

5年後に残肝再発をみた悪性ラ氏島腫瘍の1例 (B型慢性肝炎合併)

住吉 剛 忠, 矢島 義 昭, 高橋 信 孝
宮崎 敦 史, 大波 亜紀子, 寺井 志 保
及川 圭 介, 菅原 和 彦, 枝 幸 基
長 沼 廣*, 長野 正 裕**

はじめに

膵内分泌腫瘍は一般に予後の良い疾患と考えられている。診断時に他臓器に転移を認める悪性例においても発育は緩徐で生命予後は決して悪くないとされる。今回、B型慢性肝炎に悪性ラ氏島腫瘍を合併し複雑な経過をたどった1例を経験したので報告する。

症 例

患者：69歳，男性

家族歴：母がB型慢性肝炎

既往歴：昭和58年，献血時の検査でHBs抗原陽性が判明した。昭和62年，胃潰瘍にて内服治療を行った。昭和63年，事故で右前腕を切断した。

現病歴：平成10年10月頃より全身倦怠感が出現し近医を受診したところ，膵腫瘍・肝腫瘍を指摘され当院消化器科を紹介された。超音波所見では膵尾部に不整形の径3cmの低エコー腫瘍があり，肝内には右葉に局限して辺縁低エコー帯を持つ腫瘍性病変が2個並んでいた。腹部CTでは膵尾部および肝右葉に多血性腫瘍を認めた(図1)。ERCPでは胆管系に異常所見なく，主膵管も末梢に至るまで異常所見を認めなかった。当院初診時にはGOT 318 IU/L, GPT 611 IU/Lと高値であり，HBe抗原陽性，HBVDNA > 3,800 MEQ/mLであった。術前の肝生検では，A3F3であった。イ

ンターフェロン療法(α -2b)を2ヶ月間施行し肝炎を沈静化させて，平成11年2月に膵尾部切除・肝右葉切除・脾摘術を施行した。膵尾部の腫瘍は多結節性で，腫瘍細胞は胞体が豊かで索状あるいはリボン状配列を示し増殖していた(図2)。硝子様間質も目立ち膵外への浸潤も認めた。肝の腫瘍も同様の組織像を呈していた。免疫染色では内分泌腫瘍のマーカーはすべて陰性であったが，組織所見より内分泌腫瘍と判断し，肝転移を見ることから非機能性の悪性ラ氏島腫瘍と診断した。非腫瘍部の肝組織は生検標本と同様なA3F3の像であった(図3)。

その後は強力ネオミノファーゲンC(SNMC)の投与を継続し外来での経過観察を継続していたが，肝機能の悪化傾向が認められていた。平成13年3月には肝不全状態となったためラミブジン100 mg/日の投与を開始した。その後は速やかに肝障害は改善したが，同年11月にはYMDD変異株が出現し，SNMC投与にもかかわらず徐々に肝機能は低下していった。平成15年9月よりアデフォビル10 mg/日の投与を開始したが，それ以後は肝機能のコントロールは良好であった(図4, 図5, 表1)。

平成16年4月26日，腹痛を主訴に当院救命救急センター外来を受診した。

現症：意識清明，体温：36.9°C，血圧：166/70 mmHg，脈拍数：69回/分，心窩部に硬い腫瘤を，右下腹部にはやわらかい腫瘤を触知し各々に圧痛を認めた。

入院時検査成績(表1)：肝機能はほぼ正常で，

仙台市立病院消化器科

*同 病理科

**長野内科胃腸科

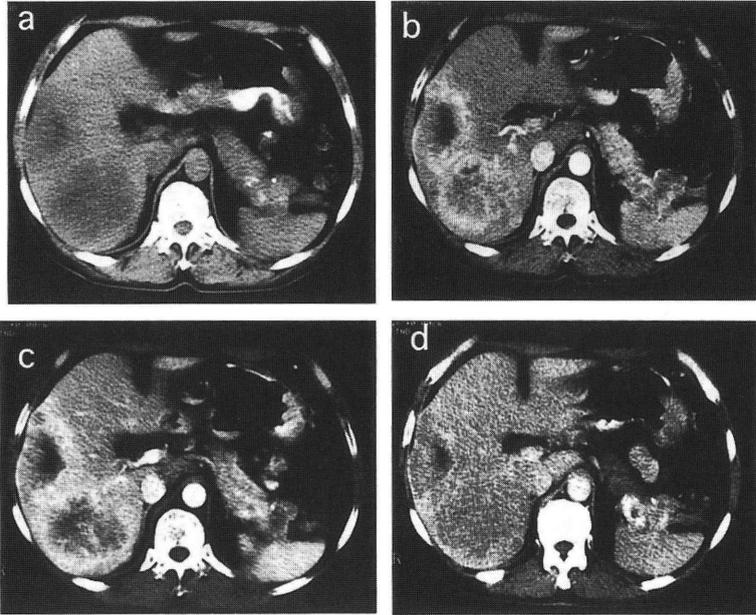


図1. 初診時の腹部CT

- a: 単純CTで肝右葉外側区に径60 mm, 50 mmの低吸収域を認める。脾頭部には石灰化が見られる。
 b: 動脈相では肝腫瘍の中心部は造影欠損域として描出されるが、辺縁は明瞭な濃染像を呈していた。脾尾部の腫瘍は脾頭部より造影効果は低い。
 c: 門脈相
 d: 平衡相、脾尾部病変はこの時相で初めて濃染された。

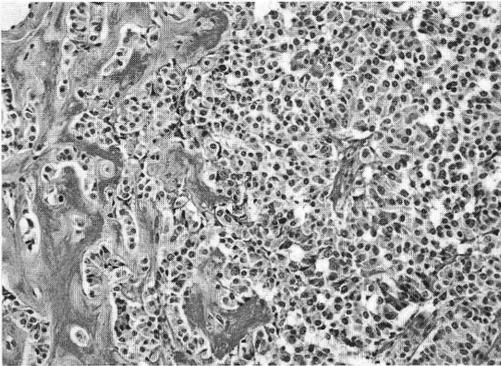


図2. 脾腫瘍の組織標本 (E-M 染色): 索状あるいはボン状の配列を示す細胞の増殖を認める。

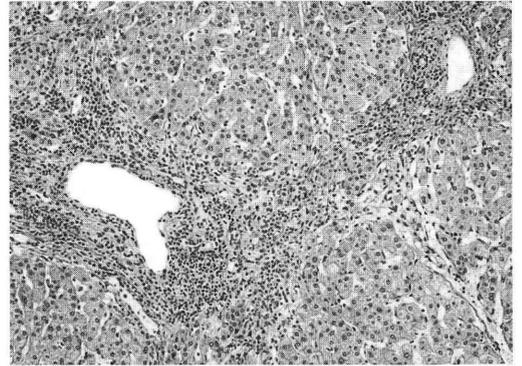


図3. 肝非腫瘍部の組織標本 (H-E 染色): A3F3の慢性肝炎の像を呈している。

肝予備能もPT活性97%と保たれていた。ラムブジン・アデフォビル内服中であり、HBVDNAは5.5 MEQ/mLと低下していた。

腹部造影CT所見 (図6): 残肝に多血性腫瘍が多発しており、肝門部と十二指腸背側および左腎

静脈背側にリンパ節転移を認めた。下腹部のスライスは小腸の著明な拡張と浮腫を認めた。入院後経過: 腹痛の原因は腸閉塞と診断し開腹したところ、回盲部より口側50 cmの腸管が癒着し壊死に陥った絞扼性イレウスであった。壊死腸管を切除し狭窄を解除した。肝腫瘍に関しては多血

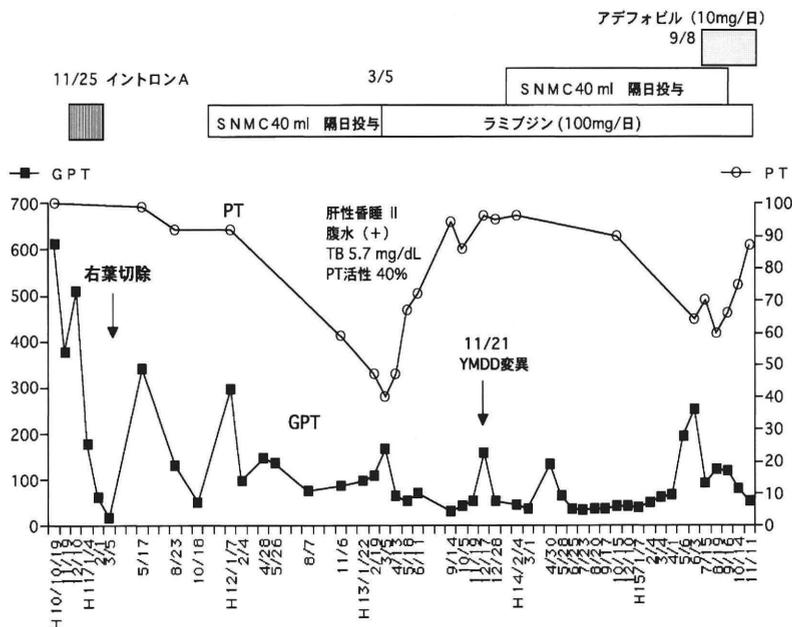


図 4. 術後の B 型慢性肝炎の推移 ① (PT 活性の推移を中心に)

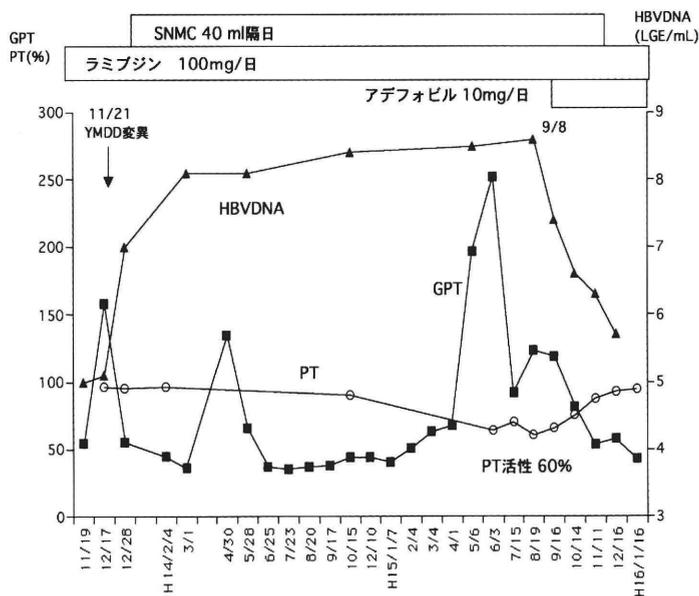


図 5. 術後の B 型慢性肝炎の推移 ② (HBV-DNA の推移を中心に)

性腫瘍である点や既往歴から、悪性ラ氏島腫瘍の再発と肝細胞癌が鑑別に挙げられた。

術後経過は良好であったが、5月1日より心窩部痛が出現し臍頭部付近の転移リンパ節による十

二指腸狭窄や神経浸潤が疑われ、胃管留置による減圧および塩酸モルヒネによる疼痛コントロールを図った。5月7日、緩和医療目的に消化器科転科となった。

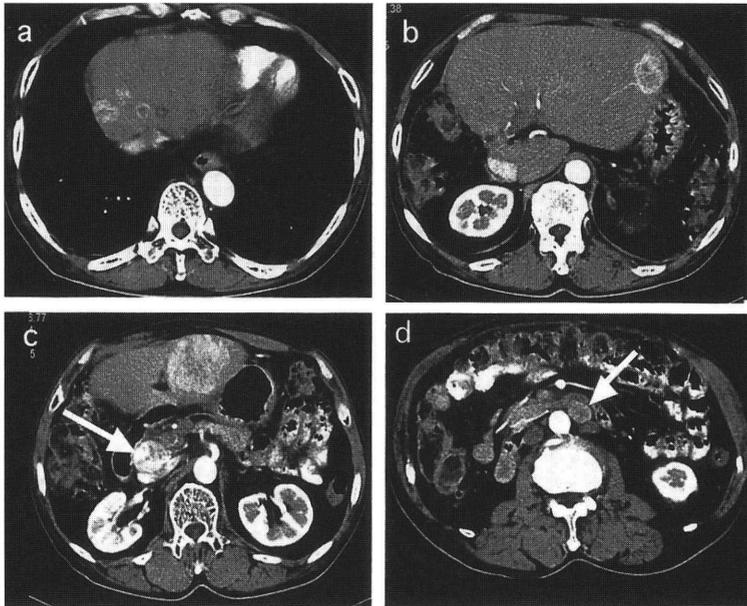


図 6. 再発時の腹部造影 CT

a, b: 残肝に多発性の造影効果のある腫瘍を認める。

c: 十二指腸下行脚の内側に径 25 mm のリンパ節転移を認める (矢印)。

d: 左腎静脈背側にも径 10 mm のリンパ節転移を認める (矢印)。

絶飲食とし、右鎖骨下より中心静脈カテーテルを挿入し管理した。疼痛コントロールに難渋し、嘔吐も頻回となってきていたため、胃管より造影したが狭窄・通過障害を認めなかった。5月21日に上部消化管内視鏡検査を施行したところ逆流性食道炎と球後性多発性潰瘍を認めた。生検では悪性所見を認めなかった。同日より、オメプラゾール 20 mg/日の点滴静注を開始した。その後は疼痛・嘔気とも改善したため6月4日よりランソプラゾール 30 mg/日内服に変更した。後日の上部消化管内視鏡検査では潰瘍・びらんは著明に改善していた。

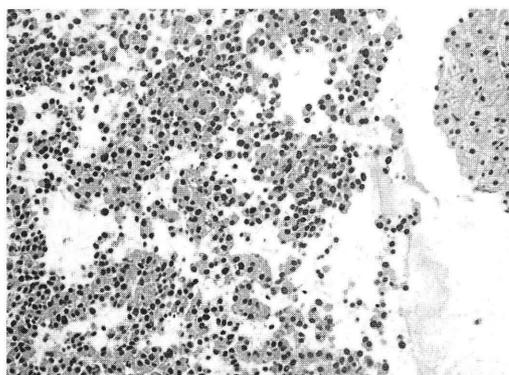
6月15日に肝腫瘍のエコー下肝生検を施行したところ、初回手術時の組織と同様な索状あるいはリボン状の配列を示す腫瘍細胞の増殖を認め、悪性ラ氏島腫瘍の再発と診断された。特殊染色ではクロモグラニン染色のみ陽性を呈し、インスリンやガストリンなどの消化管ホルモンなどは陰性であった(図7)。血中ガストリン濃度は 615.3 pg/ml と上昇していたが、PPI 投与下であったので診

断的意義は不明であった。しかし、球後性多発性潰瘍の存在より Zollinger-Ellison 症候群の可能性は否定できなかった。

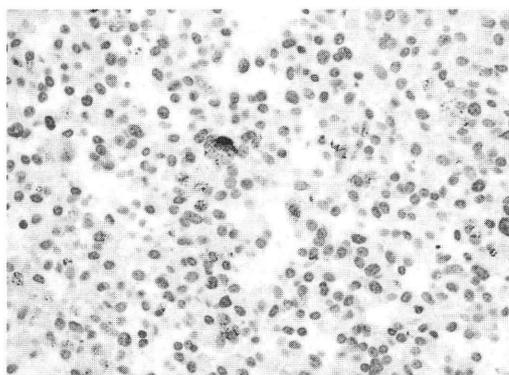
治療としてはソマトスタチンアナログの投与を選択した。オクトレオチド 100 μ g 皮下注射を1日2回連日施行開始した。その後、長時間作用型製剤(サンドスタチン LAR[®])の 20 mg 筋肉注射(月1回)に切り替え外来通院による経過観察を継続している。糖尿病の悪化を含めて明らかな副作用を認めていない。

考 察

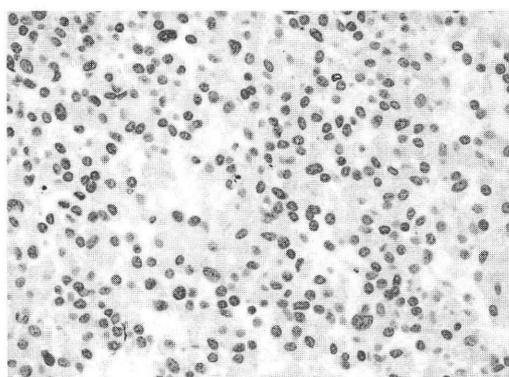
膵内分泌腫瘍は膵腫瘍全体の 3% を占める稀な疾患である。インスリノーマを除くほとんどは組織学的には悪性である頻度が高く発見時には肝などへの遠隔転移を有していることが多い。肝転移の有無は重要な予後規定因子である。しかしながら、その発育は緩徐で生命予後は比較的良い。ガストリノーマの肝転移例での 5 年生存率は 53%、10 年生存率は 30%であった¹⁾と報告されている。



a



b



c

図7. 肝腫瘍の生検標本

a: H-E染色。比較的均一で索状の配列を示す細胞の増殖を認める。

b: クロモグラニン染色。腫瘍細胞に陽性顆粒を認める。

c: ガストリン染色。染色陽性細胞は認められない。

根治療法は基本的には手術による切除であり、リンパ節廓清を行うのは勿論のこと、発育が緩徐である点より肝転移病変も可能な限り積極的に切除を目指す²⁾。また、原発巣が微細な多数の病変であることも多く SASI テストなどによる局在診断が非常に重要である³⁾。機能性腫瘍である場合にはホルモン過剰症状のコントロールが重要である。最近では肝臓以外の転移が否定されれば肝移植が試みられている症例もある⁴⁾。切除不能例や残存腫瘍に対しては5-FUやstreptozocinあるいはこれらとdoxorubicinの併用による化学療法⁵⁾や、インターフェロン α 療法⁶⁾、TAE等のインターベンション⁷⁾、核医学的療法⁸⁾、本例でも選択した長時間作用型のソマトスタチンアナログを用いたホルモン療法⁹⁻¹²⁾といった内科的治療が選択される。

ソマトスタチンは多くの臓器に分布するソマトスタチンレセプター (SSTR) に結合し多彩な生理作用を発揮する。SSTR は下垂体腺腫や消化管ホルモン産生腫瘍など多くの腫瘍においても認められている⁹⁾。ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは腫瘍細胞のSSTRに結合することが認められている¹⁰⁾。オクトレオチドのホルモン分泌抑制作用は腫瘍細胞のSSTRを介していると推測される。抗腫瘍作用については腫瘍血管の新生を抑制することで腫瘍細胞の増殖を抑制することで発揮される¹¹⁾。その作用の多様性から、種々の原因による下痢や痔炎などの痔疾患、糖尿病、食道静脈瘤よりの出血に対しても使用が試みられている。

消化管ホルモン産生腫瘍に対する効果は症状改善率が70~80%、生化学的改善率は30~75%に認められ、腫瘍縮小効果は10~20%、腫瘍の増殖抑制が8~16ヶ月の期間において約50%に期待できる¹²⁾。副作用としては嘔気・嘔吐や下痢など消化器症状が主で、その他注射部疼痛や種々の代謝・栄養障害を認める。その他、長期使用により胆石形成の報告がある。

従来のオクトレオチド製剤の難点として、作用時間が短く連日の使用が必要であるためコンプライアンスが悪いことが挙げられる。この点を改良

した長時間作用型の製剤が開発され、改善率がさらに向上した。また、前述のインターフェロン α との併用により44%に生化学的改善と11%の腫瘍縮小効果が得られたとの報告がある¹³⁾。

慢性B型肝炎に対してはインターフェロン α -2bや抗ウイルス薬であるラミブジン・アデフォビルの併用により現在は良好なコントロールが得られている。本例では肝右葉切除に際して肝機能の改善を目的に投与したインターフェロン α -2bが腫瘍の発育抑制に関与した可能性も考えられ、今後のオクトレオチドへの反応性によってはインターフェロン α を併用することも検討すべきと考えられる。

文 献

- 1) Weber HC et al: Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger Ellison Syndrome: A prospective long-term study. *Gastroenterology* **108**: 1637-1649, 1995
- 2) 土井隆一郎 他: 膵内分泌腫瘍. *日本内科学会誌* **92**: 589-595, 2003
- 3) Imamura M: Curative resection of multiple gastrinomas aided by selective arterial secretin test. *Ann Surg* **210**: 710-718, 1989
- 4) Lang H et al: Liver transplamtation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg.* **225**: 347-354, 1997
- 5) Chen P et al: Failure to confirm major objective antitumor activity of streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* **86**: 944-948, 1999
- 6) Eriksson B et al: Treatment of malignant endocrine pancreatic tumors with human leucocyte interferon. *Lancet Dec* **6**: 1307-1309, 1986
- 7) Kim YH et al: Selective hepatic artery chemoembolization for liver metastases in patients with carcinoid tumor or islet cell carcinoma. *Cancer Invest* **17**: 474-478, 1999
- 8) Otte A et al: Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. *Lancet* **351**: 417-418, 1998
- 9) Chanson P et al: Clinical pharmacokinetics of octreotide. Therapeutic applications in patients with pituitary tumours. *Clin Pharmacokinet* **25**: 375-391, 1993
- 10) Lamberts SW et al: Octreotide. *N Engl J Med* **334**: 246-254, 1996
- 11) Eriksson B et al: Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: future outlook. *Ann Oncol* **10** Suppl 2: S31-38, 1999
- 12) Oberg K et al: Treatment of malignant mid-gut carcinoid tumours with a long-acting somatostatin analogue octreotide. *Acta Oncol* **30**: 503-507, 1991
- 13) Oberg K: Interferon-alpha versus somatostatin or the combination of both in gastroenteropancreatic tumours. *Digestion*: **57** Suppl 1: 81-83, 1996