症例報告

長期生存中の非機能性膵神経内分泌腫瘍複数肝転移の1例

竹内 聖¹⁾ 堀 志郎¹⁾ 藤田 尚久¹⁾ 森 誠治¹⁾
因藤 春秋¹⁾ 前場 隆志¹⁾

¹⁾社会保険栗林病院外科

今回、我々は長期生存中の非機能性膵神経内分泌腫瘍（pancreatic neuroendocrine tumor；以下、pNET と略記）複数肝転移の1例を経験したので報告する。患者は51歳の男性で、11年前に膵体尾部の非機能性 pNET G2, Stage II の診断で膵体尾部切除術を受けた。術後8年目にCTで肝S4とS5/6に2か所の再発を認め、肝中央二区域切除術を施行した。病理組織学的検査所見で核分裂像数が <1 (/10HPF), Ki-67 指数が8%で、非機能性 pNET G2 の肝転移再発と診断した。肝切除後3年の現在、無再発生存中である。pNET 肝転移は治癒切除することで長期予後が望めることから積極的に手術を行うべきと考えられた。

キーワード：膵神経内分泌腫瘍, pNET, 肝転移

はじめに

膵神経内分泌腫瘍（pancreatic neuroendocrine tumor；以下、pNET と略記）は膵腫瘍全体の1~3%を占める比較的まれな腫瘍である¹⁾。今回、我々は原発巣切除後8年という長期経過後に2か所の肝転移で再発し、肝切除後3年の現在、無再発生存中の非機能性 pNET の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：51歳、男性

主訴：なし

既往歴：11年前、膵体尾部の非機能性 pNET に対し膵体尾部切除術施行。Ptb, 30×35×40 mm, T2, N0, M0, fStage II, 核分裂像数は <1 (/10HPF), Ki-67 指数は4%で pNETG2 であった。その3年4か月後に膵断端付近の膿瘍で開腹ドレナージ術および空腸を50 cm 合併切除した。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：術後は定期通院し、経過観察されていた。術後8年目のCTで肝S4に24 mm, S5/6に42 mm の腫瘍を認め、生検の結果、pNET の肝転移再発と診断し入院となった。

入院時現症：身長161 cm, 体重63.4 kg, 血圧110/68 mmHg, 脈拍60回/分, 体温36.6°C, 腹部は平坦・軟で腫瘍は触知しなかった。

入院時検査成績：血中 CEA および CA19-9, AFP は正常であった。Alb 4.3 g/dl, T-Bil 0.8 mg/dl, PT 89%, ICG-R15 14%で、肝機能の評価は Child-Pugh A, 肝障害度 A であった。

腹部ダイナミック CT 所見：肝S4に均一に早期濃染される24 mm の腫瘍、およびS5/6に辺縁が早期濃染される42 mm の腫瘍を認めた (Fig. 1)。

Fig. 1 Abdominal dynamic CT scans shows highly enhanced liver tumors in early phase, one 24 mm in diameter in S4 (a) and the other 42 mm in diameter in S5/6 (b).

Fig. 2 Macroscopic findings show whitish solid liver tumors with a clear margin, one 22×21×20 mm in diameter in S4 (a) and the other 48×43×45 mm in diameter in S5/6 (b).

EOB-MRI 所見：肝細胞相で肝 S4 に 20 mm, S5/6 に 43 mm の造影欠損域を認めた。同部は T1 強調像で低信号, T2 強調像で淡い高信号を示していた。

以上より, 肝 S4 と S5/6 の 2 個の pNET 転移再発と診断し, 肝中央二区域切除術を施行した。

摘出標本所見：断面で S4 に 22×21×20 mm, S5/6 に 48×43×45 mm の境界明瞭な白色の充実性腫瘤を認めた (Fig. 2)。

病理組織学的検査所見：好酸性微細顆粒状の細胞質を持つ N/C 比の高い腫瘍細胞が巣状, ロゼット状に増殖していた。核分裂像数は<1 (/10HPF) で, Ki-67 指数は 8%であった。免疫染色検査でクロモグラニンとシナプトフィジンが陽性であった。インスリンおよびグルカゴン, ガストリン, ソマトスタチンは陰性であった。以上より, 非機能性 pNET G2 の肝転移再発と診断した (Fig. 3)。

術後経過：術後は 2 週間目に CRP の上昇を認めたが保存的に改善し, 術後第 21 病日に退院した。術後 3 年の現在, 無再発生存中である。

考 察

pNET は膵内分泌細胞 (ランゲルハンス島) を起源とする腫瘍で, 膵腫瘍の 1~3%を占めるまれな疾患である¹⁾。pNET はホルモン産生の有無から機能性と非機能性に分けられ, 非機能性 pNET は 15~47.7%²⁾³⁾とされている。

Fig. 3 a) Histologically, tumor cells proliferated with rosette formation and trabecular pattern (H.E. ×200). b) The Ki-67 antigen was expressed in 8% of the cells in liver tumor (Ki-67 index=8%).

神経内分泌腫瘍（以下、NET と略記）は良性から悪性までさまざまな悪性度を持つ疾患とされており、その組織学的評価法として以前から WHO 分類が用いられている。2000 年の WHO 分類⁴⁾では病理組織学的分化度や血管浸潤、転移の有無によって悪性度を分類し、低悪性度のものを高分化型内分泌腫瘍または癌、高悪性度のものを低分化型内分泌癌の三つに分類していた。この分類では転移を来しているものは癌とするため、自験例は高分化型内分泌癌に分類される。一方、2010 年の新 WHO 分類⁵⁾では、増殖動態（核分裂像数、Ki-67 指数）のみに基づいて 3 段階の Grade に分け、NET G1, NET G2, neuroendocrine carcinoma（以下、NEC と略記）の三つに分類した。転移があっても NEC 以外には癌という表現は使用しなくなり、自験例は核分裂像数<1 (/10HPF)、Ki-67 指数 8%で NET G2 となった。

pNET は高頻度に多臓器転移を起こすが、その中でも肝転移が最も多く 30～40%の頻度で認められ⁶⁾⁷⁾、同時性が 80%、異時性が 20%とされている⁸⁾。NET 肝転移の治療方針に関しては症例の多い欧米からガイドラインが出ており、本邦でもそれらに準じて治療が行われている。欧州の ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) ガイドライン⁹⁾では、肝転移の拡がりによって simple pattern（片葉または局限）、complex pattern（両葉）、diffuse pattern の三つに分け、simple pattern と complex pattern を手術適応としている。米国の NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドライン¹⁰⁾では症候性と無症候性に分けているが、いずれの場合も R0 手術が可能な場合は切除が第一選択である。本邦でも今村らによって推奨されている¹¹⁾。自験例でも両葉に複数の肝転移を来していたが R0 切除が可能であったため手術を選択した。予後的には、pNET 肝転移は未治療の場合の 5 年生存率は 13～54%である¹²⁾¹³⁾が、治癒切除できた場合の 5 年生存率は 74%、10 年生存率は 51%であり、治癒切除を目指した治療が望まれる。しかし、切除後の再発率は高く、術後 5 年以内に 94%が再発している¹⁴⁾。医学中央雑誌にて「膵内分泌腫瘍（または膵島細胞癌）」、「肝転移」をキーワードに 1983 年から 2012 年 11 月の論文報告（会議録除く）を検索した結果、自験例のように複数の肝転移を切除し、術後 3 年以上の無再発生存を得ている症例は認めず、他の報告では 9 年目に多発肝転移で再発し、肝右葉切除後 2 年無再発例¹⁵⁾が最長だった。残肝に再発しているが後述の術後補助療法により長期生存を得ていることが多い。pNET 肝転移に対する肝切除術は十分な断端を確保する肝部分切除術でよいが、複数の転移巣が片葉や区域に局限している場合の系統的肝切除など、個々の症例に応じた肝切除術を施行する¹⁶⁾。自験例では肝転移巣が中央二区域に局限しており、系統的肝切除を施行した。pNET 肝転移で部分切除と系統的肝切除を比較した報告はないが、前述の多発肝転移切除後 2 年無再発例¹⁵⁾も系統的肝切除後であったことから、系統的治癒切除できたことが長期予後につながった可能性も考えられた。pNET の肝転移は積極的に手術を行うべきである。

一方、肝外遠隔転移を伴う場合や切除不能な場合は肝動注化学塞栓療法（TACE）や経皮的焼灼術、全身化学療法、分子標的治療薬が選択される⁹⁾¹⁰⁾。また、症候性腫瘍では症状緩和目的の減量手術が選択され

Table 1 Reported cases of recurrent pancreatic neuroendocrine tumors with long interval after the initial surgery

Case	Author	Year	Age/Sex	Interval (years)	Histological type	Site of recurrence	Outcome
1	Eriguchi ¹⁹⁾	1998	54/F	14	Somatostatinoma	Lymph node	7y died
2	Kanetaka ¹⁵⁾	1999	65/M	9	Non-functioning	Liver	2y alive
3	Uchima ²⁰⁾	2002	54/F	14	Insulinoma	Pancreas	1y alive
4	Takeuchi ¹⁸⁾	2008	79/M	17	Non-functioning	Liver, Lung, Lymph node	4m died
5	Our case		51/M	8	Non-functioning	Liver	3y alive

ることもある¹⁰⁾。手術と TACE の比較では、肝転移体積が 25%以上を占める無症候性の症例には TACE が、肝転移体積が 25%未満の症例や症候性の肝転移症例には手術が適しているとの報告がある¹⁷⁾。化学療法に関しては、欧米では streptozocin と doxorubicin の併用が第一選択となっているが、本邦では streptozocin は未承認である。分子標的治療薬では、2011 年に mammalian target of rapamycin (mTOR) 選択的阻害薬である everolimus が、2012 年にマルチターゲットチロシンキナーゼ阻害剤である sunitinib が承認され、無増悪生存期間の延長が認められている。しかし、術後補助化学療法として有効性が示された薬剤はなく、このことから自験例では術後補助化学療法は施行しなかった。pNET 肝転移は切除後も再発率が高いことから、更なる予後の改善のためには有効な術後補助化学療法の確立が望まれる。

pNET は浸潤性膵管癌と比較して進行が緩徐であると考えられている¹¹⁾が、自験例のように 8 年以上経過して再発することはまれである。医学中央雑誌にて「膵内分泌腫瘍（または膵島細胞癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、ソマトスタチノーマ）」、「再発」をキーワードに 1983 年から 2012 年 11 月の論文報告（会議録除く）を検索した結果、術後 8 年以上経過して再発した pNET 症例は自験例を含めて 5 例のみであった（Table 1）^{15)18)~20)}。再発までの期間の最長は 17 年で、非機能性は自験例を含めて 3 例であった。再発形式では肝転移再発を 3 例に認め、全て非機能性であった。Madeira ら²¹⁾の報告によると肝転移を来す pNET の特徴の一つに非機能性であることが挙げられている。以上より、非機能性 pNET の術後は肝転移を念頭に置いた長期の follow up が必要と考えられた。

利益相反：なし

文献

- 1) Creutzfeldt W, Arnold R. Endocrine tumors of the pancreas. In: Berk JE, editor. Bockus gastroenterology. vol. 6. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1985. p. 4122-44.
- 2) 矢野 隆嗣, 水元 隆二, 川原田 嘉文. 疾患編. 肝胆膵の外科. 東京: 医学図書出版; 1994. p. 190-1.
- 3) Ito T, Tanaka M, Sasano H, Osamura YR, Sasaki I, Kimura W, et al. Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. J Gastroenterol. 2007;42(6):497-500.
- 4) Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC press; 2000. 320p.
- 5) Brosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC press; 2010. 417p.
- 6) Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? J Am Coll Surg. 2000;190(4):432-45.
- 7) Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer. 2003;97(4):934-59.
- 8) 木村 理. 【術前・術後のサーベイランスプログラム】 膵 膵内分泌腫瘍. 外科. 2003;65(12):1520-5.
- 9) Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology. 2012;95(2):157-76.
- 10) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine tumors. Ver. 1.2012 [PDF file]. National Comprehensive Cancer Network, Inc.; [updated 2012 Mar 20; cited 2012 Nov 22]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.
- 11) 大塚 隆生, 田中 雅夫. 集学的治療. 今村 正之, 田中 雅夫, 平田 公一編. 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診断・治療 実践マニュアル. 東京: 総合医学社; 2011. p. 195-201.

- 12) Godwin JD 2nd. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer*. 1975;36(2):560-9.
- 13) Thompson GB, van Heerden JA, Grant CS, Carney JA, Ilstrup DM. Islet cell carcinomas of the pancreas: a twenty-year experience. *Surgery*. 1988;104(6):1011-7.
- 14) Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3129-36.
- 15) 金高 賢悟, 小原 則博, 湯沢 浩之, 濱田 貴幸, 栗津 諭, 山田 雅史, ほか. 原発巣切除後 9 年目に肝転移を来した非機能性膵島腫瘍の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌*. 1999;32(8):2129-33.
- 16) 大塚 隆生, 堤 宏介, 高畑 俊一, 中村 雅史, 田中 雅夫. 【膵神経内分泌腫瘍 (pNET) の診断と治療の新しい展開】膵神経内分泌腫瘍 (pNET) 肝転移の治療. 胆と膵. 2011;32(3):243-6.
- 17) Mayo SC, de Jong MC, Bloomston M, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, et al. Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(13):3657-65.
- 18) 竹内 聖, 藤田 博崇, 近藤 昭宏, 岡田 節雄. 術後 17 年目に再発した膵島細胞癌の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌*. 2008;69(6):1514-8.
- 19) Eriguchi N, Aoyagi S, Hara M, Miyazaki T, Hashino K, Hashimoto M, et al. Nonfunctioning islet cell carcinoma—a twenty-one years survival case after distal pancreatectomy—. *Kurume Med J*. 1998;45(4):351-3.
- 20) 内間 恭武, 西野 裕二, 仲田 文造, 山田 靖哉, 西原 承浩, 平川 弘聖. 14 年後に残膵に再発した多発インスリノーマ (MEN-1 型) の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌*. 2002;63(8):1999-2003.
- 21) Madeira I, Terris B, Voss M, Denys A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. *Gut*. 1998;43(3):422-7.

CASE REPORT

A Case of Long-term Survival of Pancreatic Neuroendocrine Tumor with Multiple Liver Metastases Treated with Recurrent Surgical Resection

Hijiri Takeuchi¹⁾, Shiro Hori¹⁾, Takahisa Fujita¹⁾, Seiji Mori¹⁾,
Shunju Indo¹⁾ and Takashi Maeba¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Social Insurance Ritsurin Hospital

We report a case of long-term surviving pancreatic neuroendocrine tumor with multiple liver recurrence 8 years after initial surgery, treated with recurrent surgical resection. A 51-year-old man underwent distal pancreatectomy for non-functioning pancreatic neuroendocrine tumor (pNET) G2 of Stage II, 11 years previously. On follow-up, abdominal computed tomography showed multiple liver tumors. Multiple liver metastases of pNET was diagnosed, and a central bisegmentectomy of the liver was performed. Histologically, mitotic counts and Ki-67 labeling indices were less than 1/10 high power fields (HPF) and 8%. A diagnosis of multiple liver recurrence of pNET G2 was given. He is alive without recurrence 3 years after hepatic resection. Liver metastases of pNET should be treated with aggressive radical surgery to achieve complete tumor resection and potential for long-term survival.

Key Words: pancreatic neuroendocrine tumor, pNET, liver metastases

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2013;46(7):524-529]

Reprint requests: Hijiri Takeuchi Department of Surgery, Social Insurance Ritsurin Hospital
3-5-9 Ritsurin-cho, Takamatsu-city, 760-0073 JAPAN

Accepted: February 20, 2013