

肝動脈塞栓術により肝転移の消失した非機能性膵島細胞癌の1例

国立佐倉病院外科

天野 穂高* 横山 健郎 柏原 英彦
蜂巢 忠 大森耕一郎 坂本 薫
鈴木 孝雄* 一瀬 雅典* 神宮 和彦*

(*現・千葉大学医学部第2外科)

肝転移を伴う非機能性膵島細胞癌に対し集学的治療を行い、長期生存の得られている1例を経験した。症例は60歳の女性で、腹部腫瘤を主訴に来院した。諸検査にて、多発性の肝転移を伴った膵体尾部の非機能性膵島細胞癌と診断した。手術は膵体尾部切除、肝動脈カニューレーションを施行した。病理組織所見では索状およびリボン状の組織構築を示し、免疫組織化学的検査では Insulin, Glucagon, Gastrin, Somatostatin は証明されず非機能性膵島細胞癌と診断した。また、試験切除した肝転移巣も同様の所見であった。肝転移は transcatheter arterial embolization (TAE) などにより画像診断上消失し、術後3年8か月経過した現在 complete response の状態が続いており、外科的治療と TAE による集学的治療が長期生存を可能にしていると考えられた。

Key words: nonfunctioning islet cell carcinoma, liver metastasis, transcatheter arterial embolization

はじめに

非機能性膵島細胞癌は比較的まれな疾患であり¹⁾、特有の臨床症状に乏しいため進行した状態で診断されることが多く、また肝転移²⁾を認めることも多い。われわれは肝転移を伴った非機能性膵島細胞癌に集学的治療を行い、長期生存の得られている1例を経験したので報告する。

症 例

症例：60歳，女性。

主訴：腹部腫瘤。

既往歴：6年前より糖尿病で治療中。

現病歴：糖尿病で近医に通院中、腹部腫瘤を指摘され精査目的で当院に入院となる。

入院時現症：栄養良好で眼瞼および眼球結膜に貧血、黄疸を認めない。表在リンパ節を触知せず、胸部に異常を認めなかった。腹部所見では左上腹部に超手拳大の表面平滑、弾性硬の可動性のある腫瘤を触知した。

入院時検査所見：末梢血では貧血、白血球増多を認めず、生化学検査でも異常を認めなかった。75g OGTT では空腹時値232mg/dl、1時間値393mg/dl、2時間値

518mg/dl と糖尿病型を示した。Tumor maker は α -fetoprotein 3.8ng/ml, carcinoembryonic antigen 2.3ng/ml, carbohydrate antigen 19-9 25U/ml, elastase I 170ng/dl と上昇を認めず、血清ホルモンの検査では、Glucagon 150pg/ml, Insulin 1.8 μ U/ml, Gastrin 67pg/ml, Somatostatin 5.2pg/ml と異常を認めなかった。

腹部 computed tomography (CT) 所見：単純 CT では膵体尾部に辺縁正で内部が嚢胞様で、壁の一部が実質性の8cmの腫瘤を認めた。造影剤の bolus injection による dynamic CT では、腫瘤の実質性の部分は著明に濃染された (Fig. 1)。また脾動脈周囲に4cmのリンパ節および肝両葉に最大2cmの腫瘤を数個認めた。

腹部超音波所見：膵体尾部に境界明瞭、嚢胞様で壁の一部が実質性の腫瘤を認めた。また脾動脈周囲にリンパ節、肝両葉に数個の正常肝より高エコーの腫瘤を認めた (Fig. 2)。

血管造影所見：腹腔動脈造影では動脈相で、大膵動脈の拡張および著明な血管新生像がみられ、静脈相では不規則な腫瘍濃染像が認められた。また肝両葉に数個の血管新生像および腫瘍濃染像を認めた (Fig. 3)。

Endoscopic retrograde pancreatography (ERP) 所見：膵体部で主膵管の中断を認めた。

<1992年9月9日受理>別刷請求先：天野 穂高
〒260 千葉市中央区亥鼻1-8-1 千葉大学医学部第2外科

Fig. 1 Plain CT (A) shows a cystic tumor in the tail of the pancreas. Solid part of the tumor is enhanced by dynamic CT (B).

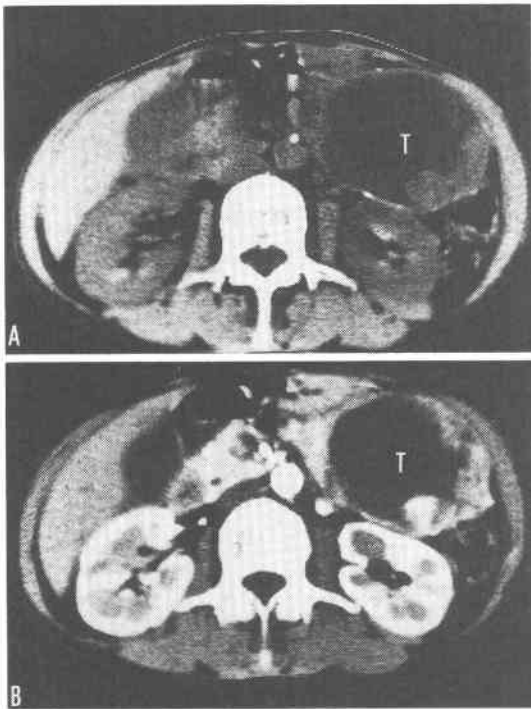
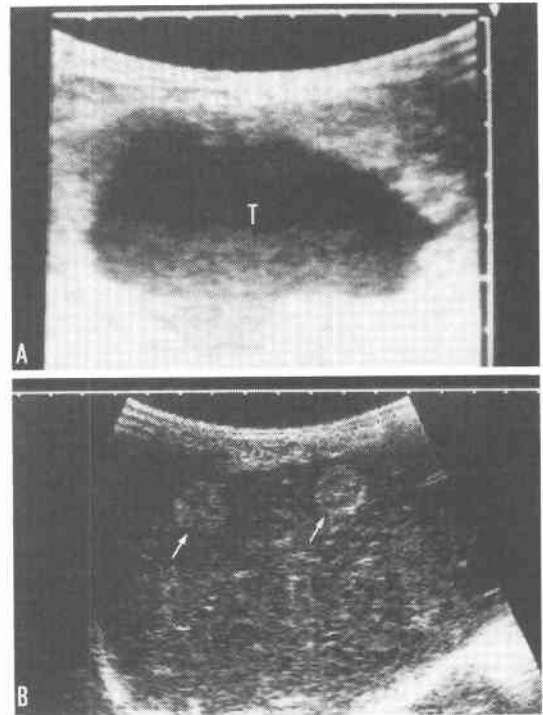


Fig. 2 Ultrasonogram shows a cystic tumor in the tail of the pancreas (A) and multiple hyperechoic lesions (arrows) in the liver (B).



以上より肝転移，リンパ節転移を伴った非機能性膵島細胞癌と診断し，1988年11月18日手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹すると，肝両葉に多発する小指頭大の肝転移および脾動脈周囲リンパ節転移を認めた。膵腫瘍は手拳大で厚い被膜を有し，周囲臓器とは比較的容易に剝離可能であり，膵体尾部切除術およびリンパ節郭清術を施行した。術後の transcatheter arterial embolization (TAE) の目的で胆嚢摘出術および胃十二指腸動脈より肝動脈カニューレションを施行した。また肝転移の1結節を試験切除した。

切除標本肉眼所見：腫瘍の大きさは7.5×6.0cm，柔らかく波動を認めた。剖面では血性的内容液を有し，壁は2cm内外の実質性の腫瘍より成っていた (Fig. 4)。

病理組織所見：腫瘍細胞は大型で核は大きくクロマチンの増量を示し，索状およびリボン様の組織構築を示す。肝臓およびリンパ節に転移を認める (Fig. 5)。酵素抗体法による免疫組織化学的検査では Insulin, Glucagon, Gastrin, Somatostatin は証明されなかつ

た。以上の所見より肝転移，リンパ節転移を伴った非機能性膵島細胞癌と診断した。

術後経過：術後経過良好で術後19病日に肝動脈カテーテルより doxorubicin hydrochloride (ADM) 30 mg, Lipiodol 8ml, Spongel にて TAE を施行した。その後，1989年3月に ADM 30mg, Lipiodol 5ml にて transcatheter arterial infusion (TAI) を，1989年6月に ADM 50mg, Lipiodol 7ml にて TAI を施行した。また，術後14日より UFT 300mg/日の経口投与を開始した。肝転移巣は1989年3月より画像診断上不明となり (Fig. 6)，complete response と判定され，術後3年8か月経過した現在も再発を認めず外来通院中である。

考 察

膵内分泌腫瘍は比較的多発な疾患であり，剖検例では0.5～1.5%に発見されるとの報告がある¹⁾。木下ら²⁾は本邦報告787例を集計し，そのうち非機能性膵島細胞腫瘍は107例 (14%) と報告している。ホルモン過剰症状を示さない非機能性膵島細胞腫瘍の場合は臨床症状に乏しく，進行した状態で発見されることが多い。中

Fig. 3 Arterial phase (A) of the celiac angiogram shows a hypervascular tumor (arrows) in the tail of the pancreas. Venous phase (B) shows multiple tumor stains (arrows) in the liver.

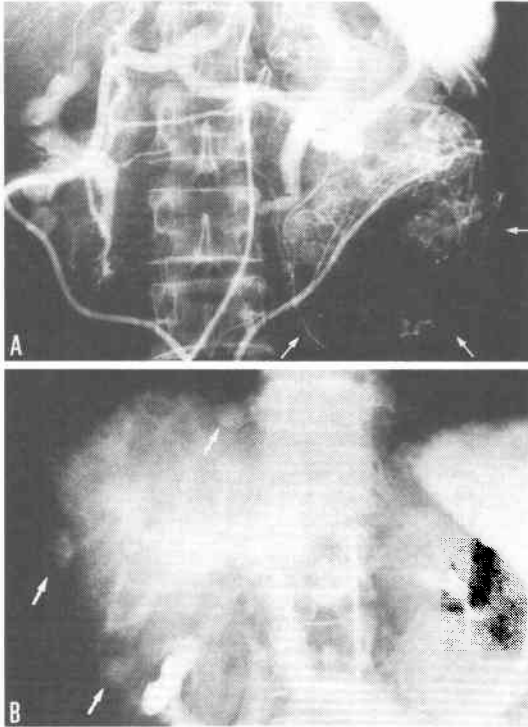


Fig. 4 Macroscopic feature of the resected specimen. The tumor is 7.5×6.0cm in size and consists of cystic part and solid part.

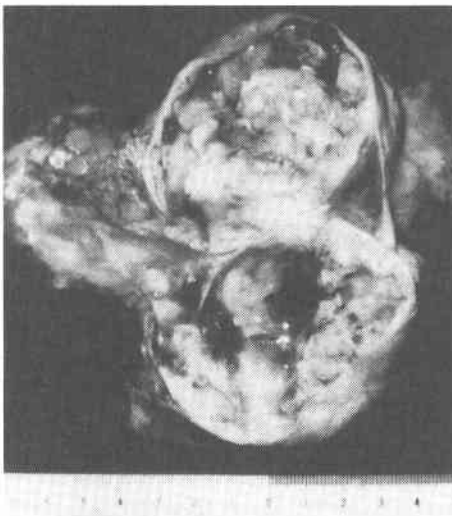
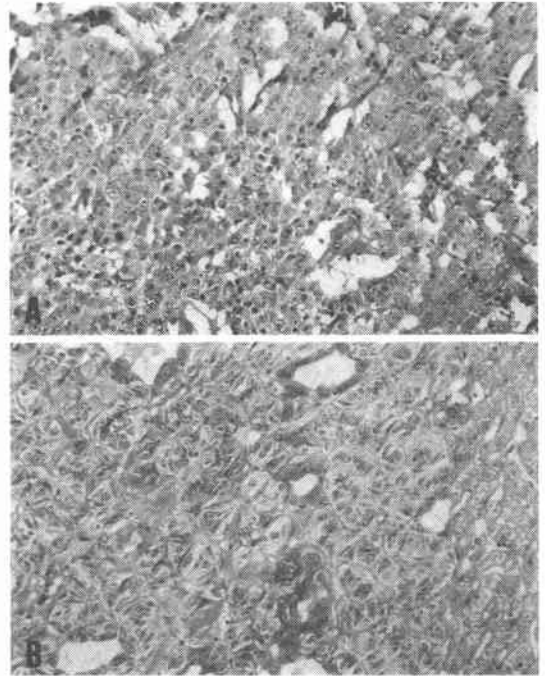
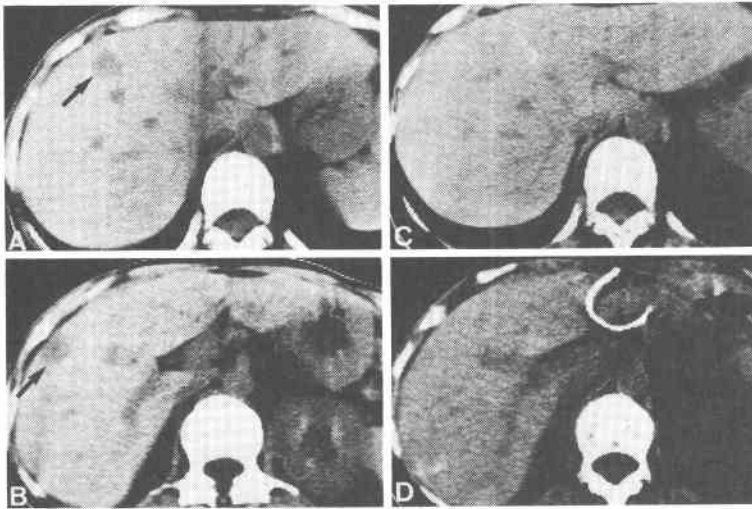


Fig. 5 Histological findings of pancreatic tumor (A, H.E. ×400) and liver metastasis (B, H.E. ×400) show trabecular and ribbon-like structure.



村ら³⁾のアンケート調査によると非機能性膵島細胞腫瘍60例の主訴は腹部腫瘍24例, 上腹部痛21例であり, 腫瘍の大きさは10cm以上24個, 10~5cm 18個, 5cmより小17例と報告されている。非機能性膵島細胞腫瘍の悪性の頻度は報告者により異なる^{3)~5)}が52%~92%と高く, 転移を認める頻度³⁾⁶⁾も61%~82%と報告されている。遠隔転移は肝臓に多く, Kentら⁵⁾は25例中11例, Eckhauserら⁶⁾は11例中5例に肝転移を認めたと報告している。膵島細胞癌の予後を規定する因子として, Venkateshら⁷⁾は年齢, 遠隔転移が最も重要であると報告している。Thompsonら⁸⁾は肝転移を伴わない膵島細胞癌の3生率は82%であるのに対し, 肝転移を伴った場合の3生率は56%であると報告している。肝転移の有無は予後を規定する大きな因子であり, したがって肝転移に対する治療が予後の向上のために重要であると考えられる。近年, 転移性肝癌に対する積極的な治療としてTAE等の動注化学療法, および外科的治療として肝切除が施行されるようになってきた。その治療成績は, 原発の癌腫の種類および進行度, 肝転移の程度, 肝外病変の有無, 薬剤感受性などのより異なり, たとえば大腸癌の肝転移の場合は肝切除によ

Fig. 6 CT before TAE (A, B) show multiple metastases (arrows). CT after TAE (C, D) show no evident metastasis.



り比較的良好な成績が報告されているが、胃癌の場合の成績は不良である。膵内分泌腫瘍の場合発育は一般的に遅く、また悪性であっても生物学的悪性度は低いと考えられており、治療の原則は原発巣の切除および可能であれば転移巣も切除するという積極的な外科治療が行われている。したがって肝転移を伴った膵内分泌腫瘍に対しても、切除可能な場合は肝切除⁹⁾¹⁰⁾が第1選択と考えられる。一方自験例は、肝両葉に多発する肝転移を伴っており、その治療にTAEを選択した。TAEによる治療について、Assaadら¹¹⁾はグルカゴノーマ手術後の肝再発に対しTAEを施行し症状の改善を見たと報告し、Leeら¹²⁾は多発の肝転移を伴った膵尾部の膵島細胞癌に対し、Gel-foamによるTAEおよび5-FUとstreptozotocinの全身投与により完全寛解を得たと報告している。Ajaniら¹³⁾は肝転移を伴った膵島細胞癌22例に繰り返しTAEを施行し、その50%生存期間は33.7か月であり有効な治療法であると報告している。膵島細胞癌の肝転移は、動脈支配が主¹⁴⁾であり、また腫瘍血管が豊富な場合が多く、TAEは有効な治療法と考えられる。自験例の場合も肝転移は豊富な腫瘍血管を認め、ADM, lipiodolを併用したTAEにより肝転移は消失し、副作用も軽微であり、TAEは有効な治療法であった。また自験例は、肝転移に対するTAEと原発巣に対する外科治療により無再発生存中であり、集学的治療が有効であったといえる。しかし、肝転移を伴った膵島細胞癌に対する治療に関し長

期予後に言及した報告は少なく、その選択は今後の課題であると考えられ、長期予後を基本としたより多く症例についての検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Creutzfeldt W: Endocrine tumors of the pancreas. Edited by Volk BW, Arquilla ER. The Diabetic Pancreas. Plenum Medical Book, New York, 1985, p543-586
- 2) 木下弘寿, 山本義一, 竜 崇正ほか: 悪性グルカゴノーマの1治療例. 日消外会誌 19: 985-988, 1986
- 3) 中村卓二: 19回日本消化器外科学会総会アンケート調査報告: 膵島細胞腫瘍. 中村卓次 監修. 膵島細胞腫瘍. 医学図書出版, 東京, 1983, p255-259
- 4) 富岡 勉, 宮城直泰, 中田剛弘ほか: 非機能性膵島腫の1例. 日消外会誌 16: 1389-1394, 1983
- 5) Kent RB, Heerden JA, Weiland LH: Nonfunctioning islet cell tumors. Ann Surg 193, 185-190, 1981
- 6) Eckhauser FE, Cheung PS, Vinik AI: Nonfunctioning malignant neuroendocrine tumors of the pancreas. Surgery 100: 978-987, 1986
- 7) Venkatesh S, Ordonez NG, Ajani J: Islet cell carcinoma of the pancreas. Cancer 65: 354-357, 1990
- 8) Thompson GB, Heerden JA, Grant CS: Islet cell carcinomas of the pancreas. A twenty-year experience. Surgery 104: 1011-1017, 1988
- 9) 古屋智規, 浅沼義博, 丹羽 誠ほか: 肝転移を伴っ

- た Langerhans 島癌の1切除例. 日臨外医学会誌 50 : 1212—1217, 1989
- 10) 塩見精朗, 朝蔭直樹, 村石世志野ほか: 肝転移を伴った悪性非機能性膵ラ氏島腫瘍の1例. 日臨外医学会誌 51 : 589—593, 1990
- 11) Assaad SN, Carrasco CH, Vassilpoulou-Sellin R et al: Glucagonoma syndrome. Rapid response following arterial embolization of glucagonoma metastatic to the liver. Am J Med 82 : 533—535, 1987
- 12) Lee SM, Forbes A, Williams R: Metastatic islet cell tumor with clinical manifestation of insulin and glucagon excess: successful treatment by hepatic artery embolization and chemotherapy. Eur J Surg Oncol 14 : 269—273, 1988
- 13) Ajani JA, Carrasco CH, Charnsangavej C et al: Islet cell tumors metastatic to the liver: Effective palliation by sequential hepatic artery embolization. Ann Intern Med 108 : 340—344, 1988
- 14) Gray RK, Rosch J, Grollman JH: Arteriography in the diagnosis of islet cell tumors. Radiology 97 : 39—44, 1970

**A Case of Non-functioning Islet Cell Carcinoma with Multiple Liver Metastases
—Complete Response to Transcatheter Arterial Embolization—**

Hodaka Amano*, Takeo Yokoyama, Hidehiko Kashiwabara, Tadashi Hachisu, Kouichirou Ohmori,
Kaoru Sakamoto, Takao Suzuki*, Masanori Ichinose* and Kazuhiko Jinguu*

Department of Surgery, Sakura National Hospital

*Second Department of Surgery, Chiba University

A 60-year-old woman was admitted to our hospital complaining of an abdominal tumor. Radiological and biochemical examinations revealed non-functioning islet cell carcinoma with multiple liver metastases. Distal pancreatectomy with lymphadenectomy and hepatic artery cannulation was performed. Transcatheter arterial embolization (TAE) was performed after the operation, which resulted in the disappearance of radiologically detectable liver metastases. The combination of surgery and TAE made it possible for the patient to live over 44 months after the operation.

Reprint requests: Hodaka Amano Second Department of Surgery, Chiba University
1-8-1 Inohana, Chuou-ku, Chiba, 260 JAPAN