

症例報告

短期間に著明な増大傾向を示した空腸の内分泌細胞癌の1例

秀峰会川村病院外科, 東京慈恵会医科大学病院病理部*

島村 隆浩 川村 武 野口 忠昭 佐々木邦明
松田 壽夫 川村 統勇 池上 雅博*

症例は49歳の男性で、左上腹部腫瘍を主訴に受診した。腹部CTでは、左上腹部に10か月前の検査では認めなかった長径15cmの巨大腫瘍が存在し、空腸腫瘍の術前診断のもと横行結腸+空腸部分切除術を施行した。摘出された腫瘍は、空腸と横行結腸を巻き込んで存在し、全体は最大径15cm大であったが、空腸の1.8cm径の病変が原発巣と考えられた。組織学的には原発巣の一部に高分化腺癌を認めるが、大部分は充実性、胞巣状に増生する未分化な腫瘍細胞よりなり、免疫組織学的診断にて内分泌細胞癌と診断した。術後、補助化学療法を施行し、術後1年無再発生存中である。空腸内分泌細胞癌の本邦報告例は自験例を含めて13例であり、極めて予後不良な癌で、全例に遠隔転移か他臓器浸潤を認め、腫瘍成長速度の非常に速い癌と示唆された。本疾患の診断法と治療法は確立されていないので、今後は症例の蓄積が必要であると考えられた。

はじめに

小腸原発の悪性腫瘍は比較的まれであり、その発生頻度は全消化管悪性腫瘍の1~2%とされている¹⁾²⁾。また、小腸悪性腫瘍の多くは腺癌であり、内分泌細胞癌の発生は極めてまれである。今回、我々は短期間に著しい増大傾向を示した空腸原発内分泌細胞癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：49歳、男性

主訴：左上腹部腫瘍

既往歴：48歳時に慢性C型肝炎と診断され、その後定期的な経過観察を受けていた。

現病歴：平成17年11月にC型肝炎の定期検査としてCTが施行されたが、画像的には異常所見は認められなかった。平成18年9月になって左上腹部腫瘍を自覚し、当院に受診後入院となった。

入院時現症：身長160cm、体重56kg、眼瞼結膜に貧血を認めるが、眼球結膜には黄疸なし。胸部には異常所見なし。腹部は比較的軟であるが、左

肋弓下に圧痛を伴う可動性不良な手拳大腫瘍が触知された。

入院時検査成績：末梢血検査にてWBC 8,200/ μ l, RBC 299×10^4 / μ l, Hb 6.2g/dl, Hct 22.5%, Plt 96.8×10^4 / μ lと高度な貧血が認められた。血液生化学検査ではHCV抗体陽性以外に異常所見はなく、腫瘍マーカーもCEA 1.4ng/ml, CA19-9 9 U/mlと正常範囲内であった。

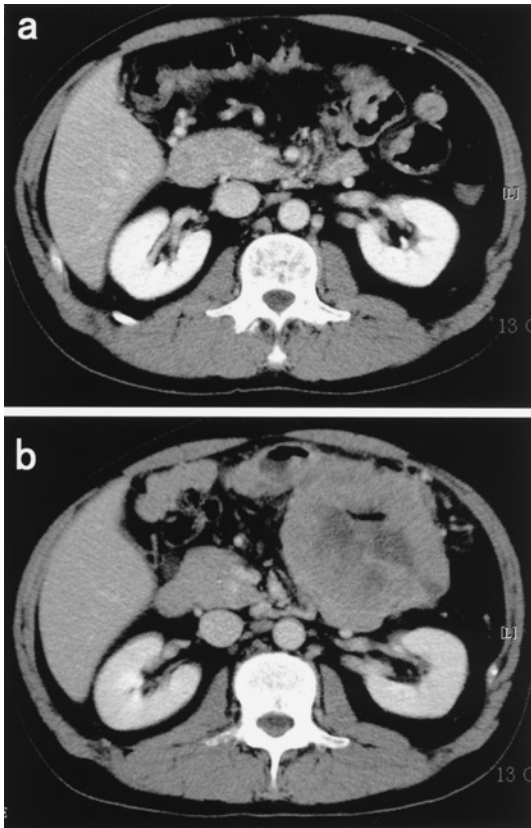
腹部CT所見：平成17年11月のCTでは腹腔内に明らかな腫瘍性病変は認められなかった(Fig. 1a)。しかし、10か月後の平成18年9月のCTでは、左上腹部のトライツ靭帯近傍に胃大彎と降尾部を圧排する15cm径の腫瘍性病変が認められた。なお、他臓器に腫瘍性病変はなく、腹腔内リンパ節の腫大も認められなかった(Fig. 1b)。

消化管造影検査所見：上部消化管造影検査では、トライツ靭帯直後の空腸に不整な狭窄像と口側腸管の拡張像があり、胃大彎側の頭側への圧排所見も認められた(Fig. 2)。下部消化管造影では、横行結腸の圧排像と拡張不良はみられたが、粘膜面への明らかな浸潤像は認められなかった。

血管造影検査所見：上腸間膜動脈造影による空

<2008年3月26日受理>別刷請求先：島村 隆浩
〒416-0907 富士市中島327 秀峰会川村病院外科

Fig. 1 Abdominal enhanced computed tomography showed no tumor at the upper left of the kidney (a), but showed the 150-mm-diameter intra-abdominal hyper-dense mass after 10 months (b).



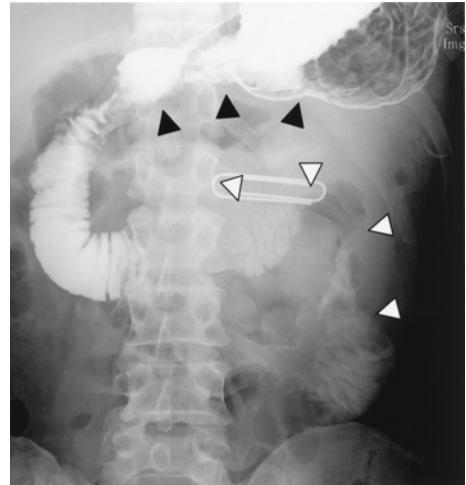
腸動脈第1分枝を主な栄養血管とする hypervascular な腫瘍性病変が認められた (Fig. 3).

以上より、空腸腫瘍の診断のもと手術が行われた。

手術所見：開腹すると、腹水はなく、肝転移や腹膜転移などは認められなかったが、トライツ靭帯より10cm 肛門側に空腸を巻き込む15cm 径の腫瘍性病変が存在した。腫瘍塊は多血管性で、大網および横行結腸漿膜面への直接浸潤を認めたが、胃大彎と臍尾部に関しては圧排所見のみであった。手術としては、横行結腸切除を伴う空腸部分切除術が施行された。

切除標本肉眼検査所見：腫瘍は空腸と横行結腸を巻き込み、全体としては15×10.5×6.5cm の大

Fig. 2 Upper gastrointestinal examination revealed that the irregular jejunum after Treitz's ligament was stenosed and dilated (white arrowheads) ; the stomach was compressed to the upper side (black arrowheads).



きさであった。なお、病変の主座は空腸に存在し粘膜面には最大で12×8cm の全周性3型腫瘍が認められた (Fig. 4)。腫瘍はさらに肛側空腸に浸潤し、同空腸には2.5cm 径の粘膜下腫瘍様ならびに1.8cm 径の潰瘍性病変が認められた。また、腫瘍内には出血、壊死性変化が著明であった。

病理組織学的検査所見：腫瘍は未分化な腫瘍細胞よりなり、大部分は充実性増殖を呈していたが、一部に胞巣状または索状の増生も認められた。また、腫瘍細胞の核異型は強く核分裂像も多数認められた。腫瘍細胞は Grimelius 染色ならびに Synaptophysin 染色が陽性であり内分泌細胞癌と診断された。なお、多発する空腸粘膜病変のうち1.8cm 大の病変には明らかな高分化腺癌の組織が存在し、その深部に内分泌細胞癌への移行像が認められた。以上より、本腫瘍の組織学的な発生機序としては、空腸の1.8cm 大の高分化腺癌を原発とし、深部増殖部にて内分泌細胞癌に移行変化したものと考えられた (Fig. 5)。

術後経過：術後経過は良好にて第21日病日に退院した。その後、外来にて補助化学療法として、TS-1 (100mg/day) を28日間連日投与後14日間

Fig. 3 Digital subtraction angiography : Selective arteriography of the superior mesenteric artery showed that the intra-abdominal mass was well stained (white arrowheads), and mainly fed from the 1st jejunal artery (black arrowhead).

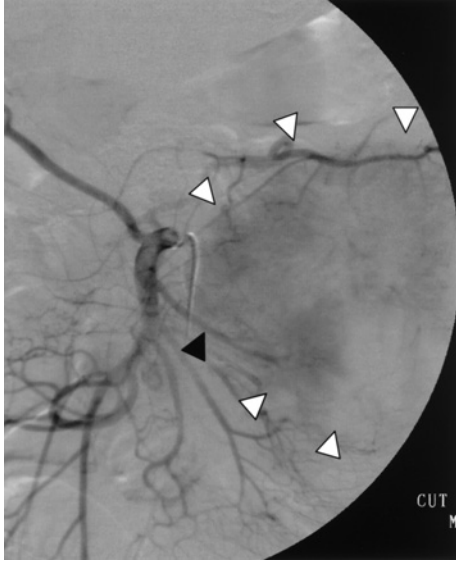
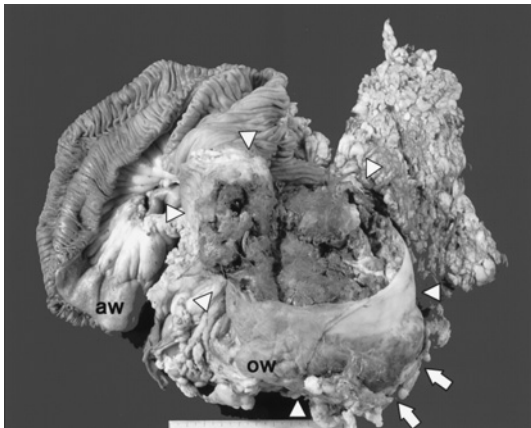
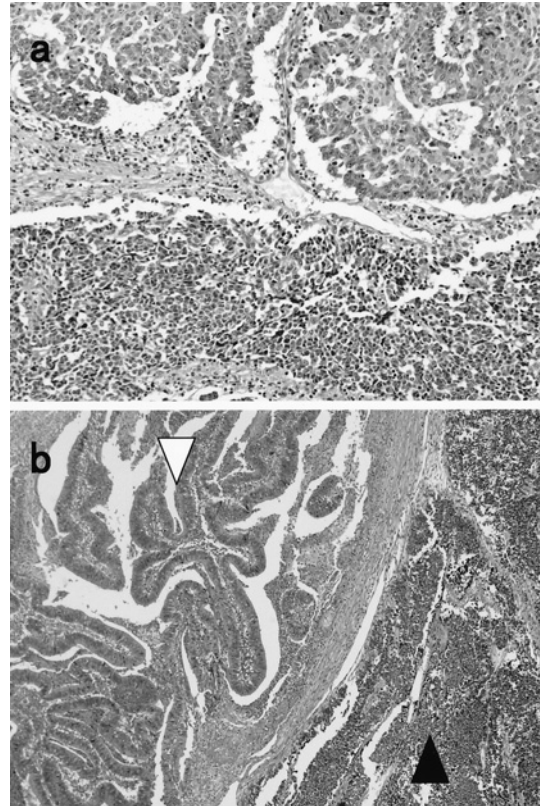


Fig. 4 Macroscopic findings of the resected specimen. The tumor had internal necrosis and bleeding change. It was 15×10.5×6.5mm (arrowheads) : it was seen in the jejunum, infiltrating to the serosal layer of the transverse colon (arrows).



休業を1クールとして6クール施行し、術後1年の現在明らかな再発は認めていない。

Fig. 5 Microscopic findings of the removed specimen. The endocrine cell carcinoma component showed solid and nested sheets of spindle cells with irregular nuclei (a H.E.×200). An adenocarcinoma component that showed a tubular pattern of atypical columnar (white arrowhead) and an endocrine cell carcinoma component (black arrowhead) were observed side by side (b H.E.×100).



考 察

小腸原発の悪性腫瘍は比較的まれであるが、その中でも内分泌細胞癌は特にまれとされている。

一般に、消化管の内分泌腫瘍には、小細胞癌や燕麦細胞癌とも表現される高悪性度の腫瘍群と、比較的悪性度が低いカルチノイドがあるが³⁾、本症例は前者と考えられる。同腫瘍では組織学的に大結節状やシート状増殖を主体として、核異型や核分裂像が極めて著明であり、早期から脈管侵襲を認めることが多い³⁾。また、確定診断には Grimelius 染色で内分泌顆粒が確認されることや、免疫組織

Table 1 Reported cases of endocrine cell carcinoma of small bowel in Japan

No	Author (Year)	Age Sex	Chief complaints	Location	Operation	Tumor size (cm)	Metastasis (invasion)	Chemo therapy	Prognosis (month)
1	Naka ¹⁰⁾ (1987)	67 M	epigastralgia	jejunum	jejunal resection				1 dead
2	Miyazaki ¹¹⁾ (1990)	70 M		ileum		1.2/multiple	lymph node		
3*	Kato ¹²⁾ (1990)	49 M	lumbago epigastralgia	jejunum	jejunal resection	19×12×10	(retroperitoneum)	CHOP	4.5 dead
4	Tanaka ¹³⁾ (1995)	22 M	abdominal pain	jejunum	jejunal resection	5×4	lymph node		
5	Okamoto ¹⁴⁾ (1997)	60 M	melena	ileum	rt. hemicolectomy		lymph node	CBDCA VP-16	3.5 alive
6*	Takenaka ¹⁵⁾ (1997)	60 M	anemia	jejunum	jejunal resection	8×3.9	lymph node	CDDP 5-FU	11 alive
7*	Uesato ⁸⁾ (1998)	41 F	abdominal pain	ileum	ileal resection liver resection	8×5	liver	FAM	8 alive
8*	Nakamura ¹⁶⁾ (1999)	73 F	abdominal bulding	jejunum	jejunal resection	3.5×2.5	lymph node intramural metastasis	5-FU	5 dead
9*	Yamamoto ¹⁷⁾ (1999)	52 F	melena	jejunum	jejunal resection	4×3	lymph node	(+)	4 alive
10*	Taira ¹⁸⁾ (2001)	71 M	abdominal pain	jejunum	jejunal resection	10.5×7 10.5×6	disseniation	(-)	9 alive
11	Hara ¹⁹⁾ (2004)	61 M	abdominal pain back pain	jejunum			liver		
12*	Tashiro ²⁰⁾ (2005)	48 F	lt. abdominal pain	ileum	ileal resection	8×7	disseniation	CDDP CPT-11	5 dead
13*	Our case	49 M	abdominal mass	jejunum	jejunal resection colon resection	15×10.5×6.5	(colon)	T5-1	12 alive

*the case was described to the detailed data

学的染色にて内分泌細胞のマーカーである Chromogranin A, Synaptophysin, Endocrine granule constituent, Leu7 などが陽性であること、あるいは各種ホルモンや Neuron specific enolase の検出、さらには電顕での内分泌顆粒の検索などが必要になる^{3,4)}。なお、自験例では Grimelius 染色と Synaptophysin の免疫染色により陽性像が認められたことを診断根拠とした。

また、内分泌細胞癌の組織発生には、①一般腺癌から発生、②カルチノイド腫瘍から発生、③多分化能幹細胞から発生、④幼若内分泌細胞からの発生の4経路が想定されており、①と③が主経路とされている³⁾。自験例では病変の一部に高分化型腺癌があり、その深部に内分泌細胞癌への移行部が認められたことより、①の経路による組織発生と推測されたので、内分泌細胞癌との診断とした。

消化管悪性腫瘍の中で内分泌細胞癌は極めてまれであり、その発生頻度として全小腸癌での検討はないが、他臓器では全胃癌の0.1~0.2%、全大腸

癌の0.2~1.9%、全 Vater 乳頭部癌の2~3%ともされている^{5)~7)}。また、上里ら⁸⁾は神経内分泌細胞癌と診断された81症例の集計から、その原発巣は産婦人科領域に最も多く、小腸原発は3.7%と極めてまれであるとしている。小腸原発の内分泌細胞癌は1974年に Toker⁹⁾による空腸の oat cell carcinoma の報告が最初とされているが、医学中央雑誌で1983~2007年の検索(牽引用語:「小腸癌」「内分泌細胞癌」)では、学会抄録を含め本邦では自験例が13例目であった (Table 1)^{8)10)~20)}。

年齢は22~73歳(平均年齢55.6歳)と幅広く、性別は男性9例、女性4例と男性優位であった。主訴は腹痛や貧血、下血などといった腫瘍増大に伴う狭窄症状や出血に起因したものが多く、本腫瘍の早期発見の困難性が推測される。なお、腫瘍の発生部位は空腸9例、回腸4例と空腸に多い傾向があった。臨床病理組織学的情報が明らかな手術症例の8例について検討すると、遠隔転移は初回手術時に8例中6例で認められ、2例では他臓

器浸潤が認められた。また、転移症例では腫瘍径に関係なく高度なリンパ節転移を認めたものが多く、本腫瘍が生物学的悪性度の高いことが推測される。摘出標本の腫瘍径は3.5~19cm (平均9.5cm)と比較的大きく、自験例でも10か月という短期間に腫瘍径が15cmに急速増大を呈したことから、本腫瘍の成長速度が速いことが示唆される。

治療としての手術方針に関しては、消化管癌に準じた腫瘍切除とリンパ節郭清が基本とされている²¹⁾。また、化学療法について8例中7例で施行されているが、その内容は一定しておらず、標準的レジメは確立していないと思われる。ただし、小腸以外の消化管内分泌細胞癌では、食道小細胞癌でCBDCA+VP-16療法に放射線療法を追加してCRが得られた症例や²²⁾、肝転移を伴う胃小細胞癌にTS-1+CDDP療法で原発巣CRが得られた症例もあり²³⁾、小腸内分泌細胞癌でも肺小細胞癌治療に準じたCDDP+CPT-11療法が奏効したとの報告もある²⁰⁾。いずれにせよ、症例数が少ないこともあり、現状では補助化学療法を含め化学療法については一定の見解が得られていない。なお、自験例では腫瘍の発生母地を高分化型腺癌と考へてTS-1による補助化学療法を施行した。

予後に関しては、全小腸癌の平均生存期間が26.9~52か月、また食道内分泌細胞癌の平均生存期間が8~16.7か月との報告¹⁾²⁾²⁴⁾などから考へて、小腸癌としても内分泌細胞癌としても予後不良であると考へる。実際、小腸内分泌細胞癌の長期成績については記載が乏しいものが多いが、腫瘍摘出術を施行した中で少なくとも8例中3例は6か月以内に死亡していることから考へて、極めて予後不良な高悪性度の腫瘍と思われる。

小腸内分泌細胞癌は極めて予後不良な消化管悪性腫瘍ではあるが、いまだ症例数は少なく診断・治療法は確立していない。今後は症例数の集積を待って、より有効な診断・治療法の確立が期待される。

文 献

1) Naef M, Buhlmann M, Baer HU : Small bowel tumors : diagnosis, therapy and prognostic factors. *Langenbecks Arch Surg* **384** : 176—180, 1999

2) North JH, Pack MS : Malignant tumors of the small intestine. *Am Surg* **66** : 46—51, 2000

3) 岩瀨三哉, 渡辺英伸, 石原法子ほか : 消化管のカルチノイドの病理 (2) 消化管のカルチノイドと内分泌細胞癌の病理. *臨消内科* **5** : 1669—1681, 1990

4) 岩瀨三哉, 西倉 健, 渡辺英伸 : 胃と大腸の早期内分泌細胞癌 : その特徴と発生. *消内視鏡* **7** : 275—284, 1995

5) 松本一仁, 佐野正明, 戸張雅晴ほか : 急胃小細胞癌の1例. *最新医* **45** : 2463—2469, 1990

6) Staren ED, Gould VE, Warren WH et al : Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum : a clinicopathological evaluation. *Surgery* **104** : 1080—1089, 1988

7) Nassar H, Albores-Saavedra J, Klimstra DS : High-grade neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater : a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 14 cases. *Am J Surg Pathol* **29** : 588—594, 2005

8) 上里昌也, 金子健太郎, 高石 聡ほか : 腸閉塞にて発症した回腸原発神経内分泌細胞癌肝転移例. *日臨外会誌* **61** : 156—160, 2000

9) Toker C : Ort cell tumor of the small bowel. *Am J Gastroenterol* **61** : 481—483, 1974

10) 中 英男, 瀬川謙一, 岡慎一郎ほか : 空腸に発生した未分化癌の一部検例. *日病理会誌* **78** : 164, 1986

11) 宮崎龍彦, 近藤万里, 福井康二ほか : 回腸多発性カルチノイド (内分泌細胞癌) を含む三重複癌の1剖検例. *病理と臨* **11** : 987—992, 1993

12) 加藤俊幸, 丸山佳重, 斉藤征史ほか : 空腸原発内分泌細胞癌の1例. *ENDOSC FORUM digest* **7** : 233—237, 1991

13) 田中数彦, 辻 直樹, 荒川千冬ほか : 空腸小細胞癌の1例. *日救急医学会関東誌* **16** : 96—97, 1995

14) 岡本恭和, 寺崎正起, 久納孝夫ほか : 回腸小細胞癌 (内分泌細胞癌) の1例. *日消外会誌* **31** : 1475, 1998

15) 竹中隆俊, 大谷剛正, 榎殿知穂ほか : 空腸原発内分泌細胞癌の1例. *Gastroenterol Endosc* **42** : 846—851, 2000

16) 中村隆俊, 大谷剛正, 国場幸均ほか : 多発性小腸転移を伴い、神経内分泌細胞分化を認めた原発性小腸未分化癌の1例. *日臨外会誌* **61** : 3271—3275, 2000

17) 山本晴美, 大滝修司, 久保田香ほか : 急速な進展をみせた小腸内分泌細胞癌の1例. *神奈川医会誌* **28** : 100, 2001

18) 平良勝己, 知花朝美, 下地克正ほか : 下血にて発症した空腸原発神経内分泌細胞癌の1例. *日臨外会誌* **63** : 2710—2714, 2002

19) 原 浩二, 鈴木孝幸, 近藤正晃ほか : 小腸内視鏡にて診断した小腸内分泌細胞癌の1例. *Prog Dig Endosc 消内視鏡の進歩* **66** : 76—77, 2005

- 20) 田代健一, 渡辺正光, 向井英晴ほか: 癌性腹膜炎および多発転移を伴った小腸小細胞癌にCDDP+CPT-11療法が奏効した1例. 日臨外会誌 **67**: 2640—2645, 2006
- 21) 佐藤美信, 丸田守人, 前田耕太郎ほか: 大腸内分泌細胞癌の2例. 日臨外会誌 **59**: 1061—1067, 1998
- 22) 渡辺茂樹, 宇田川郁夫, 石田康生: カルボプラチン, エトポシドを用いた化学療法にて長期生存中の食道小細胞癌の1例. 日消外会誌 **101**: 1217—1220, 2004
- 23) 島田昌明, 岩瀬弘明, 伊豫 隆ほか: TS-1/CDDP併用療法にて原発巣CRが得られた肝転移を伴う胃小細胞癌の1例. 癌と化療 **31**: 593—596, 2004
- 24) Attar BM, Levendoglu H, Rhee H: Small cell carcinoma of the esophagus. Report of three cases and review of the literature. Dig Dis Sci **35**: 145—152, 1990

A Case of Endocrine Cell Carcinoma of the Jejunum

Takahiro Shimamura, Takeshi Kawamura, Tadaaki Noguchi, Kuniaki Sasaki,
Hisao Matsuda, Muneo Kawamura and Masahiro Ikegami*
Department of Surgery, Syuhokai Kawamura Hospital
Department of Pathology, Jikei University School of Medicine*

Abdominal computed tomography in a 49-year-old man admitted for a left abdominal mass showed a mass 15 cm in diameter not seen 10 months prior and necessitating partial excision of the jejunum with the transverse colon. The jejunal tumor had invaded the transverse colon. Histologically, the main tumor consisted of solid and nested sheets of spindle cells, but the primary tumor was 1.8cm after partial adenocarcinoma. The definitive diagnosis with immunohistological study was endocrine cell carcinoma. He has remained disease-free in the year since surgery, with adjuvant chemotherapy. An analysis of 13 cases in the Japanese literature showed that endocrine cell carcinoma has extremely high malignancy and a dismal prognosis with distant metastasis or other organ invasion in all cases. To establish effective diagnosis and therapy for this disease, further cases must be accumulated.

Key words : endocrine cell carcinoma, jejunum, carcinoma of the small bowel

[Jpn J Gastroenterol Surg **41** : 1837—1842, 2008]

Reprint requests : Takahiro Shimamura Department of Surgery, Syuhokai Kawamura Hospital
327 Nakajima, Fuji, 416-0907 JAPAN

Accepted : March 26, 2008