

## 虫垂内分泌細胞癌の1手術例

町立木曾川病院外科, 岐阜大学第1外科\*, 同 臨床検査医学\*\*

阪本 研一 福地 貴彦\* 二村 直樹\* 下川 邦泰\*\*

われわれは虫垂切除後に再発を来した虫垂内分泌細胞癌の1例を経験したので報告する。症例は6年前に虫垂切除術を施行され虫垂中央部に限局する虫垂カルチノイドと診断された65歳の男性で、今回、右下腹部痛、悪心・嘔吐にて受診した。虫垂カルチノイドの再発もしくは小腸腫瘍を疑い手術を施行した。腫瘍は粘膜下層を中心に上行結腸、盲腸、終末回腸に浸潤し、高度な細胞・構造異型を示し、Grimelius 染色陽性であり虫垂内分泌細胞癌と診断した。また、前回虫垂切除時の標本を再検討した結果、内分泌細胞癌の再発例であると判断した。虫垂カルチノイドの診断治療においては予後不良な腫瘍群の存在を念頭におくことが重要であると考えられた。

**Key words:** endocrine cell carcinoma of appendix, carcinoid

### はじめに

近年、従来消化管カルチノイドとして一括して取り扱われていた腫瘍群を生物学的悪性度により古典的カルチノイド腫瘍と内分泌細胞癌 (endocrine cell carcinoma: 以下, ECC) に分類すべきであると指摘されている<sup>1)</sup>。今回われわれは ECC の報告例が今までにない虫垂に発生したと思われる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: 65歳, 男性

主訴: 右下腹部痛, 悪心・嘔吐

既往歴: 6年前に急性虫垂炎の診断で虫垂切除術を施行された。切除虫垂中央部に硬結部を認め病理検査で一部に Grimelius 染色陽性の腫瘍細胞が筋層中心に小胞巣状、一部腺管状に発育し虫垂カルチノイドと診断された。

家族歴: 特記すべきものなし。

現病歴: 2週間前より右下腹部痛が出現し当院外来で保存的治療を施行されるも軽快せず嘔吐を認めたため当院に入院となった。

入院時現症: 身長158cm, 体重52kg. 血圧168/80 mmHg, 脈拍60/分・整. 体温36.0°C. 結膜に黄疸・貧血なし。右下腹部に移動性良好で弾性硬の鶏卵大腫瘍を触知し、同部位を中心に中等度圧痛を認めたが Blumberg 徴候は認めず。悪心を認めるも嘔吐なく、腸

雑音は正常で通常便の排出を認めた。なお、6か月で3kgの体重減少を認めた。

入院時検査成績: 血液生化学検査では異常を認めなかったが、carcinoembryonic antigen (CEA) は3.7ng/ml と上昇していた。血中 serotonin, 尿中5-hydroxy-indole-acetic acid (5-HIAA) は正常範囲内であった。

腹部単純 X 線検査所見: niveau を伴う少量の小腸ガスを認めた。

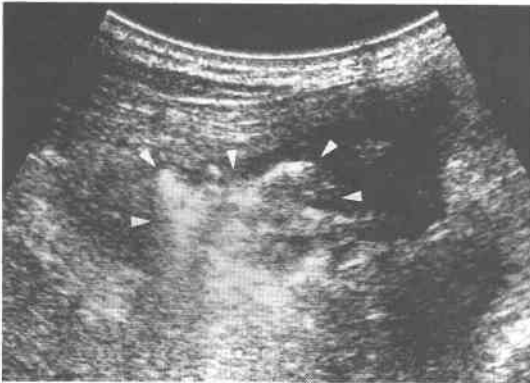
腹部 CT 所見: 回盲部に限局する辺縁不整な腸管壁肥厚像を認め、小腸は内容液貯留により拡張していた (Fig. 1)。

腹部超音波検査所見: 約4cm 長にわたり終末回腸

**Fig. 1** An abdominal CT showed intestinal wall hypertrophy with irregular margins localized on the ileocecum (arrow) and dilatation of the small intestine with content fluid retention.



**Fig. 2** An abdominal US showed lesion ununiformed on internal echograms with irregular borderlines projecting about 4cm in width into the terminal ileum (arrow).



内腔に突出する境界不整で内部エコー不均一な病変を認めた (Fig. 2).

以上より虫垂カルチノイドの再発もしくは終末回腸

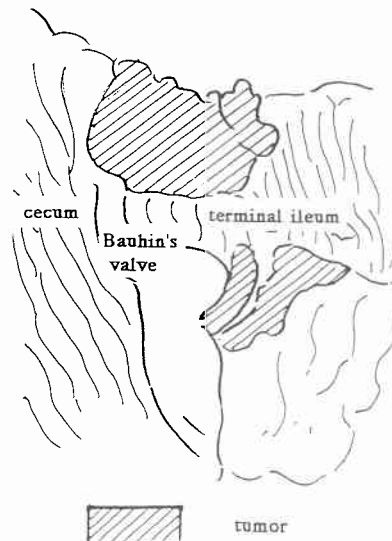
腫瘍による腸閉塞を疑い手術を施行した。

手術所見：腹水なく、回盲部に小手拳大の腫瘍と腹腔内全域に散在する米粒大播種を認め回盲部切除術を施行した。

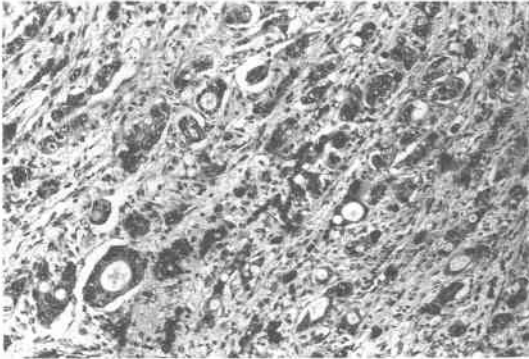
切除標本肉眼所見：回盲弁より約4cm口側までの終末回腸壁が全周性に著明に肥厚していた (Fig. 3).

病理組織学的所見：hematoxylin-eosin(以下、HE)染色では異型細胞が小胞巣状および腺腔構造を呈し粘膜下層、筋層を中心に発育しており、sci, INF $\gamma$ , ly<sub>3</sub>, v<sub>3</sub>, n(-)であった。細胞および構造異型ともに高度で組織学的には低分化腺癌の組織像であった (Fig. 4)。腫瘍細胞はCEA染色, Grimelius染色, chromogranin A染色およびendocrine granule constituent (EGC)染色いずれも陽性でありECCと診断した (Fig. 5, 6)。腫瘍細胞は一部で腸間膜内まで達しており上行結腸, 盲腸, 終末回腸の広範囲に浸潤していた。パラフィンブロックからの戻し電顕標本では腫瘍細胞内に径約200nmの小型球形の神経内分泌顆粒を認めた。なお、前回虫垂切除時の組織標本を再度検討した

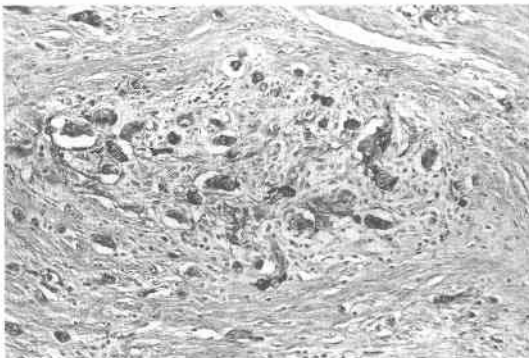
**Fig. 3** Macroscopic findings of the resected specimen. A remarkable circular hypertrophy about 4cm from the ileocecal valve to the aboral end was found on the terminal ileal wall (arrow).



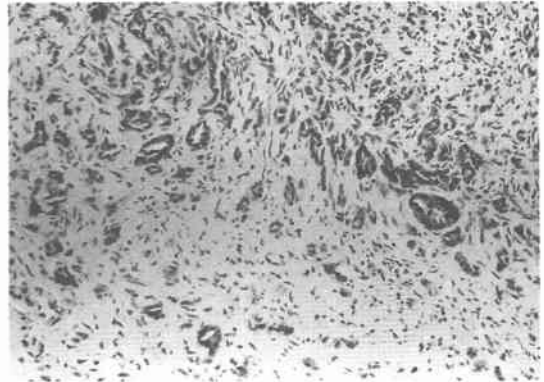
**Fig. 4** Microscopic findings of the tumor (H.E. stain  $\times 200$ ). Atypical cells with solid nest and glandular structure were grown chiefly in the submucous and muscular layer. Histologically, the cellular and structural atypia in high-degree showed poorly differentiated adenocarcinoma.



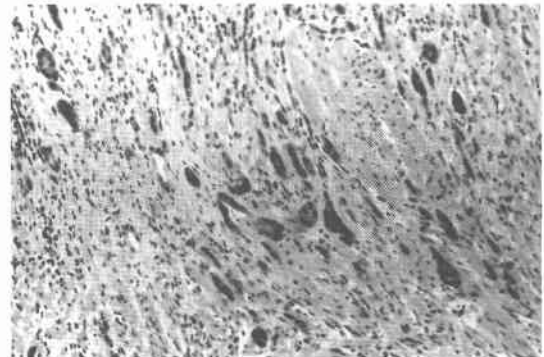
**Fig. 5** Microscopic findings of the tumor (Grimelius stain  $\times 100$ ). Many argyrophilic granules exist in the most of tumor cells.



**Fig. 6** Microscopic findings of the tumor (chromogranin A stain  $\times 100$ ). Tumor cells are positive reaction by chromogranin A stain.



**Fig. 7** Microscopic findings of the specimens from the previous appendectomy (H.E. stain  $\times 100$ ). Comparing with common carcinoid strong atypia were observed, so this case was diagnosed as recurrence.



結果、通常のカルチノイドと異なり細胞の異型性は高度で腺房構造と浸潤像を認めるため、自験例を ECC の再発例と診断した (Fig. 7)。

術後経過：術後、5-FU, CDDP, MMC, ADM による全身化学療法を施行したが、約10か月後に癌性腹膜炎のため死亡した。

#### 考 察

1907年に Oberndorfer<sup>2)</sup>が低異型性で臨床的に経過良好な小腸腫瘍を“Karzinoide”と呼称して以後、消化管カルチノイドは発育緩慢で比較的予後良好な内分泌細胞腫瘍として取り扱われてきたが、臨床的に予後不良な症例や異型度が強い症例もカルチノイドとして取り扱われるようになり同腫瘍の概念に混乱をきたして

いた。肺癌においては内分泌細胞腫瘍は、1) (定型的) カルチノイド、2) 非定型的カルチノイド、3) 小細胞癌の3つに分類されているが<sup>3)</sup>、消化管ではこのような分類は一般的でない。1989年に渡辺<sup>1)</sup>は消化管内分泌細胞腫瘍を低異型度で予後良好な古典的カルチノイド腫瘍と高異型度で予後不良な ECC に分類すべきであると示し、最新の胃癌および大腸癌取扱い規約の改訂<sup>4)5)</sup>ではカルチノイド腫瘍と ECC は別に記載されている。この新しい分類に基づいた ECC としての報告例は、胃、盲腸、結腸で散見されるのみで<sup>6)~9)</sup>、虫垂での報告例はわれわれの検索し得た範囲では本邦と欧米を含めて1例も認められない。

岩瀬ら<sup>10)</sup>は ECC の組織学的特徴として、核は大型で

クロマチンに富み円形～卵円形で多数の分裂像を有し、腫瘍胞巣は大結節状、シート状、索状ないし充実性で脈管侵襲が高率に認められることを挙げている。また、渡辺<sup>11)</sup>は消化器内分泌細胞癌の定義を通常染色で特徴像を示し、Grimelius法による銀反応ないし電顕上で、神経分泌顆粒陽性細胞が検索切片内全細胞の70%以上を占めるものとしている。

ECCの診断に際してはカルチノイド腫瘍、低・未分化癌との鑑別が必要で、特に予後良好なカルチノイド腫瘍との鑑別は重要である。岩淵<sup>9)</sup>はECCは組織・細胞異型度の判定が不十分なままカルチノイド腫瘍とされることが多いと指摘しており、ECCの概念が導入される以前に虫垂カルチノイドとして報告された症例のなかにはその組織所見の記載から虫垂ECCが疑われる症例がみられる<sup>11)12)</sup>。また、ECCはHE染色ではほとんど低・未分化癌の形態をとるため、内分泌マーカーの検索がなされないまま低・未分化癌と診断されることが多いとの指摘や<sup>10)13)</sup>、結腸と直腸においてはカルチノイド腫瘍、低分化癌もしくは分類不能の癌との診断がなされた場合にはその診断は不十分であり免疫染色を施行する必要があるとの指摘があり<sup>14)</sup>、注意が必要である。

自験例は回盲部切除時にはクロマチンに富む多数の核分裂像を有する異型性の強い細胞が小胞巣状に増殖しており低分化腺癌の組織像と考えられたが、検索切片内の70%以上の腫瘍細胞がGrimelius染色、chromogranin染色で陽性であるためECCと診断した。また、虫垂切除時には病変が筋層を中心に存在し明らかな粘膜病変は確認されず、Grimelius染色陽性であったことよりカルチノイドと診断されたが、再検討により通常のカルチノイドと異なり組織・細胞異型度が高度であったため、自験例をECCの再発例と診断するのが妥当であると判断した。

虫垂カルチノイドの予後は一般に良好とされているのに対して<sup>15)</sup>、ECCの予後は非常に不良で根治切除例でも術後の化学療法と頻回の画像検査による経過観察が必要であると指摘されている<sup>9)</sup>。自験例では虫垂切除時には虫垂カルチノイドの診断のもと追加治療が施行されなかった。その原因として病理医、臨床医のカルチノイドという名称に対する認識の混乱が考えられた。

虫垂カルチノイドの診断治療においては一般にカルチノイドと称される腫瘍群の中に予後不良なものが存在することを念頭におき、十分な組織学的検索のもと必要に応じて追加治療を施行するとともに嚴重な経過観察を行うことがきわめて重要であると考えられた。

## 文 献

- 1) 渡辺英伸：腸のカルチノイド腫瘍。胃と腸 24：853-857, 1989
- 2) Oberndorfer S: Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankfurt Z Pathol 1: 426-432, 1907
- 3) 日本肺癌学会編：肺癌取扱い規約。改訂第4版。金原出版、東京、1995
- 4) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。改訂第12版。金原出版、東京、1993
- 5) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。改訂第5版。金原出版、東京、1994
- 6) 中本光春、川口勝徳、中江史朗ほか：S状結腸癌と重複してみられた胃内分泌細胞癌の一例。日消外会誌 25: 2171-2175, 1992
- 7) 中川 仁、山口俊郎、今村祐司ほか：大腸内分泌細胞癌の一例。日臨細胞会広島会報 15: 65-68, 1994
- 8) 島山勝義、岡本春彦、須田武保ほか：リンパ節転移陽性大腸sm癌。胃と腸 26: 889-892, 1991
- 9) Bordi C: Endocrine tumours of the stomach. Pathol Res Pract 191: 373-380, 1995
- 10) 岩淵三哉、西倉 健、渡辺英伸：胃と大腸の早期内分泌細胞癌—その特徴と発生—。消内視鏡 7: 275-284, 1995
- 11) 高田 稔、池上 淳、石後岡正弘ほか：若年者虫垂carcinoidの一切除例。日消外会誌 21: 953-956, 1988
- 12) 杉山恵一、蜂須賀喜多男、山口見弘ほか：広汎な腹腔内転移を認めた虫垂カルチノイドの一例。臨外 38: 1659-1663, 1983
- 13) 大塚正彦、加藤 洋：大腸の低・未分化癌の臨床病理学的検討—分類および内分泌細胞癌との関連について—。日消外会誌 25: 1248-1256, 1992
- 14) Simon SR, Fox K: Neuroendocrine carcinoma of the colon. J Clin Gastroenterol 17: 304-307, 1993
- 15) Godwin JD: Carcinoid tumors—An analysis of 2837 cases. Cancer 36: 560-569, 1975

### A Case of Endocrine Cell Carcinoma of the Appendix

Kenichi Sakamoto, Takahiko Fukuchi\*, Naoki Futamura\* and Kuniyasu Shimokawa\*\*

Department of Surgery, Municipal Kisogawa Hospital

\*First Department of Surgery, Gifu University School of Medicine

\*\*Clinical Laboratory, Gifu University School of Medicine

We report a case of endocrine cell carcinoma (ECC) arising in the appendix diagnosed as recurrence following appendectomy. The patient was a 65-year-old man who received an appendectomy and had been diagnosed as having carcinoid of the appendix located in the central region of the appendix 6 years earlier. He was admitted to the hospital complaining of right lower abdominal pain, nausea and vomiting. He was diagnosed as having recurrence of the carcinoid arising in the appendix or a small intestine tumor and an operation was performed. The tumor was found to have infiltrated the submucosal layer of the ascending colon, cecum and terminal ileum. Tumor cells showed cellular and structural atypia to a high-degree and positivity for Grimelius' stain. Defining this case as a recurrence was considered adequate from reexamination of specimens from the previous appendectomy. It was suggested that keeping in mind the existence of a group of patients having a poor prognosis is significant in the diagnosis and treatment of carcinoid arising in the appendix.

**Reprint requests:** Kenichi Sakamoto Department of Surgery I, Gifu University School of Medicine  
40 Tsukasa-machi, Gifu, 500 JAPAN

---