

## 下行結腸カルチノイド根治術後7年目に異時性発生した 上行結腸カルチノイドの1例

日本生命済生会附属日生病院外科

野村 昌哉 宗田 滋夫 井上 善文  
吉川 幸伸 文元 雄一 横谷 仁彦

症例は53歳の女性で、下痢、下腹部痛を主訴に当科受診。下行結腸カルチノイドに対し、1995年8月4日に左結腸切除術(D<sub>2</sub>郭清)を施行した。病理組織学的には混合型カルチノイド、銀反応陰性型で壁深達度mp、リンパ節転移n<sub>1</sub>(+)であった。術後7年目の2002年3月19日、上行結腸カルチノイドに対し、右結腸切除術(D<sub>2</sub>郭清)を施行した。病理組織学的には混合型カルチノイド、銀好性細胞型で壁深達度ss、リンパ節転移n(-)であった。本邦では虫垂および直腸を除く大腸原発のカルチノイドは比較的まれで、うち多発例は自験例を含め3例であった。結腸カルチノイド根治術後の異時性発生例は自験例のみであった。さらに、腫瘍組織における癌遺伝子Wilms'tumor gene(WT1)のmRNAレベルは、正常組織に比べ約200倍過剰発現していたことから、WT1遺伝子が大腸カルチノイドの発生に関わっている可能性が示唆された。

### はじめに

虫垂と直腸を除く大腸原発のカルチノイドは比較的まれで、本邦では数十例の報告があるのみである<sup>1)</sup>。今回我々は、下行結腸カルチノイド根治術後7年目に異時性に発生し、腫瘍内のWT1遺伝子の過剰発現を認めた上行結腸カルチノイドの1例を経験したので報告する。なお、手術所見および病理組織学的所見の記載は、大腸癌取扱規約第6版に従った。

### 症 例

患者：53歳、女性

主訴：下痢、下腹部痛

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：29歳時および41歳時にS状結腸腫瘍に対し、他院で腸切除を施行されているが詳細は不明。

現病歴：1995年6月初旬より下痢、下腹部痛が出現し、同年6月26日精査加療目的で当科を受診

した。

入院時現症：身長152cm、体重45kg、血圧122/64mmHg、脈拍72回/分、整。表在リンパ節は触知せず。貧血、黄疸は認めず。腹部は平坦軟。左下腹部に軽度の圧痛を認めたが、腫瘍は触知せず。左側腹部に手術創あり。

入院時検査成績：末梢血、生化学検査で異常値は認めず。腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)、血中セロトニンおよび血漿ACTHは正常範囲内であった。

注腸造影検査：下行結腸下部に中心陥凹を伴う隆起性病変を認めた(Fig. 1)。

大腸内視鏡検査：肛門縁より20cmに粘膜のひきつれを伴う潰瘍性病変を認め、生検で核異型を伴う小型細胞の浸潤増殖を認め、group V(低分化腺癌疑い)と診断した。

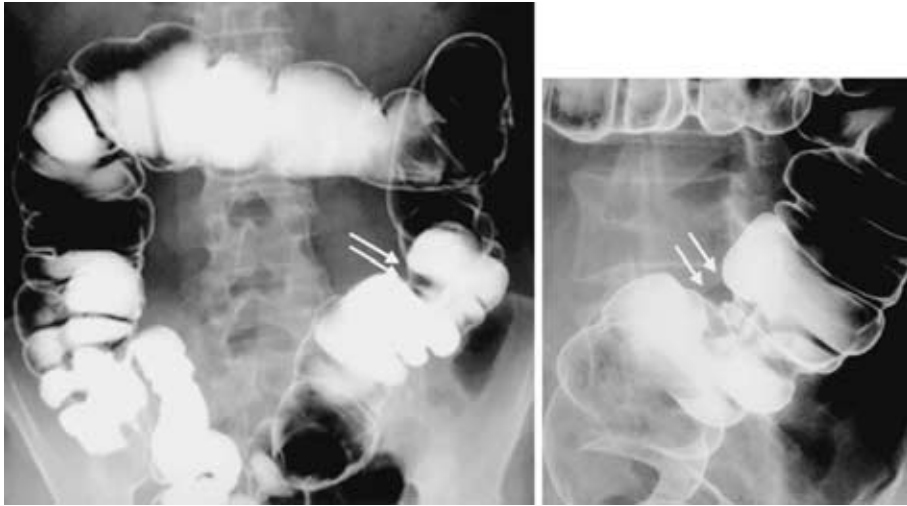
腹部造影CT検査：明らかな肝転移、腹水、リンパ節腫大は認めなかった。

下行結腸癌を疑い、1995年8月4日手術を施行した。

手術所見：中下腹部正中切開で開腹した。下行

<2003年9月24日受理> 別刷請求先：野村 昌哉  
〒550 0012 大阪市西区立売堀6 3 8 日本生命済生会附属日生病院外科

Fig. 1 Barium enema before the first operation showed the elevated lesion with central ulcer in the descending colon ( arrow )



結腸下部に壁在リンパ節と一塊となった鶏卵大の腫瘍を認めた。周囲組織への明らかな浸潤は認めなかった。左結腸切除術(D<sub>2</sub>郭清)を施行した。

摘出標本：下行結腸下部に3.5×3.0×3.0cmの腫瘍と、腫大した壁在リンパ節を認めた。

病理組織学的所見：粘膜から筋層にかけて核異型を伴う小型で均一な腫瘍細胞が充実性に浸潤増殖し(Fig. 2a)，一部に胞巣状配列を示す部分がみられ、後腸系カルチノイド(曾我分類E型)と診断した。Grimelius反応(Fig. 2b)、Fontana-Masson反応はともに陰性で、銀反応陰性型であった。Neuron specific enolase(NSE)染色は陽性であった。231番リンパ節に転移を認め、組織学的進行度は、mp, n<sub>1</sub>(+), P<sub>0</sub>H<sub>0</sub>M(-), stage IIIaで、手術根治度はAであった。

術後経過：経過は良好で、1年ごとの注腸造影検査と2年ごとの大腸内視鏡検査でフォローアップし、2001年1月に施行した両検査で異常は指摘されなかった。術後7年目の2002年2月の定期検査で異常を認め、同年3月19日当科に再入院した。

再入院時現症：表在リンパ節は触知せず。貧血、黄疸は認めず。腹部は平坦軟で圧痛は認めず、腫瘍は触知せず。

再入院時検査成績：末梢血、生化学検査で異常値は認めず。腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)、血中セロトニンおよび血中ヒスタミンは正常範囲内であった。

注腸造影検査：Bauhin弁やや肛門側の上行結腸に壁不整像を認めた。

大腸内視鏡検査：上行結腸に中心潰瘍を伴う2型腫瘍を認め(Fig. 3a)、生検で粘膜内および粘膜下に小型、類円形の細胞が充実性に増殖し、Grimelius反応陽性で、group IV(カルチノイド疑い)と診断した。

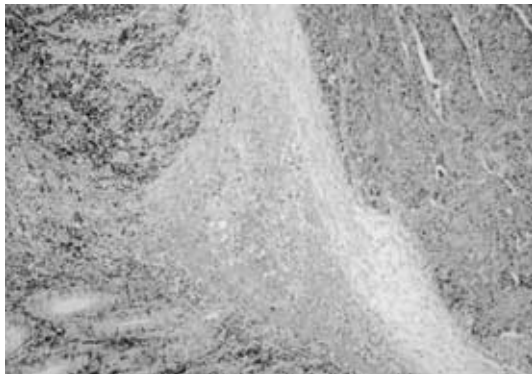
上行結腸カルチノイドを疑い、2002年3月19日再手術を施行した。

再手術所見：右傍腹直筋切開で開腹。上行結腸に径3cm大の腫瘍を認めた。周囲臓器への明らかな浸潤は認めなかった。右結腸切除術(D<sub>2</sub>郭清)を施行した。

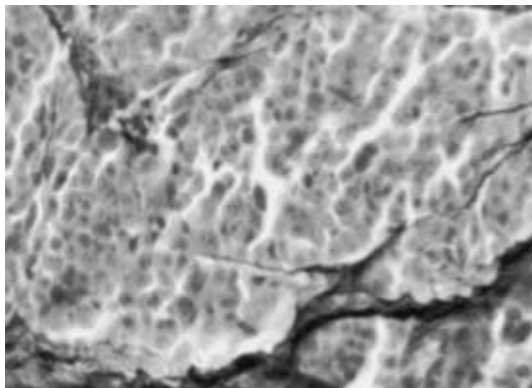
摘出標本：上行結腸に2.5×2.0×2.5cmの2型腫瘍を認めた(Fig. 3b)。

病理組織学的所見：粘膜から漿膜下層にかけて小型腫瘍細胞が充実性に配列し(Fig. 4a)、一部に索状構造を示す部分がみられ、中腸系カルチノイド(曾我分類E型)と診断した。Grimelius反応は陽性(Fig. 4b)、Fontana-Masson反応は陰性で、

Fig. 2 Histological findings of the tumor at the first operation showed that relatively uniform small cells with nuclear dysplasia were arranged in a solid nest (H.E.  $\times 100$   $\times$  a) composed of non-argyrophil endocrine cells (Grimelius staining  $\times 400$   $\times$  b)



a



b

銀好性細胞型であった。NSE 染色, chromogranin 染色はともに陽性であった。大腸癌や腺腫で高頻度に異常が確認される p53 染色は陰性であった。リンパ節転移は認めず, 組織学的進行度は, ss, n (-), P<sub>0</sub>H<sub>0</sub>M (-), stage II で, 手術根治度は A であった。

腫瘍内 WT1 遺伝子レベル: 新鮮摘出標本の病変部と非病変部より mRNA を抽出し, WT1 遺伝子レベルを real-time RT-PCR により定量化した<sup>2)</sup>。ヒト白血病細胞株 K562 における WT1 発現量に対する相対値は, 正常組織で  $5.50 \times 10^{-4}$  であったのに対し, 腫瘍組織では  $1.34 \times 10^{-1}$  と約 200 倍過剰発現していた。

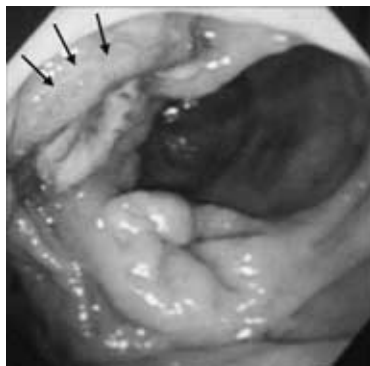
術後経過: 経過は良好で, 初回手術後 91 か月 (再手術後 12 か月) が経過した時点で再発の徴候は認めていない。

### 考 察

本邦の大腸カルチノイドの好発部位は虫垂と直腸で, 結腸原発はまれである<sup>1)</sup>。本邦における結腸原発カルチノイドは, 佐藤ら<sup>3)</sup>が横行結腸カルチノイドの 1 例を報告して以来, 今分ら<sup>4)</sup>の集計と医学中央雑誌 (1983 年 ~ 2003 年) による検索結果を合わせたところ, 自験例を含め 35 例 (原著, 症例報告に限る) であった<sup>4)-8)</sup>。

この 35 例について検討すると, 年齢は 23 ~ 87 歳 (平均 58.1 歳), 男性 16 例, 女性 17 例, 不明 2

Fig. 3 Colonofiberscope before the second operation revealed a tumor like a 2 type carcinoma of the ascending colon (arrow  $\times$  a) Macroscopic findings of the resected specimen at the second operation revealed type 2 tumor, 2.5  $\times$  2.0  $\times$  2.5cm in size, of the ascending colon (arrow  $\times$  b)



a



b

例であった。臨床症状は記載のあった29例中、腹痛(15例)が最も多く、次いで下血(6例)、下痢(4例)、腹部腫瘍(3例)の順であった。原発巣の最大径は平均6.2cmで、記載のあった32例中16

例(50%)で5.0cm以上と比較的大きな腫瘍を形成していた。病理組織学的壁深達度はmp以深の進行例が79%を占め、リンパ節転移は79%が陽性であった。曾我分類<sup>9)</sup>では混合型(E型)が最も多く(65%)、Grimelius反応とFontana-Masson反応の陽性率は、それぞれ52%、13%であった。治療は記載のあった32例中26例で病巣部を含む大腸切除術が施行されていた。予後の記載のあった28例中11例が原病死し、術後1年以上生存が確認されていたのは9例のみで、予後不良と考えられた。

原発部位は、盲腸が6例、上行結腸が11例、横行結腸が8例、下行結腸が1例、S状結腸が6例で、同時性および異時性の多発例は自験例を含め3例であった<sup>10,11)</sup>(Table 1)。自験例を除く2例は同時性の多発例で、いずれも他疾患(家族性大腸腺腫症、神経節性神経腫症)を合併する若年男性例であった。自験例は、初回手術時が後腸系の銀反応陰性型カルチノイドであったのに対し、再手術時が中腸系の銀好性細胞型カルチノイドであったことから、再発の可能性は低く、本邦ではじめての異時性に多発した結腸カルチノイドと考えられた。

他院で切除されたS状結腸腫瘍の病理所見は不明であるが、カルチノイドであった可能性もあり、本症例にカルチノイド発生に関わる遺伝子レベルの異常が存在することが考えられる。我々の検索したWT1遺伝子は、Wilms腫瘍の原因遺伝子として単離された転写因子をコードする遺伝子である<sup>12)</sup>。従来、癌抑制遺伝子とされてきたが、最近になり癌遺伝子として造血系細胞の白血病化に関与していることが明らかにされた<sup>13)</sup>。さらに、

Fig. 4 Histological findings of the tumor at the second operation showed that uniform small cells with nodular solid nests and trabecular structure were arranged (H.E.  $\times 100$   $\times$  a) composed of argyrophil endocrine cells (Grimelius staining  $\times 400$   $\times$  b)

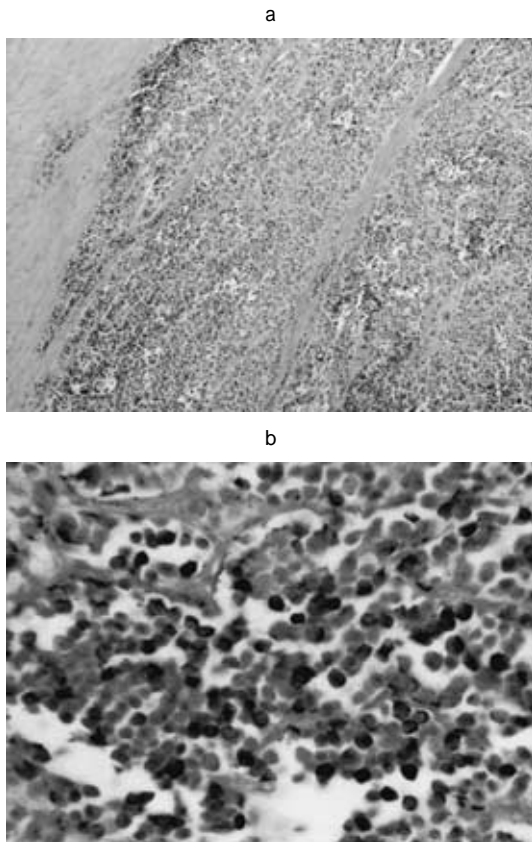


Table 1 Reported cases of multiple colon carcinoid tumors in Japan

Case	Author	Year	Age/Sex	Interval	Site of the lesions	Associated disease	Operation	Prognosis
1	Iwabuchi	1984	26/M	synchronous(0M)	R, S, D, T	FAC, colon cancer	subtotal colectomy	dead(8M)
2	Uehara	1985	27/M	synchronous(0M)	S, D	GN	subtotal colectomy	unknown
3	Our case	2003	53/F	heterochronous(79M)	D A	(-)	left colectomy right colectomy	alive(91M)

R; rectum, S; sigmoid colon, D; descending colon, T; transverse colon, A; ascending colon, FAC; familial adenomatosis coli, GN; ganglioneuromatosis, M; months

種々の固形癌(肺,胃,大腸,乳腺)由来の細胞株<sup>14)</sup>や肺癌患者の癌組織<sup>2)</sup>において,野生型 WT1 遺伝子が過剰発現していることが確認され,WT1 遺伝子が白血のみならず多くの悪性腫瘍の発生に関与していることが明らかにされつつある.大腸カルチノイドの発生に関わる遺伝子は現在のところ不明であるが,自験例は大腸カルチノイドの発生に WT1 遺伝子の過剰発現が関与している可能性を示唆しており,今後の検討が必要と考えられた.

WT1 遺伝子レベルの測定は大阪大学医学部病態生体情報学の杉山治夫教授と尾路祐介博士に,病理組織診断は日本生命済生会附属日生病院病理部の大嶋正人部長にご指導いただきました.ここに深謝いたします.

## 文 献

- 1) Soga J : Carcinoid tumors : a statistical analysis of a Japanese series of 3126 reported and 1180 autopsy cases. *Acta Med Biol* 42 : 87 102, 1994
- 2) Oji Y, Miyoshi S, Maeda H et al : Overexpression of the Wilms 'tumor gene WT1 in de novo lung cancers. *Int J Cancer* 100 : 297 303, 2002
- 3) 佐藤 堯,岡田 守,吉田 克 : 横行結腸に発生した悪性 Carcinoid Tumor の 1 例 . *北野病紀* 1 : 105 108, 1955
- 4) 今分 茂,西村 正,谷口英治ほか : 下行結腸カルチノイドの 1 手術例 . *日臨外医会誌* 51 : 358 363, 1990
- 5) 村上義昭,横山 隆,児玉 節ほか : 若年女性に発生した結腸カルチノイドの 1 例 . *日消外会誌* 25 : 2036 2040, 1992
- 6) 中川義也,柴田喜明,辰口篤志ほか : チクロピジンによると思われる大量下血をきたした大腸カルチノイドの 1 例 . *Prog Dig Endosc* 46 : 184 185, 1995
- 7) 館花明彦,大瀧修司,山川達郎ほか : 結腸の同一病変内に腺腫,腺腫内腺癌およびカルチノイドが共存した 1 例 . *Gastroenterol Endosc* 39 : 685 690, 1997
- 8) 中川国利,阿部 永,桃野 哲 : 多発性肝転移に対して肝動注療法が有効であった盲腸カルチノイドの 1 例 . *日本大腸肛門病会誌* 52 : 342 346, 1999
- 9) 曾我 淳 : カルチノイドの新しい分類の試みと診断の実際 . *医のあゆみ* 81 : 125 128, 1972
- 10) 岩淵三哉,渡辺英信,伊津野稔ほか : 多発大腸微小カルチノイドを有する家族性大腸腺腫症の 1 例 . *胃と腸* 19 : 679 683, 1984
- 11) 上原敬敬,松原 修,春日 孟ほか : カルチノイドを伴った大腸神経節性神経腫症の 1 例 . *癌の臨* 31 : 997 1004, 1985
- 12) Call KM, Glaser T, Ito CY et al : Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms 'tumor locus. *Cell* 60 : 509 520, 1990
- 13) Sugiyama H : Wilms tumor gene( WT1 )as a new marker for the detection of minimal residual disease in leukemia. *Leuk Lymphoma* 30 : 55 61, 1998
- 14) Oji Y, Ogawa H, Tamaki H et al : Expression of the Wilms 'tumor gene *WT1* in solid tumors and its involvement in tumor cell growth. *Jpn J Cancer Res* 90 : 194 204, 1999

A Case of Heterochronous Ascending Colon Carcinoid 7 Years after  
Curative Resection of Descending Colon Carcinoid

Masaya Nomura, Shigeo Souda, Yoshifumi Inoue, Yukinobu Yoshikawa,  
Yuichi Fumimoto and Hirohiko Yokotani  
Department of Surgery, Nissay Hospital, Nippon Life Saiseikai Foundation

A 53-year-old woman with diarrhea and lower abdominal pain was found in barium enema and colonofiberscopy to have a tumor of the descending colon. Left colectomy (D<sub>2</sub>) was done on August 4, 1995. Histopathologically, the tumor was diagnosed as carcinoid and classified as mixed, composed of nonargentaffin, nonargyrophil endocrine cells. The pathological staging was IIIa [mp, n<sub>1</sub> ( + )]. Colonofiberscopy 7 years after surgery showed a tumor of the ascending colon. Under the suspicion of carcinoid tumor, right colectomy (D<sub>2</sub>) was done on March 19, 2002. Histopathological examination identified the lesion as argyrophil carcinoid ( mixed ) with a pathological staging of II [ ss, n<sub>1</sub> ( - )]. Carcinoid tumor of the large intestine, excluding the appendix and rectum, is relatively rare in Japan. That having multiple lesions has been reported in only 3 cases in Japan including ours. Our case is the first of heterochronous colon carcinoid after curative surgery for colon carcinoid. This case suggests that the Wilms' tumor gene ( WT1 ) may be involved in the development of carcinoid tumor of the colon, because WT1 messenger RNA was approximately 200 times higher in the carcinoid tumor specimen than in normal colon tissue.

Key words : carcinoid tumor of colon, heterochronous recurrence, WT1

[ Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 217 - 222, 2004 ]

Reprint requests : Masaya Nomura Department of Surgery, Nissay Hospital, Nippon Life Saiseikai Foundation  
6-3-8 Itachibori, Nishi-ku, Osaka, 550-0012 JAPAN

---