症 例

消化器癌とカルチノイドの同時重複 3 症例

香川医科大学第 1 外科 (主任: 田中聡教授)

武 田 智 博 田 中 聡 前 場 隆 志

山 本 眞 也 橋 本 哲 明

同 第 1 病理

小 林 省 二

香川県立中央病院外科

石 合 省 三

消化器癌とカルチノイドの重複した 3 症例を経験したので報告する。症例 1 は早期胃癌と横行結腸カルチノイドの重複例であり、ともに根治手術が施行された。症例 2 は、進行胃癌と脾カルチノイドの重複例であり、胃・横行結腸の姑息的切除を施行した。術後 6 カ月目に腫瘍死したが、剖検の結果多発性内分泌腺腫症 1 型 (MEN 1 型) を合併していることが判明した。症例 3 は、S 状結腸癌根治手術時に発見された大網の血腫様の腫瘤がカルチノイドと判明したものであるが、術後 2 年の現在、原発巣の発見にはいたらず、患者は、無症状に経過している。3 例のカルチノイド組織には、PAP 法により、それぞれセロトニン、ソマトスタチンとガストリン、セロトニンが証明されたが、いずれの癌組織からも同物質は証明されなかった。

索引用語: 胃癌・結腸カルチノイド重複例, 胃癌・脾カルチノイド重複例, 結腸癌・大網カルチノイド重複例

はじめに

消化管カルチノイドは、本邦では稀な腫瘍であるが、カルチノイドに悪性腫瘍が合併する頻度は、約 30% と報告されている。われわれは、胃癌と横行結腸カルチノイド・胃癌と脾カルチノイド・S 状結腸癌と大網カルチノイドの 3 例を経験したが、このうち脾カルチノイド症例は MEN 1 型を合併する稀なものであり、大網カルチノイド症例は、原発、転移の別が確認しないまま、術後 2 年無症状に経過している興味ある症例であるので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1: 71 歳, 男性。

主訴: 心窩部痛, 全身倦怠感。

家族歴: 母と兄が胃癌。

既往歴: 虫垂切除術, 単径ヘルニア根治術。

現病歴: 昭和 59 年 8 月頃から心窩部痛と全身倦怠感が出現したために、胃内視鏡検査を受け、生検の結果

で胃癌と診断され、当科に入院した。

入院時所見: 腹部は、平坦、軟で、心窩部に軽度の圧痛があった。

入院時検査成績: CEA 値が 3.0 ng/dl と軽度の上昇を示した。

胃 X 線・内視鏡検査所見: 胃角小弯上に陥凹性病変を認め、生検により Group V と診断された。

手術所見: 胃角部小弯に漿膜の異常を伴わない壁の肥厚を触知した。また、横行結腸中央部に弾性硬のクルミ大の腫瘤を触知した。リンパ節腫脹、腹水は認めなかった。

胃・横行結腸重複癌と診断し、胃部分切除術、横行結腸部分切除術とリンパ節郭清を行い、横行結腸端々吻合術と結腸前胃空腸吻合術によって再建した。

摘出標本肉眼的所見 (図 1 左): 胃角小弯粘膜に 3 cm×3 cm の円形の陥凹があり、その周囲には、4.5 cm×3.5 cm にわたる糜爛と軽度の陥凹が認められ、IIc+III 型胃癌と診断した。横行結腸では、結腸間膜紐を中心として、壁外へ膨隆する 4.5 cm×3.5 cm, 弾性硬

1989 年 3 月 17 日受付 1989 年 10 月 12 日採用

図1：[左上] 症例1. 胃癌
[左下] 症例1. 横行結腸カルチノイド

[中上] 症例2. 胃癌
[中下] 症例2. 膵カルチノイド

[右上] 症例3. S状結腸癌
[右下] 症例3. 大網カルチノイド

図2：[左上] 症例1. 胃癌 (H.E. 染色×250)

[左下] 症例1. 横行結腸カルチノイド (H.E. 染色, ×100)

[中上] 症例2. 胃癌 (H.E. 染色, ×250)

[中下] 症例2. 膵カルチノイド (H.E. 染色, ×40)

[右上] 症例3. S状結腸癌 (H.E. 染色, ×100)

[右下] 症例3. 大網カルチノイド (H.E. 染色, ×400)

で、表面は不整であるが、線維性組織によって被包化された腫瘍があり、粘膜面には不規則な浅い潰瘍形成が認められた。断面は灰白色実質性で、一部に嚢胞状変性が認められた。

組織学的所見(図2左)：＜胃＞潰瘍瘢痕からの再生

粘膜に、その中層から表層にかけて増殖する高分化型管状腺癌(tub₁)が認められた。血管侵襲像・リンパ管侵襲像はなく、リンパ節転移も陰性であった。

＜結腸＞H.E. 染色で、腫瘍組織には異型性の少ない小楕円形の細胞が、索状・管状・充実性に増殖しており、筋層周囲結合組織内へも結節状の発育がみられ、

一部には被膜外への増殖も認められた。Grimelius 染色で好銀顆粒は証明されず、電顕的にも内分泌顆粒は認められなかったが、PAP 染色で Serotonin が証明された。以上の所見から組織学的にはカルチノイドと診断された。

術後経過：3年8カ月の現在、再発の徴候はない。

症例2：70歳、女性。

主訴：心窩部痛。

家族歴：母が子宮癌。

既往歴：高血圧症。

現病歴：昭和60年7月から心窩部痛が出現し、胃内視鏡検査と生検の結果で胃癌と診断され、当科に入院した。

入院時所見：眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。腹部は平坦、軟で、左季肋部に圧痛があった。直腸指診で、ダグラス窩に腫瘤を触知した。

入院時検査成績：赤血球 $281 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、ヘモグロビン8.9g/dlと貧血を認め、CEA 6.2ng/ml、AFP 284ng/mlと腫瘍マーカーの上昇を認めた。その他に異常は認めなかった。

胃X線・内視鏡検査所見：胃体下部から胃角後壁にかけて、立ち上がりがなだらかで、浅い陥凹を伴う隆起性病変を認めた。同部の生検で Group V と診断された。

腹部CT所見：胃後壁の肥厚と直径約4cmの脾尾部腫瘤を認めた。また、肝右葉の下方で右腎の上内側に、内部が分葉化している直径約5cmの腫瘤を認めた。

手術所見：胃体中部後壁小弯側に弾性硬で漿膜浸潤を伴う直径約5cmの腫瘤を認めた。また、左胃動脈根部リンパ節と脾が一塊となり、弾性硬の腫瘤として触知された。十二指腸下行脚後方には、暗赤色で鶏卵大の軟らかい嚢胞状腫瘤が認められたが、十二指腸との交通は認めなかった。横行結腸間膜根部にも拇指頭大の2個の腫瘤を認め、ダグラス窩にも拇指頭大の腫瘤を数個触知した。進行胃癌、リンパ節転移とその脾浸潤、腹膜播種と診断し、胃亜全摘術と横行結腸部分切除術を施行し、横行結腸端々吻合術と結腸前胃空腸吻合術で再建した。

摘出標本肉眼所見(図1中央)：＜胃＞胃体下部小弯後壁側に $5.5\text{cm} \times 5.0\text{cm} \times 3.0\text{cm}$ の境界明瞭で表面不整の Borrmann I 型胃癌を認めた。

＜十二指腸下行脚後部腫瘤＞ $9.0\text{cm} \times 6.2\text{cm} \times 3.6\text{cm}$ の充実性腫瘤で、内部に $4.7\text{cm} \times 4.3\text{cm} \times 3.5\text{cm}$ の嚢胞状部分があり、その内容物は暗赤色であった。充

表1 症例2の剖検所見

Thyroid gland	adenomatous goiter
Parathyroid gland	rt.-adenoma (dark chief cell type) lt.-adenoma (water-clear cell type)
Suprarenal gland	adenoma, metastatic gastric cancer
Pancreas	islet cell tumor, (No. 1, No. 2) metastatic gastric cancer (No. 3)
Liver	metastatic gastric cancer
Central nerve system	not examined
Stomach	tubular adenocarcinoma, moderately differentiated

実性部分の断面は、黒色と暗赤色の斑状であった。

組織学的所見(図2中央)：＜胃＞漿膜面に露出した中分化型腺癌(Tub₁)でリンパ管侵襲ならびに血管侵襲が認められた。

＜十二指腸下行脚後部腫瘤＞薄い線維性結合組織に囲まれている索状線管状細胞配列の認められるカルチノイド様細胞が認められ、部位的にみて脾から発生した腫瘍と考えられた。

術後経過：術直後から高Ca血症が出現し、顔面・皮膚に軽度の紅潮が認められた。また黄疸・腹水が出現し、術後183日目に嚥下性肺炎を併発して死亡した。剖検により、左副甲状腺の結節性過形成、右副甲状腺の腺腫、右副腎の結節性過形成、脾ラ氏島に腺腫が発見され、摘出標本組織像と併せて胃癌・脾カルチノイド、多発性内分泌腺腫症(MEN I型)と判明した(表1)。

症例3：60歳、女性。

主訴：全身倦怠感、肛門出血。

家族歴：父が結核、母が脳梗塞。

既往歴：卵巣癌、白内障と高血圧症。

現病歴：昭和61年5月10日頃から、全身倦怠感と肛門出血が出現し、近医によってS状結腸癌と診断され、当科に入院した。

入院時所見：体格栄養は中等度，眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。腹部は軽度に膨満し，腹水の貯留を認め，右季肋部に肝を2横指触知した。

入院時検査成績：赤血球 $350 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，ヘモグロビン10.6g/dlと軽度の貧血を認めた。また，ビリルビン2.1mg/dl，GOT 47U/L， γ -GTP 20U/L，LDH 1,085U/L，ZTT 15.0U，TTT 14.9U，コリンエステラーゼ114U/L，ヘパプラスチンテスト69%と肝機能障害が認められた。CEAは1.2mg/ml，AFPは53mg/dlであった。

大腸内視鏡検査所見：肛門縁から20cmのS状結腸に，山田IV型のポリープ病変を認めた。表面は顆粒状不整形で発赤がつよく，易出血性であった。

腹部CT所見：肝右葉尾側に接して直径約4cmのhigh densityを呈する腫瘤を認めた。

手術所見：S状結腸に，漿膜面に異常を認めない直径約4.0cmの弾性硬の腫瘤を触知した。また肝彎曲部に近い大網に，被膜の一部が破裂し，内部に凝血塊を含んだ直径約5cmの軟らかい嚢胞状の腫瘤を認めた。S状結腸癌と大網腫瘤の診断のもとに，S状結腸癌根治手術と大網部分切除による腫瘤摘除術を行った。

摘出標本肉眼的所見（図1右）：＜結腸＞4.0cm×3.0cm×1.5cmの腫瘤を認めたが，漿膜面には異常を認めなかった。1型のS状結腸癌と診断した。

＜大網腫瘤＞境界明瞭で被膜を有する5.0cm×5.5cm×4.5cmの嚢胞状の腫瘤で，被膜には2.0×1.5cmの破裂部があり，内部に凝血塊が認められた。

組織学的所見（図2右）：＜結腸腫瘍＞固有筋層に達する高分化型腺癌で，S状結腸癌と診断された。リンパ節転移，血管およびリンパ管侵襲は認められなかった。

＜大網腫瘤＞カルチノイドの組織像を呈し，周囲の大網組織内にも多数の散在性病変が認められた。Grimelius染色で好銀顆粒は証明されなかったが，PAP染色で一部の細胞にSerotoninが証明された。

術後経過：術後36日目に退院し，経過観察中であるが，術後2年の現在再発の徴候もなく，カルチノイドの原発巣も発見できない。

考 案

消化管カルチノイドの発生頻度は，欧米剖検例で0.1%前後，本邦剖検例では高木ら¹⁾は0.026%，野々村ら²⁾は0.084%と報告している。

好発部位は，欧米では虫垂・小腸・直腸などであるが，阿部ら³⁾の集計では虫垂・胃・直腸，高木ら¹⁾，野々村ら²⁾の剖検例集計では虫垂・直腸・小腸，胃・十二指

腸・小腸の順となっており，欧米と比較し本邦では胃・十二指腸など前腸由来臓器の発生頻度が高いのが特徴的である。一方，結腸原発カルチノイドは岡本ら⁴⁾の集計では消化器カルチノイド553例中14例(2.5%)，第17回大腸癌研究会報告⁵⁾でも，全大腸カルチノイド270例中9例(3.4%)にすぎない。また，脾原発はさらにまれである⁶⁾。

カルチノイドと悪性腫瘍との合併率は，本邦剖検例で約25%であり，他の重複癌の頻度1.38%⁷⁾，0.6%⁸⁾と比較して高率である。また，Martenssonら⁹⁾の集計でもカルチノイドと悪性腫瘍の合併は，剖検例で33例中9例(27.3%)，臨床例で76例中8例(10.5%)と高率である。これは，カルチノイドの原基細胞は多方向性に分化する能力をもっており，分化能の程度により癌やカルチノイドが発生するためではないかと思える。

カルチノイドの90%以上ではカルチノイド症状がなく，また早期には粘膜下において進展するので，生検による術前診断はきわめて困難であるが，術中，術後にカルチノイドと診断がついた症例では，さらに他の悪性腫瘍の存在の有無を精査することが必要である。

カルチノイドの悪性度については，第17回大腸癌研究会集計⁵⁾では，Sogaら⁶⁾にしたがって直腸カルチノイドの組織型を，A. 結節状，B. 索状・リボン状，C. 腺管・腺房・ロゼット状，D. 低分化型，E. 混合型に分類した場合，B型C型では良性例が多数を占め，A型D型では良性と悪性が相半ばすることが報告されているが，明確な判断基準とはなり得ず，さらに通常の組織学的悪性基準が，カルチノイドに適用できないことも悪性診断を困難にしている。なお，症例1はE型，症例2はC型，症例3はA型であり（図1），症例3のみに周囲大網組織への転移が認められた。腫瘍の大きさと転移の関係については，2cm以下で5%，2.1cm～4cmで18%，4cm以上では46%に転移が認められたことが報告されており³⁾，深達度との関係では，ss，saでは全例に転移が認められ，mでも8例中1例に転移が認められたことが報告されている⁵⁾。術式の選択に際しては，カルチノイドの悪性度の診断が困難な現在では，癌に準じた切除と郭清が必要であり，術後厳重な経過観察が必要である。抗腫瘍剤の有効性については明らかでなく，また放射線療法も一般には無効とされている¹⁰⁾。カルチノイド症候群を起す症例には，活性物質代謝拮抗剤が用いられている。

消化器カルチノイドの予後は癌と比較し良好とされている。5年生存率は，Godwin¹¹⁾によると胃・52%，

表2 血清中内分泌物質・活性物質の測定値

		正常値	症例2	症例3
PTH-C	(ng/ml)	1.3以下	3.5	0.6以下
カルシトニン	(ng/ml)	100以下	322	92
アドレナリン	(ng/ml)	0.10以下	0.07	0.03
ノルアドレナリン	(ng/ml)	0.05—0.40	0.19	0.19
ドパミン	(ng/ml)	0.20以下	0.20	/
17-OHCS	(mg/day)	1.5—8.0	5.4	2.4
ACTH	(pg/ml)	50以下	20以下	15
PGE ₂	(pg/ml)	7—14	97	15
セロトニン	(μg/ml)	0.25以下	/	0.11
5-HIAA	(mg/day)	5以下	5.3	4.0

表3 銀反応とホルモンの免疫染色

	症例1 (横行結腸)	症例2 (臍)	症例3 (大網)
銀反応 (Grimelius)	(-)	(+)	(-)
Serotonin	(+)	(-)	(+)
Gastrin	(-)	(+)	/
Somatostatin	(-)	(+)	(-)
VIP	(-)	(-)	(-)
Glucagon	/	(-)	/
Insulin	/	(-)	/
ACTH	/	(-)	/
NSE	/	(+)	/
S-100	/	(-)	/

NSE: Neuron Specific Enolase

結腸・52%, 小腸・54%, 直腸・83%, 虫垂・99%となっている。これは、胃・結腸・小腸では早期発見例が少なく、逆に直腸・虫垂ではそれが多いためであり、病巣が局限している症例の5年生存率はいずれも75%以上である。われわれの症例1のカルチノイドは限局性であり、その予後は胃癌に依存する可能性が大きい。

症例2は、血清中のPTH-C, カルシトニン, PGE₂, 5-HIAA, が高値を示しており(表2), 手術時摘出した臍腫瘍には、H.E. 染色で腺管形成を認め、Grimelius染色が陽性であった。またPAP法でソマトスタチン, ガストリン, ニューロンスペシフィックエノラーゼが証明された(表3)。剖検時所見(表1)と併せて、胃癌・臍カルチノイド・MEN 1型と診断した。MEN 1型とカルチノイドの合併率は、Eberle¹²⁾の集計によると122例中11例(9%)となっているが、本邦ではMEN 1型そのものの報告例が少なく、われわれの検索ではMEN 1型+残胃カルチノイド¹³⁾・MEN 1型+胆道カルチノイド¹⁴⁾の2例のみであるが、腫瘍学的にきわ

めて興味深い点である。

一方、MEN 1型と悪性腫瘍の合併例は非常に稀であり、Eberle¹²⁾の集計では122例中5例(4.1%)のみである。本邦での報告例はなく、症例2は、MEN 1型に胃癌を合併した本邦初の症例と思われる。大網カルチノイドの報告例はなく、症例3の大網に発見されたカルチノイドは、転移腫瘍である可能性が大きく、術後は原発巣の発見を中心に経過を観察しているが、術後2年の現在いまだその存在は不明であり、カルチノイド症状の発現もない。

カルチノイドのなかには、セロトニン、ヒスタミンなどの活性アミン以外にガストリン、グルカゴン、インシュリン、ソマトスタチンなどの複数のホルモンを産生するものがあることはよく知られており、ホルモン以外にもドーパドカルボキシラーゼ、ニューロンスペシフィックエノラーゼを産生するものがあり、これらはカルチノイドの術後経過を観察するにおいては、腫瘍マーカーとなり得るものである。

結 語

胃癌と横行結腸カルチノイド、MEN 1型症を合併した胃癌と臍カルチノイド、S状結腸癌と転移性の可能性の大きい大網カルチノイドの同時重複3症例について報告し、文献的にも、カルチノイドと消化器癌の合併が稀でないことを指摘し、外科学的治療上の問題点を述べた。

文 献

- 1) 高木正隆, 狩谷 淳, 別府良彦他: 直腸カルチノイドの1例, 胃と腸 11: 1175—1181, 1976
- 2) 野々村昭考, 太田五六, 船木宏美他: 転移を来した胃カルチノイドの2剖検例と直腸癌を合併した直腸カルチノイドの1症例, 日消誌 76: 1522—1531, 1979
- 3) 阿部圭志: カルチノイドの臨床—本邦症例の検討—, 日癌会合同シンポジウム記録: 162—168, 1970
- 4) 岡本 司, 檜垣健二, 川端健二: 上行結腸カルチノイド腫瘍の1剖検例, 癌の臨 29: 1361—1365, 1983
- 5) 第17回大腸癌研究会: 直腸カルチノイドアンケート調査報告書, 仙台, 1982
- 6) Soga J, Tazawa K: Pathological analysis of carcinoids—histological reevaluation of 62 cases. Cancer 28: 990—998, 1971
- 7) 中村恭二, 相沢 幹: 組み合わせよりみた重複癌の検討—重複癌1, 121例の分析—, 癌の臨 18: 662—666, 1972

- 8) 大森高明, 大嶋正人, 谷掛龍夫他: 三重複悪性腫瘍の病理解剖例における統計学的検討と 1 剖検例, 癌の臨 24: 339—347, 1978
- 9) Martensson, H, Nobin A, Sundler F: Carcinoid tumor in the gastrointestinal tract-an analysis of 156 cases. Acta Chir Scand 149: 607—616, 1983
- 10) 高見 博, 阿部令彦: 消化管カルチノイド, 消外 5: 955—957, 1982
- 11) Godowin JD: Carcinoid tumor, an analysis of 2837 cases. Cancer 36: 560—569, 1975
- 12) Eberle F, Grun R: Multiple Endocrine Neoplasia, type I (MENI), Erg-eb Inn Med Kinderheilkd 46: 75—149, 1981
- 13) 佐藤博文, 小島道久, 高井昌彦他: 多発性内分泌腺腫症 I 型を伴った残胃カルチノイドの 1 例, 癌の臨 32: 421—425, 1986
- 14) 中村俊彦, 沢田達男, 唐木一守他: 胆道カルチノイドを伴った MEN の 1 例, 癌の臨 27: 1299—1301, 1981

THREE CASES OF CARCINOID TUMOR ASSOCIATED WITH GASTROINTESTINAL CANCER

Tomohiro TAKEDA, Satoshi TANAKA, Takashi MAEBA, Shinya YAMAMOTO,
Tetsuaki HASHIMOTO, Shoji KOBAYASHI* and Shozo ISHIAI**

First Department of Surgery and Pathology, Kagawa Medical School

**Department of Surgery, Kagawa Prefectural Central Hospital

Three cases of carcinoid tumor associated with gastrointestinal cancer have been reported.

Case 1 had early gastric cancer and carcinoid tumor of the transvers colon, for which radical operations were performed. Case 2 has an advanced gastric cancer and pancreatic carcinoid, for which palliative excision of the stomach and transverse colon was done. After 6 months the case 2 died from cancer, and the autopsy revealed a further complication of multiple endocrine neoplasia of I (MENI). Case 3 was found to have a carcinoid which looked like a hematoma of the omentum majus at radical operation for sigmoid colon cancer. The case 3 can have a disease-free period for 2 years after surgery.

In the three carcinoid tissues PAP method could demonstrate serotonin, somatostatin and gastrin, and serotonin, respectively, however, these substances could not be detected in each tissue.