

症例報告

## Von Recklinghausen 病に十二指腸カルチノイドを合併した1例 —本邦報告例18例の文献的考察—

川村病院外科, 東京慈恵会医科大学病理学教室\*

森山 仁 川村 統勇 川村 武  
松田 寿夫 石原 行雄 池上 雅博\*

Von Recklinghausen 病 (以下, VRD) に十二指腸カルチノイドを合併したまれな1例を経験したので報告する. 症例は52歳の男性で, 既往歴・家族歴として本人および弟がVRDである. 平成3年7月に十二指腸乳頭付近のSMT様隆起を初めて指摘されて以来, 定期的に精査するも, 診断つかず経過観察されていた. 平成14年11月の上腹部痛を主訴とした再診で, このSMTに対し, 生検行ったところカルチノイドと診断された. このため, 幽門輪温存臍頭十二指腸切除術を施行した. 腫瘍は大きさ25×25×23mm, Varter乳頭部を圧排するように発育し, 一部, 臍実質に直接浸潤を認めた. また, 脈管侵襲・リンパ節転移陽性で, mitosis・細胞増殖マーカー陽性を認めることなどから, 高悪性度のカルチノイド腫瘍と診断された. 本症例は診断に苦慮したが, VRD患者を診た場合, まれではあるが, 十二指腸カルチノイドの合併も念頭に置く必要性が示唆された.

### はじめに

消化管カルチノイドで十二指腸原発のものは, 直腸・胃に次ぐ頻度で認められる<sup>1)</sup>が, Von Recklinghausen 病に合併した症例は, 現在まで18例が報告されているのみときわめてまれである. また, 本症例はその比較的長い経過から, カルチノイド腫瘍の緩徐な発育・進展がうかがえる症例であるため, これについて若干の文献的考察を加え報告する.

### 症 例

症例: 52歳, 男性

主訴: 上腹部痛・嘔気

家族歴: 弟, VRD・胃癌術後

既往歴: 小児期より全身に多発する褐色斑

現病症: 平成1年3月より, 慢性膵炎の診断で当院外来followされていた. 平成1年9月のERCPにてpapillitis疑われ, 平成3年7月の上部消化管内視鏡にて十二指腸2nd portionにSMT様隆起を指摘されている. 以後しばらく未通院で

あったが, 平成9年3月, 嘔気・心窩部痛を主訴に当院外来再受診. 上部消化管内視鏡にて前回と同様, 十二指腸2nd portionにSMT様隆起を認めた. 生検では, group2であった(Fig. 1a). 他に腹部CT・US・ERCP・腹部血管造影など行ったが, CBD・MPDの拡張を認めたものの, 明らかに悪性腫瘍との診断が出来ず, 経過観察とした. 平成10年以降暫く外来受診していなかったが, 平成14年11月に上腹部痛・嘔気を主訴に外来受診精査目的で入院となった.

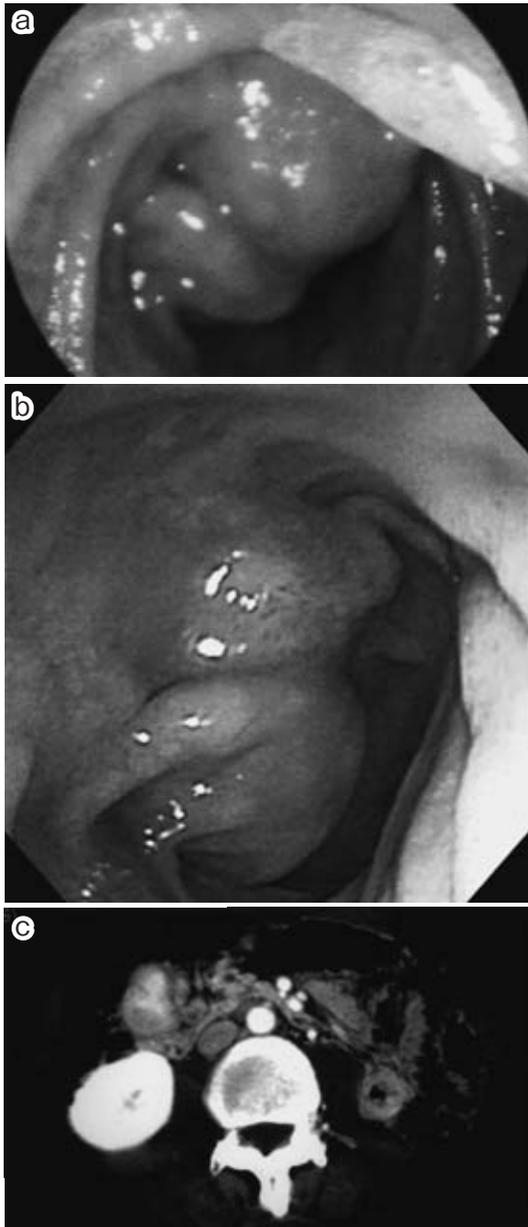
入院時身体所見: 身長143cm, 体重31kg, 腹部は平滑で腫瘍は触知しなかった. 全身皮膚に褐色斑を認めた. 皮膚紅潮などは認めなかった.

血液・生化学検査: T-Bil 1.2mg/dl・Amy 173 IU/l・GOT 80IU/l・GPT 274IU/l・ALP 1,297 IU/lと胆汁うっ滞性の肝障害を認めた(Table 1). なお, 腫瘍マーカーはCA19-9が10U/mlと正常で, 血中5-HIAA/セロトニンなどの測定は行わなかった.

上部消化管内視鏡: 乳頭部付近にSMT様隆起を認め, 生検にてカルチノイドと診断された(Fig.

<2004年10月19日受理>別刷請求先: 森山 仁  
〒416-0907 富士市中島327 川村病院外科

**Fig. 1** a : Endoscopic findings from 1997. In this year we took biopsies from the SMT over a 3-month period (first group 2, second group 1, third hyperplastic change). b : Endoscopic findings from November 2002 of a submucosal tumor at the papilla. c : CT demonstrated a hyperenhanced tumor near the papilla with no evidence of direct invasion of neighboring organs or liver metastases.



1b).

腹部CT・US・EUS・ERCP：十二指腸乳頭部付近の径25mm大の腫瘤と描出され、CBD・MPDの著明な拡張を認めた (Fig. 1c).

腹部血管造影：腫瘍血管の増生と encasement を認めた。以上の結果から、十二指腸乳頭部カルチノイドの診断で、同12月11日、幽門輪温存脾頭十二指腸切除術を施行した。再建はChild変法で行った。

術中所見：腫瘍は十二指腸2nd portionに弾性のある腫瘤として触知したが、腸管外に露出するような所見は認めず、明らかな腹水・腹膜播種などの所見も認めなかった。幽門下リンパ節転移のないことを確認して、乳頭部癌取り扱い規約に準じた形で、幽門輪温存脾頭十二指腸切除+D2+ $\alpha$ リンパ節郭清を行った。再建はChild変法で行った。肉眼的には#13a・17bをリンパ節転移陽性と判定した。

摘出標本：腫瘍は十二指腸乳頭を圧排するようなSMTとそれに続く平皿様隆起からなり、断面は白色平滑で髓様であった。乳頭内には腫瘍はなく圧排するのみで、脾実質よりも離れていることから、十二指腸原発と考えられた。CBD・MPDともに著明に拡張しているが、明らかな狭窄は認めなかった (Fig. 2)。

病理組織学所見：小型円形の核を有する細胞が索状配列を呈する典型的なカルチノイド腫瘍の像であるが、一部に核異型・mitosisを認め、神経浸潤・脈管浸潤陽性、細胞増殖マーカーであるKi-67染色およびp-53染色が陽性であることなどから、カルチノイド腫瘍でも高異型度で悪性度が高い傾向が示唆された。また、#13a・17bに転移を認め、乳頭部癌取り扱い規約の2群までの転移を認めた (Fig. 3a, b)。

術後経過：良好で大きな合併症もなく、RTBD・脾管ドレーンも問題なく抜去でき、術後38日で退院となった。

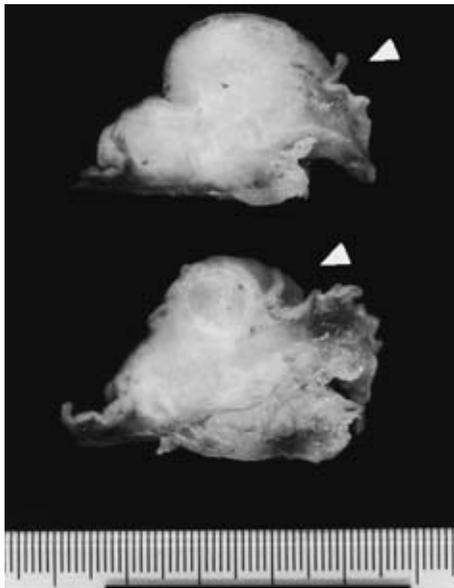
### 考 察

消化管カルチノイドの我が国における臓器分布は直腸41.5%、胃26.3%、十二指腸16.5%の順で、十二指腸は第3に多く見られる部位である<sup>1)</sup>。しか

Table 1 Investigation results on admission

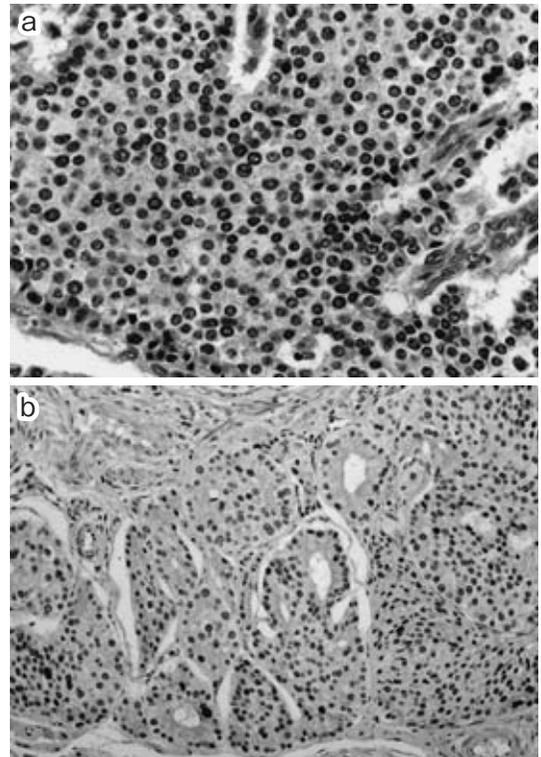
WBC 8,100/ $\mu$ l	RBC $4.8 \times 10^6$ / $\mu$ l	Hb 15.4g/dl	Plt $28.5 \times 10^4$ / $\mu$ l
PT 12.9S $\uparrow$	aPTT 63.6% $\downarrow$		
TP 7.2g/dl	BUN 9mg/dl	Cr 0.4mg/dl	T-cho 193mg/dl
T-Bil 1.2mg/dl $\uparrow$	GOT 80IU/l $\uparrow$	GPT 274IU/l $\uparrow$	
ALP 1.297IU/l $\uparrow$	LDH 309IU/l	Ch-E 4.597IU/l	
$\gamma$ -GTP 570IU/l $\uparrow$	Amy 173IU/l $\uparrow$		
Na 135mEq/l	K 4.6mEq/l	Cl 101mEq/l	CRP 0.3mg/dl
BS 87mg/dl	HbA1c 4.9%		
CA19-9 10U/ml			
HBs-Ag (-)	HCV-Ab (-)		

Fig. 2 Macroscopic findings of the resected specimen. The SMT, measuring  $25 \times 25 \times 23$  mm, was located near the papilla. The cut surface was smooth, white and medullary in appearance (the arrow is pointing to the papilla).



し、そのうちの大部分が十二指腸球部に発生するため、十二指腸 2nd portion で、しかも乳頭部近傍に発生するものはさらに少ない<sup>23)</sup>。その一方で、VRD に合併するものはそのほとんどが十二指腸乳頭部近傍という特徴を持っている<sup>24)</sup>。そのため、症状としても、一般的な十二指腸カルチノイドに見られる、腹痛・出血・十二指腸狭窄症状以外に、乳頭部の狭窄・圧排に基づく閉塞性黄疸や膵炎な

Fig. 3 Microscopic findings a : typical pattern of HE staining of carcinoid. b : Ki-67 stain positive.



どを起こすことが特徴的<sup>25)</sup>である。このことから、VRD にこのような症状を呈するものは、十二指腸カルチノイドを念頭に置いた精査が必要であると考えられる。しかし、Table 2 に示した本邦報告例 18 例を見るとこのような症状を呈しない無症例も半数近くに認められる。また、VRD に合併す

Table 2 Cases of carcinoid tumour of duodenum associated with von Recklinghausen's disease

No.	Author	Age	Sex	Symptom	Size (cm)	Location	Operation
1	Yoshimoto (1975)	67	M	none	ND	D2	ND
2	Machida (1985)	52	F	none	2.1 (2 region)	PP	PD
3	Machida (1985)	47	M	none	1	SP	LR
4	Ootsuki (1989)	65	F	abd pain	1	P	LR
5	Tagami (1990)	48	F	abd pain	2.3×1.6	PP	PD
6	Shiragami (1991)	43	M	none	ND	D2	TAE
7	Yoshida (1991)	50	M	nausea	1.5	D2	section
8	Koyama (1991)	41	M	appetite loss	2	D2	PD
9	Tanaka (1993)	41	M	abd pain	3.2×2.5	D2	PD
10	Kuroda (1993)	60	M	icterus	2.0×1.8	P	PD
11	Ikebukuro (1994)	64	M	abd pain	3 (2 region)	P·B	PD
12	Morinaga (1994)	50	M	melena	ND	ND	LR
13	Yamaguchi (1998)	43	F	abd pain	ND	P·SP	PD
14	Kitamura (1999)	53	F	melena	0.4	PP	PD
15	Urata (2000)	40	M	none	1.2×1.0	P	PD
16	Sumitomo (2000)	71	F	nausea	3.8×2.0	D2	PpPD
17	Yamaguchi (2001)	44	F	abd pain	2	P·SP	PD
18	Takeuchi (2001)	53	M	abd pain	1	PP	ND
19	Our case (2003)	52	M	abd pain	2.5×2.5	PP	PpPD

ND : not described D2 : duodenum 2<sup>nd</sup> portion B : duodenum bulb P : papilla SP : sub papilla  
PP : para papilla PD : pancreatoduodenectomy PpPD : pylorus preserving PD LR : local resection

Fig. 4 Indications for treatment of carcinoid tumour of duodenum

- ① sm, and tumor size < 10mm : Endoscopic resection · local resection.  
② sm, and 10mm ≤ tumor size < 20mm : Broad local resection · duodenectomy + D1 LN resection  
③ mp ~ si, N+, 20mm ≤ tumor size : PD · PpPD.

(Suzuki, Soga, 1999)

十二指腸腫瘍の内、41% (15/37例) をカルチノイドが占め、これが最多の割合であるという欧米の報告もあり (欧米では一般的な十二指腸カルチノイドの発生が2~3%程度であることを考えるとかなりの頻度であるとも述べられている)<sup>2)</sup>、まれな疾患ではあるが、無症状例であっても、本疾患の合併を忘れてはならないものと思われる。

VRDに十二指腸カルチノイドの合併を認める原因については、種々の意見があり定説が得られていない。たとえば、発生学的に神経外胚葉由来である神経内分泌細胞が、カルチノイドの発生母地であるAPUD細胞、あるいは神経線維腫の発生

母地である神経原性細胞、いずれにも分化しうる可能性をもっているためとする説<sup>2)</sup>や、小腸の神経線維腫がカルチノイドに変化した症例の報告<sup>6)</sup>、またはMENの特殊型とする<sup>7)</sup>などが報告されている。

カルチノイドはslow growingな性質を持つため、臨床的には進行が遅く、低悪性な腫瘍と言えなくもない。また、癌と比較して、生検による診断がつけにくい場合も多く、それにより長期経過観察を行うことになる場合もある。しかし、腫瘍の成長によっては、悪性で進行した状態を来すことを常に考慮しておく必要がある。そのため、VRD症例の場合も、適宜、上部消化管内視鏡などで十二指腸の観察を行い、カルチノイドが疑われるような所見があれば、積極的な精査による早期確定診断もしくは十分注意した経過観察が必要であると思われる。本症例では、平成3年に初めて十二指腸SMTを指摘されて以来、治療に至るまで約11年かかっており、診断に苦慮した症例であった。患者が症状のある時しか来院しないという問題はあったが、もう少し定期的なfollow up

とEUSおよびEUSガイド下生検などを行うことによる積極的な精査が行えたものと反省させられる症例であった。

治療に関しては、Fig. 4に示すような考え方が一般的に言われており<sup>1)</sup>、本症例では、腫瘍径が2cmを越え、MP以深が疑われたため、癌に準じた形でPpPDを行った。しかし、深達度SMで腫瘍径20mm以下の十二指腸カルチノイドの治療法選択は難しく、consensusが得られていない。Fig. 4の方針に従って、局所切除や内視鏡的切除を行うにしても、低率ながら起こるLN転移・遠隔転移の可能性<sup>8)</sup>、局所切除後の再発例<sup>9)</sup>、局所切除における問題点(乳頭形成や追加切除など)、また、悪性度がどの程度までならPDが妥当であるかなど、種々の問題点があり、それらを症例個々の状況に応じて総合的に検討し、治療方針を決定しなくてはならないのが現状である。そうした医師・施設間のばらつきをなくすためにも、取扱い規約などの作成が望まれるところである。

予後としては、十二指腸カルチノイド全体では5生率47%と不良とする報告<sup>10)</sup>や、一方で乳頭部カルチノイドでは90%と予後良好とする報告<sup>11)</sup>もある。しかし、肝転移例については予後不良といわれており<sup>10)</sup>、これに対しては、TAEが有効であるとか<sup>10)</sup>、CDDP/MMC/ADM/5-FUなどを併用した肝動注・塞栓療法が一部の症例で有効であったとの報告<sup>12)</sup>がある。しかし、今のところ確実な化学療法は無く、進行例においては腫瘍をコントロールすることは難しいのが現状である。今後においては、最近注目されている分子標的薬などの開発などが進むことで、予後の改善を見込めるようになることを期待したいところである。

本論文の要旨は第58回日本消化器外科学会総会(2003.7.17)にて発表した。

## 文 献

- 1) 鈴木 力, 曾我 淳, 岡本春彦ほか: 消化器カルチノイド—消化管カルチノイドの外科治療—. *G. I. Res* 7: 116—121, 1999
- 2) Andrew K, Jeffry C, John C et al: Periampullary neoplasms in von Recklinghausen's disease. *Surgery* 5: 815—819, 1989
- 3) 丸田真一, 田代征記, 赤星徳行ほか: Vater 乳頭部に発生したカルチノイドの1例. *胃と腸* 18: 83—89, 1983
- 4) 山口由美子, 池田 肇, 東 正祥ほか: Von Recklinghausen 病に合併した十二指腸乳頭部及び副乳頭部カルチノイドの1例. *Gastroenterol Endosc* 43: 1163—1167, 2001
- 5) 北村善男, 飯田 亨, 木村健一ほか: Von Recklinghausen 病に十二指腸カルチノイドが合併し Zollinger-Ellison 症候群を呈した1例. *日臨外会誌* 62: 82—87, 2001
- 6) Arnesjo B, Idvall I, Ihse I et al: Concomitant occurrence of neurofibromatosis and carcinoid of the intestine. *Cancer* 51: 2206—2208, 1983
- 7) Griffiths PFR, Williams GT, Williams ED et al: Multiple endocrine neoplasia associated with von Recklinghausen's disease. *Br Med J* 287: 1341—1343, 1983
- 8) 曾我 淳, 鈴木 力: 消化管カルチノイド—診断と治療法の選択. *消外* 15: 1061—1064, 1992
- 9) 久米川浩, 田中裕穂, 徳原宏太ほか: 微小な十二指腸カルチノイドの術後再発例の1切除経験. *日臨外会誌* 61: 395—399, 2000
- 10) 大坪竜太, 宮下光世, 神田 聡ほか: 集学的治療を行った十二指腸カルチノイドの1例. *国立長崎中病医誌* 4: 55—59, 2001
- 11) 長谷川繁生, 鈴木 晃, 坂井庸祐ほか: 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. *日消外会誌* 33: 342—346, 2000
- 12) Diaco DS, Hajarizadeh H, Mullar CR et al: Treatment of metastatic carcinoid tumors using multimodality therapy of octreotide acetate, intra-arterial chemotherapy, and hepatic arterial chemoembolization. *Am J Surg* 169: 523—528, 1995

### A Case of Duodenal Carcinoid Tumor in the Patient with Von Recklinghausen's Disease

Jin Moriyama, Muneo Kawamura, Takeshi Kawamura,  
Toshio Matsuda, Yukio Ishihara and Ikegami Masahiro\*

Department of Surgery, Kawamura Hospital  
Department of Pathology, Jikei University School of Medicine\*

A 52-year-old man had café au lait spots covering his body from infancy. His brother had undergone gastrectomy for gastric carcinoma and had von Recklinghausen's disease. In July 1992, gastroscopy showed a submucosal tumor near the duodenal papilla. In March 1998, SMT was redetected. He was examined further by abdominal computed tomography, abdominal ultrasonography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and angiography, but we could not determine whether SMT was malignant. Five years later, when he developed abdominal examination yielded a diagnosis of carcinoid tumor for SMT. We conducted pylorus-preserving pancreatoduodenectomy on December 11, 2003. The 25 × 25 × 23mm resected tumor was located near the papilla in the second part of the duodenum. He had lymph node metastases and the tumor showed mitotic figures with vascular invasion on microscopic examination, which suggested high-grade malignancy.

**Key words** : von Recklinghausen disease, duodenal carcinoid tumor

[Jpn J Gastroenterol Surg 38 : 306—311, 2005]

**Reprint requests** : Jin Moriyama The Department of Surgery, Kawamura Hospital  
327 Nakajima, Fuji, 416-0907 JAPAN

**Accepted** : October 19, 2004