

術前診断し得た十二指腸カルチノイドの1例

川崎医科大学付属川崎病院 内科

篠原 昭博, 三島 崇輝

幸田 寿子, 石賀 光明

塚本 真言, 坂本 武司

外科

藤田 渉, 光野 正人

松井 俊行, 吉岡 一由

病理

水島 睦枝, 伊藤 慈秀

(昭和54年4月28日受付)

Carcinoid Tumor of the Duodenum : A Case with Established Preoperative Diagnosis

Akihiro Shinohara, Takateru Mishima

Kazuko Kōda, Mitsuaki Ishiga

Makoto Tsukamoto, Takeshi Sakamoto*

Wataru Fujita, Masato Kōno

Toshiyuki Matsui, Kazuyoshi Yoshioka**

Mutsue Mizushima and Jishu Ito***

Departments of Medicine*, Surgery** and Pathology***

Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School

(Accepted on April 28, 1979)

十二指腸カルチノイドは比較的稀な腫瘍で、悪性症例以外は、偶発的に手術・剖検時に発見されるのが普通である。

我々は、タール便・心窩部痛を主訴として来院した胃潰瘍患者の十二指腸球部に、内視鏡的に粘膜下腫瘍様病変を認め、直視下生検によりカルチノイドと診断し、胃摘出術により本症を確認しえた症例を経験したので報告する。

本腫瘍は十二指腸球部前上壁で粘膜固有層から粘膜下層内に存在し、銀反応では non-reactive type であった。電顕的には腫瘍細胞胞体内に $1,000\sim 4,000\text{ \AA}$ の円形分泌顆粒を認めたが、小型の神経分泌顆粒は認めなかった。

本邦では40例の十二指腸カルチノイドの報告があるが、内視鏡生検により術前に確定診

断のついた症例は2例にすぎない。消化管カルチノイドは粘膜筋板を中心に粘膜固有層および粘膜筋腫などの真の粘膜下腫瘍とは異なり、直視下生検で腫瘍組織を採取出来る可能性が高く、したがって消化管カルチノイドに対する内視鏡生検診断の有用性を強調したい。

Duodenal carcinoid tumor is of a relatively rare occurrence and practically found incidentally at operation or autopsy in occasional cases of large or malignant lesions of the duodenum.

Presented was a 75-year-old Japanese male suffering from tarry stool and epigastralgia due to gastric ulcer, in which a small submucosal type lesion was visualized endoscopically in the duodenal bulb and it was diagnosed histologically as carcinoid tumor by endoscopic biopsy. At operation the tumor, measuring 10×7 mm in size, was localized in the anterosuperior portion of the bulb just anal to the gastric pyloric ring and it appeared yellowish and nodular, invading chiefly the submucosal layer. The histological pattern of this tumor was classical of carcinoid tumor, comprising small uniform cells mostly in solid-acinar and occasionally in cribriform arrangements and invading both mucosal and submucosal layers. Although non-reactive to silver stains, some of the neoplastic cells were found electron microscopically to contain dense and round secretory granules measuring 1000—4000 Å in diameter.

Approximately 40 cases of duodenal carcinoid tumors have been reported in Japan, but only 2 of them had been diagnosed correctly by endoscopic biopsy or polypectomy before operation. Since carcinoid tumors of the gastro-intestinal tract tend to invade both mucosal and submucosal layers centering around the mucosal muscular lamina, fragments of its neoplastic tissues may be more readily sampled by endoscopic biopsy procedure than in truly submucosal tumors like leiomyoma arising from the muscle layer. For this reason it seems likely that the usefulness of endoscopic biopsy for the preoperative diagnosis of gastro-intestinal carcinoid tumors should be emphasized.

はじめに

近年 fiberscope の進歩改良はめざましく、十二指腸球部更には下行脚までの観察を頗る容易にし、ルチーン検査として用いられるようになった。最近、十二指腸病変の発見頻度が増加しているのも、この点によっているといえよう。

我々は、胃潰瘍で入院した患者の Pan-endoscope による観察で、十二指腸球部前上壁に粘膜下腫瘍を認め、直視下生検材料でカルチノイド腫瘍と診断し、切除標本によりこれを確認し

得た1例を経験したので報告する。また本邦における十二指腸カルチノイドの報告例の集計を行ない、若干の考察を試みた。

症 例

患 者：75歳 男性

主 訴：タール便 心窩部痛

家族歴：特記すべきことなし。

既往症：1972年左上下肢神経痛の為、入院加療。

1977年3月めまいと意識消失発作があり、脳

動脈硬化症として入院。

1977年7月～1978年2月胃・十二指腸潰瘍ならび慢性関節リウマチ治療歴がある。

喘息(-), タバコ(-), 酒(-)

排便1日1～2行, 普通便。

時に高血圧を指摘されることがあった。

現病歴: 1978年5月下旬より心窩部痛, 嘔気があり, タール便に気付いた。1978年6月2日, 近医受診, 貧血を指摘され, 胃十二指腸潰瘍の診断の下に6月6日本院内科に紹介入院。

入院時現症: 身長156cm. 体重50.5kg. 血圧130 mmHg/88 mmHg. 脈拍76, 整. 皮膚正常. 睑結膜に貧血を認める. 全身のリンパ節に病的腫脹なし. 呼吸音心音共に正常. 腹部, 右上腹部に軽度圧痛あるも平坦で軟, 腫瘤を触知せず, 腸音正常. 肝は触知せず.

検査所見: 軽度の貧血あり (**Table 1**). RAテスト陽性と軽度の高 γ -globulin 血症を認める. 術前の尿中5-HIAA, 血中 serotonin は何れも正常値を示し, 血清 gastrin は 115 pg/ml, 血清 secretin は 94 pg/ml, 血清 prostaglandin E は 25 > pg/ml, 尿中 adrenalin は 7.2 μ g/day, 尿中 noradrenalin は 83.8 μ g/day, 17 OHCS は 7.2 mg/day で, CEA は サンドイッチ法 0.55 ng/ml, Z-Gel 法 1.95 ng/ml

Table 1 Laboratory data

RBC	302 (x10 ⁴)	FBS	82 mg/dl
WBC	6600	II	2
Ht	31 (%)	ChE	266 I.U./l
Hb	9.3 (g/dl)	ALP	50 I.U./l
血清電解質		Cholesterol	140 mg/dl
Na	136 mEq/l	GOT	7 I.U./l
K	3.9 mEq/l	GPT	6 I.U./l
Cl	105 mEq/l	Amylase	234 I.U./l
P	2.1 mEq/l	尿所見	異常なし
Ca	4.2 mEq/l	便潜血	(+)
HCO ₃	26.7 mEq/l		
Serum protein	6.7 g/dl	尿中5-HIAA	6.1 mg/day
A/G	0.76	血中 Serotonin	0.16 μ g/ml
α_1 -glob	5.7%		
α_2 -glob	10.5%		
β -glob	16.9%		
γ -glob	23.7%		

であった. kallikrein-kinin 系も同じく術前測定値は血中 kinin; 98.8 pg/ml [正常値 22.8 \pm 23.6 (mean \pm SD)], 血漿 kininogen; 4.5 ng/ml [正常値 2.9 \pm 0.8 (mean \pm SD)], 尿中 kinin; 16.8 μ g/day [正常値 23.8 \pm 4.9 (mean \pm SD)] の結果を得た。

胸部レントゲン写真: 心陰影左第4弓の拡大。

ECG: 陳旧性下壁硬塞, 左室高電位。

肝シンチグラム: 正常。

胃レントゲン検査: 胃幽門前庭部後壁に niche を認め, 総胆管への造影剤の逆流が見られた (**Fig. 1**). 圧迫と二重像にて, 十二指腸球部胃小彎側寄りに小円形隆起性病変を認めた (**Fig. 2**). 幽門前庭部後壁の潰瘍は癒痕化していた. 空腸には多発性の憩室がみられた。

内視鏡所見: 入院時胃幽門前庭部後壁に open ulcer を認め (**Fig. 3. ①**), 十二指腸球部前壁の胃小彎側寄りに表面平滑な小隆起を認め (**Fig. 3. ② ③**), ほぼ粘膜面に垂直に前方へ圧力をかけつつ生検することができた (**Fig. 3. ④**). 矢印で示す部位に bridging fold を認め (**Fig. 4**), 十二指腸粘膜下腫瘍と診断した。

内視鏡生検組織所見: 粘膜固有層内に均一な小型円形の腫瘍細胞が密なシート状配列からなる小葉構造を形成して増殖し, 粘膜筋板を哆開していた. Grimelius による好銀反応 (argyrophil reaction) は陰性であり, 勿論 Masson-Fontana による銀還元反応も陰性であったため, 銀反応陰性細胞型 (non-reactive type) のカルチノイドと診断された (**Fig. 5**).

術前経過: 十二指腸カルチノイドの診断確定後約6カ月間経過観察を行なったが, 腫瘤の増大もなく, また carcinoid syndrome を示唆する症状も出現しなかった。

手術時所見: 上腹部正中切開で開腹するに, 胃は幽門部に僅かの肥厚を認める以外は著変なく, 周囲リンパ節の腫脹もなかった. 十二指腸

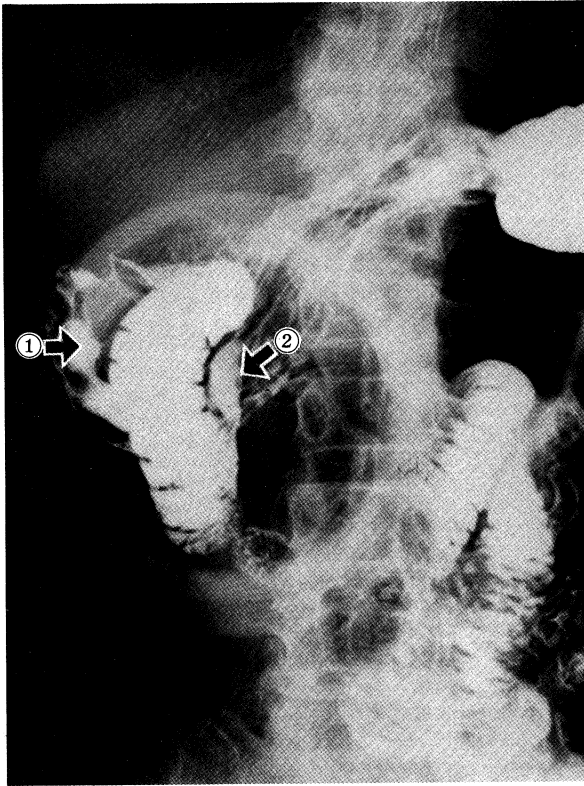


Fig. 1. Upper gastrointestinal X-ray series demonstrating gastric ulcer in the antrum (①) and the regurgitation of barium to the common bile duct (②).

漿膜面に異常はないが、幽門輪を越えた直後の球部前壁で胃小彎側寄りに大豆大の弾性軟の小腫瘍を触知した。また上部空腸に多発性憩室を認め、大きいものは2×3 cm 大であった。以上により、十二指腸腫瘍を含めて胃2/3切除を施行し、Billroth II 法を行なった。術中視触診の結果他臓器には異常を認めなかった。

肉眼所見： 胃幽門前庭部後壁に癒痕化した小潰瘍を認め、又幽門輪直後の十二指腸球部前上壁に10×7 mm 大の主として粘膜下層に限局した黄色調の充実性小結節が見られ、その表面は平滑な粘膜で被われていた (Fig. 6)。被覆表層粘膜には潰瘍など著変はなく、また腫瘍と十二指腸筋層との癒着もみられなかった。

組織所見： 腫瘍は粘膜筋板を中心に粘膜固有層と粘膜下織の両方に比較的限局して存在し、周囲組織への浸潤傾向はみられなかった。腫瘍の大部分は、生検時と同様に、均一円形小型腫瘍細胞がシート状に配列する小葉状充実性細胞巣を形成しているが、一部に小管腔を形成し

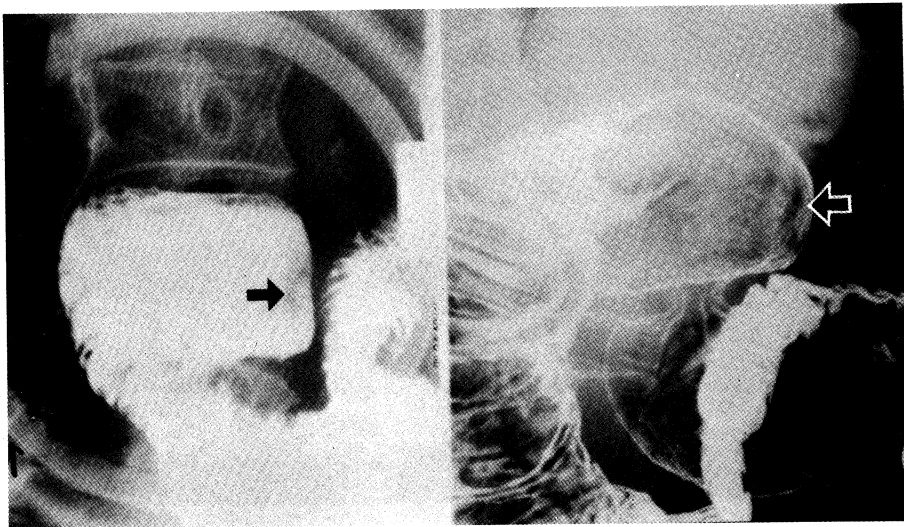


Fig. 2. X-ray pictures showing small round protuberant lesion of carcinoid tumor in the duodenal bulb (arrows).

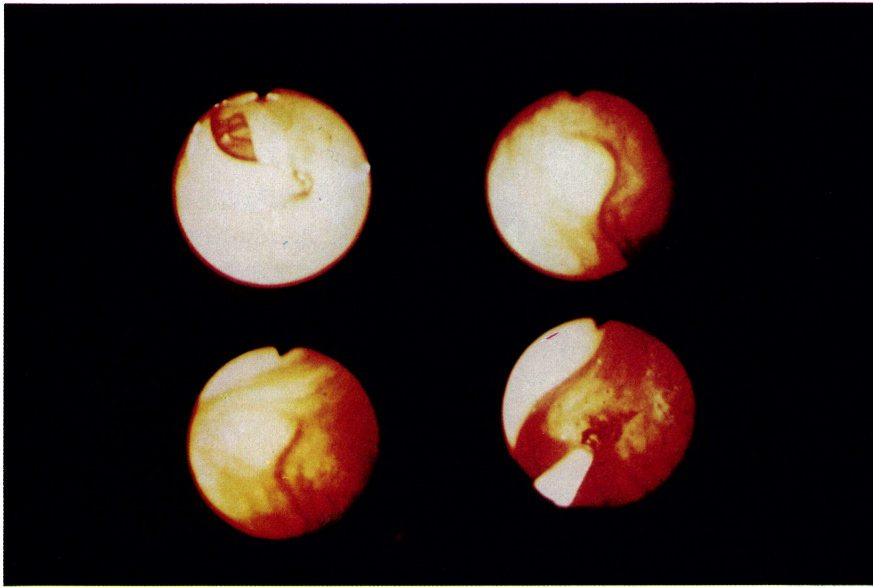


Fig. 3.

①	②
③	④

 Endoscopic pictures.

- ① Gastric ulcer in the antrum.
- ②③ Duodenal carcinoid showing circumscribed flat protrusion covered by the smooth duodenal mucosa.
- ④ Endoscopic biopsy in process by pushing the forceps vertically to the tumor surface.

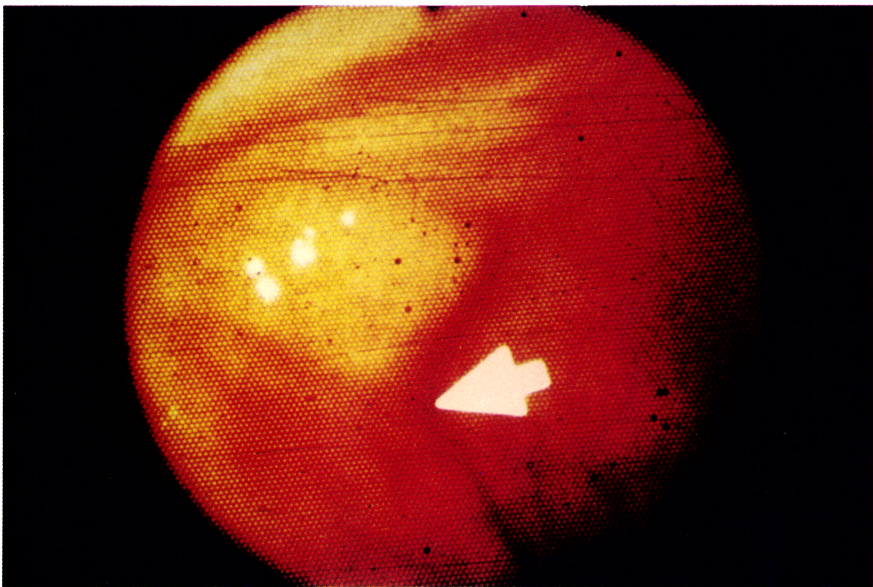


Fig. 4. Close-up endoscopic picture of the duodenal carcinoid tumor showing bridging fold suggestive of submucosal tumor (arrow).

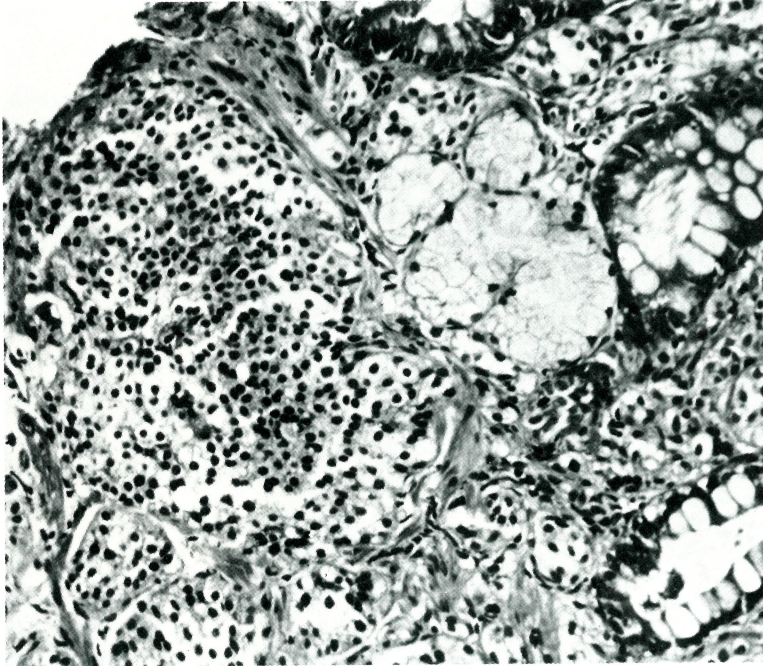


Fig. 5. Histological picture from endoscopic biopsy showing well-circumscribed foci of carcinoid tumor invading the duodenal mucosa and its muscular lamina. (H. E., $\times 260$)

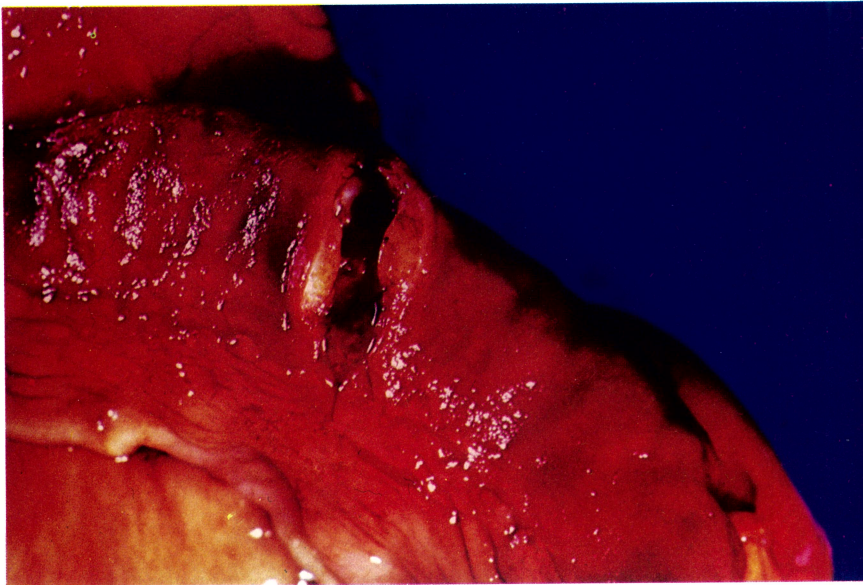


Fig. 6. Cut surface of the duodenal carcinoid tumor revealing yellowish and well-circumscribed nodular lesion covered by intact layer of the mucosa.

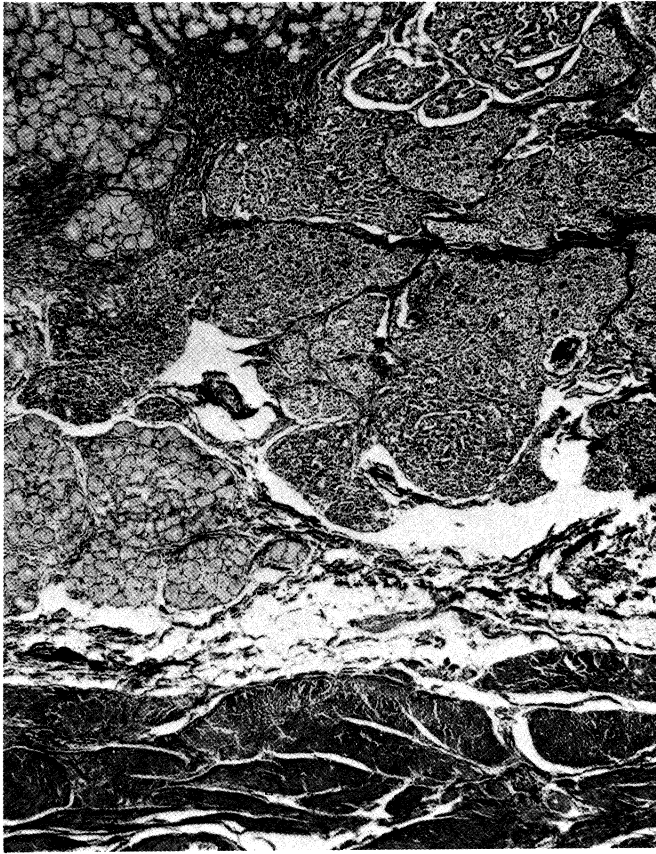
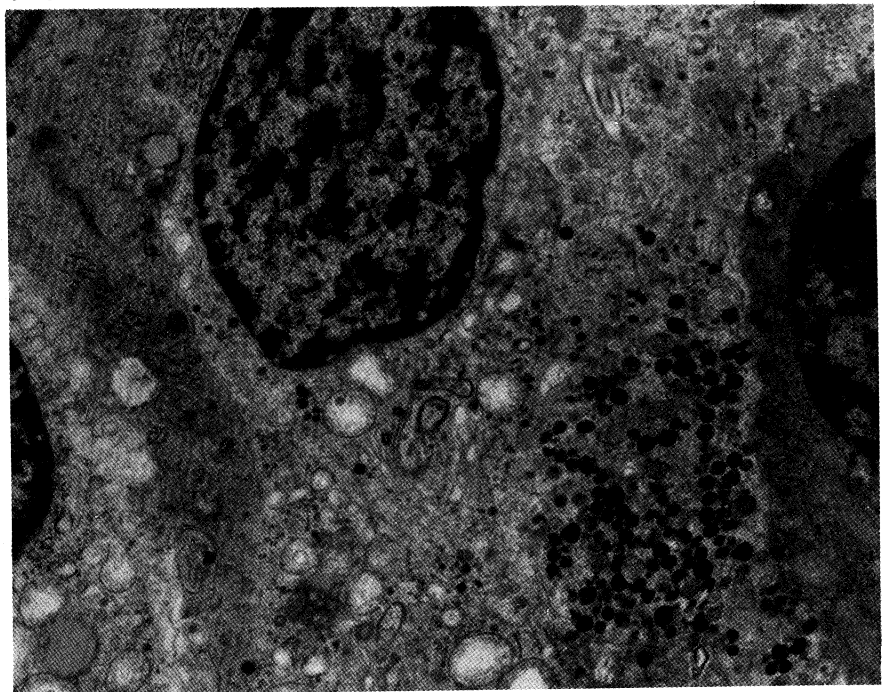


Fig. 7. Histological picture of the duodenal carcinoid showing lobular proliferation from the mucosa to the submucosa through the mucosal muscular lamina and a cribriform pattern in the right upper foci. (H. E., $\times 39$)

Fig. 8. Electron micrograph of the duodenal carcinoid indicating 2 types of cells, one layer and clearer and the other smaller and darker, and group of secretory granules in the cytoplasm of the clearer cell. (Uranyl-Lead stain, $\times 10,000$)



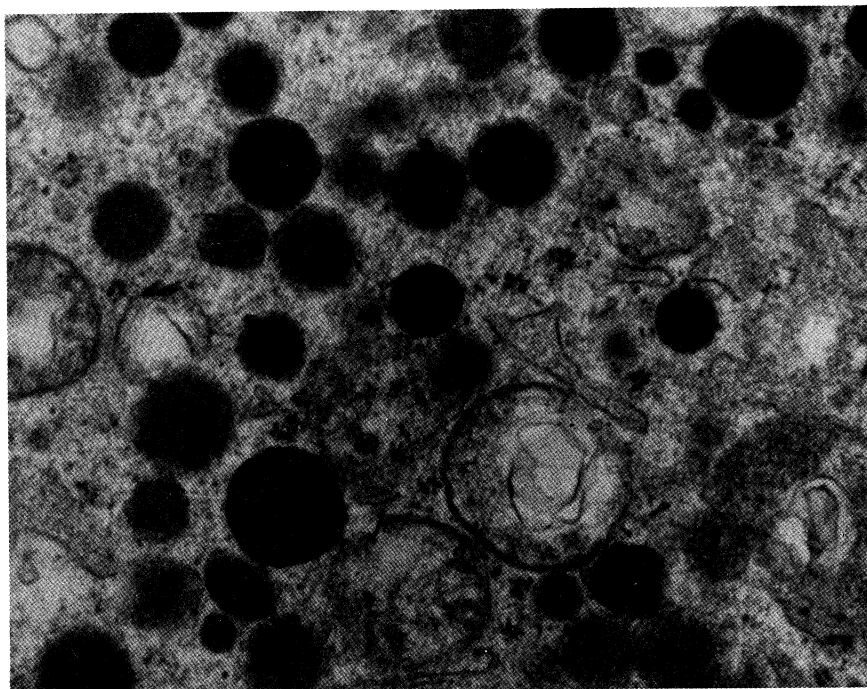


Fig. 9. Higher magnification of secretory granules showing electrondense and light spherical bodies surrounded by single-limiting membranes ranging from 1000 to 4000 Å in diameter. (Uranyl-Lead stain, $\times 40,000$)

て、篩状を呈する部位も認められた (Fig. 7 右上). 曾我ら¹⁾ の分類に従えば、主体は A 型 (tumors with nodular solid nests and peripheral invading cords.) で、一部に C 型 (tumors with a tubular, acinar or rosette-like structure.) を混えた型に相当する.

電子顕微鏡所見：腫瘍細胞は多数の clear cell と少数の小型の dark cell からなり、主として前者の胞体内に、1,000~4,000 Å 大、球形で濃淡の電子密度を示し、一枚の限界膜でかこまれた分泌顆粒の集団が確認された。消化管の正常内分泌細胞との対比では、このような顆粒を持つ腫瘍細胞は D-cell 又は G-cell に類似していた。なお神経分泌顆粒に相当する小型顆粒は認められなかった (Fig. 8).

考 察

カルチノイドと呼ばれるものは、一見未分化な腫瘍細胞からなるにもかかわらず、発育は緩

慢で周囲組織への浸潤や遠隔転移が一般に稀であることから、通常の癌腫とはかなり異なる性格を有するものと考えられ、1907年 Oberndorfer²⁾ によって類癌腫 (Karzinoid) と命名されたことに由来する。本腫瘍の大多数は原腸由来の諸臓器すなわち、消化管(器)や気管支に発生するが、古くはこれら臓器の粘膜に分布する銀親和細胞 (Kulchitsky 細胞またはクロム親和細胞) が唯一の発生母細胞と考えられ、銀親和細胞腫 (argentaffinoma) と呼ばれたが³⁾、今日では同細胞を始めとする、neural crest 起原の種々の神経内分泌細胞 (APUD 系細胞) がその発生母細胞になりうると考えられ⁴⁾⁵⁾、したがって本腫瘍の銀染色性が一定でないことも理解されている¹⁾。

消化管におけるカルチノイドは虫垂に最も多く、次いで小腸、とくに下部小腸に多いとされている。十二指腸におけるカルチノイドの発生頻度は欧米でも我が国においても低いことは Table 2 にみられる通りである⁶⁾⁻¹⁵⁾。

Table 2 Incidence of carcinoid tumors in the small intestine in comparison with other tumors

Authors	Duration observed (yrs)	Intestinal tumors			Intestinal carcinoid tumors				本邦のカルチノイド阿部 ¹⁵⁾	
		Total	Benign	Malignant	Total	Duodenum	Jejunum	Ileum		Meckel's Divert.
Cohen et al. ⁶⁾	20	78	34	44	23	5	0	18	アンケート 文献例 胃腸 十二指腸 盲腸 回盲部 結直腸 虫垂 気管支 その他 154例	
Darling et al. ⁷⁾	47	225	115	110	28	1	0	27		
Geroulanos et al. ⁸⁾	22	67	22	45	8	0	8			
Göber et al. ⁹⁾	37			19	2	0	1	1		
Marks et al. ¹⁰⁾	23				49	12	37			
Rich ¹¹⁾	21			37	12	1	2	9		
Wilander et al. ¹²⁾	11				16	1	15			
Wilson et al. ¹³⁾	41	180	84	96	38	11	1	25		
Sanders ¹⁴⁾					1118	80	992			
								46		

1977年神代ら¹⁶⁾は本邦における十二指腸カルチノイドを29例集計しているが、これに他の11例^{17)~27)}の報告例と自験例を加え、計41例について、若干の考察を加えた。発生部位は球部31例、下行脚7例、球部から下行脚にわたるもの1例、末端部1例と球部に多く、球部における部位記載のある16例についてみると、前壁10例、胃小彎側5例、胃大彎側1例、後壁1例と、前壁から胃小彎側にかけて好発する傾向にある。

腫瘍の大きさは1.9 cm以下19例、2~3.9 cm 7例、4 cm以上7例である。

カルチノイド症候群を示したと考えられる症例は3例で、腫瘍の大きさは、いずれも4 cm以上で、そのうち2例に肝・腸間膜への転移を認めている。転移を認めた十二指腸カルチノイドは4例で、いずれも肝には転移を認めているものの、そのうち2例にのみ carcinoid syndrome が出現しており、肝転移を示した症例がすべて、cacinoid syndrome を発現しているとは限らず、多発性転移例に認められる傾向がある。

発見動機は、多くは手術または剖検時に偶然発見されており、予め術前の内視鏡直視下生検により組織診断が確定した症例は、自験例以外わずか1例のみであった²⁴⁾。その他、内視鏡的に polyp と考えられ polypectomy の結果十二指腸カルチノイドを認めたものが1例報告さ

れているにすぎない²⁶⁾。カルチノイドは主として粘膜下層に发育するため、粘膜下腫瘍としての肉眼・内視鏡像を呈するが同時に粘膜固有層内にも发育する事が多い。したがって消化管カルチノイドでは粘膜固有層腫瘍組織を採取出来る確率が高いと考えられ、粘膜下腫瘍の形をとっても直視下生検を試みる価値が十分あるものと考えられる。これに対して固有筋層から発生する平滑筋腫や神経鞘腫など真の粘膜下腫瘍像を呈するものはよほど大きくならない限り、粘膜筋板を越えて粘膜を侵襲することは少なく、したがって内視鏡的生検により腫瘍実質の採取出来る確率は非常に低いのが普通である。今後は polypectomy 可能例には積極的に実施すると共に、粘膜腫瘍型病変の生検に際しても粘膜面に対して垂直に、可及的加圧下に施行するなどの考慮が必要と考えられ、更に生検器具の改良も大いに検討されるべき課題かと考えられる。

血管造影による診断については、Goldsteinら²⁸⁾は epinephrine による pharmacoangiography を試み、その効果を示している。また今野ら²⁹⁾は十二指腸第2部のカルチノイドに対し動脈造影像から癌は否定したと述べている。

合併症又は既往症としては、胃潰瘍が自験例を含め11例、早期胃癌5例、多発性上部消化管潰瘍2例、胃ポリープ2例、十二指腸潰瘍2例などを認めるが、手術時に発見された症例が多

くこれらの合併率が高いかどうか断定は困難なところである。しかし、カルチノイドと潰瘍の関係については、賛否両論ある中で、Mac Donald は³⁰⁾ 消化管カルチノイドの38%に、Horsley ら³¹⁾ は26%に消化性潰瘍を認めたといっている点は注目すべきところである。また、Weichert ら³²⁾³³⁾ は、十二指腸カルチノイドについて、消化性潰瘍を度々合併したり、時に Zollinger-Ellison 症候群を伴うことがある点を指摘していることも重要であろう。同様な関連性は Marks ら¹⁰⁾ の23年間に扱った156症例の消化管カルチノイド腫瘍中21例に Zollinger-Ellison 症候群を伴った十二指腸カルチノイドをみたという報告にもうかがい得るところで、消化性潰瘍の合併に対しては十分な考慮が必要といえよう。

次にカルチノイド腫瘍からの出血については、Nicole³⁴⁾ のように認めないというのに対して、Geroulanos ら⁸⁾ のように、総ての十二指腸腫瘍に出血がみられ、カルチノイドも例外でないとするものもある。しかし一般にカルチノイド腫瘍からの大量出血は稀なものと考えられ、自験例では内視鏡的にも肉眼的・組織学的にも出血は認められなかった。

十二指腸カルチノイドの電子顕微鏡所見については、Weichert ら³²⁾³³⁾ は大小2種の分泌顆粒を認め、神代¹⁶⁾、飯塚ら³⁵⁾ も同様な所見を得たとしているが、自験例においては、直径1,000~4,000Åの大小不同で濃淡な電子密度

の円形分泌顆粒を認めるのみで、Weichert らのこのような全く異なった2種の分泌顆粒は認めなかった。

カルチノイド腫瘍からは、多くの活性物質が産生、放出されていることが示唆されてきている。本例においては、血中 kinin、血漿 kininogen 値が高値を示し、尿中 kinin 量が正常の下限を示したが、これについては慢性関節リウマチや高血圧症の既往もあり、はたして腫瘍と関連のあるものか否か不明である。血中 kinin、血漿 kininogen が高値で尿中 kinin 量が正常下限という結果については、血中の kallikrein-kinin 系と glandular (腎性のものを含め) kallikrein-kinin 系は異なったシステムと考えられており、血中 kinin、血漿 kininogen が高値で尿中 kinin 量が正常下限という結果については矛盾するものでないようである。

おわりに

消化管粘膜下腫瘍の多くは術前診断が困難であるのが現状であるが、通常の生検器具を用いた生検で診断し得た十二指腸カルチノイドの1例を報告し、文献的考察を加えた。

稿を終るに臨み、血中 kinin、血漿 kininogen、尿中 kinin の測定を行なっていただき、またその結果について御教示いただいた札幌医科大学第2内科、仲尾隆先生に深甚なる謝意を表す。

文 献

- 1) 曾我 淳：(第7回河口湖カンファランス) 消化管ホルモン。山田隆司、伊藤 漸編集、東京、医歯薬出版。1976, pp. 181—200
- 2) Obendorfer, S.: Karzinoide: Tumoren des Dünndarms. Frankfurt Z. Path. 1: 426—432, 1907
- 3) Masson, P.: Carcinoids (argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of the appendicular mucosa. Am. J. Path. 4: 181—211, 1928
- 4) Pearse, A. G. E.: The endocrine cells of the GI tract: Origins, morphology, and functional relationships in health and disease. Clin. Gastroenterol. 3: 491—510, 1974
- 5) Pearse, A. G. E.: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J. Histochem. Cytochem. 17: 303—313, 1969