

症例報告

肝切除後孤立性リンパ節転移の発見を契機として原発巣の位置が判明した微小十二指腸カルチノイドの1例

香川県立中央病院外科

泉 貞言 塩田 邦彦

症例は61歳の女性で、平成18年1月に多発性嚢胞形成性肝腫瘍に対し肝部分切除術を施行した。病理組織学的診断がカルチノイドであったため、術後に検血・CT・胃および大腸内視鏡検査などにて原発巣検索を施行したが原発巣は認められなかった。同年6月にPET/CTを施行したところ左腎臓下極レベル大動脈左側に明らかな集積を認め、小腸腫瘍あるいはリンパ節転移を疑い開腹手術を施行した。トライツ靭帯近傍の後腹膜内に直径2cmのリンパ節腫大と十二指腸第III部に直径1cmの腫瘤を認めたため十二指腸第III~IV部にかけて切除した。病理組織学的検査結果は十二指腸カルチノイドおよびリンパ節転移であった。先に切除した肝病変も同様の組織像を呈しており、転移病変として矛盾しない所見であった。発見が困難な微小カルチノイドの原発巣の位置を転移性肝腫瘍切除後5か月目のPET/CTで孤立性リンパ節転移を発見したことにより見出すことができた興味深い症例であったため報告した。

はじめに

今回、カルチノイド多発肝転移の原発巣検索目的に術後5か月後にPET/CT施行したところ孤立性の転移リンパ節が陽性に描写され、その近傍の微小な十二指腸第III部カルチノイドが判明した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：61歳、女性

主訴：心窩部痛

既往歴：特になし。

現病歴：平成17年11月に心窩部痛を訴え近医を受診したところ、肝腫瘍を指摘され精査目的で当院内科紹介となり、平成18年1月に加療目的で外科入院となった。

入院時現症：心窩部に軽度圧痛を認めるも、腫瘤など触知せず。

血液生化学検査所見：血液生化学検査では特に異常を認めなかった。CEA、AFP、PIVKA-2は正常範囲内でCA19-9は50ng/mlと軽度上昇し

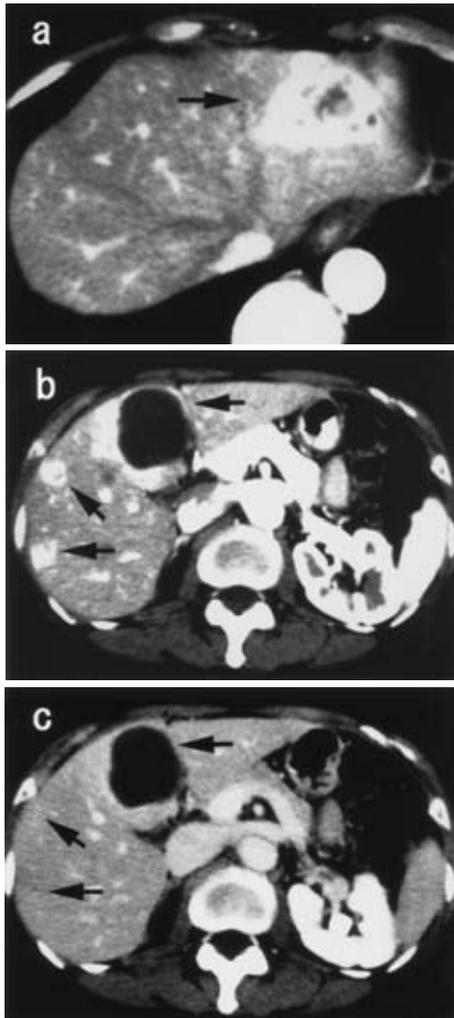
ていた。ウイルスマーカーはHBsAg、HCVAbともに陰性であった。

腹部CT：平成18年1月のplane CTでは肝S3、S4、S5、S6に各3cm、5cm、1.5cm、1cmの内部不均一なlow density areaを認めた。Dynamic CTではいずれの腫瘤とも早期で濃く(Fig. 1a, b)、後期にて等濃度に造影された(Fig. 1c)。なお、S4腫瘤内には大きな嚢胞状成分が見られたがその内部に隆起性病変など認められなかった。S3腫瘤でも造影検査時内部に嚢胞状成分の存在のためと思われる不染部分を認めた。この時点で腎レベル大動脈左側に腫瘤は認められなかった。

腹部血管造影検査：A3、A4、A5、A6末梢にCTと同サイズの淡い腫瘍染を認めた。

さらに、胸部CTにて肺・縦隔を、婦人科で卵巣・子宮を超音波・内診にて精査したが腫瘍性病変は認められなかった。また、便潜血反応も陰性であった。S4嚢胞性腫瘤を針穿刺し内容液の細胞診検査も施行したがリンパ球・好中球しか観察されず確定診断には至らなかった。肝嚢胞腺癌の肝内転移や原発不明転移性肝腫瘍を疑い診断と治療を目的に平成18年1月、肝部分切除術を施行し

Fig. 1 Dynamic CT at early phase showed the enhanced lesion in the S3 segment of the liver (a, arrow), and other enhanced lesions in the S4, S5 and S6 segment (b, arrows). Moreover a large cyst was recognized in the S4 lesion. c: Multiple lesions (arrows) in the S4, S5 and S6 segment showed iso density at late phase.



た。

手術所見：術中超音波検査にて4か所の腫瘤を確認しいずれも部分切除にて摘出した。また、他臓器を検索するも明らかな病変は触知しえなかった。

摘出標本検査所見：S4腫瘤は直径5cmで、90%が単一の嚢胞状成分から成り、内部は赤茶色

の血液や壊死状物質と見られる液状成分であった。嚢胞内腔は平滑で隆起病変は認められず、壁は2~8mm程の厚さを有し黄白色調で肝実質とは境界明瞭であった。S3、S5、S6腫瘤はいずれも赤茶色・軟な充実性腫瘍で内部に小さな嚢胞状成分を認めた (Fig. 2)。

病理組織学的検査所見：S4腫瘤嚢胞壁の内腔側は増生した線維成分にて、その外側は腫瘍細胞にて主に構成されていた (Fig. 3)。腫瘍細胞は豊富な胞体を有し、核は類円形でやや大小不同が目立ち核分裂像も散見された。腫瘍は索状・偽腺管状・リボン状・充実胞巣状に増殖し線維性間質の増生が目立つ部分も認めた (Fig. 4)。嚢胞は内腔を裏打ちする上皮性細胞など認めず、内容液も出血やフィブリン塊であったことから変性・壊死に伴う2次性変化と診断した。免疫染色ではクロモグラニンAはびまん性に、シナプトフィジン・NSEは部分的に陽性を示したことからカルチノイドと最終診断された。他病変も同様の所見であった。

術後経過は良好で術後14病日に退院した。肝原発のカルチノイドは極めてまれでほとんどが転移性であるため原発巣検索目的にて胃・大腸内視鏡検査を外来で施行するも明らかな病変は指摘しえなかった。平成18年5月下旬の腹部超音波検査にて肝S4腫瘍切除部分に一致して直径7cmの嚢胞形成を認め局所再発が疑われ6月上旬再入院となった。

腹部PET/CT：腎レベル大動脈左側に1.5cm径で円形にFDG-PETの集積を認めた (Fig. 5)。同部のSUV maxは早期3.6、後期3.9で腫瘍性病変が疑われた。なお、肝臓を含め他の部位において取り込みは認められなかった。

腹部CT：造影CTでは肝切除部に一致して液体貯留を認めたが、肝臓に明らかな腫瘤影は認められなかった。PET/CTにて指摘された集積部分には1.5cm径で円形の腫瘤を認めたが、その内部は造影効果を認めず一部低濃度で小腸短軸断面像やリンパ節腫大の可能性が考えられた (Fig. 6)。

腹部血管造影検査：肝臓に腫瘍染など異常所見は認められなかった。上腸間膜造影でも上記腫瘤

Fig. 2 Macroscopic findings showed a large cyst surrounded with whitish-yellow wall (arrows) in the resected S4 liver specimen and brownish-red solid tumors (arrow heads) in the S3, S5 and S6 liver specimen.

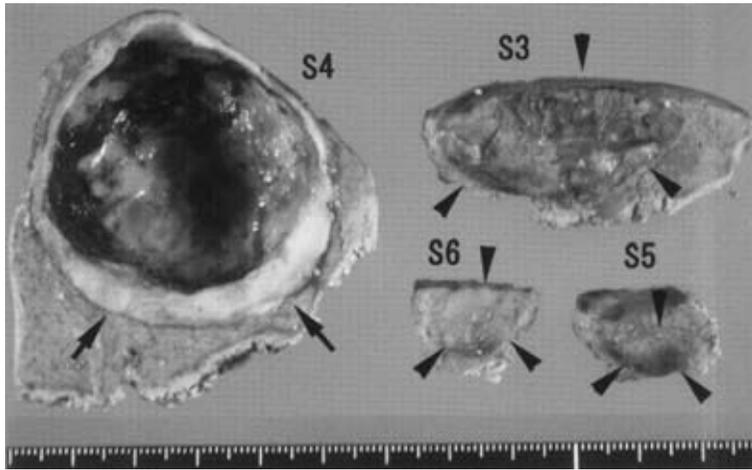
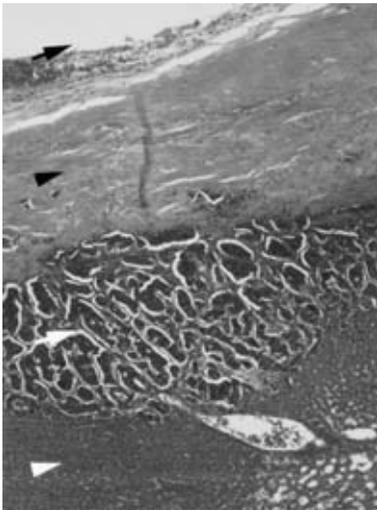


Fig. 3 Microscopic findings of the S4 tumor showed the cyst lumen (black arrow), the thick fibrous wall (black arrow head), tumor cells (white arrow) and normal liver tissue (white arrow head).

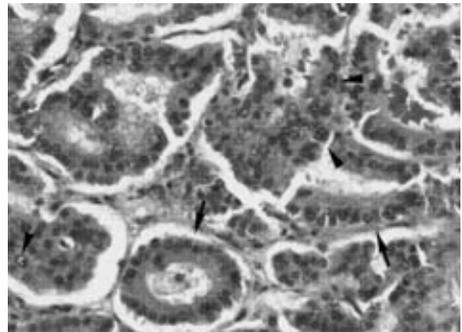


部に一致した有意な所見は認められなかった。

以上より、小腸腫瘍、リンパ節転移を疑い平成18年7月に開腹手術を施行した。

手術所見：開腹したところトライツ靭帯近傍で大動脈左側の後腹膜内に直径2cmのリンパ節腫大を認めた。トライツ靭帯を切離し十二指腸第IV部から第III部を後腹膜より剥離したところ同領

Fig. 4 The histological findings of the S4 tumor showed trabecular and pseudoglandular patterns (arrows) and the inequality of tumor nuclei (arrow heads) was recognized.



域の十二指腸壁沿い脂肪織内に直径2cmと5mm前後の腫大リンパ節数個を認め、5mm径のリンパ節を迅速病理組織学的診断に提出したところカルチノイドの診断を得た。さらに、剥離した十二指腸壁を触知すると大動脈右側第III部にて小指頭大の腫瘍を認めた。術中の触診で胃・小腸・脾に明らかな病変は認められず、第III部の腫瘍がリンパ節転移を認めた領域に存在したことから原発病変と判断し、第1空腸動脈までの上部空腸間膜から第III部十二指腸壁近傍脂肪織までの郭清と同領域の腸管を切除した。

摘出標本検査所見：切除腸管の長さは12cm

Fig. 5 PET/CT indicated the positive accumulation (arrow).

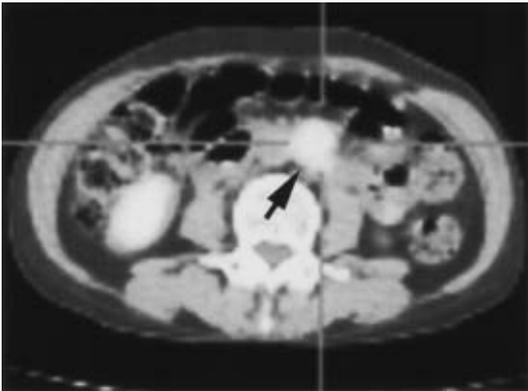


Fig. 6 Enhanced CT showed a round mass (arrow) that was equivalent to the positive accumulation of FDG-PET.



で、口側断端から5mmの十二指腸腹側壁において直径3mmの潰瘍形成を伴った直径1cmの粘膜下腫瘍を認めた (Fig. 7)。

病理組織学的検査所見：7×4mmの粘膜下病変で一部内腔へ露出していた (Fig. 8)。類円形の核と豊富な胞体を有する腫瘍細胞が胞巣状・索状・リボン状に増殖し、核は大小不同がやや目立ち、また核分裂像も散見された。免疫染色は肝病変と同様の結果で十二指腸カルチノイドの肝・リンパ節転移と最終診断された。リンパ節は計2個に転移を認めた。

十二指腸切除後約9か月経過するも明らかな再発を認めていない。

Fig. 7 Macroscopic findings showed a metastatic lymph node and a duodenal tumor with ulceration (arrow heads).

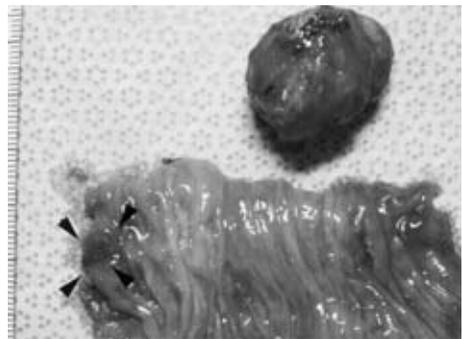
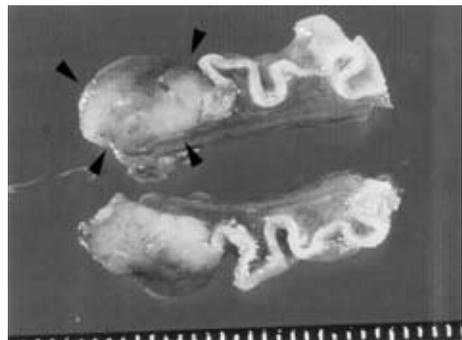


Fig. 8 Cut surface of the duodenum showed the whitish-yellow submucosal tumor (arrow heads).



考 察

肝原発のカルチノイドは極めてまれでほとんどが転移性である。一方、転移性肝腫瘍の約10%を神経内分泌腫瘍が占めるとの報告がある¹⁾。さらに、転移性カルチノイドの原発巣は消化管の場合が多く、その発生部位として日本では直腸・胃・十二指腸の順に多いと報告されている²⁾。したがって、肝カルチノイドの診断がついた場合、まず転移性を疑い上記部位を中心に原発巣がないか十分に検索する必要がある。本症例では、初回手術前にカルチノイドを鑑別診断にいれていなかったため術中十二指腸の十分な検索が行えておらず病変部に気付かなかった可能性がある。その意味では術前穿刺細胞診でなく肝腫瘍生検までして病理組織学的診断をつけておくべきであったと反省される。また、肝切除後、CTや胃内視鏡検査にて原発

巣発見に努めたが判明しなかった原因としては、病変が小さかったことや内視鏡が到達しにくい十二指腸第III部に存在していたことが挙げられる。なお、十二指腸カルチノイド927例の集計報告によると90%が第I・II部発生で本症例のような第III部発生はわずか15例(1.7%)と極めてまれである³⁾。

近年、消化管カルチノイドの存在診断に有用な検査法として somatostatin receptor scintigraphy (octreoscan など) や ¹¹¹C-5-HT PET などの報告がある¹⁴⁾。一方、FDG-PET によるカルチノイドの発見率は25~73%と必ずしも高くない⁴⁾。これは、腫瘍細胞の増殖活性が癌腫ほど高くないためと言われている。さらに、本症例のような転移リンパ節が陽性となり原発巣が発見された報告を医中誌・MEDLINEにて「カルチノイド」「PET」「リンパ節転移」をkey wordに1986年から2006年まで検索してみたが認められなかった。なお、今回転移リンパ節が陽性で原発巣陰性となった理由として原発巣の腫瘍体積が小さかったことが挙げられる。また、本症例はカルチノイドとしてFDG-PET陽性を呈したことになる。これは、核分裂像、核の大小不同などの異型、転移を認めるなど悪性所見を有する増殖活性が高い腫瘍であったためと考える。今回のように明確な陽性を示す症例では今後の再発診断においても有用な検査法になると思われた。

十二指腸カルチノイドの転移頻度・部位は、Soga³⁾の報告によると10mm以下でも転移率は typical 13.9%/atypical 50% と高く、大部分が肝・リンパ節への転移である。また、カルチノイドは原発巣のサイズに比較して転移巣の大きい場合が多いと言われている²⁾が、本症例もしかりで肝臓では特徴的な囊胞形成が認められた。なお、肝カルチノイドの特徴的な画像所見として、多発囊胞形成の報告⁵⁾が多いものの、今回のような単一の大きな囊胞形成例の報告⁶⁾はほとんどない。

カルチノイドの分類と運用については日本と欧米では異なっている。WHOは2000年に内分泌腫瘍の組織学的分類を改訂し、①高分化内分泌腫瘍(カルチノイド)、②高分化内分泌癌(悪性カルチ

ノイド)、③低分化内分泌癌(小細胞癌)、④混合型外分泌・内分泌癌、⑤腫瘍様病変という内分泌腫瘍全般に共通するカテゴリーとこれらを分類する組織学的指標を示した⁷⁾。日本分類のカルチノイド腫瘍は上記①・②に、内分泌細胞癌は③に、腺内分泌細胞癌は④に相当する。本症例は3個以上の核分裂像・中等度異型・リンパ節および肝転移を認めたことから高分化内分泌癌(悪性カルチノイド)に該当する。

転移性肝カルチノイドに対する治療法として肝切除例の5生率60~70%と良好なため肝切除が有効であるとする報告が多い^{8)~10)}。しかしながら、全肝の50%以上を占める場合は予後不良、肝転移が同時性あるいは5個以上の場合無再発期間約2年と短い傾向があるといった報告もある⁹⁾¹⁰⁾。今回は4個であったが、同時性肝転移と思われるので再発に関して今後厳重な観察が必要である。一方、十二指腸カルチノイドに対する治療として1cm未満ならEMR、1~2cmなら局所切除、2cm以上の場合リンパ郭清を伴った部分切除を行う方針の報告が多い¹¹⁾¹²⁾。しかしながら、1cm以下でも本症例のように肝・リンパ節転移を来す場合もあり治療方針はいまだ確立されていない。治療前に生検でKi67LI・核分裂像・核異型など調べ細胞増殖活性が高そうである場合は、原発巣が小さくても周囲リンパ節を含めた部分切除を行うほうがよいのかもしれない。

今回、画像的に多血性肝腫瘍で囊胞形成を認める場合はカルチノイドを鑑別におく必要があること、さらに悪性カルチノイドの場合PET/CTは病変検索に有用な手段となる可能性があることなどが示された。

文 献

- 1) Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J et al : Management of neuroendocrine liver metastases. *Am J Surg* **187** : 39-46, 2004
- 2) 横井千寿, 後藤田卓志, 下田忠和ほか : 消化管カルチノイドの診断と治療—十二指腸・小腸・胃と腸 **39** : 583-591, 2004
- 3) Soga J : Endocrinocarcinomas (carcinoids and variants) of the duodenum. An evaluation of 927 cases. *J Exp Clin Cancer Res* **22** : 349-363, 2003
- 4) Modlin IM, Latich I, Zikusoa M et al : Gastroin-

- testinal carcinoids : the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* **40** : 572—582, 2006
- 5) 中村雄太, 乾 和郎, 芳野純治ほか: 肝カルチノイド. 消画像 **5** : 556—560, 2003
 - 6) 村岡 篤, 渡辺信之, 池田義博ほか: 肝カルチノイドに併存した結節性再生性過形成の1例. 日消外会誌 **36** : 100—105, 2003
 - 7) Solcia E, Kloppel G, Sobin LH et al : Histological typing of endocrine tumors. In international histological classification of tumors. Second edition. Springer-Verlag, Berlin, 2000, p1—160
 - 8) Sarmiento JM, Que FG : Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* **12** : 231—241, 2003
 - 9) Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A et al : Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery* **130** : 677—685, 2001
 - 10) Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC et al : Neuroendocrine hepatic metastases : dose aggressive management improve survival? *Ann Surg* **241** : 776—785, 2005
 - 11) Zyromski NJ, Kendrick ML, Nagorney DM et al : Duodenal carcinoid tumors : how aggressive should we be? *J Gastrointestinal Surg* **5** : 588—593, 2001
 - 12) Mullen JT, Wang H, Yao JC et al : Carcinoid tumors of the duodenum. *Surgery* **138** : 971—978, 2005

A Case of the Small Duodenal Carcinoid that the Site of the Primary Lesion Became Clear from the Isolated Lymph Node Metastasis After Hepatectomy of Liver Metastases

Sadanobu Izumi and Kunihiko Shiota

Department of Surgery, Kagawa Prefectural Central Hospital

A 61-year-old woman was treated by partial hepatectomy to multiple hepatic tumors in January 2006. After the operation, it was diagnosed as carcinoid. Therefore we searched a whole body by blood analysis, CT, GIF and CF, but no abnormal findings were revealed. In June 2006, PET/CT to detect the primary site revealed a positive accumulation at the inferior pole of the left kidney level and the left side of the aorta. So we diagnosed a lymph node metastasis or an intestinal tumor, and performed laparotomy. Intra abdominal findings revealed a duodenal tumor 1cm in diameter of the 3rd portion near the lymph node metastasis 2cm in diameter detected by PET/CT. After distal duodenectomy, microscopic findings showed a duodenal carcinoid and lymph node metastases. And findings of liver carcinoid were likewise : so final diagnosis was metastatic liver carcinoid. This time we experienced an interesting case that the site of the primary lesion became clear with discovery of the isolated lymph node metastasis after hepatectomy of liver metastases, so reported.

Key words : duodenum, liver carcinoid, PET

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **40** : 1898—1903, 2007]

Reprint requests : Sadanobu Izumi Department of Surgery, Kagawa Prefectural Central Hospital
5-4-16 Bancho, Takamatsu, 760-8557 JAPAN

Accepted : May 30, 2007