

肝およびリンパ節転移を認めた 十二指腸乳頭部カルチノイドの1手術例

山形県立日本海病院外科, 同 病理*

長谷川繁生 鈴木 晃 坂井 庸祐 大塚 聡
鈴木久美子 亀山 仁一 荒井 茂*

症例は37歳の女性で、糖尿病の治療を目的に内科に入院したが、肝機能障害を指摘された。精密検査で、十二指腸乳頭部に長径約4cmの隆起性病変を指摘された。生検にてカルチノイドの診断をえて手術を施行した。手術時に肝S₆に直径5mm大の腫瘍が2個存在し、迅速病理組織診断でカルチノイドの転移の診断であった。手術は、臍頭十二指腸切除術および肝転移巣の摘出術を施行した。術後の病理診断で、肝転移以外にも13a, bおよび17aのリンパ節に転移が認められた。自験例は術後2年1か月経過した現在、再発がなく生存中である。本症は極めてまれであり、しかも、我々の検索した限りでは、同時に肝転移およびリンパ節転移がみられた症例は本邦では他に報告がなかった。

はじめに

肝転移を有する消化管カルチノイドに対して積極的な外科治療を推奨する報告は多く^{1)~3)}、その5年生存率は70%³⁾と予後も比較的良好であるとされている。

今回、我々は手術時に肝転移およびリンパ節転移が認められた十二指腸乳頭部カルチノイドに対して、臍頭十二指腸周切除術および肝転移巣の核出術を行い、術後2年1か月、再発の徴候がなく生存中の症例を経験したので若干の文献の考察を含めて報告する。

1. 症 例

症例：37歳、女性

主訴：全身倦怠感

家族歴：母親が糖尿病

既往歴：平成7年6月より糖尿病

現病歴：糖尿病の治療中であったが、平成9年6月頃より全身倦怠感が出現し、肝機能障害も認められたため、精密検査の目的で平成9年7月23日当院内科に入院となった。

入院時検査成績：GOT 200IU/l, GPT 373IU/l, ALP 1,622IU/l, γ -GTP 1,501IU/l, T-Bil 1.2mg/dl と胆道系の酵素の上昇が認められた。また、セロトニン、グルカゴン、血中および尿中5HIAAなどのホルモンは

正常範囲であった。その他に異常所見は認められなかった (Table 1)。

腹部CT検査：胆嚢の腫大と総胆管の拡張 (径12mm) を軽度認め、肝臓には転移を思わせる異常陰影や、十二指腸周囲のリンパ節腫大はなかった。

低緊張性十二指腸造影X線検査：十二指腸下行脚の内側に約4cm大の隆起性病変が存在し、表面は不整であった (Fig. 1)。

ERCP：十二指腸の下行脚に絨毛状の腫瘍が存在し、境界は比較的整であった。

生検成績：腫瘍は粘膜から粘膜筋板にかけて索状配列を示しており、細胞は小型、均一の大きさであり、核異型性も乏しかった。さらに、Grimerius染色で弱陽性、NSE (抗 neuron specific enolase 抗体, BBS/NC/VI H14; DAKO)、および chromogranin 染色 (抗 chromogranin A 抗体, LK2H10; NOVOCastra) 陽性のため、カルチノイドと診断した。

腹部血管造影：前上臍十二指腸動脈 (以下, ASPD) から出る十二指腸分枝に淡い濃染像が認められた。

以上より、十二指腸乳頭部カルチノイドの診断で、平成9年9月3日手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開で開腹し、腹腔内を検索したところ、腹水および腹膜播種はなかったが、肝S₆に5mm大の腫瘍が2個認められたため核出した。迅速病理組織診断では、肝転移と診断された。他に肝転移

< 1999年11月30日受理 > 別刷請求先：長谷川繁生
〒998 8501 酒田市あきほ町30 山形県立日本海病院
外科

Table 1 Laboratory data

WBC	454 × 10 ⁴ / μl	BUN	9.6 mg/dl	FBS	234 mg/dl
RBC	397 × 10 ⁴ / μl	Crea	0.4 mg/dl	HbA1	12.4 %
Hb	12.3 g/dl	Na	137 mEq/l	HbA1c	10.4 %
Ht	35.1 %	K	3.9 mEq/l	Urinalysis	
Plt	24.3 × 10 ⁴ / μl	Cl	100 mEq/l	protein	±
T.P	6.3 g/dl	Ca	9.2 mg/dl	sugar	4 +
Alb	4.3 g/dl	Amy	517 IU/l	bilirubin	-
T. Bil	1.2 mg/dl	CEA	1.1 ng/ml	blood	2 +
D. Bil	0.5 mg/dl	CA19-9	41 IU/ml	keton	-
TTT	1.7 KU	NCCST-439	3.1 IU/ml	pH	5
ZTT	3.4 KU	serotonin	0.04 μg/ml		
CHE	4,290 IU/l	glucagon	52 pg/ml		
GOT	200 IU/l	5HIAA	2 ng/ml		
GPT	373 IU/l				
LDH	368 IU/l				
ALP	1,622 IU/l				
-GTP	1,501 IU/l				

Fig. 1 Hypotonic duodenography shows defect in the second portion of the duodenum approximately 4cm in diameter (arrows)



Fig. 2 Resected specimen shows a tumor of the Vater's papilla, approximately 4cm in diameter (arrows)



がなかったことと腫瘍は十二指腸に局限し、漿膜浸潤もなく原発巣が十分に切除が可能であると判断したため、D₂郭清を伴う膵頭十二指腸切除術を施行した。再建はChild変法にて行った。

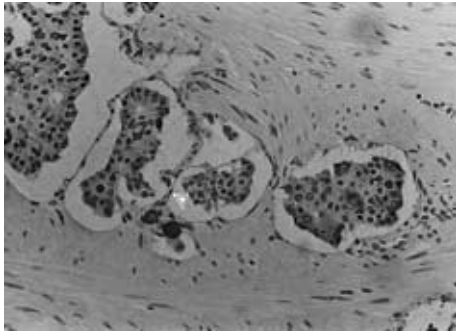
摘出標本：十二指腸乳頭部に一致して、4×2.5cmの表面不整な腫瘍が認められた (Fig. 2)。剖面の所見では十二指腸乳頭部の sm に主座を置き、十二指腸粘

膜面および膵実質に浸潤する腫瘍であった。総胆管への浸潤はなかった。リンパ管侵襲も著しく、13a および b と17a にリンパ節転移が認められた。

病理組織検査では、腫瘍は索状配列を示し、核の異型性に乏しく、chromogranin A 染色 (Fig. 3)、NSE 抗体で陽性所見を示した。また、肝腫瘍も同様に小型で均一の細胞集塊を示し (Fig. 4)、これも、上記の染色で陽性所見を示したため、肝転移と診断した。

術後経過：術後、糖尿病のコントロールが不良であったが、順調に経過し第57病日に退院した。術後、化学療法は施行しなかった。現在、術後2年1か月を経過したが再発の徴候を認めていない。

Fig. 3 Tumor cells show positive reactivity for chromogranin A (arrow)



II. 考 察

本邦では、消化管カルチノイドは直腸(24.4%)、胃(19.3%)、十二指腸(9.5%)に多く認められる⁴⁾。十二指腸では球部(60%)に最も多く、下行部は25%の頻度である。

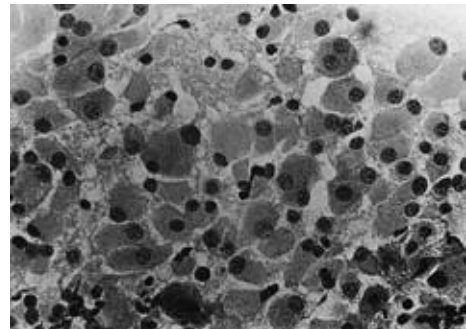
十二指腸乳頭部カルチノイドはさらにまれで、1998年まで本邦の論文報告例は、我々の検索した限りでは、自験例を含めて30例のみである(Table 2)。

十二指腸乳頭部カルチノイドの肝転移について、諸家の論文を詳細に検討すると、すべてが術後の再発^{5)~8)}あるいは剖検時の診断⁹⁾であった。同時に肝転移およびリンパ節転移が認められた症例は、我々の検索した限りでは、本邦では他に報告例はなく、欧米でも1例¹⁰⁾だけであった。この症例は術後18か月の生存が確認されている¹⁾。

カルチノイドは粘膜深層の内分泌細胞の原基細胞から発生し、粘膜下層で発育するため、粘膜下腫瘍の様相を呈することが多い¹¹⁾。したがって、頻回の生検でも確定診断が得られないこともあり、術前に診断することが困難である。実際、自験例のように、十二指腸乳頭部カルチノイドと術前に診断された症例は30例中7例(23.3%)であり、他の多くは十二指腸乳頭部癌あるいは乳頭部腫瘍であった。

曾我⁴⁾はカルチノイド腫瘍1,342症例の統計学的分析を行っており、カルチノイドの腫瘍径とリンパ節転移および肝転移との関連を報告している。すなわち、10mm未満では、リンパ節転移は4.6%、肝転移は3.1%、10mm以上20mm未満では、それぞれ16.6%、11.1%であった。自験例のように40mm以上50mm未満の症例は、それぞれ、35.3%と29.4%と高率に転移を来すようである。

Fig. 4 Metastatic nodules in the liver were composed of small and uniform cells without nuclear pleomorphism (hematoxylin and eosin stain)



また、岩淵¹¹⁾も腫瘍径と壁深達度との関係を検討しているが、10mm未満では粘膜下層までに限局し、10mm以上では固有筋層への浸潤例がみられ、20mm以上では、固有筋層以深への浸潤例が多いと報告している。

十二指腸乳頭部カルチノイドでも5mm以下ではリンパ節転移は認められず、深達度も5mmまでという報告がある¹²⁾。しかし、そのような症例は2例だけであり、多くは発見されたときには腫瘍径が2cm以上であり、自験例のように4cmを越えるものも8例報告されている。

十二指腸乳頭部カルチノイドの治療については、癌に準じた外科的切除を行う報告が多いが^{5)~8)~13)~14)}、十二指腸乳頭部はその解剖学的な位置から腫瘍の大きさによっては、膵頭部および十二指腸の切除が必要となる。今回の検討でも、腫瘍切除または乳頭部切除および乳頭形成の報告は3例だけであり、ほとんどの症例で膵頭十二指腸切除術(以下、PD)または幽門輪温膵頭十二指腸切除術(以下PpPD)⁵⁾が行われている。腫瘍径が10mm以上の、リンパ節転移を伴っている可能性の高い症例に対しては、十分なリンパ節郭清を伴う根治手術を行うべきである。

十二指腸乳頭部カルチノイドの本邦における論文報告例では、手術時に同時に肝転移が認められたとする報告はないが、一般に消化管カルチノイドに対して、Floresciaら³⁾は、原発巣の切除が可能で、術前の画像診断で、肝転移巣の90%以上が切除可能ならば、広範囲肝切除の適応となりえると報告している。また、Strodelら²⁾も回腸カルチノイドの肝転移に対しても、可及的に切除が必要と報告している。最近本邦でも、

Table 2 Reported cases

No	references (Sex, Age)	Diagnosis at pre-operation	Operation method	Size (Max)	A	B	Prognosis
1	Geka 31 : 1114 - 1118, 1963 (M. 32)	benign tumor	tumor resection	4	-	-	alive (10 months)
2	9) (M. 56)	tumor	PD	2	+	-	die, DIC & liver metastasis (10 months)
3	cancer 43 : 1411 - 1417, 1979 (M. 27)	tumor	PD	4	-	-	alive (10 years)
4	i to tyou 16 : 589 - 593, 1981 (M. 43)	malignant tumor. carcinoid suspected	PD	4	-	-	alive (10 months)
5	i to tyou 18 : 549 - 554, 1983 (M. 49)	cancer suspected	PD	1	-	-	alive (4 years 10 months)
6	i to tyou 18 : 83 - 90, 1983 (F. 45)	submucosal tumor of the duodenum	PD (post papiloplasty)	1.5	+	-	alive (9 years)
7	tan to sui 6 : 1647 - 1654, 1985 (M. 35)	cancer suspected	PD	1.8	+	-	die (8 months) liver metastasis
8	tan to sui 6 : 1647 - 1654, 1985 (M. 75)	tumor	PD	3.2	+	-	die (6 months)
9	saikenikaisi 19 : 936 - 942, 1985 (M. 51)	cancer	PD	4.5	-	-	alive (2 years)
10	nitisyougekaisi 18 : 2387 - 2390, 1985 (M. 51)	cancer suspected	PD	2	+	-	die (post operative day 25) DIC
11	gan no rinsyou 32 : 831 - 836, 1988 (F. 46)	submucosal tumor & cancer suspected	PD (post papiloplasty)	2	-	-	alive (3 months)
12	nitisyougekaisi 21 : 897 - 900, 1988 (M. 51)	?	tumor resection & papiloplasty	3.5	-	-	?
13	7) (M. 61)	cancer	PD	2.5	-	-	alive (2 years)
14	16) (M. 62)	carcinoid	PpPD	1.6	-	-	alive (2 years 7 months)
15	16) (M. 33)	carcinoid	PpPD	0.5	-	-	alive (2 years)
16	gastroenterol endosc 32 : 1669 - 1677, 1990 (F. 47)	cancer	PD	2.5	-	-	?
17	gastroenterol Jpn 25 : 630 - 635, 1990 (F. 47)	cancer	PD	3.5	+	-	alive (9 months)
18	tan to sui 12 : 715 - 721, 1991 (M. 63)	carcinoid suspected	PD	2.5	+	-	alive (2 years 3 months)
19	niti syousi 89 : 80 - 84, 1992 (F. 54)	carcinoid	PD	5	-	-	alive (2 years)
20	naishikyou no sinpo 42 : 232 - 235, 1993 (F. 73)	cancer suspected	PD	4	-	-	alive (2 years 2 months)
21	8) (F. 33)	carcinoid	PpPD	4.5	+	-	alive (4 months)
22	6) (F. 43)	cancer	PD	1	-	-	alive (1 month)
23		carcinoid	PD	1	?	?	?
24	19) (M. 50)	carcinoid	PD	2	+	-	die (8 months) liver metastasis
25	5) (F. 64)	tumor	PD	1.8	-	-	alive (8 months)
26	jin to touseki 40 : 56 - 58, 1996 (M. 50)	malignant tumor	PD	3	-	-	alive (1 year)
27	rinsyougazou 12 : 720 - 724, 1996 (M. 58)	cancer	PpPD	4.2	?	?	?
28	tan to sui 18 : 375 - 379, 1997 (M. 58)	duodenal cancer	PD	0.1 >	-	-	alive (10 months)
29	niti ringe ikaisi 58 : 2462 - 2465, 1997 (M. 69)	tumor (tubulo -villus adenoma)	partial resection of the Vater ' s papilla	1.5	-	-	alive (1 year)
30	currrent case, 1999 (F. 37)	carcinoid	PD	4	+	+	alive (2 years 1 month)

PD : pancreatoduodenectomy A : lymphnode metastasis at operation PpPD : pylorus-preserving pancreatico duodenectomy
B : liver metastasis at operation

大西ら¹⁶⁾が、十二指腸の副乳頭に発生し、同時に肝転移が認められた症例に対して、可及的に転移巣を摘出したと報告している。なお、この症例では、同時に認められたのは肝転移だけで、リンパ節転移は認められていない。

十二指腸乳頭部カルチノイドは5年生存率でみると、90%¹¹⁾との報告もあり、予後は比較的良好である。

自験例を含めた本邦報告例は、不明の4例および術死した1例を除いた25例中4例(16%)が、術後の肝転移で死亡している。また、残りの21例中3例に術後、肝転移やリンパ節転移が認められている。

最近、消化管カルチノイドには、その細胞形態などから、従来からの古典的カルチノイドとは異なる内分泌細胞癌として区別すべき症例があるとの報告^{11) 17) 19)}

がある。これらの症例の予後は極めて悪いものである。自験例は、組織所見などから、岩淵ら¹¹⁾の主張する内分泌細胞癌とは異なるものと思われた。

幸いなことに自験例は術後2年1か月を経過した現在、再発の徴候はなく生存中であり、積極的な外科治療が奏功したと考えられるが、今後も厳重な経過観察が必要である。

文 献

- 1) Hatzitheoklitos E, Bucher M, Friess H et al : Carcinoid of the Ampulla of Vater. *Cancer* 73 : 1580-1588, 1994
- 2) Strodel WE, Talpos G, Eckhauser F et al : Surgical therapy for small-bowel carcinoid tumors. *Arch Surg* 118 : 391-397, 1983
- 3) Florencia GQ, David MN, Kenneth PB et al : Hepatic resection for metastatic carcinomas. *Am J Surg* 169 : 36-43, 1995
- 4) 曾我 淳 : 本邦 carcinoid 腫瘍 1,342例の統計学的分析. *外科* 48 : 1397-1409, 1986
- 5) 下村 誠, 五嶋博道, 勝峰康夫ほか : 急性膵炎にて発症した十二指腸乳頭部 carcinoid の1例. *胆と膵* 17 : 395-401, 1996
- 6) 藤木三喜夫, 増田哲彦, 中井志郎ほか : 十二指腸カルチノイドの1治療例. 本邦26例の検討. *日臨外医会誌* 56 : 355-360, 1995
- 7) 渡辺 敏, 竜 崇正, 渡辺一郎ほか : Vater 乳頭部カルチノイドの1例と本邦報告例の検討. *日臨外医会誌* 49 : 1972-1979, 1989
- 8) 田中宏明, 太田昌資, 三浦正博ほか : ソマトスタチン産生. 十二指腸乳頭部カルチノイドの1例. *日臨*

- 外医会誌 54 : 133-140, 1993
- 9) 黒川彰夫, 松本和基, 高野 明ほか : Vater 乳頭に発生したカルチノイドの一例. *大阪医大誌* 36 : 70-78, 1977
- 10) Schurmann G, Betzler M, Waldherr R : Das Carcinoid der Ampulla Vateri : Morphologie, und Therapie eines seltenen Papillentumors. *Chirurg* 59 : 670-675, 1987
- 11) 石川栄世, 中島 宥 : 外科病理学. 第2版. 文光堂, 東京, 1989, p426-428
- 12) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 野田 裕ほか : 腸カルチノイドの病理. *胃と腸* 24 : 869-876, 1989
- 13) 松葉周三, 後藤和夫, 野口良樹ほか : 経過観察のうえ手術した微小十二指腸カルチノイドの1例. *胃と腸* 24 : 927-931, 1989
- 14) 真次康弘, 田中恒夫, 小出 圭ほか : 十二指腸カルチノイドの手術経験. *日臨外医会誌* 56 : 994-998, 1995
- 15) 八十島孝博, 向谷充弘, 穴戸隆之ほか : 膵頭部リンパ節転移を来した十二指腸原発カルチノイド腫瘍の1例. *日臨外医会誌* 54 : 433-439, 1993
- 16) 中迫利明, 今泉俊秀, 吉川達也ほか : 術前に内視鏡で診断しえた十二指腸乳頭部カルチノイドの2例. *東京女医大誌* 59 : 942-949, 1989
- 17) 大西久司, 矢野隆嗣, 中川俊一ほか : Pancreas divisum に合併した十二指腸副乳頭 carcinoid の1例. *胆と膵* 17 : 1059-1066, 1996
- 18) 森脇義弘, 森田修平, 工藤琢也ほか : 組織学的に多形性を示した十二指腸好銀性細胞癌(いわゆる悪性カルチノイド). *日消外会誌* 28 : 845-849, 1995
- 19) 菊地嘉一郎, 飯田修平, 荻原裕之ほか : 予後不良であった十二指腸カルチノイドの1例. *日臨外医会誌* 56 : 2376-2380, 1995

A Case of Carcinoid Tumor of the Vater's papilla, Accompanied by Liver Metastases and Lymph Node Metastases

Shigeo Hasegawa, Akira Suzuki, Yousuke Sakai Satoshi Ootsuka,
Kumiko Suzuki Jun-ichi Kameyama and Shigeru Arai*

Department of Surgery, Yamagata Prefectural Nihonkai Hospital

*Department of Pathology, Yamagata Prefectural Nihonkai Hospital

We reported a case of carcinoid tumor of the Vater's papilla, accompanied by liver metastases and lymph node metastases. The patient was a 37-year-old women, who was admitted to our hospital for control of diabetes mellitus. As she had complained of some liver dysfunction, several examinations were performed. By endoscopic and radiological investigations, a tumor approximately 4cm in diameters was found at the Vater's papilla. The biopsied specimen demonstrated a positive reaction to chromogranin A stain and Grimerius stain. This case was thus diagnosed as a carcinoid tumor of the Vater's papilla.

At operation, although there were two liver metastases at the surface of the liver S⁴ and regional lymph node metastases, we selected pancreatoduodenectomy with D₂ lymph node dissection and enucleation of the liver metastases.

This patient is doing well without recurrence 2years 1month postoperatively.

Key words : carcinoid tumor of the Vater's papilla, liver metastasis of carcinoid tumor, pancreatoduodenectomy

[Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 342-346, 2000]

Reprint requests : Shigeo Hasegawa Department of Surgery, Yamagata Prefectural Nihonkai Hospital
30 Akiho-cho, Sakata-city, 998-8501 JAPAN