症例報告

小児虫垂カルチノイドの1例

田中 征洋¹⁾ 山本聖一郎¹⁾ 大城 泰平¹⁾ 藤田 伸¹⁾

¹⁾国立がん研究センター中央病院大腸外科

症例は13歳の女性で、右下腹部痛を主訴に前医を受診し、急性虫垂炎の診断で虫垂切除術が施行された。病理組織学的に壊疽性虫垂炎とともに虫垂カルチノイドを認めた。腫瘍径は6 mmでリンパ管侵襲を伴い、追加手術の必要性の検討目的に当院を受診した。腹部CTでは回盲部のリンパ節腫大を認め、虫垂カルチノイドのリンパ節転移を疑い、D3郭清を伴う腹腔鏡下回盲部切除術を施行した。病理組織学的にはリンパ節転移は認めなかった。虫垂カルチノイドは全消化管カルチノイドの約10%と比較的まれな疾患である。術前診断は困難で、術後の病理組織学的検査で診断されることがほとんどである。リンパ節郭清を伴う追加切除の適応は腫瘍径が2 cm以上とされ、腫瘍径が1 cm以下では一般には経過観察となる場合が多い。本症例ではリンパ管侵襲を伴い、画像上リンパ節転移が疑われたので追加切除を施行した。

キーワード：神経内分泌腫瘍，小児，虫垂

はじめに

虫垂に発生するカルチノイド腫瘍は全消化管カルチノイドの約10%と比較的低率であり、特に小児での報告例は本邦ではまれである¹⁾。今回、小児に発症した虫垂カルチノイドの1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：13歳，女性

主訴：右下腹部痛

既往歴：なし。

現病歴：2011年11月に右下腹部痛が出現したため前医を受診し、急性虫垂炎と診断され、保存的治療で軽快した。3か月後に再度腹痛を来したため前医を受診し、急性虫垂炎再燃の診断で虫垂切除術が施行された。病理組織学的には壊疽性虫垂炎とともに虫垂カルチノイドを認め、追加手術の必要性の検討目的に当院を受診した。

現症：右下腹部に虫垂切除時の皮切創を認める以外、特記すべき所見は認めなかった。

入院時血液検査所見：特記すべき所見なし。

腹部造影CT所見：回盲部近傍のリンパ節の腫大を認め、転移を疑った (Fig. 1)。

初回手術時摘出標本所見：腫大した虫垂に割を入れて内腔を開放して観察すると、虫垂先端に辺縁が平滑で黄白色調の径6 mmの腫瘍を認めた (Fig. 2)。

初回手術時病理組織学的検査所見：虫垂は壊疽性虫垂炎の所見を認めるとともに、顆粒状のクロマチン

Fig. 1 Lymph node swelling in the ileocecal area can be seen (arrow).

Fig. 2 Tumor can be detected at the tip of the appendix (arrowheads).

Fig. 3 The pathological findings reveal a rosette-like formation of the tumor cells which have a round nucleus. Lymphatic invasion can be seen (upper right).

を持つ円形の核と両染色性の細胞質からなる腫瘍細胞が胞巣状ないし索状に増殖していた。腫瘍は漿膜直下まで浸潤し (pSS)、中等度のリンパ管侵襲を認めたが (ly2)、静脈侵襲は陰性であった (v0)。免疫組織学的に chromogranin A (+), synaptophysin (+), CD56 (+), NSE (+), S-100 (-), p53 (-) で、Ki-67 陽性率は 2%前後、核分裂像は強拡大 10 視野中 1 個であった。上記より、カルチノイド腫瘍 (neuroendocrine tumor, NET G1: WHO 2010) と診断した (Fig. 3, 4)。

以上より、虫垂カルチノイド術後のリンパ節転移の疑いの診断で、初回手術より 72 日後に D3 郭清を伴

Fig. 4 These tumor cells show a positive reaction for immunohistochemical staining for chromogranin A (a), synaptophysin (b), CD56 (c), and NSE (d).

う腹腔鏡下回盲部切除術を施行した。

病理組織学的検査所見：肉眼的にも病理組織学的にも腫瘍の遺残を認めず，リンパ節転移を認めなかった。術後経過は良好で，術後第8病日に退院した。術後37か月経過し，無再発生存中である。

考 察

消化管内分泌腫瘍は低異型度，低悪性度のカルチノイド腫瘍と高異型度，高悪性度の内分泌細胞癌とに二大別される¹⁾。カルチノイド腫瘍は消化管腺管内の増殖帯を母細胞として発生する腫瘍で，粘膜深層から発生し，増殖とともに発育の主座は粘膜下層に移る²⁾。組織学的には，均一小型な細胞が特有な細胞配列（索状，リボン状，小充実結節状など）を形成し，毛細血管に富む間質を伴い，充実性に発育する³⁾。消化管カルチノイドの本邦での発生部位は直腸が約半数と最も多く，虫垂は8～11%である⁴⁾⁵⁾。虫垂腫瘍の中での虫垂カルチノイドの頻度は32～85%で，切除虫垂の0.02～1.5%，剖検例の0.009～0.17%とされる⁴⁾⁶⁾⁷⁾。虫垂の神経内分泌細胞は成長とともに増加し30歳代をピークに漸減していくので，虫垂カルチノイドは新生児・乳児期を除く全年齢で発症し，好発年齢は30～40歳前後となる⁸⁾。性別はやや女性に多く発生すると報告されている³⁾。虫垂カルチノイドの臨床症状として特異的なものはなく，顔面紅潮，動悸，発汗，下痢，腹痛などを示すカルチノイド症候群は小腸や結腸カルチノイドに認めることがあるが，虫垂カルチノイドでは極めてまれとされる³⁾。虫垂カルチノイドは虫垂先端に発生するものが全体の70～80%を占め，根部は10%未満とされる³⁾。

2010年にWHOは神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor；以下，NETと略記）の新しい組織分類を提唱し，この中で消化器に発生するNETについては細胞分裂数とKi67 indexによりG1，G2およびG3に分類した。近年では全てのNETがmalignant potentialを有する悪性腫瘍であるとの認識から“carcinoid”という用

語を使用しないことが提唱されているが、WHO 新分類の妥当性については今後の評価、検討を要する⁹⁾。

虫垂カルチノイドでは術前に診断されることはまれで、虫垂炎と診断されて虫垂切除術が施行され、術後の病理組織学的検索で診断されることがほとんどである。リンパ節に転移を来すことがあるので、虫垂切除後にリンパ節郭清を伴う追加根治術を施行すべきかどうかは臨床的に問題となる。

虫垂カルチノイドのリンパ節転移のリスク因子として腫瘍径があげられる。Moertel ら¹⁰⁾は、虫垂切除術のみを施行した腫瘍径 2 cm 未満の虫垂カルチノイド 122 例を長期間経過観察した結果、再発例を 1 例も認めなかったことより 2 cm 未満の虫垂カルチノイドには追加切除は不要とした。また、2 cm 以上の虫垂カルチノイドでは 23 例中 3 例のリンパ節転移を含む 7 例に転移を認めたため右半結腸切除が推奨されると報告した。その後の報告では腫瘍径が 2 cm 以上では追加切除の適応で、1 cm 以下では経過観察とする報告を散見する¹¹⁾¹²⁾。しかし、腫瘍径が 1 cm 以下でもリンパ節転移を来したとの報告もあり、注意が必要である¹³⁾。一方、腫瘍径が 1 cm から 2 cm の場合には議論の余地が残る。Mullen ら¹⁴⁾は腫瘍径が 1 cm から 2 cm の 34 例中 16 例 (47%) にリンパ節転移を認めたことより、腫瘍径が 1 cm を超えたらリンパ節郭清を施行すべきであると結論している。また、Boxberger ら¹³⁾は腫瘍径が 11~15 mm の 36 症例のうち 13 例に追加切除を施行してリンパ節転移を認めず、16~20 mm の 16 症例のうち 15 例に追加切除を施行してリンパ節転移を 3 例に認めたため、腫瘍径が 15 mm を超えたら追加切除を施行すべきであると報告している。今後は細胞分裂数や Ki67 index と悪性度との関連性を評価して新たな治療指針を確立できるように症例の蓄積が必要である。

一方、腫瘍径以外のリンパ節転移のリスク因子としては、腫瘍が虫垂根部に位置すること、断端陽性、腫瘍の虫垂間膜への浸潤などが報告されている³⁾¹³⁾¹⁵⁾。本症例では腫瘍径は 6 mm であったが、リンパ管侵襲が陽性で、画像上リンパ節転移を否定できなかったため、追加切除を施行したが、病理組織学的にはリンパ節転移は認めなかった。

PubMed (1950~2015 年) で「carcinoid tumor」, 「appendix」, 「child」をキーワードとして検索したところ、102 編の報告を認めた。

それらによると、小児虫垂カルチノイドの予後に関しては平均観察期間が 2.9 年で 237 例において再発を認めないとする報告や、平均観察期間 10 年で 36 例において再発を認めないとする報告、平均観察期間 45 か月で 19 例において再発を認めない報告など、予後は良好であるとの報告が多い¹³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。本邦では、中村ら⁷⁾が 16 例のうち経過が観察可能であった 8 例において再発を認めず、良好な予後を報告している。以上より、小児虫垂カルチノイドは予後良好な疾患で再発例が少ないと考えられるが、いまだ定まった治療指針はなく、症例ごとに追加切除の適応を慎重に判断する必要がある。

利益相反：なし

文献

- 1) 岩渕 三哉, 渡辺 徹, 草間 文子. 大腸内分泌腫瘍—カルチノイド腫瘍と内分泌細胞癌—. 外科治療. 2004;91(1):49-58.
- 2) 諸橋 聡子, 佐藤 冬樹, 鬼島 宏. 虫垂の腫瘍. G. I. Research. 2010;18(4):341-5.
- 3) 山崎 洋次, 黒部 仁, 原 章彦, 吉田 二教, 小菅 誠. 虫垂カルチノイド. 小児外科. 2001;33(5):546-51.
- 4) 柴田 佳久. 虫垂原発カルチノイド症例の検討. 日本大腸肛門病学会雑誌. 2008;61(1):22-6.
- 5) 岩渕 三哉, 佐野 壽昭. 消化管 (肝・胆管を含む) の内分泌細胞腫瘍. 病理と臨床. 1999;17(12):1253-62.
- 6) 岩下 明德, 山田 豊, 八尾 建史. 外科切除虫垂 2169 例の臨床病理学的検索. 胃と腸. 1990;25(10):1185-94.
- 7) 中村 晶俊, 末 浩司. 虫垂切除時に偶然発見された小児虫垂カルチノイドの 2 例. 小児科臨床. 2007;60(10):2029-34.
- 8) Sandor A, Modline IM. A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids. Am J Gastroenterol. 1998 Mar;93(3):422-8.
- 9) 笠島 敦子, 鈴木 博義, 笹野 公伸. 虫垂, 肛門管の neuroendocrine tumor. 大腸癌 Frontier. 2012;5(2):107-12.
- 10) Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. N Engl J Med. 1987 Dec;317(27):1699-701.

- 11) Tchana-Sato V, Detry O, Polus M, Thiry A, Detroz B, Maweja S, et al. Carcinoid tumor of appendix: a consecutive series from 1237 appendectomies. *World J Gastroenterol*. 2006 Nov;12(41):6699–701.
- 12) Deschamps L, Couvelard A. Endocrine tumors of the appendix. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Jun;134(6):871–5.
- 13) Boxberger N, Redlich A, Boger C, Leuschner I, von Schweinitz D, Dralle H, et al. Neuroendocrine tumors of the appendix in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jan;60(1):65–70.
- 14) Mullen JT, Savarese DM. Carcinoid tumors of the appendix: a population-based study. *J Surg Oncol*. 2011 Jul;104(1):41–4.
- 15) MacGillivray DC, Heaton RB, Rushin JM, Cruess DF. Distant metastasis from a carcinoid tumor of the appendix less than one centimeter in size. *Surgery*. 1992 Apr;111(4):466–71.
- 16) Prommegger R, Obrist P, Ensinger C, Profanter C, Mittermair R, Hager J. Retrospective evaluation of carcinoid tumors of the appendix in children. *World J Surg*. 2002 Dec;26(12):1489–92.
- 17) Hatzipantelis E, Panagopoulou P, Sidi-Fragandrea V, Fragandrea I, Kolioukas DE. Carcinoid tumors of the appendix in children: experience from a tertiary center in northern Greece. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Nov;51(5):622–5.

CASE REPORT

Carcinoid Tumor of the Appendix in an AdolescentMasahiro Tanaka¹⁾, Seiichiro Yamamoto¹⁾, Taihei Oshiro¹⁾ and Shin Fujita¹⁾¹⁾Division of Colorectal Surgery, National Cancer Center Hospital

A 13-year-old adolescent girl was given a diagnosis of acute appendicitis and underwent appendectomy at a nearby hospital. Pathological findings showed a carcinoid tumor of the appendix with gangrenous appendicitis. The diameter of the carcinoid tumor was 6 mm and lymph vascular invasion was positive. She was referred to our hospital for further examination. CT scan showed swelling of the ileocecal lymph node, therefore we suspected lymph node metastasis. Laparoscopic ileocecal resection with D3 lymph node dissection was performed, and pathological findings showed no evidence of metastasis. Carcinoid tumor of the appendix is rare but accounts for approximately 10% of all carcinoid tumors of the digestive tract. Making an accurate diagnosis prior to surgery is difficult. Right hemicolectomy or ileocecal resection with lymph node dissection should be considered for patients with carcinoid tumors larger than 2 cm, although metastasis in patients with carcinoid tumors smaller than 1 cm is rare. In this case, we performed additional resection because lymph vascular invasion was positive, and CT scan demonstrated lymph node swelling, although lymph node metastasis was negative microscopically.

Key Words: neuroendocrine tumor, children, appendix**[Jpn J Gastroenterol Surg. 2016;49(2):146-151]**

Reprint requests: Masahiro Tanaka Division of Colorectal Surgery, National Cancer Center Hospital
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, 104-0045 JAPAN

Accepted: October 27, 2015