

## 十二指腸乳頭部 gangliocytic paraganglioma の1例

市立伊丹病院外科, 同 病理\*

国府 育央 山田 克己 山本 正之 小林 貢  
彭 英峰 秋山 洋介 平位 洋文 北野 秀武  
門根 謙介 辻 求\*

症例は58歳の女性。主訴は特になし。現病歴は検診にて胃前庭部に隆起性病変を指摘され、当院を受診。内視鏡検査にて胃に異常を認めず、乳頭部に隆起性病変を認め乳頭部癌疑いにて入院となった。上部消化管 X 線検査では、乳頭部に表面平滑な隆起性病変を認めたが、CT 検査、血管造影検査、ERCP では特に異常は認められなかった。生検で悪性細胞は認められなかったが、carcinoid を強く疑い、臍頭十二指腸切除術を施行した。切除標本では乳頭部に約2cm の病変が認められた。病理組織学的所見では epithelioid cell が胞巣状に配列し、これを囲むように spindle cell が増殖していた。また、少数の ganglion-like cell が認められた。免疫組織学的には neuron specific enolase, S-100, pancreatic polypeptide などに陽性を示し、gangliocytic paraganglioma と診断した。本疾患は本邦では自験例も含めて16例であり、文献的考察を加えて報告した。

**Key words:** gangliocytic paraganglioma of the papilla of Vater, duodenal gangliocytic paraganglioma, duodenal tumor

### はじめに

十二指腸乳頭部 gangliocytic paraganglioma は、十二指腸にできるまれな腫瘍で1957年 Dahl ら<sup>1)</sup>が ganglioneuroma として報告して以来海外での報告は多いが本邦では剖検例も含めてわずかに15例にすぎない。今回、このきわめてまれな十二指腸乳頭部 gangliocytic paraganglioma の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者：58歳、女性

主訴：特になし。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成6年10月会社の検診にて胃透視を施行。前庭部に隆起性病変を指摘され、当院内科を紹介され受診した。内視鏡検査にて胃に異常は認められなかったが、十二指腸乳頭部に隆起性病変が認められた。生検にて、病変が非常に硬く組織があまりとれず悪性細胞は認められなかったが、乳頭部癌疑いにて12月5日当科入院となった。

入院時現症：身長151cm、体重48kg。貧血、黄疸を

認めず、腹部に異常は認められなかった。表在リンパ節は触知せず、また四肢に異常は認められなかった。

入院時検査成績：肝機能、アミラーゼなど特に異常は認められなかった。

内視鏡検査：胃には、特に異常は認められなかったが十二指腸乳頭部からやや肛門側にかけて直径約2cm の表面平滑な、潰瘍形成を伴う隆起性病変を認めた (Fig. 1)。

上部消化管 X 線検査：十二指腸乳頭部に表面平滑な約2cm の隆起性病変を認めた。

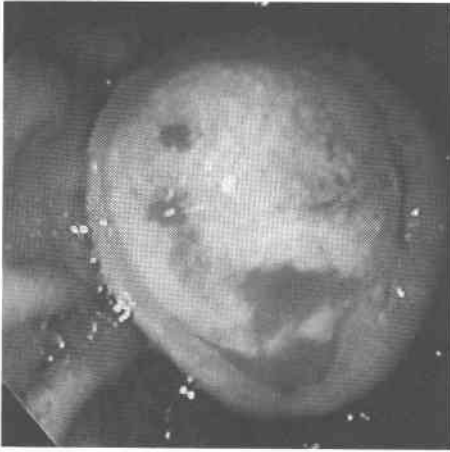
その他の検査：腹部 computed tomography (以下、CT と略記)、内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査、腹部血管造影検査では、特に異常は認められなかった。

以上より、黄疸はなく、胆管、膵管に異常を認めず、非露出型乳頭部癌は否定的であると考え、乳頭部粘膜下腫瘍、頻度的に平滑筋腫、平滑筋肉腫より carcinoid を最も強く疑い、12月13日手術を施行した。

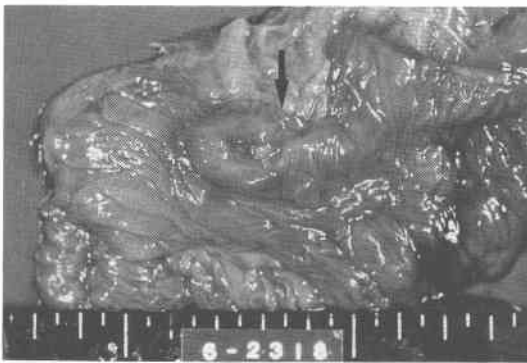
手術所見：十二指腸下降脚に径約2cm の弾性硬の腫瘤を触知し、臍頭十二指腸切除術(胃膵吻合, PD-G<sub>2</sub>-D<sub>1</sub>-IVC)<sup>2)</sup>を施行した。

切除標本：乳頭部より肛門側に2.0×1.8×1.0cm の隆起性病変が認められ、表面は平滑であるが、中心部に陥凹が認められた (Fig. 2)。

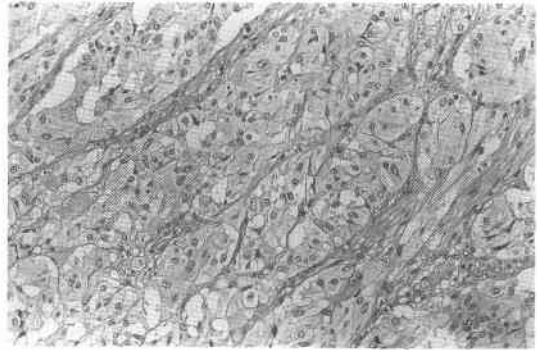
**Fig. 1** Endoscopic examination revealed an elevated mass measuring 2cm in diameter in the second portion of the duodenum, which had smooth surface and ulceration.



**Fig. 2** Macroscopic appearance of the resected specimen: An elevated mass, 2cm in diameter, covered in the normal mucosa with depression at the top. Arrow indicates the papilla of Vater.



**Fig. 3** Microscopic findings: Epithelioid cells, those nuclei were oval, were arranged in nests. The cell nests were surrounded by spindle cells with fascicular formation. (H.E. ×200)



**Table 1** Immunohistochemical analysis

Antibody	Cell type		
	Epithelioid	Ganglion-like	Spindle
Neuron-specific enolase	+	+	-
S-100	-	-	+
Vimentin	-	-	+
Chromgranin A	+	-	-
Neurofilament protein	+	+	+
Pancreatic polypeptide	+	-	-
Serotonin	+	-	-
Somatostatine	+	+	-
Cholecystokinin	-	-	-
Gastrin	-	-	-
Glucagon	-	-	-
Insulin	-	-	-
HMB45	-	-	-
Desmin	-	-	-
Alpha SM actin	-	-	-

病理組織学的所見：腫瘍は粘膜下層を中心として、固有筋層には達せず、内腔側に膨張性に発育していた。胆管、膵管に異常はなく、膵組織とは全く関係がなかった。大部分は十二指腸粘膜で覆われていたが一部に潰瘍形成が認められた。楕円形あるいは類円形の核をもつ epithelioid cell が胞巣状に配列し、これを取り囲むように spindle cell が増殖していた (Fig. 3)。また少数であるが大型の ganglion-like cell も認められた。組織化学的には、Grimelius 染色, Bodian 染色はすべての細胞で陰性であり、Fontana-Masson 染色は epithelioid cell の一部で陽性であった。免疫組織学的には、

neuron specific enolase (以下, NSE と略記), somatostatatin に epithelioid cell, ganglion-like cell が陽性を示し, S-100, vimentin に spindle cell のみが陽性を示し, pancreatic polypeptide (以下, PP と略記), chromogranin A, serotonin に epithelioid cell が陽性を示し, insulin, glucagon, gastrin, desmin などすべての細胞が陰性を示した (Table 1)。以上より十二指腸乳頭部 gangliocytic paraganglioma と診断した。なおリンパ節転移は認められなかった。患者は、術後1年2か月再発なく健在である。

Table 2 Reported cases of duodenal gangliocytic paraganglioma in Japan

	Age	Sex	Chief complaint	Location	Size(cm)	Operation	LN meta
1 Maruoka (1981)	53	M	not particular	3rd portion	2.0×1.5	excision	
2 Katayama (1984)	41	M	r hypochondralgia	2nd portion		PD	+ ?
3 Aebe (1985)	56	M	upper abdominal pain	2nd portion	5×3.5×1.5	excision	
4 Kawaguchi (1985)	47	M	not particular	2nd~3rd portion	4.0×4.0×2.0 4.0×3.0×2.0 3.5×3.0×1.5	PD ?	
5 Kimura (1986)	48	F	tarry stool, anemia	2nd portion	3.0×3.0×2.5	excision	
6 Obana (1988)	71	M	not particular	2nd portion	1.0×0.7×0.5		
7 Inai (1989)	17	M	hematemesis	2nd portion	2.0×2.0×1.5	excision → PD	+
8 Imai (1990)	65	F	tarry stool	2nd portion	6.5	excision	
9 Sugai (1990)	42	F	epigastralgia	2nd portion	1.5×1.5	excision	
11 Nakamura (1990)	75	M	anorexia	2nd portion	6.0×4.0×2.0	PD	
10 Igarashi (1991)	51	M	epigastralgia	2nd portion	1.5	?	
12 Hashimoto (1992)	47	M	not particular	2nd portion	6.5×2.0	PD	+
13 Takabayashi (1993)	63	F	upper abdominal pain	2nd portion	3.2×2.8×2.4	PD	+
14 Nagasaki (1994)	64	M	anemia, bleeding	2nd portion	2.5×2.0×1.0	?	
15 Hayashi (1994)	52	M	tarry stool, anemia	2nd portion		polypectomy	
16 present case (1996)	58	F	not particular	2nd portion	2.0×1.8×1.0	PD	-

PD: pancreaticoduodenectomy

## 考 察

Gangliocytic paraganglioma は十二指腸乳頭部に好発するまれな腫瘍で、海外での報告例は多いが本邦では自験例も含めわずかに16例にすぎない<sup>3)~17)</sup> (Table 2)。本邦での報告例では、年齢は17歳から75歳で中年に多く平均は53歳であり、海外での50歳代に好発するという報告と一致している。性別では、男性が11例、女性が5例であり、男性が多い傾向にある。初発症状としては腫瘍の潰瘍化による吐血、下血などの消化管出血が5例、腹痛が5例であった。しかし、自験例のような無症状のものも5例あった。Imai ら<sup>10)</sup>は海外報告例をまとめ、消化管出血が47%、腹痛が33%と報告している。中高年の消化管出血の際には本疾患も考慮にいれ精査を行うべきであろう。また本疾患は乳頭部付近に発生するが、胆道閉塞症状の報告はきわめて少なく<sup>18)</sup>、また剖検時に発見されることもある<sup>8)</sup>。部位では、胃、空腸などの報告例もあるがほとんどが十二指腸でありしかも下行脚の乳頭部付近に発生している。大きさでは、1.0cm から6.5cm で平均3.3cm。海外例では10cm を越える報告例もあるが平均2.9cm であり、ほとんどが単発例である。内視鏡検査では、粘膜

下腫瘍として指摘されることが多く、海外では大きさが大きくなるとその40%が潰瘍化していると報告されている<sup>10)</sup>。Smithline ら<sup>19)</sup>は、超音波内視鏡検査が術前の鑑別診断に有用であると述べている。上部消化管透視では、隆起性病変として指摘されるが、潰瘍が指摘されることはまれである。血管造影検査では、本邦では2例がhypervascular、2例が異常所見なしであったが、海外ではhypervascular になるという報告が多い<sup>19)</sup>。腹部CT検査ではsoft tissue densityになると報告されている<sup>19)</sup>。

本疾患の病理組織学的特徴として3種類の異なった分化を示す細胞成分がみられることである。すなわち、1) 円柱状あるいは多形性で、胞巣状、リボン状配列を示すepithelioid cell、2) それらを取り囲むように索状に配列する神経性由来を思わせるspindle cell、3) 散在性にみられるganglion-like cellの3種類である。これら3つの細胞成分がさまざまな割合で混在するために、ganglioneuroma, non-chromaffin paraganglioma, paragangliomaなどとさまざまな名称で報告されてきたが現在ではKepes ら<sup>20)</sup>が提唱したgangliocytic paragangliomaの名称が一般的に用いられて

**Table 3** Immunohistochemical findings (literature review)

Antibody	No. positive/total		
	Epithelioid cell	Ganglion-like cell	Spindle cell
Neuron specific enolase	33/33	33/33	19/33
Chromogranin	6/27	1/27	0/27
Neurofilament protein	6/27	19/27	17/27
S-100	0/34	1/34	31/34
Pancreatic polypeptide	22/25	14/25	0/25
Somatostatin	27/29	25/29	0/29
Serotonin	10/16	10/16	0/16
Vasoactive intestinal peptide	3/26	0/26	0/26
Calcitonin	1/17	2/17	0/17
Gastrin	0/28	0/28	0/28
Glucagon	1/8	1/8	0/8
Insulin	1/8	0/8	0/8

いる。免疫組織学的には<sup>9)11)21)~23)</sup>(Table 3), NSEでは epithelioid cell, ganglion-like cell では全例に, spindle cell でも高率に陽性となっている。S-100では spindle cell のみで高率に陽性となっている。Neurohormone では PP, somatostatin, serotonin で epithelioid cell, ganglion-like cell で高率に陽性であるが, spindle cell はすべての neurohormone で陰性であった。これらのことより, Burke ら<sup>18)</sup>は carcinoid, 平滑筋腫瘍, 腺癌との鑑別のために免疫組織学的検索が有用であると述べており, また Barbareschi ら<sup>21)</sup>は S-100, PP, NSE, somatostatin などを診断のために用いるべきであると述べている。

組織発生については epithelioid cell, ganglion-like cell, spindle cell と3つの異なる分化を示す細胞が混在しているためにさまざまな仮説がたてられているが, 現在のところ明らかではない。すなわち, 1) 胎生期腹腔神経節の多分化能細胞由来<sup>24)</sup>, 2) 腸腺の多分化能細胞由来<sup>25)</sup>, 3) 腹側腭原基の内胚葉由来の上皮と神経外胚葉由来の ganglion と schwann が過誤腫的に増殖したもの<sup>26)</sup>, 4) 異所性腭組織の過誤腫もしくは分離腫<sup>18)</sup>, 5) 交感神経腭複合体由来<sup>12)</sup>などである。

術式では, 本邦では腭頭十二指腸切除術が7例, 切除術が5例, polypectomy が1例, 不明が2例となっているが, 海外での報告では切除術が圧倒的に多い。しかし, 本邦だけでも少なくとも3例のリンパ節転移が認められており, Dookhan ら<sup>22)</sup>は, 切除術後11年目に再発しリンパ節転移をきたしている症例を報告して

おり, 腭頭十二指腸切除術を行うことは必ずしも oversurgery ではないと思われる。リンパ節転移例はいずれも腭頭部の所属リンパ節のみで遠隔の転移例はなく, 病理組織学的には epithelioid cell のみであり, 再発例も大半が epithelioid cell でごく一部にのみ ganglion-like cell が混在している。これらのことより, Inai ら<sup>9)</sup>も述べているように epithelioid cell 成分のみに malignant potential がある可能性が考えられるが, 遠隔転移や死亡例は報告されていない。本疾患は粘膜下腫瘍の形態をとるために術前に診断されることはきわめてまれであり, 手術に際しては入念に腫瘍, 所属リンパ節の検索を行ったのちに術式の決定をすべきであると思われる。

なお, 本論文の要旨は第47回日本消化器外科学会総会(大阪)において発表した。

#### 文 献

- 1) Dahl EV, Waugh JM, Dahlin DC: Gastrointestinal ganglioneuromas, brief review with report of a duodenal ganglioneuroma. *Am J Pathol* 33: 953-966, 1957
- 2) 日本膵臓学会編: 膵癌取扱い規約. 第3版. 金原出版, 東京, 1986
- 3) 円岡 寿, 川口 実, 川上當邦ほか: 十二指腸 ganglioneuroma の1例. *Prog Dig Endosc* 19: 226-229, 1981
- 4) 片山雅己, 山本弘幸, 乾 浩三ほか: 十二指腸から発生した paraganglioma の1治験例. *四国医誌* 40: 356-357, 1984
- 5) 饗庭庄一, 塩崎秀郎, 松本 弘ほか: 画像診断的に十二指腸乳頭近傍の腫瘍と診断され, 組織学的に十二指腸の paraganglioma であった希有なる1治験例. *日臨外医会誌* 46: 1411, 1985
- 6) Kawaguchi K, Takizawa T, Koike M et al: Multiple paraganglioneuromas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 406: 373-380, 1985
- 7) 木村清志, 今岡友紀, 倉塚 均ほか: 十二指腸乳頭部 Gangliocytic paraganglioma の1例. *Gastroenterol Endosc* 28: 1888-1893, 1986
- 8) 尾鼻康朗, 古田 格, 近藤孝生ほか: 剖検時に発見された十二指腸 gangliocytic paraganglioma の1例. *病理と臨* 6: 717-721, 1988
- 9) Inai K, Kobuke T, Yonehara S et al: Duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastasis in a 17-year-old boy. *Cancer* 63: 2540-2545, 1989
- 10) Imai S, Kajihara Y, Komaki K et al: Paraganglioma of the duodenum: a case report with radiological findings and literature review. *Br J Radiol* 63: 975-977, 1989
- 11) 菅井 有, 加藤良平, 藤巻英二ほか: 術前診断でき

- た十二指腸の gangliocytic paraganglioma の1例. 胃と腸 25 : 1461-1468, 1990
- 12) 次木 稔, 中島猛行, 中村利夫ほか: 十二指腸乳頭部 Gangliocytic paraganglioma の1例. 日消病会誌 88 : 875, 1991
- 13) 五十嵐誠治, 渡辺一男, 鈴木利光ほか: 十二指腸 Gangliocytic paraganglioma の1例. 病院病理 9 : 144, 1991
- 14) Hashimoto S, Kawasaki S, Matsuzawa K et al : Gangliocytic paraganglioma of the papilla of Vater with regional lymph node metastasis. Am J Gastroenterol 87 : 1216-1218, 1992
- 15) 高林直記, 木村泰三, 吉田雅行ほか: リンパ節転移を伴った十二指腸 gangliocytic paraganglioma の1例. 日消外会誌 26 : 2444-2448, 1993
- 16) 長廻 錬, 三上 学, 中川正久ほか: 十二指腸乳頭部 Gangliocytic paraganglioma. 病院病理 12 : 17, 1994
- 17) 林香子, 黒田 誠, 溝口良順ほか: 十二指腸原発 Gangliocytic paraganglioma の1例. 病院病理 12 : 45, 1994
- 18) Burke AP, Helwig EB : Gangliocytic paraganglioma. Am J Clin Pathol 92 : 1-9, 1989
- 19) Smithline AE, Hawes RH, Kopecky KK et al : Gangliocytic paraganglioma. A rare cause upper gastrointestinal bleeding. Endoscopic ultrasound findings presented. Dig Dis Sci 38 : 173-177, 1993
- 20) Kepes JJ, Zacharias DL : Gangliocytic paraganglioma of the duodenum. A report of two cases with light and electron microscopic examination. Cancer 27 : 61-70, 1971
- 21) Barbareschi M, Frigo B, Aldovini D et al : Duodenal gangliocytic paraganglioma, Report of a case and review of the literature. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 416 : 81-89, 1989
- 22) Dookhan DB, Miettinen M, Finkel G et al : Recurrent duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastases. Histopathology 22 : 399-401, 1993
- 23) Collina G, Maiorana A, Trentini GP : Duodenal gangliocytic paraganglioma, Case report with immunohistochemical study on the expression of keratin polypeptides. Histopathology 19 : 476-478, 1991
- 24) Taylor HB, Helwig EB : Benign non-chromaffin paragangliomas of the duodenum. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 335 : 356-366, 1962
- 25) Reed RJ, Daroca PJ Jr, Harkin JC : Gangliocytic paraganglioma. Am J Surg Pathol 1 : 207-216, 1977
- 26) Perrone T, Sibley RK, Rosai J : Duodenal gangliocytic paraganglioma, An immunohistochemical and ultrastructural study and a hypothesis concerning its origin. Am J Surg Pathol 9 : 31-41, 1985

### A Case of Gangliocytic Paraganglioma of the Papilla of Vater

Ikuo Kokufu, Katsumi Yamada, Masayuki Yamamoto, Mitsugu Kobayashi,  
Hidemine Ho, Yosuke Akiyama, Hirofumi Hirai, Hidetake Kitano,  
Kensuke Kadone and Motomu Tsuji\*

Departments of Surgery and Pathology\*, Itami City Hospital

A 58-year-old woman was found to have an asymptomatic elevated lesion in the antrum of the stomach. Endoscopic examination revealed no elevated lesion in the stomach but rather an elevated mass in the second portion of the duodenum. Upper gastrointestinal series showed a smooth edged filling defect in the second portion of the duodenum. Abdominal CT, angiography and ERCP findings were negative. An endoscopic biopsy showed no malignancy. Under a possible diagnosis of carcinoid, pancreaticoduodenectomy was performed. The tumor was located in the papilla of Vater and measured 2 cm in diameter. Histopathologically, epithelioid cells were arranged in nests and ganglion-like cells were scattered diffusely and surrounded by spindle cells. Immunohistochemical staining for neuron specific enolase, S-100 and pancreatic polypeptide showed positive results. Thus, the tumor was diagnosed as a gangliocytic paraganglioma. A case of gangliocytic paraganglioma has been presented and only 16 cases have been reported in Japan, including our case, to date.

**Reprint requests:** Ikuo Kokufu Department of Surgery, Itami City Hospital  
1-100, Koyaike, Itami, 664 JAPAN