

症例報告

肝内多発転移を有する肝原発カルチノイドに対する肝切除と ラジオ波焼灼併用療法の1例

鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・消化器疾患制御学, 同 放射線科¹⁾, 鹿児島大学病院病理部²⁾, 鹿児島市立病院外科³⁾

中村 登 菰方 輝夫 濱田 信男³⁾ 岩下 龍史
九玉 輝明 福倉 良彦¹⁾ 北島 信一²⁾ 坂田 隆造

症例は55歳の男性で、平成13年2月心窩部痛が出現し近医を受診。腹部超音波検査、CTで肝外側区域を中心とした多発肝腫瘍を認めた。生検で悪性腫瘍が疑われたため、3月当科へ紹介された。CT、MRI、血管造影検査では肝外側区域に約10cmの淡く濃染される腫瘍を認め、内側区域と右葉にも腫瘍が散在していた。肝内転移を伴う胆管細胞癌を疑い肝左葉切除および右葉の転移巣に対する部分切除とラジオ波焼灼（以下、RFA）術を施行した。病理組織学的には索状、リボン状に配列する腫瘍細胞からなり、SynaptophysinとNSEにびまん性に陽性でChromograninAとGrinmeliusはfocalに陽性なカルチノイドと診断された。術前後に消化管を含めた全身検索を行っているが、肝外病変を確認できなかった。6年経過したが、肝外病変を認めず肝原発カルチノイドと考えられた。RFA部を含め、現在、無再発生存中である。肝原発カルチノイドはまれであり、文献的考察を加えて報告した。

はじめに

カルチノイドは原腸由来の臓器から発生する腫瘍であり肝原発はまれである。また、術前診断および病理組織学的診断が困難な場合もあり治療方針にも影響する。今回、肝切除とラジオ波焼灼（以下、RFA）術を併用した肝内多発転移を有する肝原発カルチノイドを経験したので報告する。

症 例

患者：55歳、男性

主訴：心窩部痛

既往歴：虫垂炎（20歳）。

現病歴：平成13年2月、心窩部痛が出現し近医を受診した。腹部超音波検査およびCTで肝外側区域を中心に両葉にわたって多発肝腫瘍を認めた。腫瘍生検で内分泌系腫瘍やカルチノイドが疑われたが免疫染色では陰性であった。消化管を含めた検索を行ったところ、S状結腸に壁深達度mの早期高分化型腺癌を認めた。内視鏡的切除術を

施行したが、その他に明らかな肝外病変が確認できなかったため、3月に精査目的で当科へ入院した。

入院時現症：身長166cm、体重78kg、貧血・黄疸は認めず、心窩部に肝臓を3横指触知し軽度圧痛を認めた。

入院時検査所見：血液生化学検査にて異常所見を認めず、肝炎ウイルスは陰性で腫瘍マーカーもすべて基準値内であった。

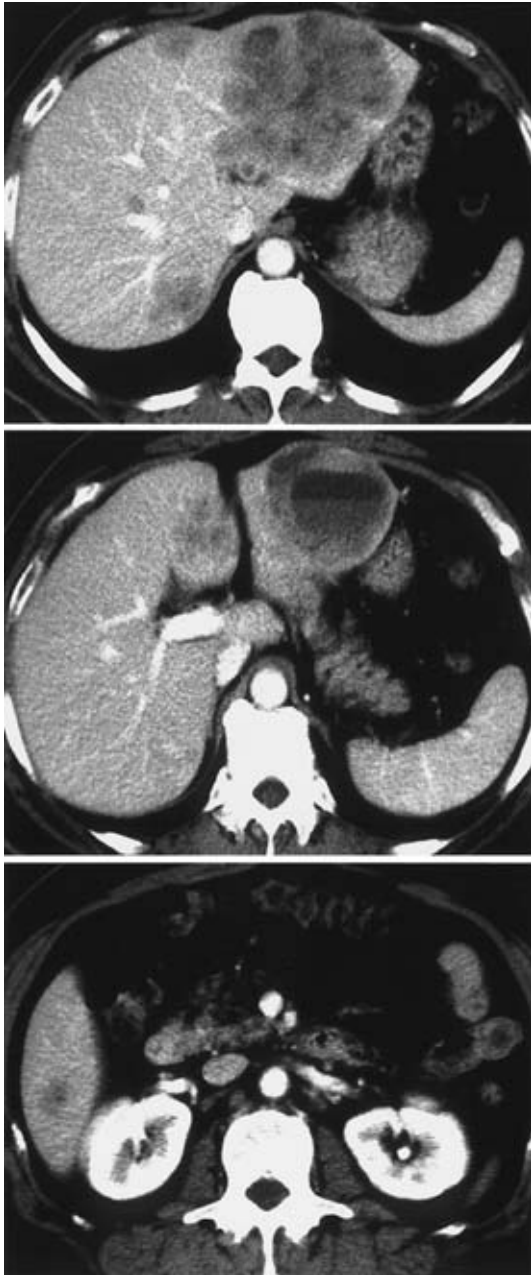
腹部超音波検査：肝外側区域に約10cm大のやや高エコーな腫瘍を認め、一部に嚢胞成分と思われる低エコー像が混在していた。さらに、S4、S6、S7、S8にも数cm大の同様な腫瘍を認めた。

腹部CT：S3を中心に12cm大の内部に嚢胞成分を有する腫瘍を認め、門脈浸潤が疑われた。S4に2個、S6、S7、S8にはそれぞれ1個の腫瘍を認めた（Fig. 1）。

腹部MRI：肝腫瘍はT1強調画像で低信号（Fig. 2a）、T2強調画像はやや高信号を示し、嚢胞性病変と思われる高信号の部分もみられた（Fig. 2b）。

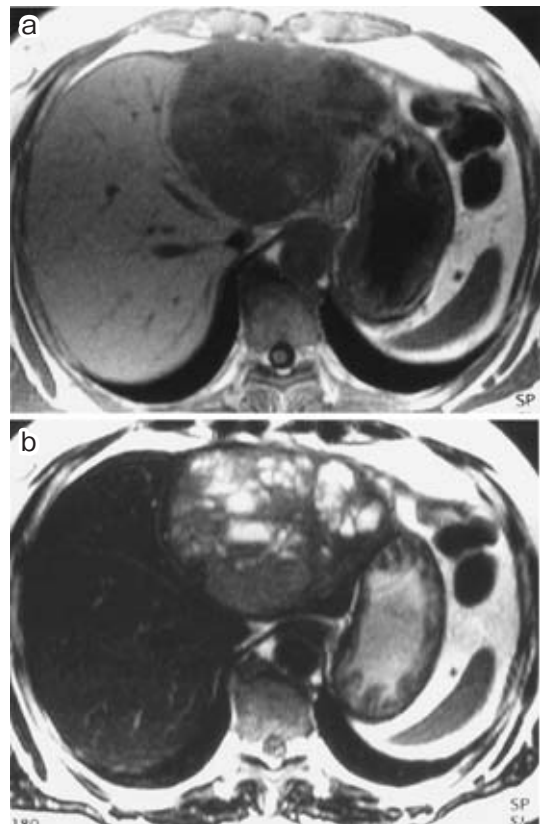
<2007年6月27日受理>別刷請求先：中村 登
〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1 鹿児島大学
大学院循環器・呼吸器・消化器疾患制御学

Fig. 1 Abdominal computed tomography (CT) shows slightly enhanced mass with cystic components, 10cm in size, and multiple small masses in bi-lateral lobes.



腹部血管造影検査：外側区域の動脈は著明に圧排され、同部位が淡く濃染された。他の濃染像は

Fig. 2 Magnetic resonance imaging demonstrates low intensity mass in T1-weight images (a) and high intensity mass in T2-weight images (b).



血管造影上確認できなかったが、肝動脈造影下CTでは、CTで指摘されたすべての腫瘍の造影効果がみられ、門脈造影下CTでは同部位の灌流低下を認めた。

以上の術前画像、生検結果より、肝内胆管癌あるいはまれではあるが内分泌系腫瘍を疑い手術を施行した。

手術所見：肝外側区域の腫瘍は弾性軟で肝表面より突出していた。S4, S7の腫瘍も肝表面にあり同様の性状であった。また、術中超音波検査でS6に2cm大、S8に1cm大の腫瘍が確認されたため、肝左葉切除とS7部分切除、S6, S8の腫瘍に対してはRFAを施行した。

切除標本：外側区域の腫瘍は最大径10cmの出血壊死を伴う充実成分と嚢胞成分を伴う腫瘍で

あった(Fig. 3). また, S4には3.2cm, 2cm, 1cm大の腫瘍があり, 部分切除したS7の腫瘍径は3cmでいずれも同様の内部所見であった.

病理組織学的検査所見: 切除されたいずれの腫瘍も卵円型のやや大型の核を持つ多形性の細胞がリボン状, 索状に配列し, 薄い繊維性の隔壁で境界されていた. また, 核分裂像はみられなかったが高度の脈管侵襲がみられた.

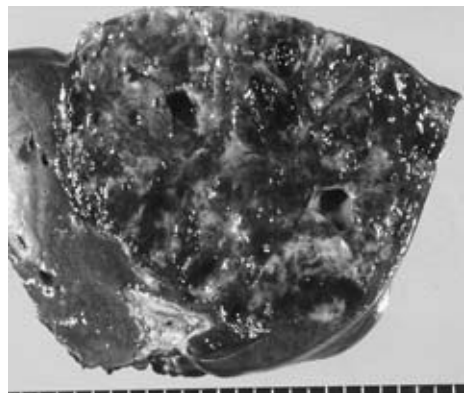
免疫組織学的検査所見: ChromograninA, Grimeliusはfocalに陽性(Fig. 4a, b)でSynaptophysin, NSEはびまん性に陽性(Fig. 4c, d)でありカルチノイドと診断された.

術後経過: 良好に経過し, 再度, 消化管を含めたカルチノイドの原発巣の検索を行ったが肝外の病変部が確認できなかった. 退院後もCT, MRI, 消化管内視鏡検査を定期的に行っており, 6年目になるが明らかな残肝内や消化管を含めた肝外病変は確認できず肝原発カルチノイドと診断した. RFA部を含めて無再発で生存中である.

考 察

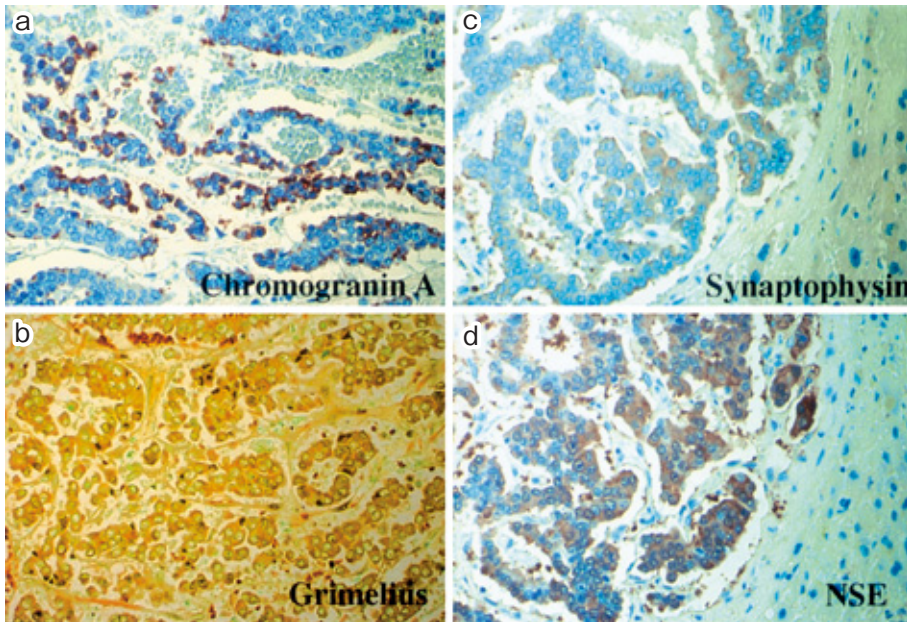
肝原発カルチノイドはこれまでの報告が少なく非常にまれである. 1958年にEdmondson¹⁾が初めて2例報告して以来, 「肝原発カルチノイド」および「primary hepatic carcinoid tumor」をキーワードとして医中誌Web(1983年~2006年)およびMedline(1977年~2006年)で検索したかぎりでは, 英文報告60例^{1)~12)}, 邦文報告は自験例を含めて41例^{13)~17)}であった. 一般的に, 肝カルチノイドは消化管からの転移が多いため, 肝原発カルチノイドを積極的に考えることは少ない. また, 肝原発カルチノイドと診断されても切除後に消化管の微少原発巣が発見されることもある¹⁸⁾ため, 肝原発の診断は観察期間を含め慎重にする必要がある⁶⁾. これまでの症例数が少ないため, 肝原発カルチノイドとするまでに必要な観察期間を示した論文はないが, 少なくとも3年程度は必要とする見解¹⁷⁾もある. 本症例は術後6年経過しているが, 肝外病巣が確認されないため肝原発とした. 発生機序については肝幹細胞のtransformationや胆管粘膜からの内分泌細胞増殖などの仮説⁹⁾¹⁰⁾があり, 術前生検の組織診断でも肝細胞癌や胆管細胞癌と

Fig. 3 Cut surface of the resected main tumor demonstrates a solid tumor with cystic and hemorrhagic components.



の鑑別が困難であった症例もみられ¹⁴⁾¹⁵⁾, 本症例においても術前生検組織診で内分泌系腫瘍などが疑われ, 免疫組織学的検査を施行されているが, カルチノイドの診断には至らなかった. これは, 採取された組織量と免疫染色の陽性率が診断に影響を及ぼした可能性もあるが, 生検組織診によるカルチノイドの診断が容易ではないことを示していると思われる. また, 本症例のような肝内多発例は報告例の約半数を占めるが, 肝内転移を来したのか肝細胞癌のように多中心性発育であるかについては諸家の報告では言及されていない. 本症例では切除されたいずれの腫瘍も同様の組織像を示し, 核分裂像はみられないが, 外側区域の最大腫瘍には高度の脈管侵襲がみられることや他の腫瘍は3cm以下と小さいことなどから肝内転移が示唆されるが, この発育形式がその後の再発など予後に影響を及ぼす可能性もあることを考慮すると興味深いところである. ただ, 消化管原発カルチノイドの肝転移症例と異なり, 肝原発カルチノイドの予後は比較的良好で, これまでの報告例をまとめると5年生存率は74~92.6%⁸⁾¹⁹⁾である. カルチノイドの診断は最終的には組織学的検索に委ねられているのが現状であるが, 画像上でもいくつかの比較的特徴的な所見もしばしば見られる. 嚢胞状変化を有することがあり²⁾, またMRIではT1強調像で低信号, T2強調像で高信号²⁾を示す. 血

Fig. 4 Immunohistochemical staining for ChromograninA and Grimelius are focally positive (a, b). Staining for Synaptophysin and NSE are diffusely positive (c, d). (each×50)



管造影検査では多彩な像を呈するが比較的 hypervascular な腫瘍との報告²⁾¹⁶⁾が多い。嚢胞形成の機序は病理組織学的に腫瘍内出血により2次的に形成されたものと考えられている¹⁵⁾。これらの所見と比較すると、本症例におけるCT、MRI、血管造影検査は肝原発カルチノイドの特徴的検査所見を備えていたと考えられる。病理組織学的検索ではH-E染色に加えGrimeriusやChromograninAなどの免疫染色が診断に有用と考えられており、また、内分泌物質の免疫染色陽性率も高く⁵⁾、総合的に診断される。生物学的・組織学的特徴から見た肝原発カルチノイドを明確に分類したものはないが、新WHO分類では転移・局所浸潤のある低悪性の高分化内分泌腫瘍²⁰⁾、本邦の消化管内分泌腫瘍の分類ではカルチノイド腫瘍・転移(+)群²¹⁾に入ると考えられる。肝原発カルチノイドの治療においては、積極的肝切除が施行されており、良好な予後に寄与している。さらに、肝内多発症例⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾¹⁷⁾も多いことより、肝切除の可否が予後に影響を及ぼすが、近年、原発性肝癌と同様に転移性肝カルチノイドに対するRFAの有用性が報告さ

れている^{22)~26)}。焼灼の局所再発率は肝転移巣の腫瘍径と相関し、3cm以下では低率²²⁾²⁵⁾である。肝原発カルチノイドにおいては再発巣に対するRFAでの局所制御が報告¹⁷⁾されているが、本症例では肝切除の際、同時に3cm以下のカルチノイド2か所に対しRFAを併用した。特に、S8の腫瘍は深部にあり切除は不可能であった。RFA部は6年経過後も再発がないため、腫瘍径を考慮した本方法は有用と思われた。また、肝切除とRFAの併用²⁷⁾は多発であっても切除による予後が期待できる肝原発カルチノイドには良い適応と考えられた。再発を含めた切除不能例に対しては、動注化学療法を含めた集学的治療²³⁾²⁶⁾²⁸⁾が行われている。さらに、このような切除不能症例に対する肝移植も報告されている。転移性肝カルチノイドの移植後5年生存率は36~73%²⁹⁾であるが、肝原発カルチノイドでは2例に移植し95か月、46か月の無再発生存¹⁰⁾であり、今後、外科的治療の選択肢の一つになると思われる。

両葉に多発した肝原発カルチノイドに対し、術中RFAを併用した1切除例を報告した。積極的

切除が予後に反映されることより、本疾患には焼灼を含めた多角的な外科戦略が重要と思われる。

稿を終えるにあたり、病理学的診断に関してご指導頂きました久留米大学医学部病理学教室の中島 収先生に感謝致します。

文 献

- Edmondson HA : Tumor of the liver and intrahepatic bile ducts. Atlas of tumor pathology, section 7, fascicle 25. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C, 1958, p105—109
- 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
- Yasoshima H, Uematsu K, Sakurai K et al : Primary hepatic carcinoid tumor. Acta Pathol Jpn **43** : 783—789, 1993
- Asakawa T, Tomioka T, Abe K et al : Primary hepatic carcinoid tumor. J Gastroenterol **34** : 123—127, 1999
- 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
- Sano K, Kosuge T, Yamamoto J et al : Primary hepatic carcinoid tumors confirmed with long term follow-up after resection. Hepatogastroenterology **46** : 2547—2550, 1999
- Mizuno Y, Ohkohchi N, Fujimori K et al : Primary hepatic carcinoid tumor : a case report. Hepatogastroenterology **47** : 528—530, 2000
- Iwao M, Nakamura M, Enjoi M et al : Primary hepatic carcinoid tumor : case report and review of 53 cases. Med Sci Monit **7** : 746—750, 2001
- Nikfarjam M, Muralidharan V, Christophi C : Primary hepatic carcinoid tumors. HBP **6** : 13—17, 2004
- Fenwick W, Watt JI, Toogood GJ et al : Hepatic resection and transplantation for primary carcinoid tumors of liver. Ann Surg **239** : 210—219, 2004
- Kohashi T, Itamoto T, Katayama K et al : Primary hepatic carcinoid tumor (A case report). Hepatogastroenterology **52** : 1218—1220, 2005
- Wahab MA, Fathy O, Elghwalby N et al : Primary hepatic carcinoid tumor : one egyptian center experience. Hepatogastroenterology **53** : 33—38, 2006
- 橋本雅司, 上野正紀, 中村豊英ほか : 肝臓原発カルチノイド腫瘍の2切除例. 手術 **53** : 1866—1870, 1999
- 市川 剛, 田中肖吾, 久保正二ほか : 肝原発カルチノイドの1切除例. 日消外会誌 **35** : 507—511, 2002
- 藤田雄司, 重田匡利, 岡村啓二ほか : 術前診断が困難であった原発性肝カルチノイド腫瘍の1切除例. 日消外会誌 **37** : 545—550, 2004
- 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
- 今井健一郎, 山本雅一, 有泉俊一ほか : 肝原発が示唆された多発肝カルチノイドの1例. Liver Cancer **12** : 8—17, 2006
- 野坂俊壽, 五関謹秀, 岩井武尚ほか : 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. 日消外会誌 **36** : 137—141, 2001
- 曾我 淳 : カルチノイドおよび類縁の内分泌癌—本邦例と外国症例の比較—。日臨外会誌 **64** : 2953—2966, 2003
- 佐野壽昭, 長村義之 : dispersed neuroendocrine system の腫瘍の統一的分類. 病理と臨 **17** : 1238—1242, 1999
- 岩瀨三哉, 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
- Hellman P, Ladjevardi S, Skogseid B et al : Radiofrequency tissue ablation using cooled tip for liver metastasis of endocrine tumors. World J Surg **26** : 1052—1056, 2002
- 金 守良 : 転移性肝カルチノイド腫瘍に対する治療方針. 外科治療 **92** : 184—189, 2005
- 所 忠男, 奥野清隆, 肥田仁一ほか : 多発性肝転移に対してラジオ波焼灼療法が奏功した直腸カルチノイドの1例. 日消外会誌 **39** : 1816—1821, 2006
- Amersi FF, McElrath-Garza A, Ahmad A et al : Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors. Arch Surg **141** : 581—588, 2006
- 西村顕正, 橋爪 正, 柴崎 至ほか : 集学的治療が有効であった直腸カルチノイド多発肝転移の1例. 日臨外会誌 **67** : 679—682, 2006
- Elias D, Debaere T, Muttilo I et al : Intraoperative use of radiofrequency treatment allows an increase in the rate of curative liver resection. J Surg Oncol **67** : 190—191, 1998
- 土屋 忠, 本間久登, 水澤慎一ほか : Degradable starch microspheres (DSM) 併用動注化学療法が著効した直腸カルチノイド腫瘍多発性肝転移の1例. 日消誌 **98** : 410—415, 2001
- Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J et al : Management of neuroendocrine liver metastasis. Am J Surg **187** : 39—46, 2004

Combination Therapy of Hepatic Resection and Radiofrequency Ablation for Primary Hepatic Carcinoid Tumor with Multiple Intrahepatic Metastases : Report of a Case

Noboru Nakamura, Teruo Komokata, Nobuo Hamada³⁾, Ryuji Iwashita,
Teruaki Kudama, Yoshihiko Fukukura¹⁾, Shinichi Kitajima²⁾ and Ryuzo Sakata
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery
and Department of Radiology¹⁾, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
Department of Pathology, Kagoshima University Hospital²⁾
Department of Surgery, Kagoshima City Hospital³⁾

A 55-year-old man with epigastric pain and admitted to treat multiple liver masses was found in preoperative ultrasonography (US), computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) to have a solid 10cm mass with cystic components in the left lateral segment and multiple small masses in bilateral lobes. Angiography showed a hypervascular mass supplied by the left hepatic artery. We conducted left hepatic lobectomy, partial resection, and radiofrequency ablation (RFA) for all tumors. The resected specimen was a solid tumor with cystic components and a hemorrhagic lesion. Light-microscopy findings showed the tumor to have trabecular, glandular, and rosette structures. Immunohistochemically, tumor cells stained positive for neuron-specific enolase (NSE) and synaptophysin, and stained focally positive for chromogranin A and grimpelin. Careful pre- and postoperative examination showed no other tumor origin. In careful follow-up for the primary hepatic carcinoid tumor, the man continues without recurrence in the 6 years since surgery. We report a rare case of primary hepatic carcinoid tumor with a discussion of the literature.

Key words : primary hepatic carcinoid tumors, radiofrequency ablation, hepatic resection

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 200—205, 2008]

Reprint requests : Noboru Nakamura Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8520 JAPAN

Accepted : June 27, 2007