

症例報告

十二指腸 3rd portion と膵体部に発生した同時性重複癌の1切除例

福岡市民病院外科, 九州大学医学研究院形態機能病理*

八木 健司 池田 泰治 井口 友宏* 合志 健一
原田 昇 坂田 敬 是永 大輔 竹中 賢治

症例は61歳の男性で、体重減少、嘔気を主訴に受診。上部内視鏡検査で、十二指腸 3rd portion に全周性の2型腫瘍を認めた。また、腹部造影CTで膵体部にも、早期相低吸収の腫瘍を認めた。十二指腸癌の診断で平成17年10月に膵頭十二指腸切除を施行した。術中検査所見で、膵腫瘍と十二指腸腫瘍との間に肉眼的な連続性は認めなかった。病理組織学的検査所見では、十二指腸腫瘍は、well to poorly differentiated adenocarcinoma であり、膵腫瘍は invasive ductal carcinoma であった。この両者には病理組織学的にも連続性は認められず、発育形式も異なっていた。Cytokeratin 7 染色検査では、膵腫瘍は陽性であったが、十二指腸腫瘍では陰性であった。以上の所見により、膵臓と十二指腸の癌は、それぞれ独立して発生した極めてまれな重複癌であると考えられた。

はじめに

十二指腸癌は消化器原発癌の0.3%を占めるまれな癌であるが¹⁾、小腸癌の中では最も発生頻度が高く、30~50%を占める²⁾。一方、膵癌は罹患率、死亡率ともに頻度は高く、膵癌の多臓器合併率は約10%とその頻度は徐々に増加している³⁾と報告されている。膵癌の重複癌として最も多く報告されているのは胃癌であり、次いで前立腺、甲状腺、大腸、肺である⁴⁾。今回、我々は十二指腸 3rd portion と膵体部に同時発生した重複癌を経験し、根治的膵頭十二指腸切除を施行しえた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：61歳、男性

主訴：体重減少、嘔気

既往歴：糖尿病、高血圧。

家族歴：父、糖尿病、脳梗塞。

現病歴：糖尿病、貧血のために平成17年8月当院初診。その後、体重減少・嘔気が出現したため9月精査目的にて入院。

現症：軽度の肥満を認めるが、腹部に異常所見なし。黄疸なし。頸部リンパ節腫大なし。

入院時検査成績、血液学的検査所見：血中ヘモグロビン 11.4g/dl と軽度の貧血があるも、黄疸は認めず。AST 29IU/l, ALT 46IU/l, ALP 480U/l, γ GTP 480U/l と、肝胆道系酵素の軽度上昇あり。血中アミラーゼの上昇なし。腫瘍マーカーは CEA 1.1ng/ml, Span-1 32U/ml, DUPAN 83U/ml であり、CA19-9のみ 50U/ml と軽度高値が認められた。

上部消化管透視検査：十二指腸 3rd portion に全周性の2型腫瘍が認められた (Fig. 1)。

上部内視鏡検査：十二指腸内腔の狭小化があり、同部位の生検にて、well to moderately differentiated adenocarcinoma with poorly differentiated components と診断された。

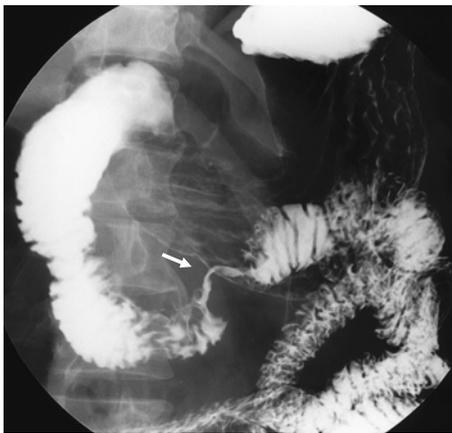
腹部造影CT：十二指腸 3rd portion に 3.8×2.2 cm の低吸収腫瘍が認められ、十二指腸腫瘍と考えられた (Fig. 2A)。膵体部には、早期相にて 3.3×2.2cm の低吸収腫瘍があり、その尾側で主膵管の拡張が認められた (Fig. 2B)。胃前庭部後壁との境界は不明瞭で、直接浸潤が疑われた。

手術所見：平成17年10月、膵頭十二指腸切除

<2009年2月18日受理>別刷請求先：八木 健司
〒812-0046 福岡市博多区吉塚本町13-1 福岡市民病院外科

Fig. 1 Upper GI

3rd portion of a duodenal had all laps-related type 2 tumor.



を施行. Child 変法による再建を施行. 膵腫瘍は膵体部に占居しており, 胃への直接浸潤が認められた. また, 十二指腸腫瘍は, treitz 靭帯付近に局限した全周性の腫瘍であったが, 漿膜への浸潤は認められたが, 膵腫瘍と十二指腸腫瘍との間に肉眼的な連続性は認めなかった.

切除標本肉眼的検査所見: (Fig. 3).

病理組織学的検査所見: 十二指腸腫瘍は, well to poorly differentiated adenocarcinoma type 3, SS, ly0, v1 であり, 漿膜面は一様に腫瘍細胞に置換されていた (Fig. 4). 膵腫瘍は invasive ductal carcinoma ly2, v1, ne2, pTS2, pT4, pS (+), pPR (+), pOO (stomach), 胃への直接浸潤を認めたが, 粘膜面へは腫瘍細胞の浸潤は認められなかった (Fig. 5). この両者には病理組織学的にも連続性は認められず, 発育形式も異なっていた.

免疫染色検査: Cytokeratin 7 染色で, 膵腫瘍は陽性であったが, 十二指腸腫瘍では陰性であった (Fig. 6).

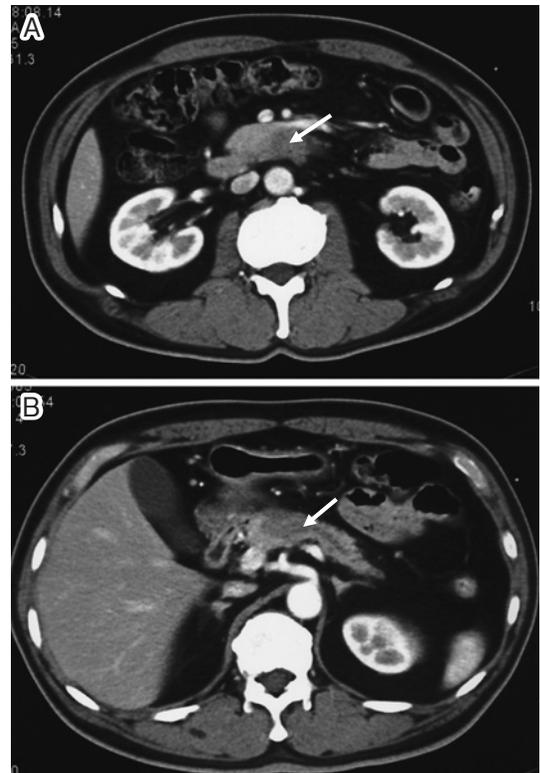
術後経過: 現在, 腹部大動脈周囲リンパ節に転移を認めたため, ジェムザール, TS-1 で外来にて加療中であり, 術後 2 年 1 か月生存中である.

考 察

十二指腸癌は比較的まれな疾患で, 全消化器癌

Fig. 2 Enhanced CT

A: 3rd portion of a duodenal had a low density area.
B: Pancreatic body showed a low density area and expansion of the main ductus pancreaticus.



の 0.03% にすぎず²⁵⁾, ほとんどが腺癌であり, 発生部位は乳頭上部 19.8%, 傍乳頭部 65.9%, 乳頭下部 14.3% とされている⁶⁾. 特に, 本手術例のように十二指腸癌 3rd portion の発生は極めてまれであり, 菅原ら⁷⁾は十二指腸第 II 部 70%, I 部 III 部がそれぞれ 15% と報告している. 治療方法は, 外科治療: 51.7%, 制癌剤治療: 21.1%, 放射線治療: 15.4%, 無治療: 30.6% が施行されている⁸⁾. 藤倉ら⁹⁾は治療に関して, 早期癌の m 癌であれば内視鏡的切除または局所切除, sm 癌であれば局所切除または幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (以下, PpPD), mp 以深の進行癌であれば, 比較的高頻度に広範囲なリンパ節転移を認めることより PpPD または膵頭十二指腸切除術 (以下, PD) が必要であると考えられると報告している.

Fig. 3 The resected specimen

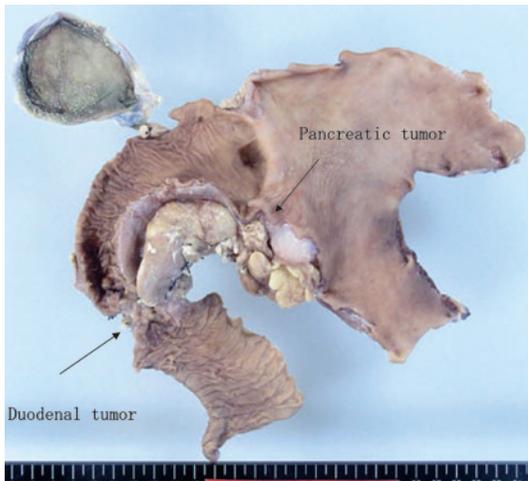
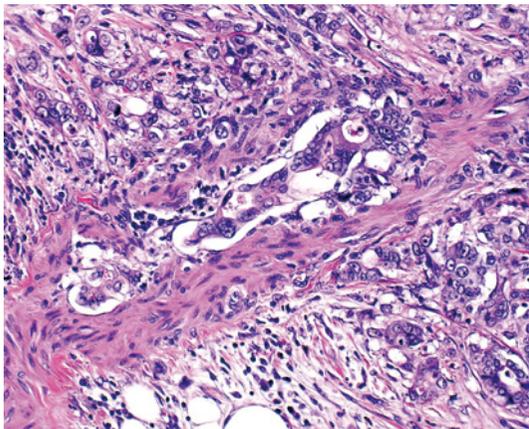


Fig. 4 Histological findings (duodenum)

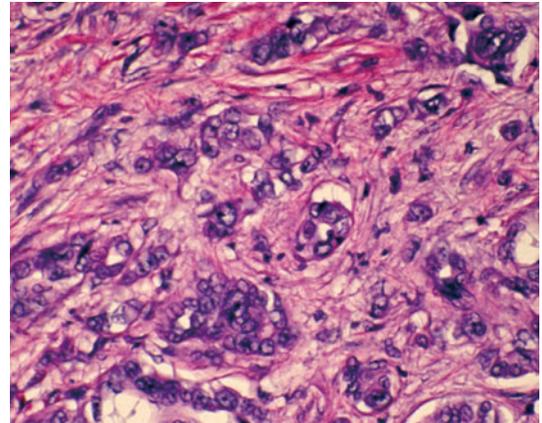
Adenocarcinoma. Type 3 (H.E. $\times 100$). Well to moderately differentiated adenocarcinoma with poorly differentiated component.



Toddら¹⁰⁾は十二指腸癌のうち第III, IV部の癌では上腸間膜動脈周囲のリンパ節郭清を行えば十二指腸の部分切除でも根治可能であると報告している。今症例は十二指腸 Treitz 靱帯付近に限局した全周性で消化管狭窄症状を呈した進行癌であり、膵頭～体部に限局した連続性のない膵癌を併発していたため、PD および 2 群リンパ節郭清を行った。また、十二指腸癌の 5 年生存率は、Barnes

Fig. 5 Histological findings (pancreas)

Invasive ductal carcinoma, infiltrative type. (H.E. $\times 100$). Well to moderately differentiated adenocarcinoma with poorly differentiated component. Ly2, v1, n#13(+), n#8(-), n#12(-).

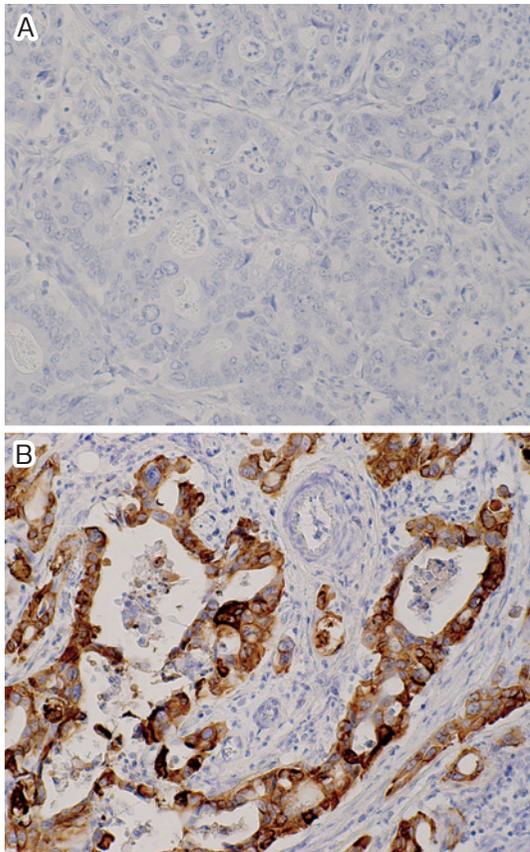


ら¹¹⁾によると 29%, 切除例では 54% と報告されている。Raymond ら¹²⁾は十二指腸癌の PD 施行例でリンパ節転移のなかった症例では術後平均生存期間は 56.6 か月、リンパ節転移のあった症例では 6 か月であったと報告している。

一方、膵癌の 80% 以上は初診時に切除不能の進行癌として発見されることが多く、化学療法に対しても抵抗性であることが多い。5 年生存率は Stage I では 58.6% と良好であるが、大半を占める Stage IVa で 11.9%, Stage IVb では 2.8% と予後不良である¹³⁾。治療の第 1 選択は外科切除であり、膵癌登録報告 2007¹⁴⁾によると、2001 年から 2004 年まで、Stage III までの膵癌の 98%, IVa では 78.2% で外科切除が施行されている。術式では、膵全摘は主膵管型など適応が限られてきており 3.1% と減少傾向にあり、PpPD の頻度が多くなってきている。また、術前化学療法は約 7% に、術後化学療法は約 50% に施行されている。使用薬剤は gemcitabine (GEM) が最も多く、ついで 5-FU 系薬剤が使用されている。Stage I-III では術後補助化学療法の有無は生存率に有意差を認めなかった。Stage IVa では術前、術後ともに生存率を改善した。Stage IVb では術後補助化学療法は膵

Fig. 6 Immunohistochemical studies

- A : Tumor cells are negative for Cytokeratin7 (duodenum).
 B : Tumor cells are positive for Cytokeratin7 (pancreas).



癌の生存率を有意に改善した。進行性膵癌に対する GEM 単独治療の平均生存期間は 5.65~7.5 か月、1 年生存率は 5~18% と従来の方法と比較し良好であり、標準的治療薬となってきた^{15)~18)}。

膵癌の進展形式は、直接浸潤、血行性転移、リンパ節転移、神経浸潤などがあり、直接浸潤は膵臓の前方、後方、および十二指腸への浸潤が報告されている。血行性転移については、肝臓への転移が 67% と最も多く、続いて肺、副腎の転移が多いが、十二指腸への転移例は報告されておらず¹⁹⁾、転移の可能性については言及できない。

重複癌の報告は近年増加傾向にあるが、膵癌と

他臓器癌の重複は、膵癌症例の 4.5~7.3%^{20)~22)}、膵癌手術例では 10% に認められる。1990 年から 2005 年の日本病理剖検輯報によると、その組み合わせとしては胃が最も多く 21.1%、次いで前立腺 17.7%、甲状腺 14.1%、結腸 8.6% であった。重複癌は同時性と異時性に分けられるが、Warren ら²³⁾ は、第 1 癌と第 2 癌の間隔が 1 年以内を同時性重複癌、それ以上離れているものを異時性重複癌と定義している。膵癌を含む重複癌の場合、他臓器癌が発症するまで生存する確率が低いため、ほとんどの例で膵癌が第 2 癌となり、第 1 癌の根治的外科治療がなされてから 10 年以上経過している症例からも膵癌の発症を認めている。八木ら²⁴⁾ によると、十二指腸癌と他臓器重複癌は本邦で 11 例みられ、胃・結腸癌との合併が多かった。十二指腸癌と膵癌の同時性合併については、1987 年の矢野ら²⁵⁾ の報告による 1 例のみであり、それは十二指腸球部と膵頭体部、胃体上部から前庭部の 3 腫瘍の合併であった。

十二指腸と膵臓という近接した臓器に発生した重複癌を論じる場合には、その独立性が問題となる。重複癌に関して、Warren らは、①各腫瘍が一定の悪性像を呈している、②各腫瘍は、互いに離れた部位に存在する、③一方の癌は、他方の癌の転移でない、ことと定義されている。また、膵癌における重複癌の定義は、日山ら²⁶⁾ によると、①膵以外の部位に癌が存在し、転移が否定されたもの、②膵臓に二つの癌がある場合には、組織型が異なるもの、③ 3 か月以上の診断間隔がある場合には異時性とする、とされている。今症例では、膵癌の胃直接浸潤は、病理組織学的検査所見で胃の粘膜下層から漿膜面にかけて腫瘍細胞が浸潤していたが、粘膜面に腫瘍細胞は認めなかった。それに対して、十二指腸癌は粘膜が一様に腫瘍細胞に置換されていた。また、両者の組織像に同一性や連続性は認めなかった。

Cytokeratin は上皮細胞の主な構造タンパクで、約 20 のサブタイプが知られている。癌細胞の場合、Cytokeratin の発現を検討することにより、癌細胞の起源や亜型分類の類推が可能となることがある。Cytokeratin 7 は乳管などに存在するサイトカ

インであるが、腸管ではみられないことが多く²⁷⁾、今回は十二指腸由来、膵臓由来の鑑別に Cytokeratin 7 を用いた免疫染色検査を施行した。結果は、膵腫瘍は Cytokeratin 7 に染まり陽性であったが、十二指腸腫瘍は陰性であった。

以上、癌病変の発生部位、発育形式および免疫染色検査の所見より、今症例の膵臓と十二指腸の癌は、それぞれ独立して発生した極めてまれな重複癌であると考えられた。

文 献

- Moss Wm, McCart PM, Juler G et al : Primary adenocarcinoma of the duodenum. Arch Surg **108** : 805—807, 1974
- Cunningham JD, Aleali R, Aleali M et al : Malignant small bowel neoplasms : histopathologic determinants of recurrence and survival. Ann Surg **225** : 300—306, 1997
- 田中恒夫, 真次康弘, 松田正裕ほか : 膵癌を含む他臓器重複癌の検討. 広島医 **59** : 59—62, 2006
- 日本病理学会編 : 日本病理剖検輯報. 第33輯—第45輯. 杏林出版, 東京, p1990—2005
- 前田正司, 佐藤太一郎, 神谷夏吉ほか : 十二指腸早期癌の1例. 胃と腸 **15** : 1083—1087, 1980
- 三宅 勝, 沢江義郎, 石橋大海ほか : 原発性早期十二指腸球部癌の1例. 胃と腸 **12** : 813—817, 1977
- 菅原 元, 山口晃弘, 磯谷正敏ほか : 原発性十二指腸癌の臨床病理学的検討. 日消外会誌 **34** : 1283—1288, 2001
- 生越喬二 : 十二指腸癌. 外科治療 **96** : 473—476, 2007
- 藤倉博之, 浦上 淳, 岩本末治ほか : 原発性十二指腸癌7症例の検討. 川崎医会誌 **28** : 137—142, 2002
- Todd B, David A, Evans P et al : Primary Nonampullary/Periampullary adenocarcinoma of the duodenum. Am J Surg **64** : 1165—1168, 1998
- Barnes G Jr, Romero L, Hess KR et al : Primary adenocarcinoma of the duodenum : management and survival in 67 patients. Ann Surg Oncol **1** : 73—78, 1994
- Raymond PK, Lerut J, Dennicky FM et al : Primary malignant duodenal tumors. Ann Surg **190** : 179—182, 1979
- 松野正紀 : 日本膵臓学会膵癌 20年間の総括. 膵臓 **18** : 97—169, 2003
- 江川新一, 当間宏樹, 大東弘明ほか : 膵癌登録報告 2007. 膵臓 **23** : 105—123, 2008
- Burriss HA III, Moore MJ, Andersen J et al : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : A randomized trial. J Clin Oncol **15** : 2403—2413, 1997
- Ikeda M, Okada S, Tokuyue K et al : A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer **86** : 1551—1554, 2002
- 澄井俊彦, 船越顕博, 伊藤鉄英ほか : 進行膵癌に対する Gemcutabine による化学療法—多施設 49例の治療成績. 癌と治療 **30** : 971—976, 2003
- Ishii H, Furuse J, Nagase M et al : Impact of gemcitabine on the treatment of metastatic pancreatic cancer. J Gastroenterol Hepatol **20** : 62—66, 2005
- Mao C, Domenico DR, Kim K et al : Observations on the developmental patterns and the consequences of pancreatic exocrine adenocarcinoma. Findings of 154 autopsies. Arch Surg **130** : 125—134, 1995
- 霞富士雄, 東郷実元, 太田博俊ほか : 胃癌膵臓癌重複例の検討. 癌の臨 **23** : 1306—1314, 1977
- Thamsen L : Cancer of the pancreas—A clinical and pathological study. Acta Med Scand **139** : 28—41, 1950
- Dullick HD : Carcinoma of the pancreas : a review and critical study of 100 cases. Medicine **38** : 47—84, 1959
- Warren S, Gates O : Multiple primary malignant tumors : a survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer **16** : 1358—1414, 1932
- 八木美徳, 瀬下明良, 三橋 牧ほか : EB ウィルス陽性十二指腸癌を合併した3重複癌 (胃癌・十二指腸癌・大腸癌) の1切除例. 日消外会誌 **32** : 2110—2114, 1999
- 矢野誠治, 田村勝洋, 安藤静一郎ほか : 同時性三重複癌 (膵嚢胞腺癌, 胃癌, 十二指腸癌) の1切除例. 日消外会誌 **20** : 1809—1812, 1987
- 日山興彦, 花井 彩, 藤本伊三郎ほか : 重複癌の疫学. 癌の臨 **30** : 1449, 1984
- Bouwens L : Cytokeratins and cell differentiation in the pancreas. J Pathol **184** : 234—239, 1998

A Case Report of the Primary Double Cancers of Duodenum and Pancreas

Kenji Yagi, Yasuharu Ikeda, Tomohiro Iguchi*, Kenichi Koushi,
Noboru Harada, Takashi Sakata, Daisuke Korenaga and Kenji Takenaka
Department of Surgery, Fukuoka City Hospital

Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

Primary double cancers of the duodenum and pancreas are rare, and we found only one case described previously when we surveyed the literature. We report the case of a 61-year-old man with primary double cancers of the duodenal 3rd portion and pancreatic body. Abdominal CT showed a duodenal tumor and a separate tumor in the pancreatic body, necessitating a pancreatoduodenectomy. Histologically, the duodenal tumor was adenocarcinoma and the pancreatic tumor was invasive ductal carcinoma. These tumors were not continuous macroscopically, in pathological examination. Cytokeratin 7 found on immunohistological examination showed that the duodenal cancer origin was differed from the pancreatic cancer. Based on these findings, the definitive diagnosis was synchronous double cancers of the duodenum and pancreas. This is, to our knowledge, the first such confirmed case confirmed in immunohistological examination with Cytokeratin 7.

Key words : double cancer, Cytokeratin 7

[Jpn J Gastroenterol Surg 42 : 1562—1567, 2009]

Reprint requests : Kenji Yagi Department of Surgery, Fukuoka City Hospital
13-1 Yosizukahonmachi, Hakata-ku, Fukuoka, 812-0046 JAPAN

Accepted : February 18, 2009