

症例報告

## 初回治療より9年後に再発転移が疑われた 喉頭原発神経内分泌腫瘍の1例

昭和大学藤が丘病院耳鼻咽喉科

徳留 卓俊 嶋根 俊和 小倉 千佳  
川口 顕一郎 河村陽二郎 下 鑑 裕子  
中村 泰介 五味 潤 寛 小林 齊  
三邊 武幸

昭和大学藤が丘病院病院病理科

楯 玄秀

要約：喉頭原発の神経内分泌腫瘍は比較的稀な疾患で、治療後早期にリンパ節転移、遠隔転移をきたしやすいため、長期の経過を経て再発や転移した例は報告が少ない。今回われわれは喉頭蓋に発生した神経内分泌腫瘍が外科的治療後9年経過し原発再発、肺転移をきたしたと考えられた症例を経験したので報告する。症例は65歳女性で、咽頭痛を訴え2002年2月に当科を受診した。喉頭蓋に腫瘤性病変を認めたため、2003年5月に腫瘍摘出術を施行した。病理組織学的診断は神経内分泌腫瘍の非定型カルチノイドであった。2003年6月に拡大切除のため頸部外切開にて喉頭蓋部分切除術を施行し、その後9年間経過観察していたが再発、転移はなく経過した。2012年6月に喉頭蓋に腫瘤を認め、また胸部造影CTでは両肺野に多発肺結節が散在しており肺転移を疑った。

キーワード：喉頭、神経内分泌腫瘍、非定型カルチノイド、再発、遠隔転移

喉頭に発生する悪性腫瘍は組織学的に90%以上が扁平上皮癌であり、喉頭原発の神経内分泌腫瘍は非常に珍しい。なかでも非定型カルチノイドは悪性度が高く、治療後早期にリンパ節転移、遠隔転移をきたしやすく<sup>1)</sup>、長期の経過を経て再発や転移した例は報告が少ない。今回われわれは喉頭蓋に発生した神経内分泌腫瘍が外科的治療後9年経過し原発再発、肺転移したと考えられた症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

症例：65歳、女性。

主訴：咽頭痛。

既往歴：家族歴：特記事項なし。

現病歴：2002年2月、咽頭痛のため当科を受診した。喉頭ファイバーにて喉頭蓋に1cm程の暗赤色の腫瘤性病変を認めた。喉頭蓋嚢胞を疑い経過観察していたが痛みが続き、腫瘤性病変の増大を認めた

ため (Fig. 1)、2003年5月に喉頭微細手術を行い腫瘍を摘出した。病理組織学的検査では、表層は正常上皮であり、間質は浮腫状、腫瘍は蜂巣状に増殖しており、脈管侵襲や壊死像は認めなかった (Fig. 2-1)。充実性腫瘍でロゼット形成ははっきりしないが、一部崩れたロゼット様の構造を認めた (Fig. 2-2)。また核分裂像を認め、核分裂像数は4/10HPF<sup>d</sup>であった (Fig. 2-3)。免疫組織染色では chromogranin A と NSE が陽性、synaptophysin も弱陽性であった (Fig. 2-4~5)。Ki-67 指数は約1%であった (Fig. 2-6)。以上より神経内分泌腫瘍の非定型カルチノイドと診断した。カルチノイド症状である皮膚紅潮発作、気管支喘息発作、下痢、右心不全等は認めなかった。上記と診断したため拡大切除が必要と考え、十分なインフォームド Consent のもと、2003年6月に頸部外切開にて喉頭蓋部分切除術を施行した (pT1N0M0)。その後9年間経過観察していたが再発、転移はなく経過した。

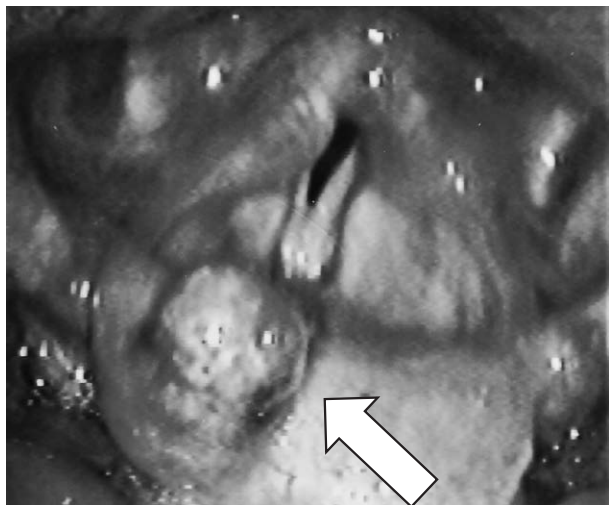


Fig. 1 The epiglottis tumor (primary).

2012年5月にのどの違和感があり、喉頭ファイバーで喉頭蓋に粘膜下出血様の所見を認めた。腫瘍性病変はなかったため経過見ていたが、6月に咽頭痛を訴え受診した。

喉頭所見：喉頭ファイバーでは、喉頭蓋に腫瘍の再発と考えられる腫瘤を認めた (Fig. 3)。

画像所見：胸部造影CTでは両肺野に多発肺結節が散在しており肺転移を疑った (Fig. 4)。

経過：喉頭蓋の腫瘍の増大、初発時の所見と類似、局所再発、遠隔転移をきたしやすいという神経内分泌腫瘍の特徴から、喉頭原発神経内分泌腫瘍の再発、遠隔転移と考え、PET-CT、生検を予定したが患者のこれ以上の治療希望がなく経過観察となった。

### 考 察

2005年のWHO分類<sup>2)</sup>において喉頭の神経内分泌腫瘍は上皮由来ではI：定型的カルチノイド (typical carcinoid tumors)、II：非定型的カルチノイド (atypical carcinoid tumors)、III：小細胞癌 (small cell neuroendocrine) と神経由来ではI：傍神経節細胞腫 (paragangliomas) に分類される。喉頭原発の非定型的カルチノイドは極めて稀であり、Ferlitoら<sup>3)</sup>は喉頭癌の2052例に1例の割合で存在すると報告している。蝦原ら<sup>4)</sup>は喉頭のなかでの発生部位は96%の症例が声門上に発生し、その内訳は披裂部、仮声帯、喉頭蓋の順に多いと報告している。

病理組織学的所見として Batsakisら<sup>5)</sup>は非定型カ

ルチノイドは定型カルチノイドに比べて、腫瘍細胞のN/C比が高く、多形性が認められ、核の異型性、濃染性が強く、腫瘍細胞の層状、ロゼット形成が認めにくいとしているが、実際は病理組織学的診断が困難なのが現状である。そこで診断の向上には、特殊染色である Grimelius 染色や Frontana-Masson 染色、免疫組織染色の cytokeratin, NSE (neuron specific enolase), chromogranin A, Synaptophysin, さらには電子顕微鏡による神経内分泌顆粒の検索などが補助診断として用いられている。また2010年WHO分類では核分裂像とKi-67指数によって、神経内分泌腫瘍 (Grade1, Grade2) と神経内分泌癌の3段階に分類された。自験例は定型カルチノイドに認められるロゼット形成ははっきり認めず、明らかな核分裂像を認めるため、非定型カルチノイドと診断し、2010年のWHO分類ではGrade2に分類される。

治療として化学療法、放射線療法は無効であり手術療法が第一選択となる。化学療法はこれまでに carboplatin と放射線治療併用の T1N0 例があるが10か月後に再発し原病死している<sup>6)</sup>。また放射線療法は86%が無効であると報告がある<sup>4)</sup>。手術はこれまでに腫瘍摘出術、部分切除術、喉頭全摘出術が行われているが、喉頭機能を温存しQOLを考慮しつつ再発をなくすには、外切開による十分な安全域をつけた部分切除術が適応となる例が多いと考えられている。自験例も十分なインフォームド ConsentのもとQOLを考慮し、外切開により喉頭蓋部分切除術を施行しているが局所再発、遠隔転移が疑われた。

予後に関しては woodruffらの報告<sup>7)</sup>によると、頸部リンパ節転移が43%、遠隔転移が44%に発生し5年生存率は48%、10年生存率30%であり、長期的にみると予後不良である。宇和らの報告<sup>8)</sup>によると、わが国で喉頭非定型カルチノイドと診断された17例の症例で、再発形式に関しては遠隔転移が9例 (53%) と最も多く、頸部リンパ節転移が7例 (41.2%)、原発巣再発は4例 (23.5%) であり、そのうちほとんどが5年以内に再発している。長期経過後の局所再発としては、宇和ら<sup>8)</sup>が喉頭原発の非定型カルチノイドに対して放射線療法後8年後に同部位に再発し、喉頭全摘出術を施行したがその後も再発を繰り返している症例を報告している。また坂本ら<sup>9)</sup>は治療後より11年の経過のなかで局所再発



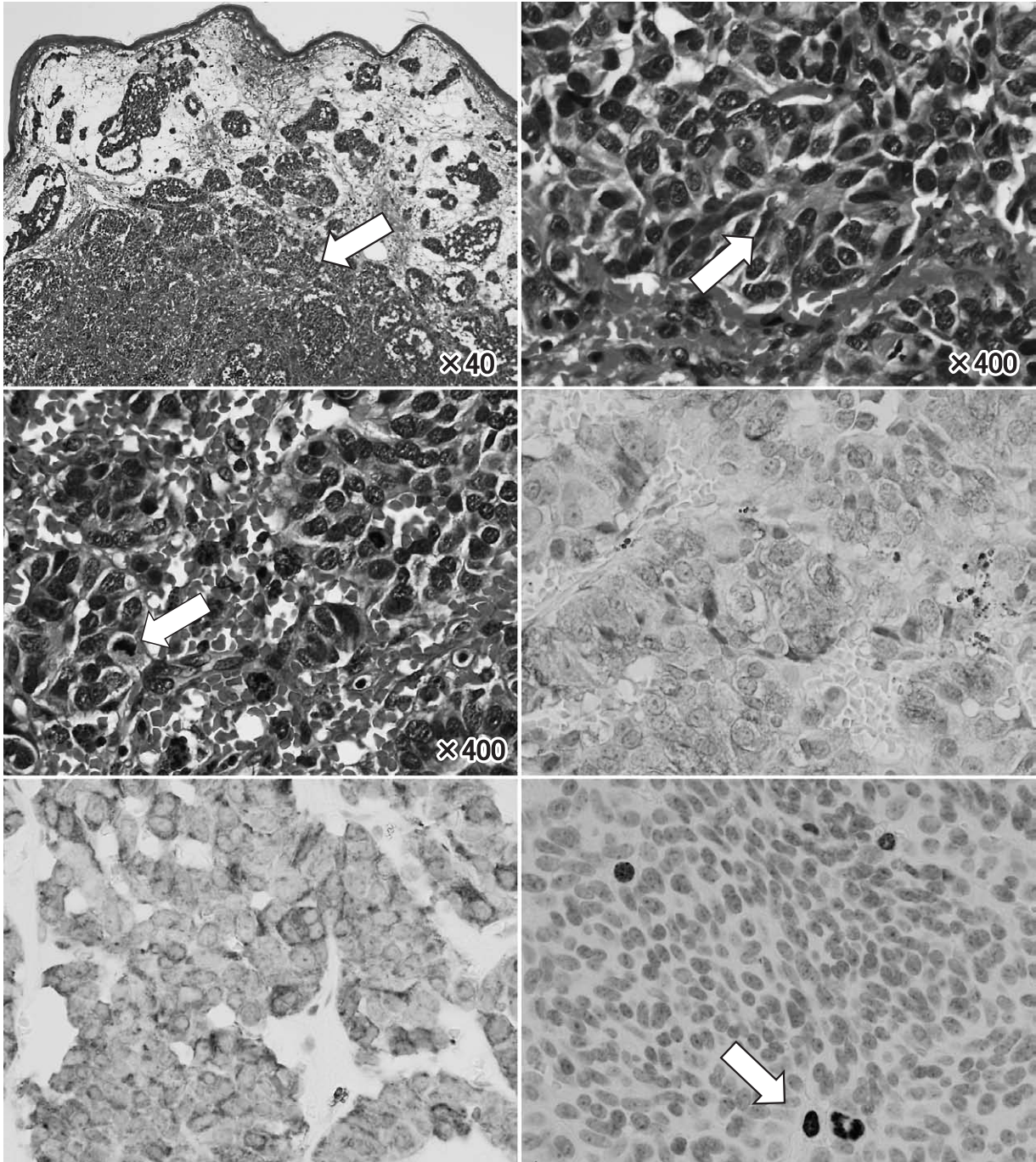


Fig. 2

- 1 : Epithelium normal as for the outer layer.  
Letter of stroma edema.  
Tumors multiply into a honeycomb form.  
No vessel invasion, no necrosis.
- 2 : Rosette-like structure.
- 3 : Nuclear fission image.
- 4 : chromogranin A (+).
- 5 : synaptophysin (+).
- 6 : Ki-67 (+).



Fig. 3 Recurrence of the epiglottis tumor.

や遠隔転移を繰り返し原病死した症例を報告している。自験例では喉頭蓋部分切除術施行後9年後に喉頭蓋への再発と肺転移が疑われた。喉頭非定型カルチノイドは治療後早期に再発転移をきたすことが多いが、長期経過の後に再発する症例も想定し治療後長期間の観察が必要であると考えられた。

#### 文 献

- 1) Soga J. Carcinoids and their variant endocrinomas. An analysis of 11842 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res.* 2003;22:517-530.
- 2) Barnes L. Neuroendocrine tumors. In *Barnes L, Eveson J, Reichart P, et al. eds. Pathology and genetics of head and neck tumors.* Lyon; IARC Press; 2005. pp135-139.
- 3) Ferlito A. Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implications. Pathologic aspects of 2052 malignant neoplasms diagnosed at the ORL department of Padua University from 1966 to 1976. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1976;342:1-88.



Fig. 4 Pulmonary contrast-enhanced computed tomography showed multiple nodules in both lung fields.

- 4) 蝦原康宏, 鎌田信悦, 川端一嘉, ほか. 喉頭非定型カルチノイドの2例 本邦報告例と原発巣治療法について. *耳鼻臨床.* 2005;98:563-570.
- 5) Batsakis JG, el-Naggar AK, Luna MA. Neuroendocrine tumors of the larynx. *Ann Oto Rhinol Laryngol.* 1992;101:710-714.
- 6) 佐伯忠彦, 小林丈二, 脇坂浩之, ほか. 喉頭に原発した神経内分泌癌の2例. *耳鼻・頭頸外科.* 1997;69:126-131.
- 7) Woodruff JM, Senie RT. Atypical carcinoid tumor of the larynx. A critical review of the literature. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1991;53:194-209.
- 8) 宇和伸浩, 吉野邦俊, 藤井 隆, ほか. 長期経過後再発をきたした喉頭非定型カルチノイドの2例. *耳鼻・頭頸外科.* 2011;83:953-957.
- 9) 坂本 守, 山下公一, 村田英之, ほか. 11年の長期経過をたどった喉頭カルチノイドの1症例. *耳鼻・頭頸外科.* 1997;69:132-136.

SUSPECTED LOCAL RECURRENCE AND METASTASIS OF PRIMARY  
NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE LARYNX  
NINE YEARS AFTER INITIAL TREATMENT

Takatoshi TOKUDOME, Toshikazu SHIMANE, Chika OGURA,  
Kenichiro KAWAGUCHI, Yojiro KAWAMURA, Yuko SHIMOTATARA,  
Taisuke NAKAMURA, Hiroshi GOMIBUCHI, Sei KOBAYASHI  
and Takeyuki SANBE

Department of Otorhinolaryngology, Showa University Fujigaoka Hospital

Genshu TATE

Department of Pathology, Showa University Fujigaoka Hospital

**Abstract** — Primary neuroendocrine carcinoma of the larynx is a relatively rare disease, and lymph node and distant metastases are often found in its early stages. Therefore, few cases of recurrence and/or metastasis following a long disease-free interval have been reported. Here, we report a case of suspected local recurrence and pulmonary metastasis of primary neuroendocrine carcinoma of the epiglottis nine years after initial surgical treatment. A 65-year-old female with throat pain visited our department in February 2002. A mass lesion was found in the epiglottis, and tumorectomy was performed in May 2003. In June 2003, since histopathological findings indicated atypical carcinoid-type neuroendocrine carcinoma, partial epiglottectomy by a cervical incision was performed to remove an extended area. Follow-up revealed no recurrence or metastases for nine years. However, a tumor was detected in June 2012, and pulmonary metastasis was suspected based on pulmonary contrast-enhanced computed tomography which showed multiple nodules in both lung fields.

**Key words:** larynx, neuroendocrine carcinoma, atypical carcinoid, recurrence, distant metastasis

〔受付：12月14日，受理：12月27日，2012〕