

# 十二指腸および直腸に同時性に認めた消化管カルチノイド腫瘍の 1 例

市立室蘭総合病院 消化器内科

那須野 央 佐藤 修 司

大和田 紗 恵 一色 裕 之

伊早坂 舞 清水 晴 夫

金 戸 宏 行

市立室蘭総合病院 外科・消化器外科

佐々木 賢 一

市立室蘭総合病院 臨床検査科

小 西 康 宏 今 信一郎

## 要 旨

症例は 60 歳代、男性。平成 28 年 11 月の健診で、上部消化管造影検査にて十二指腸ポリープを疑われ、同年 12 月中旬当科を受診。上部消化管内視鏡検査で、幽門輪近傍の十二指腸球部前壁に 12 mm 大の腫瘍を認め、生検によりカルチノイド腫瘍の診断となった。精査目的の下部消化管内視鏡検査で、下部直腸腹側に 7 mm 大の粘膜下腫瘍病変を認め、生検によりカルチノイド腫瘍の診断となった。FDG-PET、ソマトスタチン受容体シンチグラフィーでは原発巣を含めて異常集積は認めなかった。超音波内視鏡検査では直腸カルチノイド腫瘍の固有筋層への明らかな浸潤は認めなかった。外科と協議した結果、直腸カルチノイド腫瘍に対して Cap 法による内視鏡的粘膜切除術を先行して行い、十二指腸カルチノイド腫瘍に対して幽門側胃切除術を行った。治療後病理診断は、直腸については carcinoid tumor、pT1b (3000  $\mu$ m)、ly0、v0、pHM0、pVM0、synaptophysin (+)、CD 56 (+)、chromograninA (-)、MIB-1 index < 1% で、十二指腸については carcinoid tumor、pN0、synaptophysin (+)、CD 56 (+)、chromograninA (+)、MIB-1 index < 1% の結果であった。今回我々は、術前の腫瘍径からガイドラインに準じて内視鏡的切除、外科手術を選択した結果、根治を得ることができ、複数臓器に同時性に認めた消化管カルチノイド腫瘍の稀な 1 例を経験したため報告する。

## キーワード

消化管カルチノイド腫瘍、同時性、複数臓器

## 緒 言

カルチノイド腫瘍は神経内分泌細胞に由来する腫瘍で、WHO 分類における neuroendocrine tumor (NET) に含まれる。消化管 NET は近年患者数が増加傾向にあり、本邦では人口 10 万人当たりの新規発症数は 2005 年に 2.01 人であったのが、2010 年には 3.51 人と報告されている<sup>1, 2)</sup>。増加の要因として疾患概念の浸透と検査の普及が考えられ、がん検診において胃内視鏡検査も追加され検査頻度も増えることから、今後も患者数は増加することが予想される。今回、複数臓器に同時性に消化管カルチノイド腫瘍を認めた症例を経験したため報告する。

## 症 例

患者：60 歳代、男性。

主訴：特になし。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：急性虫垂炎 (9 歳)、脳梗塞 (42 歳)。

現病歴：高血圧、心房細動で近医に通院中であったが、平成 28 年 11 月の健診で、上部消化管造影検査にて十二指腸ポリープを疑われ (図 1)、同年 12 月中旬、精査目的に当科受診となった。

初診時現症：身長 170 cm、体重 70 kg、体温 36.0 度、血圧 130/60 mmHg、脈拍 80 bpm、眼瞼結膜に貧血なし、右下腹部に手術痕あり、頭頸部・胸部に異常所見なし、神経学的に特記すべき所見なし。

検査所見：血液検査で軽度の肝機能障害を認めた。腫

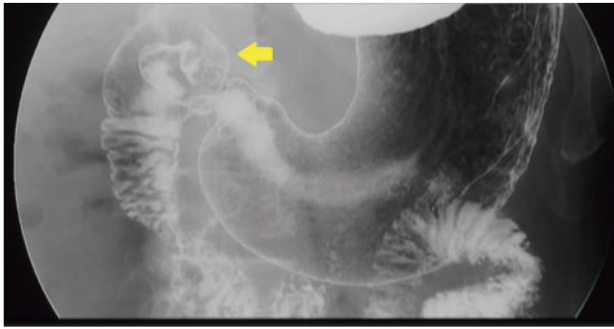


図1 胃 X線検査所見

十二指腸球部に隆起性病変を認める。

表1 血液検査所見

(血球)		ALP	179 U/L
WBC	6490/ $\mu$ L	$\gamma$ -GTP	34 U/L
RBC	$5.26 \times 10^6$ / $\mu$ L	BUN	13.9 mg/dL
Hb	17.2 g/dL	Cr	0.93 mg/dL
Plt	$14.9 \times 10^4$ / $\mu$ L	Na	142 mEq/L
(生化学)		K	5 mEq/L
TP	7.8 g/dL	Cl	104 mEq/L
Alb	4.9 g/dL	Ca	9.6 mg/dL
T-Bil	1.5 mg/dL	CRP	0.09 mg/dL
AST	55 U/L	(腫瘍マーカー)	
ALT	52 U/L	CEA	1.4 ng/mL
LDH	212 U/L	CA 19-9	9.8 U/mL
		NSE	10.7 ng/mL

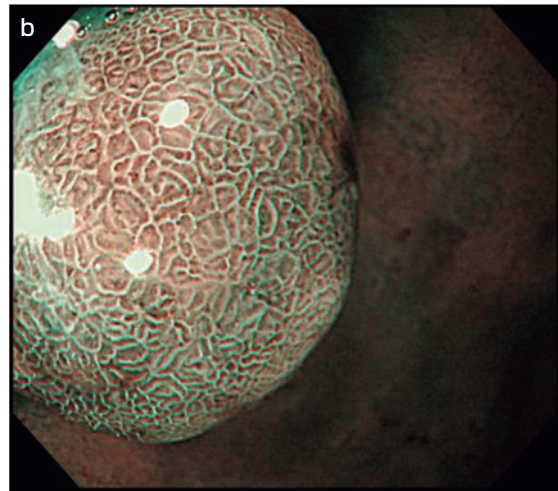
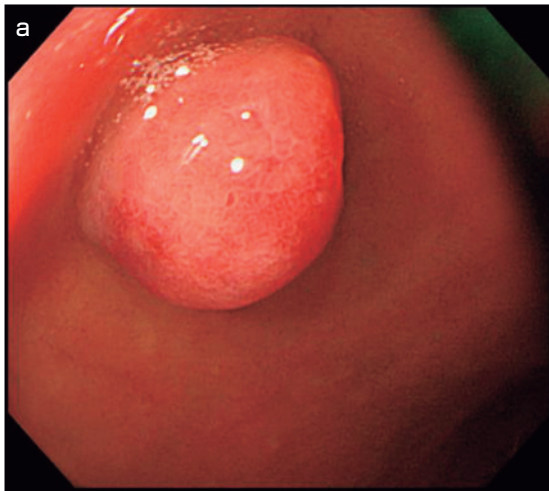


図2 上部消化管内視鏡検査所見

a: 幽門輪近傍の十二指腸球部前壁に12 mm大の隆起性病変を認める。

b: NBI観察。表面は腺窩上皮様の粘膜で覆われている。

瘍マーカーはCEA、CA 19-9、NSEで異常なし(表1)。上部消化管内視鏡検査で、幽門輪近傍の十二指腸球部前壁に、12 mm大の腺窩上皮様の粘膜に覆われる隆起性病変を認めた(図2a、図2b)。生検にて十二指腸表層上皮下に、小型の核を有する細胞の小胞巣状、索状の増生像を認め、免疫染色でsynaptophysin、chromograninAが陽性、CD 56が弱陽性であったことからカルチノイド腫瘍の診断となった。精査目的の下部消化管内視鏡検査で、下部直腸腹側に7 mm大の無茎性で平滑な粘膜下腫瘍病変を認め、表面には拡張した毛細血管像がみられた(図3a、図3b)。生検にて粘膜固有層の筋板側に、小型の核を有する細胞の小胞巣状、索状の細胞集塊を認め、免疫染色でsynaptophysinが陽性、chromograninAは陰性、CD 56が弱陽性でありカルチノイド腫瘍の診断となった。ChromograninA染色の違いと、循環系、リンパ系の走行から、転移病変ではなくいずれも原発巣と判断

した。Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)、Somatostatin receptor scintigraphy (SRS)はいずれも原発巣を含めて異常集積は認めなかった(図4、図5)。超音波内視鏡検査で直腸カルチノイドは第2～3層に7.0×4.5 mmの境界明瞭な比較的均一な低エコー腫瘍として描出され、第4層は保たれており固有筋層への明らかな浸潤は認めなかった(図6)。

経過: 以上の結果より、いずれも消化管原発のカルチノイド腫瘍で、遠隔転移は認めず根治切除は可能と判断した。直腸カルチノイド腫瘍に対して、腫瘍径が1 cm以下で筋層浸潤とリンパ節転移を認めないことから、Endoscopic mucosal resection using a cap-fitted panendoscope (EMRC)による内視鏡的治療を先行して行った(図7)。十二指腸カルチノイド腫瘍に対して、腫瘍径が1 cm以上で、幽門輪近傍に位置しており、内視鏡的切除および転移のリスクを考慮して、外科と協議の上、

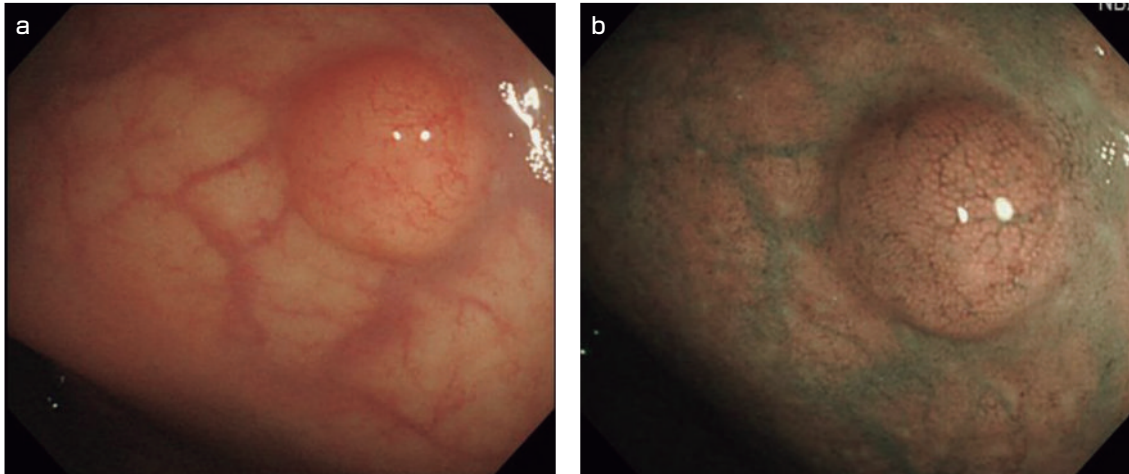


図3 下部消化管内視鏡検査所見

a: 下部直腸腹側に7 mm 大の無茎性で平滑な粘膜下腫瘍病変を認める。  
b: NBI 観察。表面には拡張した毛細血管像が認められる。

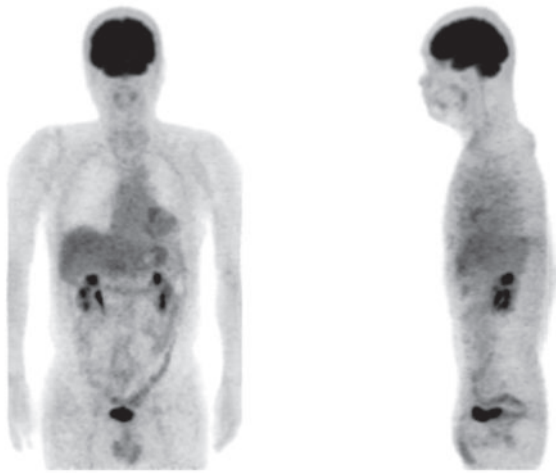


図4 FDG-PET

異常集積は認めない。

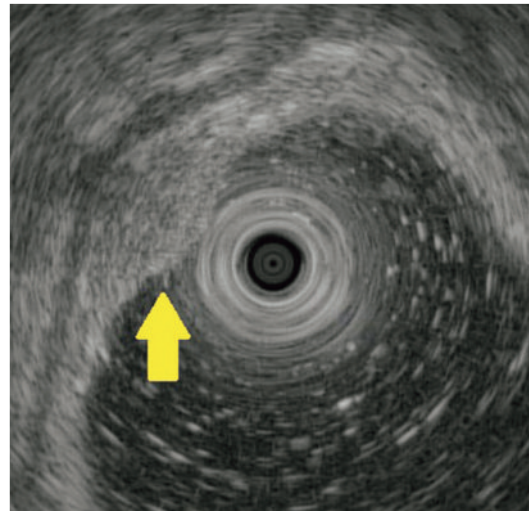


図6 上部消化管超音波内視鏡検査所見

第4層への明らかな浸潤は認めない。

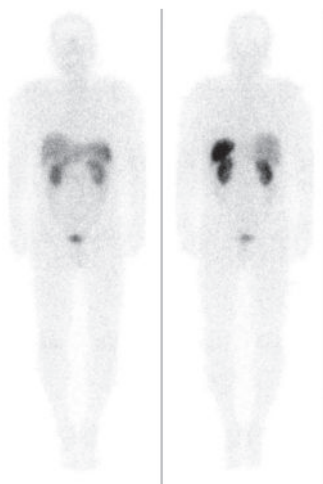


図5 ソマトスタチン受容体シンチグラフィ

異常集積は認めない。

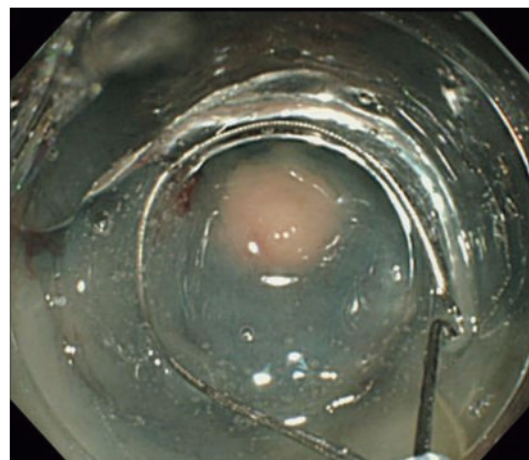


図7 EMRC

隆起性病変の基部に生理食塩水の局所注入を行い、先端キャップ内に吸引で病変を引き込みスネアを開き、さらに強く吸引しスネアで絞扼し、通電切除を行った。



リンパ節郭清を伴う幽門側胃切除術を行った（図8）。

治療後病理診断は、直腸腫瘍については carcinoid tumor (NET G1)、pT1b (3000  $\mu$ m)、ly0、v0、pHM0、pVM0、synaptophysin(+)、CD 56(+)、chromograninA (-)、MIB-1 index<1%の結果であった（図9a~e）。十二指腸腫瘍については carcinoid tumor (NET G1)、pN0、synaptophysin (+)、CD 56 (+)、chromograninA (+)、MIB-1 index<1%の結果であった（図10a~e）。

治療6ヶ月後まで再発や転移なく経過している。

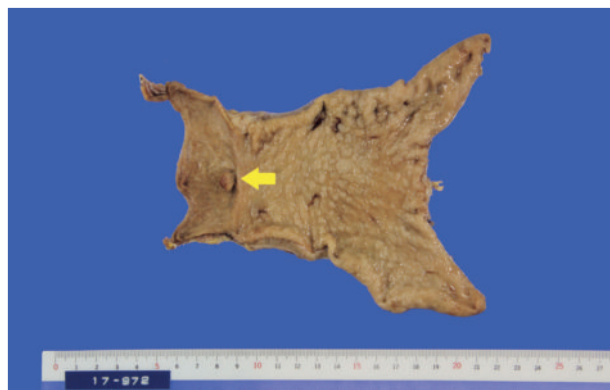


図8 十二指腸手術検体

幽門輪近傍の十二指腸球部に隆起性病変を認める。

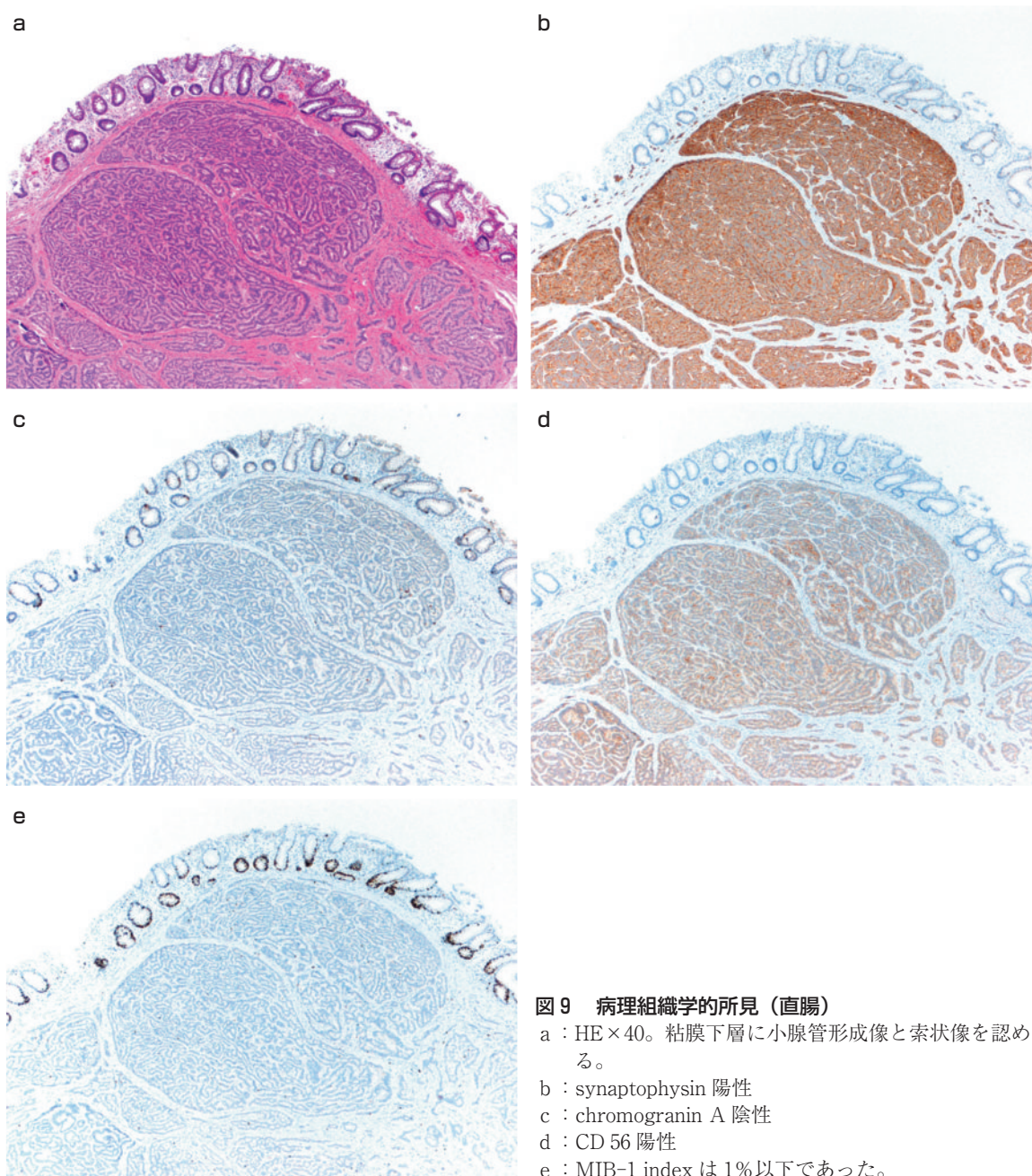


図9 病理組織学的所見（直腸）

- a : HE  $\times$  40。粘膜下層に小腺管形成像と索状像を認める。
- b : synaptophysin 陽性
- c : chromogranin A 陰性
- d : CD 56 陽性
- e : MIB-1 index は1%以下であった。



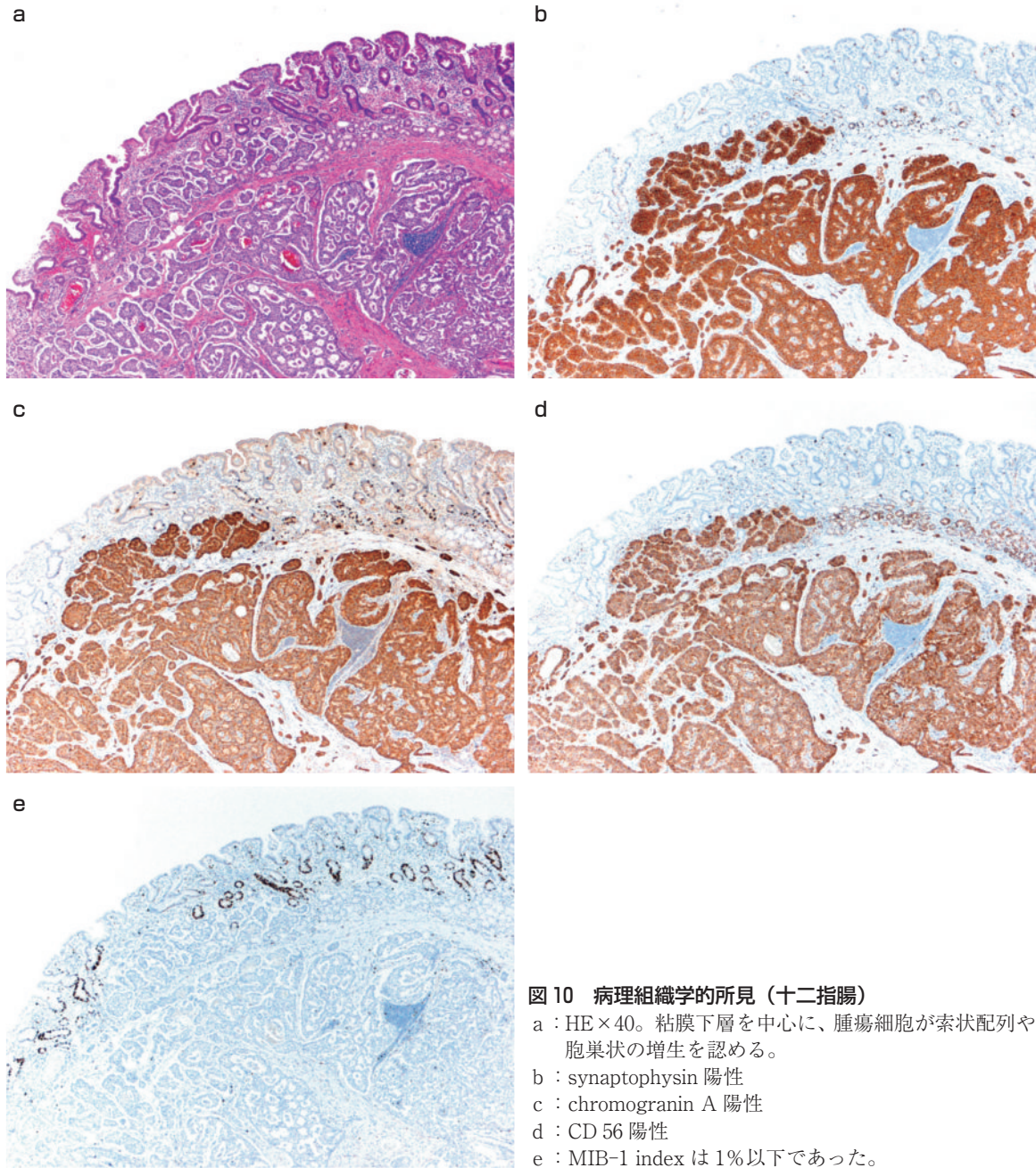


図 10 病理組織学的所見（十二指腸）

- a : HE×40。粘膜下層を中心に、腫瘍細胞が索状配列や胞巣状の増生を認める。
- b : synaptophysin 陽性
- c : chromogranin A 陽性
- d : CD 56 陽性
- e : MIB-1 index は 1% 以下であった。

## 考 察

非内分泌臓器における内分泌細胞腫瘍は、1907年にOberndorfer<sup>3)</sup>が通常の癌腫と比較して、浸潤が少なく異形成の低い組織像を示し、緩徐に発育する比較的良好な経過を示す小腸腫瘍をカルチノイドと命名したことに始まる。消化管の神経内分泌細胞腫瘍は、消化管原発で腫瘍性内分泌細胞が充実性、索状、ロゼット状、腺房状胞巣などの特徴的な構造に配列し、毛細血管に富む繊細な間質を伴い、充実性の腫瘍塊を形成して増殖する<sup>4)</sup>。

消化管神経内分泌細胞腫瘍の名称と分類については変

遷がみられている。本邦では組織形態や腫瘍細胞の異型度に基づき、予後良好なカルチノイド腫瘍と予後不良な神経内分泌細胞癌 (neuroendocrine carcinoma : NEC) に大きく2分類されており、胃癌、大腸癌取り扱い規約はこの分類が踏襲されている。欧米においても以前は本邦同様に分類していたが、2000年のWHO病理組織学的分類の改定でカルチノイドという名称がなくなり、分化度を基軸とした分類が作成された。さらに2010年には細胞増殖能のみに注目して、カルチノイド腫瘍はNET G1、NET G2、NECに分類されており、WHO分類においてNECはカルチノイド由来のいわゆるNET G3

と真の NEC の両方が混在していることになった<sup>4-8)</sup>。

十二指腸 NET の治療については、エビデンスが少ないが、高分化型で非機能性、1 cm 以下の場合には内視鏡治療の適応とされており、①腫瘍径が 1 cm を越える、②固有筋層以深の腫瘍浸潤、③リンパ節転移、④内視鏡切除標本に切除断端陽性や脈管浸潤所見がある場合は手術適応となる<sup>7, 9)</sup>。本邦における十二指腸カルチノイド 927 例の解析では腫瘍径 5 mm 以下のリンパ節転移は 10.6%、6~10 mm で 13.9%、11~20 mm で 24.7%、21~50 mm で 48.1%、51 mm 以上で 66.7%と報告されており、腫瘍径の増大とともに転移陽性率が上昇しているが、内視鏡治療の適応である 1 cm 以下でもリンパ節転移率が決して低くないため治療決定にはリンパ節転移に注意する必要がある<sup>10, 11)</sup>。

本邦における直腸 NET の割合は、消化管 NET の 55.7%と高頻度である<sup>1)</sup>。十二指腸に比較すると多くの報告がなされており、腫瘍径 1 cm 以下で深達度が 5 mm までにとどまるものは内視鏡的治療が推奨されている<sup>7)</sup>。内視鏡治療においては、消化管 NET は発見時に粘膜内にとどまっていることが少ないため、通常の内視鏡的切除では切除断端が陽性となる可能性が高い。そのため吸引法や 2 チャンネル法などの工夫が必要である<sup>12)</sup>。本邦における大腸カルチノイド 648 例の解析では腫瘍径 5 mm 以下のリンパ節転移は 0%、6~10 mm で 0.7%、11~15 mm で 23.0%、16~20 mm で 55.6%、21 mm 以上で 66.7%と十二指腸と同様に、腫瘍径の増大とともに転移陽性率が上昇している<sup>13)</sup>。切除材料の病理所見で、固有筋層浸潤、切除断端陽性、脈管侵襲が示唆された際は、リンパ節郭清を伴う根治的な直腸切除術の適応となる。

NET の転移巣の検索については CT、MRI、超音波検査、FDG-PET が推奨されているが、FDG-PET においては増殖能力の低い NET では転移巣の同定率は低く<sup>14)</sup>、本例でも異常集積は認めなかった。SRS では高い転移巣同定率が報告されているが<sup>15)</sup>、こちらも異常集積を認めず遠隔転移なしと判断した。カルチノイド腫瘍が他臓器癌を同時に合併している報告は散見されるが、カルチノイド腫瘍を複数臓器に同時に認めた報告は少なく、医学中央雑誌および PubMed で「カルチノイド腫瘍・消化管神経内分泌腫瘍・同時性」で検索した限りでは数例の会議録のみであった。自験例においては、直腸病変が 7 mm で明らかなリンパ節転移を認めず、内視鏡治療の適応であったことから外科と協議の上、直腸カルチノイドを先行して治療を行った。十二指腸病変については腫瘍径が 1 cm 以上で、病変部位から内視鏡的アプローチが難しい部位であり、リンパ節転移のリスクも考慮して、外科的切除を行った。いずれの病変も切除断端陰性

で、十二指腸カルチノイドについてリンパ節転移は認めず根治切除となった。

## 結 語

十二指腸および直腸に同時に認めた無症候性の消化管カルチノイド腫瘍を経験した。カルチノイド腫瘍を多臓器に同時に認めた稀な症例と考えられるが、いずれの病変もガイドラインに準じて治療をすることで根治切除を得ることができた。

## 文 献

- 1) Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M: Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 45: 234-243, 2010.
- 2) Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, Komoto I, Tanaka M, Imamura M, Jensen RT, Takayanagi R, Shimatsu A: Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 50: 58-64, 2015.
- 3) Oberndorfer S: Karzinoid Tumoren des Dünndarms. *Frankfurt Z Pathol* 1: 426-432, 1907.
- 4) 岩渕三哉: 消化管内分泌細胞腫瘍の取扱い規約と WHO 分類. *胃と腸* 52: 387-389, 2017.
- 5) 日本胃癌学会 (編): 胃癌取扱い規約. 第 15 版. p. 29-31, 金原出版, 東京, 2017.
- 6) 大腸癌研究会 (編): 大腸癌取扱い規約. 第 8 版. p. 5-28, 金原出版, 東京, 2013.
- 7) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (編): 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン. 第 1 版. 金原出版, 東京, 2015.
- 8) 海崎泰治, 小上瑛也, 原 季衣, 青柳裕之, 宮永太門, 道傳研司, 服部昌和: 消化管内分泌細胞腫瘍の病理学的特徴. *胃と腸* 52: 390-401, 2017.
- 9) Soga J: Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract. an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 103: 1587-1595, 2005.
- 10) Soga J: Endocrinocarcinomas (carcinoids and their variants) of the duodenum. An evaluation of 927 cases. *J Exp Clin Cancer Res* 22: 349-363, 2003.
- 11) 赤坂理三郎, 川崎啓祐, 朝倉謙輔, 山口智子, 鳥谷洋右, 梁井俊一, 永塚 真, 上杉憲幸, 肥田圭介,

- 
- 中村昌太郎, 菅井 有, 松本主之: リンパ節転移を伴った十二指腸内分泌細胞腫瘍 (G1) の1例. 胃と腸 52: 477-484, 2017.
- 12) Mashimo Y, Matsuda T, Uraoka T, Saito Y, Sano Y, Fu K, Kozu T, Ono A, Fujii T, Saito D: Endoscopic submucosal resection with a ligation device is an effective and safe treatment for carcinoid tumors in the lower rectum. *J Gastroenterol Hepatol* 23: 218-221, 2008.
- 13) 斉藤裕輔, 岩下明德, 飯田三雄: 大腸カルチノイド腫瘍の全国集計 大腸カルチノイド腫瘍の治療方針. 胃と腸 40: 200-213, 2005.
- 14) Pasquali C, Rubello D, Sperti C, Gasparoni P, Liessi G, Chierichetti F, Ferlin G, Pedrazzoli S: Neuroendocrine tumor imaging: can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior?. *World J Surg* 22: 588-592, 1998.
- 15) Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, Daou D, Faraggi M, Petegnief Y, Mignon M, le Guludec D: Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 38: 853-858, 1997.