

## 症例 病理解剖にて虫垂原発神経内分泌細胞癌・大細胞型と判明した1例

檜野 千明<sup>1)</sup> 山下 理子<sup>1)</sup> 藤井 義幸<sup>2)</sup> 沖津 宏<sup>3)</sup> 増田 有理<sup>3)</sup>  
藏本 俊輔<sup>3)</sup> 松本 大資<sup>3)</sup> 松岡 裕<sup>3)</sup> 富林 敦司<sup>3)</sup> 浜田 陽子<sup>3)</sup>  
湯浅 康弘<sup>3)</sup> 川中 妙子<sup>3)</sup> 石倉 久嗣<sup>3)</sup> 木村 秀<sup>3)</sup> 阪田 章聖<sup>3)</sup>

- 1) 徳島赤十字病院 検査部  
2) 徳島赤十字病院 病理部  
3) 徳島赤十字病院 外科

### 要 旨

虫垂原発癌は全消化管癌の0.5%と報告され、中でも虫垂内分泌細胞癌は、本邦での報告は自験例を除いて7例と極めて稀で予後不良な疾患である。今回、病理解剖にて虫垂原発神経内分泌細胞癌 Neuroendocrine carcinoma (NEC)・大細胞型と判明した1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。症例は87歳女性。以前よりの右下腹部痛が増悪し、精査加療目的で当院紹介となった。造影CT等により虫垂癌と腹膜炎が疑われ、抗生物質投与により腹痛、炎症反応とも軽減したが、第15病日より腹痛の増悪やSpO<sub>2</sub>の低下がみられた。また、CRP、肝逸脱酵素の上昇があり、第17病日に呼吸状態が不良となり永眠された。病理解剖では、虫垂入口部に3×3cm、Borrman3型の腫瘍が認められた。組織学的には、索状、リボン状、ロゼット状の増殖を示すN/C比のきわめて大きい腫瘍細胞がリンパ管浸潤を伴って増殖していた。免疫染色の結果、2010年WHO分類における虫垂原発の神経内分泌細胞癌・大細胞型、肝臓転移と診断した。

キーワード：虫垂癌、神経内分泌腫瘍、神経内分泌癌、大細胞型

### はじめに

大腸における内分泌細胞癌は大腸癌の0.2%を占め<sup>1)</sup>、比較的直腸に多く発生するが、虫垂原発内分泌細胞癌は極めて稀であり、本邦で7例の報告を認めるのみである<sup>2)~8)</sup>。内分泌細胞癌は、発育が急速で、早期より脈管侵襲と転移を来し、生物学的高悪性度の予後不良な癌である。今回、病理解剖にて虫垂原発神経内分泌細胞癌 Neuroendocrine carcinoma (NEC)・大細胞型と判明した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：87歳、女性

主 訴：腹痛

既往歴：高血圧、糖尿病、ラクナ梗塞、ペースメーカー植え込み術（Ⅱ度房室ブロック）、甲状腺腫瘍（手術

施行し以降、甲状腺機能低下症）

現病歴：以前より時折右下腹部痛あり、憩室炎として近医で加療されていた。来院3日前頃より腹痛があったが持続性はなく、食事は摂取できていた。来院当日急速に腹部全体が痛くなり近医受診したところ、急性腹症として精査加療目的で当院紹介受診となった。

来院時現症：意識清明。身長153cm、体重57kg、BMI 24.3、血圧198/108mmHg、脈拍111bpm、呼吸数16回/分、SpO<sub>2</sub> 97%（酸素マスク3L）。腹部は全体に板状硬であり、腸蠕動音は聴取しなかった。全身はチアノーゼが著明であり、また四肢に冷感を認めた。来院後、2回のコーヒー様嘔吐がみられた。

来院時検査所見：血液検査結果を表1に示す。肝逸脱酵素、胆道系酵素ともに高値を示し、腫瘍マーカーは陰性であった。また、WBC 5,800/μlと正常範囲内であるが、CRPは7.1mg/dlと上昇を認めた。血液ガスではアニオンギャップの上昇があり、代謝性アシドーシスの状態が疑われ、呼吸性に代償されているものと考えられた。

表1 血液検査 (来院時)

■血算		糖 (随時)	248 mg/dl	■腫瘍マーカー	
WBC	5,800 / $\mu$ l	BUN	23 mg/dl	CEA-S	3.1 ng/ml
Neut	51.9 %	Cr	0.8 mg/dl	AFP	2.55 ng/ml
Lymph	42.9 %	AST	59 IU/l	CA19-9	6 U/ml
Mono	4.3 %	ALT	41 IU/l		
RBC	406 $\times 10^4$ / $\mu$ l	ALP	1,018 IU/l	■血液ガス (マスク酸素3L)	
Hb	12.1 g/dl	$\gamma$ -GT	664 IU/l	pH	7.43
Ht	36.3 %	LDH	235 IU/l	PCO2	34 mmHg
Plt	16.7 $\times 10^4$ / $\mu$ l	CK	167 U/l	PO2	73.1 mmHg
		T-Bil	0.9 mg/dl	HCO3 <sup>-</sup>	21.8 mmol/l
■生化学		Amy	32 IU/l	AnGap	14.3 mmol/l
Na	132 mEq/l	Alb	3.1 g/dl	BE	-1.9 mmol/l
K	4.2 mEq/l	TP	32 g/dl	SO2	94.6 %
Cl	101 mEq/l	CRP	7.1 mg/dl		

画像所見：来院時の腹部単純CT (図1) では、回盲部付近の腫瘤を認め、頭側で周囲の毛羽立ちや fluid collection がみられるが、遊離ガスは認めなかった。また、肝臓に多発する占拠性病変を認めた。第2病日の腹部造影CT (図1) では、回盲部の腫瘤は造影され、頭外側には fluid を伴う毛羽立ちが腹壁に達しており、病変が穿孔して拡がった可能性が考えられた。以上より、虫垂癌の穿孔による腹膜炎を疑い、肝臓病変は虫垂癌の多発肝転移と考えられた。

### 入院後経過

入院後経過を図2に示す。年齢やADLを考慮し、御家族と相談の上緩和的医療の方針となった。入院後は、Flomoxef (FMOX) による治療を開始し第7病日より腹痛、発熱ともに改善し、検査値にも改善がみられた。その後は食事摂取などまずまずであったが、第15病日より全身状態の悪化がみられ、第16病日では

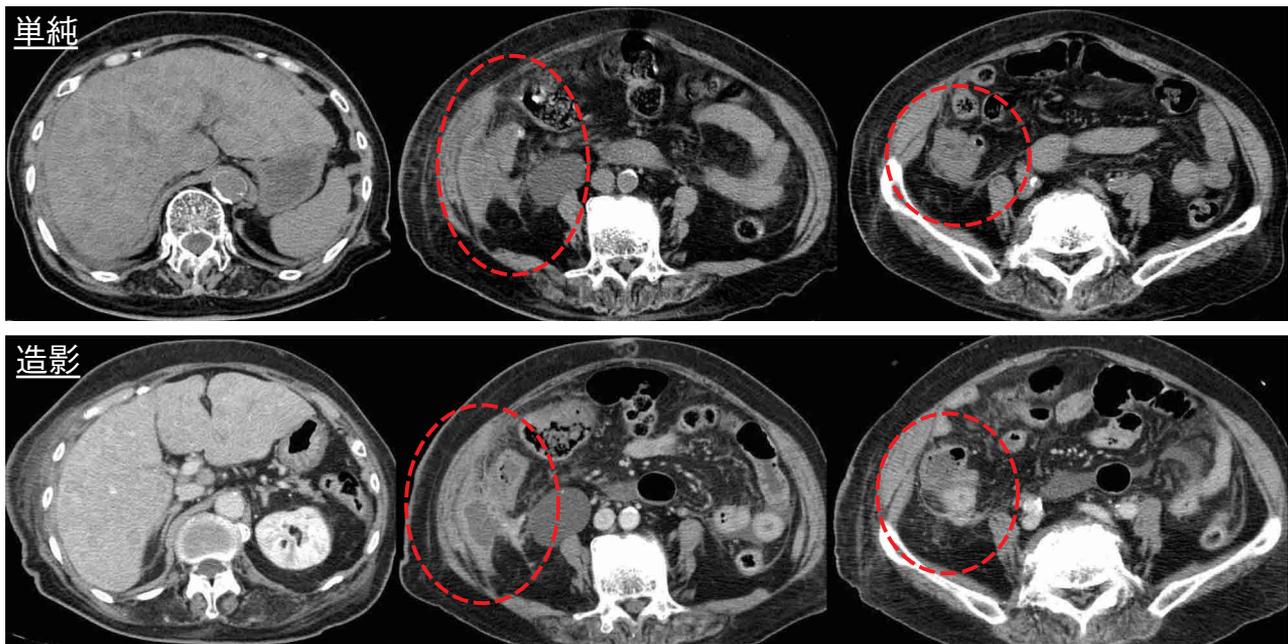


図1 画像所見 (来院時腹部単純CT, 第2病日造影CT)

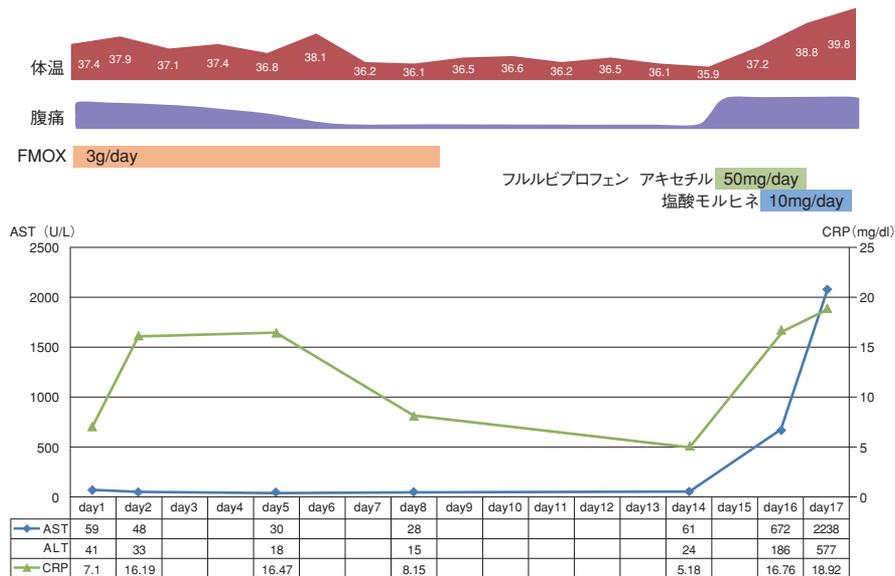


図2 入院後経過

AST 672IU/l, ALT 186IU/l, CRP 16.76mg/dl と急速に増悪し、全身状態も進行性に悪化した。第17病日より呼吸状態が不良となり、その後急速に呼吸停止、心停止し、永眠された。

### 病理組織学的所見

死後1時間で病理解剖が行われた。虫垂入口部に

3×3 cm, Borrmann3型の腫瘍があり、虫垂壁に沿って進展がみられた。深部への著明な浸潤により全体として6×4×5 cmの腫瘍を形成していた。組織学的にはN/C比がきわめて大きく、粗なクロマチンを有し、索状、リボン状、ロゼット状の充実性に増殖を示す腫瘍細胞を認め、神経内分泌細胞癌、大細胞型の特徴と一致した(図3)。また、腫瘍は著明なリンパ管浸潤を伴って増殖し、きわめて多数のリンパ節転

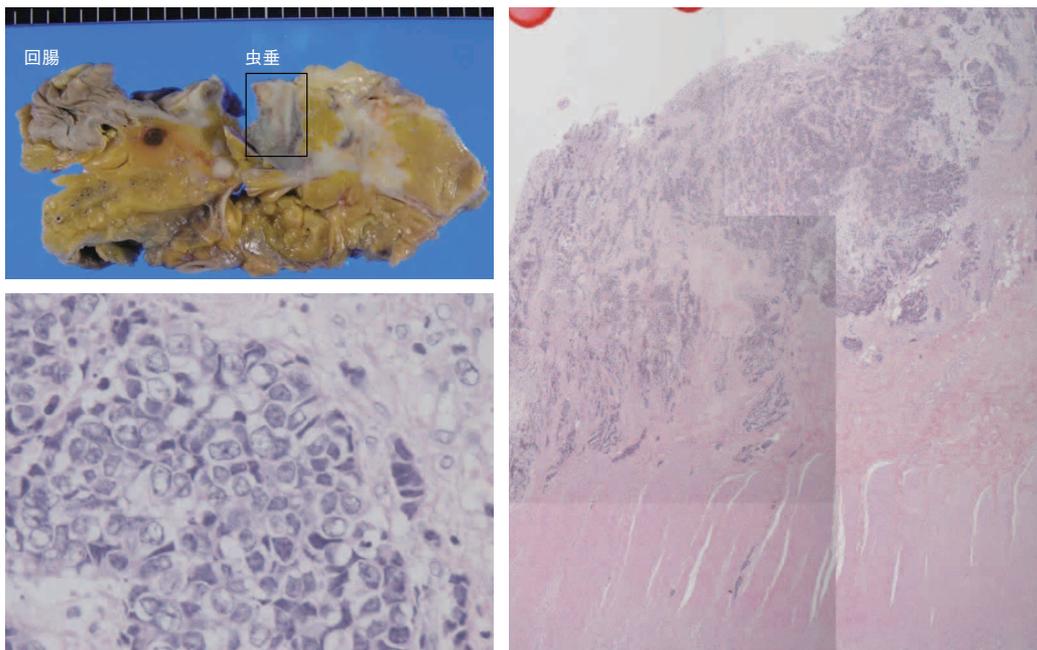


図3 虫垂：病理組織学的所見

移を伴っていた。免疫組織学的にはCD56 (NCAM) 陽性, synaptophysin 陰性, chromograninA 陰性, MIB-1 index は70%以上であり (図4), 虫垂根部原発の低分化神経内分泌癌 poorly differentiated NEC (WHO2000), 神経内分泌癌, 大細胞型 neuroendocrine carcinoma, large cell type (WHO2010) と診断した。

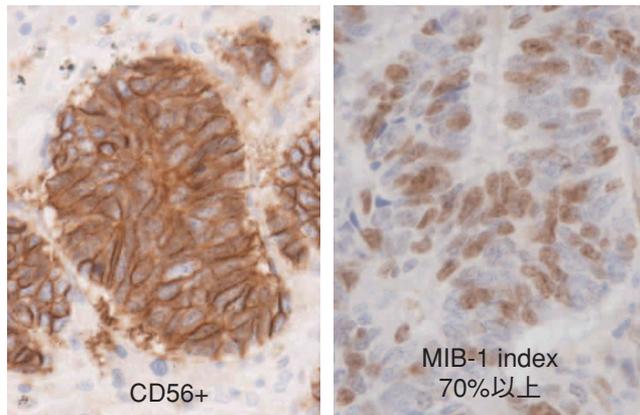


図4 虫垂：免疫染色

肝臓は1,600g と肝腫大があり, 最大2.5cm 大の結節を無数に認めた。組織学的には虫垂と同様に高い異型度の腫瘍細胞がみられ, 多発性転移と考えられた (図5)。

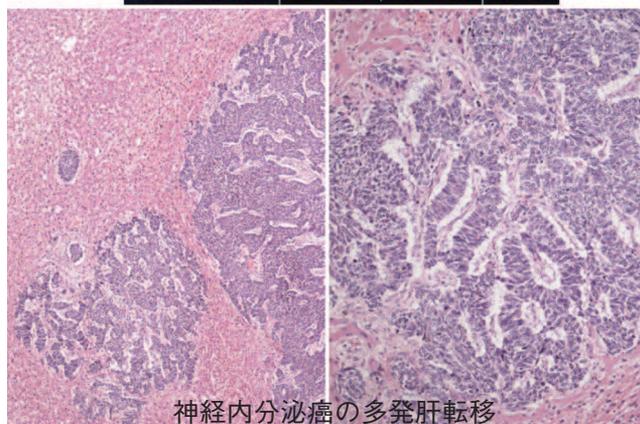
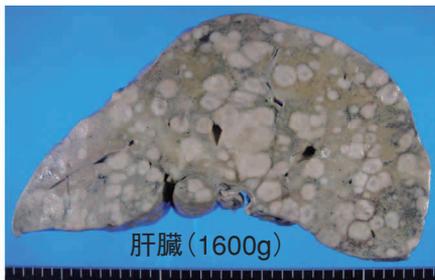


図5 肝臓：病理組織学的所見

剖検時の血液培養からは, 乳糖非分解性グラム陰性桿菌が陽性であり, 経過から虫垂癌からの感染による敗血症が死因として疑われた。

## 考 察

本邦における稀な大腸悪性腫瘍のアンケート調査報告では, 大腸内分泌細胞癌は大腸癌のうち0.027%であった。肝転移率77~86%, リンパ節転移率48%, 1年以内の癌死亡率70~77%と報告されるように, 急速に発育伸展し, 高率に脈管侵襲と転移を来す予後不良な高悪性度の癌である<sup>7),9)</sup>。本症例では入院3ヶ月前に前医で上腹部CTを施行されていたが, 肝臓病変は明らかでなかったことより, 肝臓への転移が急速に進行したことが分かる。ただし, この時のCTは上腹部のみであり, 当時の回盲部病変については明らかではない。

虫垂原発内分泌細胞癌の臨床症状は, 右下腹部腫瘍, 右下腹部痛, 腹部膨満, 腸閉塞などで特異的所見に乏しく, 虫垂炎の診断にて手術となり, 術中もしくは術後に虫垂癌と判明するケースが多い。本症例では, 腹痛を繰り返し憩室炎と診断され, 抗生剤治療で症状や炎症所見は改善していたが, 虫垂病変による腹痛であった可能性がある。

内分泌細胞癌の組織発生経路として, 岩淵らは①先行した一般組織腺癌からの発生, ②先行したカルチノイドからの発生, ③非腫瘍性多分化能幹細胞からの発生, ④非腫瘍性幼弱内分泌細胞からの発生の4経路を想定しており, そのうち①の経路による発生が最も多いと考えている<sup>10)</sup>。本症例では, ③, ④から発生したものが, ①②であったものが, 癌の進行により消失したと思われる。

本症例では積極的治療は行われなかった。治療は一般的に大腸癌に準じた治療方針をとるが, 予後が非常に不良であることから根治的な手術が施行されても術後補助化学療法が必要であると指摘されている。症例が少ないため, 標準的レジメンは確立しておらず, 肺小細胞癌のレジメンや, 一般の大腸癌管状腺癌に準じて治療を行うとされている<sup>1),11),12)</sup>。

神経内分泌腫瘍は発生臓器, 病理組織学的悪性度, 内分泌症状などにより病態が異なり, 疾患概念が複雑である。細胞・組織学的類似性から, 内分泌細胞癌, カルチノイド, 未分化癌が混同されてきた経緯があ

る<sup>6)</sup>。2010年からオクレオチド酢酸塩やエペロリムスといったNeuroendocrine Tumors (NET) の治療薬と関連し、NET 全身疾患としての分類が進行中であり、病理組織学的悪性度は治療方針決定に重要な因子となるため、免疫染色などで内分泌細胞としての性格を同定することが必要である<sup>1)</sup>。

## ま と め

病理解剖にて虫垂原発神経内分泌細胞癌・大細胞型と判明した1例を経験した。NECの疾患概念の歴史が浅く、報告もまだ少ないため、今後の更なる症例の集積と治療法の検討が必要である。

## 文 献

- 1) 青木成史, 松井淳一, 安藤暢敏: その他の消化管疾患を含めて 虫垂 腫瘍 虫垂内分泌細胞癌. 日本臨床 2009; 別冊消化管症候群 (下): 659-61
- 2) 檜垣正, 玉垣俊幸, 重松忠, 他: 虫垂に原発した腺内分泌細胞癌の1例. 癌の臨床 1996; 42: 831-5
- 3) 阪本研一, 福地貴彦, 二村直樹, 他: 虫垂内分泌細胞癌の1手術例. 日消外会誌 1997; 30: 2302-6
- 4) 山下有紀, 島田薫, 大亀幸子, 他: 卵巣癌との鑑別が困難であった虫垂原発の neuroendocrine carcinoma の1例. 日産婦東京会誌 2001; 50: 61-5
- 5) 墨 誠, 高橋直人, 阿部光文, 他: 虫垂原発内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 2006; 67: 649-52
- 6) 青木成史, 佐藤道夫, 小川信二, 他: 腸閉塞を来した虫垂原発内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 2006; 39: 1725-9
- 7) 西科琢雄, 浅野雅嘉, 太田博彰, 他: 虫垂原発腺内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 2009; 42: 1591-6
- 8) 青笹季文, 森田大作, 岡敦夫, 他: 腹膜再発を来した虫垂原発腺内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 2012; 45: 772-7
- 9) 西村洋治, 関根毅, 小林照忠, 他: 稀な大腸悪性腫瘍の臨床病理学的検討 第54回大腸癌研究会アンケート調査報告. 日本大腸肛門病会誌 2004; 57: 132-40
- 10) 岩渕三哉, 西倉健, 渡邊英伸: 胃と腸の早期内分泌細胞癌 その特徴と発生. 消内視鏡 1995; 7: 275-84
- 11) 大津智, 白尾国昭: 稀少がん, 原発不明がんの臨床 稀少がんの臨床 虫垂がん. 腫瘍内科 2010; 6: 537-40
- 12) 森実千種, 奥坂拓志: 消化器癌化学療法2011-最近の話題 神経内分泌腫瘍の化学療法 悪性度別の治療選択. 臨消内科 2011; 26: 697-702
- 13) Bosman FT, Carneiro F, Theise ND: WHO Classification of Tumours of the Digestive System 4th edn. Lyons France: IARC 2010

---

## An Autopsy Case of Large Cell Appendiceal Neuroendocrine Carcinoma

Chiaki KASHINO<sup>1)</sup>, Michiko YAMASHITA<sup>1)</sup>, Yoshiyuki FUJII<sup>2)</sup>, Hiroshi OKITSU<sup>3)</sup>,  
Yuri MASUDA<sup>3)</sup>, Shunsuke KURAMOTO<sup>3)</sup>, Daisuke MATSUMOTO<sup>3)</sup>, Yutaka MATSUOKA<sup>3)</sup>,  
Atsushi TOMIBAYASHI<sup>3)</sup>, Yoko HAMADA<sup>3)</sup>, Yasuhiro YUASA<sup>3)</sup>, Taeko KAWANAKA<sup>3)</sup>,  
Hisashi ISHIKURA<sup>3)</sup>, Suguru KIMURA<sup>3)</sup>, Akihiro SAKATA<sup>3)</sup>

- 1) Division of Clinical Laboratory, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital

Appendiceal cancers comprise 0.5% of all reported digestive tract cancers. Appendiceal neuroendocrine carcinoma is extremely rare, and only 7 cases describing its aggressive clinical course and poor prognosis have been reported in the Japanese literature. We report a case of large cell appendiceal neuroendocrine carcinoma found during autopsy.

An 87-year-old woman with progressive right lower abdominal pain visited our hospital. Abdominal computed tomography angiography suggested appendiceal cancer, peritonitis, and multiple liver metastases. Abdominal pain and inflammation were reduced by the use of antibiotics following admission; however, the abdominal pain persisted and percutaneous oxygen saturation decreased. The patient died on the 17th hospital day and an autopsy was performed. A Borrmann type III tumor was found in the inlet section of the appendix, and metastases were detected in the liver. In the histological analysis, tumor cells with a high nuclear-cytoplasmic ratio (N/C) and trabecular, ribbon-like, and rosette formation with lymphatic invasion were observed. The tumor cells showed immunoreactivity for CD56 with an MIB-1 labeling index over 70%. On the basis of these findings, the tumor was diagnosed as a large cell neuroendocrine carcinoma (WHO 2010).

Key words: appendix, neuroendocrine carcinoma, large cell type, adenoendocrine cell carcinoma

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 18:30–35, 2013

---