

## Vater 乳頭部に発生した腺内分泌細胞癌の 1 例

名寄市立総合病院外科<sup>1)</sup>, 北海道大学大学院癌医学専攻 癌制御医学講座 腫瘍外科学分野<sup>2)</sup>

村川 力彦<sup>1,2)</sup> 西山 徹<sup>1)</sup> 福良 巖宏<sup>1,2)</sup>

久保田 宏<sup>1)</sup> 加藤 紘之<sup>2)</sup>

症例は66歳の男性,閉塞性黄疸の診断で入院となった。Vater 乳頭部の生検で腺癌の診断を得て幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した。腫瘍は2.6×1.8cmで潰瘍腫瘤型を呈していた。腫瘍は粘膜側に腺管構造を認める,腺内分泌細胞癌と診断された。免疫組織学的検査で腺癌細胞と内分泌細胞癌細胞はともにCEA,EMA,NSE陽性であり,両者は混在し移行帯も認められることから,その起源は同一のものであり腺癌に由来する内分泌細胞癌と推測された。内分泌細胞癌は内分泌細胞由来の腫瘍で悪性度が高く,急速な発育,転移をきたす予後不良な疾患である。本症例も術後10か月が経過した現在,骨および大動脈周囲リンパ節への転移を認めている。文献検索上,Vater 乳頭部に発生した内分泌細胞癌の本邦報告例は自験例を含め4例のみである。

### はじめに

消化管の内分泌細胞由来の腫瘍はカルチノイドと内分泌細胞癌に分類されている。発育が緩徐で予後の良好なカルチノイドに対して,内分泌細胞癌は急速に発育,転移をきたす悪性度の極めて高い腫瘍として認識され,胃,大腸および胆道系を中心に報告が散見されるようになった。

今回,われわれは Vater 乳頭部を原発とする腺内分泌細胞癌の 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者: 66歳, 男性

主訴: 黄疸

家族歴, 既往歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 平成11年5月, 黄疸を自覚し当院受診。血生化学検査にて胆道系酵素の異常高値, 腹部超音波検査にて肝内胆管の拡張を認めたため, 閉塞性黄疸の診断で入院となった。

入院時現症: 全身に黄疸を認める以外, 異常はなかった。

入院時検査所見: Hb が10.9g/dl と貧血を認め, また肝逸脱酵素, 胆道系酵素は GOT 73IU/l, GPT 86IU/l, ALP 2,408IU/l, 総ビリルビン29.3mg/dl と異常高値を認めた。腫瘍マーカーは CEA, CA19-9 とともに正

常範囲内であった。消化管ホルモンは測定しなかった。

腹部超音波検査: 肝内胆管, 総胆管の拡張を認めた。

腹部CT: 肝内胆管, 総胆管の拡張を認めたが, 腫瘍の同定はできなかった。肝転移, リンパ節転移は指摘されなかった。

上部消化管内視鏡検査: Vater 乳頭部の腫大を認め, その口側には憩室様陥凹と発赤を伴った隆起性病変を認めた (Fig. 1)。同部の生検にて分化度不明の腺癌と診断された (Fig. 2)。

PTCD 造影: 総胆管, 肝内胆管の拡張を認め, 下部胆管でV字型の閉塞像を認めた。PTCS 下に狭窄部の生検を行ったが悪性所見は得られなかった。

ERCP: Vater 乳頭部から下部胆管にかけて約2cmの胆管途絶を認めた (Fig. 3)。膵管には異常を認めなかった。

以上より, Vater 乳頭部癌の診断で, 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した。腹水, 肝転移, 腹膜播種は認めなかった。郭清は第3群まで行った。

切除標本: 胆道癌取扱い規約<sup>1)</sup>に従うと, Ad. b, 潰瘍腫瘤型, 2.6×1.8cm, H0, Panc2, Du2, P0, N3(+), M(-), Stage IVa であった (Fig. 4A, B)。

病理組織学的所見: 腫瘍は核が大きく, 卵円形, 円形などを呈する異型性に富み, 細胞質が好酸性顆粒状の細胞からなり, シート状, 充実性, 索状の胞巣を形成しながら浸潤増殖していた (Fig. 5)。腫瘍細胞はクロモグラニン A 陽性であり, 内分泌細胞癌と診断された (Fig. 6)。また, 一部には中等度の分化度を示す不

<2001年3月28日受理> 別刷請求先: 村川 力彦  
〒096 8511 北海道名寄市西7条南8丁目 名寄市立  
総合病院外科

Fig. 1 Endoscopic fiberscopy in the papilla of Vater showed an elevated lesion with redness and diverticulum.

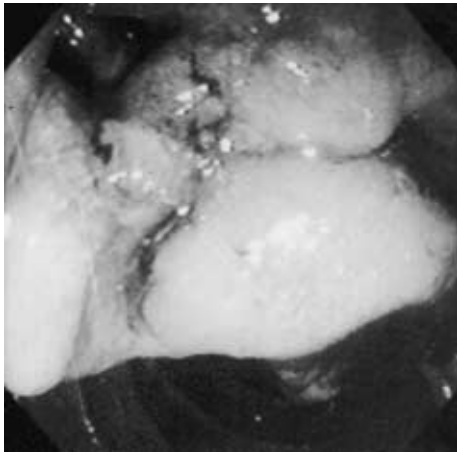
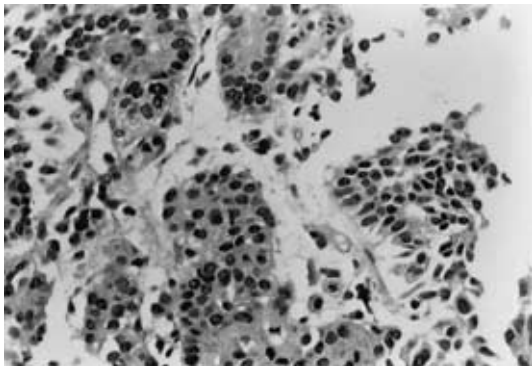


Fig. 2 Histological findings of biopsied specimen from the tumor showed adenocarcinoma. (H.E. stain  $\times 400$ )



整腺管像が散見され、その分布は主に腫瘍の粘膜側に認められた (Fig. 4C)。腺癌と内分泌細胞癌との間には互いに移行しつつ混在している像が認められた (Fig. 7)。大動脈周囲へのリンパ節転移も認められたが、転移巣に腺癌成分は認められなかった。免疫組織学的検索では腺癌細胞、内分泌細胞癌細胞はともに EMA, NSE, CEA に陽性となり (Fig. 8)、消化管ホルモンではガストリン、セロトニンに陰性であった。腺癌細胞はクロモグラニン A 陰性であった。また、生検標本の見直しでクロモグラニン A 陽性となる内分泌細胞癌が認められた。

Fig. 3 ERCP showed a stenosis of the lower common bile duct.



術後経過：合併症なく退院。術後10か月現在術前指摘されなかった胸椎、腸骨への転移が出現し、外来にて経過観察中である。

### 考 察

消化管の内分泌細胞腫瘍は予後良好な古典的なカルチノイドと予後の非常に悪い内分泌細胞癌に分けるべきとされている<sup>2)</sup>。

病理組織学的には、カルチノイドは小型で均一な内分泌細胞からなり、その細胞質は弱好酸性微細顆粒状で、核は均一、小型の円形から卵円形を呈し微細な染色質を有し、分裂像を示すことはほとんどない。一方、内分泌細胞癌では弱好酸性細胞質と、染色質に富み、核はさまざまな形、大きさを呈し、多数の分裂像を示す内分泌細胞からなり、一般に大結節状ないしシート状に増殖するものである。また、同一腫瘍内に腺癌を合併する例が多く、しかも腺癌は分化型でもおに粘膜内に存在し、内分泌細胞癌は粘膜下層に深に存在するものが多い<sup>3)</sup>。本症例でも内分泌細胞癌が認められたのと同時に一部腺管構造が認められている。

内分泌細胞癌の発生については先行した腺癌からの発生が最も有力と考えられており<sup>3)</sup>、Misonou ら<sup>4)</sup>は両者に移行帯を認めたと報告している。石井ら<sup>5)</sup>は内分

Fig. 4 ( A ) Macroscopic findings of resected specimen. There is a tumor in the papilla of Vater. ( B ) The shema of resected specimen. ( C ) The schema of the cross section. Endocrine cell carcinoma occupies almost of the tumor. The transitional part of endocrine cell carcinoma and adenocarcinoma locates in the mucosal layer.

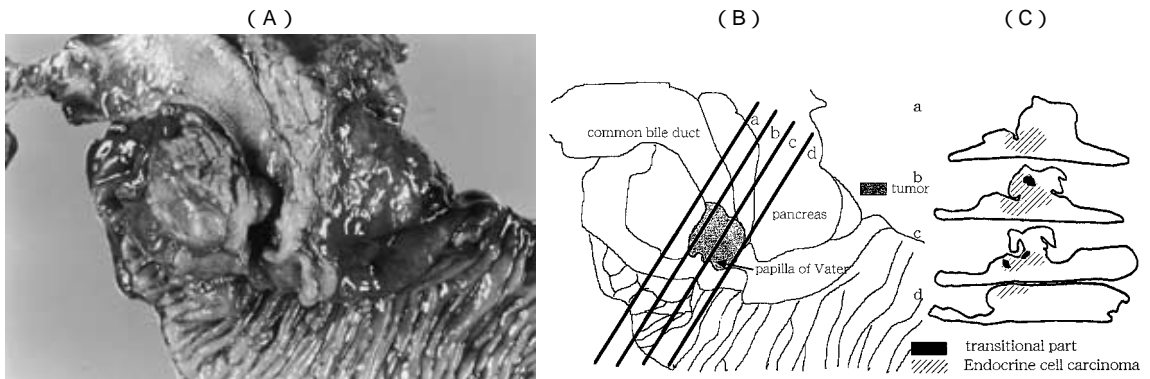


Fig. 5 Histological appearance of endocrine cell carcinoma. The tumor was composed of irregular cells with a high nuclear/cytoplasmic ratio in a solid or trabecular arrangement.( H.E. stain x 400 )

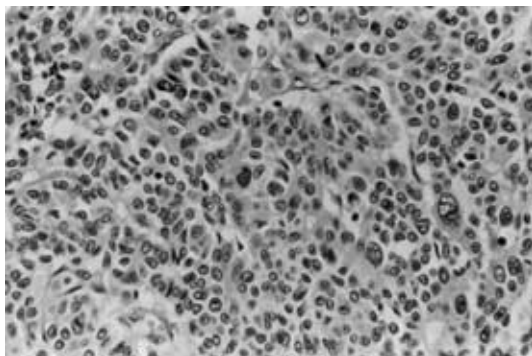


Fig. 6 Endocrine cell carcinoma cells showed positive reactivity for chromogranin immunostain.

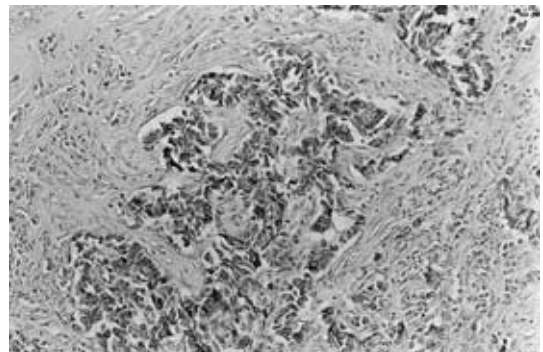
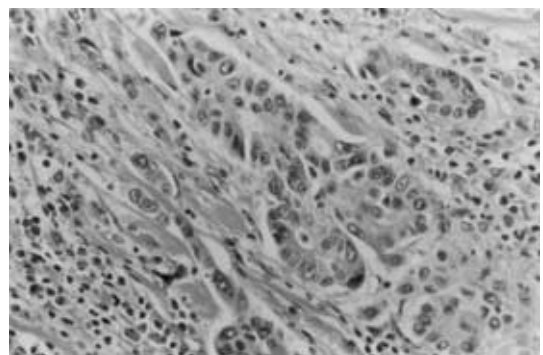


Fig. 7 Histological examination of the tumor showed a transition of the endocrine cell carcinoma and adenocarcinoma.( H.E. stain x 400 )



泌細胞癌部分で移行帯を持ち、電子顕微鏡検査にて移行部腺癌細胞内に内分泌顆粒を認めたと報告し、横山ら<sup>6</sup>)も高分化型腺癌の共存と免疫染色で両者が NSE, EMA, CEA に陽性であったことから、その起源が同一であることを示唆している。また、岩淵ら<sup>3</sup>)によると、内分泌細胞癌だけからなる病巣は進行した大きな潰瘍膨張型癌や隆起型癌を呈することが多く、これは腺癌から発生した内分泌細胞癌が急速に発育していくため、その過程で腺癌成分が脱落したことによるとされている。今回の症例は、免疫染色において腺癌、内分泌細胞癌ともに EMA, NSE, CEA に陽性であり、また両者が互いに混在し、移行している像が認められる

ため、その起源が同一であることが考えられた。そして、腺癌成分が粘膜側にのみ認められることから本腫瘍が粘膜内腺癌から発生した内分泌細胞癌であろうことが推測された。

消化管内分泌細胞癌は胃、直腸、結腸、胆道系などでしばしば報告されている。胃内内分泌細胞癌の報告が

最も多いとされ、倉地ら<sup>7)</sup>は本邦報告例42例をまとめ、直腸では牧野ら<sup>8)</sup>が本邦22例を報告している。

胆道系では胆道癌取扱い規約第4版<sup>1)</sup>に内分泌細胞癌、腺内分泌細胞癌の記載があり、本邦では胆嚢原発が21例<sup>5)</sup>、胆管原発が11例と報告されている<sup>9)</sup>。

十二指腸 Vater 乳頭部内分泌細胞癌は非常にまれで医学中央雑誌にて検索しえた限り、1987年以降本邦論文報告例はわずかに3例であった<sup>4)10)11)</sup> (Table 1)。

内分泌細胞癌は発見時にすでに転移をきたしている症例が多く、手術不能例や姑息的手術症例も多い。根治手術例でも術後すぐに遠隔転移を起こす症例が多く、予後は非常に不良であり、胃内内分泌細胞癌で1年以上の生存例は26%<sup>7)</sup>、直腸内分泌細胞癌で1年以内に死亡する症例が76%と報告されている<sup>8)</sup>。このように癌の進行が急速であるため、たとえ化学療法を行ってもそのまま失する症例が非常に多い。しかし、最近では石井ら<sup>5)</sup>、上繁ら<sup>12)</sup>のようにCDDPを中心とした多剤併用が著効した報告も散見されるようになってきた。自験例では家族の同意が得られず、施行していないが、長期生存のためには時期を失わず化学療法を行うことが必要と思われた。Vater 乳頭部内分泌細胞癌で検索しえた3症例はすべて膵頭十二指腸切除術を施行されているが、1例は術後9か月で多発性肝転移<sup>4)</sup>、1例は術後10か月で癌死<sup>10)</sup>しており、本症例でも術後10か月で胸椎、腸骨および大動脈周囲リンパ節への転移が出現し、全身衰弱が著明であることから、長期予後は期待できないと思われる。

本症例の病理学的検討につき、ご教示いただきました北海道大学病理学第1講座石津明洋先生、吉木敬先生に深謝いたします。

Fig. 8 Immunohistochemical findings. Endocrine cell carcinoma (A) and adenocarcinoma (B) showed positive reactivity for EMA (×100)

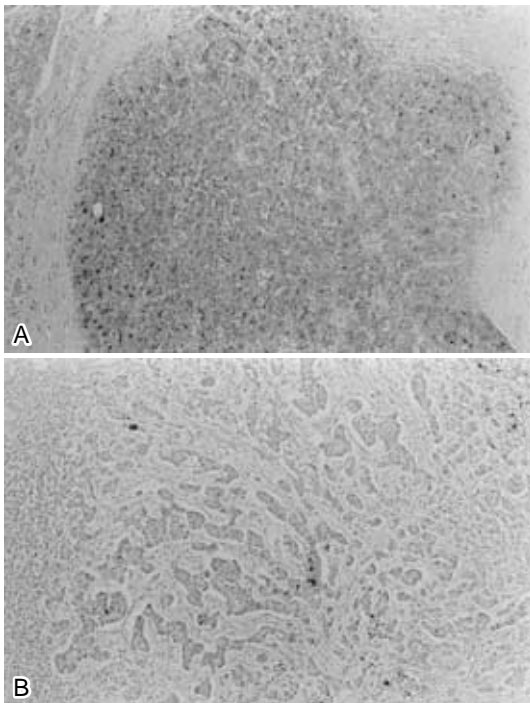


Table 1 Reported cases of endocrine cell carcinoma of the papilla of Vater

Author	Patient	Symptoms	Diagnosis of pre. operation	Ope. procedure	Tumor size	Diagnosis of post operation	Prognosis
Misonou <sup>4)</sup>	47 .F	weight loss jaundice	unknown	PD	3.5 × 3.0cm	ECC + tub1	liver meta. 9M.
Watanuki <sup>10)</sup>	68 .M	jaundice, fever	unknown	PD	2.2 × 2.0 × 1.5cm	ECC + tub1 + SCC	Death 10M.
Mitani <sup>11)</sup>	59 .M	itch sensation	adenocarcinoma	PD	4.0 × 1.5cm	ECC + tub1	unknown
Murakawa	66 .M	jaundice	adenocarcinoma	PpPD	2.6 × 1.8cm	ECC + adenocarcinoma	bone, L/N meta. 10M.

ECC : endocrine cell carcinoma tub1 : well differentiated tubular adenocarcinoma

SCC : squamous cell carcinoma PD : pancreaticoduodenectomy

PpPD : pylorus preserving pancreaticoduodenectomy

## 文 献

- 1) 日本胆道外科学研究会編：胆道癌取扱い規約．第4版．金原出版，東京，1997
- 2) 渡辺英伸：腸のカルチノイド腫瘍．胃と腸 24：853-857, 1989
- 3) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 石原法子ほか：消化管のカルチノイドの病理．臨消内科 5：1669-1681, 1990
- 4) Misonou J, Kanda M, Kitagawa T et al：A case of coexisting malignant carcinoid tumor and adenocarcinoma in the papilla of Vater. Gastroenterol Jpn 25：630-635, 1990
- 5) 石井龍宏, 上平裕樹, 渡辺良平ほか：早期発見しえた胆嚢原発腺内分泌細胞癌の1例．日消外会誌 33：352-356, 2000
- 6) 横山義信, 斉藤文良, 津沢豊一ほか：胆嚢腺内分泌細胞癌の1例．日消外会誌 31：2250-2254, 1998
- 7) 倉地清隆, 山本尚人, 星屋泰則ほか：吻合部潰瘍穿孔性腹膜炎を契機に発見された残胃内分泌細胞癌の1例．日臨外会誌 60：2656-2661, 1999
- 8) 牧野浩司, 森山雄吉, 田中宣威ほか：高齢者の直腸内分泌細胞癌の1症例．日消病会誌 96：1057-1061, 1999
- 9) 西江 浩, 水澤清昭, 小川東明ほか：PTCD 経路に播種性転移をきたした胆管内分泌細胞癌の1例．日臨外会誌 61：1044-1047, 2000
- 10) 綿貫 啓, 横森忠紘, 谷口棟一郎ほか：胆道系内分泌細胞癌の2例．癌の臨 36：2067-2072, 1990
- 11) 三谷眞己, 片岡 誠, 桑原義之ほか：十二指腸乳頭部に発生した内分泌細胞癌と管状腺癌の複合腫瘍の1例．日消外会誌 27：907-911, 1994
- 12) 上繁宣雄, 中川秀人, 菅谷純一ほか：多剤併用化学療法が著効を示した再発胃内分泌細胞癌の1例．日臨外会誌 61：1469-1473, 2000

## A Case of Adenoendocrine Cell Carcinoma of the Papilla of Vater

Katsuhiko Murakawa<sup>1,2)</sup>, Touru Nishiyama<sup>1)</sup>, Yoshihiro Hukura<sup>1,2)</sup>,  
 Hiroshi Kubota<sup>1)</sup> and Hiroyuki Katoh<sup>2)</sup>  
 Department of Surgery, Nayoro City General Hospital<sup>1)</sup>  
 Division of Cancer Medicine, Cancer Medicine, Surgical Oncology,  
 Hokkaido University Graduate School of Medicine<sup>2)</sup>

A 66-year-old-man was admitted to our hospital for obstructive jaundice. Histological examination of a biopsied specimen of the papilla of Vater showed adenocarcinoma, and pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy was performed. An ulcerated tumor (2.6 × 1.8cm) found in the papilla of Vater was adenoendocrine cell carcinoma. Histological findings showed adenocarcinoma component in mucosa area. Immunohistochemical findings showed positive staining of CEA, EMA, NSE both in endocrine cell carcinoma component and adenocarcinoma component. A transition between both components was seen histologically. It was suggested the same origin of the two components. The prognosis of endocrine cell carcinoma is very poor because of its rapid growth, metastasis, and invasion. Ten months after the operation, the patient had bone and paraaortic lymph node metastases. To the best of our knowledge, this is the fourth case ever reported of endocrine cell carcinoma of the papilla of Vater in Japan.

Key words : endocrine cell carcinoma, papilla of Vater

【Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 581-585, 2001】

Reprint requests : Katsuhiko Murakawa Department of Surgery, Nayoro City General Hospital  
 W7S8, Nayoro, 096 8511, JAPAN