1339.
- Modlin JM, Shapiro MD, Kidd M : An analysis of rare carcinoid tumors : clarifying these clinical conundrums. *World J Surg* (2005) 29, 92-101.
- Ploekinger U, Kloepfel G, Wiedenmann B, Lohmann R : representative of 21 German NET Centers : The German NET - registry : an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* (2009) 90, 349-363.
- Soga J : Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract : an analysis of 1014 reported cases. *Cancer* (2005) 103, 1587-1595.
- Bosman FT, Camerio F, Hruban RH, Theise ND : WHO classification of tumors of the digestive system. 4th ed, IARC, Lyon (2010) pp13-14.
- Beyer KL, Marshall JB, Diaz-Arias A, Loy TS : Primary small-cell carcinoma of the esophagus. Report of 11 cases review of the literature. *J Clin Gastroenterol* (1991) 13, 135-141.
- Law SY, Fok M, Lam KY, Loke SL, Ma LT, Wong J : Small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* (1994) 73, 2894-2899.
- 幕内博康, 島田英雄, 千野 修, 木勢佳史, 田仲 曜, 西 隆之, 鍛持孝弘, 田島隆行, 山本壮一郎, 原 正, 三朝博仁, 武智晶彦, 他 : 特殊組織型の食道癌. *胃と腸* (2005) 40, 320-336.
- 八尾隆史, 神代由美子, 平橋美奈子, 中村典資, 高木靖寛, 岩下明德, 大城由美, 川野豊一, 恒吉正澄 : 特殊組織型食道癌の病理組織学的・免疫組織学的特徴. *胃と腸* (2005) 40, 288-300.
- 田久保海誉 : 扁平上皮癌以外の腫瘍 : 食道の病理 第2版, 総合医学社, 東京 (1996) pp154-184.
- Yun JP, Zhang MF, Hou JH, Tian QH, Fu J, Liang XM, Wu QL, Rong TH : Primary small cell carcinoma of the esophagus : clinicopathological and immunohistochemical features of 21 cases. *BMC Cancer* (2007) 38, 7.
- 伊井和成, 平野雅弘, 喜多嶋和晃, 沖田 敬, 渡邊泰樹, 月山雅之, 秋月真一郎, 津田富康 : 食道小細胞型未分化癌の1例 - 本邦報告例の内視鏡所見の検討. *Gastroenterol Endosc* (1999) 41, 2368-2373.
- 杉浦功一, 小澤壮治, 北川雄光, 岡本信彦, 清水芳政, 矢野和仁, 北島政樹 : 食道小細胞癌の1切除例と文献報告の検討. *日消外会誌* (2004) 37, 123-129.
- Pantvaidya GH, Pramesh CS, Deshpande MS, Jambhekar NA, Sharma S, Deshpande RK : Small cell carcinoma of the esophagus : the Tata Memorial Hospital experience. *Ann Thorac Surg* (2002) 74, 1924-1927.
- 坂本 琢, 山口 肇, 福永周生, 鈴木晴久, 野中 哲, 松田尚久, 井垣弘康, 中西幸浩, 下田忠和 : 食道の内分泌胃癌の1例. *Progress Digestive Endoscopy* (2007) 71, 54-55.
- 永尾未怜, 岡本健志, 西村純一, 中村宗剛, 五嶋淳史, 西川 潤, 坂井田功 : 化学療法が奏功した食道内分泌細胞癌と胃腺癌の重複癌の1例. *山口医学* (2014) 63, 61-67.
- Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Shunichi N, Takahiko S, Akira Y, Masahiro F, Kiyoshi M, Koshiro W, Tomohide T, Seiichiro Y, Nagahiro S : Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* (2002) 346, 85-91.
- Xie MR, Xu SB, Sun XH, Ke L, Mei XY, Liu CQ, Ma DC : Role of surgery in the management and prognosis of limited-stage small cell carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* (2015) 28, 476-482.
- Zhu Y, Qiu B, Liu H, Li Q, Xiao W, Hu Y, Liu M : Primary small cell carcinoma of the esophagus : review of 64 cases from a single institution. *Dis Esophagus* (2014) 27, 152-158.