

臨床病理検討会報告

多発肝細胞癌として集学的治療を行った
原発不明の神経内分泌腫瘍の1例

臨床担当：辻嶋 直樹 (研修医)・山本 義也 (消化器内科)
病理担当：工藤 和洋 (病理診断科)・下山 則彦 (病理診断科)

A case of neuroendocrine neoplasms treated by multidisciplinary
therapy as multiple hepatocellular carcinoma.

Naoki TSUJISHIMA, Yoshiya YAMAMOTO,
Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : neuroendocrine neoplasms – neuroendocrine tumor (NET)
– carcinoid – hepatocellular carcinoma

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】70歳代 女性

【主 訴】健診で指摘

【現病歴】

入院1ヶ月前、健診でHBs抗原陽性を指摘され近医を受診したところ、多発肝腫瘍が見つかり、翌月に当科紹介受診、精査加療目的に消化器内科入院となった。

【既往歴】

12年前乳癌手術。輸血歴なし。

【家族歴】特記事項なし

【生活歴】飲酒なし、喫煙なし、アレルギーなし

【入院時現症】

JCS 0 GCS15 身長154cm 体重48kg BMI20.2
血圧126/76mmHg 体温36.3℃ 脈拍数80bpm
眼結膜に貧血なし、黄疸なし 肺音 清 心雑音なし
腹部は平坦・軟で圧痛なし、反跳痛なし、筋性防御なし

【入院時検査所見】

WBC 4800/ μ L RBC 395×10^4 / μ L Hb 12.5g/dL
Ht 38.0% Plt 16.3×10^4 / μ L TP 7.5g/dL
Alb 4.6g/dL T-Bil 0.7mg/dL AST 31IU/L
ALT 21IU/L ALP 435IU/L γ -GTP 15IU/L
LDH 206IU/L ChE 260IU/L T-Cho 159mg/dL
ZTT 9.0U BUN 22mg/dL Cr 108mg/dL
Na 142mEq/L K 3.7mEq/L Cl 108mEq/L
FBS 109mg/dL HbA1c 5.2% CRP 0.02mg/dL
ICG R15 6.8% PT 9.4sec INR 0.94
HBs Ag (+) HBe Ag (-) HBeAb (+)
HBV DNA <2.1LogIU/mL HCV Ab (-)
AFP 5.2ng/mL PIVKA-II 24mAU/mL
CEA 0.7ng/mL CA19-9 10U/mL

【入院時画像所見】

- Dynamic CT (図1, 2) : 肝S4に34mm, S5に28mmなど右葉優位に6つの結節を認めるが、早期濃染は定かではなく(図1)、典型的な肝細胞癌のパターンではなかった。その他腋窩・縦隔・肺門部に優位なリンパ節腫大を認めなかった。
- EOB-MRI : S4に28mm大, S5に24mm大の結節を認め、動脈相で淡く染まり、門脈相で洗い出しを認めた(図3)。肝細胞相ではいずれも低信号を示しており、中分化以上の肝細胞癌の所見だった。
- US/CEUS (図4) : 肝細胞癌を疑う充実性腫瘍を6個認めた。明らかな門脈腫瘍栓は認めなかった。Vascular image (投与15~60sec)では腫瘍全体が明瞭に濃染されていた(図4右上)。Kupffer image (投与10min)では腫瘍はDefectを呈していた(図4右下)。いずれも多発肝細胞癌として矛盾のない所見だった。
- CTAP/CTHA (図5) : CTAPでは肝両葉に多数の造影欠損を認め(図5左上, 左下), CTA早期相で結節の濃染を認め、後期相で洗い出しを認めた。CTHAではこれらの腫瘍の不整な濃染を認めた(図5右上, 右下)。右肝動脈は上腸間膜動脈より分岐, 左肝動脈は左胃動脈より分岐という解剖学的変異を認めた。

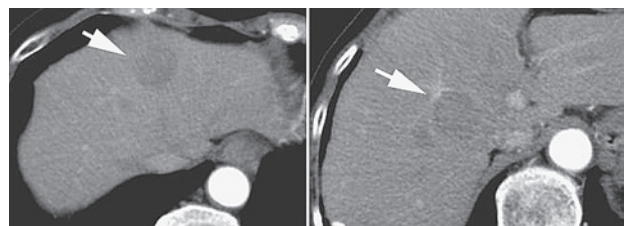


図1 造影CT 動脈相 早期濃染は不明瞭

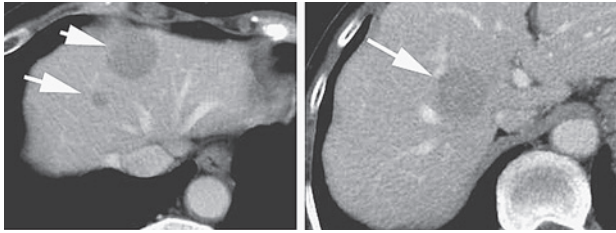


図2 造影CT門脈相

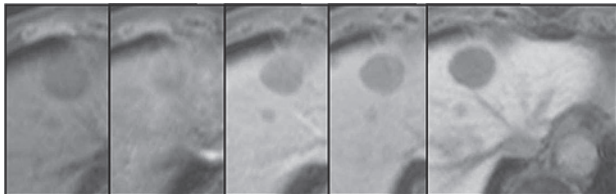


図3 EOB-MRI

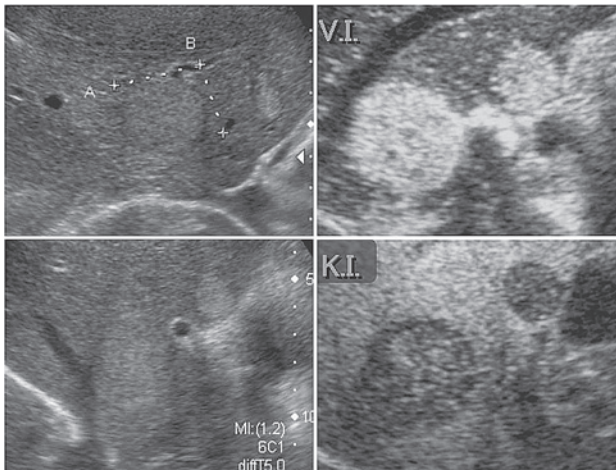


図4 超音波検査 右上 Vascular image, 右下 Kupffer image

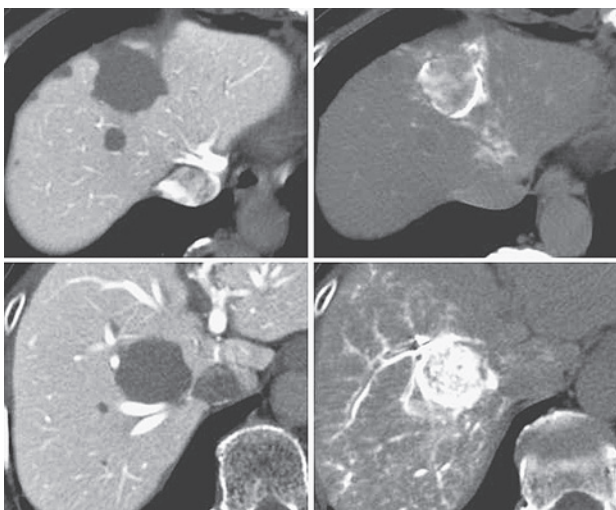


図5 左CTAP, 右CTHA

【診断】

- ① B型肝硬変 Child-Pugh : A liver damage : A
- ② 肝細胞癌 T3N0M0 Stage III

【治療方針】

本症例のように肝外病変なく、Child-Pugh 分類で A、脈管侵襲なく、個数が 4 個以上である場合は治療方針としては一般に、肝動脈化学塞栓術 (TACE)、肝動注化学療法 (HAIC)、肝切除、経皮的ラジオ波焼灼療法 (RFA)、Sorafenib (分子標的薬) が選択される。本症例においては、肝動脈の解剖学的変異があり HAIC は不能であり、両葉多発であり肝切除・RFA は不能であった。以上より TACE および Sorafenib が選択された。しかし、TACE では効果不十分で分子標的治療でも有害事象から腫瘍増大傾向を認めたため、One Shot 動注療法や放射線治療が追加された。

【治療経過】

- ① 第1 病日：消化器内科入院。
- 第13病日：1 回目の TACE 施行。
- ② 第41病日：2 回目の TACE 施行。2 回の TACE 試みるも、効果不十分のため、Sorafenib 導入へ。
- ③ 第78病日：Sorafenib 開始。手足症候群や高血圧、脱毛といった有害事象により減量・休薬を余儀なくされた。
- ④ 6 ヶ月後：Sorafenib により一時腫瘍は明らかに縮小し、PR (部分奏効) が得られたが再び増大傾向となった。腫瘍マーカーは終始増減は見られなかった。
- ⑤ 1 年後：3 回目の TACE 試みるも効果不十分。
- ⑥ 1 年 6 ヶ月後：Sorafenib は手足症候群などの有害事象により休薬。追加治療として One Shot 動注療法および最大腫瘍に対して放射線治療を試みた。
- ⑦ 1 年 7 ヶ月後：UFT 導入し、外来で mild な化学療法を継続した。
- ⑧ 2 年後：腹部膨満出現し、全身倦怠感、食欲不振から入院となった。入院後も症状改善せず、次第に肝不全状態から多臓器不全に移行した。CT では肝腫大、腹水、腫瘍の増大を認めた。
- ⑨ 2 年 3 ヶ月後：死亡確認。

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 腫瘍の状態
- 肝腫大の原因
- 背景肝への治療の影響の有無

III. 病理解剖所見

【所見】

身長148cm, 体重46.8kg。若干やせ型体型。黄疸あり。左胸部に乳癌術後の手術瘢痕あり。下腹部正中に手術瘢痕14cm。右鎖骨下にポートの留置あり。瞳孔は散大し左右とも 5 mm。体表リンパ節触知せず。死斑背部

に軽度。死後硬直なし。足関節部に軽度浮腫あり。

腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚腹部 8 mm。腹水は黄色透明で1250ml。腹部臓器のみ摘出した。

肝臓 3170g, 27×22×12cm。表面からは2-3 mm 大の結節性病変がび漫性に見られた。剖面では2-3 mm 大, 白色の結節性病変が肝臓全体にび漫性に見られ, 1 cm 大, 小豆色の結節が混在していた (図6, 7)。また正中には最も大きい結節性病変を認め4.5cmであった。びまん型の肝細胞癌が疑われる肉眼所見。組織学的には繊細な血管結合織を伴いながら異型細胞が大索状に増生する上皮性腫瘍が肝臓全体に見られる (図8, 9)。免疫組織化学染色を行った所 HSA 陰性, chromogranin A 陽性, synaptophysin 陽性 (図10), NCAM/CD56陽性, MIB-1陽性率4-5%であり神経内分泌腫瘍 G2と考えられた。それらの増生が肝腫大, 肝不全の原因と考えられた。insulin, glucagon, somatostatin 陰性, pancreatic peptide はほとんど陰性で非機能性と考えた。

脾臓 95g, 18×3.5cm。切り出して剖面を観察すると小結節が多発している (図11)。組織標本では数百μm から2 mm で肝臓と同様の腫瘍が多発しており NET の所見であった。一般的な頻度で考えた場合脾臓原発の方が考えやすいが, 脾臓には原発巣と断定できるほどの大きさの病変は見られない。原発不明とする。

回腸で粘膜内出血を認めた。組織標本でもびらん, 出血が著明な所見である。腎臓, 副腎著変なし。卵巣は萎縮。子宮表面に1-2 mm の結節を認め腹膜播種は否定できない肉眼所見であったが, 組織標本では腹膜直下に内膜症の所見を認めた。子宮内膜は不整で出血した所見。組織標本では子宮体部では異型の乏しい拡張腺管が見られ単純性子宮内膜増殖症とする。頸部には頸管ポリープを認めた。また平滑筋腫を認めた。

以上から, 神経内分泌腫瘍 G2による肝不全死と考えられた。腫瘍の増生が高度であり背景肝が肝硬変かどうかは評価困難であった。

【病理解剖学的最終診断】

主病変

1. 神経内分泌細胞腫瘍 (NET) G2 原発不明
存在部位: 肝臓, 脾臓 (いずれも多発)

2. 乳癌術後 再発なし

副病変

1. 回腸粘膜内出血
2. 黄疸
3. 腹水1250ml
4. 足関節部浮腫
5. 骨髄膠様変性
6. 単純性子宮内膜増殖症+子宮内膜症+頸管ポリープ+平滑筋腫+傍卵管嚢胞

7. 粥状動脈硬化症

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- Sorafenib で腫瘍縮小が見られているが, 腫瘍マーカーの増減が見られないということは一般的にあるのか。

画像診断と腫瘍マーカーが必ずしも相関しない場合もあるため, 本症例のようなことも起こり得ると考えられる。さらに神経内分泌腫瘍の場合はそもそも肝細胞癌のマーカーと相関しない可能性が高いと思われる。

- 多発肝細胞癌としてみた場合, 経過は長い方なのか。

肝動注療法が効かなかった分, 早い経過だったと思われる。

- 肝腫瘍の大きさと肝不全との関係はあるのか。

不明である。肝機能が激烈に悪くなった原因が分からなかった。

- 最初のダイナミック CT で典型的な肝細胞癌ではなかったが, 組織は採取しなかったのか。

タイミングの問題だった。HBV 感染が背景にあった。血流が少なく, EOB・MRI でやや染まりが悪かったが, 造影エコーでの染まりは良かった。造影エコーが怪しければ, 他の組織型を怪しむこともできたかもしれない。HBV 感染が無ければ肝生検をしていたかもしれない。

- 乳癌との関係は有り得るか。

否定はできない。乳癌を再度見直す必要があると思われる。

- HBV の感染経路は分かったのか。

高齢者でたまたま発見された。ルートは定かではなく, 母子感染なども考えられる。

V. 症例のまとめと考察

本症例はB型肝炎ウイルス感染を背景とした多発肝細胞癌として集学的治療を行ったが, 腫瘍の進行を抑えることができず, 最後は肝不全で死亡した症例であった。病理解剖により肝細胞癌ではなく原発不明の神経内分泌腫瘍 (NET) であることが判明した。

神経内分泌腫瘍 (NET) は, 神経内分泌細胞に由来する腫瘍である。神経内分泌細胞は, ペプチドホルモン産生能を有しており, 細胞質内の顆粒の形状や開口分泌機構において神経細胞との共通点が認められている。神経内分泌細胞は内分泌臓器だけでなく, 全身に分布していることが分かっており, NET も全身諸臓器に発生することが知られてきている。NET は脾のほかに下垂体, 上皮小体, 副腎, 甲状腺, 消化管, 胸腺, 肺などに生じる。NET は転移能を有する悪性腫瘍と認識されており,

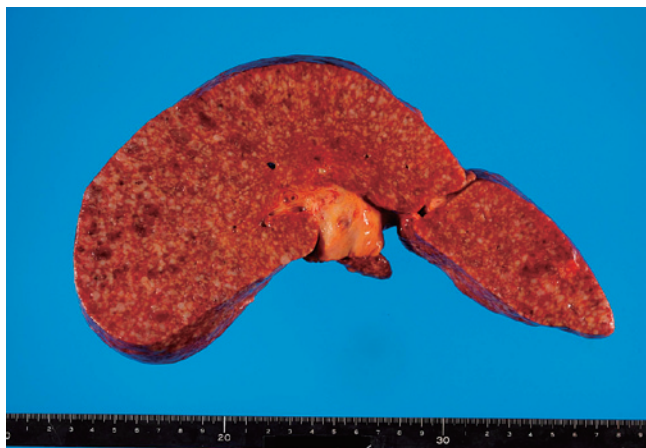


図6 肝臓断面像

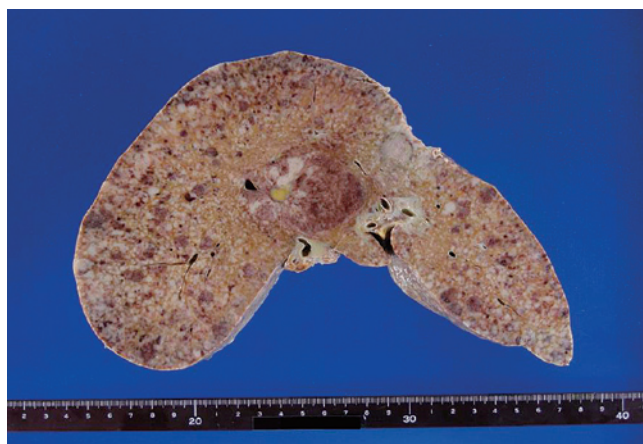


図7 肝臓断面像

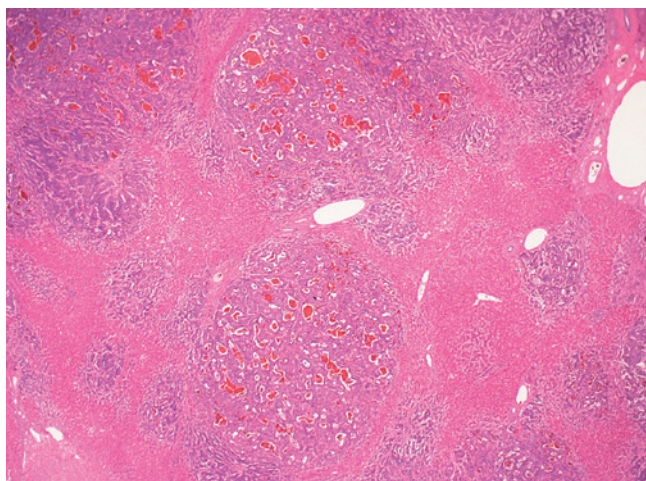


図8 肝腫瘍弱拡大像 (HE 対物2倍)

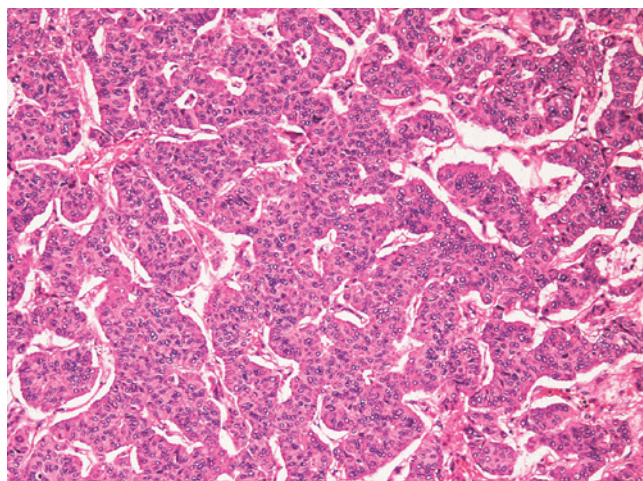


図9 肝腫瘍 索状に増生する異型細胞 (HE 対物20倍)

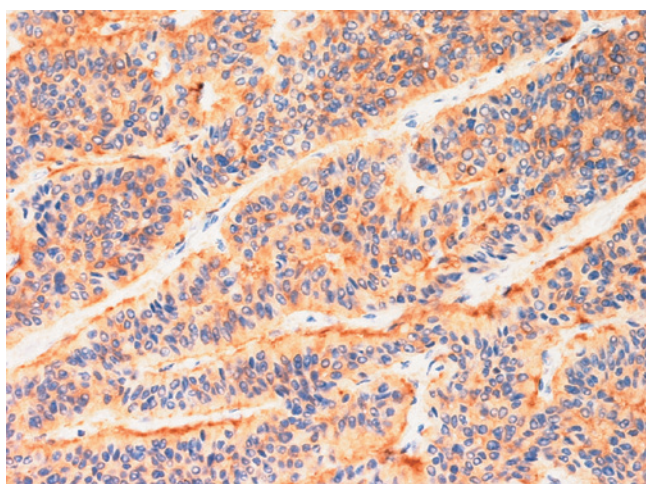


図10 免疫組織化学染色 (synaptophysin, 対物40倍)

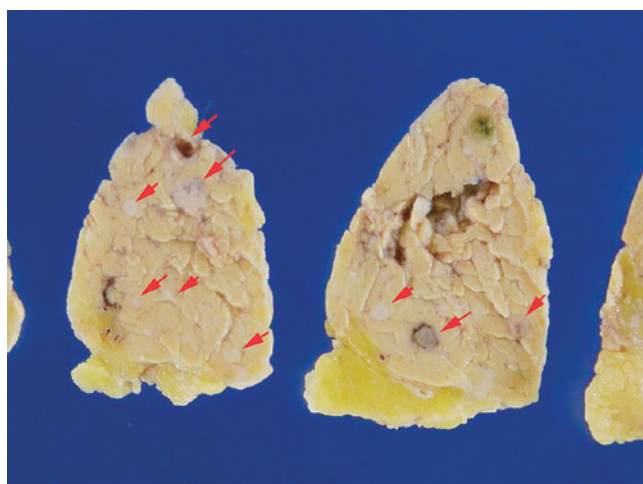


図11 脾臓断面像 小結節が多発

2010年のWHO分類では、増殖動態に基づき膵・消化管NETが統一して分類され、神経内分泌腫瘍と神経内分泌癌を明確に区別した。

膵神経内分泌腫瘍は比較的まれな疾患で、その頻度は、膵腫瘍全体の1～3%、症候性腫瘍の頻度は一般人口10万対1以下とされている。好発年齢は30～50歳代で、男女比は1：1.15である。悪性の神経内分泌癌は40歳以上でおこりやすいとされている。

消化管・膵神経内分泌腫瘍の肝転移は、リンパ節転移に次いで頻度が高い転移形式である。NET肝転移の治療は、悪性度がきわめて高い低分化型神経内分泌腫瘍では化学療法が主体となるが、進行が緩徐な高分化型腫瘍では、切除可能であれば積極的な切除術を行うことで予後の延長が期待できる。NET肝転移の治療は、局所療法として肝切除術、ラジオ波焼灼術、肝動脈化学塞栓療法、肝移植があり、全身療法として化学療法、分子標的治療、ソマトスタチンアナログなどがあげられる。消化管・膵NET肝転移の頻度は10～50%と報告されており、75～80%は原発病変と同時に診断され、その多くが多発性肝転移である。また消化管・膵NETの根治切除術後の再発部位としても肝がもっとも多く、原発病変切除後に異時性肝転移が診断されるまで平均46カ月といわれており、術後10年以上経過して肝転移をきたすものもある。肝転移はNETの重要な予後規定因子であり、これを制御することにより5年生存率46～76%の成績が得られる。肝転移をきたす膵NETは原発腫瘍径3cm以上、リンパ節転移陽性例、非機能性腫瘍に多い。また膵NET肝転移の予後良好因子として転移切除例、異時性再発例、転移個数4個以下、肝腫瘍占居率50%未満など

が知られている。

本症例では膵臓、肝臓にNETが認められているが、膵臓、肝臓以外には腫瘍を認めない。肝臓原発のNETは非常に稀であり、膵原発のNETとその多発肝転移とする方が考えやすい。しかし膵臓には原発巣と断定できるほどの大きさの病変は認められず確定は困難であった。

いずれにしろ、根治切除不能例でも集学的治療を行うことで予後の延長が期待される。

典型的な肝細胞癌の画像所見は、dynamic CTにおける動脈相での早期濃染、門脈相・平衡相での洗い出しであり、これは肝細胞癌が門脈よりも動脈から栄養を受けていることに起因する。本症例においては、動脈相の早期濃染は明らかではなく、典型的なパターンではなかった。しかしながら、造影MRI、造影エコーでは動脈相での比較的強い染まりを認めており、総じて肝細胞癌として矛盾のない所見であった。HBV感染が背景にあったこともあり、肝生検は行わなかったため、生前NETの診断に至ることができなかった。

本例の類似症例を医学中央雑誌で検索した所、寺松らがびまん性肝腫瘍で発症した原発不明神経内分泌癌の1例を報告しているのみであり、本例は貴重な症例である。本症例のように診断が非常に難しく、稀な症例も存在することを常に念頭に置かなければならない。

【参考文献】

- 1) 寺松克人, 荒武良総, 久野晃聖ほか: びまん性多発肝腫瘍で発症した原発不明神経内分泌癌の1剖検例. 臨床と研究. 2013; 90: 1420-1421.