症例報告

腫瘍径 8 mm でありながらリンパ節転移陽性であった十二指腸 neuroendocrine tumor-Grade 1 の 1 例

塚本俊太郎¹⁾ 寺島 秀夫²⁾ 朴 秀吉¹⁾ 中野 順隆¹⁾
今村 史人¹⁾ 神賀 正博¹⁾

¹⁾日立製作所ひたちなか総合病院外科

²⁾筑波大学附属病院ひたちなか社会連携教育研究センター

症例は背部痛を主訴とする 69 歳の女性で、偶然上部消化管内視鏡検査で十二指腸球部に約 10 mm の粘膜下腫瘍が発見された。生検の結果、神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor; 以下, NET と略記), Grade 1 (以下, G1 と略記) と診断された。NET-G1 で 10 mm 以下かつ粘膜下層までの深達度の場合, リンパ節転移のリスクが低いので縮小手術の適応と判断され, 十二指腸球部を含めた幽門側胃切除術が施行された。病理組織学的検査では粘膜下層内に限局する 8 mm 大の NET と幽門下リンパ節への転移がみられた。十二指腸 NET の本邦報告例 21 例を集計すると, G1 または 10 mm 以下の場合でも 3 例にリンパ節転移が発生していた。十二指腸 NET の治療に際しては, リンパ節転移リスクが低い条件を満たしていても, 潜在的なリンパ節転移リスクを認識する必要性が示唆された。

キーワード: 十二指腸, 神経内分泌腫瘍, neuroendocrine tumor-Grade 1

はじめに

十二指腸神経内分泌腫瘍は比較的まれな疾患であり、これまで十二指腸カルチノイドとして報告されてきた。2010 年 WHO の神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor; 以下, NET と略記) における分類で、細胞増殖能 (grade; 以下, G と略記) により, NET-G1, NET-G2, neuroendocrine carcinoma (以下, NEC と略記) の三つに大別されるようになった¹⁾。今回、腫瘍径 8 mm, 細胞増殖能 G1 でありながらリンパ節転移陽性であった十二指腸 NET を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 69 歳, 女性

主訴: 背部痛

既往歴: 18 歳時に虫垂炎に対して開腹虫垂切除術を施行されている。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 以前より背部痛を主訴に医療機関を受診することがあったが特に異常は指摘されなかった。2012 年 6 月, 背部痛が再度出現し, 当院を受診し上部消化管内視鏡検査を行ったところ, 偶然十二指腸粘膜下腫瘍が発見された。

初診時現症: 特記すべきことなし。

Fig. 1 Immunohistochemical stains. Tumor cells showed a low Ki-67 index of about 1% (C) with positive expressions for chromogranin A (A) and synaptophysin (B).

Fig. 2 Upper gastrointestinal series. A white arrow indicates a small rounded eminence (about 15 mm in diameter) with clear margins at the anterior wall of duodenal bulb.

Fig. 3 The resected specimen. A submucosal tumor measuring 15 mm×10 mm in size was mostly located at the anterior wall of duodenal bulb adjacent to the pyloric ring.

血液学的所見：特記すべきことなし。

上部消化管内視鏡検査所見および生検結果：幽門輪に近接する十二指腸球部前壁に粘膜下腫瘍 (submucosal tumor；以下，SMT と略記) を認め，狹帯域光観察 (narrow band imaging；以下，NBI と略記) では正常粘膜に覆われていた。生検の結果，腫瘍細胞は chromogranin A (+)，synaptophysin (+)，NCAM (+) と神経内分泌系の形質を有し，増殖している細胞に顕著な異型や核分裂像 (<2) はみられず，Ki-67 指数は 1% 程度 (≤2%) であった。2010 年 WHO 分類の新分類に基づいて NET-G1 と診断された (Fig. 1)。

上部消化管造影検査所見：上部消化管内視鏡検査所見と同様に，十二指腸球部前壁に約 15 mm 大，境界明瞭な SMT を認めた (Fig. 2)。

腹部造影 CT 所見：幽門輪に近接する十二指腸球部に強い造影効果を伴う約 10 mm 大の腫瘍が描出された。リンパ節腫大，他臓器転移，腹膜播種結節を認めなかった。

治療方針：実質的な腫瘍径 10 mm の NET-G1 であることから，European Neuroendocrine Tumor Society (以下，ENETS と略記) のガイドライン²⁾に基づけば，超音波内視鏡検査を追加して深達度が粘膜下層 (submucosa；以下，SM と略記) に留まることが担保されれば，内視鏡的切除も選択可能な状態であった。そこで，患者に対して説明を行ったが，患者の希望により外科的切除が選択された。術式は，縮小手術として，十二指腸球部を含む幽門側胃切除，Roux-en-Y 再建が選択された。

手術所見：肉眼的に，腫瘍は壁内で発育しており漿膜面に露出しておらず，また，胃幽門上下リンパ節ならびに臍頭周囲リンパ節 (臍頭後部，上腸間膜動脈，臍頭前部) に転移を疑う肉眼所見を認めなかった。

その結果、リンパ節郭清が行われた範囲は、胃癌幽門側胃切除術の D1 郭清に相当する小彎リンパ節、大彎右群リンパ節、幽門上リンパ節、幽門下リンパ節、さらに幽門上リンパ節の延長上にある総肝動脈前上部リンパ節となり、それぞれ検体として提出された。

摘出標本所見：腫瘍は、幽門輪に近接する十二指腸前壁を主座とし、粘膜下腫瘍の形態であった (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：腫瘍は、十二指腸球部の粘膜下層内に限局して 8×7 mm 大の境界明瞭な腫瘤を形成しており、類円形核と両染色細胞質を有する細胞が、粘膜内では胞巣状に、粘膜下層内では、繊細な線維血管性間質を伴って、索状・網状配列をとりながら増殖していた。高度な核異型はみられず、核分裂像も目立たず (<2)、Ki-67 指数は 1%未満であった。幽門下リンパ節に 1 個転移が認められた (Fig. 4)。

術後経過：術後 24 か月経過した現在、無再発生存中である。

考 察

2000 年、WHO 分類において、神経内分泌への分化を示す腫瘍を全て神経内分泌腫瘍と総称するようになった。これにともなって、旧来カルチノイドと呼ばれた病変は、well differentiated endocrine tumor, well-differentiated endocrine carcinoma, poorly differentiated endocrine carcinoma に分類された。さらに、2010 年に公表された WHO の新分類では、細胞増殖能を核分裂像数と Ki-67 指数を用いて評価し、NET-G1, NET-G2, NEC の三つに分類されるようになった。いまだに「カルチノイド」の名称を用いての報告が散見されるが、本症例は WHO の新分類に従って NET-G1 と診断し報告を行った。

まず、十二指腸 NET の発生頻度について述べる。Neuroendocrine Tumor Workshop Japan の報告³⁾によると、消化管 NET の人口 10 万人当たりの有病患者数は 3.5 人、1 年間の新規発症数は人口 10 万人当たり 2.1 人と推定される。消化管 NET の部位別の頻度に関しては、前腸由来（食道、胃、十二指腸）が 28.8%、中腸由来（空腸、回腸、虫垂）が 5.2%、後腸由来（結腸、直腸）が 66.0%と Ito ら⁴⁾は報告している。

次いで、十二指腸 NET のリンパ節転移リスクについて考察を加える。ENETS のガイドライン²⁾では、G1 で 10 mm 以下かつ深達度が SM 浸潤までであればリンパ節転移のリスクは低く、内視鏡的切除の適応とされている。しかし本症例では、それらの条件を全て満たしているにもかかわらず、リンパ節転移が認められた。そこで、G1 かつ 10 mm 以下の十二指腸 NET のリンパ節転移症例の本邦報告例の有無を確認するために、2010 年から 2013 年 7 月までの医中誌 Web で「神経内分泌腫瘍」と「十二指腸」をキーワード（会議録除く）として検索したところ、Grade 分類が特定可能であった本邦報告例 18 例^{5)~22)}が抽出され、これに当施設における十二指腸 NET 症例 3 例（本症例を含む）を加えて計 21 例を Table 1 に列挙した。なお、深達度別については、一般的に球部病変では胃癌取扱い規約に準じ、乳頭部病変では胆道癌取扱い規約に則っていることから、深達度を同一のパラメーターで比較できず、集計項目から除外した。腫

Table 1 Reported cases of duodenal NET in Japan (2010–2013)

Case	Author	Year	Age	Sex	Location	Grade	Tumor size (mm)	Lymph node metastasis
1	Seshimo ⁵⁾	2010	75	M	Descend	G1	18	N(–)
2	Hasebe ⁶⁾	2010	53	M	Acc Papilla	G1	13	N(+)
3	Sunakawa ⁷⁾	2010	37	F	Acc Papilla	G1	7	N(+)
4	Sakurai ⁸⁾	2010	78	F	Papilla	G2	20	N(+)
5	Haruki ⁹⁾	2010	73	M	Bulb	G1	20	N(+)
6	Saikawa ¹⁰⁾	2010	71	F	Papilla	G3	18	N(+)
7	Otowa ¹¹⁾	2011	79	M	Papilla	G3	14	N(+)
8	Yagi ¹²⁾	2011	62	M	Papilla	G1	25	N(–)
9	Nakamura ¹³⁾	2011	40's	F	Acc Papilla	G1	10	N(+)
10	Harima ¹⁴⁾	2011	60's	M	Bulb	G1	14	N(+)
11	Beppu ¹⁵⁾	2012	67	F	Papilla	G3	13	N(–)
12	Arai ¹⁶⁾	2012	61	F	Acc Papilla	G1	19	N(+)
13	Yamamoto ¹⁷⁾	2012	59	F	Descend	G2	30	N(+)
14	Kinoshita ¹⁸⁾	2012	48	F	Papilla	G1	20	N(+)
15	Yamada ¹⁹⁾	2012	74	F	Acc Papilla	G1	10	N(–)
16	Adachi ²⁰⁾	2012	63	M	Papilla	G2	11	N(–)
17	Yoshioka ²¹⁾	2012	67	M	Papilla	G1	23	N(+)
18	Kato ²²⁾	2013	76	M	Papilla	G3	15	N(–)
19	Our case 1		73	F	Bulb	G2	6	N(+)
20	Our case 2		65	M	Bulb	G1	8	N(–)
21	Our case 3		69	F	Bulb	G1	8	N(+)

瘍径 10 mm 以下の十二指腸 NET-G1 でありながら、砂川ら⁷⁾が報告した副乳頭病変 1 例と中村ら¹³⁾が報告した副乳頭病変 1 例、本症例の球部病変 1 例の計 3 例において、リンパ節転移が陽性であった。すなわち、NET の新分類が公表されて間もないものの、本邦では 10 mm 以下 NET-G1 のリンパ節転移陽性例が報告されていることが明らかとなった。Soga²³⁾は十二指腸カルチノイド 927 例を解析し、典型的カルチノイドの場合、リンパ節転移率が腫瘍径 5 mm 以下で 10.6%、6～10 mm 以下で 13.9%と報告している。さらに、Soga²⁴⁾は、SM 浸潤の消化管カルチノイド 1,914 例を集計した結果として、腫瘍径 5 mm 以下の消化管カルチノイド (399 例) でも、リンパ節を含む全ての転移率が 6%と意外に高いことを指摘している。同研究において、SM 浸潤の十二指腸カルチノイド (295 例) の場合、その転移率が腫瘍径 5 mm 以下で 8.3%、5.1～10 mm で 10.5%であり、10 mm 以下で総括すると 9.8%に相当した。つまり、十二指腸カルチノイドの転移率は、腫瘍径 10 mm 以下の条件、さらに深達度 SM 浸潤を加えた条件においても、看過できない値 (10%前後) として捉えるべきである。カルチノイドから NET へと疾患概念は変化しているが、上述した十二指腸カルチノイドのデータは、同様の条件を満たす NET-G1 でもリンパ節転移が起こりうることを示唆していると考えられる。実際、今回の検討において内視鏡的切除の適応である G1 で 10 mm 以下かつ深達度が SM 浸潤までの条件に完全に該当していながらリンパ節転移の存在が確認されたことから、ENETS のガイドラインに則って十二指腸 NET に対して内視鏡的切除を考慮ないし施行した場合、潜在的なリンパ節転移リスクに留意しておく必要がある。

最後に、十二指腸球部に発生した NET に対する手術治療について述べる。二村²⁵⁾は、膵頭部領域癌の縮小手術として十二指腸球部 (第 1 部) であれば胃十二指腸切除術が適応となると述べている。同術式のリンパ節郭清としては膵頭周囲リンパ節郭清を注意深く行い、膵頭後部・上腸間膜動脈・膵頭前部リンパ節のいずれかに転移を認める場合には躊躇することなく膵頭十二指腸切除に切り替えた方が良いことを推奨している。消化管 NET のリンパ節郭清はそれぞれの部位の癌取扱い規約に準じた定型的なリンパ節郭清が行われることが多い。しかしながら、十二指腸癌の取扱い規約は確立されておらず、各施設の裁量で行われているのが実状である。今後、適切な切除範囲とリンパ節郭清範囲を決定するためには、WHO 新分類に基づいた症例報告が蓄積されていく必要がある。

利益相反：なし

文献

- 1) 丸山 保彦, 渡辺 文利, 花井 洋行. 十二指腸カルチノイドの病態と治療. 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2011;53(8):1979-90.
- 2) Kloppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilsson O, et al. ENETS Consensus Guideline for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. Neuroendocrinology. 2009 Aug;90(2):162-6.
- 3) Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. J Gastroenterol. 2010 Feb;45(2):234-43.
- 4) Ito T, Tanaka M, Sasano H, Osamura YR, Sasaki I, Kimura W, et al. Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. J Gastroenterol. 2007 Jun;42(6):497-500.
- 5) 瀬下 賢, 大石 正博, 戸嶋 俊明, 山村 方夫, 山下 裕, 田中 紀章. センチネルリンパ節生検のち十二指腸局所切除術と有茎回腸パッチ再建を行った十二指腸第2部カルチノイドの1例. 手術. 2010;64(2):265-8.
- 6) 長谷部 修, 越知 泰英, 原 悦雄, 立岩 伸之, 須澤 兼一, 関 重矢子, ほか. 十二指腸副乳頭部カルチノイドの1例. 肝胆膵画像. 2010;12(2):244-50.
- 7) 砂川 宏樹, 金城 達也, 大城 直人, 知念 隆之, 末松 直美, 西巻 正, ほか. 十二指腸副乳頭部神経内分泌腫瘍の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2010;71(2):415-9.
- 8) 櫻井 克宣, 塚本 忠司, 清水 貞利, 金沢 景繁, 山下 好人, 西口 幸雄. 十二指腸乳頭部神経内分泌細胞癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2010;71(3):712-7.
- 9) 春木 茂男, 河野 辰幸, 永井 鑑, 西蔭 徹郎, 中島 康晃, 川田 研郎. 十二指腸カルチノイドが併存する胸部食道癌に対し山岸式胃管再建術を施行した1例. 手術. 2010;64(4):539-42.
- 10) 才川 大介, 橋本 卓, 葛西 弘規, 谷 安弘, 中川 智徳, 高木 知敬. 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. 日本消化器外科学会雑誌. 2010;43(12):1223-8.
- 11) 音羽 泰則, 味木 徹夫, 平田 建郎, 上野 公彦, 福本 巧, 具 英成, ほか. 膵頭十二指腸切除術を施行した胃癌と十二指腸乳頭部内分泌細胞癌の重複癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(1):203-8.
- 12) 八木 康道, 吉光 裕, 佐久間 寛, 仲井 培雄, 上田 博. 胆管病変を伴った十二指腸乳頭部カルチノイドの1例. 臨床外科. 2011;66(6):850-4.
- 13) 中村 陽介, 廣岡 芳樹, 伊藤 彰浩, 川嶋 啓揮, 大野 栄三郎, 石川 卓哉, ほか. 膵管非癒合に合併した十二指腸副乳頭部カルチノイドの1症例. 肝胆膵治療研究会誌. 2011;9(1):45-51.
- 14) 播磨 博文, 仙譽 学, 戒能 聖治, 末永 成之, 植木 谷 俊之, 吉田 加奈子, ほか. 術前診断可能であった超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (EUS-FNA) が有用であった十二指腸カルチノイド腫瘍の一例. 山口医学. 2011;60(6):243-8.
- 15) 別府 直仁, 安井 智明, 相原 司, 柳 秀憲, 山中 若樹. 粘膜内病変で発見した Vater 乳頭部腺内分泌細胞癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2012;73(4):863-8.
- 16) 新井 典岳, 五十嵐 良典, 鎌田 至, 岸本 有為, 三村 享彦, 伊藤 謙, ほか. 副乳頭カルチノイドの1例. Progress of Digestive Endoscopy. 2012;80(2):154-5.
- 17) 山本 玲, 川口 真矢, 杉本 真也, 山村 光弘, 大山田 純, 黒田 幹人, ほか. Vater 乳頭近傍に発生したソマトスタチン産生十二指腸神経内分泌腫瘍の1症例. 肝胆膵治療研究会誌. 2012;10(1):58-66.
- 18) 木下 秘我, 衣笠 章一, 常見 幸三, 田代 敬. von Recklinghausen 病に合併し肝およびリンパ節転移をともなった十二指腸カルチノイドの1切除例. 日本消化器病学会雑誌. 2012;109(8):1379-85.
- 19) 山田 兼史, 横溝 博, 内藤 嘉紀, 中田 由紀子, 林 亨治, 福田 精二, ほか. 十二指腸副乳頭内分泌腫瘍の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2012;73(9):2284-9.
- 20) 足立 清太郎, 中原 一有, 奥瀬 千晃, 高木 麗, 路川 陽介, 末谷 敬吾, ほか. 脈管侵襲陰性であった十二指腸乳頭部線内分泌腺癌の1切除例. 胆道. 2012;26(5):705-11.
- 21) 吉岡 伊作, 澤田 成朗, 松井 恒志, 大村 哲也, 森山 亮仁, 関根 慎一, ほか. von Recklinghausen 病に合併した十二指腸乳頭部ソマトスタチノーマと十二指腸 GIST の1例. 胆道. 2012;26(5):727-32.
- 22) 加藤 新, 真口 宏介, 小山内 学, 高橋 邦幸, 湯沼 朗生, 矢根 圭, ほか. 十二指腸乳頭部原発腺内分泌細胞癌の1例. 日本消化器病学会雑誌. 2013;110(2):282-9.
- 23) Soga J. Endocrinocarcinomas (carcinoids and their variants) of the duodenum. An evaluation of 927 cases. J Exp Clin Cancer Res. 2003 Sep;22(3):349-63.
- 24) Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. Cancer. 2005 Apr;103(8):1587-95.
- 25) 二村 雄次. 膵頭部領域癌の縮小手術. 日本消化器外科学会雑誌. 1995;28(1):99-103.

CASE REPORT

Duodenal Grade 1 Neuroendocrine Tumor 8 mm in Diameter Accompanied by Lymph Node Metastasis

Shuntaro Tsukamoto¹⁾, Hideo Terashima²⁾, Sugiru Pak¹⁾, Yoritaka Nakano¹⁾,
Fumito Imamura¹⁾ and Masahiro Kamiga¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Hitachinaka General Hospital

²⁾Hitachinaka Medical Education and Research Center, University of Tsukuba Hospital

A 69-year-old woman with dorsal pain visited our hospital, and underwent upper gastrointestinal endoscopy, leading to the discovery of a submucosal tumor (SMT) measuring about 10 mm in diameter, which was located at the anterior wall of the duodenal bulb adjacent to the pyloric ring. The biopsy specimen showed positive expressions for neuroendocrine markers on immunostaining, resulting in a diagnosis of neuroendocrine tumor (NET). Based on assessment of the proliferative activity (mitotic count, <2 per 10 high power fields (HPF) and/or $\leq 2\%$ Ki-67 index), the SMT was finally diagnosed as Grade 1 (G1). This case was considered an indication for limited surgery because NET-G1 that is not greater than 10 mm and not proliferating beyond the submucosal layer is generally estimated to be unlikely to metastasize to a lymph node. Thus, the patient underwent distal gastrectomy including the duodenal bulb. Histopathological findings showed a well-circumscribed tumor measuring 8 mm located in the submucosal layer. The presence of metastasis was confirmed in one of the subpyloric lymph nodes. Unexpectedly, an analysis of 21 duodenal NETs gathered from Japanese case reports showed that 3 cases had nodal metastasis in the case of either G1 or tumors with a diameter up to 10 mm. The potential risk of nodal metastasis should be recognized when treating duodenal NETs, even in cases of fulfilling all the condition of low-risk factors for nodal metastasis.

Key Words: duodenum, neuroendocrine tumor, neuroendocrine tumor-Grade 1

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2015;48(10):834-839]

Reprint requests: Shuntaro Tsukamoto Department of Surgery, Hitachinaka General Hospital
20-1 Ishikawacho, Hitachinaka, 312-0057 JAPAN

Accepted: April 21, 2015