症 例

術前診断が困難であった原発性肝カルチノイドの1切除例

島根医科大学第1外科

矢野 誠 司 田村 勝 洋 橋本 幸 直
舟塚 雅 英 板倉 正 幸 石田 徹
井上 康 中川 正 久 中瀬 明

同 中検病理

長岡 三 郎 三浦 弘 資

術前に確定診断がつかず、切除標本にて初めて肝原発性カルチノイドと診断された1例を経験した。症例は56歳、女性。食欲不振、体重減少を主訴とし、画像診断で肝腫瘤を指摘され、肝細胞癌、肝血管腫などが疑われ、体外肝切除にて腫瘤を摘出した。術中迅速病理診断では肝細胞癌であったが、術後の病理組織所見では、腫瘍細胞は小型類円形核を有し、胞巣、索状、偽ロゼット形成を呈し、Grimelius, Fontana-Masson 染色は陰性であったが、免疫組織染色ではセロトニン、neuron specific enolase (NSE) 染色陽性を示し、カルチノイドと診断された。また、術後、消化管を中心とした検索に異常はなく、単発性であることより肝原発性と考えられた。本邦における原発性肝カルチノイドは、現在までに11例が報告されているにすぎず、非常に稀な疾患であった。

索引用語：カルチノイド，肝臓，肝原発性

はじめに

カルチノイドの本邦での報告は、主として消化器系、直腸、胃、十二指腸、食道に多くみられ、それ以外にも、肺、気管支などが報告されている¹⁾。しかし、肝臓にみられるのは、ほとんどが転移性で、肝原発性の報告は稀である³⁾⁻¹²⁾。今回、われわれは、切除後に診断された原発性肝カルチノイドの1例を経験したので、若干の文献的考定を加えて報告する。

症 例

患者：56歳、女性。

主訴：食欲不振。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：H 3年3月頃より食欲不振出現。某院にて腹部エコーを受け肝腫瘤を指摘され、同年5月20日、当科に紹介入院となる。この間2カ月間に約7kgの体重減少がみられた。他の自覚症状は、特に認められなかった。

入院時現症：身長148cm、体重60kg。体格は肥満。

眼球結膜に黄染なく、眼瞼結膜に貧血なし。腹部所見では、肝や腫瘤を触知せず。胸部所見も異常なし。

入院時検査所見：血液、生化学、凝固系検査に異常なく、腫瘍マーカー、肝炎ウイルス検査にも異常はみられなかった。Indocyanine green (ICG) 検査はR₁₅ 6.1%, K値0.187, Rmax 1.33mg/kg/minと正常であり、経口糖負荷試験の血糖曲線はparabolic patternであった(表1)。

腹部超音波検査：肝内側区域から前区域を占める、径7cmの境界明瞭な腫瘤を認め、内部はほぼ均一な高エコーを呈し、haloは認められなかった(図1)。

腹部Computed Tomography(CT)：同腫瘤は、CTでは均一な低吸収域を示し、肝の他の部位には明らかなspace occupying lesionは認められなかった(図2)。

肝Magnetic Resonance Imaging (MRI)：同じくMRIでは、同腫瘤は、T₁強調画像にて低信号、T₂強調画像にて高信号であった(図3)。

腹部血管造影：また、血管造影では、腫瘤に一致して明らかな濃染像を示した(図4)。

手術所見：平成3年6月18日、手術を施行した。開

図2 腹部CT：肝腫瘤は、ほぼ均一な低吸収域であった。

図3 肝MRI（上段：T₁強調画像，下段：T₂強調画像）：肝腫瘤は、T₁強調画像で低信号，T₂強調画像で高信号であった。

性に自家移植した。

切除標本：肝外に膨隆した腫瘍で、大きさは6.2×5.0×3.0cm，境界は明瞭で被膜を有し，内部は出血性灰白色調髓様であった（図5）。

病理組織所見：小型類円形核をもった uniform,

図4 腹部血管造影：肝腫瘤は、明らかな腫瘍染色像を示した。

図5 切除標本(右下が肝門部)：被膜を有し，内部は出血性灰白色調髓様であった。

polygonal な腫瘍細胞が，胞巣形成，索状形成を示し，血管周囲にロゼット形成がみられた（図6）。また，被膜浸潤や脈管侵襲がみられることから悪性の可能性が示唆された（図7）。特殊染色では，Grimelius 染色，Fontana-Masson 染色はともに陰性であったが，免疫組織染色（SAB 法）でセロトニンが陽性，NSE 染色陽性でカルチノイドと診断された。

図6 病理組織所見(H.E. 染色, ×20): 腫瘍細胞は, 小型類円形核を有し, 胞巣, 索状, 偽ロゼット形成を示した。

図7 病理組織所見(H.E. 染色, ×10): 腫瘍細胞の被膜への浸潤がみられた。

術後経過: 術後3カ月目に肝機能は全て正常化し, 4カ月目に退院, 9カ月目の現在, 特に異常は認められていない。また, 術後に行った食道から直腸までの消化管造影, 内視鏡検査および胸部レ線, CTなどの全身の諸検査に異常はなく, 術後の血中セロトニン値, 尿中5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)値も正常範囲内であり, 原発性肝カルチノイドと診断した。

考 察

現在ではカルチノイド腫瘍はいわゆる apudoma の一つとされ, 原腸系臓器, 組織の腫瘍化したものと考えられるようになっている¹³⁾。この概念からすると, セロトニンだけでなく種々のホルモン産生腫瘍の可能性があり, 肝臓においても, インスリン産生腫瘍¹⁴⁾や Pancreatic-Polypeptide 産生腫瘍¹⁵⁾などの報告がみられる。しかし, 一般には, 各症例において全ての活性分泌物の同定は不可能であり, 組織学的特徴などから単にカルチノイドとして報告されているにすぎない。本邦における原発性肝カルチノイドとしての報告は, われわれが検索しえた限りでは1991年までに11例が報告されているにすぎない³⁾⁻¹²⁾(表2)。

その内訳は, 性別では男性4例, 女性7例で, 平均年齢53.6歳(30~74歳)であった。これらの報告によると, 患者の主訴は9例中7例に何らかの症状を認めたが, カルチノイド症候群と考えられる内分泌症状を呈したものは2例⁵⁾⁸⁾のみで, 低血糖発作と顔面紅潮であった。カルチノイド症候群の発現頻度について, 曾我はカルチノイド全体としては4.0%と低率であると報告¹⁾している。本症例においても, 全経過を通じて, かかる症状は全く認められなかった。

画像診断については, 腹部エコーでは高低多様な所見がみられたが, 腹部CTでは4例中全例(100%)が低吸収域, 腹部血管造影では5例中4例(80%)が多血管性を示し, 比較的特徴的な所見であった。腫瘍数については, 11例中6例が単発性, 5例が多発性を示した。本症例も, ほぼ同様にCTで低吸収域, 血管造影で多血管性を示したが, 画像上は原発性肝癌や肝血管腫との鑑別が困難であった。玉田ら⁸⁾は, CTで不明瞭であった腫瘍が肝MRIのT₂強調画像で高信号を示し術前診断に有用であったとしている。本症例でも同様の結果で, 有用な検査法と考えられる。

カルチノイドの診断には, 組織学的検索が最も重要であり, 曾我¹³⁾はカルチノイドの組織学的特徴からA型~D型及び混合型に分類している。本症例は多彩な組織所見を示し, 曾我の分類による混合型であった。また, その補助的手段として銀反応や電顕による内分泌顆粒の証明が一般に行われている。原発性肝カルチノイドの本邦報告例では, Glimelius 染色は7例全例(100%)が陽性であり, 電顕による内分泌顆粒も6例全例(100%)に証明されており, この2者は非常に有用であると考えられた。もう一つの銀反応として Fontana-Masson 染色も広く行われているが, 3例の

表2 原発性肝カルチノイドの本邦報告例

症例	報告者	報告年	年齢	性	主 訴	画像診断		腫瘍数	組織所見			術前診断	確定診断	治療
						エコー	CT		G 染色 ¹⁾	F-M 染色 ²⁾	電顕(内分泌顆粒)			
①	松本	1982	54	女	上腹部腫瘍			多発	(+)	(-)	(+)	胃粘膜下腫瘍 あるいは肝腫瘍	切除標本	肝切除+動化 ³⁾
②	林	1985	49	女	上腹部膨満感			多発	(+)		(+)	肝細胞癌	切除標本	肝切除+TAE ⁴⁾
③	山下	1985	50	男	低血糖発作	高エコー	低吸収域	単発				肝細胞癌	切除標本	肝切除
④	餅田	1987	58	男	なし			単発				肝細胞癌	切除標本	肝切除
⑤	菅谷	1988	54	女	全身倦怠感、腹部膨満感	高エコー	低吸収域	多発	(+)	(-)	(+)	カルチノイド腫瘍	剖検	放射線療法
⑥	玉田	1988	47	男	易疲労感、顔面紅潮	低エコー	低吸収域	多発	(+)			肝細胞癌	肝生検	TAE
⑦	池田	1989	67	女	食欲不振	低エコー	低吸収域	多発	(+)	(-)	(+)	肝細胞癌	剖検	動化
⑧	三好	1989	48	女	なし	低エコー	低吸収域	単発	(+)		(+)	肝細胞癌	切除標本	肝切除
⑨	当銘	1990	74	女				単発	(+)		(+)		切除標本	
⑩	与儀	30	30	女				単発	(+)		(+)		切除標本	
⑪		1990	59	男	右季肋部痛			単発	(+)		(+)		切除標本	肝切除

1) G 染色; Glimelius 染色, 2) M-F 染色; Fontana-Masson 染色

3) 動化; 肝動脈内注入化学療法, 4) TAE; Transcatheter Arterial Embolization

報告例はいずれも陰性であり、少なくとも肝カルチノイドについての有用性は少ないと考えられる。本症例は、銀反応はいずれも陰性であったが、腫瘍の産生物質を直接染色する免疫組織染色でセロトニン陽性を示し確定診断となった。

いずれにしても、術前に確定診断がついていたものは、8例中肝生検を行った1例^⑩(12.5%)のみで、他の7例は術後の切除標本や剖検で初めて診断され、術前診断は非常に難しいと思われた。本症例は、術中迅速病理標本で肝細胞癌と診断されており、組織学的にも術中診断では不十分であり、現時点では、積極的な術前組織診断を行い詳細な検索を行うことが肝要である。

最後に、本疾患の治療については、8例中、肝切除を行ったものが5例(62.5%)で、TAE^{④⑧}、肝動脈内注入化学療法^{3)⑨}さらには放射線療法^⑦なども有効であったと報告されている。カルチノイド腫瘍の悪性度は、被膜を有するものは浸潤性が少ないとされているものの、腫瘍の大きさが10mm以下で6.4%、11mm~20mmで25.6%と腫瘍の増大とともに転移率が高くなる傾向がみられ、また、カルチノイド全体でも27.0%と比較的高率の転移率が報告^①されている。前述した如く、本邦報告例では多血管性を示すものが多く、補助療法として肝細胞癌同様、TAEや動注化学療法も有効であろう。しかし、現段階では、悪性度は切除標本による組織学的浸潤性が最終的基準であり、治療に際しては、悪性腫瘍に準じた根治的治療が賢明であると考えられる。本症例は組織学的にも被膜や脈管への浸潤傾向を示し、また、腫瘍サイズからも悪性の可能性が強く、肝切除が最良であったと思われる。

以上、他臓器に原発巣を認めず、単発性であることなどから肝原発性であると考えられる非常に稀な原発性肝カルチノイドの1切除例を報告した。

文 献

- 1) 曾我 淳: 本邦 carcinoid 腫瘍—1342症例の統計学的分析—, 外科 48: 1397—1409, 1986
- 2) 田村勝洋, 矢野誠司, 橋本幸直他: 体外手術により切除した内側区域から前区域を占める肝腫瘍の1例, 日消外会誌 25: 1287—1291, 1992
- 3) 松本一仁, 伊藤隆夫, 土田 博: 肝原発と思われるカルチノイドの1例, 弘前医 34: 729, 1982
- 4) 林日出喜, 富岡 勉, 有田 敏他: 肝原発と考えられるカルチノイドの1例, 日癌治 20: 719, 1985
- 5) 山下康行, 興侶征典, 迂 明德: 肝原発 carcinoid

- の1症例, 日医放線会誌 45: 581, 1985
- 6) 餅田良顕, 甲田安二郎, 金丸 仁他: 肝臓カルチノイドの切除例, 日臨外会誌 48: 1760, 1987
 - 7) 菅谷洋子, 菅谷 仁, 飯島 誠他: 後腹膜奇形腫を合併した原発性肝カルチノイドの1例, 肝臓 30: 1629—1634, 1989
 - 8) 玉田 尚, 森安史典, 伊藤恭子他: MRI にて特異な像を呈した肝カルチノイド腫瘍の1例, 日消病会誌 85: 2466—2470, 1988
 - 9) 池田修二, 水島圭一, 影山甚郷他: 肝臓原発と考えられた肝カルチノイドの1例, 日内会誌 78: 449, 1989
 - 10) 三好康雄, 飯原啓介, 三嶋秀行他: 肝臓原発カルチノイドの1例, 日消病会誌 86: 1015, 1989
 - 11) 当銘良也, 岸紀代三, 上井良夫他: 肝カルチノイド腫瘍の2例, 日臨細胞会誌 24: 335, 1990
 - 12) 与儀喜邦, 東 秀史, 立野 進他: 肝カルチノイド腫瘍の1例, 臨と研 67: 192—193, 1990
 - 13) 曾我 淳: いわゆる Apudoma と消化管 Carcinoid (Urgut Endocarcinoma), 臨科学 13: 1362—1369, 1977
 - 14) 山谷恵一, 富永真琴, 八幡芳和他: Insulinoma—Carcinoid 症候群を呈した肝 Paraneuroma の1例, ホルモンと臨 29: 121—124, 1981
 - 15) Warner TF, Seo IS, Madura JA, et al: Pancreatic—Polypeptide—Producing Apudoma of the liver. Cancer 46: 1146—1151, 1980

A RESECTED CASE OF PRIMARY HEPATIC CARCINOID IN WHICH PREOPERATIVE DIAGNOSIS WAS VERY DIFFICULT

Seiji YANO, Katsuhiko TAMURA, Kouji HASHIMOTO, Masahide FENEZUKA, Masayuki ITAKURA,
Tooru ISHIDA, Yasushi INOUE, Masahisa NAKAGAWA, Akira NAKASE,
Saburo NAGAOKA* and Hiroshi MIURA*

First Department of Surgery and Department of Pathology, Shimane Medical University

A case of primary hepatic carcinoid, of which definite diagnosis had not been made preoperatively but was first established by a resected specimen was experienced. A 56-year-old woman was seen at the hospital because of poor appetite and a weight loss. Various imaging methods indicated a tumor of the liver, and hepatocellular carcinoma or hemangioma was suspected. The tumor was excised by extracorporeal hepatectomy. Intraoperative frozen section diagnosis resulted in hepatocellular carcinoma. However, postoperative histopathological examination revealed that tumor cells had small oval-shaped nuclei and presented acinous pattern, trabecular arrangement, and rosette-like formation. Grimelius and Fontana-Masson stainings were negative. Immunohistologically serotonin and neuron specific enolase (NSE) stainings were positive, and the tumor was diagnosed as carcinoid. Since postoperative exploration of the gastrointestinal organs showed no abnormalities and it occurred solitary, the carcinoid tumor was thought arising in the liver. This case was so rare that only 11 cases of this disease have been seen in the Japanese literature.