症例報告

原発性小腸未分化癌を含む三重複癌の1例

岡山済生会総合病院外科, 同 病理*

稲葉 基高 片岡 正文 安原 功
岡田 剛 大原 利憲 能勢聡一郎*

症例は66歳の男性で、微熱と腹痛を主訴に受診した。喉頭癌、肺癌の治療歴あり。CTでは、小腸間膜から小腸壁に連続する軟部腫瘍、小腸間膜内のリンパ節の腫脹を認めた。小腸腫瘍、悪性リンパ腫、gastrointestinal stromal tumorなどが疑われ、腸閉塞傾向を示したことから手術を施行した。術中所見では、Treitz靱帯より約170cmの回腸に7×5cm大の腫瘍を認め、病巣の栄養血管沿いに上腸間膜動脈周囲までリンパ節の腫脹を認め小腸切除とリンパ節郭清を行った。病理組織学的には既往の癌とはまったく異なる組織像であり、免疫染色検査の結果からリンパ節転移を伴う原発性小腸未分化癌と診断した。術後19日目に退院。術後37か月の現在無再発生存中である。小腸原発の未分化癌の報告はまれでありその予後は極めて不良である。今回、比較的長期無再発生存を得ている、リンパ節転移を伴う原発性小腸未分化癌を含む三重複癌の1例を経験したので報告する。

はじめに

原発性小腸癌はまれで全消化管原発癌の0.1～0.3%¹⁾程度と報告されている。なかでも未分化癌は原発性小腸癌全体の1.8～2.7%と非常にまれである²⁾³⁾。早期診断が難しく、過去の報告例からはリンパ節転移をとまなう症例では非常に予後が不良である。しかし今回、我々は比較的長期に無再発生存をえている原発性小腸未分化癌を含む三重複癌の1例を経験したので過去症例の検討を加えて報告する。

症 例

患者：66歳、男性

主訴：発熱、腹痛

既往歴：38歳、胃潰瘍にて幽門側胃切除。54歳、喉頭癌(高分化扁平上皮癌)にて放射線療法。58歳、舌白板症切除。65歳、肺癌(高分化腺癌)にて肺葉切除。

現病歴：2006年12月下旬より37℃台後半の発熱と、間歇的な腹痛を自覚しており、2007年1

月中旬に入って当院受診した。血液検査異常と腹部超音波検査、腹部CTにて小腸腫瘍を認め、精査加療目的に入院となった。

入院時現症：体温37.4℃。眼瞼結膜貧血なし。黄染なし。腸蠕動音は亢進。腹部圧痛は心窩部左右にあった。

入院時血液検査所見：白血球11,050/μl, CRP 6.63mg/dlと炎症所見を認めた。Hb 10.5g/dlと軽度貧血を認めた。CEA, SCC, CA19-9, CYFRAなどの腫瘍マーカーは有意な上昇なく、sIL2-Rは943U/mlと軽度上昇を認めた。

腹部超音波検査：左下腹部に直径6cm大の腫瘤影と腸間膜リンパ節の腫大を認めた。

腹部造影CT：左下腹部に7cm大の小腸に連続する軟部腫瘤影を認めた。また、その腫瘍の栄養血管沿いに上腸間膜動脈根部付近まで、リンパ節腫大と小腸間膜の脂肪組織濃度の上昇を認めた(Fig. 1)。

上部内視鏡検査：異常なし。

この時点では悪性リンパ腫、Gastrointestinal Stromal Tumor(GIST)、転移性小腸腫瘍などが鑑別診断として考えられ、小腸造影、小腸内視鏡な

<2010年3月24日受理>別刷請求先：稲葉 基高
〒700-8511 岡山市伊福町1-17-18 岡山済生会総合病院外科

Fig. 1 Enhanced abdominal CT revealed the mass which continued to a small intestinal wall from mesentery (big arrow), and the swelling of mesentery lymph nodes (small arrow).

どの精査を行う予定としていた。しかし、第5病日頃より貧血の進行と腸閉塞症状の出現を認めたため、それ以上の精査を断念し手術を施行した。

手術所見：開腹すると Treitz 靱帯より約 170 cm の回腸に 7×5cm 大の腫瘤を認めた。リンパ節は上腸間膜動脈周囲から腫瘍の栄養血管沿いに累々と腫大を認めた。腫大した腸間膜リンパ節を切除し、術中迅速診断に提出したところ未分化癌の疑いであった。リンパ節転移は広範囲であるが栄養血管沿いに限局しており、根治術が可能と判断し、小腸部分切除とリンパ節を含めて小腸間膜を切除した。リンパ節郭清は上腸間膜動脈付近まで可及的に行った。摘出標本を Fig. 2 に示す。

病理組織学的検査所見：病変は深い潰瘍を伴った全周性の 2 型腫瘍で、大型不整な核を持った短

Fig. 2 Resected specimen showed the type 2 tumor with a deep ulcer (big arrow), and mesentery lymph nodes swelling (small arrow).

紡錘形ないし多角形の異型細胞が、特別な配列を示すことなくびまん性密に増生していた。腫瘍細胞は明瞭な核小体を持ち、多核のものも交え多数の核分裂像が認められた (Fig. 3A)。腫瘍細胞による粘液産生像や腺管構造あるいは角化傾向などはみられなかった。腫瘍は小腸壁全層を侵して漿膜面に達し腸間膜内へと広がっており、リンパ管・血管への侵襲を認めた (ly1, v1)。また、同時に切除された腸間膜リンパ節では 11 個中 5 個に同様の組織の転移を認めた。免疫染色検査では上皮系のマーカーである cytokeratin のみが陽性となり (Fig. 3B)、CD56 (Fig. 3C)、CD34、CD21、c-kit (Fig. 3D)、S100、HMB45、chromogranin A、synaptophysin などはずべて陰性であった。既往歴にある 13 年前の喉頭腫瘍は角化を示す中分化型扁平上皮癌で、7 か月前に切除された肺腫瘍は 2.5 cm 大の高分化型腺癌 (細気管支肺胞上皮型、野口分類 C 型) であった。いずれも小腸病変とはまったく異なる組織像であり、今回の腫瘍切除時点でそれぞれ局所再発や周囲リンパ節転移などを疑う所見は認めなかった。以上の結果から、今回の病変を小腸に原発した未分化癌と診断した。

術後経過：術後 4 日目より経口摂取開始したところドレーンより乳糜腹水を認め、絶食で経過観察した。改善を認めたため術後 8 日目より経口摂取再開し、その後は良好に経過、術後 19 日目に退院した。退院後は内服化学療法 (テガフル・ウ

Fig. 3 Histopathological examination revealed the spindle and polygonal atypical cells form a line irregularly (HE stain). As a result of immunostaining, only cytokeratin which was a marker of the epithelium system is positive. (A : HE stain, B : cytokeratin, C : CD56, D : c-kit)

ラシル 400mg/日) を術後から行った。2010 年 2 月現在術後 37 か月無再発生存中である。

考 察

小腸は全消化管のうち、長さでは 75% を、粘膜全表面積においては 90% を占める。しかし、原発性小腸癌はまれで全消化管原発癌の 0.1~0.3%¹⁾ 程度と報告されている。原発性小腸癌の組織型では腺癌 90.5~97.3% を占めるとされ、腺癌の中では高分化、あるいは中分化腺癌がほとんどで未分化癌は原発性小腸癌全体の 1.8~2.7% と非常にまれである²⁾³⁾。欧米の報告でも頻度は同様に 1.5% 程度と報告されている⁴⁾。池口ら⁵⁾の 95 例の集計では、原発性小腸癌の発生部位は、約 70% の小腸癌が Treitz 靱帯あるいは Bauhin 弁から 50cm 以内に存在するが、Treitz 靱帯および Bauhin 弁より離れて発生する癌では分化度が低下する傾向にあるとされている。今回経験した症例も Treitz 靱帯から 170cm と、ほぼ全小腸の中央部に存在する未分化癌であった。

原発性小腸癌症例には 15~20% の頻度で重複癌が存在し、免疫学的、内因防御機構の異常が示唆されている⁶⁾。また、平井ら⁷⁾は小腸癌では分子生物学的に遺伝子不安定性 genetic instability (GI) が高く、大腸癌、胃癌、食道癌などと比べると代表的な癌遺伝子 *K-ras* と癌抑制遺伝子 *p53* に変異が存在している頻度は低いのにに対し replication errors (RERs) の頻度が高いことなどから、原発性小腸癌の発生には他の消化管癌とは異なった遺伝子異常が関与していると報告している。自験例は喉頭癌、肺癌、小腸癌の三重複癌であり、小腸癌の手術が肺癌手術から 6 か月後であることを考えると、肺癌と小腸癌については同時重複癌であったと考えるのが自然であろう。やはり、何らかの免疫学的異常や、遺伝子不安定性が予測され、今後、再発だけでなく更なる原発性重複癌についても厳重なフォローアップが必要と考えられる。原発性小腸癌（十二指腸癌を除く）を含む三重以上の重複癌について、医学中央雑誌で 1983

Table 1 Reported cases of primary small intestine undifferentiated carcinoma in Japan

No	Author	Year	Age, Sex	C.C.	Preoperative Diagnosis	Location	LN meta	Depth	Radical operation	Prognosis
1	Ikeda ¹⁵⁾	1974	62F	abd pain	ileocecal tumor	5cm from B	(-)	*	*	A (10M)
2	Nakagami ¹⁶⁾	1977	73F	abd pain, vomiting	ileus	30cm from B	(+)	*	no	D (5M)
3	Ogoshi ¹⁷⁾	1986	68F	abd pain	small intestinal cancer	5cm from T	(+)	ss	yes	*
4	Matsuo ¹⁸⁾	1987	64M	abd mass	malignant tumor	10cm from B	*	*	*	D (5M)
5	Sasaki ¹⁹⁾	1988	37M	anemia, abd pain	small intestinal cancer	jejunum end	(+)	se	no	D (9M)
6	Ikeguchi ⁵⁾	1993	63M	abd pain, vomiting	ileus	150cm from B	(-)	ss	yes	A (36M)
7	Mikami ²⁰⁾	1994	70M	constipation	malignant tumor of the small intestine	80cm from T	(-)	mp	*	D (14M)
8	Amano ²¹⁾	1998	81M	abd pain	malignant tumor of the small intestine	3cm from T	(+)	si	no	D (26D)
9	Yagi ²²⁾	1999	73F	abd pain	malignant tumor of the small intestine	50cm from B	(+)	ss	*	A (5M)
10	Nakamura ²³⁾	2000	73F	abd pain	small intestinal tumor	100cm from T	(+)	ss	no	D (5M)
11	Kadoya ²⁴⁾	2002	57M	abd pain	malignant lymphoma of the small intestine	90cm from T	(+)	si	no	D (55D)
12	Sato ²⁵⁾	2003	46M	left back pain	small intestinal cancer	40cm from T	(+)	*	no	D (127D)
13	Usuda ²⁶⁾	2007	84M	fever	abd tumor, peritonitis	130cm from T	(+)	*	no	D (45D)
14	Shiraishi ²⁷⁾	2007	48M	epigastralgia	malignant tumor of the small intestine	15cm, 55cm from T (two lesion)	(-)	se	*	A (8M)
15	Matsuoka ²⁸⁾	2008	56M	abd pain	malignant tumor of the small intestine	40cm from T (multiple)	(+)	ss	no	D (37D)
16	Our case		66M	abd pain	small intestinal tumor ileus	170cm from T	(+)	se	yes	A (37M)

Abbreviation : abd, abdominal ; T, Treitz ligament ; B, Bauhin's valve ; A, alive ; D, dead ; *, unknown

年から2009年まで「小腸癌」、「重複癌」をキーワードとして我々が検索したかぎり、本邦では自験例を含めて18例であった^{8)~14)}が、小腸未分化癌を含むものは自験例のみであった。

原発性小腸未分化癌の報告例は、医学中央雑誌で1983年から2009年まで「小腸癌」、「未分化癌」をキーワードとして我々が検索したかぎり、本邦では自験例を含めて16例のみであった(会議録を除く)(Table 1)^{15)~28)}。年齢、性別、主訴などについては森山ら²⁾がまとめた原発性小腸癌全般の報告にほぼ順ずる結果であったが、存在部位についてはTreitz靱帯、Bauhin弁から距離の離れているものが多く、前述の池口ら⁵⁾の分化度の低い小腸癌ほどTreitz靱帯およびBauhin弁より離れて発生するものが多いという報告と一致していた。リンパ節転移の頻度について原発性小腸癌全体では44%と報告されている²⁾が、今回の未分化癌の集計では16例中11例(69%)と高率であった。治癒切除率は原発性小腸癌全体の75%²⁾や69%⁵⁾に対し、未分化癌では27%と低率でその進行の速さ

が示唆された。原発性小腸癌の予後は不良で5年生存率は38%程度²⁾とされるが、治癒切除をなした症例では50か月生存率68.1%との報告⁵⁾もあり、治癒切除の可否が予後を大きく左右すると考えられる。自験例以外のリンパ節転移陽性例10例中、治癒切除が行われたことが記載されている報告は1例のみであり、その予後についても1例は5か月生存中と報告されているがその他の9例はすべて術後5か月以内に死亡しており、非常に予後不良である。自験例はリンパ節転移陽性であったが、治癒切除が可能であったことから37か月という比較的長期無再発生存を得られているまれな症例と考えられた。今後の原発性小腸癌の治療戦略としてはリンパ節転移のない早期に発見することが最も重要と考えられ、小腸内視鏡、カプセル内視鏡など新しい診断手技に対する期待は大きい。しかし、リンパ節転移をとまなうような予後不良の小腸癌においても治癒切除により長期生存を得られる可能性もあり、全身状態が許せば諦めることなく積極的にリンパ節郭清を行い治癒

切除を目指すべきであると考える。

小腸癌に対する化学療法は現時点で標準的な治療レジメンはないが、胃癌に準じたレジメン²⁹⁾と大腸癌に準じたレジメン³⁰⁾で有効であったという報告が散見される。また、Crawley ら³¹⁾は進行小腸癌に対して5-FUの持続静注療法を施行し、奏効率37.5%、無増悪生存期間7.8か月、平均生存期間13か月であったと報告している。しかし、今回検索した範囲内では原発性の未分化癌に対する化学療法の有用性を示す報告はなかった。術後の補助化学療法についても、5-FU系を中心として胃癌や大腸癌に準じたレジメンを施行した報告が散見されるものの⁵⁾³²⁾³³⁾、現時点で有用性のエビデンスはない。しかしながら、胃癌や大腸癌を参考にするならば、5-FU系による補助化学療法が生存期間の延長に寄与する可能性は十分に予想される。筆者としては非治癒切除の原因として腹膜播種が多い⁵⁾ことを考慮すれば、胃癌に準じたレジメンの効果がより期待できるのではないかと考察するが今後の症例の蓄積と検討が待たれるところである。

なお、本稿の要旨は第64回日本消化器外科学会総会(2009年7月、大阪)において発表した。

文 献

- 倉金丘一：本邦における原発性空・回腸癌の臨床統計的考察。最新医 34：1053—1058, 1979
- 森山重治，木下尚宏，宇高徹総ほか：原発性小腸癌の1例と本邦129例の臨床病理学的検討。外科 55：212—216, 1993
- 池永雅一，吉川宣輝，西庄 勇ほか：CA19-9 高値の小腸癌の1例とわが国集計。癌の臨 43：957—961, 1997
- Howe JR, Karnell LH, Menck HR et al：Adenocarcinoma of the small bowel. Cancer 86：2693—2706, 1999
- 池口正英，西土井英明，工藤浩史ほか：回腸未分化癌の1例—本邦報告95例の原発性空腸，回腸癌の検討—。日臨外医学会誌 54：450—454, 1993
- 沢田俊夫，武藤徹一郎，草間 悟：原発性小腸腫瘍。消外 4：499—505, 1981
- 平井 敦，日比健志，中村 肇ほか：原発性小腸癌の分子生物学的検討。癌と化療 24：332—336, 1997
- 田畑寿彦，岡田安浩，中野 元ほか：原発性回腸びまん浸潤型低分化腺癌を有した異時・同時性多重(4重)癌の1例。日消誌 96：1067—1072, 1999
- 難波美津雄，佐久間威之，依田紀仁ほか：胃，空腸，結腸三重複癌の1例。日消誌 96：953—958, 1999
- 河内保之，廣田正樹，金子耕司ほか：大腸7多発癌と原発性空腸癌を同時に重複した1例。日臨外医学会誌 60：1956—1959, 1999
- 本田勇二，河野哲夫，田中暢之ほか：多発大腸・小腸重複癌の1例。日臨外医学会誌 63：2585—2590, 2002
- 安田 顕，水野 章，森本 守ほか：直腸，小腸，胸腺の同時性3重複癌の1例。日臨外医学会誌 65：3076—3079, 2004
- 河西 秀，添田純平，小田切範晃ほか：残胃癌，空腸癌，上行結腸癌の同時性三重複癌の1切除例。外科 66：483—486, 2004
- 斎藤直康，船橋公彦，小池淳一ほか：異時性8多発大腸癌と原発性小腸癌との多重癌の1例。日臨外医学会誌 69：974—979, 2008
- 池田禎仁，松村茂次郎，砂川恵伸ほか：原発性小腸癌の2例。広島医 27：358—362, 1974
- 中神一人，北島正是，田近徹也ほか：空腸ならびに回腸の悪性腫瘍11例の検討。外科 39：353—357, 1977
- 小越和榮，丹羽正之，斎藤征史ほか：消化管のX線像 XI. 原発性小腸癌。綜合臨 35：893—897, 1986
- 松尾健治，福田一正，土山秀夫ほか：回腸にみられた未分化癌の1例。癌の臨 33：434—437, 1987
- 佐々木正寿，花立史香，山村浩然ほか：貧血を主訴とした小腸未分化癌の1例。日消外会誌 21：2435—2438, 1988
- 三上公治，朔 元則，桧原 淳ほか：空腸未分化癌の1例。外科診療 36：1159—1163, 1994
- 天野尋暢，黒田義則，倉西文仁ほか：原発性小腸癌の2例。広島医 51：739—742, 1998
- 八木秀介，渋谷和彦，川井尚臣ほか：嘔吐にて発症した原発性小腸癌の1例。高松病誌 15：85—89, 1999
- 中村隆俊，大谷剛正，国場幸均ほか：多発性小腸転移を伴い，神経内分泌細胞分化を認めた原発性小腸未分化癌の1例。日臨外会誌 61：3271—3275, 2000
- 角谷昌俊，鈴木康弘，狭間一明ほか：小腸原発未分化癌の1例。日消外会誌 36：1615—1620, 2003
- 佐藤庸子，長束美貴，岩渕 裕ほか：肺と小腸の同時重複癌の1例。日臨外会誌 64：3230—3234, 2003
- 臼田昌広，中野達也，平野拓司ほか：不明熱で発症した小腸未分化癌の1例。日臨外会誌 68：2543—2547, 2007
- 白石良介，吉川 敦，隅 健次ほか：原発性小腸未分化癌の1例。内科 100：790—794, 2007
- 松岡 翼，葛城 圭，松崎太郎ほか：多発性小腸壁内転移を伴った小腸未分化癌の1例。日消外会

- 誌 41 : 123—128, 2008
- 29) 南 一仁, 山口佳之, 津谷康大ほか : 5-FU 系抗癌剤使用にて良好な予後が得られた非切除小腸腺癌の 1 例. 日消外会誌 39 : 1523—1528, 2006
- 30) 笹木有佑, 夏井坂光輝, 高野眞寿ほか : 多発肝転移に mFOLFOX6 療法が奏効した原発性小腸癌の 1 例. 癌と化学療法 36 : 1927—1929, 2009
- 31) Crawley C, Ross P, Norman A et al : The Royal Marsden experience of a small bowel adenocarcinoma treated with protracted venous infusion 5-fluorouracil. Br J Cancer 78 : 508—510, 1998
- 32) 大城幸雄, 大河内信弘, 永田千草ほか : 終末回腸重複腸管に発生した腺癌の 1 切除例. 日消外会誌 42 : 215—220, 2009
- 33) 畑中一映, 林 秀幸, 中井正人ほか : 小腸癌転移病巣に TS-1 + CPT-11 療法が奏効した 1 例. 函館医誌 33 : 19—22, 2009

A Case of Triple Cancer Including the Primary Small Intestine Undifferentiated Carcinoma

Mototaka Inaba, Masafumi Kataoka, Isao Yasuhara,
Tsuyosi Okada, Toshinori Ohara and Souichirou Nose*

Department of Surgery and Department of Pathology*, Okayama Saiseikai General Hospital

Primary undifferentiated small-intestine carcinoma is rare and the prognosis is dismal. A 66-year-old man with a history of laryngeal and lung cancer was admitted for slight fever and abdominal pain. Computed tomography (CT) indicated a mass from the mesentery to the small-intestine wall and swollen mesentery lymph nodes, necessitating emergency surgery due to bowel obstruction. Perioperative findings for the ileum 170cm from the ligament of Treitz showed a 7cm mass and swollen lymph nodes around the superior mesenteric artery. We conducted dissection and radical surgery. Histopathologically, it had the primary undifferentiated small-intestine carcinoma with the lymph nodes metastasis diagnosed by immunostaining. The postoperative course was good and the man was discharged on postoperative day 19. No recurrence has been seen in the 37 months since.

Key words : small-intestine tumor, undifferentiated carcinoma, lymph node metastasis

[Jpn J Gastroenterol Surg 43 : 1159—1164, 2010]

Reprint requests : Mototaka Inaba Department of Surgery, Okayama Saiseikai General Hospital
1-17-18 Ifuku-cho, Okayama, 700-8511 JAPAN

Accepted : March 24, 2010