

症例報告

十二指腸球部原発 hepatoid adenocarcinoma の 1 例

小牧市民病院外科

間下 直樹 横山 裕之 越川 克己
谷口 健次 末永 裕之

十二指腸球部原発 hepatoid adenocarcinoma の 1 切除例を経験したので報告する。症例は 76 歳の男性で、健診目的の胃内視鏡検査にて十二指腸球部に 2/3 周性の隆起性腫瘍を指摘され当院受診となった。内視鏡検査の生検で未分化癌または低分化腺癌が疑われた。腹部造影 CT では主病変の他に明らかな転移は認められなかった。十二指腸球部原発悪性腫瘍の診断で十二指腸球部を含む幽門側胃切除術を施行した。病理組織学的検査で hepatoid adenocarcinoma と診断され、免疫染色で AFP が強陽性であった。術後第 17 病日の血清 AFP 値は 1,133ng/ml と異常高値を示していたがその後基準値以下であった。十二指腸原発の hepatoid adenocarcinoma を含む AFP 産生腫瘍の報告例は本症例を含めて 16 例と極めてまれであり、局所浸潤や肝転移を高率に伴い予後不良とされている。治療法に関する一定の見解は定まっていないが、文献的考察を加えて報告する。

はじめに

今回、我々は十二指腸球部に発生した hepatoid adenocarcinoma (肝様腺癌) の 1 切除例を経験した。Hepatoid adenocarcinoma の多くは胃原発で、十二指腸原発は極めてまれであり^{1)~4)}、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：76 歳、男性

主訴：健診胃内視鏡検査にて異常を指摘。

既往歴：肺気腫、高血圧、高脂血症。胆石症にて胆嚢摘出術。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：上記疾患にて近医通院中であった。2006 年 6 月、健診目的で胃内視鏡検査を施行し、十二指腸球部に隆起性病変を指摘されたため当院内科を紹介された。精査にて原発性十二指腸癌と診断され、外科へ手術目的で紹介となった。

入院時現症：身長 157cm、体重 54kg。血圧 144/74mmHg、脈拍 68 回/分、体温 36.5℃。貧血、黄疸を認めず。腹部は平坦・軟で腫瘤を触知せず自

発痛・圧痛は認めなかった。

入院時血液検査所見：一般血液検査、生化学検査に異常は認められなかった。腫瘍マーカーは CEA、CA19-9 を測定しているが正常範囲内であった。

上部消化管造影検査：十二指腸球部に不整形の隆起性腫瘍を認めた (Fig. 1)。

上部消化管内視鏡検査：十二指腸球部の内腔に増殖する 2/3 周性の腫瘍が認められ、易出血性であった。内視鏡の十二指腸第 2 部への通過は容易であった (Fig. 2)。生検にて未分化癌もしくは低分化腺癌と診断された。

腹部造影 CT：十二指腸球部に、内腔に突出し淡く造影される径約 4cm 大の腫瘍が認められた。明らかな周囲臓器への浸潤所見はなく、肝転移、リンパ節転移は認められなかった (Fig. 3)。

腹部血管造影検査：腫瘍濃染、encasement などの所見は認められなかった。

以上より、十二指腸球部原発の悪性腫瘍と診断し、2006 年 7 月開腹手術を施行した。

手術所見：腫瘍は十二指腸球部内腔を占めるように存在していたが、漿膜浸潤や周囲臓器への浸

Fig. 1 Upper gastrointestinal series showed the type 1 tumor in the first portion of the duodenum (arrow head).

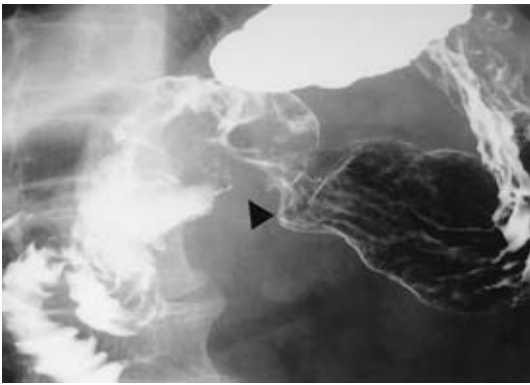


Fig. 2 Gastrointestinal fiberscope examination revealed the type 1 tumor in the first portion of the duodenum. The tumor surface was irregular and bleeds easily.

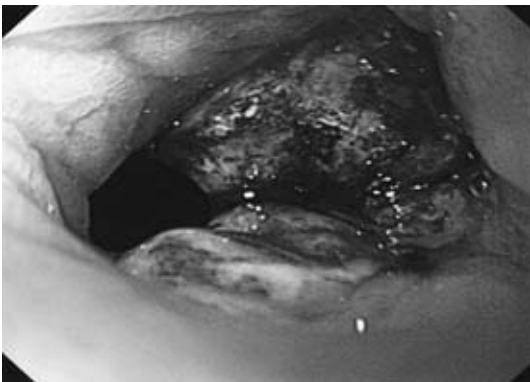


Fig. 3 Abdominal enhanced CT scan showed the tumor in the first portion of the duodenum and its expansive growth (arrow).

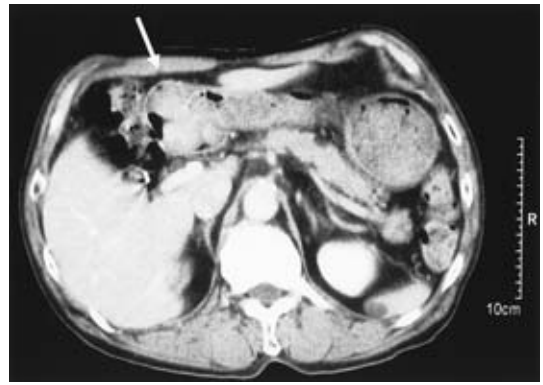
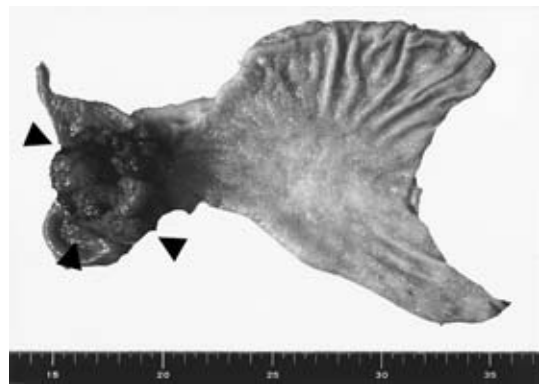


Fig. 4 Macroscopic examination of the resected specimen showed a type 1 tumor in the duodenum (arrow heads).



潤は認められなかった。明らかな肝転移、リンパ節転移、腹膜播種も認められなかった。十二指腸球部を含む幽門側胃切除、D1 郭清、Roux-Y 法再建を施行した。

切除標本：十二指腸球部の柔らかくもろい表面不整な隆起性腫瘍で、大きさ $70 \times 50 \times 15 \text{mm}$ であった。漿膜面への露出はなかった。肛門側断端は 15mm で陰性であった (Fig. 4)。

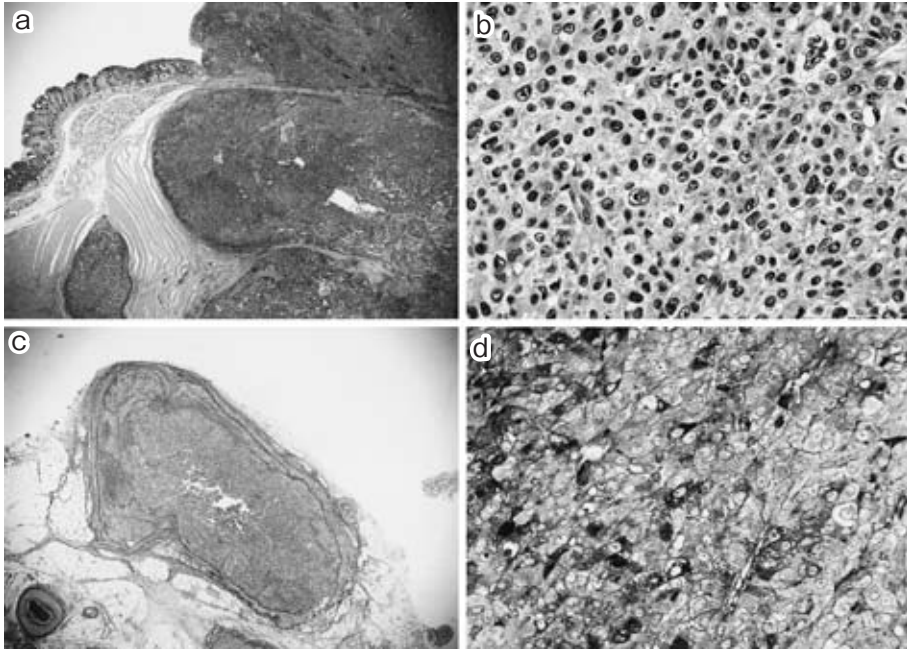
病理組織学的検査：核異型の強い細胞が充実性胞巣を形成し、核分裂像も多くみられた。腫瘍細胞の間は血管内皮細胞で区画され、hepatoid pat-

tern を呈していた (Fig. 5a, b)。静脈侵襲が強く認められた (Fig. 5c)。壁深達度は ss で、郭清したリンパ節の検索では No. 3 (0/4)、No. 5 (0/4)、No. 6 (0/1) であり転移を認めなかった。

免疫組織学的検査：AFP 染色が強陽性であった (Fig. 5d)。S100、クロモグラニン、NSE は陰性で、神経内分泌細胞への分化は認められなかった。以上より、十二指腸原発の hepatoid adenocarcinoma (肝様腺癌) と診断された。

術後経過：経過良好で第 12 病日に退院した。血清 AFP 値については、術前は未測定のため不明

Fig. 5 The resected specimens showed a hepatoid pattern on microscopic examination (a: H.E staining×20 b: H.E staining×400). The blood vessel was invaded by tumor cells of hepatoid adenocarcinoma (c: elastica van Gieson staining×20). AFP staining was strongly positive (d: AFP staining×400).



であるが、術後第 17 病日の時点で 1,133ng/ml と異常高値であった。第 43 病日 75ng/ml, 第 71 病日 10ng/ml, 第 134 病日 3ng/ml とすみやかに正常化している (Table 1)。現在、外来で TS-1 (100 mg/body) 内服を施行している。1 か月ごとに診察して血清 AFP 値を測定し、3 か月ごとに腹部造影 CT 検査を施行して経過観察している。術後 10 か月を経た 2007 年 5 月現在、無再発生存中である。

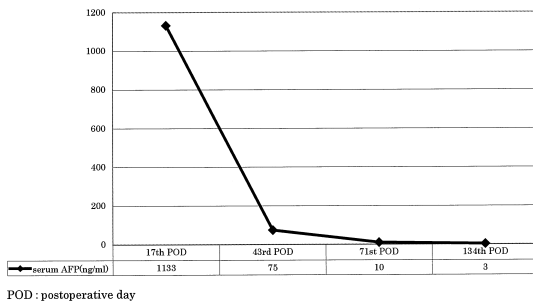
考 察

Hepatoid adenocarcinoma (肝様腺癌) は胃癌症例における疾患概念で、1985 年に Ishikura ら^{5)~7)} によって初めて提唱された。その特徴は、①組織学的に肝様部と腺癌部を含む、②血清 AFP 値が高値である、③ α -1 antitrypsin, α -1 antichymotrypsin などの肝細胞マーカー蛋白の合成、④一部症例での胆汁産生、などである。

Hepatoid adenocarcinoma の発生部位は胃で最も多く、肺、胆嚢、脾、卵巣、大腸、子宮、腎な

どの発生も報告されている。十二指腸における報告例はまれであり、我々が検索しえたかぎりでの本邦における十二指腸原発の hepatoid adenocarcinoma を含む AFP 産生腫瘍の報告例は、本症例を含めて 16 例であった (Table 2) (医学中央雑誌で「十二指腸」「AFP」「Hepatoid adenocarcinoma」をキーワードとして 1983~2006 年 9 月までについて検索、またその論文より検索)^{1)2)4)8)~15)}。そのうち、術後の検索で病理組織学的に hepatoid adenocarcinoma と診断された症例は 6 例で、1985 年の Ishikura ら⁵⁾ による報告以前の症例のうち、笠島ら⁹⁾ および粉川ら¹¹⁾ の 2 例についてはその記載より hepatoid adenocarcinoma であったと推測される。他の 8 例は記載のない 1 例を除いてすべて腺癌であるが、hepatoid adenocarcinoma の病理組織所見を認めなかった。すべての症例において血清 AFP 値は異常高値 (151ng/ml から 1,000,000 ng/ml まで) であり免疫染色で AFP 陽性が確認されている。十二指腸における局在は、16 例中半

Table 1 The change of serum AFP level after operation



数以上の9例(56%)において球部であった。肝転移を認めた症例は8例(50%)であった。AFP産生胃癌における肝転移の頻度(60.9~73.7%)¹⁶⁾と比較するとやや少なかった。術式に関しては、手術で切除可能であった7例では、膵頭十二指腸切除術が5例、本症例のように十二指腸球部を含む幽門側胃切除術が2例に施行されていた。一方で、局所浸潤や遠隔転移により非切除となった症例も4例存在した。化学療法については高島ら⁴⁾がCDDP、5-FUによる全身化学療法を試みているが、結果は腫瘍の増大を認めている。術後の補助化学療法に関して報告された例はみられなかった。本症例を除いた15例の中で予後に関して記載のあったのは10例で、死亡例は9例(90%)、そのうち8例では8か月以内に死亡しており、予後は極めて不良であった。Hepatoid adenocarcinomaの8例でみても死亡例は6例(75%)で、そのすべてが6か月以内と同様に予後不良であった。また、予後と血清AFP値の間に相関関係は認められなかった。

AFP産生腫瘍は、臨床的に血清AFP高値であり組織の免疫染色でAFP陽性が認められることによって診断される。過去の報告例から考察すると、その中で特徴的な病理組織学的検査所見からhepatoid adenocarcinomaと診断される症例が存在すると考えられている。今回、我々が十二指腸原発のAFP産生腫瘍を検討した中では、hepatoid adenocarcinomaの組織像が認められる症例と認められない症例との間に明らかな差異を証明する

Table 2 Reported cases of hepatoid adenocarcinoma and AFP producing carcinoma of duodenum

Case	Author	Year	Age	Sex	Site	Histology	Pre operative serum AFP (ng/ml)	Liver metastasis	Treatment	Prognosis (month)
1	Kato ⁸⁾	1974	72	F	ND	adenocarcinoma	174	(+)	ND	ND
2	Kato ⁸⁾	1974	62	M	ND	ND	420	(-)	ND	ND
3	Kasajima ⁹⁾	1980	46	F	2nd portion	adenocarcinoma (hepatoid susp)	107.8	(-)	chemotherapy	2 dead
4	Shinzawa ¹⁰⁾	1980	42	F	ND	adenocarcinoma	100000	(+)	ND	ND
5	Shinzawa ¹⁰⁾	1980	56	M	ND	adenocarcinoma	23000	(+)	ND	ND
6	Kogawa ¹¹⁾	1984	67	F	1st portion	adenocarcinoma (hepatoid susp)	48000	(-)	PD	0.5 dead
7	Kanaya ¹⁾	1991	65	M	1st portion	hepatoid adenocarcinoma	151	(+)	distal Gx, duodenectomy	7 alive
8	Kanaya ¹⁾	1991	75	M	1st portion	hepatoid adenocarcinoma	4467.5	(+)	anastomosis	5 dead
9	Kito ¹²⁾	1992	53	F	1st portion	adenocarcinoma	9210	(-)	PD	8 dead
10	Ab ²⁾	1995	66	M	1st portion	hepatoid adenocarcinoma	12496	(-)	Laparotomy	1 dead
11	Komatsu ¹³⁾	1998	68	F	2nd portion	adenocarcinoma	573	(-)	PD	ND
12	Ogata ¹⁴⁾	1999	64	F	1st portion	adenocarcinoma	480	(-)	PD	17 dead
13	Tanaka ¹⁵⁾	2000	54	M	1st portion	adenocarcinoma	20000	(+)	PD	6 dead
14	Tanaka ¹⁵⁾	2000	75	M	1st portion	hepatoid adenocarcinoma	514	(-)	conservative	3 dead
15	Takahima ⁴⁾	2002	63	F	2nd portion	hepatoid adenocarcinoma	2351	(+)	chemotherapy	6 dead
16	Our case		76	M	1st portion	hepatoid adenocarcinoma	not tested	(-)	distal Gx, duodenectomy	10 alive

ND : not described PD : pancreaticoduodenectomy Gx : gastrectomy

ことはできなかった。しかし胃癌症例において Nagai¹⁷⁾は、肝様構造を有しない AFP 産生胃癌例の 5 年生存率は 38.2% であったのに対し、肝様腺癌例では 11.9% と有意に不良であったと報告しており、より悪性度が高いことが示唆される。臨床的に予後不良である原因として、局所浸潤傾向が強く、高度の脈管侵襲による血行性肝転移を来しやすいことが挙げられる。

十二指腸 hepatoid adenocarcinoma は、報告例をみても予後は極めて不良であるが、本症例では肝転移や周囲臓器への浸潤もなく、病理組織学的にも絶対的治癒切除となった。術後血清 AFP 値は正常化してしおり、腹部 CT 上では肝転移、局所再発を認めていない。治癒切除であったものの、予後不良な疾患であり、現在、術後補助化学療法として経口抗癌剤投与（以下、TS-1）を外來通院で施行している。AFP 産生胃癌で TS-1 投与が有効であった報告や¹⁸⁾¹⁹⁾、胃における hepatoid adenocarcinoma で、術前より多発肝転移を伴っていたが、TS-1 の内服療法を胃全摘後に施行し 11 か月の生存を得ている報告もあり²⁰⁾、エビデンスはないものの効果を期待できる補助化学療法の一つと考える。Hepatoid adenocarcinoma が予後不良な疾患であることから、術後は外來で血清 AFP 値を測定しその推移に注意することに加え、肝転移再発を早期に発見するため腹部 CT も定期的に施行して嚴重に経過観察していく必要があると考えている。

稿を終えるにあたり、病理組織診断にご協力、ご指導頂いた小牧市民病院病理部の栗原恭子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 金谷晶子, 藤田 淳, 土肥 勇ほか: AFP 産生十二指腸癌 (肝様腺癌) の 2 例. *Gastroenterol Endosc* **33**: 1173—1189, 1991
- 2) 阿部英雄, 秋山天津男, 秦 怜志ほか: AFP 産生十二指腸癌の 1 例. *日大医誌* **54**: 612—618, 1995
- 3) 田中剛史, 我山秀孝, 大内由雄ほか: 十二指腸 hepatoid adenocarcinoma の 1 例. *日消誌* **97**: 1272—1277, 2000
- 4) 高島英隆, 木村浩之, 中村英樹ほか: AFP が高値を示した十二指腸内分泌細胞癌の 1 例. *日消誌* **99**: 798—802, 2002
- 5) Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K et al: An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report. *Cancer* **56**: 840—848, 1985
- 6) Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M et al: Hepatoid adenocarcinomas of the stomach. An analysis of seven cases. *Cancer* **58**: 119—126, 1986
- 7) 石倉 浩, 水野一也, 社本幹博ほか: 胃の肝様腺癌. 疾患単位の提唱とその臨床病理学的特性. *胃と腸* **22**: 75—83, 1987
- 8) 加藤 清, 赤井貞彦, 飛田祐吉ほか: ヘパトーマ・悪性奇形腫以外の α -Fetoprotein 陽性癌についての考察—全国調査結果を中心として—. *癌の臨* **20**: 376—382, 1974
- 9) 笠島 武, 新沢陽英, 高橋知香子ほか: 著明な血清 α -フェトプロテイン高値を呈し、細胞内に α -フェトプロテインの局在を証明しえた十二指腸癌の剖検例. *日消誌* **77**: 257—261, 1980
- 10) 新沢陽英, 笠島 武, 平野雄一郎ほか: 消化器癌における α -fetoprotein の Peroxidase antiperoxidase (PAP) 法による検討. *日消誌* **77**: 1250—1256, 1980
- 11) 粉川隆文, 竹腰隆男, 大橋計彦ほか: α -fetoprotein 産生十二指腸癌の 1 例. *Prog Dig Endosc 消内視鏡の進歩* **24**: 306—310, 1984
- 12) 鬼頭秀樹, 澤田隆吾, 八代正和ほか: 巨大な AFP 産生十二指腸癌の 1 例. *日臨外医会誌* **53**: 1160—1166, 1992
- 13) 小松茂治, 渡会伸治, 國廣 理ほか: AFP 産生十二指腸癌の 1 例. *胆と脾* **19**: 922—924, 1998
- 14) 尾方 章, 大野一英, 升田吉雄ほか: AFP 産生十二指腸球部癌の 1 例. *日消外会誌* **60**: 2400—2404, 1999
- 15) 田中一郎, 萩原 優, 上杉 仁ほか: AFP 産生十二指腸癌の 1 例. *臨外* **55**: 915—918, 2000
- 16) 国枝克行, 佐治重豊, 川口順敬ほか: 血清 α -fetoprotein 陽性胃癌の臨床病理学的特徴と増殖活性、基底膜形成に関する検討. *日消外会誌* **30**: 2231—2238, 1997
- 17) Nagai E, Ueyama T, Yao T et al: Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Cancer* **72**: 1827—1835, 1993
- 18) 岡崎 誠, 山村 順, 篠崎幸司ほか: TS-1, 15 クール投与後胃全摘を施行した AFP 産生胃癌多発肝転移症例. *臨外* **58**: 549—552, 2003
- 19) 八田和久, 熊谷進司, 今村淳治ほか: 術前に 1 クールの TS-1 投与により多発転移性肝腫瘍が消退し根治手術を行った AFP 産生胃癌の 1 例. *癌と化療* **32**: 855—858, 2005
- 20) Inagawa S, Shimazaki J, Hori M et al: Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* **4**: 43—52, 2001

Hepatoid Adenocarcinoma in the First Portion of the Duodenum : Report of A Case

Naoki Mashita, Hiroyuki Yokoyama, Katsumi Koshikawa,
Kenji Taniguchi and Hiroyuki Suenaga
Department of Surgery, Komaki Municipal Hospital

We report the case of a 76-year old man with resectable hepatoid adenocarcinoma in the first portion of the duodenum. Gastroendoscopic tumor biopsy revealed a poorly differentiated adenocarcinoma. Abdominal CT showed a primary lesion measuring 40mm in diameter and no evidence of invasion of surrounding strictures or distant metastasis. With the diagnosis of a malignant tumor arising from the duodenum, distal gastrectomy with resection of the first portion of the duodenum was performed. The histopathological diagnosis was hepatoid adenocarcinoma, which was immunohistochemically positive for AFP. The postoperative laboratory data revealed a high serum level of AFP (1,133ng/ml). Hepatoid adenocarcinoma and AFP-producing tumors of duodenum are quite rare, and only 16 cases, including our case, have been reported in Japan until now. These reports suggest that the tumor has a poor prognosis, and no effective appropriate therapy has been established as yet.

Key words : hepatoid adenocarcinoma, duodenum, AFP

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 194—199, 2008]

Reprint requests : Naoki Mashita Department of Surgery, Komaki Municipal Hospital
1-20 Jyobushi, Komaki, 485-8520 JAPAN

Accepted : July 25, 2007