

症例報告

虫垂炎保存的加療後に手術加療した 虫垂goblet cell adenocarcinomaの1例

小佐々貴博, 的場勝弘, 中津宏基, 北澤荘平¹⁾

市立八幡浜総合病院外科 八幡浜市大平1番耕地638番地 (〒796-8502)
愛媛大学大学院医学系研究科病因病態領域分子病理学講座¹⁾ 東温市志津川454 (〒791-0295)

Key words : 虫垂炎保存的加療後, 虫垂goblet cell adenocarcinoma, 回盲部切除

和文抄録

症例は52歳男性。来院3日前からの右下腹部痛を主訴に当科を受診。造影CT検査で膿瘍形成を伴う虫垂腫大を認め、腹腔内膿瘍を伴う複雑性虫垂炎と診断した。保存的加療を行った後に待機的に虫垂切除を施行する方針とし、抗菌薬治療を開始した。治療開始後の経過は良好で、第19病日に自宅退院となった。発症6ヵ月後に待機的に腹腔鏡下虫垂切除術を施行、合併症なく経過し術後7日目に自宅退院となった。切除標本は肉眼的に軽度の粘膜浮腫を認めるのみであったが、病理組織学検査で虫垂goblet cell adenocarcinoma (以下、虫垂GCA) の診断となった。深達度T4a, リンパ管侵襲陽性でありリンパ節転移の可能性があったため、初回手術から1ヵ月後に回盲部切除 (D3) を施行した。合併症なく経過し術後20日目に自宅退院となった。術後病理組織学的検査結果はpT4aN0M0 pStage IIであった。術後18ヵ月経過した現在、再発は認めていない。本症例は複雑性虫垂炎保存的加療後の虫垂切除術後標本から偶発的に発見された虫垂GCAで、根治的に回盲部切除 (D3) を施行し得た1例であった。昨今、急性虫垂炎は保存的加療が選択されることもあり、待機的に根治切除が施行されない場合もある。複雑性虫垂炎においては有意に虫垂腫瘍の合併が多いという報告もあり、虫垂GCAにおいてはリンパ

節転移を伴う可能性を考え、大腸癌に準じた追加切除が必要となる。実臨床において虫垂炎保存的加療後すべてに待機的虫垂切除を行うことは難しいが、複雑性虫垂炎保存的加療後には、年齢、ADL、社会的背景を考慮した上で、虫垂GCAを含む虫垂腫瘍を合併している可能性を考慮し、待機的虫垂切除術施行を検討する必要があると考えられた。

はじめに

虫垂goblet cell adenocarcinoma (以下、虫垂GCA) は、虫垂腫瘍の中でも比較的稀な疾患とされている。虫垂GCAは、急性虫垂炎術後の標本から偶発的にみつかることが最も多く、本邦でも相当数の報告がみられる¹⁾。急性虫垂炎の初回治療にて手術が選択され診断に至る症例が多く、保存的加療後の根治切除で診断に至る症例は少数である。今回我々は、急性虫垂炎保存的加療後、待機的虫垂切除の病理組織学的検査で虫垂GCAの診断となり、追加切除を施行した1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 52歳, 男性。

現病歴 : 来院3日前からの右下腹部痛を主訴に当科を受診した。血液検査で炎症所見の上昇があり、造影CT検査で膿瘍形成を伴う虫垂腫大を認め、腹腔内膿瘍を伴う急性複雑性虫垂炎の診断となった。保

存的加療を行った後一定の期間を空け待機的に虫垂切除術を施行する方針とした。

来院時造影CT検査：虫垂は腫大しており周囲の脂肪織濃度の上昇を認めた。回腸・盲腸の浮腫があり、虫垂先端に膿瘍形成も伴っていた（図1a膿瘍：白円）。下部消化管内視鏡検査（保存的加療後8週で施行）：虫垂開口部には粘膜浮腫を認めたが、明らか

な結節・腫瘤性病変は認めなかった（図1b虫垂開口部：黒円）。

経過・方針：抗菌薬治療にて炎症所見は改善し、治療開始後18日目に自宅退院となった。加療後のCTで軽度の虫垂腫大は残存したが、下部消化管内視鏡検査では積極的に腫瘍性病変を疑う所見は認めなかった。待機的に虫垂切除を施行する方針となり、退

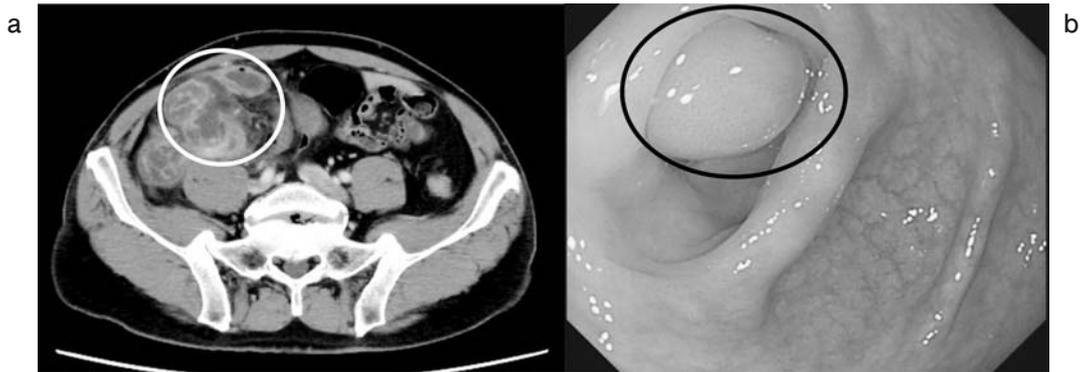


図1 造影CT検査，下部消化管内視鏡検査

(a) 造影CT検査：虫垂の腫大，周囲の脂肪織濃度の上昇，虫垂先端付近に膿瘍形成を認める（白円：虫垂腫大，腹腔内膿瘍）。(b) 下部消化管内視鏡検査：虫垂開口部に粘膜の浮腫を認めるものの，毛節や腫瘤など明らかな粘膜異常は認めなかった（黒円：虫垂開口部）。

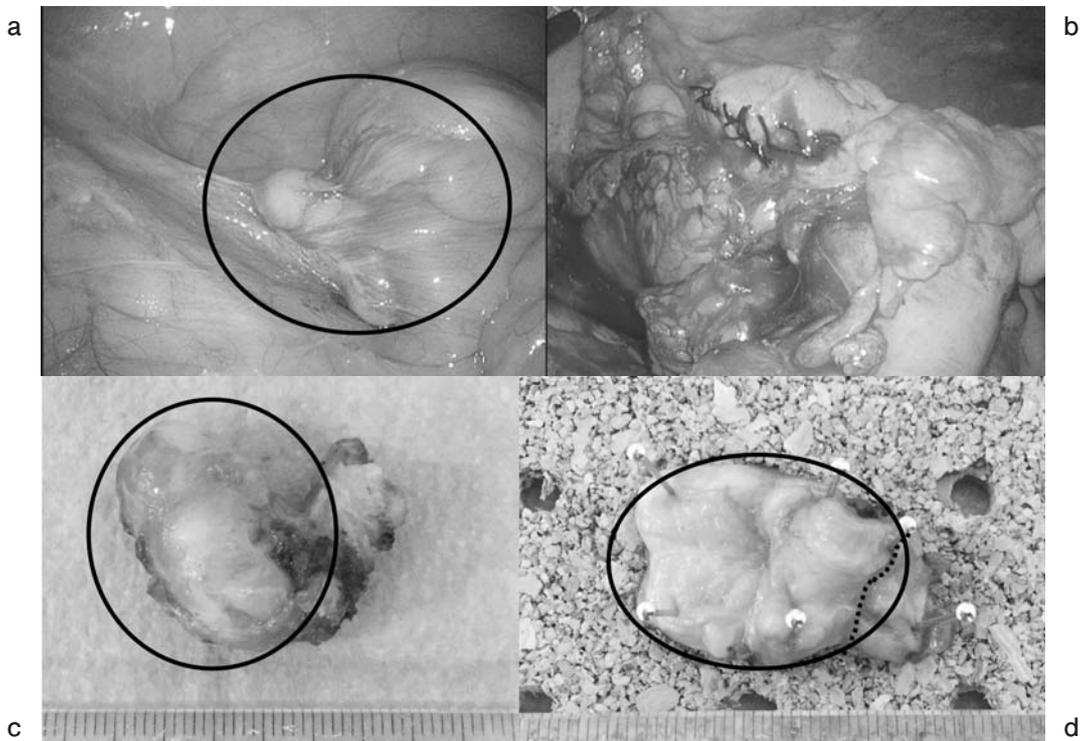


図2 初回手術所見，摘出標本

(a) 虫垂は軽度腫大しており，虫垂は周囲回腸腸間膜と強く癒着していた（黒円：虫垂）。(b) 回盲部を授動し臍部小開腹創にて虫垂切除を行った。(c) 虫垂壁にびまん性の壁肥厚を認めた（黒円：壁肥厚した虫垂）。(d) 穿孔部と思われる陥凹を認めた。虫垂壁は虫垂根部断端から5mmよりびまん性に肥厚していた（黒円：穿孔部およびびまん性に肥厚した虫垂，点線：虫垂根部断端から5mm）。

院後も虫垂炎の再燃なく経過した。発症から6ヵ月後に、腹腔鏡下虫垂切除術を施行した。

初回手術所見：腹腔鏡下にアプローチし3ポートで開始した。虫垂は軽度腫大，周囲の回腸腸間膜との癒着を認めた（図2a 黒円：腫大した虫垂）。癒着剥離に難渋したため4ポートとし，回盲部を授動し，臍部小開腹創にて虫垂切除を行った（図2b）。

標本：穿孔部と思われる陥凹があり，粘膜に浮腫

を認めるが，結節，腫瘤性病変は認めなかった。虫垂根部断端5mmより遠位側はびまん性に肥厚しており，後の病理組織学的検査と合わせると腫瘍の存在部位であったと考えられる（図2c 黒円，図2d 黒円，点線）。腫瘍の大きさは2.5×2.0cmであった。
病理組織学的所見：好酸性胞体と小型均一な類円形核をもつ粘液性に淡明化した細胞質をもつ細胞が，索状～充実性の細胞巣を形成しており goblet cell

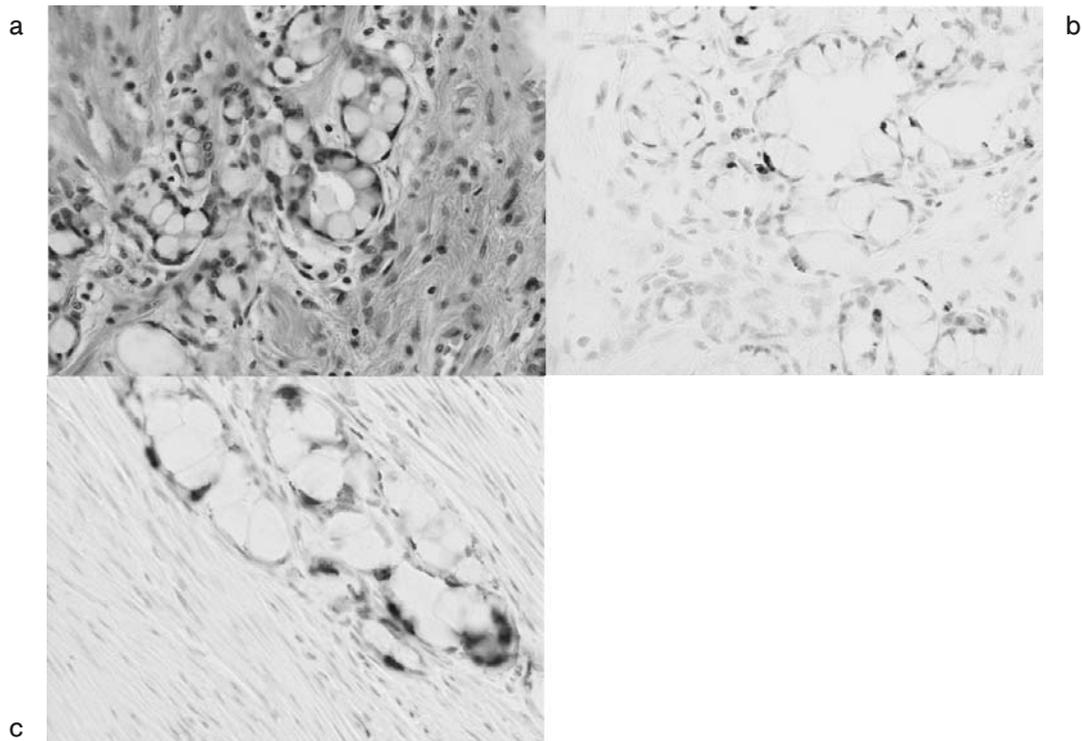


図3 病理組織学的検査

- (a) 好酸性胞体と小型均一な類円形核をもつ粘液性に淡明化した細胞質をもつ細胞が，索状～充実性の細胞巣を形成していた（HE×400）。
(b) Ki-67 indexは5%程度であった（Ki-67（MIB-1）×400）。
(c) クロモグラニンAが陽性（×400）であった。

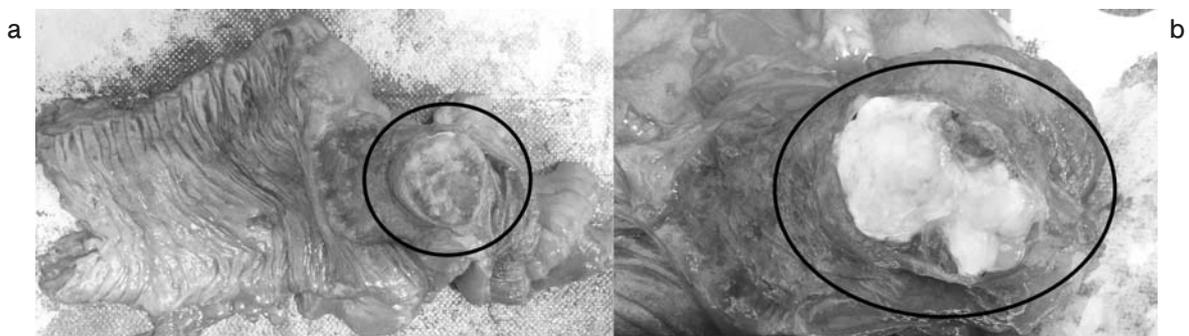


図4 摘出標本（2回目手術）

- (a), (b) 嚢胞・粘液貯留を示唆する病変を認めたが，虫垂GCAに起因するものか，炎症性変化であるかは判別が困難であった（黒円：嚢胞・粘液貯留）。肉眼的なリンパ節転移・播種は認めなかった。病理組織学的検査では嚢胞・粘液貯留部位に腫瘍細胞は認めず炎症性変化と考えられた。

adenocarcinomaの所見であった。穿孔部付近にも腫瘍細胞が認められ、深達度はT4aでリンパ管侵襲(Ly1a)を伴っていた。免疫組織化学では、クロモグラニンA陽性、CD56陽性、シナプトフィジン陽性、AE1/AE3陽性、Ki-67 index 5%未満であった(図3)。虫垂の中樞側切除断端は陰性であった。

経過・方針：深達度はT4a、リンパ管侵襲陽性のためリンパ節転移の可能性があるため、回盲部切除(D3)を施行する方針とし、初回手術から1ヵ月後に追加切除を施行した。

2回目手術所見：中下腹部正中切開で開腹、明らかな播種は認めなかった。前回手術による炎症性の癒着を剥離し、腸間膜の授動を行った。回結腸動脈、回結腸静脈を根部で結紮し回盲部切除(D3)を行った。

標本・病理組織学的所見：嚢胞・粘液貯留を示唆する病変を認めたが、虫垂GCAに起因するものか、炎症性変化であるかは判別が困難であった(図4a, 図4b 黒円)。肉眼的なリンパ節転移・播種は認めなかった。病理組織学的検査では嚢胞・粘液貯留部位に腫瘍細胞は認めず炎症性変化と考えられた。初回手術の所見と合わせ、pT4aN0M0 pStage IIの診断となった。

術後経過：合併症なく経過し、術後20日目に自宅退院となった。患者とインフォームドコンセントの上、術後補助化学療法は行わない方針となった。初回手術からは1年6ヵ月経過したが、再発なく経過している。

考 察

1969年にGagneらは粘液産生能をもつ腺癌類似の虫垂カルチノイド腫瘍の特殊型があることを報告し、1974年にSubbuswamyらが虫垂杯細胞カルチノイドと定義した^{2, 3)}。2010年のWHO分類では印環細胞癌・低分化型腺癌の特徴を持つことからmixed adenoneuroendocrine carcinomaと分類された。また、2019年のWHO分類では、細胞学的に杯細胞型粘液の産生と神経内分泌マーカー発現の双方の特徴を示し、通常みられるNeuroendocrine tumor(以下、NET)とは組織学的に異なり、予後など臨床的特徴においても腺癌に近く、appendiceal goblet cell adenocarcinoma(虫垂杯細胞腺癌、以下GCA)という名称が採用され、NETとしては扱われなく

なると報告している^{4, 5)}。Mahsa AhadiらはWHO分類でのGCAを神経内分泌腫瘍および虫垂腺癌と明確に区別する必要があると述べており、GCAが3つのグレードに分類され、grade3のGCAと印環細胞癌を明確に区別すること、診断は免疫染色での所見ではなく、形態学的な所見によりなされることを強調している⁶⁾。また、既存の報告および大腸癌取り扱い規約第9版(2018)においては記載がGoblet cell carcinoid(GCC)となっている。一方で、WHO分類(2019)ではgoblet cell adenocarcinoma(GCA)という名称が採用され、それに加え本邦の膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン2019年【第2版】でも虫垂goblet cell adenocarcinoma(GCA)と記載が改められている。上記を勘案し、本論文においてもgoblet cell adenocarcinoma(GCA)と記載を統一した。

病理学的特徴としては、①均一な小型の弱好酸性の細胞質を持つ細胞と杯細胞ないし印環細胞類似の細胞が蜂巢状、索状、腺管状構造をとって増殖②腫瘍細胞は主に粘膜下層に多く存在し、粘膜上皮に悪性所見がない③神経浸潤の傾向が強く、リンパ管侵襲や静脈侵襲もしばしばみられる④粘液産生細胞、好銀性細胞、Paneth細胞など種々の成熟型細胞がみられ核の異型性、多形性に乏しく核分裂像もほとんどみられないなどの特徴がある⁷⁾。本症例の病理組織学的検査でも、好酸性胞体と小型均一な類円形核をもつ粘液性に淡明化した細胞質をもつ細胞が、索状～充実性の細胞巣を形成しており虫垂GCAの所見であった。

虫垂カルチノイド腫瘍は急性虫垂炎術後に偶発的に発見されることが多く、その頻度は0.4%と報告されている⁸⁾。医学中央雑誌で急性虫垂炎、虫垂杯細胞カルチノイドをキーワードに検索を行うと相当数の報告があり、その多くは初回に虫垂切除術を施行された後に病理組織学的検査の結果より、リンパ節郭清を伴う追加切除を施行されている。追加切除の適応や切除方法に関しては、諸家より複数の推奨があるものの明確な適応は定まっていない。正司らは虫垂GCAに対しリンパ節郭清を伴う手術を施行した本邦57例を検討し、リンパ管侵襲を認めた21例のうち8例(38%)にリンパ節転移を認め、リンパ管侵襲陽性を追加切除の適応とすべきと報告している¹⁾。Pascal Bucherらは①腫瘍径1 cm以上、②虫垂外膜

を超える浸潤, ③核分裂像が2/10HPF以上, ④外科的切除断端が陽性である場合には癌に準じた右結腸切除を施行することを推奨している⁹⁾。また, 近年の報告ではstage I～IIIの虫垂GCAにおいてEricaらが, 深達度毎にリンパ節転移がT2: なし, T3: 15%, T4: 24%, StacyらがT1: 1.1%, T2: 2.1%, T3: 9.9%, T4: 29.1%であったと報告しており, いずれも深達度T3以深(4 cm以上, 漿膜下層に達する)でリンパ節転移の頻度が高いことを報告しており, 追加切除の適応としてT因子を重要視している^{10, 11)}。以上から, 虫垂切除後の病理所見, 特にT因子が治療方針の決定に重要であると考えられ, 本症例においては深達度がT4, またリンパ管侵襲陽性であり追加切除の適応と判断し, 回盲部切除(D3)を施行した。

本邦で虫垂炎保存的加療後に虫垂切除術を施行し, 偶発的に発見された虫垂GCAの報告は6例あり¹²⁻¹⁷⁾, 保存的加療後の根治切除を機に診断される症例も散見されてきている。本例を含めると6例が追加切除を施行されており, 術後再発なく経過している(表1)。一方で, 本邦の限られた施設からの報告ではあるが, 急性虫垂炎の保存的加療後の手術施行率は21~30.2%であり再燃がなければ根治切除が施行されない場合もある^{18, 19)}。すべての虫垂炎保存的加療後に虫垂切除を施行することは実臨床において現実的ではなく, 虫垂腫瘍の可能性を考慮し待機的虫垂切除の適応を考えていく必要がある。Elina Lietzénらは, 虫垂穿孔もしくは膿瘍形成を伴う虫垂炎を複雑性虫垂炎と定義し, 手術を施行した虫垂炎のうち虫垂腫瘍を合併したのは, 複雑性虫垂炎で3.24%, 単純性虫垂炎で0.87%と複雑性虫垂炎で有意に高いと報告している²⁰⁾。また, Maximilian Brunnerらは成人の急性虫垂炎に対し虫垂切除を施

行した1033例を検討し, ①50歳以上, ②ASA (American Society of Anesthesiologists, 以下ASA) scoreが2点以上, ③血液検査でCRP 54mg/l以上, ④超音波検査で虫垂径が13mm以上, ⑤虫垂穿孔, ⑥盲腸周囲炎合併, ⑦複雑性虫垂炎を伴う場合において虫垂腫瘍合併率が高いと報告している。上記のうち①年齢, ②ASA score, ③CRP値, ④虫垂径で3つ以上該当する場合には腫瘍合併の危険性が有意に高く, 初回治療で手術を選択するか, 保存的加療を選択するかの判断に有用と述べている²¹⁾。

虫垂腫瘍の頻度自体は低く, 急性虫垂炎は保存的加療で終了する場合も多々あり, どのような場合に虫垂腫瘍の合併を疑い保存的加療後に虫垂切除を行うべきか明確な基準はない。上記の報告は虫垂GCAに特異的なものではないが, 複雑性虫垂炎に対し保存的加療を行った場合には虫垂腫瘍の可能性を考慮し待機的虫垂切除を検討する必要があると示唆される。

本症例は腹腔内膿瘍を伴う複雑性虫垂炎に対し, 保存的加療後に待機的虫垂切除を施行, 虫垂GCAの診断に至り, 追加切除を施行し得た1例であった。複雑性虫垂炎において保存的加療を行った際には虫垂腫瘍の可能性も考え, 年齢, ADL, 社会的背景などを考慮した上で待機的虫垂切除を検討する必要があると示唆された。

おわりに

虫垂炎保存的加療後に待機的に腹腔鏡下虫垂切除術を施行し病理組織学的検査で虫垂GCAの診断となり, 回盲部切除を施行した1例を経験した。

保存的加療を選択した際に待機的虫垂切除術を検討すべき場合を文献的考察を加え報告した。

表1 本邦で虫垂炎の保存的加療後に虫垂切除術を施行し, 偶発的に発見された虫垂GCAの報告例

	報告年	症例	治療方針	術前診断	追加切除の適応	追加切除	最終診断	再発
渡邊	2014	52歳男性	保存的加療後(増悪)→虫垂切除	単純性虫垂炎	虫垂切除断端陽性	回盲部切除(D3)	T4a, NO, M1c, ly0, v0	腹膜播種あり術後化学療法を施行し増悪なし
張	2015	43歳男性	保存的加療(増悪)→腹腔鏡下虫垂切除	単純性虫垂炎	虫垂切除断端陽性	右結腸切除(D3)	T3, NO, MO, ly2, v0	なし
三輪	2016	66歳女性	保存的加療→腹腔鏡下虫垂切除	複雑性虫垂炎(腹腔内膿瘍合併)	深達度T4a	腹腔鏡下回盲部切除(D3)	T4a, NO, MO, ly0, v0	なし
佐々木	2017	97歳男性	保存的加療(増悪)→虫垂切除	単純性虫垂炎	深達度T3	高齢のため施行せず	T3, NX, MO, ly0, v0	なし
森本	2018	76歳女性	保存的加療→腹腔鏡下盲腸部分切除	複雑性虫垂炎(虫垂周囲膿瘍)	深達度T3	回盲部切除(D3)	T3, NO, MO, ly0, v0	なし
河北	2020	26歳女性	保存的加療→単孔式腹腔鏡下虫垂切除	単純性虫垂炎	なし	腹腔鏡下回盲部切除(D3)	T2, NO, MO, ly0, v0	なし
本例	2021	52歳男性	保存的加療→腹腔鏡下虫垂切除	複雑性虫垂炎(腹腔内膿瘍合併)	深達度T4a, リンパ管侵襲陽性	回盲部切除(D3)	T4a, NO, MO, ly1a, v0	なし

引用文献

- 1) 正司裕隆, 今 裕史, 石川隆壽, 他. 虫垂 Goblet Cell Carcinoidの1例: 本邦57例の検討. 日外科系連会誌 2015; 40: 266-272.
- 2) F Gagné, P Fortin, V Dufour, C Delage, et al. Tumors of the appendix associating histologic features of carcinoid and adenocarcinoma. *Ann Anat Pathol* 1969; 14: 393-406.
- 3) S G Subbuswamy, N M Gibbs, C F Ross, B C Morson, et al. Goblet cell carcinoid of the appendix. *Cancer* 1974 Aug; 34: 338-344.
- 4) 高木 格, 升森宏次. 壊疽性虫垂炎の穿孔で発症した虫垂杯細胞カルチノイドの1例. 外科 2020; 82: 675-680.
- 5) 川内 洋. 大腸NET病理診断のup-to-date. 日本大腸肛門病会誌 2020; 73: 452-457.
- 6) Mahsa Ahadi, Anna Sokolova, Ian Brown, et al. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology* 2019; 53: 454-461.
- 7) 田邊 寛, 岩下明德, 太田敦子, 他. 特集 大腸内分泌細胞腫瘍 - WHOの考え方と日本の考え方 VI. 虫垂杯細胞カルチノイド (1) 病理診断. *INTESTINE* 2019; 23: 75-80.
- 8) Vincent Tchana-Sato, Olivier Detry, Marc Polus, et al. Carcinoid tumor of the appendix: A consecutive series from 1237 appendectomies. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6699-6701.
- 9) Pascal Bucher, Pascal Gervaz, Frederic Ris, et al. Surgical Treatment of Appendiceal Adenocarcinoid (Goblet Cell Carcinoid). *World J Surg* 2005; 29: 1436-1439.
- 10) Erica S. Tsang, Yarrow J. McConnell, David F. Schaeffer, et al. Outcomes of Surgical and Chemotherapeutic Treatments of Goblet Cell Carcinoid Tumors of the Appendix. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 2391-2399.
- 11) Stacy J. Kowalsky, Ibrahim Nassour, Samer AlMasri, et al. Omission of Right Hemicolectomy May be Safe for Some Appendiceal Goblet Cell Adenocarcinomas: A Survival Analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 8916-8925.
- 12) 渡辺隆文, 粕谷和彦, 栗原 寛, 他. 虫垂杯細胞カルチノイドの1例. 日外科系連会誌 2014; 39: 723-727.
- 13) 張 一光, 高尾嘉宗, 原田潤一郎, 他. 虫垂切除後に虫垂杯細胞カルチノイドと診断された2例. 日外科系連会誌 2015; 40: 910-915.
- 14) 三輪高嗣, 鎗田哲暢, 武田重臣, 他. 虫垂炎症状を繰り返した虫垂goblet cell carcinoidの1例. 日内視鏡外会誌 2016; 21: 855-861.
- 15) 佐々木慎, 寺井恵美, 森園剛樹, 他. 97歳に発症した虫垂杯細胞カルチノイドの1例. 日臨外会誌 2017; 78: 542-547.
- 16) 森本大樹, 酒井哲也, 伊藤 敬, 他. 急性虫垂炎に対する腹腔鏡下盲腸部分切除術施行後に診断された虫垂杯細胞カルチノイドの1例. 外科 2018; 80: 1359-1363.
- 17) 河北英明, 逢坂由昭, 加藤文昭, 他. 虫垂杯細胞カルチノイドの1例. 癌と化療 2020; 47: 126-128.
- 18) 金 啓和, 岩瀬和裕, 檜垣 淳, 他. CT診断による急性虫垂炎保存的治療後の追跡調査ならびにCT所見からみた症状再発予測. 日消外会誌 2005; 38: 475-481.
- 19) 宮田隆司, 藤原優太, 西島弘二, 他. 急性虫垂炎の保存的治療後における再燃予測因子に関する検討. 外科 2019; 81: 68-73.
- 20) Elina Lietzén, Juha M. Grönroos, Jukka-Pekka Mecklin, et al. Appendiceal neoplasm risk associated with complicated acute appendicitis — a population based study. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34: 39-46.
- 21) Maximilian Brunner, Philipp Lapins, Melanie Langheinrich, et al. Risk factors for appendiceal neoplasm and malignancy among patients with acute appendicitis. *Int J Colorectal* 2020; 35: 157-163.

A Case of Goblet Cell Adenocarcinoma of Appendix Diagnosed after Interval Laparoscopic Followed by Conservative Treatment and Treated by Additional Ileocecal Resection

Takahiro OZASA, Katsuhiro MATOBA,
Hiroki NAKATSU and Souhei KITAZAWA¹⁾

Department of Surgery of Yawatahama City General Hospital, 1-638 Ohira, Yawatahama, Ehime 796-8502, Japan 1) Department of Molecular Pathology, Ehime University Graduate School of Medicine, 454 Shitsukawa, Toon, Ehime 791-0295, Japan

SUMMARY

A 52-year-old-man visited hospital with right lower abdominal pain. We diagnosed acute appendicitis and intraperitoneal abscess. We decided to perform interval appendectomy and started antibacterial treatment. Antibacterial

treatment was successful and the patient was discharged. Laparoscopic appendectomy was performed six month later. Only thickening of appendix mucosa was found in the specimen, but postoperative pathological diagnosis revealed goblet cell adenocarcinoma (GCA) of appendix. There was a risk factor associated with invasion depth T4, we performed ileocecal resection (D3) one month after the first surgery. The postoperative pathological examination result was pT4aN0M0 pStage II. Recurrence has not been observed 18 months later. This case was an appendiceal GCA which was accidentally found in a specimen after interval appendectomy and treated by additional surgery. Infrequently, there are some reports of acute appendicitis associated with appendiceal tumor. In clinical practice, it is difficult to perform interval appendectomy for all appendicitis cases after conservative treatment, but it is suggested that for complicated appendicitis, we should perform interval appendectomy in consideration of age, ADL, and social background.

