

肝原発カルチノイドの1切除例

大阪市立大学大学院医学研究科消化器外科・肝胆膵外科，大阪市立大学附属病院病理部*

市川 剛 田中 肖吾 久保 正二 首藤 太一
山本 隆嗣 上西 崇弘 田中 宏 広橋 一裕
若狭 研一* 木下 博明

47歳の男性，平成12年3月上腹部不快感が出現，腹部超音波像上肝内占居性病変を指摘され，精査加療のため当科に入院となった．血液生化学検査上，肝炎ウイルスマーカーは陰性であったが，AFP，CA19-9の上昇が認められた．腹部造影CT・血管造影像上，肝前区域・内側域を占居する径10cm大の内部が不均一で淡く濃染される腫瘍が認められ，また右葉に転移巣が認められた．生検の結果腺癌であったが，肝細胞癌の成分も含まれると考え，混合型肝癌の診断のもとに，TAE，PTPE施行後，肝右3区域切除術を施行した．病理組織学的に腺管構造はロゼット状を呈しており，Grimelius染色，chromogranin A染色により内分泌顆粒が証明され，肝原発カルチノイドと診断された．術3か月後再発の徴候は認められなかったが，事故死した．

はじめに

肝原発カルチノイドは比較的新な病態であり，臨床病理学的特徴について十分な検討がなされていない^{1)~4)}．

今回著者らは，術前診断が困難であった肝原発カルチノイドの1切除例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：47歳，男性

主訴：上腹部不快感

家族歴・既往歴：特記すべきことなし．

現病歴：平成12年3月，上腹部不快感を自覚し，近医を受診した．腹部超音波検査(以下，USと略記)により，肝内占居性病変を指摘され，4月25日当科入院となった．

入院時現症：身長164cm，体重59kg．肝を右肋骨弓下に一横指触知したが，表面は平滑で辺縁は鋭であった．なお，カルチノイド症候群に特徴的な皮膚高潮発作，気管支喘息様発作，下痢などは認められなかった．

入院時血液生化学検査所見：AFP，CA19-9の上昇が認められたが，その他の検査値に異常はみられなかった．また，HBs抗原，HCV抗体は陰性であった．なお，確定診断後に術前の保存血清中の内分泌検査を再検討したが，すべて正常範囲内であった(Table 1)．

Table 1 Preoperative laboratory data

WBC	7,500 / μ l	HBs Ag	negative
RBC	371×10^4 / μ l	HBe Ab	negative
Hb	11.1 g/dl	HCV Ab	negative
Ht	33 %	AFP	21 ng/ml
PL-C	62.8×10^4 / μ l	PIVKA-II	17 mAU/ml
BUN	9 mg/dl	CEA	1.7 ng/ml
Cr	0.62 mg/dl	CA19-9	181 U/ml
Na	138 mEq/l	Insulin	2.65 μ g/ml
K	4.9 mEq/l	C-peptide	1.69 ng/ml
CRP	2.7 mg/dl	Gastrin	150 pg/ml
T-Bil	0.6 mg/dl	HS-PTH	190 pg/ml
AST	38 IU/L	B-5HIAA	6.7 ng/ml
ALT	42 IU/L	Calcitonin	28 pg/ml
ALP	220 IU/L		
γ -GTP	137 IU/L		
PT %	75 %		
ICGr15	0.7 %		

腹部US検査：肝前区域・内側域を占居する径10cm大の主腫瘍の他に，前区域に1.6cm大，後区域に5cm大の転移巣を思わせる腫瘍が認められ，いずれも内部はモザイク像を呈していた．なお，腫瘍末梢の肝内胆管の拡張はみられなかった．その際施行した超音波ガイド下に行われた生検の結果，胞体の明るい腫瘍細胞が腺様構造を呈し，腺癌が疑われた．

腹部CT検査：いずれの腫瘍も内部が不均一で淡く濃染され，また主腫瘍により右肝静脈は背側に，中肝

<2002年2月27日受理> 別刷請求先：市川 剛
〒545 8585 大阪市阿倍野区旭町1 4 3 大阪市立
大学大学院医学研究科・消化器外科・肝胆膵外科

静脈は頭側に圧排されていた (Fig. 1)。

腹部血管造影検査：主腫瘍は右肝動脈前上枝および中肝動脈により淡く濃染されたが、内部に造影を受けない部分をともなっていた (Fig. 2)。門脈相では主腫瘍により、門脈左右分岐部が頭側より圧排されていたが、門脈不整像や閉塞像は認められなかった。

その他：上部・下部消化管内視鏡検査、ガリウムシンチにおいて異常所見は認めず、肝外病変は検出されなかった。

以上の術前検査、特に生検の結果から肝内胆管癌を疑ったが、AFPの上昇や画像上肝細胞癌の特徴も伴っているため、混合型肝癌を最も疑い⁹⁾、肝右3区域切除

を予定した。しかし、切除率⁶⁾80%で術後の肝不全が危惧されたため、肝切除の安全性を向上させるため、まず肝動脈塞栓術(以後、TAEと略記)を、その後経皮経肝門脈枝塞栓術を施行した^{7,8)}。その結果、施行2週後の切除率は71%と低下した。

手術所見：平成12年7月3日に開腹したところ、主腫瘍の一部は肝被膜外に突出しており、術中US上、術前に認められた病巣の他にも、切除領域内に径1cm大の腫瘍が散見されたが、リンパ節腫大や腹膜播種は認められず、肝右3区域切除を施行した。

切除標本：切除重量は1,470g、主腫瘍径は9.5cmであった。肉眼的に内部は粘液状で、部分的に出血壊死に陥っていた。また、周囲に多数の肝内転移巣が認められた (Fig. 3A, B)。

病理組織学的には Hematoxylin-Eosin 染色で腫瘍は充実性あるいは腺管構造をなし、胞体は好染性で核小体は明瞭であった。腺管構像はロゼットないし、リボン状、cribriform pattern を呈していた。さらに、Grimelius 染色 (鍍銀染色) および chromogranin A 染色

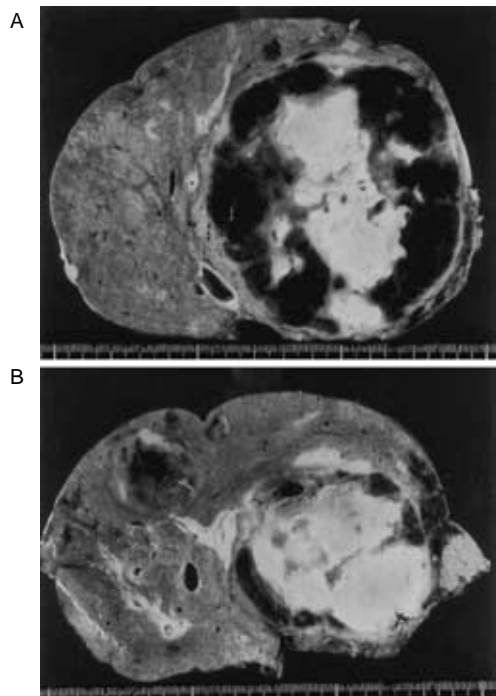
Fig. 1 Contrast-enhanced computed tomogram demonstrates a slightly enhanced and heterogeneous mass, 10 cm in a diameter, occupying the medial and anterior segments of the liver.



Fig. 2 Abdominal angiogram shows the tumor fed from the middle hepatic artery and the right hepatic artery.



Fig. 3 Macroscopic findings of the resected main tumor 9.5 cm in diameter (A) Cut surface of the resected specimen shows many metastatic lesions in the right lobe and medial segment are seen. (B)



(免疫染色での内分泌細胞マーカー)で内分泌顆粒の存在が証明されたため、肝原発カルチノイドと診断された (Fig. 4)。

術後経過は良好で術 26 日後に退院したが、術 3 か月後事故死した。

考 察

曾我らの報告¹⁾⁻³⁾による本邦 2,504 例のカルチノイ

ド腫瘍の原発部位では、直腸 (25%) が最も多く、次いで肺・気管支 (20%)、胃 (18%)、十二指腸 (10%)、胸腺 (6.2%) と続き、肝原発カルチノイド (本症) についての記載がなく、非常にまれである。一方、第 14 回原発性肝癌調査報告⁴⁾によると、原発性肝腫瘍の中で本症の頻度は、詳細な記述はないものの 0.07% 未満とやはり非常にまれである。肝原発カルチノイドの報告

Fig. 4 Histologically, tumor has a glandular structure with rosette pattern (A, Hematoxylin and Eosin stain) The tumor has endocrine cells that was positive for Glimmerius stain (B) and have immunohistochemical reactivities for chromogranin A (C). (each x 100)

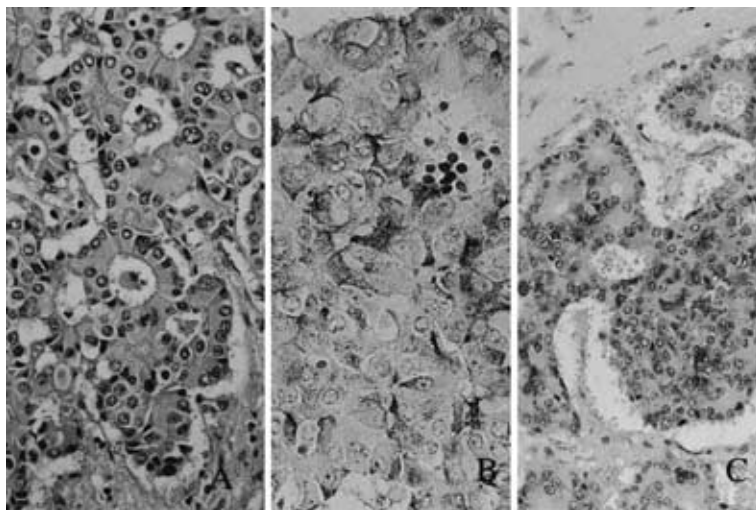


Table 2 Clinical features of hepatic carcinoid in Japanese literatures from 1991 to 2000

Case	Ref *	Sex	Age	Location of tumor ^{a)}	Number of tumor ^{b)}	Size (cm)	Treatment ^{c)}	Prognosis ^{d)}
1	9)	F	30	Rt	S	11	R	A(18)
2	10)	F	34	Bil	M	1	Chemo	D(1)
3	11)	F	56	Rt	S	6	R	A(9)
4	12)	F	76	Bil	M	4		D
5	13)	F	40	Lt	S	8	R	A(12)
6	14)	M	68	Rt	M	13	R	A(10)
7	15)	F	51	Bil	M	5	Chemo	A(6)
8	16)	M	62	Rt	S	1	R	A(60)
9	16)	M	59	Lt	S	6	R	A(19)
10	17)	F	53	Rt	S	2	R	A(84)
11	18)	M	60	Bil	M	2	TAE, Chemo	A(7)

* Ref ; references

a) Rt ; right, Lt ; left, Bil ; bilateral b) S ; solitary, M ; multiple

c) R ; resection, Chemo ; chemotherapy

d) A ; Alive, D ; Dead, Values in parentheses represent survival months.

は、1991年から2000年までの10年間では我々が検索しえた限りでは、邦文報告は11例にすぎない^{19)~18)}(Table 2)。このため本症に対する十分な症例の蓄積がなされておらず、本例と同様に術前診断される場合は少ないと考えられる。

カルチノイド腫瘍は原腸系臓器に散在する内分泌系細胞原基Kulchitsky細胞が腫瘍化したものである¹⁶⁾。カルチノイド腫瘍ではさまざまなホルモンが血中に分泌され、それらに特徴的な症状が出現するカルチノイド症候群が有名であるものの、その発現頻度は少なく、カルチノイド腫瘍が肝に転移した場合にはじめてカルチノイド症候群が出現することが多い¹⁹⁾。しかし、本例と同様にカルチノイド腫瘍が肝静脈に接しているような場合ですらカルチノイド症候群が見られることは少ないため^{12,20)}、カルチノイド症候群の発症機序についてさらなる検討が必要であると思われた。

本症では肝機能が正常で特異的腫瘍マーカーもないため¹²⁾、術前診断のためには画像所見が重要である。大きなものでは内部に嚢胞変化を呈するため^{16,20,21)}、USでは部分的に低エコー領域を有する高エコー腫瘍として、CTでは辺縁が明瞭で、内部は不均一な造影効果を受ける腫瘍として描出される。血管造影では一般的に比較的均一に造影される血管豊富な腫瘍として造影される²¹⁾。

しかし、画像所見だけで本症の確定診断に至ることは困難で、確定診断には病理組織学的検索が必須である。その特徴的細胞像や胞巣形態から、まとまった組織材料が得られれば、診断は比較的容易であるといわれる²²⁾。鍍銀染色(Grimelius, Fontana-Masson染色)や免疫染色で内分泌顆粒を証明しえれば診断がさらに確定する^{16,20,22)}。

本例ではCTや血管造影所見は本症と一致するものの、AFPが軽度上昇していたことから、当初肝細胞癌の可能性もあると考えた²³⁾。さらに、術前の針生検で腺癌の診断が得られたので切除標本の病理組織学的診断がされるまでは、混合型肝癌、未分化型肝癌、あるいは原発部位不明の転移性肝癌を疑っていた。本例の針生検材料では材料が少ないために確定診断に至らなかったと考えているが、たとえ正診しえたとしても結果的には同様の治療法を選択していたと考えられる。なお、肝以外の原発巣の検索が行われたが、明らかな病巣は検出できず、カルチノイド腫瘍の肝転移にみられるカルチノイド症候群もみられなかったことから、最終的には除外診断で本症と診断した。

本症の治療の第1選択は切除であり、病変が限局している場合は部分切除が一般的である^{24,25)}。肝内多発例などで根治切除が困難な場合には減量切除後に残存腫瘍および再発に対し繰り返しTAEを施行し5年生存した例も報告されている²⁶⁾。ただし、本例のように肝機能が良好で、拡大肝切除で根治術が可能と考えられる場合には、TAE、経皮経肝門脈塞栓術併用肝切除は有用で合ったと考えている^{7,28)}。

術前診断に難渋した肝原発カルチノイドの1切除例を報告した。本症は特徴的な画像所見に乏しく、術後の病理組織学的検査により初めて確定診断のつく場合も少なくないが、術前検査で原発性肝癌をはじめとする肝腫瘍と確認しえない場合には、本症も念頭に置くべきであると考えられた。

文 献

- 1) 曾我 淳, 鈴木 力: カルチノイドとカルチノイド症候群. 日臨 51: 207, 1993
- 2) Soga J, Tazawa K: Pathologic analysis of carcinoids. Cancer 28: 990-998, 1971
- 3) Soga J: Carcinoids of the colon and ileocecal region: a statistical evaluation of 363 cases collected from the literature. J Exp Clin Cancer Res 17: 139-148, 1998
- 4) 肝癌追跡調査委員会: 第14回全国原発性肝癌追跡調査報告(1996~1997). 肝臓 41: 799-811, 2000
- 5) Uenishi T, Hirohashi K, Shuto T et al: Surgery for mixed hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 47: 832-834, 2000
- 6) 山中若樹, 岡本英三: 重回帰分析を用いた肝切除の適応判定. 日外会誌 84: 126-134, 1983
- 7) Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K et al: Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. World J Surg 10: 803-808, 1986
- 8) Tanaka H, Hirohashi K, Kubo S et al: Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function. Br J Surg 87: 879-882, 2000
- 9) 松垣時夫, 高山忠利, 大石 均ほか: 原発性肝カルチノイドの一切除例. 日大医誌 50: 945-948, 1991
- 10) 橋詰新子, 森下鉄夫, 武藤章弘ほか: 肝原発カルチノイドの一例. 静岡赤十字病院研報 11: 70-74, 1991
- 11) 矢野誠司, 田村勝洋, 橋本幸直ほか: 術前診断が困難であった原発性肝カルチノイドの一切除例. 日臨外医会誌 54: 494-499, 1993
- 12) 島 弘三, 大田五六: 原発性肝カルチノイド. 日本

- 臨床別冊 肝・胆道系症候群 肝臓編 上巻 .日本臨床社, 大阪, 1995, p450 452
- 13) 石井良文, 佐藤美幸, 千葉耕三ほか: 原発性肝カルチノイドの一例: 免疫組織学的及び超微形態的検討. 自衛隊札幌病研年報 35: 22 27, 1993
- 14) 藤森芳郎, 梶原昌二, 下澤信彦ほか: 術前診断が困難であった肝カルチノイドの一例. Liver Cancer 2: 150 154, 1996
- 15) 阿部克巳, 鎌田憲子, 鈴木謙三ほか: 肝カルチノイド腫瘍の2例. 臨放線 41: 1529 1532, 1996
- 16) 橋本雅司, 上野正紀, 中村豊英ほか: 肝臓原発性カルチノイド腫瘍の2切除例. 手術 53: 1866 1870, 1999
- 17) 三浦義明, 黒田英克, 葛西和博ほか: 原発性肝カルチノイドの一切除例. J Med Ultrasonics 26: 975 981, 1999
- 18) 太田さや子, 砂場鋼治, 船津徹太郎ほか: 乳び腹水を伴う肝カルチノイドの治療. 臨放線 45: 651 654, 2000
- 19) Kaplan LM: Endocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas. Edited by Wilson JD, Braunald E, Isselbacher KJ et al. Harrisons principles and practices of internal medicine. New York: Mc Govern Inc, p1386 1393, 1991
- 20) Pilichowska M, Kimura N, Ouchi A et al: Primary hepatic carcinoid and neuroendocrine carcinoma: Clinicopathological and immunohistochemical study of five cases. Pathol Int 49: 318 324, 1999
- 21) Takayasu K, Muramatsu Y, Sakamoto M et al: Finding in primary hepatic carcinoid tumor: US, CT, MRI, and angiography. J Comput Assist Tomogr 16: 99 102, 1992
- 22) 岩淵三哉, 渡辺英伸: 消化カルチノイド腫瘍 最近の考え方. 外科 58: 1305 1312, 1996
- 23) 仁平 武, 江原正明, 大藤正雄ほか: 小細胞癌の超音波所見の成り立ちについての病理所見に基づく検討. 日消病会誌 89: 1360 1368, 1992
- 24) Loftus JP, van Heerden JA: Surgical management of gastrointestinal carcinoid tumors. Adv Surg 28: 317 336, 1995
- 25) Norton JA: Surgical management of carcinoid tumors: Role of debulking and surgery for patients with advanced disease. Digestion 55: 98 103, 1994
- 26) Asakawa T, Tomioka T, Abe K et al: Primary hepatic tumor. J Gastroenterol 34: 123 127, 1999

Hepatic Resection for Carcinoid of the Liver

Tsuyoshi Ichikawa, Shogo Tanaka, Shoji Kubo, Taichi Shuto, Takatsugu Yamamoto,
Takahiro Uenishi, Hiromu Tanaka, Kazuhiro Hirohashi,
Kenichi Wakasa* and Hiroaki Kinoshita

Department of Gastroenterological Surgery and Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery,
Osaka City University, Graduate School of Medicine

*Department of Pathology, Osaka City University Hospital, Osaka, Japan

A 47-year-old man with repeated epigastric discomfort admitted to treat a hepatic mass detected by ultrasonography (US) was found through laboratory data to have elevated serum AFP and CA 19-9, although hepatitis B surface antigen and anti-hepatitis C antibody assay were negative. Contrast-enhanced computed tomography (CT) and celiac angiography showed a slightly enhanced, heterogeneous mass 10 cm in diameter occupying hepatic medial and anterior segments. We conducted right trisegmentectomy after transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous transhepatic portal embolization to prevent postoperative hepatic failure. The tumor was diagnosed immunohistochemically as carcinoid of the liver. The man died in an accident 3 months after surgery with no evidence of recurrence. We reported a case of resected hepatic carcinoid tumor.

Key words: carcinoid of the liver, preoperative diagnosis, hepatic resection

[Jpn J Gastroenterol Surg 35: 507 511, 2002]

Reprint requests: Tsuyoshi Ichikawa Department of Gastroenterological and Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University, Graduate School of Medicine

1 4 3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka, 545 8585 JAPAN