

症例報告

術前診断に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

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,
原野 恵, 鈴木伸明¹⁾, 岡 正朗¹⁾, 坂井田功

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学分野 (内科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)
山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学分野 (外科学第二)¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 十二指腸カルチノイド, EUS-FNA

和文抄録

症例は60代, 男性. 2008年4月に肝機能異常精査目的に当科紹介となった. スクリーニングの上部消化管内視鏡検査で十二指腸球部後壁に潰瘍を伴った粘膜下腫瘍を認めた. 生検では正常粘膜しか得られなかったため, 精査加療目的に入院となった. 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診を施行し, 管状・索状の腫瘍細胞の増生を認め, Chromogranin A, synaptophysin, CD56が陽性であり, 十二指腸カルチノイド腫瘍の診断で十二指腸部分切除術を行った. 術後34ヵ月が経過したが, 現在無再発生存中である.

緒言

超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration ; EUS-FNA) が消化管, 隣領域に応用されるようになり, 現在は同領域における腫瘍性病変の診断に重要な役割を果たすようになってきている¹⁾. 十二指腸カルチノイドは腫瘍径が大きくなるほど予後が不良になるとされ²⁾, 早期の正確な診断が重要となる. 今回我々は十二指腸球部に認められた粘膜下腫瘍 (submucosal tumor ; SMT) に対してEUS-FNAを行い, 術前に十二指腸カルチノイド腫瘍の診断を得

られた一例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

患 者 : 60代, 男性.

主 訴 : 特記事項なし.

既往歴 : 61歳, 未破裂脳動脈瘤

施行歴 : 喫煙歴20本/日×40年間. 飲酒ビール350ml/日×40年間.

家族歴 : 特記事項なし.

現病歴 : 2008年4月, 肝機能障害の精査目的に当科紹介となった. スクリーニング目的で上部消化管内視鏡検査を行ったところ, 十二指腸球部後壁に径20mm大の立ち上がりなだらかな隆起性病変を認めた. 頂部には白苔の付着する潰瘍を認め, 同部より生検を行うも, 表層の正常粘膜しか得られなかった. 精査加療目的に2008年9月, 当科入院となった. 入院時身体所見 : 身長172cm, 体重61kg, 血圧143/69mmHg, 脈拍70/min, 整. 眼瞼結膜に貧血なし. 眼球結膜に黄染なし. 表在リンパ節は触知せず. 胸部聴診上, 特記事項なし. 腹部は平坦・軟で自発痛・圧痛なし. その他, 特記事項なし.

入院時血液検査所見 (表1) : 赤血球, ヘモグロビンの軽度低下を認めた. BUN, クレアチニンの軽度上昇を認めた. 腫瘍マーカーはいずれも正常範囲内であった.

上部消化管内視鏡検査所見 (図1) : 十二指腸球部後壁に20mm大, 立ち上がりなだらかな隆起性病変を認めた. 頂部に白苔を伴う潰瘍を認めた. 潰瘍部からの生検では正常粘膜しか得られなかった.

超音波内視鏡検査所見 (Endoscopic ultrasonography : EUS ; 細径) : 腫瘤は境界不明瞭な低エコー域として描出された. 第4層の描出は不良で, 筋層への浸潤は評価困難であった.

腹部造影CT検査所見 (図2) : 十二指腸に約20mm大の造影効果を有する腫瘤を認めた. 周囲への明らかな浸潤はなく, 他臓器, リンパ節転移も認めなかった.

EUS-FNA所見 (図3) : 腫瘤は18mm大, 内部不均一な低エコーとして描出された. 周囲との境界は比較的明瞭であった. 同部に対して22Gの穿刺針を用いてFNAを施行した.

表1 入院時血液検査所見

TP	7.4 g/dl	Na	140 mmol/l	CEA	3.2 ng/ml
Alb	4.8 g/dl	K	4.6 mmol/l	CA19 9	5.1 U/ml
FBS	110 mg/dl	Cl	102 mmol/l		
AST	13 IU/l	WBC	4950 /ul		
ALT	6 IU/l	RBC	409 ×10 ⁶ /ul		
ALP	190 IU/l	Hb	10.2 g/dl		
LDH	153 IU/l	MCV	79.2 fl		
γ-GTP	33 IU/l	MCH	24.9 pg		
P-AMY	68 IU/l	MCHC	31.5 %		
ChE	227 IU/l	Plt	22.2 ×10 ¹⁰ /l		
BUN	24 mg/dl	PT%	87.7 %		
Cre	1.14 mg/dl	APTT	27.1 sec		

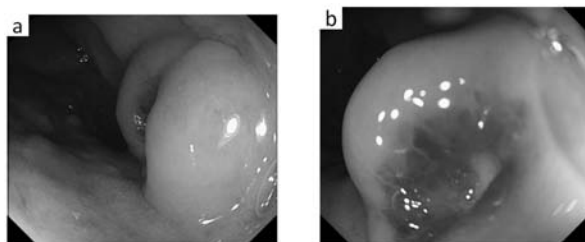


図1 上部消化管内視鏡検査

図1a 十二指腸球部後壁に20mm大のSMT様隆起を認めた.
図1b 隆起の頂部には白苔を伴った潰瘍を認めた.

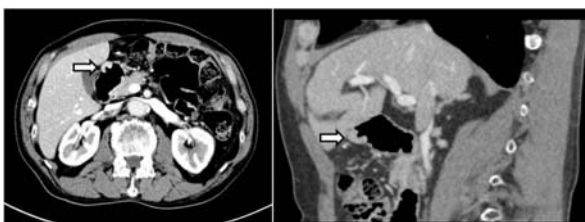


図2 腹部造影CT

十二指腸に約20mm大の造影効果を有する腫瘤を認めた. 周囲への浸潤や遠隔転移は認めなかった.



図3 EUS-FNA

腫瘤に対して22Gの穿刺針を用いてFNAを施行した.

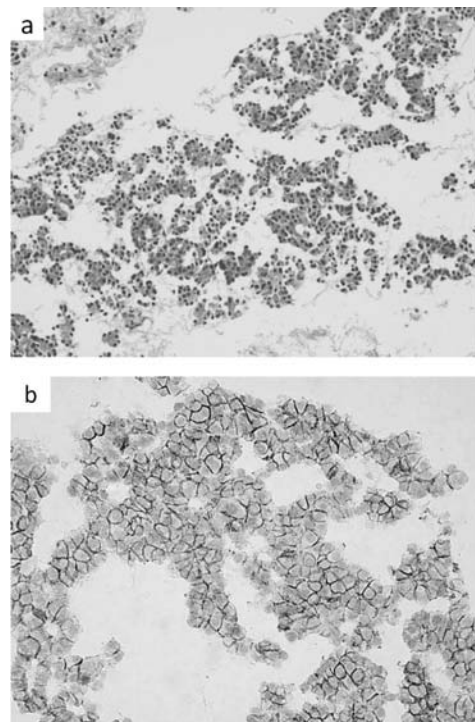


図4 病理組織学的所見 (FNA)

図4a H.E.染色 (×40)

やや小型で比較的均一な腫瘍細胞が管状・索状に増生していた.

図4b CD56染色 (×100)

腫瘍細胞の細胞膜は明瞭に染色された.

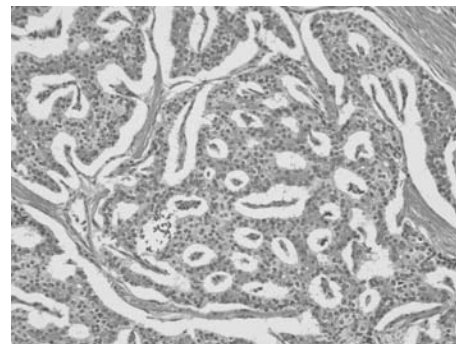


図5 病理組織学的所見 (切除標本)

比較的均一な類円型を有した腫瘍細胞が固有筋層を中心として, 粘膜固有層~固有筋層のリボン状パターンを呈して増殖していた. Ki-67指数は1%未満であった.

病理組織検査所見 (EUS-FNA) (図4) : やや小型で比較的均一な腫瘍細胞が管状・索状に増生していた。免疫染色では chromogranin A, synaptophysin, CD56が陽性であり, カルチノイド腫瘍が疑われた。Ki-67指数は1%未満であった。

臨床経過 : EUS-FNAで得られた病理組織所見より十二指腸カルチノイド腫瘍が疑われたため, 同年10月に十二指腸部分切除術を施行した。

切除標本 : 粘膜部に陥凹を有する径14mm大の腫瘍であり, 断面は黄白色を呈していた。

病理組織学的所見 (切除標本) (図5) : 比較的均一な類円型の腫瘍細胞が固有筋層を中心として, 粘膜固有層～固有筋層にリボン状パターンを呈して増殖しており, 十二指腸カルチノイド腫瘍と診断した。明らかな脈管侵襲は認めなかった。No.17リンパ節に転移巣を認めた。免疫染色では chromogranin A, synaptophysin, CD56が陽性, Ki-67指数は1%未満であり, FNA標本と同様の結果であった。

以上より十二指腸カルチノイド腫瘍T2N1M0 Stage III bと診断した³⁾。術後経過は良好で術後13日目に退院となった。追加治療は行わず, 造影CTで経過観察しているが, 術後34ヵ月の時点で明らかな再発を認めていない。

考 察

当初, カルチノイド腫瘍は良性腫瘍と考えられていたが, 転移をきたす症例も多数報告されるようになり, 現在では低悪性度腫瘍と位置づけられている。2000年以降, WHO分類ではカルチノイド腫瘍という診断名は使用されなくなり, 神経内分泌腫瘍として取り扱われている。ただし, 本邦においては, 最新版の胃癌取り扱い規約⁴⁾でカルチノイド腫瘍の診断名が使用されており, WHO分類⁵⁾の well-differentiated neuroendocrine tumorおよびwell-differentiated neuroendocrine carcinomaに相当する腫瘍と定義されている。

十二指腸カルチノイド腫瘍は全消化管カルチノイド腫瘍の14.9%を占め, 直腸 (36.2%), 胃 (27.3%) について3番目に多いとされている⁶⁾。消化管カルチノイド腫瘍は粘膜深層に発生し, 極めて早期に粘膜筋板を越えて粘膜下層に浸潤する。そのような進展形式のため上皮性腫瘍でありながら, あたかも粘

膜下腫瘍類似の発育形態を示す⁷⁾。

十二指腸カルチノイド腫瘍の転移率については腫瘍径10mm未満では2-3.5%, 10-20mm未満では20-50%, 20mm以上では30-90%であり, 深達度が粘膜下層までは2.5%, 固有筋層以深では35%と報告されている²⁾。そのために十二指腸SMTを認めた際は早期の正確な診断が重要となる。

しかしながら, 消化管SMTに対する生検鉗子による組織採取率は, 潰瘍のない症例で5%程度, 潰瘍を認める症例において, 潰瘍底からの生検でも40%程度といわれている⁸⁾。本症例でも腫瘍頂部の潰瘍底から生検を行ったが, 正常の粘膜しか得られなかった。

村上⁹⁾の報告では, 胃SMTに対するstrip biopsyを用いた組織診断で, 組織採取率は66.7%であったとしており, 石井ら¹⁰⁾は純エタノール局注による人工潰瘍より組織生検を行い, 正診率94%と良好な成績を報告しているが, 偶発症として出血を12%に認めている。大嶋ら¹¹⁾は内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection; ESD) 用デバイスを用いた粘膜切開直視下生検法を報告し, 施行した5例全例において免疫染色を含めた詳細な病理組織学的検討が可能であったと報告しているが, 手技の煩雑さや腫瘍の露出による播種の危険性については検討が必要と思われる。

EUS-FNAはEUS下に病変を穿刺し, 吸引生検や細胞診を行う手技である。1992年にVilmannら¹²⁾により膵病変に対する有用性が報告されて以来, 近年は超音波内視鏡の改良や手技の標準化の確立により¹³⁾, 膵病変のみならず消化管SMTや縦隔, 後腹膜腫瘍などに対してもEUS-FNAが積極的に行われ, その有用性が報告されている。また, 少数ながら消化管カルチノイド腫瘍に対しての有用性も報告されている¹⁴⁾。当科において2008年1月から2011年8月まで

表2 当科でEUS-FNAを施行した消化管SMT症例

性別	男性24例 / 女性23例
年齢	27-89歳 (中央値63歳)
臓器	食道6例 / 胃37例 / 十二指腸4例
腫瘍径	12-90 mm (平均値32.2mm)
組織診断	GIST 22例 / leiomyoma 4例 / carcinoid 2例 / schwannoma 2例 その他10例 / 検体不十分7例

に、EUS-FNAを施行した消化管SMTもしくはSMT様隆起47例について検討したところ(表2)、47例中40例(85.1%)で十分な検体量を採取でき、診断可能であった。そのうちカルチノイド腫瘍と診断されたのは本症例を含めた2症例であり、いずれも十二指腸であった。EUS-FNAは安全な手技とする文献が多く、問題となるような出血、感染、穿孔を生じた頻度は0-1.1%と報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。自験例では1例で穿刺部からの出血が認められたが、クリッピングで容易に止血を得られた。膵病変やリンパ節病変と比較して、消化管病変に対するEUS-FNAの有用性は劣るとされ、正診率は67%程度と報告されていたが¹⁸⁾、近年は良好な成績も多く示されており、Vanderら¹⁹⁾によると、消化管病変に対するEUS-FNAの正診率は92%と報告されている。自験例においては、外科切除され、最終診断が得られた15例について、全例でEUS-FNAによる術前診断と一致した組織学的最終診断が得られた(Gastrointestinal stromal tumor: GIST 12例, Schwannoma 2例, Carcinoid 1例)。これらの症例はいずれもFNAで得られた組織でも切除標本と同様の免疫染色を行っているが、組織学的診断に寄与する免疫染色においては、全例で切除標本と一致した結果であった(GIST: c-Kit/CD34, Schwannoma: S100, Carcinoid: CD56 / ChromograninA / Synaptophysin)。Ki67指数は腫瘍細胞中におけるMIB-1抗体の陽性率のことを意味し、腫瘍の増殖能を反映する指標であるが、Ki67指数に関してはFNA検体よりも切除標本の方が高い傾向があった。この原因として、FNAで得られた検体は腫瘍の一部しか反映していないということが挙げられる。FNA標本のみでの腫瘍増殖能の評価には限界があるかもしれないが、適正な穿刺部位や穿刺針のサイズ等については議論の余地があり、今後も検討が必要と思われる。

十二指腸カルチノイド腫瘍に対する根治的治療は外科切除(部分切除、膵頭十二指腸切除術)と内視鏡的治療に分けられる。一般的に腫瘍径10mm以下、深達度が粘膜下層までの症例を内視鏡的治療の適応としている施設が多い²⁰⁾。近年、内視鏡技術の発達により粘膜下腫瘍に対する内視鏡的全層切除例についても報告されているが²¹⁾、腫瘍径10mm以下の症例でも稀に転移が報告されている²²⁾。このことから、

術前により確実な診断を行い、症例に応じた治療法を慎重に選択していくことが必要である。

結 語

EUS-FNAで術前診断が可能であった十二指腸カルチノイド腫瘍の一例を報告した。

引用文献

- 1) 山雄健二, 大橋計彦, 松浦 昭. 消化管疾患に対するEUS-guided fine needle aspirationの有用性. 臨床消化器内科 1994; 40: 347-348.
- 2) Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH et al. Carcinoid tumors of the duodenum. *Arch pathol Lab Med* 1990; 114: 700-704.
- 3) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Blackwell Publishing. Oxford, 2009.
- 4) 日本胃癌学会. 胃癌取扱い規約, 第14版. 金原出版. 東京, 2010; 35-36.
- 5) Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of Tumors Pathology & Genetics Tumors of the digestive system. IARC Press. Lyon, 2000.
- 6) Soga J. Carcinoid tumors: a statistical analysis of a Japanese series of 3,126 reported and 1,180 autopsy cases. *Acta Med Bio* 1994; 42: 87-102.
- 7) 杉森一哉, 金子 卓, 矢原 青, 平澤欣吾, 粉川敦史, 沼田和司, 田中克明. 十二指腸粘膜下腫瘍のEUS診断と鑑別診断. 消化器内視鏡 2009; 21: 1718-1725.
- 8) 浅木 茂. 消化管粘膜下腫瘍の内視鏡診断・治療-臨床像から見た治療の必要性. 内視鏡治療手技の実際. 大阪 医薬ジャーナル社 1999: 212-217.
- 9) 村上敦司, 多田正弘, 柳井秀雄ほか. 胃粘膜下腫瘍の生検組織診断としてのstrip biopsyの位置づけ. 消化器内視鏡 1991; 3: 1007-1013.
- 10) 石井典夫, 浅木 茂, 中山裕一ほか. 胃粘膜下腫瘍の内視鏡治療の適応決定に必要な術前検査. 消化器内視鏡 1991; 3: 993-998.

- 11) 大嶋隆夫, 為我井芳郎, 長沖裕子ほか. 胃粘膜下腫瘍に対する粘膜切開直視下生検法の有用性について. *Progress of Digestive Endoscopy* 2007 ; 71 : 28-32.
- 12) Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, et al. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1992 ; 38 : 172-173.
- 13) 神津昭雄, 山雄健次, 入澤篤志. 超音波内視鏡ガイド下穿刺術ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会編, 消化器内視鏡ガイドライン, 第3版. 医学書院. 東京, 2006 : 170-187.
- 14) Turhan N, Aydog G, Ozin Y. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for diagnosing upper gastrointestinal submucosal lesions : A prospective study of 50 cases. *Diagn Cytopathol* 2011 ; 39 : 808-817.
- 15) Chen VK, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of intramural and extraintestinal mass lesions : diagnostic accuracy, complication assessment, and impact on management. *Endoscopy* 2005 ; 37 : 984-989.
- 16) Eloubeidi MA, Yambane A. Prospective assessment of diagnostic utility and complications of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. Results from a newly developed academic endoscopic ultrasound program. *Digestive Disease* 2009 ; 26 : 356-363.
- 17) Moehler M, Voig J, Kastor M. Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) as primary diagnostic tool for unclear lesions in the upper gastrointestinal tract. *Dtsch Med Wochenschr* 2011 ; 136 : 303-308.
- 18) Wiersema MJ, Vilmann P, Giovanini M. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy : diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 1087-1095.
- 19) Vander Noot MR 3rd, Eloubedi MA, Chen VK. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2004 ; 102 : 157-163.
- 20) 土門 薫, 五十嵐良典, 大塚隆文, 藤塚宜功, 竹内 基, 中野 茂, 住野泰清, 密田亜希, 羽鳥 努, 渋谷和俊. 内視鏡的に切除しえた十二指腸球部カルチノイドの1例. *Progress of Digestive Endoscopy* 2009 ; 75 : 80-81.
- 21) 田尻久雄, 北野正剛, 炭山和毅, 池田圭一, 安田一弘. NOTESが拓く内視鏡治療の将来. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2010 ; 52 : 3259-3366.
- 22) 横井千寿, 後藤田卓志, 下田忠和, 他. 消化管カルチノイドの診断と治療 2) 十二指腸・小腸. *胃と腸* 2004 ; 39 : 583-591.

A Case of Duodenal Carcinoid Tumor Diagnosed by Endoscopic Ultrasonography Guided Fine-needle Aspiration (EUS-FNA)

Hirofumi HARIMA, Manabu SEN-YO, Seiji KAINO, Shigeyuki SUENAGA, Toshiyuki UEKITANI, Kanako YOSHIDA, Megumi HARANO, Nobuaki SUZUKI¹⁾, Masaaki OKA¹⁾ and Isao SAKAIDA

Gastroenterology and Hepatology (Internal Medicine I.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 1) Digestive Surgery and Surgical Oncology (Surgery II.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

A 60-year-level man was admitted to our hospital for further investigation of duodenal submucosal tumor which had ulceration on the top. Although endoscopic forceps biopsy revealed only normal duodenal mucosa, pathological examination by endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration showed tumor cell

which had cord and ductal like structure. In immunostaining, tumor cells were positive for chromogranin A, synaptophysin and CD56. Partial

duodenectomy was performed as a duodenal carcinoid tumor. 34 months after surgery, he is alive without recurrence.