

〔症例報告〕

CPT-11/CDDP 併用化学療法が著効した食道内分泌細胞癌の1例

浅間 宏之¹⁾, 若槻 尊¹⁾, 浅野 智之²⁾, 黒田 聖仁²⁾
寺島久美子²⁾, 宮田 昌之²⁾, 大平 弘正³⁾

¹⁾福島赤十字病院消化器科, ²⁾同 内科

³⁾福島県立医科大学医学部消化器・リウマチ膠原病内科学講座

(受付 2011 年 2 月 10 日 受理 2011 年 5 月 19 日)

**A Case of Endocrine Cell Carcinoma of the Esophagus with Remarkable Response
to Combination Chemotherapy with CPT-11 and CDDP**

HIROYUKI ASAMA¹⁾, TAKERU WAKATSUKI¹⁾, TOMOYUKI ASANO²⁾, MASAHITO KURODA²⁾, KUMIKO TERASHIMA²⁾,
MASAYUKI MIYATA²⁾ AND HIROMASA OHIRA³⁾

¹⁾Fukushima Red Cross Hospital, Department of Gastroenterology, ²⁾Fukushima Red Cross Hospital, Department of Internal Medicine,

³⁾Fukushima Medical University School of Medicine, Department of Gastroenterology and Rheumatology

要旨: 症例は 59 歳男性。嚥下時のつかえ感を主訴に来院し、上部消化管内視鏡検査で胸部食道に約 12 cm に渡り 2 型腫瘍が認められ、生検にて内分泌細胞癌の診断であった。CT では縦隔および腹腔リンパ節腫大、多発肝転移を認め、また肺野には異常陰影を認めず、stage IVb の食道内分泌細胞癌と診断された。肺小細胞癌に準じ塩酸イリノテカン (CPT-11)/シスプラチン (CDDP) 併用化学療法を開始した。2 クール施行後の CT では、著明な腫瘍縮小効果を確認した。治療開始からの無増悪生存期間は 8 カ月、生存期間は 16 カ月であった。CPT-11/CDDP 併用化学療法が著効を呈した、食道内分泌細胞癌の 1 例を経験した。

索引用語: 食道内分泌細胞癌, 化学療法, CPT-11/CDDP

Abstract: Endocrine cell carcinoma of the esophagus is rare disease. There is no standard therapy and the prognosis is extremely poor. Here we reported a case of endocrine cell carcinoma of the esophagus with multiple metastasis was well responded to combination chemotherapy with CPT-11 and CDDP. The patient was 59-year-old man who was suffering from dysphagia and esophagogastroduodenoscopy revealed type 2 tumor in the esophagus. The biopsy specimen revealed endocrine cell carcinoma. Multiple liver and lymph node metastasis in mediastinum and abdominal cavity were shown by CT scan. He was diagnosed as primary endocrine cell carcinoma of the esophagus. Then he was administrated CDDP 60 mg/m² (day 1) and CPT-11 60 mg/m² (day 1, 8, 15) were infused once a week for 3 weeks followed by 1 week interval. Primary tumor and metastasis were markedly reduced, however he was finally died due to brain metastasis. Progression free survival and overall survival were 8 months and 16 months, respectively.

Key words: Endocrine cell carcinoma, Esophageal cancer, chemotherapy, CPT-11-cisplatin

連絡先: 若槻 尊 E-mail: wakachan@fmu.ac.jp

この論文の要旨は、オンラインジャーナル【学社・GACT】に掲載されています。http://www.sasappa.co.jp/online/

Table 1. 入院時検査成績

抹梢血		生化学		尿検査	
WBC	8,100/ μ l	TB	0.7 mg/dl	BS	97 mg/dl
RBC	412 万/ μ l	AST	24 IU/l	HBs Ag	(-)
Hb	13.1 g/dl	ALT	10 IU/l	HCV ab	(-)
Plt	28.1 万/ μ l	LDH	208 IU/l		
		ALP	204 IU/l	腫瘍マーカー	
Neut	69.3%	γ GTP	19 IU/l	CEA	1.5 ng/ml
Lymph	18.6%	BUN	17.1 mg/dl	CA 19-9	4.3 U/ml
Mono	10.1%	Cre	0.7 mg/dl	SCC	1.4 ng/ml
Eo	1.5%	Na	140 mM/l	シフラ	1.0 ng/ml 以下
Baso	0.5%	K	4.7 mM/l	ProGRP	11.9 ng/ml
		Cl	106 mM/l	NSE	27 ng/dl
		TP	6.8 g/dl	UGT1A1 遺伝子多型	
		Alb	3.8 g/dl	UGT1A1 *28	(-)/(-)
		CRP	2.48 mg/dl	UGT1A1 *6	(-)/(-)
				PH	5.5
				Bld	(-)
				沈渣	異常なし
				Sg	>1.050

緒 言

食道内分泌細胞癌は稀な疾患で、その予後は極めて不良であり標準治療も確立されていない¹⁾。近年、肺小細胞癌に準じた塩酸イリノテカン (CPT-11)/シスプラチン (CDDP) 併用化学療法が有効であるとの報告が散見される^{2,3)}。今回、CPT-11/CDDP 併用化学療法が著効を呈した、食道内分泌細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：59歳，男性。

主訴：嚥下困難。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙：50本/日×30年，飲酒：日本酒1合/日。

現病歴：2009年5月より嚥下時のつかえ感が出現し，同年8月上旬に前医を受診した。上部消化管内視鏡検査では，胸部食道を中心に半周を占める長さ約12cmの深掘れの2型腫瘍を認め，生検にて低分化型扁平上皮癌または内分泌細胞癌が疑われた。胸腹部造影CTでは同部の食道壁肥厚，縦隔および腹腔リンパ節腫大，多発肝転移を認め，同年8月27日，加療目的で当院に入院となった。

入院時現症：身長173.0cm，体重61.5kg，体温：36.3度，血圧：135/77mmHg，心拍：82回/分。



Figure 1. 胸部中部食道を中心に，長径12cmの不整な狭窄を認めた。

眼球結膜に貧血なく，体表リンパ節を触知しない。胸部聴診にて，心雑音および呼吸副雑音を聴取しない。腹部は平坦・軟で，嘔声は認めなかった。

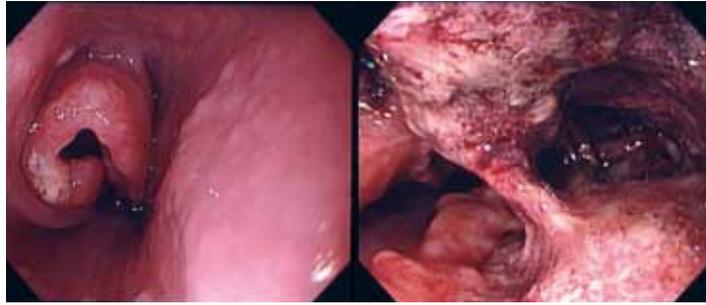


Figure 2. 上部消化管内視鏡検査所見。胸部上部～中部食道に 12 cm に渡り、半周性の深掘れの 2 型腫瘍を認めた。

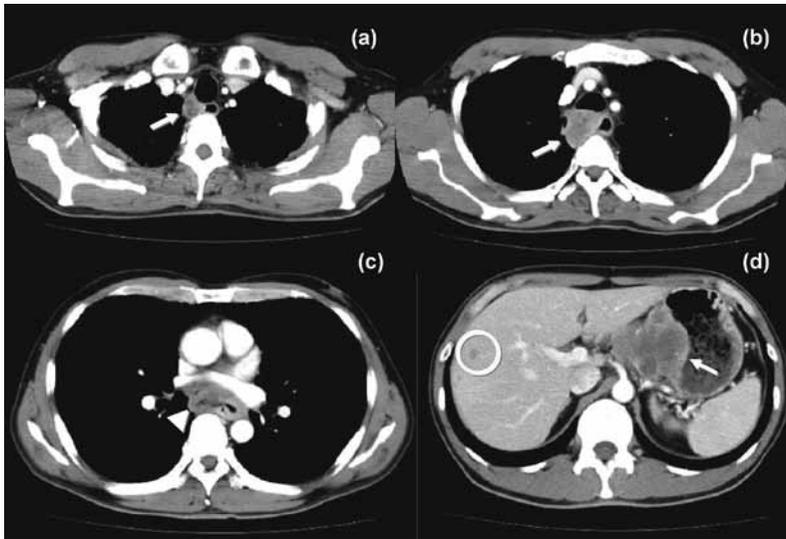


Figure 3. 造影 CT では胸部上部～下部食道に食道壁肥厚を認めた (c 矢頭)。また縦隔リンパ節腫大 (a, b 矢印)、腹腔リンパ節腫大 (d 矢印) および肝転移 (d 丸印) を認めた。

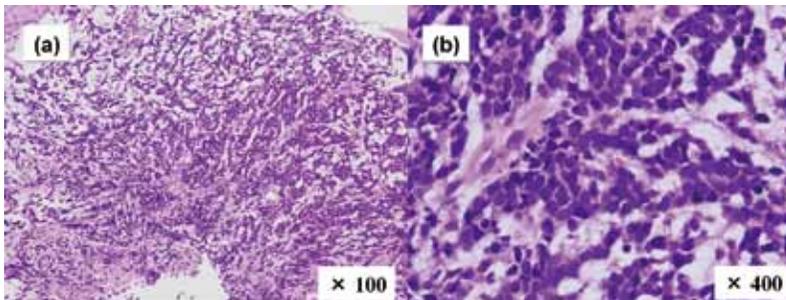


Figure 4. 生検では腫瘍細胞が、木目込み状に配列している所見を認めた (a) (b)。

入院時検査所見：血液検査では、軽度の貧血を認めた。腫瘍マーカーは、NSE 27 ng/dl と高値であった。CPT-11 代謝酵素の UDP-glucuronosyl-transferase 1A1 (UGT1A1) の遺伝子多型は認め

なかった (Table 1)。

食道造影検査：胸部中部食道を中心に、長径 12 cm の不整な狭窄を認めた (Figure 1)。

上部消化管内視鏡検査：切歯から 26 cm の胸部

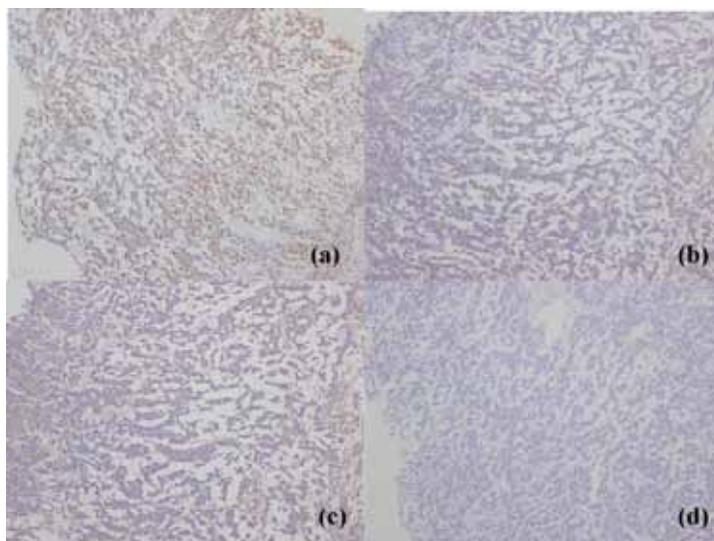


Figure 5. 免疫染色では、MIB-1は約70%の細胞で陽性 (a), CD56 陽性 (b), synaptophysin 陽性 (c), chromogranin A 陰性 (d)。

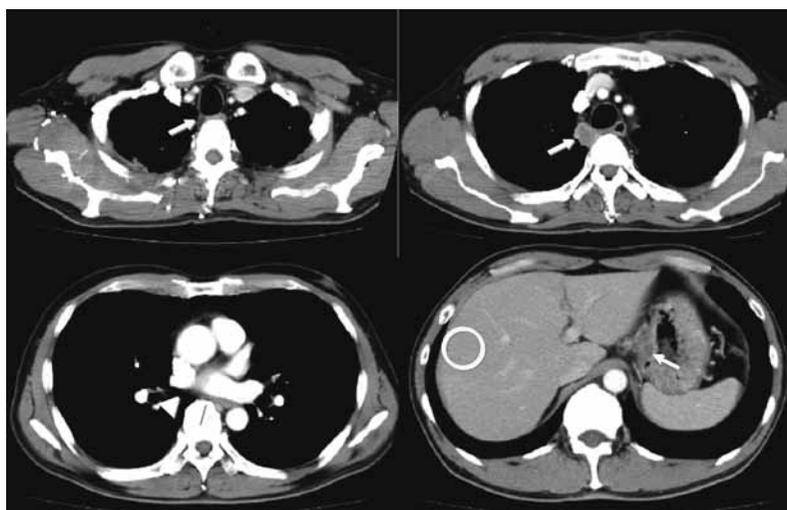


Figure 6. 2クール施行後の造影CTでは、縦隔・腹部リンパ節、および肝転移巣ともに著明に縮小していた。

上部食道付近から12 cmに渡り、3/4周を占める深掘れの2型腫瘍を認めた (Figure 2)。

胸腹部造影CT検査：胸部上部食道から下部食道に渡り食道壁肥厚を認めた。また縦隔および腹腔リンパ節の腫大、多発肝転移を認めた。肺野には異常陰影を認めなかった (Figure 3)。

病理組織学的所見：N/C比の高い腫瘍細胞が、木目込み状に配列している所見を認めた (Figure 4)。免疫染色では、MIB-1は約7割の細胞で陽性、

CD56 陽性、synaptophysin 陽性、chromogranin Aは陰性であった (Figure 5)。以上より、食道内分泌細胞癌と診断した。

臨床経過：近年、肺小細胞癌に準じた化学療法の有用性が報告されており、CDDP (60 mg/m²) day 1, CPT-11 (60 mg/m²) day 1, 8, 15で化学療法を行なった (Table 2)。1クール施行中に、Grade 4の好中球減少症を伴う発熱性好中球減少症がみられ、G-CSF、抗生剤の投与にて対処した。

Table 2. 臨床経過

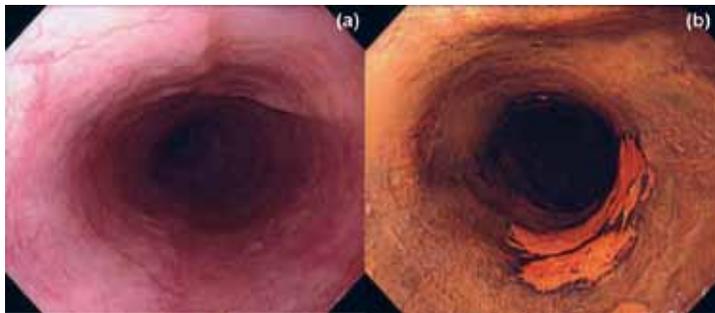
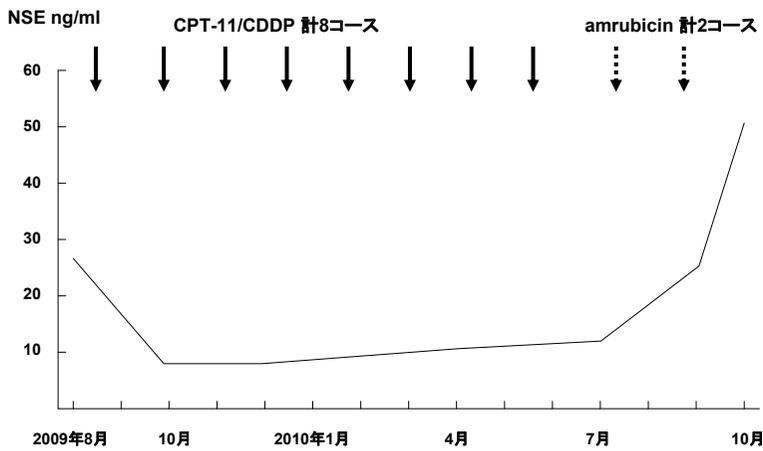


Figure 7. 3クール施行後の上部消化管内視鏡検査所見。隆起性病変は認めず原発巣は瘢痕化していた (a)。切歯から30 cmにおける瘢痕部辺縁に、約1/4周のヨード不染帯を認めた (b)。

1クール施行後の上部消化管内視鏡検査にて、腫瘍の著明な縮小を認め、2クール以降はCPT-11を 10 mg/m^2 減量して化学療法を継続し、以後、明らかな有害事象は認めなかった。2クール終了後に施行した造影CTでは縦隔および腹部リンパ節、肝転移巣ともに著明に縮小しPRであった (Figure 6)。3クール後に施行した上部消化管内視鏡検査では、隆起性病変は認めず食道原発巣は瘢痕化し、切歯から30 cmにおける瘢痕部辺縁に、約1/4周のヨード不染帯を認めた (Figure 7)。瘢痕部からの生検では腫瘍細胞は認めなかったが、不染帯からの生検にて上皮内扁平上皮癌の所見が認められた (Figure 8)。8コース施行後に行なった造影CTにて、傍気管リンパ節の増大を認めたためPDと判定した。このためセカンドラインとして塩酸アムルビシン (45 mg/m^2)を導入し、2コース施行したが、脳転移による右片麻痺の出現

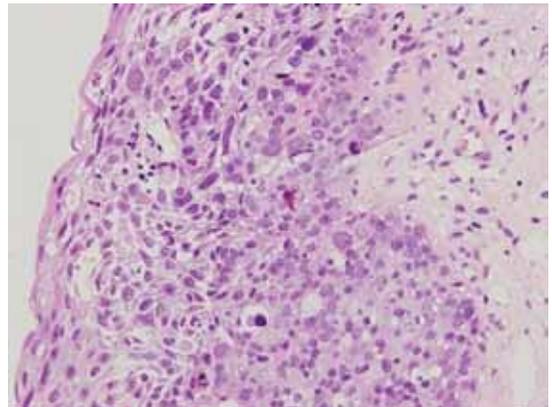


Figure 8. 生検にて上皮内扁平上皮癌の所見が認められた。

を認め、以後はBest Supportive Careに移行し、2010年12月に永眠された。

考 察

食道内分泌細胞癌は、食道癌の1-2%を占める稀な疾患である。杉浦ら¹⁾の183例における文献報告にて、5年生存率9%、50%生存期間6カ月と報告されているようにその予後は極めて不良で、早期に血行性転移、リンパ行性転移を来たすことから、早期であっても全身疾患としての認識が必要である。症例報告が中心で、未だ標準治療は確立されていないが、近年、肺小細胞癌に準じCPT-11/CDDP併用化学療法の有効性を示唆する報告が散見されている²⁻⁴⁾。本邦におけるChinらの12例の報告では、奏効率83%、生存期間中央値13.9カ月と報告され、前出の杉浦らの報告と比較して良好な成績が示唆されており、今後、first lineとしての可能性が期待されている⁴⁾。

一方、放射線治療を併用した放射線化学療法は、限局型肺小細胞癌における標準治療でありその有用性が認識されており⁵⁾、食道内分泌細胞癌における放射線化学療法の有用性も報告されている。Isoyamaら⁶⁾は、限局型食道小細胞癌3例と症例数は少ないものの、全例における完全寛解を報告し、前出のChinら⁴⁾も、化学療法後に放射線化学療法が追加された3例において、40カ月以上の長期生存を報告しており、放射線治療の有用性が示唆される。また食道内分泌細胞癌は、多くが扁平上皮癌を合併するcombined typeであり、化学療法に抵抗性の扁平上皮癌の残存が認められ、これら遺残病変に対する追加放射線化学療法の有用性が示唆される⁷⁾。今後、放射線治療の適応や時期、併用レジメおよびsecond lineも含めた更なる検討が必要である。

CPT-11の投与に伴う有害事象として、好中球減少症や下痢が問題となるが、近年、これらの有害事象の発生率とCPT-11代謝酵素であるUGT1A1遺伝子多型の関連性が報告されている⁸⁾。UGT1A1遺伝子多型の中で*28と*6は特に有害事象との関連が報告されており、*28または*6をホモ接合体で有する症例と、*28と*6のヘテロ接合体を同時に併存する症例に注意が必要である。これらの症例は本邦において約10%を占めると報告されており⁹⁾、Grade 4の好中球減少症やGrade 3以上の下痢の発症頻度が有意に高く注意が必要である⁸⁾。これらの症例ではCPT-11の減量投与が好ましいとされているが、至的投与量

については未だ決定されていない。本症例ではUGT1A1遺伝子多型を認めなかったにもかかわらず、発熱性好中球減少症を併発したが、画像検査にて著効を呈していたため治療継続の方針とし、CPT-11の減量にて対処することにより以後の治療継続が可能であった。

食道内分泌細胞癌の発生起源に関して、カルチノイドと同様に粘膜上皮基底層に存在するneural crest由来の好銀性内分泌細胞(Kulchisky細胞)とする説がある¹⁰⁾。一方、食道内分泌細胞癌の50%以上の症例において、腫瘍辺縁に上皮内扁平上皮癌を合併することより、これらの浸潤の過程での二次的な内分泌細胞癌への分化も示唆されている¹¹⁾。本症例においても、瘻痕辺縁の不染帯からの生検にて上皮内扁平上皮癌を認めており、食道内分泌細胞癌の発症起源を考える上でも、興味深い症例と思われた。

結 語

CPT-11/CDDP併用化学療法により、著明な腫瘍縮小効果を認めた食道内分泌細胞癌の1例を経験した。今後、標準治療の早期の確立が望まれる。

文 献

1. 杉浦功一, 小澤壯治, 北川雄光, 他. 食道小細胞癌の1切除例と文献報告例の検討. 日消外会誌, **37**: 123-129, 2004.
2. 後藤利博, 渡部宏嗣, 村川裕二, 他. イリノテカンとシスプラチンの併用化学療法が著効した進行食道小細胞癌の1例. 日消誌, **104**: 1204-1211, 2007.
3. 水入寛純, 檜原 淳, 岡田守人. CDDPとCPT-11併用化学療法が奏効したStage IVb食道小細胞癌の1例. 癌と化学療法, **36**: 831-834, 2009.
4. Chin K, Baba S, Hatake K. Irinotecan Plus Cisplatin for Therapy of Small-Cell Carcinoma of the Esophagus: Report of 12 Cases from Single Institution Experience. Jpn J Clin Oncol, **38**(6): 426-431, 2008.
5. Pignon JP, Arriagada R, Ihde D, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. NEJM, **23**: 1618-1624, 1992.
6. Isoyama Y, Shioyama Y, Nomoto S, et al. Carboplatin and etoposide combined with radiotherapy for

- limited-stage small-cell esophageal carcinoma : three case and review of the literature. *Jpn J Radiol*, **28** : 181-187, 2010.
7. 会澤亮一, 高倉一樹, 久保恭仁, 他. carboplatin (CBDCA), etoposide (VP-16) による化学療法と放射線療法の併用が奏効した原発性食道小細胞癌の1例. *日消誌*, **106** : 1334-1342, 2009.
 8. Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity : a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res*, **60** : 6921-6926, 2000.
 9. Akiyama Y, Fujita K, Nagashima F, et al. Genetic testing for UGT1A1 *28 and *6 in Japanese patients who receive irinotecan chemotherapy. *Ann Oncol*, **19** : 2089-2094, 2008.
 10. Tateishi R, Taniguchi K, Horai T, et al. Argyrophil cell carcinoma (apudoma) of the esophagus. A histopathologic entity. *Virchow Arch A Pathol Anat Histol*, **371** : 283-294, 1976.
 11. Takubo K, Sawabe M, Arai T, et al. Primary undifferentiated small cell carcinoma of the esophagus. *Hum Pathol*, **30** : 216-221, 1999.