

症例報告

非機能性膵内分泌腫瘍に対し経肝動脈的動注化学療法が 著効した肝転移の1例

熊本大学大学院医学薬学研究部消化器外科, NTT 西日本九州病院外科¹⁾, 熊本大学附属病院病理部²⁾

杉山 眞一 別府 透 石河 隆敏 高橋 将史
古賀 宣勝 増田 稔郎 岡部 和利¹⁾ 池田 公英²⁾
広田 昌彦 馬場 秀夫

非機能性膵内分泌腫瘍の多発性肝転移症例に対して経肝動脈的動注化学療法を施行し、著効を得た症例を経験したので文献的考察を加え報告する。症例は33歳の女性で、肝腫瘍に対して腫瘍生検が行われ、その後膵腫瘍の存在が認められたことより、膵内分泌腫瘍多発性肝転移の確診に至った。まず、リピオドールにシスプラチンを混じた懸濁液を用いての肝動脈化学塞栓療法を施行した。その後、UFT-Eの内服を開始した。その結果、肝転移は著明に縮小した。しかし、その後卵巣転移を認め、卵巣摘出術を施行した。その際、抗癌剤感受性検査を行った。その後、腹腔内リンパ節、脳、骨転移、腹膜播種を認めたため、感受性の高かったパクリタキセルを投与したが、病状は進行し、初回治療から約15か月後に永眠された。

はじめに

膵内分泌腫瘍は臨床比較的多発性疾患であるが、高齢者の剖検例において膵臓を5mmおきの全割で検索すると、10%の症例に微小な内分泌腫瘍が認められる¹⁾。肝転移を認めた場合は通常肝切除が第1選択になるが、切除不能な症例に対しては経肝動脈的化学療法を中心とした治療が行われている。しかし、その効果はさまざま、いまだ治療法が確立していないのが現状である。今回、我々は膵内分泌腫瘍の多発性肝転移に、経肝動脈的動注化学療法を主体とした治療を行い、著明な縮小効果を示した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：33歳、女性

現病歴：平成15年12月頃より続く上腹部痛を主訴に前医を受診した。腹部超音波検査にて多発性肝腫瘍を指摘され、平成16年2月上旬に精査加療目的に当科入院となった。

腹部造影CT所見：肝臓は著明に腫大し、両葉

に多発性腫瘍を認め、辺縁より徐々に染まる造影効果を示した(Fig. 1a)。この際には膵腫瘍を指摘できなかったが、治療後のCTにて膵鉤部に約2cmの腫瘍を認めた(Fig. 2a)。

当初のCTにて肝腫瘍以外に異常を認めなかったため、肝腫瘍生検を施行した。

病理組織学的検査所見：クロマチンの増加した核を持つN/C比の高い多角形の異型細胞が索状構造をとって増殖する像を認めた。免疫染色にてchromogranin Aとsynaptophysinが陽性を示した(Fig. 3a, b)。

以上より、膵内分泌腫瘍肝転移と診断した。

治療経過：4回の経肝動脈的動注化学療法(transcatheter arterial chemoembolization; 以下, TACE)を施行した。投与薬剤および塞栓物質は1回目はリピオドールにシスプラチンを加えた懸濁液(cisplatin suspended in lipiodol; 以下, CSL)100mg, 2回目エピルピシン(以下, Epi)30mg+マイトマイシンC(以下, MMC)6mg+微小デンプン球(degradable starch microspheres; 以下, DSM)900mg, 3回目CSL 100mg+Epi 30mg+MMC 8mg, 4回目CSL 100mg+Epi 12mg+MMC

<2006年5月31日受理>別刷請求先：杉山 眞一
〒861-8520 熊本市長嶺南2-1-1 熊本赤十字病院
外科

Fig. 1 a: Abdominal CT showed multiple liver metastasis with enhanced margin of the tumor before treatment. b: Abdominal CT showed that dramatical improvement of liver metastasis after hepatic arterial chemotherapy, 8 months later.

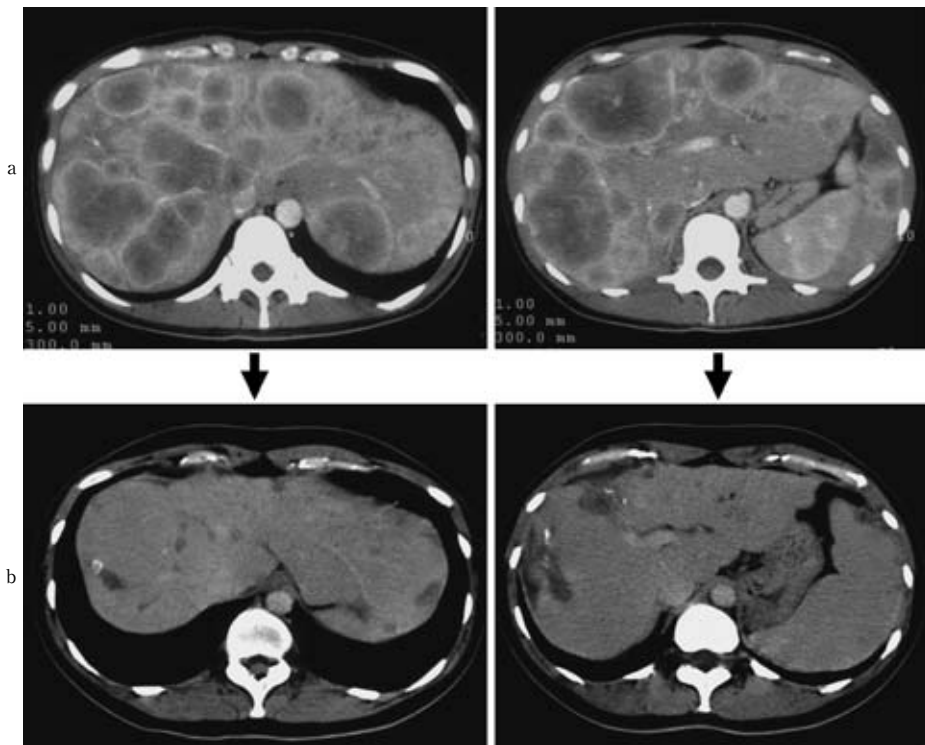
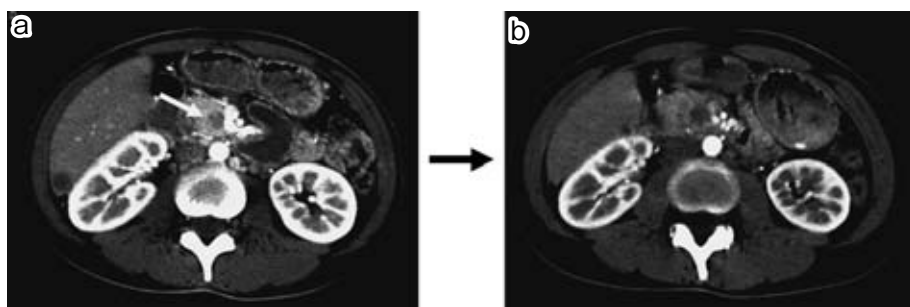


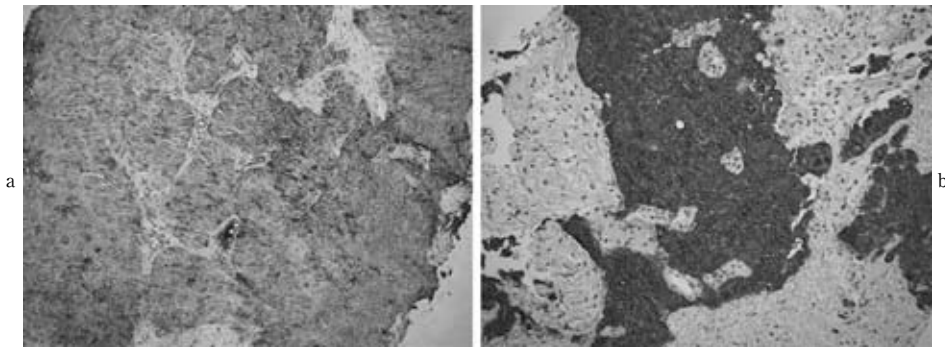
Fig. 2 a: Abdominal CT revealed a tumor, 2cm in diameter, locating in the uncus of the pancreas (white arrow). b: Abdominal CT showed a tumor with no change of size during the course of chemotherapy.



4mg, であった. 肝動注療法 (hepatic arterial infusion; 以下, HAI) を施行するために上腕アプローチによるポート留置を行ったが, 血管閉塞を来した. その後, UFT-E (200~300mg/day) の内服を開始した. その結果, 肝転移巣は著明な縮小を示した(**Fig. 1b**). 経過中, 脾腫瘍の大きさなど

の変化は認めなかった(**Fig. 2b**). その後, 転移性卵巣腫瘍を認めた. この時点で, 脾および肝腫瘍のコントロールはついており, 手術適応ありと判断し卵巣摘出術を施行した. 術中脾腫瘍は視野の問題もあり, 触視診は不能であった. その際, 抗癌剤感受性試験 (Histoculture Drug Response As-

Fig. 3 Immunohistochemical examination showed positive Chromogranin A (a) and Synaptophysin (b) staining.



say 法)を行った。腫瘍増殖抑制率は 5-FU 87%, paclitaxel 86%, docetaxel 83%, irinotecan 39%, CDDP 33%, doxorubicin 32% であった。その後、腹腔内リンパ節、脳、骨転移、腹膜播種、肝転移巣の再増大を認め、感受性の高かった paclitaxel を投与したが、奏効は得られなかった。徐々に全身状態は悪化し、初回治療から約 15 か月後に永眠された。

考 察

膵内分泌腫瘍は日本膵臓学会膵癌登録²⁾によると上皮性腫瘍 11,819 例の内では 307 例(約 2.6%)と比較的まれな疾患で、5 年生存率(以下、5 生率)は 67.5% と通常型膵癌と比較して予後は良好である。

肝転移を来した場合でも、内分泌腫瘍は発育が緩徐であるため、肝切除が第 1 選択である³⁾。木村ら⁴⁾の検討によると肝転移巣治癒切除例の治療成績はそれ以外の治療と比較して有意に良好であると報告している。ただし、肝転移を来した大部分の症例(86%)では肝転移巣発見時に多発であり、切除不能な場合が多い⁵⁾。切除不能例においてはストレプトゾトシンの有効例も散見されるが⁴⁾⁶⁾⁷⁾、残念ながら本邦では保険認可されていない。

内分泌腫瘍は一般に血流に富む腫瘍であるため⁴⁾、造影 CT にて強く enhance される。また、比較的小径の段階から内部に壊死を伴うことが多いとされている⁸⁾。自験例では肝転移巣については辺縁の造影効果を伴っていた。また、膵腫瘍は造影効果がなかった。これは、腫瘍内部の壊死を反映

している可能性がある。また、自験例においては膵腫瘍の組織診断がなされていない。しかし、肝原発内分泌腫瘍は非常にまれであること⁹⁾、非典型的ではあるが膵腫瘍の存在を認めたことなどより、膵内分泌腫瘍多発性肝転移と最終診断した。

自験例では肝転移巣が血流に富む腫瘍であったため、CSL、MMC、Epi. を用いた TACE を行い、その後 UFT-E を経口投与し、著明な奏効を得た。肝転移巣に対して経肝動脈的化学療法を試みた報告例について、医学中央雑誌で「膵臓」、「膵島腫瘍」、「内分泌腫瘍」、「肝転移」をキーワードとして 1983 年 1 月から 2005 年 7 月まで、Pub-Med で「pancreas」、「islet tumor」、「endocrine」、「liver metastasis」をキーワードとして 1995 年 1 月から 2005 年 7 月までについて検索したところ、治療薬剤や抗腫瘍効果に関して記載があったものは会議録を除き、自験例を含めて 18 例が存在した^{10)~20)}(Table 1)。治療法は TACE が多く、使用薬剤は多岐にわたっており、当該療法について評価が定まっていない。経肝動脈的化学療法と全身化学療法の治療成績を比較した報告例はないが、Ajani ら²¹⁾は肝転移巣に TACE を施行した 22 例の 50% 生存期間は 33.7 か月と報告しており、また全身化学療法に関して Moetel ら²²⁾は 5-FU にストレプトゾトシンを組み合わせた治療にて 50% 生存期間は 26 か月と報告している。内分泌腫瘍は一般に血流に富んでいることから、切除不能な肝転移巣に対しては経肝動脈の治療が第 1 選択になると思われる。HAI に関しては 5-FU の使用例が

Table 1 Summary of case reports about hepatic arterial chemotherapy for endocrine tumor of pancreas with liver metastasis

Case	Author	Year	Hormone	Tumor	Method	Drug	Result	Survival Time (months)
1	Amano ¹⁰⁾	1992	Non-functional	multiple	TACE	ADM	Effective	44
2	Sato ¹¹⁾	2000	Gastrin	multiple	TACE	ADM, MMC	Effective	24
3			Gastrin	multiple	TACE	ADM, MMC	Effective	16
4	Mavligit ¹⁴⁾	1993	Non-functional	multiple	TACE/HAI	CDDP/VLB	Effective	48
5			Non-functional	multiple	TACE/HAI	CDDP/VLB	Effective	22
6			Non-functional	multiple	TACE/HAI	CDDP/VLB	Effective	33
7			Gastrin	multiple	TACE/HAI	CDDP/VLB	Effective	21
8			Non-functional	multiple	TACE/HAI	CDDP/VLB	No Change	4
9	Tomioka ¹³⁾	1998	Glucagon	multiple	HAI	5FU, (Streptozocin)	No Change	Not description
10	Wada ¹⁷⁾	1998	Non-functional	multiple	TAE/HAI	none/5FU, EPI, MMC	No Change	67
11			Non-functional	multiple	TACE	DTIC, MMC, CDDP	In-Effective	47
12	Kamisawa ¹⁵⁾	1998	Non-functional	multiple	HAI	5FU, CDDP	In-Effective	20
13	Takahashi ¹⁶⁾	1998	Gastrin	multiple	TAE/HAI	none/5FU, EPI, CBDCA	In-Effective	10
14	Abe ¹²⁾	2001	PTHrP	multiple	TAE/HAI	none/EPI, ADM	Effective	29
15	Kanbe ¹⁸⁾	2003	Non-functional	multiple	HAI	CDDP, VP-16, ADM	In-Effective	Not description
16	Kurozumi ¹⁹⁾	2004	PTHrP	multiple	HAI	5FU	Effective	15
17	Kitamura ²⁰⁾	2005	Somatostatin	multiple	TACE	MMC, EPI, 5FU	No Change	60
18	Our case		Non-functional	multiple	TACE	CSL, MMC, EPI	Effective	15

ADM: doxorubicin, EPI: epirubicin, DTIC: dacarbazine, CBDCA: carboplatin, VLB: vinblastine, CDDP: cisplatin, MMC: mitomycin C, CSL: cisplatin suspended in lipiodol

多かった。抗癌剤感受性試験の結果からは5-FUに感受性が最も高く、その良好な効果を裏付けるものであった。また、報告例で効果が不十分であった3例ではCDDPを代表とするプラチナ化合物が使用されており、今回の感受性試験においてもCDDPの腫瘍増殖抑制率は低値であった。しかし、自験例のTACEの際には、CSLが著明な効果を示していることから薬剤の動注だけではなく、リピオドールとのemulsion化することにより治療効果が向上すると考えられた。

以上、切除不能な膵内分泌腫瘍肝転移に対し、経肝動脈的化学療法を中心とした治療法の工夫により、治療有効例が少なくないと考えられる。

文 献

- 1) Kimura W, Kuroda A, Morioka Y: Clinical pathology of endocrine tumor of the pancreas—Analysis of autopsy cases—. *Dig Dis Sci* **36**: 933—942, 1991
- 2) 松野正紀: 膵癌登録20年間のまとめにあたって〔膵癌登録委員会報告〕. *膵臓* **18**: 97—169, 2003
- 3) 木村 理: 非機能性膵内分泌腫瘍の診断と治療の現況. *日消誌* **101**: 373—381, 2004
- 4) 木村 理, 二川憲昭, 武藤徹一郎: 膵内分泌腫瘍

の取り扱い方. *クリニカ* **23**: 483—491, 1996

- 5) Eriksson B, Arnberg H, Lindgren P et al: Neuroendocrine pancreatic tumors: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J Int Med* **228**: 103—113, 1990
- 6) 荒川泰弘, 水沼信之, 相羽恵介ほか: 非機能性膵内分泌腫瘍多発性肝転移に対し Streptozocin/5-FU が有効であった1症例. *癌と化療* **29**: 2561—2564, 2002
- 7) 長井 聡, 松城尚憲, 堀 泰祐ほか: ストレプトゾシンが有効であった膵内分泌腫瘍の1例. *日消外会誌* **32**: 2010—2014, 1999
- 8) 木村 理, 佐田尚宏, 武藤徹一郎: 二次性嚢胞性病変を伴う膵腫瘍. *病理と臨* **12**: 804—811, 1994
- 9) 岩淵三哉, 佐野壽昭: 消化管(肝, 胆管を含む)の内分泌細胞腫瘍. *病理と臨* **17**: 1253—1262, 1999
- 10) 天野徳高, 横山健郎, 柏原英彦ほか: 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. *日消外会誌* **25**: 3002—3006, 1992
- 11) Sato T, Konishi K, Kimura H et al: Strategy for pancreatic endocrine tumors. *Hepatogastroenterology* **47**: 537—539, 2000
- 12) 阿部恵子, 澄井俊彦, 船越顕博ほか: 長期生存中の高カルシウム血症を反復した悪性膵内分泌腫瘍の一例. *日内泌会誌* **77** (Suppl): 89—91, 2001
- 13) 富岡秀夫, 趙 榮濟, 安田健治朗ほか: 術後7

- 年目に肝転移を認めた悪性膵内分泌腫瘍. 京都第二赤十字病医誌 19 : 34—41, 1998
- 14) Mavligit GM, Pollock RE, Evans HL et al : Durable hepatic tumor regression after arterial chemoembolization-infusion in patients with islet cell carcinoma of the pancreas metastatic to the liver. *Cancer* 72 : 375—380, 1993
- 15) 神澤輝実, 江川直人, 石渡淳一ほか : 血中 CEA およびソマトスタチンが高値を呈した悪性膵内分泌腫瘍の 1 例. 膵臓 13 : 511—516, 1998
- 16) 高橋智弘, 佐藤賢一, 村上晶彦ほか : 診断に苦慮した多発性肝転移を伴う Zollinger-Ellison syndrome の 1 例. 膵臓 13 : 44—50, 1998
- 17) 和田 靖, 木村光宏, 江川新一ほか : 多発性肝転移を伴った無症候性膵内分泌腫瘍の 3 例. 膵臓 13 : 298—304, 1998
- 18) 神戸雅子, 小原孝男, 西川俊郎ほか : 非機能性膵島腫瘍を合併し早期手術にも拘わらず肝転移を生じた MEN1 型の 1 例. ホルモンと臨 51 : 149—154, 2003
- 19) 黒住和史, 仲原正明, 島 正幸ほか : 副甲状腺ホルモン関連蛋白産生膵内分泌腫瘍の 1 例. 日消外会誌 37 : 568—572, 2004
- 20) 北村好史, 横尾直樹, 北角泰人ほか : 原発性切除後補助療法により長期生存を得ている多発性肝転移を伴う膵ソマトスタチノーマの 1 例. 日消外会誌 38 : 92—97, 2005
- 21) 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
- 22) Moetel CG, Hanley JA, Johnson LA : Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 303 : 1189—1194, 1980

A Case of Endocrine Tumor of Pancreas with Multiple Liver Metastases Successfully Treated with Hepatic Arterial Chemotherapy

Shinichi Sugiyama, Toru Beppu, Takatoshi Ishiko, Masashi Takahashi,
Yoshikatsu Koga, Toshiro Masuda, Kazutoshi Okabe¹⁾, Koei Ikeda²⁾,
Masahiko Hirota and Hideo Baba

Department of Gastroenterological Surgery, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences,
Kumamoto University

Department of Surgery, NTT West Japan Kyusyu Hospital¹⁾

Department of Surgical Pathology, Kumamoto University School of Medicine²⁾

We report a patient with multiple liver metastases from pancreatic endocrine tumors who was successfully treated by hepatic arterial chemotherapy. A patient was a 33-year old woman. Primary pancreatic tumor was not found initially which was diagnosed as endocrine tumor by needle biopsy of liver tumors. She was treated with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) using CDDP/lipiodol or MMC/degradable starch microspheres at first. She was scheduled to undergo hepatic arterial infusion (HAI), but was treated with oral administration of UFT-E because of obstruction of the brachial artery. Liver metastases of patient responded dramatically to treatment and rapidly shrank. But ovarian metastasis was detected 4 months after initial therapy and oophorectomy was done. Since abdominal lymph node, brain, and bone metastasis, peritoneal dissemination and regrowth of liver metastasis were observed, systemic chemotherapy using paclitaxel with a high inhibition index based on in vitro chemosensitivity test was done but the disease progressed gradually, and she died 15 months after initial therapy.

Key words : endocrine tumor of the pancreas, liver metastasis, hepatic arterial chemotherapy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 40 : 80—84, 2007]

Reprint requests : Shinichi Sugiyama Department of Surgery, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital
2-1-1 Nagamineminami, Kumamoto, 861-8520 JAPAN

Accepted : May 31, 2006