症例報告

上腸間膜静脈内腫瘍栓を伴った非機能性膵神経内分泌癌の1切除例

盛 彬子¹⁾²⁾ 及川 昌也¹⁾ 大石 英和¹⁾ 小山 淳¹⁾
柿田 徹也¹⁾ 本多 博¹⁾ 野田 裕³⁾ 土屋 誉¹⁾

¹⁾ 仙台市医療センター仙台オープン病院消化器外科・一般外科

²⁾ 東北大学消化器外科学

³⁾ 仙台市医療センター仙台オープン病院病理部

症例は63歳の女性で、腹部超音波検査で膵頭部に6 cm大の腫瘍を認め紹介となり、CT、MRIから膵神経内分泌腫瘍と診断した。EUSでは上腸間膜静脈内腔に連続する腫瘍影を認め、上腸間膜静脈内腫瘍栓を疑った。亜全胃温存膵頭十二指腸切除術および、上腸間膜静脈切開による腫瘍栓摘出を併施した。病理組織学的検査では腫瘍細胞が索状、ロゼット様構造を呈し、免疫染色検査は、Ki67 labeling indexは20.5%、chromogranin A, synaptophysin, CD56で陽性、ホルモン産生症状はなく、非機能性膵神経内分泌癌と診断した。膵神経内分泌癌の治療は、他の根治的治療法がないため外科的切除が第一選択とされる。切除しえた場合でも悪性度の高い腫瘍であり、上腸間膜静脈内腫瘍栓を伴う膵神経内分泌癌は予後不良とされるが、本症例は術後31か月を経過し無再発生存中である。

キーワード：非機能性膵神経内分泌癌，上腸間膜静脈内腫瘍栓，膵神経内分泌腫瘍

はじめに

神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor；以下、NETと略記）は、全身の神経内分泌組織にある腸クロム親和性細胞（enterochromaffin cell, EC細胞, Kulchitsky細胞）から発生する腫瘍¹⁾であり、そのうち膵臓に発生するものは全膵腫瘍の1～2%²⁾とまれな疾患である。遠隔転移やリンパ節転移のない膵神経内分泌腫瘍における悪性度診断や予後予測は困難なことが多い³⁾。膵神経内分泌腫瘍に対する外科的切除以外の根治的治療はなく、遠隔臓器や遠隔リンパ節に転移のない膵神経内分泌腫瘍は外科的切除が第一選択と考えられている。今回、我々は上腸間膜静脈腫瘍栓を伴った非機能性膵神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma；以下、NECと略記）の1切除例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：63歳，女性

主訴：自覚症状なし。

現病歴：検診の腹部超音波検査で膵頭部腫瘍を指摘され、治療目的に当科入院となった。

既往歴：子宮筋腫核出術、卵巣摘出術

入院時現症：身長151.2 cm，体重42.7 kg，血圧140/79 mmHg，脈拍76回/分，体温36.4℃，眼球結膜黄疸なし，腹部平坦，軟，圧痛なし。下腹部正中に手術痕あり。

入院時血液検査所見：血算，生化，凝固系全てにおいて特に異常値なく，腫瘍マーカーの上昇も認めな

Fig. 1 Abdominal CT. a: CT shows an enhanced mass measuring 60 mm in diameter in the head of pancreas (black arrow). b: The mass continuing from the tumor in the pancreatic head invaded the superior mesenteric vein (arrowhead).

かった。ガストリン 80 pg/ml, インスリン 2.76 μ U/ml, VIP 17 pg/ml, グルカゴン 73 pg/ml と内分泌ホルモン値も正常であった。

腹部造影 CT 所見：膵頭部に著明に造影される血流豊富な 6 cm 大の円形腫瘍を認めた。主腫瘍と連続する上腸間膜静脈内腔の円形の陰影欠損を認め、腫瘍栓の存在が疑われた。腫瘍は境界明瞭で上腸間膜静脈以外の周囲への浸潤は認められなかった。また、リンパ節転移や腹膜播種を示唆する所見、肺、肝臓への遠隔転移を認めなかった (Fig. 1a, b)。

EUS 所見：膵頭部に 6 cm 大の低エコー腫瘤を認め、腫瘤の中心部は高エコー域と無エコー域が混在していた。ドップラーでは腫瘍辺縁のみに豊富な血流を認めた。

MRI 所見：T1W1 強調画像で低信号、T2W1 強調画像で高信号、拡散強調画像で高信号の腫瘍を認めた (Fig. 2a~c)。

以上の所見から、上腸間膜静脈内腫瘍栓を伴った非機能性膵神経内分泌腫瘍を最も疑った。遠隔転移なく切除可能と判断し、上腸間膜静脈腫瘍栓摘出を伴った亜全胃温存膵頭十二指腸切除術を施行した。

手術所見：膵頭部に 7 cm 大の多血性腫瘍を認めた。腫瘍は胃結腸静脈幹基部への浸潤を伴い、前上膵十二指腸静脈を介し上腸間膜静脈腔内へ進展していると判断した。触診上、上腸間膜静脈内腔に約 1 cm 大の腫瘍栓を触れ、可動性良好であったため腫瘍栓基部のみを円形切開して、主腫瘍と一塊に摘出した。腹膜播種、リンパ節転移、肝転移は認めなかった (Fig. 3a, b)。

切除標本所見：腫瘍は白色で 70×50 mm 大の結節型境界明瞭な充実性腫瘍として認められた。内部は線維性に隔壁化されていたが、出血や壊死は認められなかった。主腫瘍が前上膵十二指腸静脈を介し上腸間膜静脈内に腫瘍栓を形成していた。

病理組織学的検査所見：主腫瘍は類円形偏在核を持つ好酸性胞体が索状、ロゼット様構造を呈し、膵神経内分泌腫瘍の組織像であった。脈管侵襲、リンパ管侵襲を伴ったがリンパ節転移は認められなかった。腫瘍栓に関しても同様の組織像を認めた (Fig. 4a~c)。免疫染色検査において膵腫瘍内 Ki67 labeling index (以下、Ki67 LI と略記) は 20.5%、腫瘍栓 Ki67 LI は 34.5%、chromogranin A, synaptophysin, CD56, ACTH, serotonin の陽性像を認めた。

以上の結果より、NEC と診断した。本症例は現在術後 31 か月無再発生存中で外来経過観察中である。

考 察

本邦における膵神経内分泌腫瘍は、全膵腫瘍の 1~2%³⁾とされる比較的にまれな疾患である。膵神経内分

Fig. 2 MRI. A pancreatic tumor shows a hypointense area in T1 (a), hyperintense area in T2 (b) and in diffusion (c) (white arrows).

Fig. 3 Operative findings. a: A tumor (white arrowhead) invaded and made a 10-mm diameter tumor thrombus (white arrow) in the superior mesenteric vein. b: The thrombus (white arrow) extracted from the superior mesenteric vein and resected together with the tumor.

泌腫瘍のうち非機能性膵神経内分泌腫瘍は48%⁴⁾を占め、臨床的に非機能性膵神経内分泌腫瘍は遠隔転移を来す可能性を持った潜在的悪性腫瘍と考えるべきである⁵⁾。したがって、散発性の非機能性膵神経内分泌腫瘍は切除の適応である。特に、2 cmを超える腫瘍に対しては局在を考慮したリンパ節郭清を伴う膵切除術が適応となる⁶⁾。また、2010年に膵・消化管神経内分泌腫瘍のWHO分類が改訂され、神経内分泌腫瘍を「Neuroendocrine Neoplasm (NEN)」と総称し⁷⁾、核分裂像およびKi67 LIを指標としてNETはG1,

Fig. 4 a: Macroscopic findings of resected specimen. A solid and well-defined tumor (70×50 mm) with septum is observed in the head of the pancreas. Tumor thrombus covered by fibrotic capsule is observed in the superior mesenteric vein. b: Pathological findings of the tumor. Tumor cells demonstrated ellipsoidal eccentric nuclei and eosinophilic cytoplasm in a rosette-like arrangement and trabecular pattern. c: Pathological findings of the tumor thrombus. Morphology of the tumor thrombus cells resembled that of the primary tumor.

G2 および NEC に大別された。臨床的進行度とは異なる腫瘍自体の生物学的悪性度を示す分類であり、治療方針を決定する場合に重要である。

膵神経内分泌腫瘍は診断時にリンパ節転移や肝転移を来していることも少なくないが、転移巣が切除可能な場合、領域リンパ節郭清を伴う膵切除術は比較的良好な成績が報告されており、積極的な外科切除には臨床的意義があると考えられている⁶⁾。今回の症例では遠隔転移は認めなかったが、門脈内への腫瘍栓進展が存在した。遠隔転移を認めなかったことから手術適応とした。腫瘍栓は血管内可動性を認め、門脈壁への広範な浸潤は否定的であったため、腫瘍栓基部の血管壁のみを切除し腫瘍栓を摘出した。組織学的にも門脈壁内への浸潤は認めず、R0 手術が得られた。PubMed で 1950 年から 2014 年の期間で「tumor thrombus」, 「pancreatic neuroendocrine tumor」をキーワードとして検索した結果、門脈内腫瘍栓を伴った非機能性神経内分泌腫瘍切除例として、10 例の症例報告とそれらの症例を含む 19 例の総説を認めたのみであった (Table 1)^{3)8)~17)}。19 例中 9 例は WHO 2010 分類の NET-G1, G2 に相当し、比較的良好な予後が得られている。一方、NEC に相当する 2 例が予後不良であり、術後早期に肝転移再発を来し、streptozotocin などの化学療法にも奏効せず、術後 11 か月で死亡している¹⁰⁾。遠隔転移を伴っていなければ門脈腫瘍栓を形成していても予後は期待できることと、切除後の予後は腫瘍の増殖能に規定されることを示している。

NET-G1, G2 では R0 手術が行われた場合の予後は比較的良好であり、術後の補助療法は行われていない⁶⁾。腫瘍は緩徐発育であり、転移再発を来した場合でも腺癌とは臨床経過が異なるため、補助療法の術後生存に対するエビデンスは示しがたいと考えられる。しかし、NEC は悪性度が高く、局所的に R0 手術

Table 1 Twenty cases of non-functioning endocrine neoplasm with portal vein tumor thrombus

No	Author/Year	Age (y)	Symptoms	Size (cm)	Site	Distant metastasis	Treatment	Histology	Survive (month)	Outcome
1	Watae ⁹⁾ /1992	51	None	1.6×1.3×1.2	B-T	Spleen, kidney, colon, stomach	DP, Splenectomy, Left nephrectomy, Colectomy, DG, Adjuvant chemotherapy*	well	60	Alive
2	Yamamoto ⁹⁾ /1995	49	Abdominal pain	8	B-T		TP, DG, partial resection of the transverse colon, resection and reconstruction of PV		38	Alive
3	Bedirli ¹⁰⁾ /2004	60	Abdominal pain	13×10×6	B-T		DP, Splenectomy, partial resection of PV	well	25	Alive
4	Kawakami ¹¹⁾ /2007	68	Abdominal pain	2.9×2.6	H	Liver	SSPPD, partial resection of PV, Chemotherapy**	poorly	11	Dead
5	Yamato ¹²⁾ /2009	33	Abdominal pain	6.8×3.2	B-T	Liver, spleen, kidney, stomach, colon, jejunum	NAC***, DP, Splenectomy, left nephrectomy, adrenalectomy, partial resection of stomach, jejunum and colon, left lobe of liver, partial resection of PV	well mitotic count<10	9	Alive
6	Barbier ¹³⁾ /2010	56	None		T		1st step: extended left pancreatectomy with venous thrombectomy and "clearance" of the left hepatic lobe, 2nd step: right hepatectomy, RFA		15	Alive
7	Okuno ³⁾ /2011	57	None	5×3×2	T		DP, Splenectomy, evulsion of PVTT	well, Ki67LI<2%	24	Alive
8	Tsuchikawa ¹⁴⁾ /2011	60	None	5×4	B	Liver	DP, Splenectomy, evulsion of PVTT, partial resection of liver metastasis	well, Ki67LI<2%	14	Alive
9	Tajima ¹⁵⁾ /2013	63	Abdominal pain	11.7×10.5	B-T		DP, Splenectomy, partial resection of portal vein	well, Ki67LI<2%	13	Alive
10	Rodriguez ¹⁶⁾ /2014	44	Subcostal pain	3.3	T		En bloc resection of DP, splenectomy, and thrombus			
11	Prakash ¹⁷⁾ /2015	54	Abdominal pain	10	B-T		DP, en bloc splenectomy, segmental resection of the splenic flexure of the colon, and extraction of PVTT with primary repair		97	Alive
12	Prakash ¹⁷⁾ /2015	46	Abdominal pain	2.7	B		DP, Splenectomy, duodenectomy, SMV-PV tumor thrombectomy with SMV venorrhaphy	Ki67LI=4%	33	Alive
13	Prakash ¹⁷⁾ /2015	67	None	12	B-T		DP, left adrenalectomy, splenectomy, extraction of PVTT with SMV-PV lateral venorrhaphy	Ki67LI=20-30%	11	Dead
14	Prakash ¹⁷⁾ /2015	38	Abdominal pain	6.5	B-T		DP, left adrenalectomy, splenectomy, TG, en bloc extraction and resection of PVTT	Ki67LI=4.7%	23	Alive
15	Prakash ¹⁷⁾ /2015	38	Epigastric discomfort	3.4	B-T		TP, radical lymphadenectomy, splenectomy, venotomy, and thrombectomy of the splenoportal venous confluence with primary venous repair	Ki67LI=5.1%	3	Alive
16	Prakash ¹⁷⁾ /2015	49	None	1.6×4	B	Liver	1st step: DP and splenectomy, resection of splenic portal vein confluence with embolectomy, and patch venoplasty using internal jugular vein, 2nd step: left hepatectomy		48	Dead
17	Prakash ¹⁷⁾ /2015	66	None	6.3×2.1	H	Liver	1st step: extended pancreaticoduodenectomy, tumor extraction from SMV-PV confluence with primary venous repair, 2nd step: liver segment resection		97	Alive
18	Prakash ¹⁷⁾ /2015	59	None	8	B-T		DP, en bloc splenectomy, excisional biopsy of lesion in the left lateral segment of liver, extraction of PVTT with SMV-PV reconstruction using a saphenous vein patch		76	Alive
19	Prakash ¹⁷⁾ /2015	39	Abdominal pain	5	B-T		DP, Splenectomy, extraction of PVTT with SMV-PV reconstruction using a saphenous vein patch		23	Alive
20	Our case	63	None	7×4.9×4.1	H		SSPPD, evulsion of SMVTT	NEC, Ki67LI 20.5%	28	Alive

* 5-fluorouracil (5-FU, 200 mg/day) for about three years. ** Streptozotocin and other systemic chemotherapy were given after tumor recurrence of multiple liver metastases. *** Hepatic arterial infusion chemotherapy. TAE and systemic chemotherapy. H: head of the pancreas, B: body of the pancreas, T: tail of the pancreas, DP: distal pancreatectomy, DG: distal gastrectomy, PV: portal vein, SSPPD: subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy, NAC: neoadjuvant chemotherapy, RFA: radio-frequency ablation, PVTT: portal vein tumor thrombus, SMV: superior mesenteric vein, TG: total gastrectomy, SMVTT: superior mesenteric vein tumor thrombus, TAE: transcatheter arterial embolism

が行われても再発率が高く病勢進行も早いいため、白金製剤をベースとした術後の化学療法が推奨されている。日本膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン（第1版，2013）でも、グレードC1とエビデンスレベルは高くないがR0術後の化学療法が推奨されている⁶⁾。ここで問題となるのは、ガイドラインで参考とされた文献の多くが2010年のWHO分類改訂の前のものであり、現在、細胞分裂能を基準に診断されたNECと対象となった症例群とは異なっている可能性があることである。Sorbyeら¹⁸⁾により報告されたNORDIC NEC Studyの結果から、WHO 2010分類でのNECのうち、白金製剤に反応性の低い臨床像を呈する症例群の存在が示された。他にも、病理組織学的に典型的な低分化型のNECと異なった分化度の高いNECの存在が報告され、well differentiated NEC（以下、WDNECと略記）、NET-G3¹⁹⁾といった名称も提起されている。NECに対する白金製剤をベースとした化学療法が保険承認されていない現状でもあり、薬剤反応性の予測もふまえた新規分類と術後補助化学療法適応症例の検討が望まれる。

本症例は、膵腫瘍内Ki67 LIは20.5%、腫瘍栓Ki67 LIは34.5%、術前画像診断では多血腫瘍の形態を示し、WDNEC、NET-G3に含まれる症例と示唆される。インフォームドコンセントの結果、補助化学療法を施行せず経過を観察し、術後31か月を経過した。しかし、NET-G1、G2に比較して予後不良の疾患であり、今後も慎重な経過観察を要すると思われる。

利益相反：なし

文献

- 1) 土井 隆一郎, 阿部 由督, 伊藤 孝, 中村 直人, 松林 潤, 余語 覚匡, ほか. pNETの手術適応と術式選択. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌. 2013;30(4):256-61.
- 2) Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Oct;19(5):753-81.
- 3) 奥野 貴之, 本田 五郎, 倉田 昌直, 田村 孝史, 奥田 雄紀浩, 錦織 達人, ほか. 門脈内腫瘍栓を伴った非機能性内分泌癌の1切除例. 日本消化器外科学会雑誌. 2011;44(10):1280-6.
- 4) Ito T, Tanaka M, Sasano H, Yoshiyuki R, Iwao S, Kimura W, et al. Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. J Gastroenterol. 2007;42:497-500.
- 5) 土井 隆一郎, 増井 俊彦, 上本 伸二. 膵内分泌腫瘍の診断と内科的治療. 膵臓. 2008;23:697-702.
- 6) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン作成委員会編. 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン. 第1版. 東京: 金原出版; 2015.
- 7) 長村 義之. 神経内分泌腫瘍 (NET) のWHO分類 (2010) と病理診断. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌. 2012;29(3):210-4.
- 8) Watae M, Sakon M, Monden M, Miyoshi Y, Tono T, Ichikawa T, et al. A case of splenic vein occlusion caused by the intravenous tumor thrombus of nonfunctioning islet cell carcinoma. Surg Today. 1992;22(1):62-5.
- 9) Yamamoto H, Hayakawa T, Hamaguchi K, Komatsu S, Nagino M, Nimura Y. A nonfunctioning islet cell carcinoma with tumor thrombus in both the portal and splenic veins—a case report of successful resection. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 1995; 2(2): 184-9.
- 10) Bedirli A, Patoroglu TE, Sakrak O, Artias Y. Portal vein resection for a portal vein thrombus caused by nonfunctioning islet cell carcinoma: report of a case. Surg Today. 2004;34(9):802-4.
- 11) Kawakami H, Kuwatani M, Hirano S, Kondo S, Nakanishi Y, Itoh T, et al. Pancreatic endocrine tumors with intraductal growth into the main pancreatic duct and tumor thrombus within the portal vein: a case report and review of the literature. Intern Med. 2007;46(6):273-7.
- 12) Yamato H, Kawakami H, Kuwatani M, Shinda K, Kondo S, Kubota K, et al. Pancreatic carcinoma associated with portal vein tumor thrombus: three cases reports. Intern Med. 2009;48(3):143-50.
- 13) Barbier A, Turrini O, Sarran A, Delpero J-R. Pancreatic endocrine tumor with neoplastic venous thrombus and bilobar liver metastasis. A case report. J Visc Surg. 2010;147(1):e58-62.
- 14) Tsuchikawa T, Kondo S, Hirano S. Distal pancreatectomy and portal vein resection without vascular reconstruction for endocrine tumors with massive intraportal growth: report of a case. Hepatogastroenterology. 2011;58:1029-31.
- 15) 田島 ジェシー雄, 足立 尊仁, 松井 聡, 波頭 経明, 山田 誠, 山田 鉄也. 門脈内腫瘍栓を伴った非機能性内分泌癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2013;74(4):1047-52.
- 16) Rodriguez RA, Overton H, Morris KT. Pancreatic neuroendocrine tumor with splenic vein tumor thrombus: a case report. Int J Surg Case Rep. 2014;5(12):1271-4.
- 17) Prakash L, Lee JE, Yao J, Bhosale P, Balachandran A, Wang H, et al. Role and operative technique of portal venous tumor

- thrombectomy in patient with pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(11):2011–8.
- 18) Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol.* 2013 Jan;24(1):152–60.
- 19) Hijioka S, Hosoda W, Mizuno N, Hara K, Imaoka H, Bhatia V, et al. Does the WHO 2010 classification of pancreatic neuroendocrine neoplasms accurately characterize pancreatic neuroendocrine carcinomas? *J Gastroenterol.* 2015 May;50(5): 564–72.

CASE REPORT

A Non-functioning Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma with Superior Mesenteric Vein Tumor Thrombus

Akiko Mori¹⁾²⁾, Masaya Oikawa¹⁾, Hidekazu Ohishi¹⁾, Atsushi Oyama¹⁾,
Tetsuya Kakita¹⁾, Hiroshi Honda¹⁾, Yu Noda³⁾ and Takashi Tsuchiya¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Sendai City Medical Center, Sendai Open Hospital

²⁾Department of Surgery, Tohoku University

³⁾Department of Pathology, Sendai City Medical Center, Sendai Open Hospital

The patient was a 63-year-old woman presenting with a tumor of 6 cm at the head of the pancreas on abdominal US. She was referred to our hospital to receive treatment. It was diagnosed as a pancreatic neuroendocrine tumor based on CT and MRI findings. Endoscopic US showed a continuous tumor shadow in the superior mesenteric vein, giving a suspicion of a tumor thrombus in the superior mesenteric vein. She underwent subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy and tumor thrombus extraction through an incision on the superior mesenteric vein. In pathological tissues, neoplastic cells formed cordlike and rosette structures. In immunostaining, the Ki-67 labeling index was positive for 20.5% of the primary tumor site, chromogranin A, synaptophysin, CD56. However, she had no hormone-producing symptom and received a diagnosis of non-functional pancreatic neuroendocrine carcinoma. Since only radical resection achieved long-term survival, the first-line therapy of a pancreatic neuroendocrine carcinoma is surgical resection. Even if the tumor were resected, because of its high grade malignancy, the prognosis of pancreatic neuroendocrine carcinoma with tumor venous thrombus is poor. However, this patient achieved a recurrence-free survival of 31 months.

Key Words: non-functioning endocrine carcinoma, superior mesenteric vein tumor thrombus, pancreatic neuroendocrine tumor

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2016;49(8):738-745]

Reprint requests: Akiko Mori Department of Surgery, Tohoku University, School of Medicine
1-1 Seiryō, Aoba, Sendai, 980-8575 JAPAN

Accepted: February 24, 2016