

症例報告

虫垂原発腺内分泌細胞癌の1例

市立恵那病院外科, 名古屋市立大学大学院臨床病態病理学*

西科 琢雄 浅野 雅嘉 太田 博彰 藤吉 行雄*

まれな虫垂原発腺内分泌細胞癌の1例を経験したので, 文献的考察を加え報告する. 症例は75歳の男性で, 熱発と全身倦怠感を主訴に紹介入院となった. 右下腹部に弾性硬, 可動性のない小鶏卵大の腫瘤を触知したが, 圧痛, 反跳痛は認めなかった. CTにて虫垂の腫大と壁肥厚を認め, 内部に低吸収域を認めた. また, 肝S7, S8に辺縁が分葉状で被膜様の造影効果を示す腫瘍影を認め, 原発性虫垂癌, 肝膿瘍の疑いと診断し, 回盲部切除術を施行した. 虫垂腫瘍は90×52mm大に腫大し, 粘膜面は粗大絨毛状で内部に粘液の貯留は認めなかった. 病理組織学的には, 腺癌部の中に神経内分泌分化の像を認め, 同部の免疫染色検査ではsynaptophysin陽性を示し, 虫垂原発腺内分泌細胞癌と診断された. 肝腫瘍は術後, 自然退縮を認め肝膿瘍と診断された. 虫垂原発腺内分泌細胞癌はまれで, 本邦でこれまでに5例の報告を見るのみである.

はじめに

虫垂原発腺内分泌細胞癌は本邦ではこれまでに5例^{1)~5)}の報告を見るのみである(医学中央雑誌で, 「虫垂癌」and「内分泌細胞癌」または「虫垂癌」and「adenoendocrine cell cancer」をキーワードにして1983年から2008年までについて検索). 今回, 我々は虫垂原発腺内分泌細胞癌の1例を経験した. さらに, 肝膿瘍を併発し, 肝転移と鑑別が困難であったので若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 75歳, 男性

主訴: 熱発, 全身倦怠感

既往歴: 74歳時に前立腺癌と診断されホルモン療法を継続中, 現在寛解を得ている.

2007年2月, 虚血性腸炎にて他院に入院. その際, 虫垂腫大を指摘されたが経過観察となり, 同年2月下旬, 軽快退院となった.

現病歴: 2007年10月上旬, 38度台の熱発と全身倦怠感を主訴に近医を受診, 抗菌薬投与を受けたが症状軽快せず, 10月中旬, 紹介入院となった.

入院時現症: 身長167cm, 64kg, 眼瞼結膜に軽

度の貧血を認めるも球結膜に黄染認めず. 深吸気時に肝臓を1横指触知した. また, 右下腹部に弾性硬, 可動性のない小鶏卵大の腫瘤を触知した. 圧痛, 反跳痛, 筋性防御はいずれも認めなかった.

入院時血液生化学検査所見: 白血球数8,900/ μ l, CRP 20.8IU/ml, 赤血球数334万/ μ l, Hb 10.9g/dl, T-Bil 0.5mg/dl, AST 46IU/l, ALT 43IU/l, γ -GTP 120IU/l, ALP 440IU/l, 腫瘍マーカーはCEA 14.2ng/mlと高値を認めたが, CA19-9, PSAはともに基準値以下であった. 他に特記すべき異常を認めなかった.

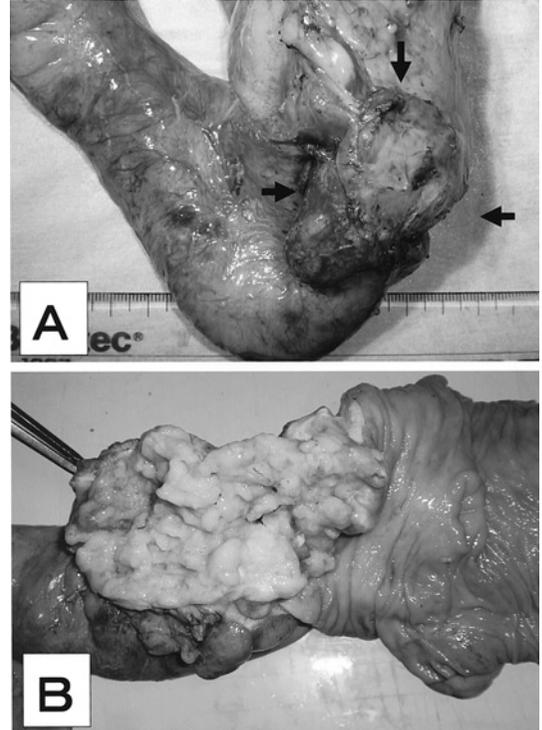
大腸内視鏡検査所見: 盲腸虫垂窩に弾性硬の虫垂不全重積を認めた. 同部からの粘液流出は認めなかった.

腹部CT所見: 肝S8に径60mm大, S7に径50mm大のともに境界不明瞭な腫瘤影を認めた. 造影CTでは辺縁が分葉状で被膜様の造影効果を示し, 内部に低吸収域を示す腫瘍影を認めた. また, 虫垂と思われる構造の腫大(75×35mm)と壁肥厚が見られ, 内部に一部低吸収域を認めた. 周囲に明らかな炎症の波及は認めなかったが回結腸領域のリンパ節腫大を数個認めた. 他に, 胆石を認める以外, 明らかな異常所見は認めなかった(Fig. 1).

Fig. 1 Abdominal CT showed two low-density tumors in the liver (S7/S8). These showed heterogeneous contrast enhancement but inner components were not enhanced. Pelvic CT showed swelling appendix (arrows), 75×35mm in size, which contained partially low density area.



Fig. 2 A: Resected specimen showed swelling appendix (arrows) with no mucus on the dorsal side. B: Appendiceal tumor measuring 90×52mm in size showed rough villous pattern with no internal mucus retention.



以上より、虫垂原発粘液嚢胞腺癌、多発肝膿瘍の疑いと診断した。多発肝膿瘍については、鑑別診断として肝転移も否定しえなかったが、抗菌薬点滴にて保存的に経過観察することとなった。徐々に解熱傾向と炎症反応の軽減を認めたが、肝臓の腫瘍影の大きさは変わらなかった。2期的な肝切除を考慮しながら10月下旬、回盲部切除術(D3)を施行した。

手術所見：腫大した虫垂は回腸末端背側にて回腸、右尿管、右総腸骨血管と高度に癒着していたが、虫垂表面に粘液の付着は認めなかった。肝表面には腫瘍の露出を認めず、S7、S8にそれぞれ弾性硬の腫瘤を触知したのみであった。

切除標本検査所見：虫垂は90×32×30mm大に腫大し、粘膜面は粗大絨毛状で盲端側に一部絨毛状隆起の低い部を認める5型腫瘍であった。腫

瘍径は90×52mmであった (Fig. 2)。

病理組織学的検査所見：HE染色検査では標本の半分以上が中分化型腺癌であったが、その一部に細胞質に乏しく大きさがほぼ均一な、中～大型の類円形細胞が結節状に索状構造をとって増殖する部分を認めたため、神経内分泌分化の可能性が示唆された。

同部の免疫染色検査では、synaptophysin陽性、chromogranin弱陽性、CD56陰性であったため、腺内分泌細胞癌と診断された (Fig. 3)。なお、郭清した領域リンパ節に転移は認めなかった。多発肝腫瘍については、術後約1か月で施行したCTにてS7/S8の腫瘍影は著明に縮小しており (Fig. 4)、またCEAも2.4ng/mlと基準値以下に低下したことから多発肝膿瘍と診断した。

Fig. 3 Histological findings of the specimen. A : Macroscopic findings showed partial neuroendocrine differentiation in the ordinary adenocarcinoma. B : Moderately differentiated adenocarcinoma (H.E. $\times 40$). C : Neuroendocrine differentiation (H.E. $\times 100$). D : The positive stain of synaptophysin in the tumor cells was evident by immunohistochemistry. But ordinarily differentiated cancer cells did not show the positive stain (H.E. $\times 40$).

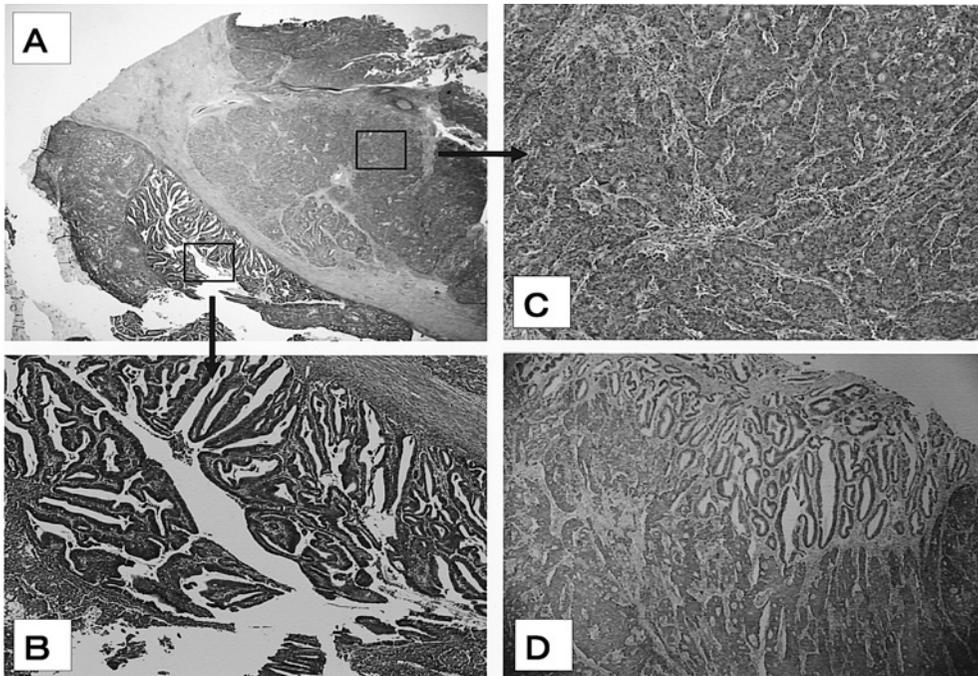


Fig. 4 Two low-density tumors in the liver were reduced their size after operation.



現在、術後1年2か月を経過し、無再発生存中である。

考 察

大腸内分泌細胞癌は第54回大腸癌研究会アンケート調査報告(2004)によると、大腸癌手術総数65,671例のうち18例(0.027%)とされている⁶⁾。肝転移率77~86%、リンパ節転移率48%、1年以内の癌死亡率70~77%と報告されるように、内分泌細胞癌は急速に発育進展し高率に脈管侵襲と転移を来す予後不良な高悪性度の癌である^{6)~9)}。そのうち、虫垂原発のものは極めてまれで、これまでに5例の報告を見るのみである。

内分泌細胞癌はしばしば粘膜内に一般型腺癌を伴い、この場合には腺内分泌細胞癌と呼称される¹⁰⁾。本症例では分化型腺癌や粘液癌が混在し、分化型腺癌の一部に内分泌細胞癌を認めたため腺内分泌細胞癌と診断された。報告された虫垂原発例のうち不明の1例を除いたすべてに一般型腺癌が併存していた (Table 1)。

Table 1 Reported cases of appendiceal endocrine cell carcinoma in Japan

No.	Author	Year	Age/Sex	Preoperative diagnosis	1st operation	2nd operation	Pathological coexistence lesion	Chemo-therapy	Survival period
1	Higaki ¹⁾	1996	71/F	tumor	—	—	adenoca. + cystadenoma	—	42D
2	Sakamoto ²⁾	1997	65/M	appendicitis.	appendectomy	ileocecal resection for relapse	adenoca.	multi *)	(6Y) 10M
3	Yamashita ³⁾	2001	69/F	rt-ovarial ca.	ileocecal resection	—	unknown	UFT-E	unknown
4	Sumi ⁴⁾	2006	70/F	appendicitis	appendectomy	additional rtcolectomy	adenoca.	UFT-E	5M
5	Aoki ⁵⁾	2006	62/F	cecal ca.	rt-colectomy	—	adenoca. + muc.	multi **)	8M
6	Our case		75/M	mucinous cystadenoca.	ileocecal resection	—	adenoca. + muc.	—	

*) : 5FU, CDDP, MMC, ADM **) : CPT-11, 5FU-LV

岩渕ら⁷⁾は内分泌細胞癌の組織発生について、①一般型腺癌から発生、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発生の4経路が想定され、そのうち①の経路が最も多いと考えられるとしている。ただし、粘膜ないしわずかに粘膜下浸潤した一般型腺癌に発生することがほとんどで、多量に粘膜下浸潤したものに発生するのは低率と考えられ、さらに内分泌細胞癌の増大に伴い先行腺癌部分が脱落して純粋な内分泌細胞癌に移行すると論じている。自験例では大きな腺癌のなかに内分泌細胞癌が粘膜下層を中心として部分的に存在した。腺癌は漿膜下までの浸潤を示していたため、①の中でも低率の部類に属すると考えられた。

内分泌細胞癌は高度に肝転移を来すとされるが、本症例では肝臓に2個の腫瘍性病変を併発しており、肝転移と肝膿瘍の鑑別に苦慮した。「肝転移の疑い」で、1期的に手術すべきかどうかについては議論の分かれるところであるが、本症例では一元的に考えると「原発性虫垂癌+肝転移」が考えやすく、画像診断的には肝転移も compatible と考えられた。結果論ではあるが、治療方針として最もリーズナブルな選択であったと考えている。

大腸内分泌細胞癌の1年以内死亡率は70~77%とされているが、虫垂原発手術例では、すべてに回盲部切除術以上の手術が施行されているに

もかわらず、すべての症例が術後1年以内に死亡していた。阪本ら²⁾の症例は初回の虫垂切除術にて虫垂カルチノイドと診断されたものの、6年後に回盲部を中心に広範な内分泌細胞癌の浸潤を認め、10か月後に失った症例である。

予後不良である原因として、診断時すでに高度進行である症例^{1)~3)5)}が多いことが挙げられるが、虫垂切除術後に切除断端陽性のため再手術を行った墨ら⁴⁾の症例は、急速に遺残腫瘍が増大し、初回手術後5か月で死亡したものである。虫垂原発腺内分泌細胞癌は高悪性度で、それゆえに高度進行例として発見されることが多く、予後不良な癌であるといえる。本症例は偶然に併発した肝膿瘍に起因する発熱等の症状がきっかけで精査を行い、高度進行状態に至る前の段階で虫垂癌に対する診断、治療を実施できたために1年を超える無再発生存が得られているものと推察している。

高悪性度で予後不良である内分泌細胞癌に対する術後補助療法として多剤併用化学療法が有効であったとする報告¹¹⁾もあるが、現時点では症例数が少ないため、コンセンサスの得られた補助療法はない。虫垂原発報告例についてみると4例に施行されており、そのうち2例は多剤併用、2例はUFT-E単剤であった。自験例ではR0の手術ができており、効果の期待できる化学療法もないため術後補助療法は行っていない。

本症例では、2007年2月の時点ですでに虫垂癌

が存在していた可能性があり、「急速に発育して早期より脈管侵襲と転移を来し、予後不良な高悪性度の癌である」のが通説であるならば、手術を行うまでの約8か月間は、一般型腺癌が内分泌細胞癌に置き換わっていく過程であった、あるいは、slow growingなものであった、のいずれかで説明できるものと考えている。いずれにしても、本症例に対する今後の嚴重な経過観察と症例の集積が待たれる。

なお、本論文の要旨は第63回日本消化器外科学会総会(2008年7月、札幌)において発表した。

文 献

- 1) 檜垣 正, 玉垣俊幸, 重松 忠ほか: 虫垂に原発した腺内分泌細胞癌の1例. 癌の臨 42: 831—835, 1996
- 2) 阪本研一, 福地貴彦, 二村直樹ほか: 虫垂内分泌細胞癌の1手術例. 日消外会誌 30: 2302—2306, 1997
- 3) 山下有紀, 島田 薫, 大亀幸子ほか: 卵巣癌との鑑別が困難であった虫垂原発の neuroendocrine carcinoma の1例. 日産婦東京会誌 50: 61—65, 2001
- 4) 墨 誠, 高橋直人, 阿部光文ほか: 虫垂原発内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 67: 649—652, 2006
- 5) 青木成史, 佐藤道夫, 小川信二ほか: 腸閉塞を来した虫垂原発内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 39: 1725—1729, 2006
- 6) 西村洋治, 関根 毅, 小林照忠ほか: 稀な大腸悪性腫瘍の臨床病理学的検討 第54回大腸癌研究会アンケート調査報告. 日本大腸肛門病会誌 57: 132—140, 2004
- 7) 岩渕三哉, 西倉 健, 渡辺英伸: 胃と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
- 8) 岡田章一, 藤岡雅子, 田口誠一ほか: きわめて予後不良であった直腸 sm 内分泌細胞癌の1例. 日消誌 99: 282—288, 2002
- 9) Bernick PE, Klimstra DS, Shia J et al: Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 47: 163—169, 2004
- 10) 岩渕三哉, 渡辺 徹, 草間文子: 大腸内分泌腫瘍—カルチノイド腫瘍と内分泌細胞癌—. 外科治療 91: 49—58, 2004
- 11) Staten ED, Gould VE, Warren WH et al: Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum: a clinicopathologic evaluation. Surgery 104: 1080—1089, 1988

A Case of Appendiceal Adenoendocrine Cell Carcinoma

Takuo Nishina, Masayoshi Asano, Hiroaki Ohta and Yukio Fujiyoshi*

Department of Surgery, Ena Municipal Hospital

Department of Diagnosed Pathology, Nagoya City University Graduate School of Medicine*

We report a case of appendiceal adenoendocrine cell carcinoma. A 75-year-old man reporting fever and general fatigue consulted a general practitioner was referred to our hospital and found to have a tumor without tenderness in the right lower abdomen. He was found in abdominal computed tomography (CT) to have appendiceal swelling with wall thickening and two liver tumors with low-density contrast were detected at S7 and S8, yielding a diagnosis of appendiceal cancer with suspected multiple liver abscesses, necessitating ileocecal resection. The resected 90 × 52mm appendiceal tumor showed a rough villous pattern with no internal mucus retention. Pathological findings showed partial neuroendocrine differentiation in ordinarily differentiated adenocarcinoma. Immunohistochemically, tumors positively expressed synaptophysin. The primary appendiceal tumor was diagnosed as adenoendocrine cell carcinoma and liver tumors were diagnosed as abscesses due to their disappearance postoperatively. Such adenoendocrine cell carcinoma of the appendix is rare and only 5 cases have been reported in the literature in Japan.

Key words : endocrine cell carcinoma, adenoendocrine cell carcinoma, appendix

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 42 : 1591—1596, 2009]

Reprint requests : Takuo Nishina Department of Surgery, Ena Municipal Hospital
2725 Ohi, Ena, 509-7201 JAPAN

Accepted : February 18, 2009