

## 十二指腸乳頭部内分泌細胞癌の1切除例

横浜赤十字病院外科, 同 病理部\*

三浦 勝 森 隆太郎 高橋 徹也 小尾 芳郎  
 山中 研 阿部 哲夫 小林 大輔\* 中村 恭一\*

内分泌細胞癌は悪性カルチノイド腫瘍ともいわれ, 従来の古典的カルチノイドとは区別されている。今回, まれな十二指腸 Vater 乳頭部原発の内分泌細胞癌を経験したので報告する。症例は66歳の女性で, 発熱, 腹痛を主訴に来院し, 血中アミラーゼ高値および肝機能異常を認めた。CT 上膵頭部に腫瘤形成を呈し, 上部消化管内視鏡では Vater 乳頭部に, 中心に陥凹を有する隆起性病変を認め, 生検で Vater 乳頭部未分化癌または内分泌細胞癌の診断にて, 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した。術後病理学的にグリメリウス染色およびクロモグラニン染色陽性で, 内分泌細胞癌と診断した。術後早期にリンパ節再発, 肝転移を認め, 術後75病日に死亡した。Vater 乳頭部原発の内分泌細胞癌は会議録を含め本邦報告17例とまれであるが, 予後は極めて不良とされている。本症例も腫瘍部での Ki-67 染色が約50% 陽性と, 高頻度の細胞増殖を認め, 内分泌細胞癌の悪性度を裏付ける症例であった。

### はじめに

消化管の内分泌細胞腫瘍は臨床上緩徐な発育で組織学的に低異型度のいわゆる古典的カルチノイドと, 臨床上悪性度が高く, 組織学的にも異型度の高い内分泌細胞癌に分けられる<sup>1)</sup>。十二指腸 Vater 乳頭部に発生する腫瘍はそのほとんどが上皮性の腺癌または腺腫であり, 内分泌細胞腫瘍を含め他の腫瘍性病変の報告は非常に少ない。今回, Vater 乳頭部原発の小細胞型内分泌細胞癌の1切除例を経験したので報告する。

### 症 例

症例: 66歳, 女性

主訴: 発熱, 腹痛

家族歴, 既往歴: 特記すべき事なし。

現病歴: 2002年8月14日頃より腹部不快感が出現し, 9月8日37度台の発熱および下腹部痛を認めたため9月10日当院消化器内科を受診した。血液生化学検査にて肝障害および血清アミラーゼ値の上昇を認め, 精査加療目的に入院となった。

入院時所見: 眼球結膜に軽度黄染を認める以外

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	5,200 / $\mu$ l	GOT	678 IU/l
RBC	364 / $\mu$ l	GPT	830 IU/l
Hb	11.4 g/dl	LDH	1,206 IU/l
Plt	24.6 mm <sup>3</sup>	ALP	2,487 IU/l
TP	6.3 g/dl	$\gamma$ -GTP	1,562 IU/l
Alb	3.7 g/dl	s-AMY	1,763 IU/l
BUN	8.5 mg/dl	CRP	5.1 mg/dl
CRTN	0.5 mg/dl		
T-bil	2.7 mg/dl	CEA	1.1 ng/ml
D-bil	1.5 mg/dl	CA19-9	35.1 U/ml

は異常なし。

入院時検査所見: 総ビリルビン, 肝逸脱酵素および胆道系酵素, 血清アミラーゼ値が上昇し閉塞性黄疸を呈していた (Table 1)。腫瘍マーカーは carcinoembryonic antigen (以下, CEA), carbohydrate antigen19-9 (以下, CA19-9) とともに正常範囲内であった。

腹部超音波検査: 肝内胆管および総胆管の拡張を認め, 膵管の拡張も軽度認めた。

腹部 CT: 膵頭部に周囲とは比較的境界明瞭で造影効果の薄い3cm径の腫瘍病変を認めた。肝内胆管, 総胆管および膵管の拡張を認めた。他臓器

<2003年9月24日受理> 別刷請求先: 三浦 勝  
 〒231 0836 横浜市中区根岸町2 85 横浜赤十字病院外科

Fig. 1 The abdominal CT (A) showed a well demarcated tumor at the head of pancreas. This tumor was demonstrated low density in T1 (B) image, and high density in T2 image (C) of MRI.

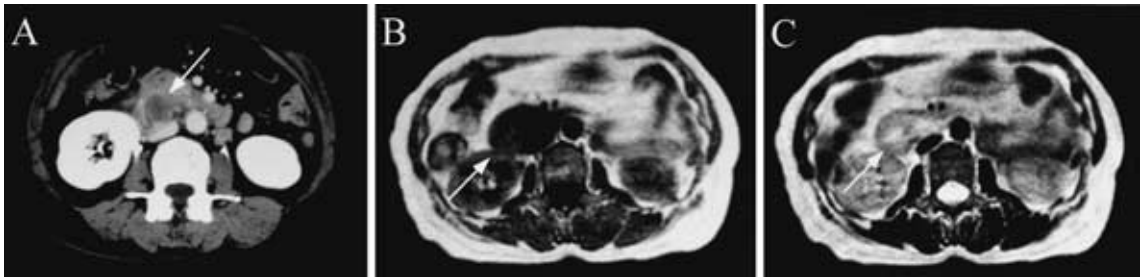


Fig. 2 Endoscopic examination revealed that a papilla of Vater (Arrow) was swelling, and which becoming like a submucosal tumor.



転移およびリンパ節転移は認めなかった。

腹部 MRI：膵頭部に T1 low, T2 high の腫瘍を認めた。周囲組織への浸潤は明らかではなかった (Fig. 1)。

上部消化管内視鏡検査：Vater 乳頭部が腫大し粘膜下腫瘍様を呈していた。その表面は白苔に被われていて開口部は確認できなかった (Fig. 2)。同部位よりの生検では、粘膜下を主体に異型細胞の充実性、髄様増殖が認められ小細胞癌または内分泌細胞癌が疑われたが低分化型腺癌も否定できなかった (Fig. 3)。

PTCD 造影：胆管は膵内胆管で完全に閉塞しており、十二指腸内への流出は認めなかった (Fig.

4)。

以上より、十二指腸 Vater 乳頭部癌または内分泌細胞癌の診断にて 2002 年 9 月 30 日、リンパ節第 3 群郭清を伴う幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した。

切除標本：Vater 乳頭部には、中心に潰瘍を有する 4.5 × 2.5cm 大の腫瘍潰瘍型病変を認めた。周囲正常粘膜との境界は明瞭であった。断面では、灰白色調の腫瘍が膵内胆管および膵管内へ一部境界不明瞭に浸潤していた (Fig. 5)。

病理組織学的所見：胞体に乏しい円形または紡錘形細胞が、びまん性に増殖し、一部にロゼット様構造を呈したり、腺腔構造を呈する部位を認めた (Fig. 6)。また、グリメリウス染色では腺腔部分に陽性細胞を認めたが、びまん性に増殖する部位では全く認めず、免疫組織化学染色であるクロモグラニンでも同様の所見であった。上皮系マーカーであるサイトケラチンおよび epithelial membrane antigen (以下, EMA) でも腺腔部分のみに陽性細胞を認めた (Table 2)。以上より胆道癌取扱い規約<sup>2)</sup>に従うと, pat A, 腫瘍潰瘍型, 4.5 × 2.5cm, H0, du2, panc3, jy3, v3, n3 (+), em(0), M(-), stage IV a であった。

また、細胞増殖マーカーである Ki67 染色を施行したところ陽性率が 50% と極めて高い細胞増殖能を示した (Fig. 7)。

術後経過良好であったが、術後 2 か月目より食欲低下、腹部 CT 上肝転移および大動脈周囲リンパ節の腫大を認め、以後急速に全身状態悪化し、

Fig. 3 Histopathological findings of biopsied specimen from papilla of Vater showed atypical cell proliferation which revealed solid and medullary growth pattern. ( H.E. staining, A : ×40, B : ×100 )

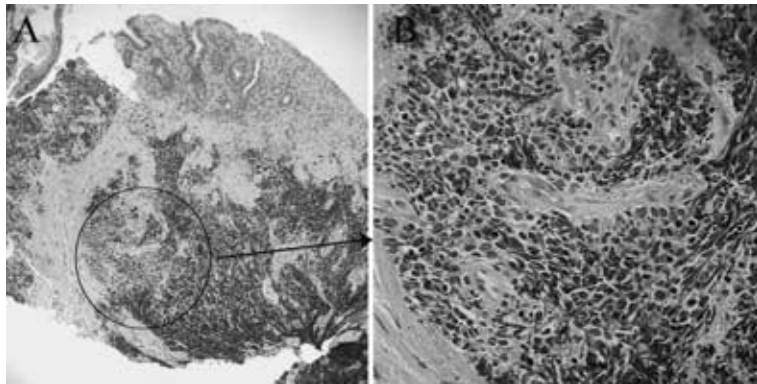
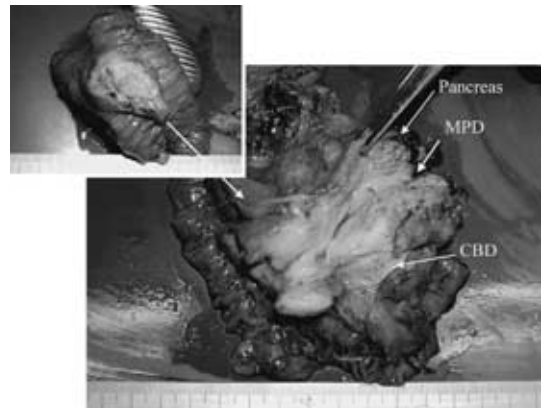


Fig. 4 PTCD showed complete stenosis at the lower portion of the common bile duct.



Fig. 5 Macroscopic findings of the resected specimen : submucosal tumor of Vater invaded to the intrapancreatic bile duct and the main pancreatic duct.



術後 75 病日目に死亡した。

### 考 察

カルチノイド腫瘍は 1907 年 Oberndorfer<sup>3)</sup>が記載したのが最初であり、通常の癌腫に比べ組織学的に異型度が低く、好酸性で微細顆粒状の比較的広い細胞質と、円形から卵円形の均一で小さな核を有する細胞から成り、核分裂像が非常に少ない特徴的な組織学的形態と、索状や小充実性の胞巣構造を呈する特徴的構築を有し、悪性度の低い腫瘍とされている。しかし、その中に核分裂像や異型度が高く、脈管侵襲や転移を高頻度に起こし予後不良のものがあり、内分泌細胞癌として従来の

古典的カルチノイドと分けて考えられるようになり<sup>1)</sup>、本症例は組織学および臨床学的特長から後者に属するものと思われる。

内分泌細胞癌の発生については、岩淵ら<sup>4)</sup>は 1) 先行した通常腺癌からの発生、2) 先行したカルチノイドからの発生、3) 非腫瘍性多分化能幹細胞からの発生、4) 非腫瘍性幼稚内分泌細胞からの発生の 4 経路を想定し、その中でも 1) の通常腺癌からの発生が最も有力としており、三谷ら<sup>5)</sup>は本来神経内分泌細胞内に特異的に存在するクロモ

Fig. 6 Histopathological findings of the resected specimen : rounded and spindle cells proliferated diffusely. They were composed of solid and adeno-component.( H.E. staining,  $\times 400$  )

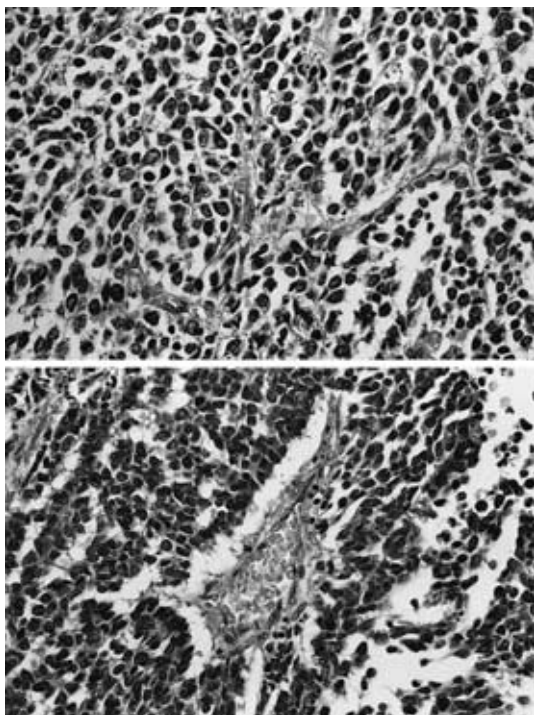


Table 2 Immunohistochemical stainability of tumor cells

	Solid-component	adeno-component
Glimerius	( - )	( + )
Chromogranin	( - )	( + )
Cytokeratin	( - )	( + )
EMA	( - )	( + )

EMA, Epithelial membrane antigen

Fig. 7 Immunohistochemical staining for Ki-67 showed about 50% positive.(  $\times 100$  )

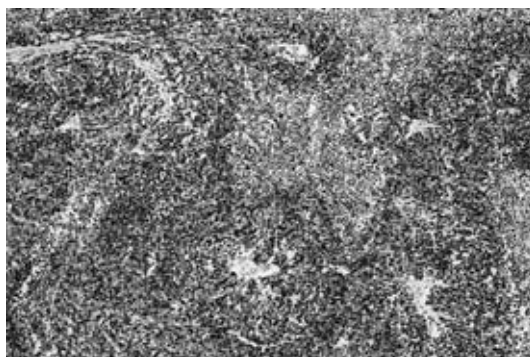


Table 3 Reported cases of the endocrine cell carcinoma of the papilla Vater in Japan

	Name	Year	age/sex	size	op	histology	prognosis
1	Misonou	1990	47/F	3.5 $\times$ 3.0	PD	ECC + tub1	liver meta 9M
2	Watanuki	1990	68/M	2.2 $\times$ 2.0	PD	ECC + tub1 + SCC	Death 9M
3	Nakanishi	1992	66/F	not stated	PD	ECC + adenocarcinoma	Death 7M
4	Mitani	1994	59/F	4.0 $\times$ 1.5	PD	ECC + adenocarcinoma	not stated
5	Shibasaki	1995	61/F	not stated	PD	ECC	Death 5M
6	Inoue	1997	68/M	not stated	PPPD	ECC + adenocarcinoma	not stated
7	Katou	1997	55/M	not stated	PD	ECC + adenocarcinoma	not stated
8	Tamai	1997	71/M	not stated	PD	ECC	Death 6M
9	Kamichi	1998	66/F	1.4 $\times$ 0.8	PPPD	ECC + adenocarcinoma	not stated
10	Nakayama	1998	67/F	not stated	PD	ECC + adenocarcinoma + SCC	not stated
11	Yasunaga	1998	68/F	not stated	PD	ECC + adenocarcinoma	not stated
12	Funakoshi	2000	63/F	3.0 $\times$ 3.0	PPPD	ECC	not stated
13	Takahashi	2000	72/F	2.0 $\times$ 2.0	PPPD	ECC	not stated
14	Sugawara	2001	54/F	not stated	PPPD	ECC	not stated
15	Murakawa	2001	66/M	2.6 $\times$ 1.8	PPPD	ECC + adenocarcinoma	Bone meta 10M
16	Kondou	2002	53/M	not stated	PPPD	ECC + adenocarcinoma	Death 109day
17	Ohashi	2002	70/M	not stated	PD	ECC	10M alive
18	Miura	2003	66/F	4.5 $\times$ 2.5	PPPD	ECC	Death 75day

Abbreviations. PD, pancreaticoduodenectomy ; PPPD, pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy  
ECC, endocrine cell carcinoma ; SCC, squamous cell carcinoma

グラニン, neuron specific enolase(以下, NSE), Leu7などが,免疫染色にて内分泌細胞癌部に比べ腺癌部に強く認められたと報告し,村川ら<sup>6)</sup>は腺癌および内分泌細胞癌部にNSE, EMAと共に上皮系マーカーであるCEAが認められることからいずれもその起源が同一である可能性を示唆している.また,内分泌細胞癌部と腺癌部の間に移行帯を認めたり<sup>7,8)</sup>,内分泌細胞癌が腺癌,腺腫などと共存する頻度が約67%とする報告<sup>9)</sup>など,起源が同一であることを裏付ける報告が散見される.

好発部位は胃,大腸であるが,十二指腸原発はまれとされており<sup>10)</sup>,乳頭原発に限ってみると会議録を含め17例の報告のみであった(Table 3).男女差はなく,腫瘍の大きさは1.4cm~4.5cmで,平均2.9cmであった.全例に膵頭十二指腸切除が施行されており十二指腸 Vater 乳頭部内分泌細胞癌に対する標準術式として異論はないであろう.腺癌との共存症例は11例(61%)と他の報告<sup>9)</sup>とほぼ同様の頻度であった.予後については記載のあった9例において,最長10か月の生存が1症例で確認されているが,術後75病日で死亡した自験例を含めほとんどが3か月から9か月で死亡しており,その悪性度の高さがうかがえる.岩淵ら<sup>11)</sup>は消化管内分泌細胞腫瘍における悪性度・転移能の高低を推定するために,腫瘍の構成細胞の多形性・異型度の有無,細胞分裂像の多寡,脈管・神経浸潤の有無を組織学的3指標とし,従来より取り上げられてきた腫瘍の大きさや深達度を加えた組織形態的指標と,Ki67陽性細胞頻度,すなわち細胞増殖指標が予後の推測に重要な項目であるとし,これらの内いずれかが高値(陽性)であれば,悪性度・転移能が高いとした.また内分泌細胞癌ではKi67陽性細胞頻度は平均35%に上るとしている.

自験例はいわゆる組織形態的指標が高値(陽性)であり,細胞増殖指標のKi67陽性率が約50%と非常に高く,臨床的な予後の不良さを裏付ける結

果となった.しかし術前診断にて明らかなリンパ節転移を示唆する所見が無かったため,幽門輪温存膵頭十二指腸切除を施行したが,術後病理学的検索にて3群リンパ節(大動脈周囲リンパ節)陽性であり,より十分なリンパ節郭清を行うために幽門輪非温存膵頭十二指腸切除をすべきであった.少なくとも術前内分泌細胞癌が疑われる症例は,その悪性度の高さから縮小手術の適応はないと考えられる.しかし,報告症例はまだ少なく,病態や治療において不明な点も多く,さらなる症例の集積が必要であると思われた.

## 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) 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
- 3) Oberndorfer S: Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankf Zschr Pathol 1: 426-432,1907
- 4) 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.消化管カルチノイドと内分泌細胞癌の病理.臨消内科 5: 1669-1681,1990
- 5) 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
- 6) 村川力彦,西山 徹,福良厳宏ほか: 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Iwafuchi M, Watanabe H, Ishihara N et al: Neoplastic endocrine cells in carcinomas of the small intestine. Hum Pathol 18: 185-194,1987
- 10) 高 順一,上田和光,大堀真毅ほか:十二指腸原発内分泌細胞癌の1切除例.日消外会誌 34: 1616-1619,2001
- 11) 岩淵三哉,渡辺英伸:消化管カルチノイド腫瘍:転移例の病理学的検討.ホルモンと臨 49: 200-205,2001

## A Resected Case of Endocrine Cell Carcinoma at the Papilla Vater

Masaru Miura, Ryutaro Mori, Tetsuya Takahashi, Yoshirou Obi, Ken Yamanaka,  
Tetsuo Abe, Daisuke Kobayashi\* and Kyoichi Nakamura\*  
Department of Surgery, Yokohama Red Cross Hospital  
\*Department of Pathology, Yokohama Red Cross Hospital

Recent clinical studies have shown that endocrine cell carcinoma should be designated malignant carcinoid tumor to distinguish it from classical carcinoid tumor. We report a case of endocrine cell carcinoma of the papilla of Vater. A 66-year-old woman admitted for fever and abdominal pain was diagnosed with undifferentiated adenocarcinoma or endocrine cell carcinoma of the papilla of Vater, necessitating pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy with lymph node dissection. The resected specimen showed a submucosal tumor with ulceration at the second portion of the duodenum. Histological and immunohistochemical examination showed endocrine cell carcinoma. The Ki-67 index was noted in 50% of the specimen. The postoperative course was very poor due to rapid metastasis. Endocrine cell carcinoma of the papilla of Vater is rare, with our case being the 18<sup>th</sup> to be reported in Japan.

Key words : endocrine cell carcinoma, papilla Vater, duodenum

[ Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 159 164, 2004 ]

Reprint requests : Masaru Miura Department of Surgery, Yokohama Red Cross Hospital  
2 85 Negishi, Naka-ku, Yokohama City, 231 0836 JAPAN

---