

肝転移巣切除後に発見された微小直腸カルチノイドの1例

東京医科歯科大学第1外科, 同 病理部*

野坂 俊壽 五関 謹秀 岩井 武尚 明石 巧*

症例は57歳の女性。右上腹部痛を主訴に検索したところ、肝右葉に7×6×3cmの腫瘍が認められ、針生検でカルチノイドと診断された。全身検索したものの他臓器に異常なく、原発性肝カルチノイドの術前診断で肝後区域切除を施行した。術中所見で肝左葉表面に径5mmの、さらに切除標本の病理検査で肝右葉腫瘍近傍に径0.5mmのカルチノイド腫瘍が認められた。手術後8か月して、直腸に径5mmで壁深達度5mmのカルチノイド腫瘍が見つかり、内視鏡的に切除した。2年後肝内再発を生じ切除したものの、その後多発性再発を生じ、最初の肝切除から6年以上経過して生存中である。微小直腸カルチノイドの転移はまれであるが、本症例では径5mmながら原発巣であり、肝カルチノイドはその転移巣と考えられた。径10mm以下の直腸カルチノイドで肝転移を生じた本邦報告例は自験例を含めて15例あり、若干の文献的考察を加え報告する。

はじめに

直腸カルチノイドは消化器系カルチノイドの中でも転移率が低く、臨床的に予後良好な症例が多いとされている。特に、径1cm以下の腫瘍に関しては、大部分が壁深達度5mmであり、肝転移、リンパ節転移ともまれと考えられている。今回、転移巣である肝病変が先に発見され、肝切除後8か月して原発巣の直腸病変が発見されたが、なお径5mmと微小だった直腸カルチノイドを経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：57歳，女性

主訴：右上腹部痛，背部痛

既往歴，家族歴：特記事項なし。

現病歴：上記主訴のため、1994年1月当院内科を受診した。腹部超音波検査にて肝腫瘍を指摘され、2月21日精査目的で内科に入院した。

入院時現症：身長146cm，体重44kg。貧血，黄疸なし。右季肋部に弱い圧痛を認めるが、肝，脾とも触知せず。皮膚紅潮，喘息様発作，下痢などのカルチノイド症候群を示唆する症状は認めなかった。

入院時検査所見：血液検査では、肝機能や腫瘍マーカーを含め特に異常はなく、血中セロトニンと尿中5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA)の値も正常範囲内

であった。

腹部超音波検査：肝S_{6,7}に径約6cmの内部不均一な高エコー腫瘍が認められ、周囲に不完全な低エコー帯を伴っていた。

腹部CT検査：肝内に境界明瞭で内部不均一な腫瘍が描出され、周囲肝組織に比べhypovascularであった(Fig. 1)。

腹部MRI検査：肝腫瘍はT1強調画像で低信号，T2強調画像で高信号を示し、ガドリニウム造影所見では腫瘍の中央部は不均一で、辺縁は被膜様に増強された。

血管造影検査：肝右葉に濃染される腫瘍像が描出されたが、血管新生や血管の途絶，狭小化は認めなかった。

Fig. 1 Enhanced CT image showed a hepatic tumor (arrows) which was not so enhanced as the hepatic parenchyma.

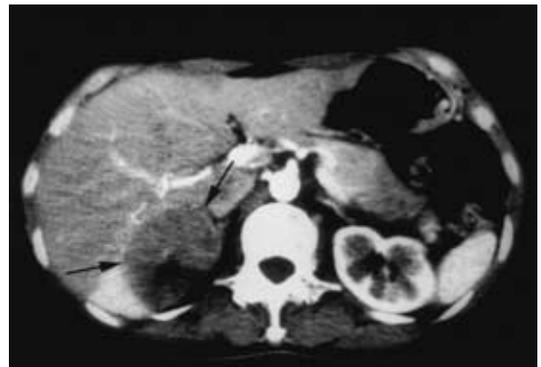


Fig. 2 Needle biopsy specimen of the liver tumor revealed small cells with ribbon-like structure. (H-E stain, $\times 100$)

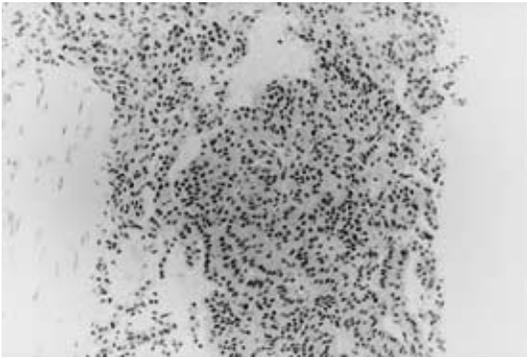
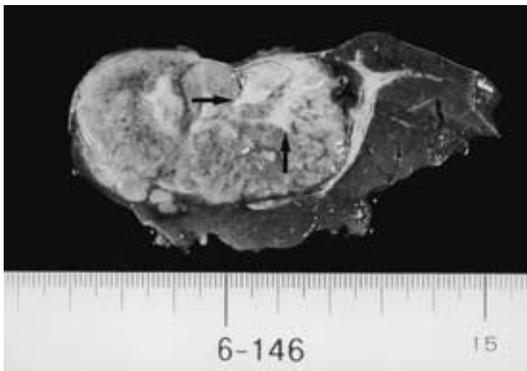


Fig. 3 Cut section of the liver demonstrated a tumor with fibrous capsule and necrotic area (arrow)



た。

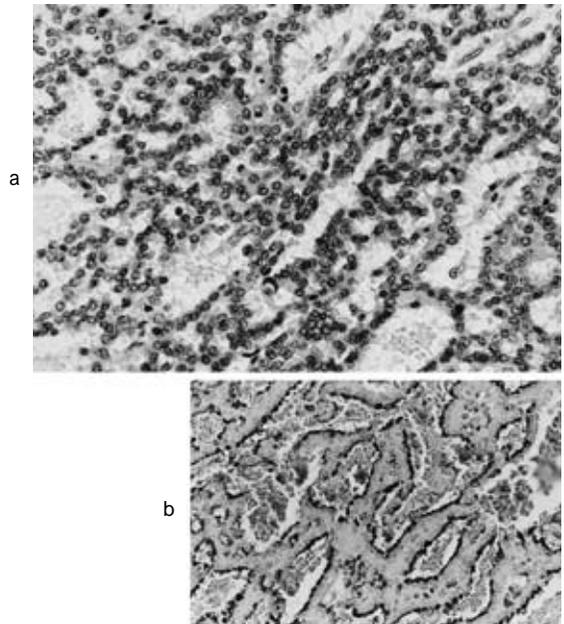
針生検組織所見：小型円形核と高円柱状の細胞質を持った腫瘍細胞がリボン状に配列し、Grimelius 染色陽性を示し、カルチノイドと診断された (Fig. 2)。

転移性カルチノイドを疑い、全身検索として、胸部 X-p, 上下部消化管内視鏡検査, ガリウムシンチ, 骨シンチを施行したが、他に病変は認められなかった。

以上より、原発性肝カルチノイドと診断し、1994年4月7日外科に転科し、同日肝後区域切除を施行した。術中、肝 S₆ 表面に径5mm の小腫瘍が認められ、切除後術中病理検査でカルチノイドと診断された。肝以外の臓器に異常を認めず、リンパ節腫大もなかった。

切除標本：肝 S₆ 腫瘍の大きさは7×6×3cm, 断面は灰白色で、一部黄色の壊死巣を含んでいた (Fig. 3)。組織学的所見では、円形核と好酸性細胞質を有する比

Fig. 4 a : Microscopic findings of the liver tumor revealed uniform and small cells arranged in trabecular pattern (H-E stain, $\times 400$) b : The tumor cells were positive for Grimelius staining ($\times 200$)



較的均一な腫瘍細胞が、主として索状あるいは充実性に配列していた (Fig. 4-a)。Grimelius 染色, periodic acid-Schiff (PAS) 染色は陽性で, alcian-blue 染色は陰性であった (Fig. 4-b)。電子顕微鏡所見では、腫瘍細胞内に径200~250nm の electron-dense core granules (神経内分泌顆粒) が認められた。S₆ 腫瘍の近傍で径0.5mm のカルチノイド腫瘍が顕微鏡的に発見された。周囲肝組織に異常所見はなかった。

肝切除後の経過は良好で、13日目に退院した。1994年12月、スクリーニング目的で大腸内視鏡検査を施行した際、肛門縁から約3cm 口側の直腸壁に表面平滑な隆起性病変を認めた。経肛門のエコー検査では腫瘍は粘膜下層に位置しており、1995年1月11日内視鏡的に切除した。腫瘍の大きさは径5mm で、小型円形核と好酸性細胞質を有する腫瘍細胞が索状あるいは充実性に増生しており、カルチノイドと診断された。壁深達度は sm で、被膜形成はなく、脈管侵襲を認めなかった。組織像は以前切除された肝カルチノイドと類似していた (Fig. 5)。

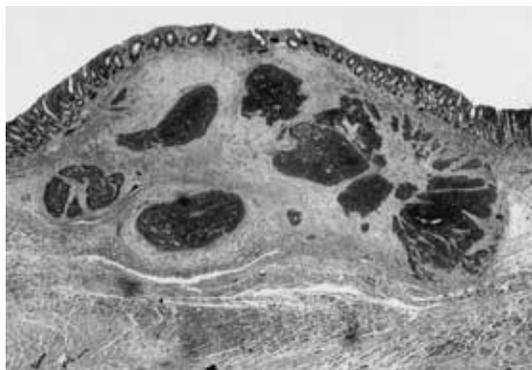
1997年4月、肝左葉に径1.5cm のカルチノイド腫瘍が認められ、5月肝部分切除を施行した。しかし、1998

年3月には肝両葉に多発性再発を生じ、その後はマイクログ波凝固術やエタノール注入療法を施行している。2000年8月現在、肝は広く腫瘍に占められているものの、自覚症状はほとんどなく外来通院中である。

考 察

消化管カルチノイドの発生頻度は、欧米諸国では虫垂、小腸、直腸の順で、本邦では直腸、胃、十二指腸の順とされる¹⁾。いずれも直腸カルチノイドの頻度は高く、さらに近年の内視鏡検査の進歩によりその発見数は増加している。一方原発性肝カルチノイドはまれであり、1996年までの報告例は世界で43例しかない²⁾。しかし肝は消化管カルチノイドの転移先として最も頻度の高い臓器であり³⁾、カルチノイド腫瘍が肝に発見された場合はまず転移性腫瘍が疑われる。

Fig. 5 The rectum tumor was located within the submucosal layer (H-E stain, ×10)



自験例でも、針生検にて肝腫瘍がカルチノイドと診断された際、まず転移性腫瘍を疑い、術前、術中に他臓器を詳しく検索したが異常は発見できなかった。肝のカルチノイド腫瘍が原発性が転移性の鑑別は難しく、超音波検査、CT、MRI、血管造影といった画像診断や病理組織所見のみからでは鑑別は不可能であり^{2,4)}、十分な多臓器の検索や経過観察が重要となる。一般に腫瘍が肝内に多発性に認められる場合は転移性のことが多いが、原発性肝カルチノイドの場合は肝内転移を生じやすいため⁵⁾、自験例のように多発性というだけでは転移性腫瘍と断定できない。

自験例において、肝から直腸粘膜下層への血行性転移は考えづらいため、直腸カルチノイドが原発巣で、肝カルチノイドはその転移巣と考えるのが妥当であろう。肝切除後8か月経過した際でも直腸病変の大きさは径5mmと微小だったため、術前の内視鏡検査では見逃されたと推察される。径10mm以下の微小直腸カルチノイドでは、大部分で壁深達度はsmでありリンパ節転移や肝転移を生じていないため⁶⁾、治療も内視鏡的切除で十分とされている⁷⁾。しかし、中には肝転移を生ずる例があり、調べる限りでの本邦報告例は自験例を含め15例であった (Table 1)。まず、壁深達度に関しては、記載のある12例中smが10例、pmが2例であった。腫瘍表面の中心陥凹は75%(9/12)にみられ、組織学的な脈管侵襲は44%(4/9)で陽性であり、微小直腸カルチノイドでも中心陥凹や脈管侵襲を伴う症例で転移率が高いという指摘¹¹⁾に一致するが、自験例では腫瘍表面は平滑で脈管侵襲も認めなかった。肝、直

Table 1 Reported cases of rectal carcinoids smaller than 10mm causing hepatic metastases in Japan

Author	Year	Age	Sex	Rectal carcinoid					Lesion found at first	Interval (M)
				Size (mm)	Invasion	Depression	ly	v		
Maehama ⁸⁾	1980	48	F	10	unclear	unclear	unclear	unclear	Both	0
Iwabuchi ⁹⁾	1989	65	M	6.5	sm	-	0	0	Rectum	unclear
		62	M	10	pm	+	0	0	Both?	0?
		54	M	10	unclear	unclear	unclear	unclear	Both	0
Soga ¹⁰⁾	1991	56	M	10	sm	-	unclear	unclear	Both	0
		46	F	10	sm	+	unclear	unclear	Both	0
		70	M	7	sm	+	0	3	Both	0
Iwasaki ¹¹⁾	1992	70	M	7	sm	+	0	3	Both	0
Maeda ¹²⁾	1993	58	F	9	sm	+	0	0	Both	0
Sorimachi ¹³⁾	1994	55	F	10	sm	+	0	0	Both	0
Mochizuki ¹⁴⁾	1995	76	F	10	pm	+	unclear	unclear	Liver	36
Okumura ¹⁵⁾	1997	65	F	3	sm	+	1	1	Rectum	12
Itoh ¹⁶⁾	1998	63	M	10	unclear	unclear	unclear	unclear	Liver	unclear
Mochizuki ¹⁷⁾	1998	73	M	3	sm	+	1	1	Rectum	36
Furukawa ¹⁸⁾	2000	54	M	10	sm	+	1	2	Both	0
Our case	2000	57	F	5	sm	-	0	0	Liver	8

腸病変がそれぞれ見つかった時期については、同時期の症例が9例(60%)、直腸病変切除後に肝転移を生じた症例が3例(20%)、肝腫瘍切除後に直腸病変が見つかった症例は自験例を含め3例(20%)であった。

一方、自験例において肝病変も原発性で、肝および直腸の重複カルチノイドという可能性も否定はできない。Table 1症例のうち肝病変が先に発見された自験例以外の2例でも、肝カルチノイドが原発性の可能性が問題になっている。カルチノイドの多発発生例は一臓器内、例えば胃¹⁹⁾や小腸³⁾、直腸²⁰⁾などの臓器で報告されている。また、消化管にカルチノイド腫瘍を生じた症例では、カルチノイド以外の悪性新生物が消化管に生ずる確率が高いことが指摘されている²¹⁾。しかしながら、異なった臓器にカルチノイドが重複発生した報告は、我々の調べうる限りでは見つからなかった。したがって、自験例において肝カルチノイドは転移性と考えるのが妥当であろう。

直腸カルチノイドの肝転移例では肝転移巣の増大が急速なため、その平均生存期間は15か月と予後不良とされる²²⁾。しかしながら、自験例では最初の肝切除から6年以上生存しており、同様に肝転移巣の増大が緩徐だった報告例もある¹⁰⁾。長期生存が可能となった理由としては、カルチノイドの組織型が比較的発育緩徐なType B (SogaとTazawaによる分類:索状またはリボン様構造)であったこと²³⁾、2度の肝切除とマイクロ波凝固術やエタノール注入療法により可及的に腫瘍量減少を図ったことが考えられる。

自験例のように、直腸カルチノイドは径10mm以下の微小病変でもまれではあるが肝転移を生ずる可能性があるため、治療後も経過観察が望まれる。また、原発性とみなされる肝カルチノイドの症例では、転移性の可能性も念頭に置いて、肝病変治療後も全身検索を続けることが大切である。

文 献

- 1) Soga J : Carcinoid tumors : A statistical analysis of a Japanese series of 3, 126 reported and 1,180 autopsy cases. *Acta Med Biol* 42 : 87 102, 1994
- 2) Krishnamurthy SC, Dutta V, Pai SA et al : Primary carcinoid tumor of the liver : report of four resected cases including one with gastrin production. *J Surg Oncol* 62 : 218 221, 1996
- 3) Modlin IM, Sandor A : An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 79 : 813 829, 1997
- 4) Imaoka I, Sugimura K, Tamura K : Case report : MR imaging of a carcinoid tumor of the liver. *Clin Radiol* 47 : 287 289, 1993
- 5) Yasoshima H, Uematsu K, Sakurai K et al : Primary hepatic carcinoid tumor. *Acta Pathol Jpn* 43 : 783 789, 1993
- 6) Koura AN, Giacco GG, Curley SA et al : Carcinoid tumors of the rectum. *Cancer* 79 : 1294 1298, 1997
- 7) Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB Jr et al : Rectal carcinoids : the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum* 35 : 717 725, 1992
- 8) 前浜修爾, 竹崎英一, 吉川信夫ほか : 多発性肝転移巣を有する直腸カルチノイドの1例. *日消病会誌* 77 : 343, 1980
- 9) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 野田 裕ほか : 腸カルチノイドの病理. *胃と腸* 24 : 869 882, 1989
- 10) 曾我憲二, 鶴谷 孝, 相川啓子ほか : 広汎な肝転移を認めた直腸カルチノイドの2例. *肝臓* 32 : 1040 1045, 1991
- 11) 岩崎 誠, 山際健太郎, 中村菊洋ほか : 肝転移を来たした腫瘍径7mmの直腸カルチノイドの1切除例. *日消外会誌* 25 : 1339 1343, 1992
- 12) 前田 清, 西野裕二, 山田靖哉ほか : 巨大な肝転移をきたした直腸カルチノイドの1切除例. *日消外会誌* 26 : 2114 2118, 1993
- 13) 反町 茂, 佐々木淳, 吉峰二夫ほか : 肝転移を認めた10mmの直腸カルチノイドの1例. *Prog Dig Endosc* 44 : 186 187, 1994
- 14) 望月 衛, 浅野重之, 星野英二ほか : 巨大肝カルチノイド腫瘍 微小直腸カルチノイド腫瘍の肝転移か二重カルチノイド腫瘍か. *病院病理* 12 : 168, 1995
- 15) 奥村嘉浩, 丸田守人, 前田耕太郎ほか : 急速な経過をとった微小直腸カルチノイドの1症例. *癌と治療* 24(増) : 307 312, 1997
- 16) 伊藤博敏, 大野浩司, 前田知穂 : 肝原発が考えられたカルチノイド. *日独医報* 43 : 298 299, 1998
- 17) 望月 衛, 江尻晴博, 高橋勝美ほか : 肝穿刺吸引細胞診で診断し得た微小直腸カルチノイド腫瘍の多発肝転移. *日臨細胞会誌* 37 : 218 221, 1998
- 18) 古川義英, 浦住幸治郎 : 肝転移をきたした径10mmの直腸カルチノイドの1例. *臨外* 55 : 117 120, 2000
- 19) Nosaka T, Habu H, Endo M et al : Multiple carcinoid tumors of the stomach with hypergastrinemia. *Am J Gastroenterol* 87 : 766 770, 1992
- 20) 佐藤美信, 丸田守人, 前田耕太郎ほか : リンパ節転移を伴った最大径9mmの多発直腸カルチノイドの1例. *日本大腸肛門病学会誌* 51 : 24 29, 1998
- 21) Rivadeneira DE, Tuckson WB, Naab T : Increased incidence of second primary malignancy in patients with carcinoid tumors : case report and literature review. *J Natl Med Assoc* 88 :

310 312, 1996

22) Saha S, Hoda S, Godfrey R et al : Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract : a 44-year experience. South Med J 82 : 1501 1505, 1989

23) 石崎直樹, 浜田信男, 門野 潤ほか : 術後12年目に肝転移を来した直腸カルチノイドの1例. 日臨外会誌 61 : 1506 1510, 2000

A Case of Small Rectal Carcinoid Tumor Found after
Resecting the Liver Metastases

Toshihisa Nosaka, Narihide Goseki, Takehisa Iwai and Takumi Akashi*
Departments of Surgery and Pathology*, Tokyo Medical & Dental University

A 57-year-old woman presented with a 7 × 6 × 3 cm tumor in the posterior segment of the liver. It was diagnosed as carcinoid by needle biopsy but had no endocrine symptoms. Preoperative examination revealed no lesions in other organs. The posterior segment was resected and exploration and pathological examination revealed two additional small carcinoid lesions in the liver. Eight months after liver surgery, a rectal carcinoid tumor was found and resected endoscopically. It was only 5 mm in diameter and was located within the submucosal layer of the rectum. Two years later another carcinoid tumor was found in the liver and removed. The patient currently has multiple tumors in the liver, but has survived for more than 6 years after the first liver resection. Although rectal carcinoids smaller than 10 mm in diameter rarely metastasize, the liver carcinoid tumors in our case were thought to be metastases of the small rectal carcinoid. Only 15 cases of rectal carcinoid tumors under 10 mm that caused hepatic metastases have been reported in the Japanese literature. Key words : small rectal carcinoid, metastatic liver carcinoid

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 137 141, 2001]

Reprint requests : Toshihisa Nosaka Department of Surgery I Tokyo Medical & Dental University
1 5 45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 8519 JAPAN
