信州医誌，65(2)：117～123，2017

術後補助化学療法にて長期寛解が得られている胃大細胞型神経内分泌癌の１例

小山佳紀　小出直彦*　加賀谷丈紘　久米田茂喜

長野県立病院機構長野県立木曽病院外科

A Case of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Stomach with Long Remission after Postoperative Adjuvant Chemotherapy

Yoshinori Koyama, Naohiko Koide, Takehiro Kagaya and Shigeyoshi Kumeda

Department of Surgery, Nagano Prefectural Kiso Hospital

The patient was a 61-year-old man. Ten years after eradication of *H. pylori* (HP) in the stomach, esophagogastroduodenoscopy showed an ulcerative lesion in the great curvature against the gastric angle, and the tumor was diagnosed as gastric cancer using the biopsy specimens. The patient underwent a distal gastrectomy with D2-node dissection. Pathologically, the large tumor cells infiltrated the subserosa of the gastric wall, and these tumor cells immunohistochemically showed a positive reaction for chromogranin A and synaptophysin. Therefore, the tumor was diagnosed as large cell-neuroendocrine carcinoma of the stomach. Metastasis was observed in 4 regional lymph nodes, and the TNM classification was defined as pStage ⅢA. After surgery, adjuvant chemotherapy consisting of 4 cycles of S-1 therapy following 6 courses of cisplatin (CDDP)/irinotecan (CPT-11) therapy was performed. The patient is well without any recurrence over 4 years after surgery. Adjuvant chemotherapy using CDDP/CPT-11 followed by S-1 is a treatment option for a possible therapeutic regimen. Furthermore, it is necessary to check the HP-eradicated stomach for detection of neuroendocrine carcinoma in the long term. *Shinshu Med J 65 : 117—123, 2017*

(Received for publication October 27, 2016 ; accepted in revised form December 20, 2016)

Key words : stomach, neuroendocrine carcinoma, adjuvant chemotherapy

胃，神経内分泌癌，補助化学療法

Ⅰ　はじめに

神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma：以下NECと略記）は2010年のWHO分類で示され，小細胞型NEC（従来の小細胞癌，small cell NEC：以下SCNECと略記）および大細胞型NEC（large cell NEC：以下LCNECと略記）に大別された。胃NECの治療成績は，本邦の胃癌診療の大規模施設よりの報告においても不良である[1)-3)]。遠隔転移を伴わずに根治的切除が可能であっても術後再発をしばしば来す疾患である。よって術後補助化学療法は治療成績の向上のために施行が望ましい。しかし，胃NECに対する術後補助化学療法の標準的治療は示されておらず，肺小細胞癌に準じたcisplatin（以下CDDPと略記）ベースの化学療法や最近では通常の胃癌に対する標準治療であるS-1ベースの術後補助化学療法も行われている。今回，*H. pylori*（以下HPと略記）除菌10年後に発見され，根治切除後の補助化学療法としてCDDPおよびirinotecan（以下CPT-11と略記）を用いたPI療法と，これに続いてS-1単剤の内服治療を施行して術後４年を

* 別刷請求先：小出　直彦　　〒397-8555
長野県木曽郡木曽町福島 6613-4
長野県立病院機構長野県立木曽病院外科
E-mail : nkoide@shinshu-u.ac.jp



Fig. 1　Endoscopic findings
An ulcerative lesion is observed in the great curvature against the gastric angle. This lesion shows a submucosal appearance.

経過して無再発生存中の胃 LCNEC を報告する。そして胃 LCNEC および SCNEC の治療成績の差異を含めて，NEC に対する術後補助化学療法に関して文献的考察を行う。

Ⅱ　症　　例

患者：61歳の男性。

主訴：特になし。

既往歴：10年前に胃潰瘍に対して入院治療が行われ，この際に HP を指摘され，HP の除菌治療が行われた。Proton pump inhibitor（以下 PPI と略記）の内服はこの10年間行われていなかった。

家族歴：特記すべきものなし。

現病歴：スクリーニング目的の上部消化管内視鏡検査で胃角部大弯に３型病変を指摘されて入院した。

現症：身長153 cm，体重54 kg。胸部および腹部に異常所見を認めず，体表リンパ節を触知しなかった。

入院時検査所見：血液検査では貧血はなく，肝腎機能検査に異常所見を認めなかった。血清 CEA は1.6 ng/ml，CA19-9は５U/ml と正常範囲内であった。

上部消化管造影検査所見：胃角部大弯後壁に潰瘍性病変を認めた。

上部消化管内視鏡検査所見：胃角部大弯に潰瘍性病変を認めた（**Fig. 1**）。その周堤隆起は正常上皮に覆われ，粘膜下腫瘍様の所見を伴っていた。生検にて poorly differentiated adenocarcinoma と診断された。

腹部 CT 検査所見：胃大弯の No.4d リンパ節に造影される８mm 大のリンパ節を認め，転移が疑われた。肝転移は認められなかった。

以上より胃癌の診断にて幽門側胃切除 D2郭清術が施行された。

切除標本肉眼所見：胃角部大弯後壁に腫瘍径19×16 mm の粘膜下腫瘍様の潰瘍性病変を認めた（**Fig. 2**）。

病理組織検査所見：腫瘍は比較的大型の腫瘍細胞の充実性発育により形成されていた（**Fig. 3A**），腫瘍は漿膜下まで浸潤し，リンパ管浸潤（ly2）および静脈浸潤（v2）を認めた。腫瘍周辺の一部には高分化腺癌の併存を認めた（**Fig. 3B**）。また腫瘍辺縁部の表面は正常粘膜に覆われていた。腫瘍細胞の核分裂像21個/10-high power field であった。免疫組織染色にて腫瘍細胞は chromogranin A（**Fig. 3C**）および synaptophysin が陽性であった。Ki-67陽性率は43.0％であった（**Fig. 3D**）。以上より LCNEC と診断された。リンパ節転移は郭清されたリンパ節24個中４個（No.4d および No.6）に認められ，いずれも LCNEC の転移であった。pT3 pN2 cM0：pStageⅢA と診断された。なお切除胃における HP の感染は，メイ・ギムザ染色および抗 HP 抗体を用いた免疫組織染色を施行したが，認められなかった。背景胃粘膜には chromogranin A 陽性細胞の明らかな増加は認められなかった。

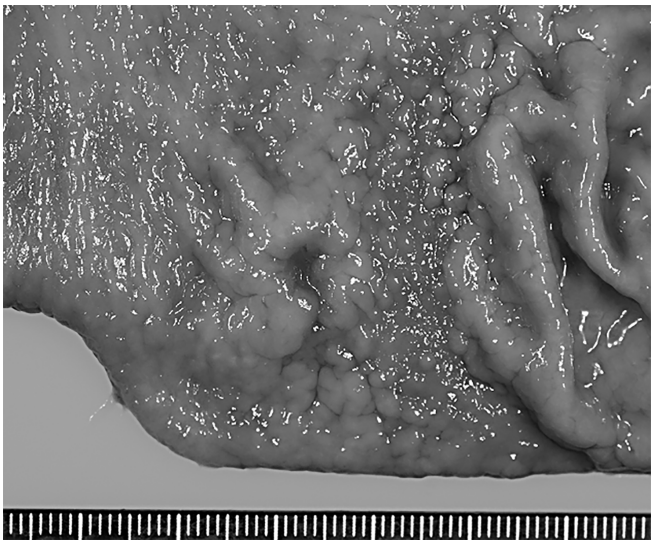


Fig. 2　Macroscopic finding of the resected specimen

An ulcerative tumor is located in the great curvature of the resected stomach. The border around the ulceration is covered with normal gastric mucosa.

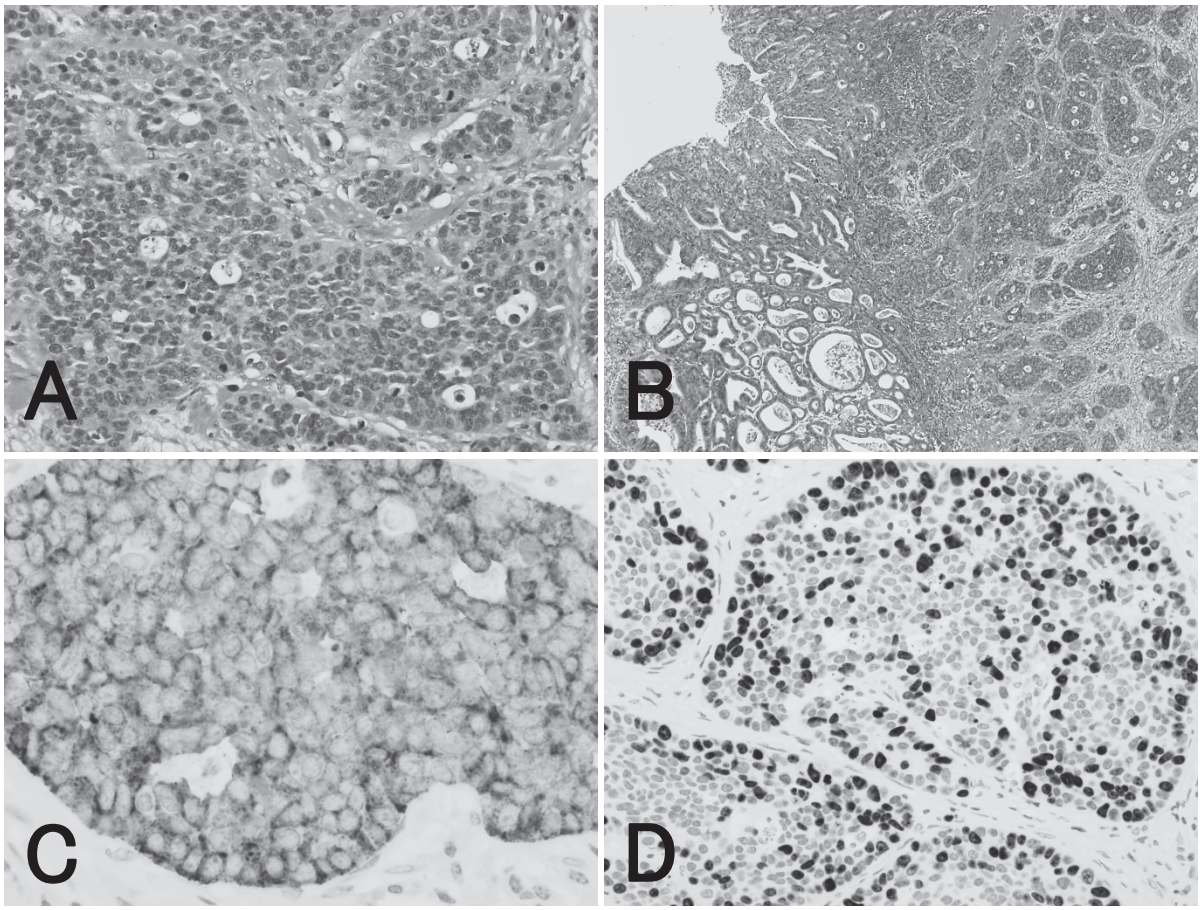


Fig. 3　Histopathological findings

A：HE staining. Large tumor cells diffusely infiltrate.

B：HE staining. Well-differentiated adenocarcinoma is partially observed around the neuroendocrine carcinoma (lower-right part).

C：Immunohistochemical staining. The tumor cells diffusely show a positive immunoreaction for chromogranin A.

D：Ki-67 immunostaining. Ki-67 labelling index is 43 % in the neuroendocrine carcinoma.

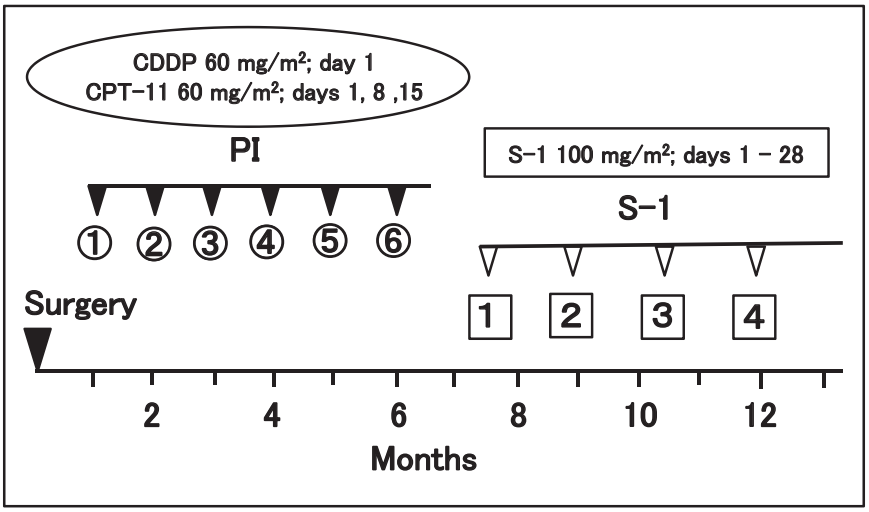


Fig. 4　Adjuvant chemotherapy after surgery
CDDP, cisplatin ; CPT-11, irinotecan ; PI, CDDP/CPT-11.
From 4 weeks after surgery, adjuvant chemotherapy using PI was started, and 6 cycles of PI-therapy were performed. After 4 weeks, the second chemotherapy using S-1 was started. Four cycles of S-1 chemotherapy as adjuvant chemotherapy for adenocarcinoma of the stomach were performed.

術後経過：合併症はなく，順調に経過した。十分なICを行い，補助化学療法を行う方針となった（**Fig. 4**）。化学療法開始時の体重は50 kg であった。CDDP 60 mg/m^2（day 1）およびCPT-11 60 mg/m^2（days 1, 8, 15）によるPI療法を6コース施行した。有害事象としてgrade 1の食欲低下と嘔気が認められ，制吐剤にて治療したが，1週間ごとの化学療法となるため就労は困難であった。しかし化学療法の中止を必要とする骨髄抑制などの重篤な有害事象は認めず，スケジュールに沿った治療が完遂可能であった。そしてS-1単剤による内服治療を4コース（100 mg/day；4週内服，2週休薬）を追加した。S-1治療では有害事象を認めず，スケジュール通りの内服が可能であった。仕事はPI療法中に休業していたが，S-1内服へ変更後に復帰した。術後は半年に1度のCTによる全身検索と1年に1度の内視鏡検査を施行した。補助化学療法を終了して3年が経過し，術後4年を超えたが無再発生存中である。

Ⅲ　考　　察

本例の診断では教訓的な所見を呈していたと考えられた。内視鏡所見では粘膜下腫瘍様の形態を示し，術前に生検にて低分化腺癌と判断された。低分化腺癌においても粘膜下進展することによって粘膜下腫瘍様の形態を呈することがよく知られているが，本例のような特殊型胃癌であるNECにも留意すべきであった。また切除標本では腺癌成分を腫瘍の一部に認め，一般的に知られている消化管NECはそれぞれの臓器の通常型の癌腫を発生母地（食道の場合には扁平上皮癌，胃や大腸の場合には腺癌）として神経内分泌分化によりNECを形成することが多いという所見を示唆するものであった。

胃NECの報告は増加し，疫学や臨床的あるいは病理学的な特徴は明らかになりつつある。未だ解決されていない問題として，胃におけるLCNECとSCNECをまとめてNECとして論じてよいかという点と治療成績向上の方策であると考えられる。まず胃のLCNECとSCNECの治療成績の差異に関して論じられる報告が少ない。Jiangら[4]は胃のLCNECは通常の胃腺癌と比べて治療成績が不良であるとしている。しかしShiaら[5]は消化管NECにおいてLCNECとSCNECの予後に差が無いと報告し，そしてMatsuiら[6]は胃のLCNECとSCNEC間に形態学的な差を認めるが，その予後に差は無く，いずれも不良であると報告している。いずれにせよ胃NECの予後はSCNECとLCNECの如何に関わらず不良であるが，その多くは発見時にすでに遠隔転移や周囲臓器浸潤を伴った症例である。本例のような根治切除が可能な症例においても両者を同一に論じて良いかという疑問が生ずる。そこで最近10年間の本邦報告例を，医中誌webにて

Table 1　NEC of the stomach reported in the last decade in Japan

	SCNEC	LCNEC	Unkown[a)]	Total
Cases	121	29	21	171
Gastrectomy with curative intent	66	23	11	100
Adjuvant chemotherapy				
With	34	13	3	50
Without	30	7	3	40
Unkown	2	3	5	10
Regimens of adjuvant chemotherapy				
S-1 only	13	7	2	22
S-1 based[b)]	5	1	0	6
Platina based[c)]	8*	2**	1	11
Others	7	2	0	9
Unknown	1	1	0	2

NEC, neuroendocrine carcinoma ;
SCNEC, small cell type/small cell carcinoma ; LCNEC, large cell type.
a), neither histologic subtype nor pathologic findings described in reports.
b), S-1 with cisplatin, irinotecan, or docetaxel.
c), cisplatin with etoposide or irinotecan according to regimens for small cell lung cancer.
*, including 2 cases with etoposide and irinotecan followed by S-1.
**, including the present case, but no other case with etoposide and irinotecan followed by S-1.

「胃」,「内分泌細胞癌/神経内分泌癌」あるいは「小細胞癌」をキーワードで，そして PubMed にて「stomach」,「endocrine cell carcinoma/neuroendocrine carcinoma」あるいは「small cell carcinoma」を key words として検索したところ170例の胃 NEC が本邦から報告されていた。胃 NEC のうち病理学的に小型の細胞を示したものは SCNEC として報告されてきた。中型から大型の腫瘍細胞を認めた症例では NEC として報告され，SCNEC なのか LCNEC なのか言及されていない報告が一部に認められた。中には SCNEC と報告されたが[7]，LCNEC ではないかとの指摘を受けて SCNEC から NEC と変更された症例も存在する[8]。今回考察する上で，過去の論文を検討すると明確に SCNEC あるいは LCNEC と記載された症例，NEC として報告され SCNEC あるいは LCNEC の言及はないが病理所見の詳細な記載により判断可能な症例，そして組織写真は掲載されているが細胞の特徴の判断に迷う症例が存在した。2010年の WHO の新分類以降，NEC の報告の際には亜分類を明示すべきであると考える。この中で LCNEC と記載あるいは判断が可能であった症例は，本例を加えて29例で，SCNEC と記載あるいは判断が可能であった症例は122例であった（**Table 1**）。根治切除が困難な T4b あるいは M1を示した SCNEC は56例（54.9％），一方根治切除が困難な LCNEC は９例（31.0％）であった。LCNEC では根治切除可能な報告が多く認められた。

胃 NEC に対する化学療法では，切除不能進行・再発の胃 NEC 症例において肺小細胞癌において標準治療とされる CDDP/etoposide（VP-16）による PE 療法あるいは PI 療法がしばしば用いられ，その有効性が指摘されている[1)9)]。通常型の胃癌では JCOG9912試験[10]により S-1が key drug となり，SPIRITS 試験[11]以降，S-1/CDDP 療法が広く用いられている。はたして胃 NEC において肺小細胞癌に準じた化学療法が良いのか，それとも胃癌に準じた化学療法が良いのか，未だ明らかとなっていない。現在，前者の治療が広く受け入れられているが，菊池ら[12]によると胃 SCNEC に対する化学療法の効果として胃癌に準じた化学療法群と肺小細胞癌に準じた化学療法群に差が無いと報告している。

術後補助化学療法に関して，通常型の胃癌では ACTS-GC 試験[13]により S-1単剤の内服が標準化されているが，胃 NEC に関する補助化学療法は controversial である。胃 NEC に関する補助化学療法を検討するため，上記の症例群を検討した。胃 NEC 症例の中から遠隔転移を伴わずに根治切除が可能であった症例は105例で，術後補助化学療法が施行されたのは半数の53例のみであった。胃 NEC に対する化学療法の重要性を指

摘されて久しいが，標準的な補助化学療法のコンセンサスが得られていないためにその施行率は低いと考えられた。しかし胃 NEC における根治切除後の再発の状況を検討すると，補助化学療法施行例と非施行例における術後再発率は，施行例30％および非施行例35％で，未だ術後補助化学療法に意義が存在するかどうか明らかにすることは困難と考えられた。そしてプラチナベースあるいは S-1ベースの補助化学療法がともに用いられており，S-1ベースの補助化学療法がやや多く使用されているようである。肺小細胞癌に準じた PE あるいは PI によるプラチナベースの治療がファーストラインとして選択され後に S-1を含む治療法に変更された症例も認められる[14]。胃 NEC は稀な疾患であるため遠隔期の情報がなく報告されている症例が多く，術後早期の再発の有無での比較しかできない状況である。正確な予後調査をもとにした術後補助化学療法の必要性，そしてメニューに関する検討が必要であり，全国調査に基づく検討が望まれる。

さらに術後補助化学療法における LCNEC と SCNEC の差異を検討した。補助化学療法は SCNEC のうち35例（根治切除例の53.0％），LCNEC では13例（根治切除例の65％）に施行されていた。しかし補助化学療法施行例における術後再発は，SCNEC では34例中14例（41.2％）に認められたが，LCNEC では本例を含めて術後再発は指摘されていない。補助化学療法非施行例における術後再発は，SCNEC では30例中14例（46.7％）に認められ，LCNEC では７例中２例（28.6％）であった。LCNEC において根治切除が可能であった場合に積極的な補助化学療法が長期生存につながる可能性がうかがえた。補助化学療法のメニューでは S-1ベースおよびプラチナベースの治療法が，それぞれ SCNEC では52.9％および23.5％，そして LCNEC では61.5％および15.4％に用いられていた。LCNEC では胃癌化学療法に準じた S-1ベースの治療がやや多く用いられていた。術後補助化学療法を施行した LCNEC の術後早期再発例は報告されていなかったが，SCNEC では34例中20例が早期再発を認めていた。このため LCNEC の術後補助化学療法は積極的に行い，S-1ベースの補助化学療法も有用性が考慮され，そして本例のような PI 療法とそれに続く S-1単剤内服治療も選択肢となりうると考えられた。

HP 除菌後も胃の腺癌の発生はしばしば認められ，注目されている。本例では10年前に HP の除菌が行われ，切除標本でも HP の感染は認められなかった。胃 NEC と HP 感染の因果関係は未だ明らかとされていないが，本例は胃 NEC の発生において HP 除菌後の長期 follow-up の必要性を示唆する症例であった。

謝辞：本例の病理組織学的所見の指導を賜りました信州大学医学部病理学教室 下条久志先生に深謝申し上げます。

利益相反：なし。

文　献

1） Okita NT, Kato K, Takahari D, Hirashima Y, Nakajima TE, Matsubara J, Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada Y, Taniguchi H, Shirao K : Neuroendocrine tumors of the stomach : chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. Gastric Cancer 14 : 161-165, 2011

2） Kubota T, Ohyama S, Hiki N, Nunobe S, Yamamoto N, Yamaguchi T : Endocrine carcinoma of the stomach : clinicopathological analysis of 27 surgically treated cases in a single institute. Gastric Cancer 15 : 323-330, 2012

3） Ishida M, Sekine S, Fukagawa T, Ohashi M, Morita S, Taniguchi H, Katai H, Tsuda H, Kushima R : Neuroendocrine carcinoma of the stomach : morphologic and immunohistochemical characteristics and prognosis. Am J Surg Pathol 37 : 949-959, 2013

4） Jiang SX, Mikami T, Umezawa A, Saegusa M, Kameya T, Okayasu I : Gastric large cell neuroendocrine carcinomas : a distinct clinicopathologic entity. Am J Surg Pathol 30 : 945-953, 2006

5） Shia J, Tang LH, Weiser MR, Brenner B, Adsay NV, Stelow EB, Saltz LB, Qin J, Landmann R, Leonard GD, Dhall D, Temple L, Guillem JG, Paty PB, Kelsen D, Wong WD, Klimstra DS : Is nonsmall cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity ? Am J Surg Pathol 32 : 719-731, 2008

6） Matsui K, Jin XM, Kitagawa M, Miwa A : Clinicopathologic features of neuroendocrine carcinomas of the stomach : appraisal of small cell and large cell variants. Arch Pathol Lab Med 122 : 1010-1017, 1998

7） 藤田博崇，篠原永光，大畑誠二，田渕　寛，梶川愛一郎：胃切除および補助化学療法により術後５年以上無再発生存

している胃小細胞癌の１例．日臨外会誌 70：3565-3570，2009
8） 橘　充弘：藤田論文，70(12)，3565～3570，2008「胃切除および補助化学療法により術後５年以上無再発生存している胃小細胞癌の１例」を読んで．日臨外会誌 71：574，2010
9） Brunner B, Tang LH, Klimstra DS, Kelsen DP : Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract : a review. J Clin Oncol 22 : 2730-2739, 2004
10） Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A ; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group : Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer : a randomised phase 3 study. Lancet Oncol 10 : 1063-1069, 2009
11） Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M : S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) : a phase Ⅲ trial. Lancet Oncol 9 : 215-221, 2008
12） 菊池由宣，松崎淳人，戸倉夏木，藤塚宜功，大塚隆文，竹内　基，中野　茂，中野弘一，五十嵐良典，住野泰清：胃小細胞癌．本邦報告例および自験例の検討．東邦医誌 56：421-428，2009
13） Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K ; ACTS-GC Group : Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 357 : 1810-1820, 2007
14） 松原猛人，根本　洋，齋藤充生，真希子，曽田　均，後藤哲宏，水上博喜，石橋一慶，木川　岳，澤田　晋，山田雅哉，楯　玄秀，光谷俊幸，真田　裕，日比健志：胃のカルチノイドの内視鏡的切除術施行３年後に発生した低分化型内分泌細胞癌の１例．Prog Dig Endosc 74；48-49，2009

（H 28．10．27 受稿；H 28．12．20 受理）