

後腹膜原発神経内分泌癌の1例

福島 美香, 大瀧 達也, 臼井 幸男
静岡市立清水病院泌尿器科

A CASE OF PRIMARY NEUROENDOCRINE
CARCINOMA OF THE RETROPERITONEUM

Mika FUKUSHIMA, Tatsuya OTAKI and Yukio USUI
The Department of Urology, Shizuoka City Shimizu Hospital

In this case report, we describe a case of primary retroperitoneal neuroendocrine carcinoma. An 85-year-old man presented with a 3-week history of left back pain. Contrast-enhanced computed tomography showed an 8×5 cm mass to the left of the aorta and multiple hepatic metastases. Immunohistochemistry staining of the tumor cells showed positivity for the neuroendocrine marker synaptophysin and a very high Ki67 proliferation index. He was treated with carboplatin and etoposide. After 2 courses of chemotherapy, the mass had decreased in size, confirming that the treatment was effective. We plan to administer a total of 6 courses of chemotherapy.

(Hinyokika Kiyō 67 : 423-426, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_9_423)

Key words : Neuroendocrine carcinoma, Retroperitoneum

緒 言

神経内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, 以下 NEC) は神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine neoplasm, 以下 NEN) のなかでも低分化な癌であり, 比較的急速に進行するといわれている。原発は消化器系や肺に多く, 治療は小細胞肺癌に準じて行われることが多い。しかし, NEC 自体が稀な疾患でありいまだ明確な治療法は確立されていない。今回われわれは, 後腹膜原発と思われた神経内分泌癌の1例を経験したため, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 80歳代, 男性

主 訴 : 左背部痛

既往歴 : 高血圧, 脂質異常症, 高尿酸血症, 慢性腎不全

現病歴 : 2020年4月に3週間前から継続する左背部痛にてかかりつけ医を受診した。上部内視鏡を施行され, 胃炎の診断であった。症状が継続するため, CT検査が行われ左水腎症を認めたため当科紹介となった。

初診時所見 : 左腰背部痛のため苦悶表情あり。左側腹部に腫瘍を触知した。

理学的所見 : 身長 164 cm, 体重 62 kg, 意識清明, 体温 36.8°C, 血圧 154/98 mmHg, 脈拍 92/min, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 1

血液生化学 : WBC 9,200/ μ l, RBC 378万/ μ l, Hb

12.0 g/dl, PLT 25.5万/ μ l, ALB 3.8 g/dl, T. Bil 0.87 mg/dl, ALP 217 U/l, AST 20 U/l, ALT 11 U/l, LDH 718 U/l, AMY 64 U/l, UN 25 mg/dl, Cre 1.78 mg/dl, eGFR 29 ml/min/1.73 m²

腫瘍マーカー : CEA 2.6 ng/ml, CA19-9 41.1 U/ml, IL2R 1,009 U/ml

尿沈渣 : RBC 20~29/hpf, WBC <1/hpf, 細菌 <1/hpf

尿細胞診 : 未実施

画像所見 : 腎機能を考慮し単純 CT にて評価を行った。左腎盂尿管は拡張し, 腎盂内に不整な軟部陰影と 7 cm 大の単純性腎嚢胞を認めた (Fig. 1a)。また, 大動脈左側の後腹膜に 8×5 cm の最大の腫瘍を認め (Fig. 1b), 腫瘍が外から尿管を圧排しているようであった (Fig. 1c)。肝臓には多発の低吸収結節が認められた (Fig. 1d)。以上より, 後腹膜を原発とした肝転移, あるいは悪性リンパ腫を疑った。

食欲低下も著しく, 全身状態も増悪傾向にあったため, 他の画像診断は行わずに後腹膜の腫瘍生検を行うことにした。生検は後腹膜の最も大きな腫瘍を標的として, 局所麻酔下に超音波をガイドとして 18G の生検針を用いて行った。

病理組織所見 : 採取した検体には上皮やリンパ節成分はなく, 特徴のない異形細胞が脂肪組織に広範に浸潤していた (Fig. 2a)。免疫染色では, CK (AE1/AE2), p63, synaptophysin が陽性で (Fig. 2b), chromogranin A 弱陽性, CD26 (L26) 陰性であった。Ki-67 陽性率は90%以上であった。

以上の病理結果より NEC と診断した。隣 MRI や

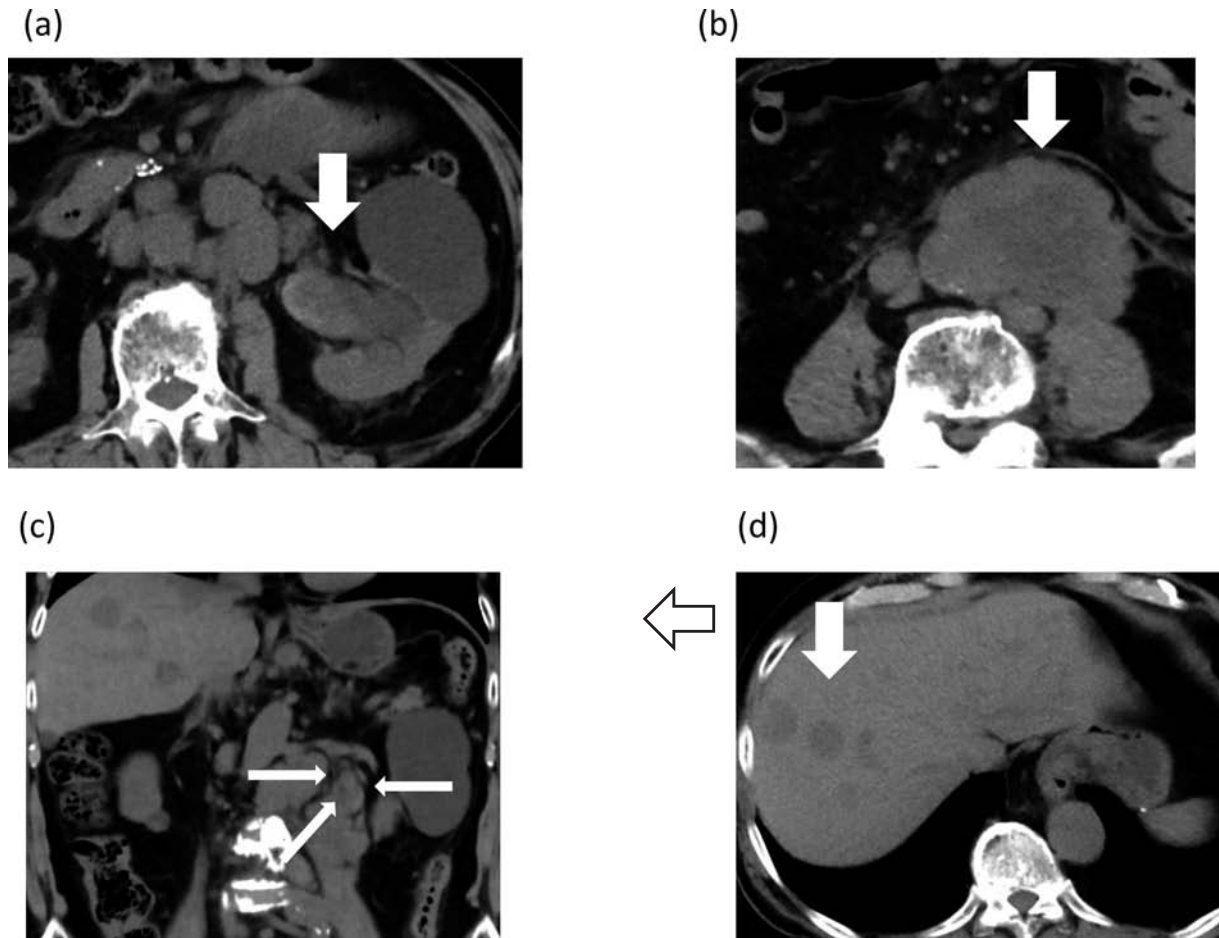


Fig. 1. CT showing (a) soft tissue within the left renal pelvis and hydronephrosis, (b) a mass to the left of the aorta, (c) a coronal view, (d) liver metastasis.

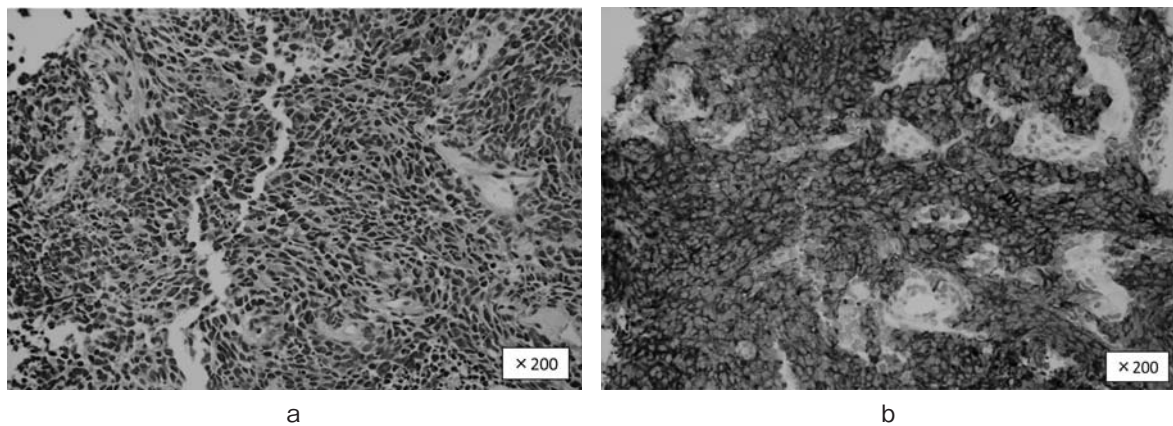


Fig. 2. a: Hematoxylin and eosin stain of the biopsy showed a high N/C ratio and hyperchromatic spindle-shaped nuclei ($\times 200$). b: Immunohistochemistry staining of the tumor cells showed positivity for the neuroendocrine marker synaptophysin ($\times 200$).

大腸内視鏡は施行していないが、CT で他の臓器に明らかな病変は認めていない。逆行性腎盂造影や尿細胞診を実施しておらず、上部尿路原発を完全には否定できないが、肉眼的血尿といった尿所見がないこと、大きな病変が後腹膜に存在すること、尿管が外部から圧排されている所見があること、生検組織から尿路上皮成分が検出されなかったことより、原発は後腹膜と判

断した。

経過：生検の病理結果を待つ間も、背部痛や食欲低下が進み、CT でも短期間で病巣の増大が認められ、補液や疼痛コントロールのために入院治療を必要とした。高齢であり進行の速さから積極的治療をしない案も出されたが、未治療であることや家族の希望もあり、治療に伴うリスクを十分説明したうえで化学療

法を行うこととした。小細胞肺癌治療に準じて、カルボプラチン+エトポシド (CE) 療法を選択した。カルボプラチンは AUC を 5 とし day 1 に、エトポシドは 80 mg/m² (75% dose) を day 1~3 で計 6 コースを予定した。好中球減少を予防するため day 4 にペグフィルグラスチム (持続型 G-CSF 製剤) を投与した。1 コース目終了後から食欲や全身状態の改善を認め、鎮痛剤の減量、中止ができるまでになった。また、治療以前に最も異常値であった LDH は 206 U/l と基準値内まですみやかに改善した。2 コースと 4 コースの終了時点で単純 CT を行ったところ、原発巣、肝転移巣ともに 30% 以上の縮小が得られ、部分奏効と判定した (Fig. 3)。化学療法に伴う有害事象は 1 コース目に

Grade 2 の悪心を認めたが、2 コース目より制吐剤の予防的内服にて症状の再燃は認めなかった。4 コース目終了後に Grade 1 の腎機能低下を認めたため、5 コース目よりカルボプラチンを減量している。現在 5 コース目が終了し、全 6 コースの施行予定である。

考 察

2017年・2019年の WHO 組織分類にて、神経内分泌腫瘍は NEN と総称されるようになり、高分化の神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor, 以下 NET) と、低分化の NEC に分類されるようになった。NET はカルチノイド腫瘍と呼ばれる場合もある。WHO 分類は、Ki-67 指数や核分裂像の比率を用いた分類である。Ki-67 指数とは、核分裂期ある腫瘍細胞の割合を示しており、指数が大きいほど増殖速度が速いことを意味している。2010年の WHO 分類では NET G1, G2, NEC の 3 つの分類であったが、2019年の WHO 分類では NET G1, G2, G3, NEC G3, mixed NEN (以下, MiNEN) の 4 つに分類されるようになった¹⁾ (Table 1)。2017年の分類では、増殖能の高い NET と悪性度の高い内分泌細胞癌が NEC に分類されていた。しかし、近年、NET と NEC が分子病理学的に異なる性質をもつことが知られるようになり、また治療法や予後も異なることから増殖能は高いが、NET の延長にあるものを G3, 高度細胞異型があり悪性度が高いものを NEC としっかりと区別するようになった。また、WHO 分類では、神経内分泌腫瘍成分と腺癌成分が同一腫瘍の中に認められ、一方の成分が 30% 以上の割合を占める場合に MiNEC と呼ぶようになった。

NEN の原発巣の多くは、消化器系 (60%) と肺 (27%) で、後腹膜原発の神経内分泌癌は稀である²⁾。本邦では、自験例を含めて 7 例が報告されている。症例は 33 歳から 85 歳。治療方法は切除例が 1 例、化学療法施行例が 4 例 (カルボプラチン・エトポシド 2 例、カルボプラチン・パクリタキセル・エトポシド 1 例、不明が 1 例)、緩和療法が 2 例であった³⁻⁸⁾ (Table 2)。主訴は様々で、進行した状態で見つかることが多い。近年の症例では化学療法が施行されており、化学

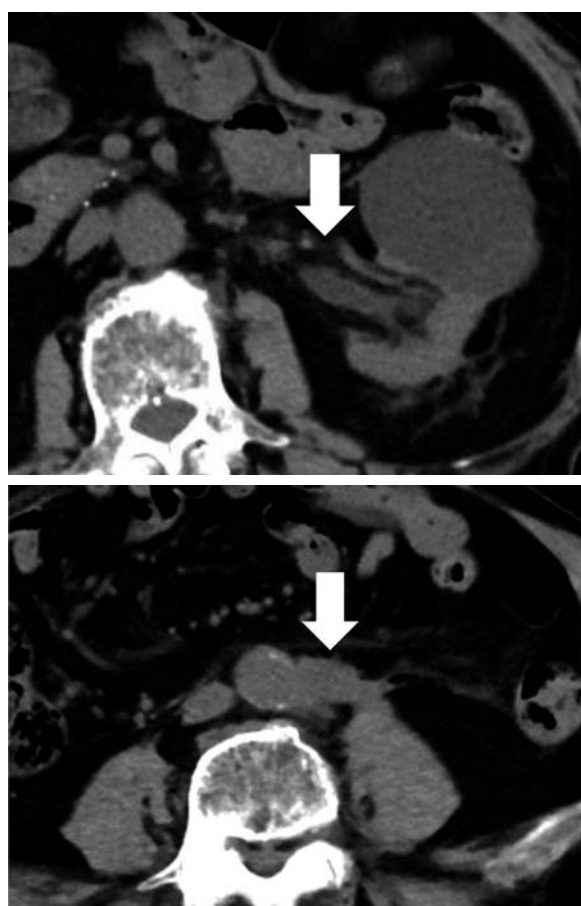


Fig. 3. After 4 cycles of etoposide-carboplatin chemotherapy.

Table 1. Classification and grading criteria for neoplasms (WHO classification, 2019)

Terminology	Differentiation	Grade	Mitotic rate	Ki-67 index
NET, G1	Well differentiated	Low	<2	<3%
NET, G2		Intermediate	2-20	3-20%
NET, G3		High	>20	>20%
NEC, small-cell type	Poorly differentiated	High	>20	>20%
NEC, large-cell type			>20	>20%
MiNEN	Well or poorly differentiated	Variable	Variable	Variable

NET, neuroendocrine tumor; NEC, neuroendocrine carcinoma; MiNEN mixed neuroendocrine neoplasm.

Table 2. Cases of primary neuroendocrine carcinoma of the retroperitoneum reported in Japan

症例	年齢	性別	主訴	内臓転移	治療法	報告年
1	62	男	検診異常	肝臓	腫瘍切除	2010
2	66	男	不明	脳・皮膚	化学療法	2013
3	33	女	右下腹部痛	なし	緩和療法	2014
4	64	女	血尿	なし	化学療法	2014
5	80	男	失語	脳	緩和療法	2019
6	65	男	食思不振	脳	化学療法	2019
7	85	男	左背部痛	肝臓	化学療法	2021

療法施行例ではいずれも部分奏功を得られていた。原発巣に関しては、画像検査による除外診断、転移巣からの生検にて診断しているものが多かった。本症例では、肝生検は施行していないものの、画像所見、後腹膜腫瘍生検にて転移を示唆する他臓器の所見が得られなかったことから、後腹膜原発と判断した。手術不能な NEC の治療法は確立されておらず、一般的に肺小細胞肺癌治療に準じて、シスプラチン+エトポシド (PE) 療法またはカルボプラチン・エトポシド (CE) 療法が施行されることが多い。また、小細胞肺癌では、化学療法後の初再発として脳転移が多く、限局型小細胞肺癌では化学療法にて完全奏効が得られた症例に対して予防的全脳照射が標準治療となっている。進展型小細胞肺癌に関しては、本邦では全生存期間の延長を認めておらず、予防的全脳照射は推奨されていない。本症例では頭蓋内症状を認めておらず、頭部 MRI の施行はしてこず、また予防的全脳照射は実施していない。化学療法は腎機能を考慮し、CE 療法を選択した。膵・消化管 NEC の治療成績は、1 次療法として PE 療法を行った 152 例で奏効率 50%、無増悪生存期間の中央値は 6.2 カ月、全生存期間の中央値 11.6 カ月と報告されている⁹⁾。進展型小細胞肺癌に対して従来の化学療法に免疫チェックポイント阻害薬 (PD-L1 阻害薬) を併用する方法も標準化されつつあり¹⁰⁾、予後不良とされる本疾患に対する治療効果の

向上が期待される。

結 語

後腹膜原発の神経内分泌癌の 1 例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. : The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* **76** : 182-188, 2020
- 2) Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. : One hundred years after "carcinoid" : epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* **26** : 3063-3072, 2008
- 3) 長谷川千穂, 中山良朗, 玉城敦子, ほか : CBDCA + VP-16 療法が著効した後腹膜原発神経内分泌癌 (NEC) の 1 例. *日内分秘会誌* **95** : 810, 2019
- 4) 武田詩奈子, 安達尚宣, 川村貞文, ほか : 神経内分泌癌の 3 例. *泌尿器外科* **32** : 94, 2019
- 5) 加藤 綾, 沼田正勝, 風間慶祐, ほか : 後腹膜原発神経内分泌細胞癌の 1 例. *日臨外会誌* **75** : 506, 2014
- 6) 荒木英盛, 田中篤史, 寺島康浩, ほか : Paclitaxel, carboplatin, etoposide 併用療法にて著効した後腹膜神経内分泌癌の 1 例. *日癌治療会誌* **48** : 2990, 2013
- 7) 千田貴志, 林 達也, 木村文夫, ほか : 後腹膜を原発とする肝転移を来たした神経内分泌細胞癌の 1 切除例. *日臨外会誌* **71** : 894, 2010
- 8) 長坂 武, 細川僚子, 川田一郎 : 後腹膜に生じた小細胞神経内分泌癌の皮膚転移. *皮膚臨床* **52** : 1364-1365, 2010
- 9) 佐々木 隆, 高松 学, 古川貴光, ほか : 胆道神経内分泌腫瘍に対する臨床・病理学的検討ならびに胆道神経内分泌癌に対する化学療法の成績. *胆道* **34** : 153-162, 2020
- 10) 肺癌診療ガイドライン 2020 年版

(Received on January 25, 2021)

(Accepted on May 14, 2021)