

症例報告

## 術後補助化学療法を施行し 27 か月間の無再発生存を得た 十二指腸乳頭部内分泌細胞癌の 1 例

市立稚内病院外科

才川 大介 橋本 卓 葛西 弘規  
谷 安弘 中川 智徳 高木 知敬

症例は 71 歳の女性で、黄疸・全身倦怠感を主訴に来院し、精査にて十二指腸乳頭部の内分泌細胞癌と診断され、膵頭十二指腸切除術・リンパ節郭清 (D2) を施行した。組織所見では小型で細胞質に乏しい腫瘍細胞が均一にシート状に増殖し、免疫組織化学的検索にて CAM5.2 (keratin), chromogranin A, NSE が陽性であった。微小膵浸潤および 2 群リンパ節転移を認め術後第 52 日目より肺小細胞癌に準じ CDDP/CPT-11 および CDDP/VP-16 を含む術後補助化学療法を半年間施行し、現在術後 27 か月間の無再発生存を得られている。十二指腸乳頭部原発の内分泌細胞癌はまれな疾患であるものの、急速に転移・進行し極めて予後不良とされている。本疾患の治療方針はいまだ確立されていないが、進行症例に術後補助化学療法が有効である可能性が考えられた。

### はじめに

十二指腸乳頭部原発の内分泌細胞癌は非常に希少な症例であり、わが国での 2009 年までに 44 例が報告されているに過ぎない。また極めて悪性度が高く、多くの症例において術後早期の再発が報告されている。今回、我々は 2 群リンパ節転移を有する進行十二指腸乳頭部原発の神経内分泌細胞癌に対し根治術を施行後、CDDP を中心とした補助化学療法を施行し術後 2 年間の無再発生存例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：71 歳、女性

主訴：皮膚の黄染，倦怠感

既往症：高血圧，高脂血症

現病歴：2007 年 10 月皮膚の黄染，全身倦怠感を主訴に当院受診となる。

入院時現症：身長 152.7cm 体重 62.1kg 発熱なし，眼球結膜に黄染あり，腹部に異常所見なし。

入院時検査所見：血清総ビリルビン値：12.9

mg/dl，直接ビリルビン値：10.3mg/dl および肝胆道系酵素の上昇を認めた。CEA：3.4ng/ml，CA 19-9：112.9U/ml，Span-1：98.9U/ml，DUPAN-2：208U/ml NSE：8.1ng/ml と CA19-9 および DUPAN-2 の軽度上昇を認めた。

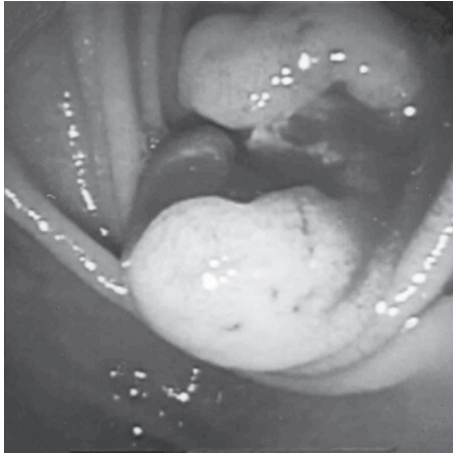
上部消化管内視鏡：十二指腸乳頭部に潰瘍を伴う約 2cm 大の隆起性病変を認めた (Fig. 1)。生検の結果クロマチンに富んだ裸核状の核を有する小型の腫瘍細胞がシート状に増殖し、CAM5.2 (keratin) 陽性、chromogranin A 陽性であることから神経内分泌細胞癌が強く疑われた。

腹部造影 CT：十二指腸乳頭部に一致して直径 18mm の造影効果を呈する腫瘤性病変 (Fig. 2 A) を認め No.14 リンパ節腫脹も疑われた (Fig. 2B)。

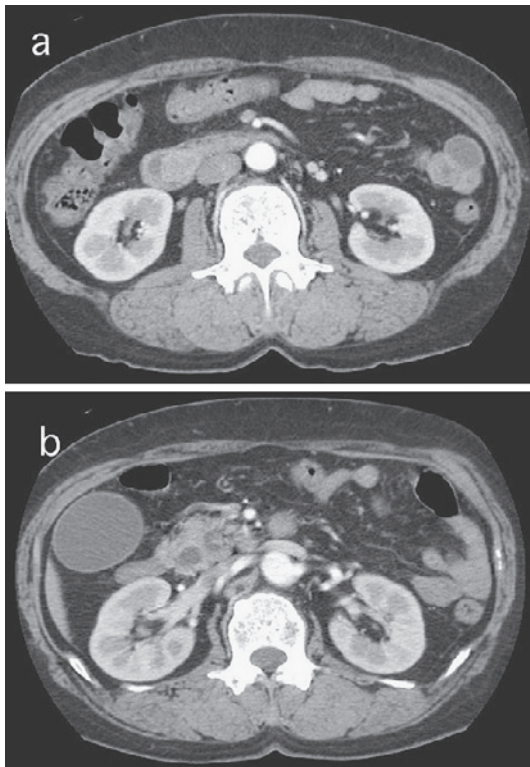
入院後経過：内視鏡下に主膵管に 5FrENBD チューブを、左肝管に 7FrENBD チューブを留置し、減黄したのち第 24 病日に亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 (D2 郭清) を施行した。

切除標本：十二指腸乳頭部に腫瘤潰瘍型 13×18mm 大の病変を認めた。総胆管への進展は認めなかったが極僅かに Oddi 筋を越え、膵実質への

**Fig. 1** Endoscopic examination revealed an elevated lesion with ulcer at papilla of Vater.



**Fig. 2** Enhanced CT scan showed high-density-tumor in the lumen of second portion of the duodenum (a) and a swollen lymph node located in root of inferior pancreaticoduodenal artery.



**Fig. 3** Resected specimen showed the tumor with ulceration, 13 × 18mm cm in size, microinvading pancreas tissue, and, No.14 lymph node swelling (arrow).



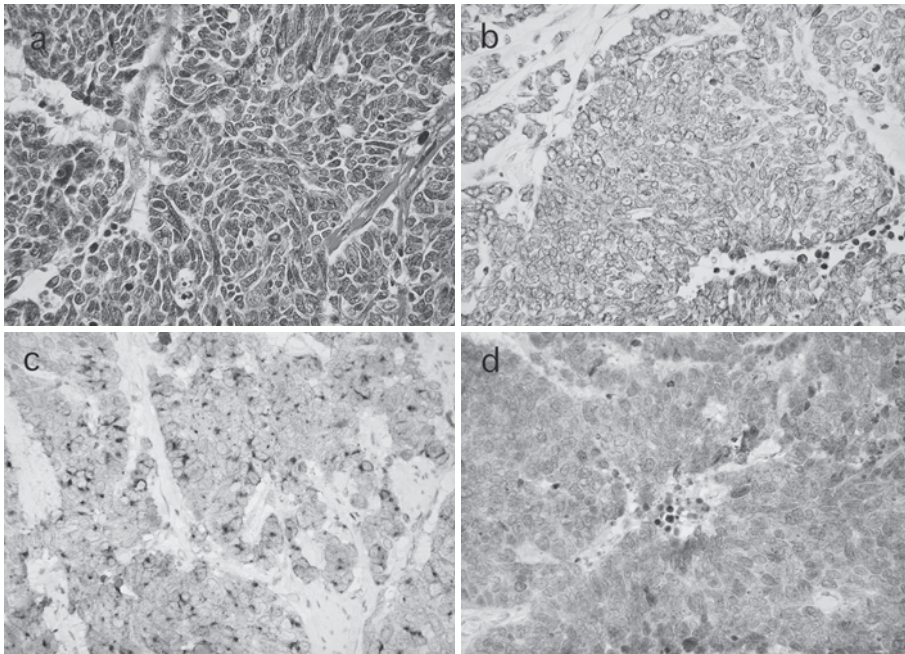
浸潤を認めた (Fig. 3). また, No.14b リンパ節の腫脹を認めた.

組織所見: 小型で細胞質に乏しい腫瘍細胞が均一にシート状に増殖し (Fig. 4a), 免疫染色でも生検組織と同様に CAM5.2 (keratin) 陽性 (Fig. 4b), chromogranin A 陽性 (Fig. 4c), NSE 陽性 (Fig. 4d) の結果を認めた.

最終診断は十二指腸乳頭部内分泌細胞癌 (小細胞癌) patAbpc, sc, med, INFbeta, ly1, v0, pn0, pPancla, pDu0, pN2 (No.14b), pEm0, pT2, pStageIII であった.

術後経過: 術後は概ね良好に経過し術後7日目より経口摂取を開始し, 33日目に瘻管チューブを抜去し術後44日目に退院となった. 2群リンパ節転移を伴う進行癌であり, 組織学的にも極めて悪性度が高く極めて予後不良な疾患であることから, 患者に対する十分なインフォームドコンセントのもと術後補助化学療法を施行した. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology では内分泌細胞癌に対する化学療法は, 肺小細胞癌に準じた治療が推奨されており, 術後第53病日より, CDDP: 60mg/m<sup>2</sup> (day1), CPT-11: 60mg/m<sup>2</sup> (day1, 8, 15) 14日休薬にて1コース目を開始するも, Grade4の好中球減少を認めた. 2コース目より CDDP: 40mg/m<sup>2</sup>, CPT-11: 40mg/m<sup>2</sup>に減

**Fig. 4** Histological findings of the tumor showed sheets of small round cells with hyperchromatic nuclei and scanty cytoplasm (a). Immunostain for CAM5.2 (b), chromogranin A (c) and NSE (d) were positive in tumor cells.



量としたが同様に強い骨髄抑制が出現したため、3コース目より、CPT-11をVP-16に変更しCDDP: 45mg/m<sup>2</sup>(day1), VP-16: 45mg/m<sup>2</sup>(day 1~3)28日間隔投与に変更し、4, 5コースも同じレジメンで施行した。術後約6か月間、合計5コースの抗がん剤投与にて術後補助化学療法を終了し、以後外来にて経過観察中である。術後約2年が経過した現在も画像上明らかな再発は認めない。

### 考 察

内分泌細胞癌は高異型度の内分泌細胞から構成され、核分裂像が多く、壊死巣や偽ロゼット様構造を伴う充実結節状胞巣やシート状胞巣で、線維性毛細血管性の間質を伴い、充実性に増殖することが特徴とされている<sup>1)~3)</sup>。免疫染色では神経内分泌細胞に存在するNSE, CD56, synaptophysin, chromograninA, ProGRPなどが高頻度に証明される<sup>4)</sup>。さらにこの腫瘍群は肺の小細胞癌に類似した組織像を呈するもの (small cell type) と肺の大

細胞性神経内分泌癌に類似した組織像を呈するもの (large cell type) に大別されている。国内外でも非常に少ない症例報告数にもかかわらず、Eswaranらの報告では45例の膵頭十二指腸切除術検体中3例(6.6%)<sup>5)</sup>、Nassarらは215例中14例の内分泌細胞癌を指摘しえたと報告しており<sup>6)</sup>、極端に希有な疾患ではないことが記載されている。特にlarge cell typeにおいてはHE染色のみでは低分化腺癌、肉腫、リンパ腫との鑑別が難しいケースが指摘されている<sup>5)</sup>。

また、内分泌細胞癌に関する国内の報告例では腺癌が併存する症例が約半数に含まれているが<sup>7)</sup>、本邦における胆道癌取扱い規約第5判では小細胞癌/内分泌細胞癌(sc)/(ecc)と腺内分泌細胞癌(aec)とで異なる組織型分類がなされており<sup>8)</sup>厳密に同じ性質を有する疾患として扱うべきか議論の余地がある。本症例ではHE染色の組織形態よりsmall cell typeと考えられ、また腺腫や腺癌成分の併存は認めない。

Table 1 Reported recurrence-free survival of neuroendocrine carcinoma of ampulla of Vater

Author	Year	Patient	Histological Type	Size	Local invasion	Lymph node meta	Adjuvant chemotherapy	Follow-up period
Yagi <sup>9)</sup>	2004	62M	scc/ecc	20 × 16mm	Panc0, Du2	N1 (No13)	low dose FP + OK-432	19M
Kadoka <sup>10)</sup>	2005	71F	scc/ecc	25 × 15mm	Panc0, Du2, ly2, v2	N1 (No13a, b)	done (unknown regimen)	7M
Yazawa <sup>11)</sup>	2007	72M	aec	16 × 8mm	Panc1b, Du1, ly2, v1	N1	none	12M
Abe <sup>12)</sup>	2007	73M	aec	10 × 10mm	Panc1b, Du2, ly3, v2	N0	S-1 + CDDP	14M
Uesugi <sup>13)</sup>	2008	83F	aec	20 × 12mm	Panc1b, Du1, ly2, v2	N1 (No13b)	none	24M
Our case		71F	scc/ecc	13 × 18mm	Panc1a, Du0, ly1, v0	N2 (No14b)	CDDP + CPT11/VP-16	27M

小林らの検討では2005年時点で十二指腸乳頭部原発の内分泌細胞癌の症例報告は34例であった。そのうち局所切除を除く根治度AないしB手術が達成しえたと考えられる21例での1年生存率33.6%、2年生存率は8.4%であり、予後記載のあった24例中18例(75%)が1年以内の早期再発しており、このうち16例(88.9%)が肝転移によるものであったと報告している<sup>7)</sup>。海外の報告でも根治術後の平均生存期間は10.3~14.5か月と報告されており<sup>5)6)</sup>、非常に予後不良な疾患である。

医学中央雑誌にて1983年~2009年までに「十二指腸乳頭部」「内分泌細胞癌」「小細胞癌」をキーワードに検索しえたものは会議録も含め44例であり、そのうち自験例も含め6例の根治術後(局所切除を除く)の無再発生存例が報告されている<sup>9)~13)</sup>(Table 1)。6例すべてに何らかの組織学的脈管/乳頭部周囲浸潤を認め、5例においてリンパ節転移を認めた。6例中4例において何らかの術後補助化学療法が施行されており、残りの2例では術前術後とも抗癌剤投与は行われていなかった。補助化学療法を施行しなかった2例はいずれもリンパ節転移を伴っており、少なくとも定型的なリンパ節郭清が本疾患においても有意義である可能性が考えられた。

肺原発小細胞癌では、腫瘍増殖が速く、原発巣が小さくても、リンパ節転移や遠隔転移を認めることが多い一方で、抗癌剤や放射線療法に対する感受性が高いことが知られている。消化管原発の神経内分泌細胞癌も同様に早期の遠隔転移をきたし極めて予後不良であることから、細胞形態的特徴のみならず臨床上的特徴も類似している部分が多い。NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncol-

ogyでは低分化の神経内分泌細胞癌の治療は原発臓器にかかわらず、切除可能であれば手術後に肺小細胞癌に準じた化学療法を行い、局所進行癌で切除不能であれば放射線化学療法を行い、遠隔転移を伴う症例は肺小細胞癌に準じた化学療法を行うことが推奨されている<sup>14)</sup>。消化管では原発部位による転移形式やQOLに対する局所コントロールの重要性が肺原発小細胞癌とは異なるものと考えられ、外科切除の位置づけに関しては今後の検討課題だが、手術の有無にかかわらず系統的な全身化学療法を支持する報告が、各消化管原発部位にて集積されつつある<sup>15)~20)</sup>。十二指腸乳頭部原発の内分泌細胞癌においても、特に早期の血行性肝転移が重要な予後規定因子であり、また化学療法に対する感受性も良好である可能性が示されており、胆道がん取扱い規約上CurB以上の根治術が施行されたとしても系統的な術後補助化学療法が重要であると考えられた。

今回の症例では微小臍浸潤、リンパ管浸潤、および2群リンパ節転移を伴う進行症例でありCDDPを中心とした多剤併用術後補助化学療法を施行し、現在まで27か月の無再発生存が得られた。今後、本疾患の更なる症例の蓄積が望まれる。

## 文 献

- 1) 岩渕三哉, 渡辺英伸, 石原法子ほか: 消化管のカルチノイドと内分泌細胞癌の病理—その特徴と組織発生. 臨床消化器内科 5: 1669—1681, 1990
- 2) 岩渕三哉, 西倉 健, 渡辺英伸: 胃と大腸の早期内分泌細胞癌. 消化器内視鏡 7: 275—284, 1995
- 3) 岩渕三哉, 草間文子, 渡辺 徹ほか: 大腸内分泌細胞腫瘍—カルチノイド腫瘍と内分泌細胞癌. 外科治療 91: 49—58, 2004
- 4) 岩渕三哉, 草間文子, 渡辺 徹ほか: 胃の内分泌細胞癌の特性. 病理と臨床 23: 966—973, 2005

- 5) Selvakumar E, Rajendran S, Balchandar TG et al : Neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater : a clinicopathologic evaluation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 7 : 422—425, 2008
- 6) 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
- 7) 小林 隆, 照屋正則, 清水清一郎ほか : 十二指腸乳頭部原発小細胞癌 (内分泌細胞癌) の1切除例と文献報告例の検討. *日消外会誌* 39 : 60—65, 2006
- 8) 日本胆道外科学会編 : 外科・病理 胆道癌取扱い規約. 第5版. 金原出版, 東京, 2003
- 9) 八木健之, 上杉尚正, 小林哲郎ほか : 十二指腸乳頭部に発生した小細胞癌の1例. *日臨外会誌* 65 : 2123—2126, 2004
- 10) 角岡真帆, 平田信人, 岩谷泰江ほか : 十二指腸乳頭部小細胞癌の1例. *Progress of Digestive Endoscopy* 67 : 75, 2005
- 11) 矢澤直樹, 今泉俊秀, 堂脇昌一ほか : 十二指腸乳頭部腺内分泌細胞癌の2例. *胆道* 21 : 68—74, 2007
- 12) 阿部友哉, 内山哲之, 大沼 勝ほか : 十二指腸乳頭部原発腺内分泌細胞癌の1切除例. *日消外会誌* 40 : 605—610, 2007
- 13) 上杉尚正, 中村 丘, 斎藤 聰ほか : 長期生存中の十二指腸乳頭部腺内分泌細胞癌の1例. *日臨外会誌* 69 : 1096—1100, 2008
- 14) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, neuroendocrine tumors. <http://www.nccn.org/professionals/>
- 15) 桐島寿彦, 吉波尚美, 円居明子ほか : イリノテカン, シスプラチン併用療法により病理学的著効が得られた胃内分泌細胞癌の1例. *日消誌* 106 : 1616—1624, 2009
- 16) 中島真也, 日高秀樹, 梅北佳子ほか : 集学的治療により4年8ヶ月生存中の食道原発内分泌細胞癌小細胞型肝転移の1例. *臨床外科* 64 : 1605—1610, 2009
- 17) 大島祐二, 井坂直秀, 武内俊章ほか : 術後化学療法が奏効した大腸腺内分泌細胞癌肝転移の1例. *日臨外会誌* 69 : 2331—2336, 2008
- 18) 志田 崇, 木村文夫, 清水宏明ほか : 十二指腸神経内分泌腫瘍の治療方針とその治療成績. *臨床外科* 63 : 1557—1563, 2008
- 19) 田浦康二郎, 猪飼伊和夫, 霜田雅之ほか : 十二指腸乳頭部神経内分泌癌の1例. *日消外会誌* 39 : 300—305, 2006
- 20) 梶川真樹, 近藤 建, 片岡政人ほか : 十二指腸に発生した内分泌細胞癌 (小細胞癌) の1例. *日消誌* 103 : 523—528, 2006

### **27months Recurrence-free Survival Case of Endocrine Cell Carcinoma of the Ampullary of Vater after Adjuvant Chemotherapy**

Daisuke Saikawa, Taku Hashimoto, Hironori Kasai,  
Yasuhiro Tani, Tomonori Nakagawa and Tomoyuki Takagi  
Department of Surgery, Wakkanai City Hospital

Neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater is very aggressive and has a dismal prognosis, but no consensus has been reached on multimodality therapy. We report such a case indicating the possible positive effect of adjuvant chemotherapy. A 71-year-old woman seen for jaundice and fatigue was diagnosed with endocrine cell carcinoma of the ampulla of Vater, necessitating pancreatoduodenectomy with regional lymph node dissection. Resected specimens showed minimal invasion of pancreatic tissue by the tumor and lymph node metastasis at the inferior pancreaticoduodenal artery root. Histologically, the tumor showed sheets of small round cells with hyperchromatic nuclei and scanty cytoplasm. Immunohistochemically, positive staining was seen for CAM5.2, chromogranin A, and NSE. Adjuvant chemotherapy with CDDP/CPT-11 or CDDP/VP-16 conducted based on small-cell lung carcinoma chemotherapy yield 27 months of postoperative recurrence-free survival. This case thus shows the possibility that adjuvant chemotherapy can be effective in treating advanced neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater.

**Key words** : neuroendocrine carcinoma, ampulla of Vater, adjuvant chemotherapy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 43 : 1223—1228, 2010]

**Reprint requests** : Daisuke Saikawa Department of Surgery, Wakkanai City Hospital  
4-11-6 Chuo, Wakkanai, Hokkaido, 097-8555 JAPAN

**Accepted** : May 19, 2010