

症例報告

十二指腸乳頭部未分化癌の1例

犬山中央病院外科, 名古屋大学医学部保健学科検査技術科*

山中 秀高 小野 要 横井 豊治*
佐藤 達郎 瀬古 浩

十二指腸乳頭部未分化癌はまれな疾患で、本邦報告4例のみである。今回、本疾患の1例を報告する。症例は58歳の男性で、閉塞性黄疸で入院した。腹部造影CT、胆道造影、上部消化管内視鏡検査にて十二指腸乳頭部癌(生検にて腺癌)、多発肝転移、傍大動脈リンパ節転移と診断し、腫瘍からの出血制御のため幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した。摘出標本で未分化癌、腫瘍潰瘍型、t₄(45×35mm)、panc₃, du₃, pn₁, n₄, A₀, PV₀, P₀, H₃, M(-), stage IVbであった。術後51日目に癌死された。自験例のごとく本疾患は進行が早く、症状発現が遅く、診断時にstage IVa以上であり、他臓器原発例と同様に悪性度が高く予後不良である。早期発見と有効な化学療法の確立が予後改善に必要と思われた。また、自験例では上皮膜抗原および内分泌顆粒成分染色陽性細胞を認め、本腫瘍の起源が多分化能を有する腸管幹細胞の癌化を示唆するまれな症例と思われた。

はじめに

十二指腸乳頭部癌は症状発現が早く比較的予後良好な疾患であるが、膵浸潤やリンパ節、肝転移陽性の場合には予後不良である。また、未分化癌はまれで、診断時、すでに高度進行例が多い。今回、本疾患を経験したので、特徴と発生起源につき若干の考察を加え報告する。

症 例

症例：58歳、男性

主訴：黄疸

既往歴、家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20本/日×38年

飲酒歴：ビール1本/日×38年

現病歴：平成15年1月初旬、家人より黄疸を指摘され来院した。

入院時現症：皮膚と眼球結膜に黄疸を認めた。腹部は平坦、軟で肝臓、脾臓、腫瘍など触知しなかった。

入院時検査成績：白血球の上昇、貧血、胆道

Table 1 Laboratory data

| | | | |
|-------|-------------------------|------------|---------------------|
| WBC | 11,300 /ul | AMY | 261 IU/l |
| RBC | 424×10 ⁴ /ul | FBS | 114 mg/dl |
| Hb | 14.2 g/dl | CRP | 2.3 mg/dl |
| Ht | 40.9 % | BUN | 17.9 mg/dl |
| Plt | 470×10 ³ /ul | Cr | 0.6 mg/dl |
| | | Na | 141 mEq/l |
| TP | 7.4 g/dl | K | 4.4 mEq/l |
| Alb | 4.5 g/dl | Cl | 101 mEq/l |
| AST | 49 IU/l | Ca | 10.0 mg/dl |
| ALT | 52 IU/l | | |
| LDH | 665 IU/l | CEA | 3.2 ng/ml |
| ALP | 955 IU/l | CA19-9 | 8.9 U/ml |
| γ-GTP | 84 IU/l | DUPAN-2 | 54 U/ml (< 150) |
| T-Bil | 14.3 mg/dl | Elastase I | 1,850 ng/dl (< 400) |
| D-Bil | 10.7 mg/dl | Lipase | 470 IU/l (5-35) |

系および膵酵素の上昇、閉塞性黄疸、CRPの上昇を認めた (Table 1)。

腹部造影CT：十二指腸乳頭部に3cm大の造影されない腫瘍と、これより上流の胆管と膵管の拡張を認めた。また、肝両葉に輪状造影を示す腫瘍を計5個と傍大動脈リンパ節の腫大を認めた (Fig. 1)。

Magnetic resonance cholangio-pancreatography

<2005年6月22日受理>別刷請求先：山中 秀高
〒484-8511 犬山市五郎丸二夕子塚6 犬山中央病院
外科

Fig. 1 Abdominal enhanced CT showed multiple low density mass (▽) and bile duct dilatation and low density mass about 2cm in diameter at the duodenal ampulla of Vater (⊞) and paraaortic lymphnode swelling (▽).

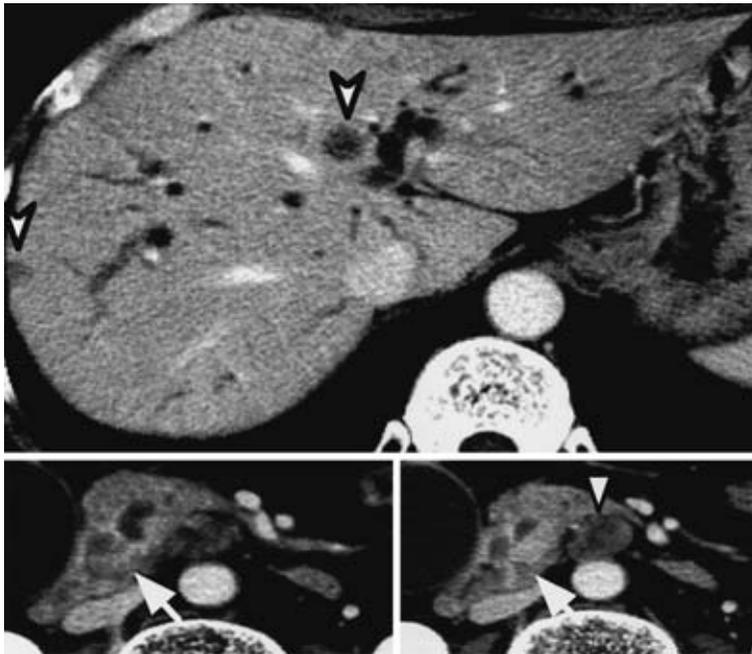
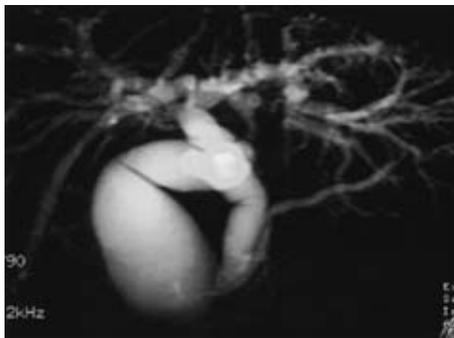


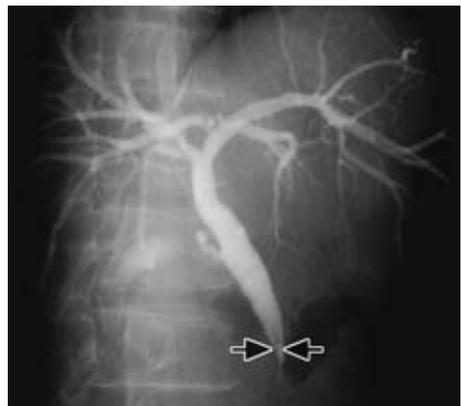
Fig. 2 MRCP showed severe dilatation of bile duct and mild dilatation of main pancreatic duct. Both of these walls were smooth. No mass nor stone was detected.



(MRCP)：胆管拡張と軽度の膵管拡張を認めた。総胆管末端の狭窄を認めたが壁不整や腫瘤像は明らかでなかった (Fig. 2)。

Percutaneous transhepatic cholangiography (PTC) 検査：Percutaneous transhepatic cholangiography and drainage (PTCD) による減黄後の

Fig. 3 PTC showed tapering of end of CBD.



造影で、総胆管末端の閉塞はあるが壁不整や腫瘤像はなかった (Fig. 3)。

上部消化管内視鏡検査：ERCP 目的の内視鏡検査で十二指腸乳頭部に易出血性潰瘍性腫瘤を認め (Fig. 4), 生検で腺癌であった。胆管や膵管へのカニューレーションはできなかった。

腹部血管造影検査：後上脛十二指腸動脈の分枝

Fig. 4 Upper gastrointestinal endoscopy showed ulcerative mass at the duodenal ampilla of Vater. Cannuration for ERCP was impossible.



に蛇行はあるが腫瘍濃染像や不整はなかった。肝内動脈枝はCT上の腫瘍部に一致した圧排を認めた (Fig. 5)。門脈は正常であった。

十二指腸乳頭部癌および多発肝転移、リンパ節転移と診断した。経過中に腫瘍からの出血による貧血の進行が著明なため、出血制御目的に手術を施行した。

手術所見：十二指腸乳頭部から膵頭部にかけて5cm大の腫瘍を触知した。十二指腸表面や膵被膜への露出はなかった。肝両葉の多発性転移、12, 13, 14, 16, 17番のリンパ節腫大を認め、リンパ節郭清を伴わない幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した。

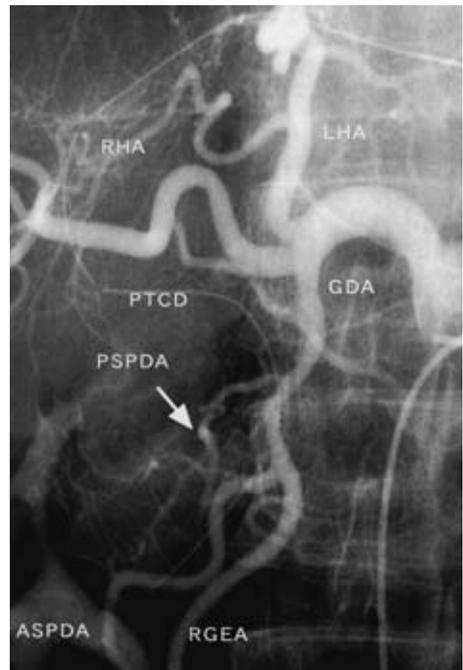
摘出標本：十二指腸乳頭部に45×35mm大の腫瘍潰瘍型腫瘍を認めた (Fig. 6)。

病理組織：腫瘍の中心は十二指腸乳頭部で、膵臓へ浸潤していた。核異型が強く、分裂が盛んな立方細胞のシート状増殖を認めた。総胆管や主膵管周囲に浸潤圧排していたが各管の壁の破壊像はなかった (Fig. 7)。

特殊染色：上皮膜抗原染色や内分泌顆粒成分染色に陽性の細胞が散在したが、クロモグラニンAやニューロフィラメント、シナプトフィジン染色には陰性であった (Fig. 8)。

最終診断は十二指腸乳頭部未分化癌, Acbdp,

Fig. 5 Abdominal angiography showed meandering of PSPDA but showed no tumor stain nor encasement.



腫瘍潰瘍型, t_4 (45×35mm), panc₃, du₃, pn₁, s₀, rp₀, ch₃, PV₀, A₀, PL (-), n₄, P₀, H₃, M (-), stage IVbであった。

術後経過は良好であったが、肝転移の進行と癌性腹膜炎により術後51日目に死亡された。

考 察

十二指腸乳頭部癌はほとんど腺癌で未分化癌は非常に少なく、1984年1月から2004年12月までのmedlineおよび医学中央雑誌刊行会で十二指腸と未分化癌で検索したかぎり、本邦報告は4例であった^{1)~4)}。また、日本胆道外科学会の全国胆道癌登録調査報告^{5)~7)}でも未分化癌は1996, 1997年度で166例、150例中1例もなく、2002年度で129例中1例であった。そこで、自験例を含めた5例(以下、未分化癌と略記)を (Table 2)、全国胆道癌登録調査報告⁵⁾の十二指腸乳頭部癌全体(以下、癌全体と略記)と比較した。年齢は未分化癌が55~74歳、平均65.6歳で、癌全体が60歳代をピークとして50~79歳に84.0~87.4%であり差

Fig. 6 Resected specimen showed ulcerative mass type tumor with pancreatic invasion at the duodenal ampulla of Vater.

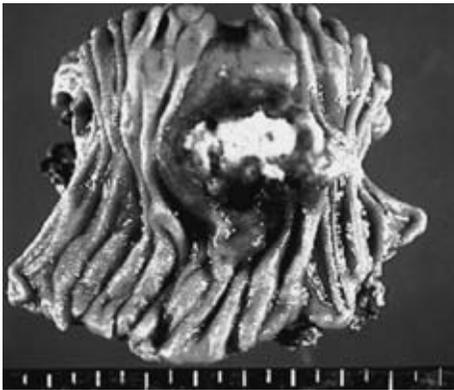
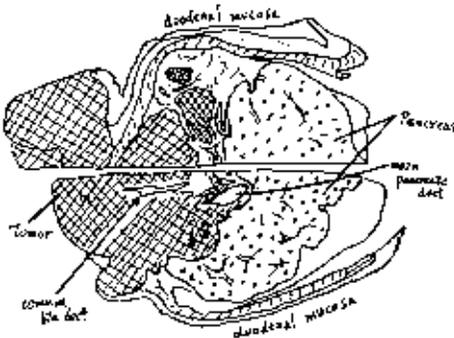
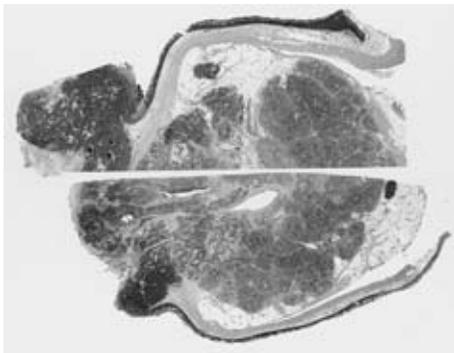
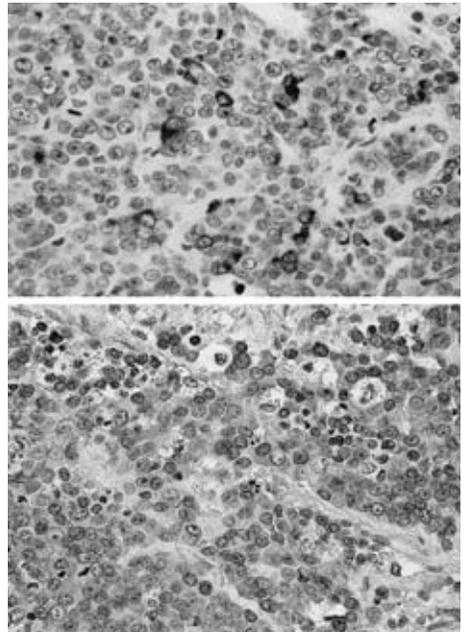


Fig. 7 Tumor centered on the duodenal ampulla of Vater and invaded in pancreas (HE×2).



はなかった。性別も未分化癌，癌全体ともに差はなかった。臨床症状は未分化癌が全例黄疸で，癌全体での黄疸の37.3~48.1%より高率であった。画像診断は未分化癌では胆管拡張が全例に，膵管拡張が3例にあった。癌全体では集計がなく不明

Fig. 8 Cuboidal shape cells with nuclear atypism showed vivid mitosis and sheaf like growth with little interstitial tissue and some tumor cells contained epithelial membrane antigen (EMA stain×200) (upper) and other contained endocrine granular constitution (EGC stain×200) (under) in cytoplasm.



だが，“全例に胆管拡張を認めるが膵管拡張は50%である”という報告²⁾もあり差はなかった。治療は未分化癌の全例に切除術が施行され，癌全体でも患者の拒否や全身状態不良を除くと95.3~98.1%に切除術が施行されており差はなかった。肉眼型は未分化癌が全例腫瘍潰瘍型であったが，癌全体では露出腫瘍型が38.8~51.6%と最も多く，腫瘍潰瘍型は18.8~22.6%であった。腫瘍の大きさは未分化癌が全例20mm以上，平均32mmで，特に膵浸潤を100%に認め，周囲進展度がt3以上であり，癌全体が腫瘍径は不明だが膵浸潤が41.8~46.6%でt2以下が68.9~85.9%であるのに比べ高度であった。リンパ節転移は未分化癌が記載のある3例，100%に認め，癌全体の36.1~40.8%に比べ高かった。肝転移は未分化癌が記載のある3例，100%に認め，癌全体の0.6~5.5%に比べ高かった。進行度も未分化癌が全例stage IVa以上であり，癌全体のstage III以下が89.2~

Table 2 Undifferentiated carcinoma of the duodenal ampulla of Vater, reported cases in Japan

| Case | 1 | 2 | 3 | 4 | 5* |
|-------------------|----------|---------------|---------------|----------|--------------|
| Age (y.o.) | 55 | 68 | 73 | 74 | 58 |
| Gender | female | male | female | male | male |
| Symptom | icterus | icterus | icterus fever | icterus | icterus |
| BD dilatation | positive | positive | positive | positive | positive |
| MPD dilatation | positive | positive | negative | negative | positive |
| Operation | PD | PpPD | PD | PpPD | PpPD |
| Macroscopic type | U-mass | U-mass | U-mass | U-mass | U-mass |
| Tumor size (mm) | 20 | 35 | 25 | 35 | 45 |
| Pancreas invasion | positive | positive | positive | positive | positive |
| t-factor | t3 | t4 | t4 | t4 | t4 |
| LN metastasis | unknown | positive | unknown | positive | positive |
| Liver metastasis | unknown | positive | positive | unknown | positive |
| Stage | 3a | 4b | 4b | 3a | 4b |
| Prognosis | unknown | 19month death | 3month death | unknown | 3month death |

* : our case BD : bile duct MPD : main pancreatic duct LN : lymphnode PD : pancreatoduodenectomy PpPD : pylorus preserving PD U : ulcerative

94.3%であるのに比べ進行例が多かった。予後は未分化癌では明らかな3例が最短で3か月、最長でも19か月で死亡しており、癌全体の手術例の5生率が51%であるのに比べ不良であった。以上より、今回見られた未分化癌の特徴は腫瘤潰瘍型が多く、黄疸で発症するがdesmoplasticな性質に乏しいため症状が出にくく、診断時すでに高度進行例で眼瞼結膜、副鼻腔、口腔、唾液腺、咽頭、甲状腺、乳腺、胸腺、肺、食道、胃、小腸、大腸、肝臓、胆管、胆嚢、膵臓、腎臓、尿管、膀胱、子宮、卵巣、後腹膜など他臓器原発例と同様に増殖が早く、転移しやすいなど悪性度が高い癌で^{8)~21)}、切除例でも予後不良であった。そのため、予後改善には化学療法が必要だが確立されたものではなく、5例の未分化癌も施行されたが有効例は0~17.6%と低率であった。有効例で使用した薬剤は不明であった。しかし、他臓器原発例で化学療法奏功例があり^{8)~20)}、今後に期待される。

十二指腸未分化癌の起源については原始未分化粘膜幹細胞の存在とその癌化が考えられている。これはマウスの小腸上皮でリーベルキューン腺窩の底部に多分化能を有する幹細胞の存在が証明されていることや²²⁾²³⁾、ヒトで一つの腫瘍に腺癌、扁平上皮癌、神経内分泌癌の三つの性質を有する症

例や杯細胞と他の細胞の混在したカルチノイド腫瘍の症例が多分化能を有する腸管幹細胞腫瘍として報告されている²⁴⁾²⁵⁾ことによる。自験例も粘膜上皮への分化を示す上皮膜抗原陽性細胞と内分泌細胞への分化を示す内分泌顆粒成分陽性細胞が認められ、多分化能を有する未分化な幹細胞起源の腫瘍、すなわち多分化腸管幹細胞腫瘍であることが示唆された。

文 献

- 1) Sato T, Yamamoto K, Ouchi A et al : Undifferentiated carcinoma of the duodenal ampulla. J Gastroenterol 30 : 517—519, 1995
- 2) 大橋 一, 大野恭太, 松森良信ほか : 十二指腸乳頭部癌 10例の臨床的検討. 愛仁会医研誌 31 : 9—13, 1999
- 3) 長澤圭一, 神谷順一, 柳野正人ほか : 十二指腸乳頭部小細胞型未分化癌. 消画像 3 : 221—226, 2001
- 4) 上野富雄, 岡 正朗 : 十二指腸乳頭部癌に対する膵頭十二指腸切除術. 臨外 56 : 104—108, 2001
- 5) 日本胆道外科研究会編 : 全国胆道癌登録調査報告 1996年度症例. 胆道癌登録事務局, 東京, 1998
- 6) 日本胆道外科研究会編 : 全国胆道癌登録調査報告 1997年度症例. 胆道癌登録事務局, 東京, 1999
- 7) 日本胆道外科研究会編 : 全国胆道癌登録調査報告 2002年度症例. 胆道癌登録事務局, 東京, 2003
- 8) 中山貴寛, 芝 英一, 塚本文音ほか : [癌化学療法レジメンの選択とその根拠 : 乳癌・肺癌・甲状腺癌] 甲状腺未分化癌に対する化学療法レジメン. 臨外 58 : 929—933, 2003
- 9) 川上理郎, 東川雅彦, 服部康人ほか : 甲状腺未分化癌の1例 非伸展例の取り扱いについて. 耳

- 鼻・頭頸外科 72 : 913—917, 2000
- 10) 安藤勝利, 高尾仁二, 矢田 公ほか: 術後長期生存中の心膜及び右肺上葉に浸潤した胸腺未分化癌の1手術例. 肺癌 43 : 149—152, 2003
 - 11) 大崎敏弘, 永島 明, 吉松 隆ほか: 胸腺癌5手術例の臨床的検討. 日臨外会誌 64 : 55—59, 2003
 - 12) 山本 亮, 今井茂樹, 業天真之ほか: 放射線併用動注化学療法が著効した胸腺未分化癌の1例. 癌と化療 29 : 1967—1970, 2002
 - 13) 長井一信, 永廣 格, 青江 基ほか: 術前化学療法が有効であった胸腺癌の2例. 胸部外科 53 : 421—424, 2000
 - 14) 北見明彦, 鈴木 隆, 神尾義人ほか: 動注化学療法が奏功し切除した胸腺癌の1例. 日呼吸会誌 38 : 122—125, 2000
 - 15) 中西文雄, 阪本敬一郎, 四十坊典晴ほか: 多剤併用療法により長期生存を得た胸腺原発と考えられる未分化癌. 日呼吸会誌 36 : 613—617, 1998
 - 16) 根本 洋, 武内 聖, 長崎秀彰ほか: Nedaplatin, 5-FU 併用化学療法と腔内照射によりCRの得られた進行食道未分化癌の1例. 癌と化療 30 : 263—267, 2003
 - 17) 大沼 忍, 吉田 操, 葉梨智子: 術前化学療法が著効し長期生存し得た食道未分化癌 (non-small cell type) の1例. 日臨外会誌 60 : 697—702, 1999
 - 18) 小村泰雄, 上村直実, 岡本志朗ほか: 塩酸イリノテカンを用いた化学療法を施行した食道小細胞未分化癌の1例. 日消病会誌 98 : 25—30, 2001
 - 19) 長阪一憲, 北條 智, 桜庭志乃ほか: 後腹膜原発未分化癌の1例. 日産婦東京会誌 51 : 382—386, 2002
 - 20) 小池則匡, 大和田進, 小川哲史ほか: Neoadjuvant Chemotherapy (ELF-P) が著効し治癒切除し得た進行胃癌の1症例. 癌と化療 25 : 919—923, 1998
 - 21) 黒田 功, 山下資樹, 上田修史ほか: 乳癌膀胱転移の1例. 西日泌 62 : 623—625, 2000
 - 22) Cheng H, Leblond CP : Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine : V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. Am J Anat 141 : 537—562, 1974
 - 23) Bjerknes M, Cheng H : The stem-cell zone of the small intestinal epithelium : I. evidence from paneth calls in the adult mouse. Am J Anat 160 : 51—63, 1981
 - 24) Warner TFCS, Seo IS : Goblet cell carcinoid of appendix : ultrastructural features and histogenic aspects. Cancer 44 : 1700—1706, 1979
 - 25) Barnhill M, Hess E, Guccion JG et al : Tripartite differentiation in a carcinoma of the duodenum. Cancer 73 : 266—272, 1994

A Case of Undifferentiated Carcinoma of the Duodenal Ampulla of Varter

Hidetaka Yamanaka, Kaname Ono, Toyoharu Yokoi*,
Tatsuro Satoh and Hiroshi Seko

Department of Surgery, Inuyama Chuo Hospital

Department of Medical Technology, Nagoya University School of Health Sciences*

Carcinoma of the duodenal ampulla of Varter is rare with only four cases reported in Japan. A 58-year-old-man admitted for obstructive jaundice underwent pylorus-preserving pancreatoduodenectomy based on a diagnosis of carcinoma of the duodenal ampulla of Varter (biopsy showing adenocarcinoma) with multiple liver metastasis and lymphnode metastasis confirmed by abdominal enhanced CT, cholangiography, and upper gastrointestinal endoscopy examination for control of bleeding. The resected specimen showed undifferentiated carcinoma, an ulcerative mass, t4 (45×35mm), panc3, du3, pn1, n4, A0, PV0, P0, H3, M(-), stage IVb. He died 51 days after surgery for carcinomatosa. This disease has a poor prognosis in a case like ours because of exceeding stage IIIa on diagnosis for rapid progression and delayed appearance of symptoms. This disease must be detected early and effective chemotherapy implemented to improve prognosis. Our case suggested the tumor originated from intestinal pluripotential stem cells because tumor cells showed epithelial membrane antigen and endocrine granular constitution.

Key words : undifferentiated carcinoma of duodenal ampulla of Varter, carcinoma of pluripotential intestinal stem cell

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 66—71, 2006]

Reprint requests : Hidetaka Yamanaka Department of Surgery, Inuyama Chuo Hospital
6 Futagozuka, Goroumaru, Inuyama, 484-8511 JAPAN

Accepted : June 22, 2005