

十二指腸乳頭部に発生した腺内分泌細胞癌の1例

竹田総合病院外科, 同 病理科*

輿石 直樹 井出澤剛直 井上亜矢子 熊田 哲
柴 修吾 渡邊 美穂 瀧川 拓人 岡崎 護
木嶋 泰興 富永 邦彦*

症例は77歳の男性。体重減少を主訴に入院となった。精査にて、 Vater 乳頭部の未分化型腺癌との診断になり、膵頭十二指腸切除術を施行した。腫瘍は露出腫瘤型で、深達度はOddi筋までであった。主座は小型腫瘍細胞がシート状に増殖し、粘膜側に腺癌構造伴っており、免疫組織学的検索においてNSEとchromogranin Aは陽性で、desminとS-100蛋白は陰性で、腺内分泌細胞癌と診断した。腺内分泌細胞癌は腺癌から分化を伴ったものとされており、その悪性度は高く、比較的小さな病変で診断・治療されても、予後不良とされている。本症例も術後14か月で多発性肝転移のため死亡した。十二指腸乳頭部原発の腺内分泌細胞癌の本邦での報告は自験例を含め14例とまれである。本邦報告例とともに文献的考察を加え報告する。

はじめに

十二指腸乳頭部原発の腺内分泌細胞癌はまれな疾患で、検索しえた限りで13例の本邦報告例を認めた。十二指腸乳頭部原発の腺内分泌細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：77歳，男性

主訴：体重減少

家族歴：特記すべきことはなし。

既往歴：34歳時，急性虫垂炎のため虫垂切除術。46歳時より本態性高血圧症のため内服治療。62歳時より糖尿病のため内服治療。

現病歴：平成12年11月から体重減少出現し，近医にて上部消化管内視鏡検査を施行，十二指腸乳頭部の腫大を指摘され，腹部超音波検査で総胆管の拡張を認めたため，精査，加療目的で12月21日紹介入院となった。

入院時現症：身長162cm，体重63kg。結膜に黄疸，貧血を認めず，腹部は平坦，軟であった。表在リンパ節を触知しなかった。

入院時検査所見：肝胆道系酵素に異常を認め

ず，腫瘍マーカーはCEA 2.4ng/mlと正常範囲内であったが，CA19-9 50U/mlと軽度の上昇を認めた。また，空腹時血糖が605mg/dlと高度の耐糖能障害を認めた。血中消化管ホルモンについては測定していない。

腹部超音波検査：総胆管の著明な拡張を認めたが，肝内胆管の拡張は軽度であった。

腹部CT検査：総胆管から肝内胆管の拡張を認めたが，十二指腸乳頭部の腫瘍は描出されなかった。主膵管の拡張を認めず，周辺リンパ節の腫大はなかった。

上部消化管内視鏡検査：十二指腸乳頭部の腫大を認め，中心部に腫瘍の露出を認めた（Fig. 1）。同部の生検所見としてはシート状に増殖する小型腫瘍細胞が主体を占め，未分化型腺癌ないし小細胞癌と診断された（Fig. 2）。

上部消化管造影検査：十二指腸乳頭部の不整な腫大を認めた（Fig. 3）。通過障害はなかった。

Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)：下部胆管の狭窄とこれより肝臓側の総胆管の拡張を認めた（Fig. 4）。なお，内視鏡的逆行性膵胆管造影 (ERCP) を試みたが，造影できなかった。

その他，全身検索を行ったが，他臓器に腫瘍性

<2003年7月23日受理> 別刷請求先：輿石 直樹
〒965 8585 会津若松市山鹿町3-27 財団法人竹田
総合病院外科

Fig. 1 Endoscopic fiberscopy in the papilla of Vater showed an elevated mass lesion with a hemorrhagic and irregular mucosal surface.

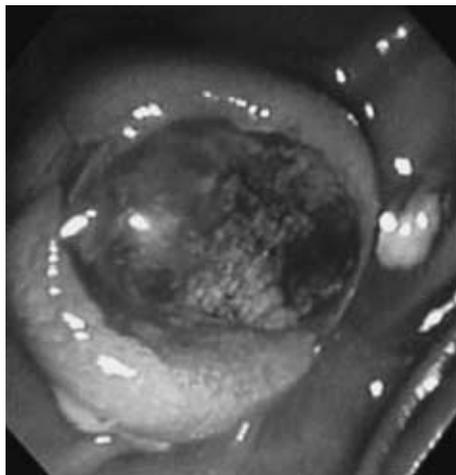
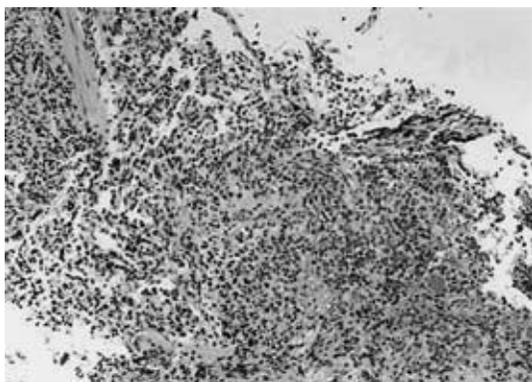


Fig. 2 Biopsied specimen from the lesion in the papilla of the Vater showed as liked undifferentiated adenocarcinoma(HE × 10)



病変, 転移などの所見を認めなかった。以上より, 十二指腸乳頭部癌の診断で, 平成 12 年 1 月 25 日に膵頭十二指腸切除術(Child 変法)を施行した。術中所見で肝転移, 周辺リンパ節転移, 腹膜播種を認めず, リンパ節郭清については第 2 群まで行った。

摘出標本所見: 十二指腸乳頭部は腫瘍に置換されており, 総胆管への進展は軽度であった(Fig. 5A, B)。剖面の肉眼所見での深達度診断は固有筋

Fig. 3 Gastroduodenography showed an elevated lesion at the papilla of Vater(arrow)

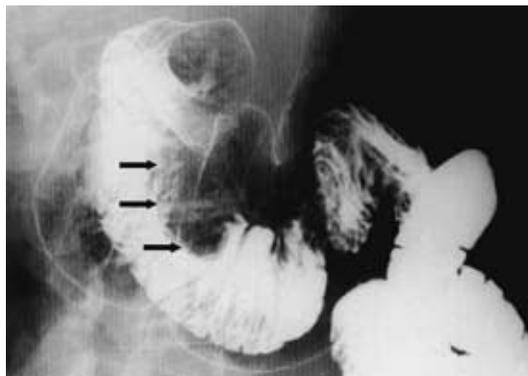
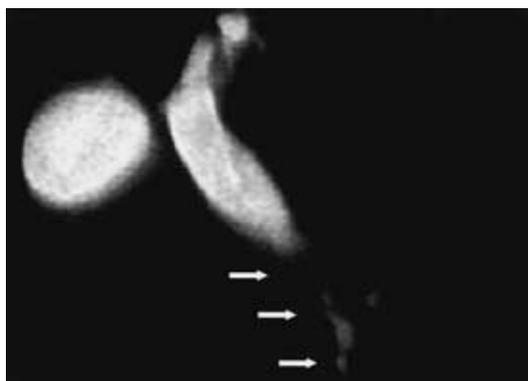


Fig. 4 MRCP showed a stenosis of the lower common bile duct(arrow)



層までであった。胆道癌取扱い規約に従い, Acdp, circ, 露出腫瘍型, 3.0×2.5×2.0cm, H₀, Panc₀, Du₁, P₀, M(-), N(-), St(-), T₂, Stage II と診断した。

病理組織学的所見: 腫瘍の大部分は, 大小不同の円形あるいは類円形の腫大した核を有する小型腫瘍細胞がシート状ないし索状の胞巣を形成し浸潤増殖していた(Fig. 6,7A)。また, 一部腫瘍辺縁の正常粘膜に連続した部分に, 比較的分化度の低い不整腺管構造を認め, 同部位は中分化型腺癌の所見であった(Fig. 6,7B)。免疫組織化学染色所見では, 大部分の小型腫瘍細胞に neuron specific enolase(NSE)陽性, chromogranin A 陽性(Fig. 8)

Fig. 5 A) Gross appearance of the resected specimen showed the tumor located just above the papilla of Vater. B) The schema of resected specimen and the cross section. Most of tumor cells were composed endocrine cell carcinoma, except small area showing adenocarcinoma within the mucosal layer. M : mucosal layer, SM : submucosal layer

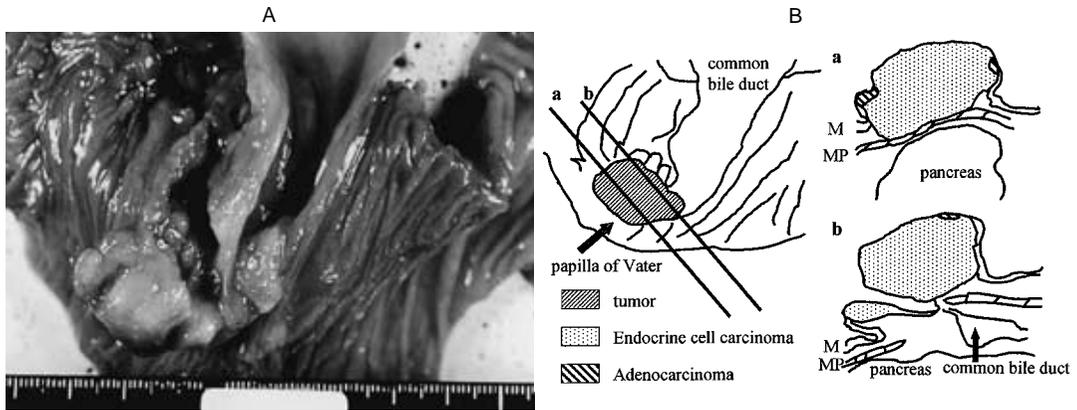
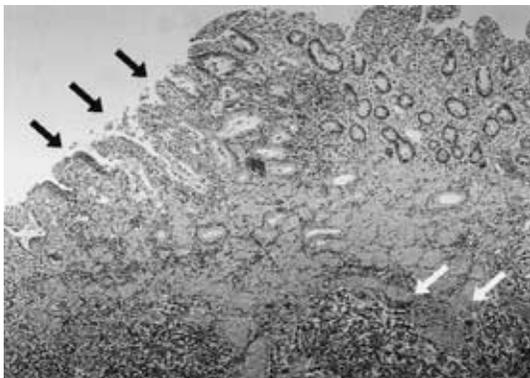


Fig. 6 Histological appearance of the tumor showed adenocarcinoma component within the mucosal layer (black arrow) and endocrine cell carcinoma component occupied almost of the tumor (white arrow X HE x 4)



で, desmin 陰性, S-100 蛋白陰性であった。以上より病理診断は膵内分泌細胞癌で, adenoendocrine cell carcinoma, od, panc, du, int, INF γ , ly $_1$, v $_1$, pn $_0$, n $_1$ (+), em $_0$ であった。転移陽性リンパ節は 12p $_2$ であった。

術後経過：合併症なく第 48 病日で退院した。化学療法を施行しなかった。術後 8 か月目に多発性肝転移を生じ, 急速な増大を伴い, 術後 1 年 2 か月目に肝不全状態に陥り, 死亡した。

考 察

消化管内分泌細胞癌は, 元来カルチノイド腫瘍として取扱われてきた。しかし, 最近の組織分類では, 低異型度で生物学的に低悪性度のカルチノイド腫瘍(古典的なカルチノイド)と, 高異型度高悪性度の内分泌細胞癌に大別される考え方が提唱されている¹⁾。内分泌細胞癌は古典的なカルチノイドと比較し, 細胞異型が高度で, 多数の核分裂像が見られ, 個々の細胞配列はシート状や小充実胞巣を形成し, 高度の血管浸潤, リンパ管浸潤を認めるとされている。また, 同一腫瘍内に腺癌を合併する例が多く, この場合, 腺癌は主に粘膜内に存在し, 内分泌細胞癌は粘膜下層以深に存在するものが多い²⁾。このように内分泌細胞癌と腺癌が相接ないし混在している癌を膵内分泌細胞癌と定義しており³⁾, 内分泌細胞癌の一亜型として扱われている。本症例も内分泌細胞癌の一部に腺管構造を有しており, 膵内分泌細胞癌と診断された。

内分泌細胞癌の発生に関しては諸説があるが, 多くの報告例は腺癌との共存が認められ, 腺癌からの発生が有力とされている²⁾。Misonou ら⁴⁾は内分泌細胞癌と腺癌の間に移行帯を認めたと報告しており, 石井ら⁵⁾は電子顕微鏡を用いた検索で, 移行帯部の腺癌細胞が胞体内に内分泌顆粒を有し, 腺細胞と内分泌細胞の構造的特徴を有し, 腺

Fig. 7 A) Endocrine cell carcinoma was composed of solid or trabecular arrangement made of small atypical cells. B) Adenocarcinoma component showed moderate differentiated tubular pattern (HE × 40)

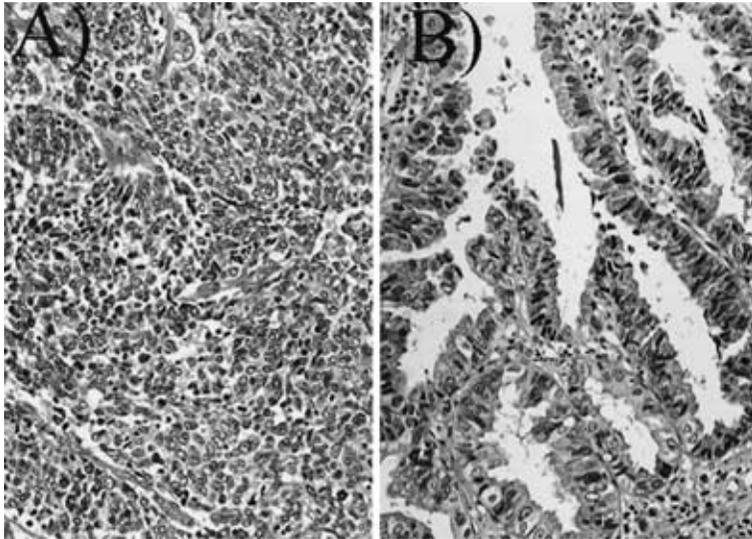
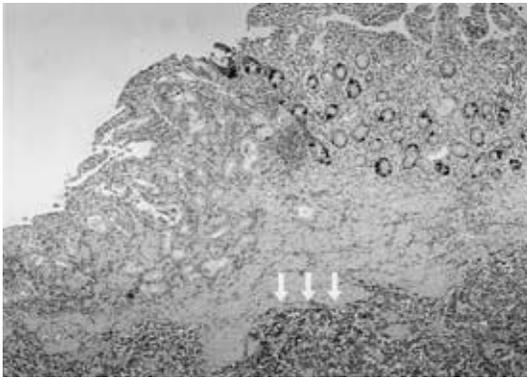


Fig. 8 Immunohistochemical staining for chromogranin-A showed positive reactivity(× 4. arrow)



癌から内分泌細胞癌への分化を示していると類推している。さらに岩渕ら²⁾は、内分泌細胞癌だけの症例は潰瘍膨張型ないし隆起型の形態を呈することが多く、腺癌から分化した内分泌細胞癌が急速に発育し、腺癌成分が脱落したものと推測している。今回の症例も表層の辺縁に比較的分化度の高い腺癌成分を有し、移行帯を経て深部に内分泌細胞癌成分を認め、岩渕らの報告に近い形態を呈し

ているものと考えられた。

消化管内分泌細胞癌は胃、結腸、直腸、胆道系などに報告例を認める。胆道系では、胆嚢原発例が最も多く、本邦では胆嚢原発は 39 例⁶⁾が、胆管原発は 11 例⁷⁾が報告されている。十二指腸乳頭部原発症例は、本症例以前に会議録を含め 13 例の報告例を認めた^{4, 8)-10)} (Table 1)。肉眼形態として潰瘍膨張型が 4 例、隆起型が 3 例、露出腫瘤型が 2 例であり、隆起性病変の頻度が高く、岩渕ら²⁾の報告と同様の傾向であった。この他に画像的な特徴は報告されていない。本症例を含む十二指腸乳頭部原発の 14 例は、記載のない 1 例を除き、いずれも膵頭十二指腸切除術が行われており、腫瘍最大径は 1.4 ~ 4.0cm と比較的小型であるが、手術時に転移を認めたり、術後、短期間での再発が指摘されている。自験例も手術時に 2 群リンパ節に転移を認め、さらに術後 8 か月と、比較的短期間に広範な多発性肝転移を来すなど、臨床経過は性急なものであった。報告例は、いずれも予後は極めて不良で、予後が示された 8 例中 7 例が術後 1 年前後で死亡している。自験例は、死亡 7 例中では 1 年 2 か月と最長生存期間であった。いずれにせよ、

Table 1 A summary of adenoendocrine cell carcinoma of the papilla of Vater

| Author/Year | Age/Sex | Ope | Tumor Size | Pathological diagnosis | Metastasis | Prognosis |
|----------------|---------|---------|-------------------|--------------------------|----------------------|------------|
| Watanuki/1990 | 68/M | PD | 2.2 × 2.0 × 1.5cm | ECC, tub1, SCC | Liver metastasis | Death 9M |
| Misonou/1990 | 47/F | PD | 3.5 × 3.0cm | ECC, tub1 | Liver metastasis | Death 10M |
| Nakanishi/1992 | 66/F | PD | unknown | ECC, adenocarcinoma | Local recurrence | Death 7M |
| Mitani/1994 | 59/M | PD | 4.0 × 1.5cm | ECC, tub1 | unknown | unknown |
| Shibasaki/1995 | 61/F | PD | unknown | NECC | Liver metastasis | Death 5M |
| Inoue/1997 | 68/M | PpPD | unknown | ECC, adenocarcinoma | unknown | unknown |
| Tamai/1997 | 71/M | PD | unknown | ECC | Liver metastasis | Death 6M |
| Kamichi/1998 | 66/F | PpPD | 1.4 × 0.8cm | ECC, adenocarcinoma | unknown | unknown |
| Nakayama/1998 | 67/F | unknown | unknown | ECC, SCC, adenocarcinoma | unknown | unknown |
| Yasunaga/1998 | 68/F | PD | unknown | ECC, adenocarcinoma | unknown | unknown |
| Murakawa/2001 | 66/M | PpPD | 2.6 × 1.8cm | ECC, adenocarcinoma | Bond, L/N metastasis | unknown |
| Kondou/2002 | 53/M | PpPD | unknown | ECC, adenocarcinoma | unknown | Death 109D |
| Ohashi/2002 | 70/M | PD | unknown | ECC | none | Alive 10M |
| Our case/2003 | 77/M | PD | 3.5 × 2.5 × 2.0cm | ECC, adenocarcinoma | L/N, Liver meta | Death 1Y2M |

PD : pancreaticoduodenostomy, PpPD : pylorus preserving pancreaticoduodenostomy, ECC : endocrine cell carcinoma, tub1 : well differentiated adenocarcinoma, SCC : squamous cell carcinoma, NECC : neuroendocrine carcinoma

膵内分泌細胞癌は十二指腸乳頭部における他の組織型腫瘍に比べ、著しく悪性度の高い、予後不良な腫瘍と言える。膵内分泌細胞癌の病理組織学的所見として、増殖能、脈管浸襲能が高度であることから、急速な増大を示し、早期からリンパ節転移や肝転移を生じており、転移巣のほとんどが内分泌細胞癌成分であると言われている^{5,11)}。さらに、化学療法の効果も低い腫瘍として扱われている。しかし、最近 cisplatin を中心とした多剤併用療法が試みられ、胆嚢原発症例などでは腫瘍縮小効果が見られたとの報告も散見される^{5,12)}。治療法としては、早期の段階で広範に転移しやすいため、潜在的な腫瘍の広がりを考慮した広範囲切除および拡大リンパ節郭清が必要とされている⁶⁾。基本術式として幽門輪温存膵頭十二指腸切除術(PpPD)を考慮すべきであるが、自験例は高齢で、術前診断が予後不良な未分化型腺癌ないし小細胞癌であったため、術後早期の胃内容停滞に伴う通過障害を避け、早期食事摂取、早期退院を旨とした通常の膵頭十二指腸切除(PD)を施行した。また、内分泌細胞癌における標準的なリンパ節郭清は確立されておらず、検索した範囲で、転移陽性リンパ節を検討した報告はなかった。自験例は、手術時には2群リンパ節に転移巣を認めたが、徹底した2群郭清を行うことにより、再発時の画像所見でリンパ節再発は認められなかった。このことは、膵内分泌細胞癌の治療において、拡大リンパ節郭清がある程度効果的である可能性を示唆しているものと思われる。しかし、手術療法のみでは治療成績は不良と言わざるを得ない。膵内分泌細胞癌はさまざまな臓器にまれに認められるが、いずれも予後不良であり、原発臓器別の特徴は明らかにされていない。今後の、有用な集学的治療の確立が望まれる。

なお、本論文の要旨は第56回日本消化器外科学会総会(秋田)で報告した。

文 献

- 1) 岩淵三哉, 渡辺英伸: 消化管カルチノイド腫瘍最近の考え方. 外科 58 : 1305-1312, 1996
- 2) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 石原法子ほか: 消化管カル

- チノイドの病理 消化管のカルチノイドと内分泌細胞癌の病理 その特性と組織発生. 臨消内科 5 : 1669 1681, 1990
- 3) 日本胆道外科研究会編: 胆道癌取扱い規約. 第4版. 金原出版, 東京, 1997
- 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: 早期発見し得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) 柴崎信一, 木田晴海, 新海清人ほか: 胆嚢腺内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 62 : 2763 2766, 2001
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 三谷真己, 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
- 10) 村川力彦, 西山 徹, 福良厳宏: Vater 乳頭部に発生した腺内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 34 : 581 585, 2001
- 11) 平山晋平, 川崎誠治, 村上真基ほか: 胆嚢原発未分化癌の1症例. 日消外会誌 26 : 2217 2221, 1993
- 12) 長谷龍之介, 原 敬志, 武山 聡ほか: 胆嚢内分泌細胞癌術後, 多発性肝転移に対し肝動注化学療法が有効であった1例. 日消外会誌 34 : 600 604, 2001

A Case of Adenoendocrine Cell Carcinoma in the Papilla of Vater

Naoki Koshiishi, Takenao Idezawa, Ayako Inoue, Satoshi Kumada, Shugo Shiba,
Miho Watanabe, Hiroto Takigawa, Masaru Okazaki,
Yasuoki Kijima and Kunihiko Tominaga*
Department of Surgery and Pathology*, Takeda General Hospital

A 77-years-old-man admitted for body weight loss was found to have an elevated ulcerative tumor located in the papilla of Vater. Histological examination of a biopseid specimen showed undifferentiated adenocarcinoma. We conducted pancreaticoduodenostomy with regional lymph node dissection. The resected specimen showed an intra-ampullary tumor within the oddi muscle layer. Histopathologically, the tumor consisted of solid nests of atypical argyrophilic cells, with adenocarcinoma replacing mucosa. Immunohistochemical analysis showed positive staining for NSE and chromogranin A. The final diagnosis was adenoendocrine cell carcinoma of the papilla of Vater. Adenoendocrine cell carcinoma may originate from adenocarcinoma characterized by high-grade malignancy and yielding a dismal prognosis. The patient died from multiple liver metastasis 14 months after surgery. To the best of our knowledge, this is the 14th case of adenoendocrine cell carcinoma of the papilla of Vater reported in Japan, indicating the rarity of such case so.

Key words : adenoendocrine cell carcinoma, papilla of Vater, pancreaticoduodenostomy

【Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 45 50, 2004】

Reprint requests : Naoki Koshiishi Department of Surgery, Takeda General Hospital
3 27 Yamaga, Aizuwakamatsu, 965 8585 JAPAN