

Peritumoral steatosisを呈した膵神経内分泌腫瘍肝転移の一例

加藤 大貴¹⁾, 長谷川 悠¹⁾, 白渕 浩明¹⁾, 寺江 聡¹⁾, 小池 祐太²⁾,
上坂 貴洋³⁾, 三澤 一仁³⁾, 秋元真祐子⁴⁾, 柳井 充⁴⁾, 深澤雄一郎⁴⁾

要 旨

症例は49歳男性。前医で薬剤性肝障害が疑われ経過を見ていた所、掻痒感増強と肝胆道系酵素上昇を認め、当院消化器内科を紹介。腹部dynamic CTで、膵頭部に動脈相で強く増強され平衡相まで増強効果が持続する腫瘤を認めた。また、肝右葉には多発肝病変を認め同様の造影挙動を示したが、病変周囲に増強されない低吸収値域を伴っていた。EOB-MRIのT1WI out-of phaseで、肝病変周囲の信号が低下し、辺縁部に脂肪を伴う病変と考えられた。亜全胃温存膵頭十二指腸切除 (SSPPD) および肝右葉部分切除が施行された。組織学的には、膵頭部病変は神経内分泌腫瘍 (NET) の所見であった。肝病変もNETの転移である事を確認したが、肉眼的に白色調の腫瘍周囲に脂肪肝が見られ、病理組織学的にも腫瘍を取り囲むように限局性脂肪肝が認められた。Peritumoral steatosisと呼ばれる病態で、NETの肝転移で報告が散見される比較的稀な所見である。Peritumoral steatosisの検出には、chemical shift imagingが有用であった。

キーワード：Peritumoral steatosis、膵神経内分泌腫瘍

はじめに

通常、脂肪を伴った肝転移は稀である。このたび、多発肝転移巣の周囲に限局性脂肪肝を示した膵神経内分泌腫瘍の一例を経験した。自験例の画像と病理所見の対比を中心に、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：49歳男性

主訴：全身の掻痒感

既往歴：2型糖尿病、虫垂炎(虫垂切除後)、逆流性食道炎、小児喘息

現病歴：繰り返す心窩部痛のため、当院紹介の約3か月前に近医受診。ランソプラゾールが処方されたが、全身の掻痒感と肝機能上昇が出現した。薬剤性肝障害を疑い経過を見ていた所、再度掻痒感の増強と肝機能の上昇を認め、当院消化器内科を紹介受診した。

血液検査所見：WBC $4.84 \times 10^3/\text{ml}$ 、RBC $4.07 \times 10^3/\text{ml} \downarrow$ 、Hb 12.6 g/dl \downarrow 、Plt $231 \times 10^3/\text{ml}$ 、AST 127 U/L \uparrow 、ALT 271 U/L \uparrow 、LDH 246 U/L \uparrow 、ALP 2224 U/L \uparrow 、 γ -GT 1168 U/L \uparrow 、T-Bil 1.8 mg/dl \uparrow 、HBsAg (-)、HCVAb (-)、血中インスリン 4.1 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (正常値: 3-20 $\mu\text{U}/\text{ml}$)

腹部US：

膵頭部に内部やや不均一な低エコー腫瘤が認められた (Fig.1)。

1) 市立札幌病院 放射線診断科

2) 同 消化器内科

3) 同 消化器外科

4) 同 病理診断科

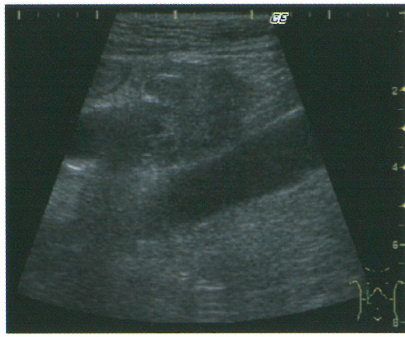


Figure.1
膵頭部に内部やや不均一な低エコー腫瘤を認めた。

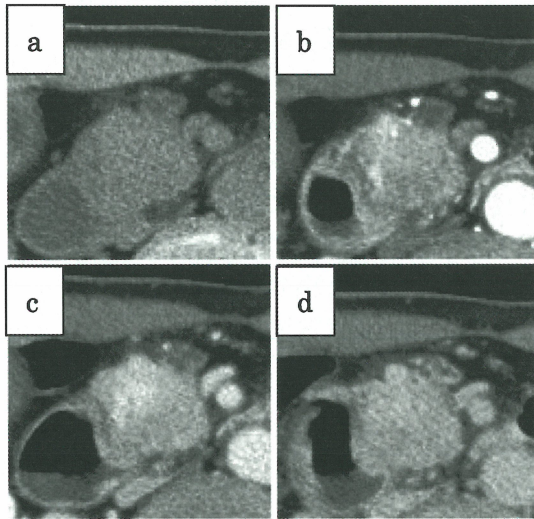


Figure.2 腹部dynamic CT
a: 単純CT b: 早期動脈相 c: 門脈相 d: 平衡相
膵頭部に早期濃染される腫瘤を認め、不均一な増強効果を示した。増強効果は平衡相まで遷延していた。

Dynamic CT: 膵頭部に、単純CTで膵実質と同程度の吸収値を示す31×28mm大の腫瘤性病変を認め、腫瘤尾側の主膵管拡張、および胆管拡張を伴っていた。造影CT動脈相では強く不均一に増強され、平衡相まで増強効果が持続していた (Fig.2)。膵頭部腫瘤周囲には軽度腫大リンパ節が散見された。また、肝右葉には同様の造影挙動を示す腫瘤が複数認められたが、多くの病変は周囲に増強効果を示さない低吸収値域を伴っていた (Fig.3)。
EOB-MRI: 造影早期相で強く増強され、増強効果が遷延する多発肝病変を認めた。これら病変部はT1WI in-phaseで低信号を示し、T1WI out-of-phaseでその周囲が強い信号低下を示した

(Fig.4)。

経過: 画像所見を踏まえ、膵頭部原発の神経内分泌腫瘍およびリンパ節転移、多発肝転移が疑われた。肝病変の多くは、脂肪を伴っていると思われた。

2期的治療を計画し、当院紹介受診から約1か月後、当院消化器外科にて亜全胃温存膵頭十二指腸切除 (SSPPD) および肝右葉部分切除 (肝S8: 一か所、肝S6: 3か所) が施行された。

摘出検体および病理所見:

肉眼的に、膵頭部には白色調の腫瘍が認められた。病理組織学的検索で、同部に一致して類円形の核を有す腫瘍細胞が増殖していた。免疫組織学的には、CD56やchromogranin A, synaptophysinが瀰漫性に陽性を示した (Fig.5)。腫瘍細胞はinsulin染色に弱陽性、glucagon染色やsomatostatin染色には陰性であった。MIB-1 indexは約5%、核分裂像は1/10HPFで、G2相当の膵神経内分泌腫瘍と診断された。

一方、肝部分切除検体の肉眼像で、白色調の腫瘍周囲がやや黄色調の組織で囲まれているものがあつた (Fig.6)。病理組織学的検索では、いずれの標本からも膵病変と同様の腫瘍細胞の増殖が見られ、NETの多発肝転移と考えられた。一部の転移巣周囲には限局性脂肪肝を伴っており、術前画像所見および肉眼所見とも一致していた (Fig.7, Fig.8)。

考 察

膵神経内分泌腫瘍 (PNET) は膵腫瘍全体の1-3%、有病率が人口10万人あたり約2人と比較的稀な腫瘍で、ホルモン過剰による臨床症状を呈する機能性PNETと、無症候性の非機能性PNETに分類される。Neuro Endocrine Tumor Workshop Japan (NET Work Japan) の報告によると、PNETの中では非機能性PNETが約半数を占め、機能性PNET内ではインスリノーマの頻度が高い。また、肝転移やリンパ節転移、他臓器浸潤などを伴う悪性PNETの頻度はPNET全体の約1/3程度で、インスリノーマの悪性の頻度は10%程度と低い一方、ガストリノーマなどその他の機能性PNETや非機能性PNETでは約半数前後で悪性所見が認められる¹⁾。

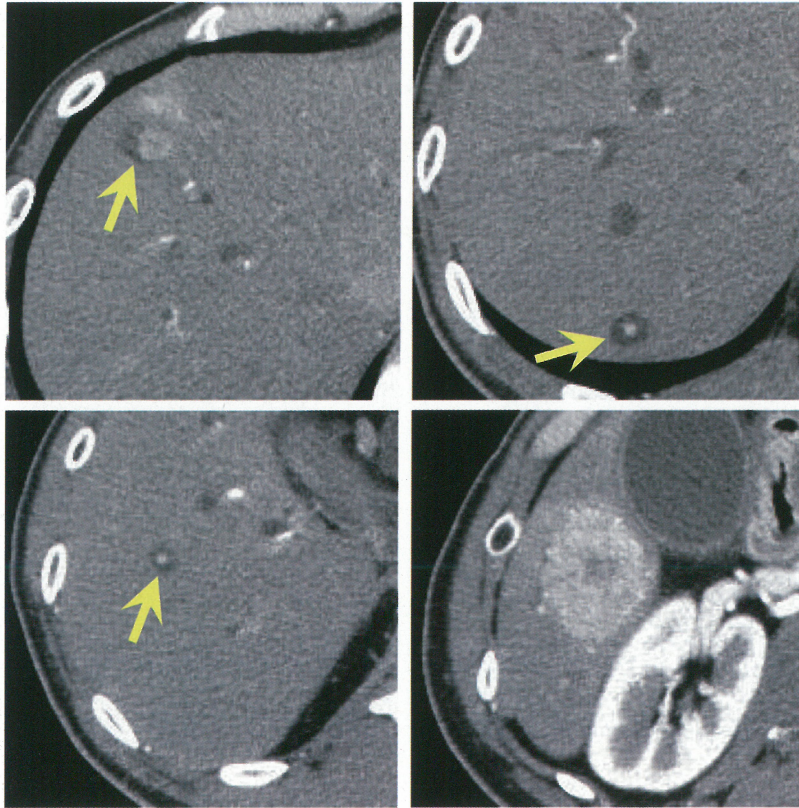


Figure.3 腹部dynamic CT 早期動脈相
肝右葉に多発肝転移を認めた。一部では、増強効果を示す転移巣の周囲に、増強効果に乏しい低吸収値域が認められた（矢印）。

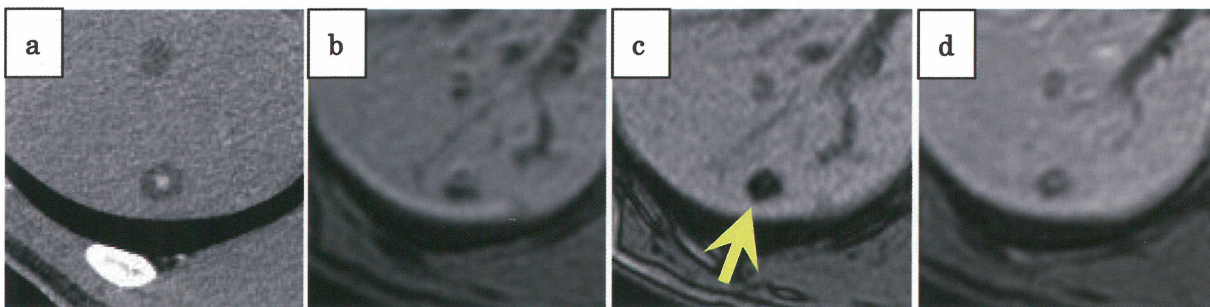


Figure.4
a: dynamic CT 早期動脈相 b: T1WI in phase (TR: 175, TE: 4.6)
c: T1WI out of phase (TR: 175, TE: 2.3) d: dynamic MRI 動脈相
肝S7辺縁部の肝転移巣。
肝転移巣の周囲は、T1WI in phaseで低信号を示し、T1WI out of phaseで明らかな信号低下を呈した（矢印）。辺縁部に脂肪を伴った病変と考えられた。

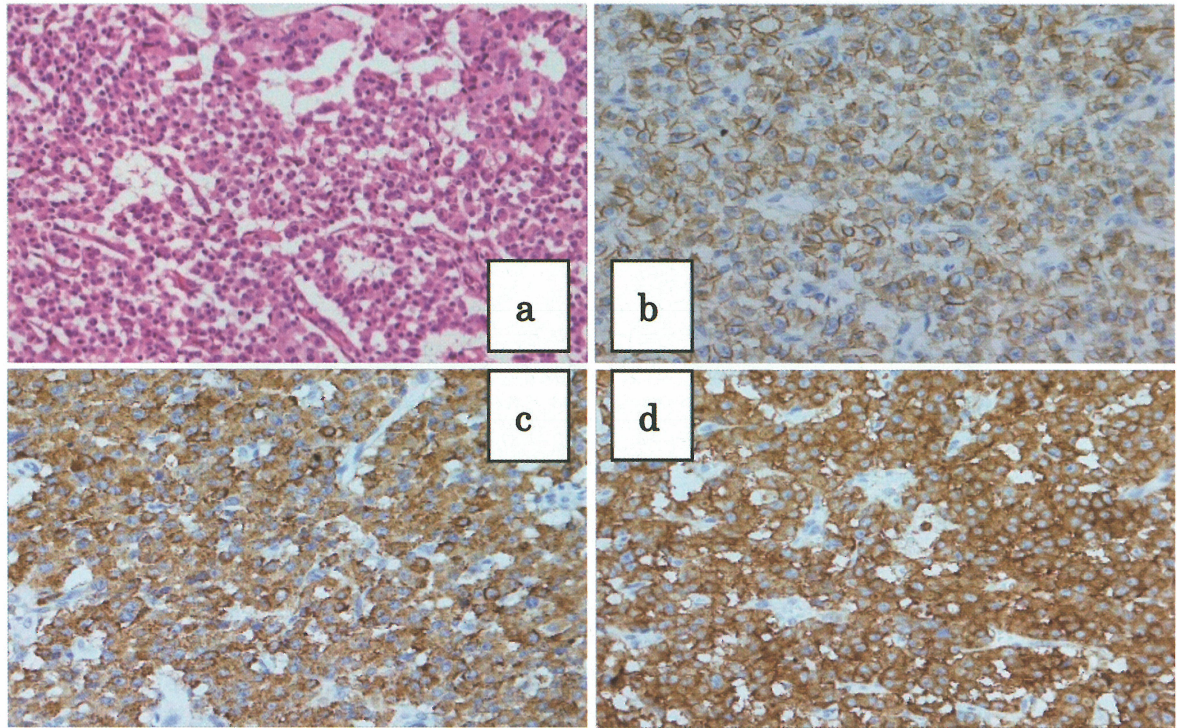


Figure.5

- a: HE染色 (×200)
- b: CD56染色 (×200)
- c: chromogranin A染色 (×200)
- d: synaptophysin染色 (×200)

隣頭部腫瘍の病理組織標本。

HE染色で示されている腫瘍細胞は、上記免疫染色に対し瀰漫性に陽性を示した。

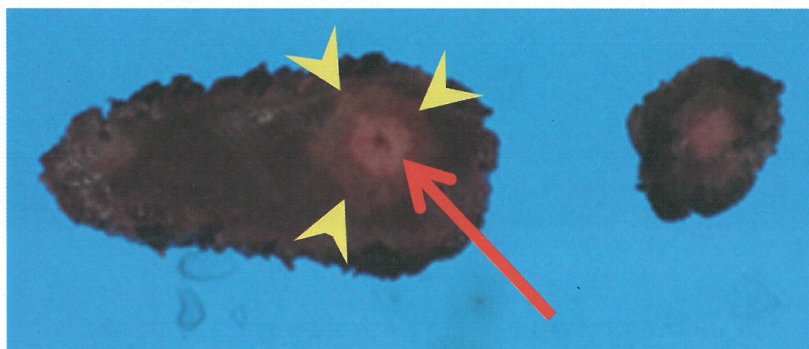


Figure.6 肝S6部分切除検体の剖面像 (ホルマリン固定前)

白色調の腫瘍細胞 (長矢印) 周囲を取り囲むように、黄色調の組織 (矢印頭) が見られた。

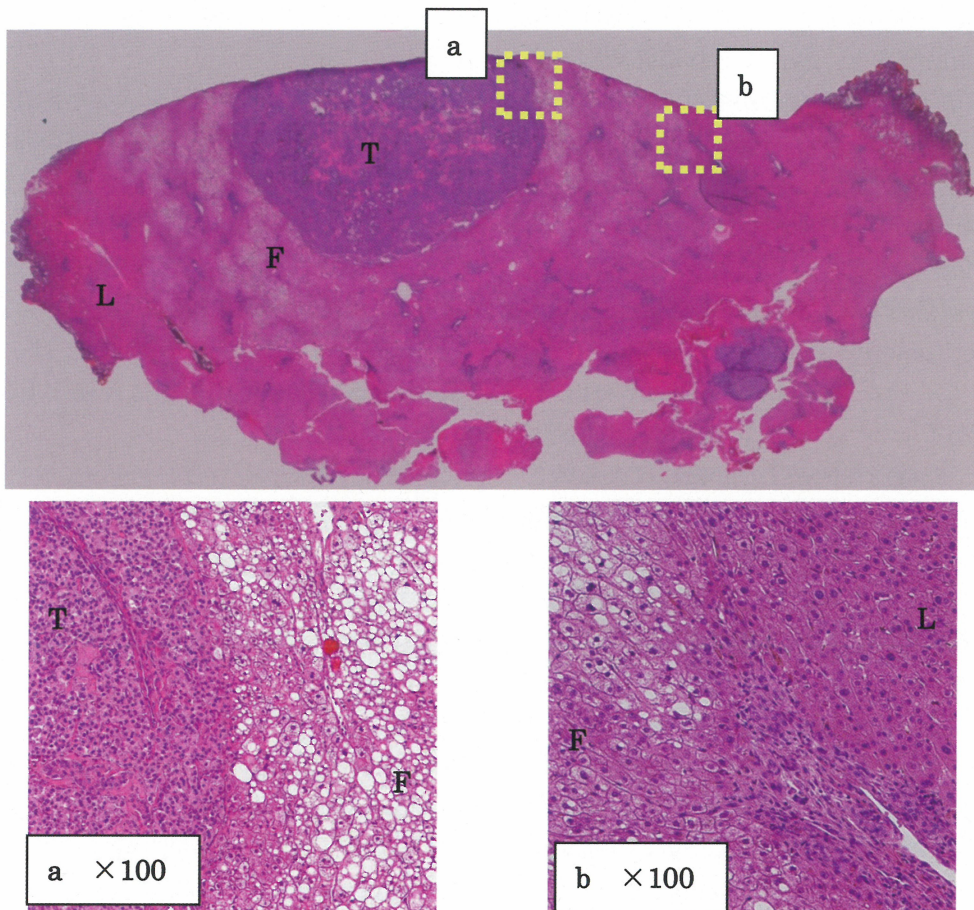


Figure.7 肝S6部分切除検体 (Fig.6と同一病変) の病理組織標本
 ルーベ像で、腫瘍細胞(T)の周りを脂肪肝(F)が取り囲み、さらにその周囲には正常肝細胞(L)が認められた。
 弱拡大像では、(a)腫瘍細胞と脂肪肝、および(b)脂肪肝と正常肝細胞との境界は、それぞれ明瞭であった。

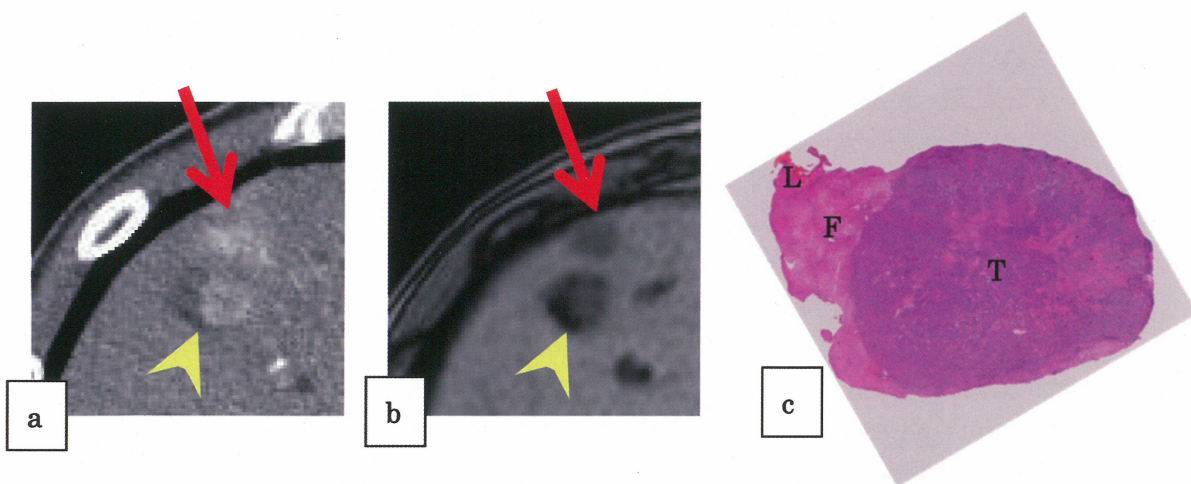


Figure.8
 a: dynamic CT 早期動脈相 b: T1WI out of phase (TR: 175, TE: 2.3) c: ルーベ像 (肝S8部分切除検体)
 辺縁部に脂肪を伴った肝S8転移巣 (矢印頭)。同部のルーベ像では、腫瘍細胞の辺縁に脂肪肝が認められ、CT
 およびMRI所見に一致する。上記肝転移巣の腹側にも、小さな転移巣がある (長矢印)。
 T: 腫瘍細胞 F: 脂肪肝 L: 正常肝細胞

結 語

脂肪を混在する肝病変として、良性であれば腺腫や血管筋脂肪腫など、悪性であれば肝細胞癌や奇形腫、脂肪肉腫の転移などが挙げられる²⁾。転移性肝腫瘍でも脂肪を含有することはあるものの、通常、その頻度は少ないとされる。さらに本症例のように、肝腫瘍周囲を脂肪が取り囲むような画像所見の報告例は少なく、このような特徴的な所見を呈する病態をperitumoral steatosisと呼んでいる。peritumoral steatosisの報告例の大部分はインスリノーマ、すなわち機能性PNETの肝転移症例である^{3, 4, 5)}。一方で、渉猟し得た範囲においては、非機能性PNETの肝転移による報告も散見された^{6, 7)}。本症例に関しては、腫瘍細胞の一部がインスリン染色に陽性であったものの、臨床的に血中インスリン濃度の上昇は認めず、インスリン過剰状態に生じる低血糖発作エピソードも明らかでないことから、非機能性PNETの肝転移に生じたperitumoral steatosisと考えられた。

peritumoral steatosisが生じる詳しい機序は明らかではないが、過去の報告では転移巣周囲のインスリン値上昇による影響が疑われている⁴⁾。肝臓内では、遊離脂肪酸がグリセロール3-リン酸に対しエステル結合することでトリグリセリドが合成され、同じく肝臓内で合成されたコレステロールと共にVLDLとして血中に放出されている。血中インスリン濃度が上昇すると、肝臓内でのトリグリセリドの合成が促進され、これが肝細胞内に少しずつ蓄積されることによって脂肪肝が生じてくる⁸⁾。強いインスリン分泌能を有する肝転移巣の場合、局所的に転移巣周囲のインスリン濃度が上昇し、これにより周囲に限局性脂肪肝が生じている可能性がある。ただし、本症例の場合においては、この考え方のみでは説明がつきにくい点もあり、別の機序が存在する可能性もあると推測される。

一方で、グルカゴノーマの肝転移においては、肝転移巣の周囲にfat spared areaが見られることがある。グルカゴンは脂肪酸の酸化を促進し、脂肪を分解させる働きがある。先述した説と同様に、肝転移巣の周囲でグルカゴン濃度が上昇し脂肪分解が進むことで、上述したような特徴的な画像を呈すると考えられている⁹⁾。

peritumoral steatosisを示したPNET多発肝転移の1症例を経験した。肝転移巣周囲を脂肪肝が取り囲むという特徴的な画像所見は、転移巣周囲のインスリン濃度上昇が関係している可能性はあるものの、本症例のように原発巣が非機能性PNETの場合には別の機序があるものと思われた。peritumoral steatosisの検出には、chemical shift imagingを用いた画像評価が有用と考えられた。

参考文献

- 1) 伊藤鉄英, 田中雅夫, 笹野公伸ら. 日本における膵内分泌腫瘍の疫学. 膵臓 2008; 23: 654-659.
- 2) Prasad SR, Wang H, Rosas H, et al. Fat-containing lesions of the liver: radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics 2005; 25: 321-31.
- 3) Sumiyoshi S, Kobayashi Y, Souda K, et al. Images of interest. Hepatobiliary and pancreatic: insulinoma metastases with focal hepatic steatosis. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20: 650.
- 4) Sohn J, Siegelman E, Osiason A Unusual patterns of hepatic steatosis caused by the local effect of insulin revealed on chemical shift MR imaging. AJR Am J Roentgenol 2001; 176: 471-474
- 5) Atwell TD, Lloyd RV, Nagorney DM, et al. Peritumoral steatosis associated with insulinomas: appearance at imaging. Abdom Imaging 2008; 33: 571-4.
- 6) Hoshiba K, Demachi H, Miyata S, et al. Fatty infiltration of the liver distal to a metastatic liver tumor. Abdom Imaging 1997; 22: 496-498.
- 7) P. Borghei, Ricardo V. Lloyd, David M. Nagorney, et al. Peritumoural steatosis in metastatic "non-functioning" neuroendocrine tumour of the pancreas. Clinical Radiology 2012; 67: 1027-1029.

- 8) Kilworth L, Crane D, Masters C. The influence of insulin on the flux of lipid metabolism in vivo. *Biochem Int* 1985; 10: 539-47.
- 9) Fregeville A, Couvelard A, Paradis V, et al. Metastatic insulinoma and glucagonoma

from the pancreas responsible for specific peritumoral patterns of hepatic steatosis secondary to local effects of insulin and glucagon on hepatocytes. *Gastroenterology* 2005; 129: 1150-1365.

Liver metastases with peritumoral steatosis in neuroendocrine tumor of the pancreas: a case report

Hiroataka Kato¹⁾, Yu Hasegawa¹⁾, Hiroaki Usubuchi¹⁾, Satoshi Terae¹⁾, Yuta Koike²⁾,
Takahiro Uesaka³⁾, Kazuhito Misawa³⁾, Mayuko Akimoto⁴⁾, Mitsuru Yanai⁴⁾,
Yuichiro Fukasawa⁴⁾

1) *Department of Diagnostic Radiology, Sapporo City General Hospital*

2) *Department of Medical Gastroenterology, Sapporo City General Hospital*

3) *Department of Surgical Gastroenterology, Sapporo City General Hospital*

4) *Department of Pathology, Sapporo City General Hospital*

Summary

A 49-year-old male, who had been treated for a drug-induced liver injury, presented with strong itching. Blood biochemistry showed elevated levels of bilirubin and of enzymes released from the hepatobiliary system. He was referred to our hospital, and a dynamic computed tomography (CT) examination revealed an enhancing mass in the head of the pancreas, well enhanced in arterial and equilibrium phases. Multiple liver masses were also revealed, with peritumoral low attenuation area (mean Hounsfield units were under 0). With abdominal magnetic resonance imaging (MRI), in-phase MR images (TR 175, TE 4.6) showed hypointense masses in the liver, and out-of-phase MR images (TR 175, TE 2.3) showed considerable signal drop-out surrounding the liver masses. These findings suggested that the multiple liver metastases were surrounded by fat. Subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy (SSPPD) and partial right hepatic lobectomy was performed. Histologically, the mass in the head of the pancreas was diagnosed as a neuroendocrine tumor (NET). Histologic evaluation of the liver lesions revealed metastatic tumors, with fatty liver surrounding them. Such peritumoral steatosis has been rarely seen in liver metastases of NET. This unusual pattern of steatosis can be clearly detected on chemical shift MR imaging.

Keywords : peritumoral steatosis, pancreatic neuroendocrine tumor