

## CASE REPORT

# 肝転移にて再発し、肝動脈化学塞栓療法が奏効した肺カルチノイドの1例

竹内 裕<sup>1</sup>・菊地英毅<sup>1</sup>・小倉 粹<sup>1</sup>・  
大泉聡史<sup>1</sup>・西村正治<sup>1</sup>

## A Case of Liver Metastasis of Pulmonary Carcinoid Tumor Responding to Transcatheter Arterial Chemoembolization

Yutaka Takeuchi<sup>1</sup>; Eiki Kikuchi<sup>1</sup>; Iki Ogura<sup>1</sup>;  
Satoshi Oizumi<sup>1</sup>; Masaharu Nishimura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital, Japan.

**ABSTRACT — Background.** Systemic chemotherapy has limited efficacy in patients with pulmonary carcinoid. We report a case of liver metastasis of pulmonary carcinoid which responded to transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Case.** A 63-year-old man underwent right lower lobectomy for pulmonary atypical carcinoid tumor (p-stage IA) in 2001. The patient relapsed in 2007, and presented with multiple liver metastases. He received 4 regimens of chemotherapy, but these only resulted in tumor growth. However, no metastasis was observed other than that in the liver. TACE was performed using gelatin particles and cisplatin in January 2009. He received 7 cycles of TACE, achieved a partial response and 1 year of disease control. **Conclusion.** Hepatic arterial chemoembolization may be a treatment option for patients with liver metastasis of pulmonary carcinoid tumor.

(JLCC. 2012;52:232-237)

**KEY WORDS —** Pulmonary carcinoid tumor, Lung cancer, Liver metastasis, Transcatheter arterial chemoembolization

Reprints: Eiki Kikuchi, First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital, North 15, West 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan (e-mail: eikik@med.hokudai.ac.jp).

Received September 16, 2011; accepted February 27, 2012.

**要旨 — 背景.** 転移性肺カルチノイド腫瘍は化学療法に抵抗性であり、治療に難渋することが多い。**症例.** 69歳、男性。2001年(63歳)に他院で肺腫瘍に対して右下葉切除術を施行され、IA期肺非定型カルチノイドと診断された。2006年11月に多発肝腫瘍を指摘され、経皮的肝生検にて肺カルチノイド腫瘍の肝転移再発と診断された。肝以外には転移再発所見を認めなかった。化学療法を行ったが奏効せず、肝腫瘍の増大を認めた。2009年1

月より多孔性ゼラチン粒およびシスプラチンを用いた肝動脈化学塞栓療法(TACE)を計7回施行し、PR相当の縮小および約1年間の病勢制御が得られた。**結論.** 肺カルチノイドの肝転移に対する治療戦略として、TACEは選択肢の一つとなりうる可能性が示唆された。

**索引用語 —** 肺カルチノイド腫瘍、肺癌、転移性肝腫瘍、肝動脈化学塞栓療法

## はじめに

肺カルチノイド腫瘍は、一般的に化学療法抵抗性であ

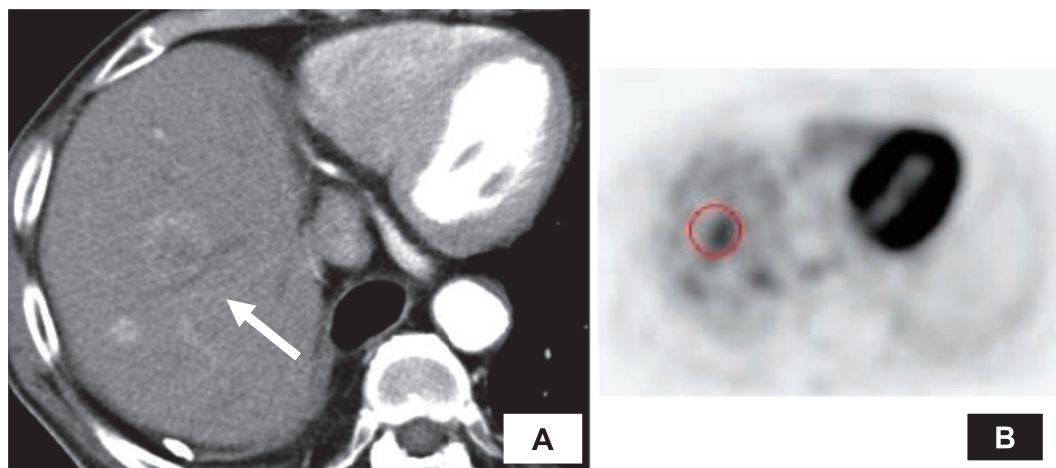
り、標準治療はない。<sup>1,2</sup> 肝動脈塞栓療法(transcatheter arterial embolization: TAE)や肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization: TACE)は

<sup>1</sup>北海道大学第一内科。

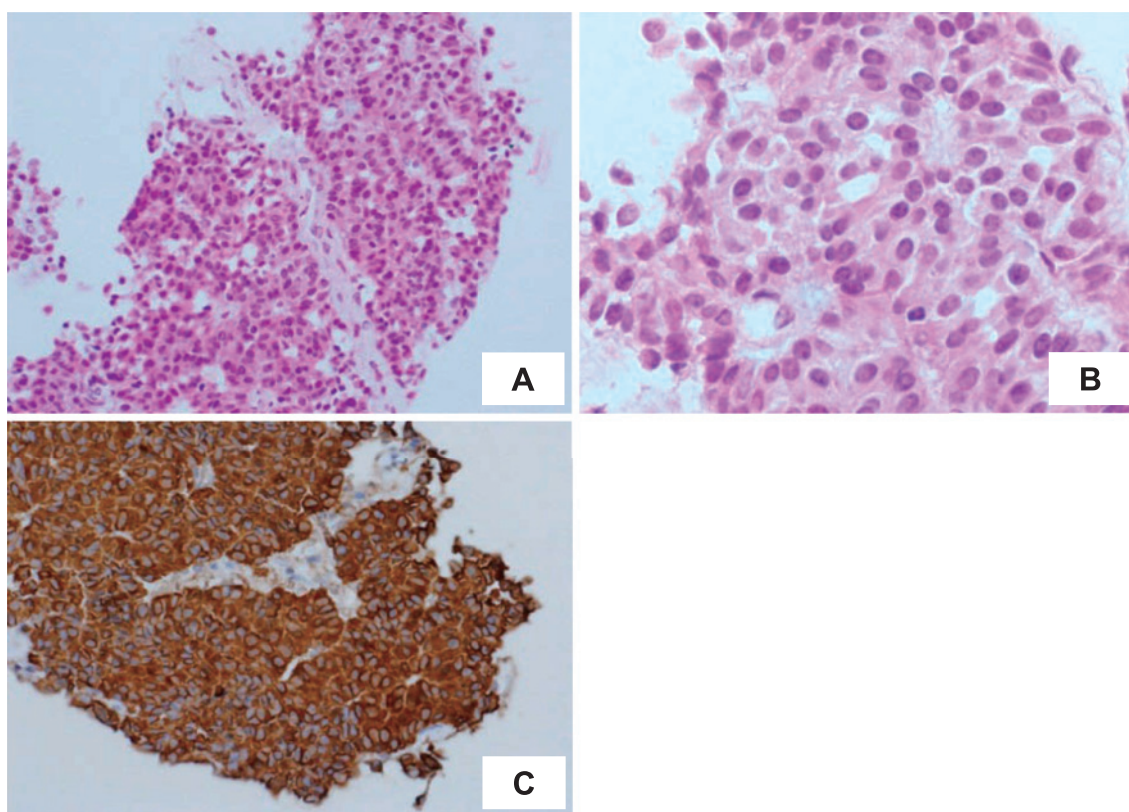
別刷請求先: 菊地英毅, 北海道大学第一内科, 〒060-8638 北海

道札幌市北区北15条西7丁目(e-mail: eikik@med.hokudai.ac.jp)。

受付日: 2011年9月16日, 採択日: 2012年2月27日。



**Figure 1.** A) CT scan showing multiple metastatic liver tumors. B) FDG-PET scan showing increased FDG uptake in the liver tumors. Percutaneous needle biopsy revealed these tumors to be carcinoids.



**Figure 2.** H&E images of the liver tumors obtained by percutaneous biopsy in (A) low magnification ( $\times 40$ ) and (B) high magnification ( $\times 100$ ). The tumor cells show mitotic activity and an insular growth pattern. C) Image of immunohistochemical staining using chromogranin A antibody. Most tumor cells were positive for chromogranin A.

肝細胞癌の治療法として広く行われているが、近年大腸癌<sup>3</sup>や神経内分泌腫瘍<sup>4</sup>の肝転移病変に対しての有用性

が報告されている。

今回我々は、化学療法抵抗性の肝転移再発に対し、

**Table 1.** Tumor Response with TACE Treatment

	2009/JAN	2009/MAR	2009/APR	2009/MAY	2009/JUL	2009/AUG	2009/SEP	2010/JAN
TACE	before	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th
Liver S8 (mm)	81	51	48	43	40	37	37	37
Liver S7 (mm)	58	50	42	28	22	24	26	28
Liver S6 (mm)	57	42	35	28	28	30	38	40
Response rate (%)		27	36	49	54	53	48	46

**Figure 3.** Angiography of the liver before (A) and after (B) transcatheter arterial chemoembolization (TACE). Angiographic enhancement was reduced after TACE.

TACE が奏効した肺カルチノイド腫瘍の 1 例を経験した。肺カルチノイド腫瘍の肝転移に対する治療方針を考慮する上で参考となる症例と考え、文献的考察を加え報告する。

## 症 例

症例：69 歳，男性。

主訴：多発肝腫瘍。

既往歴：61 歳：閉塞性動脈硬化症にて両側大腿動脈バイパス術，冠攣縮性狭心症。68 歳：膀胱癌にて経尿道的切除術。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：1 日 20 本を 25 歳より初診時まで 44 年間。喫煙指数 880。

職業：元医療事務。

現病歴：閉塞性動脈硬化症，冠攣縮性狭心症にて近医通院中，2001 年に肺野結節影を指摘された。右肺下葉切除術を施行され，病理所見では 10 倍視野で 2 個以上の核分裂像は認めないものの壊死所見を認め，肺非定型カルチノイド (pT1N0M0 IA 期) と診断された。2006 年 11 月に嘔吐症状にて他院を受診し，腹部超音波検査，CT

で多発肝腫瘍を指摘された。症状はすぐに消失したが，経過観察にて肝腫瘍は増大したため，2007 年 8 月当院を紹介された。カルチノイド症候群様の症状は経過を通してみられていない。

入院時現症：身長 156.1 cm，体重 52.3 kg，体温 36.2℃，脈拍 62 回/分・整，血圧 110/50 mmHg，右側胸部に手術痕あり，その他理学所見上特記事項なし。

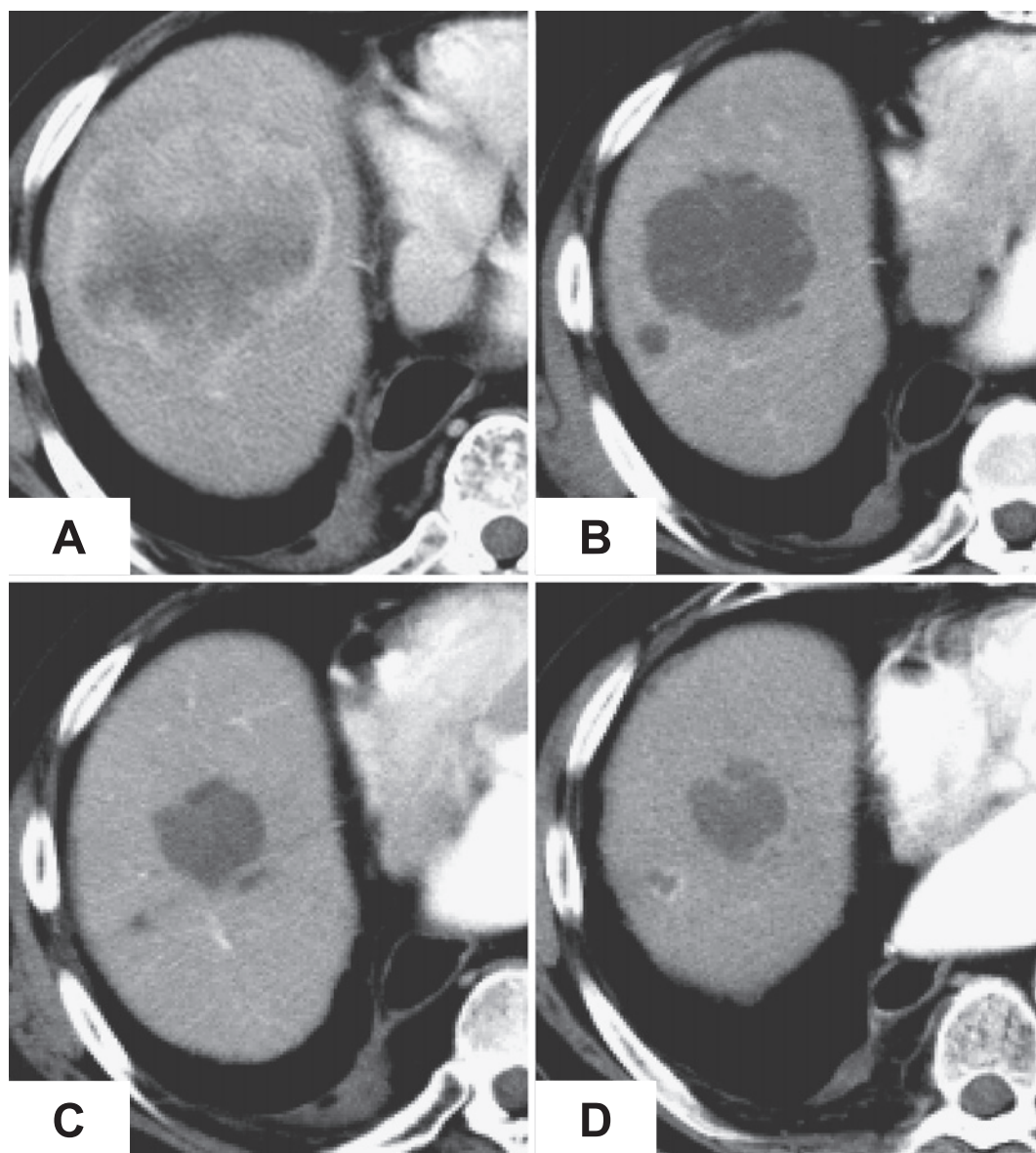
入院時検査所見：血算異常なし，肝機能障害なし，尿中 5-HIAA 16 mg/日 (基準値 0.5～5.0 mg/日) と上昇，腫瘍マーカーでは，CYFRA 6.1 ng/ml (基準値 0～2.0 ng/ml) の上昇がみられたが，NSE 9.7 ng/ml (基準値 0～10 ng/ml)，Pro GRP 26 pg/ml (基準値 0～80 pg/ml) は正常範囲内であった。

胸部 X 線写真：肺野および縦隔に明らかな異常影を指摘できなかった。

胸腹部 CT (Figure 1A)：肝に，周囲に造影効果があり，内部に低吸収域を伴う比較的境界明瞭な腫瘍の多発を認め，転移性肝腫瘍の所見と考えられた。その他全身に明らかな転移を示唆する所見は認めなかった。

FDG-PET (Figure 1B)：肝内の多発する腫瘍に一致して，SUV max 4.98 の異常集積を認めた。肝臓以外に異常





**Figure 4.** A CT scan of the liver tumors before (A), after 1 course (B), 4 courses (C), and after 6 courses (D) of TACE.

集積を認めなかった。

脳 MRI・骨シンチグラフィー：異常なし。

上部・下部消化管内視鏡：直腸に直径 2 cm のポリープを認める以外特記すべき所見なし。

経皮的肝生検 (Figure 2)：小型円形核で好酸性の胞体を持つ細胞が、粗な線維性間質を伴い充実性に増生していた。免疫染色では、chromogranin A 強陽性、synaptophysin 陽性で、カルチノイド腫瘍と診断した。

入院後経過：肝原発カルチノイド腫瘍の否定はできないが、多発肝腫瘍であることや経過より、肺カルチノイド腫瘍の肝転移再発と診断した。肝臓以外に再発所見を認めなかった。2007 年 12 月より初回化学療法としてシ

スプラチンとエトポシドの併用化学療法を計 3 コース施行したが、腫瘍縮小はみられず、最良効果は SD であった。2008 年 5 月よりアムルビシンによる二次化学療法を 4 コース施行したが、最良効果は SD であった。2008 年 9 月よりイリノテカンによる三次化学療法を 1 コース施行したが、グレード 3 の下痢がみられたため中止した。さらに、2008 年 11 月よりノギテカンによる四次化学療法を 2 コース施行したが腫瘍は増大し、最良効果は PD であった。

肝以外には転移再発所見はみられなかったため、2009 年 1 月から多孔性ゼラチン粒 (ジェルパート®) とシスプラチン 100 mg による TACE を施行した。2010 年 1 月ま

で計7回のTACEを施行した(Table 1)。2回目の後にPR相当の縮小効果を認めたが、6回目の後に腫瘍の増大および新たな肝転移の所見を認めた(Figure 3, 4)。有害事象としては、グレード2の食欲不振、悪心のみであった。2010年3月に肝転移の再増大、副腎転移の出現がみられ、TACE無効と判断した。カルボプラチンとパクリタキセルによる併用化学療法を追加したが、無効であり、緩和ケアを主体とする治療に移行した。

## 考 察

肺カルチノイド腫瘍は、原発性肺癌全体の1~2%と比較的稀である。<sup>1,2,5</sup> 発生学的に気管支上皮に存在する神経内分泌細胞に由来するとされ、肺小細胞癌や肺大細胞神経内分泌癌とともに神経内分泌腫瘍に分類される。<sup>1,2</sup> カルチノイド腫瘍は、核分裂像、核の大小不同、核のクロマチン増加などにより定型カルチノイド (typical carcinoid: TC) と非定型カルチノイド (atypical carcinoid: AC) に分けられる。TCは9割程度がリンパ節転移および遠隔転移を有さない限局性病変として発見され、5年生存率90~98%、10年生存率82~95%と予後良好であるが、ACは半数以上にリンパ節転移、20%程度に遠隔転移を認め、5年生存率、10年生存率はそれぞれ61~73%、35~59%と比較的予後不良である。<sup>2,6</sup>

肺カルチノイド腫瘍の治療は外科的切除が第一選択である。転移再発を含めた切除不能例では、一般的にプラチナ製剤あるいはストレプトゾシンベースの併用化学療法が行われるが、治療抵抗性であり、標準治療はない。<sup>1,2</sup> 近年、肺カルチノイド腫瘍を含む神経内分泌腫瘍に対する治療として、ペバシズマブとオクトレオチドとの併用療法が試みられ、奏効率18%、病勢制御率95%と比較的良好な成績が報告されている。<sup>7</sup>

カルチノイド腫瘍を含む神経内分泌腫瘍 (肺および腹部原発) の肝転移病変に対し、転移巣が肝に限局し切除可能な場合、外科的切除やラジオ波焼灼術が予後を改善する可能性を示す後ろ向き研究がある。<sup>8</sup> 一方、切除不能の肝転移に対しNCCNのガイドラインでは、TAEやTACE、放射線塞栓療法、ラジオ波焼灼術による局所療法を考慮すべきとしている。<sup>9</sup> TAEおよびTACEによる局所治療については数多くの報告があるものの、カルチノイド腫瘍に対してどちらを選択すべきかについては定まてはいない。<sup>4,10-12</sup>

転移性腫瘍において肝動脈は主な供給血管であり、TAEはその肝動脈を塞栓物質で閉塞し、選択的に肝腫瘍を壊死させる治療法である。カルチノイド腫瘍の転移性肝腫瘍に対するTAEは、腫瘍を縮小させ、ホルモン分泌を抑制し、症状を改善する。<sup>11,13</sup> 一方TACEは、造影剤と抗癌剤を注入し、その後ゼラチンスポンジなどの塞栓物

質を注入して肝動脈を塞栓する治療法である。TACEに用いる抗癌剤や塞栓物質はさまざまなものが報告されており、その定まった方法はない。

Hoらは、TAEおよびTACEを行った肝転移を有する46例の神経内分泌腫瘍を後ろ向きに検討し、生存期間が3.5年、無増悪期間が1.5年で、肝臓以外に転移がある場合や原発巣が残存した場合でも、ホルモン分泌を抑え症状を緩和すると報告している。<sup>11</sup> またGuptaらは69例のカルチノイド腫瘍肝転移と54例の膵内分泌腫瘍肝転移の計123例を後ろ向きに検討したが、膵内分泌腫瘍においてはTACEがTAEよりも生存期間、奏効率ともに優れていたが、カルチノイド腫瘍においては生存期間の延長は認められなかった。<sup>12</sup> カルチノイド腫瘍と膵内分泌腫瘍における化学療法感受性の差異が影響した可能性が推察されている。一方PhanらはTACEによる治療関連死が6.5%と高頻度であったため、慎重な症例選択の必要性を述べている。<sup>14</sup> 現在TAEとTACEを前向きに比較した報告はなく、これらの治療の意義を検討するにはできれば前向きの検討が望まれる。

本症例は化学療法抵抗性で病勢の進行がみられたが、病変が肝に限局していたため、局所治療としてTACEを行い、1年以上腫瘍の制御を得ることができた。カルチノイド腫瘍の症例数は少ないが、こうした症例を蓄積して、肝転移に対するTAEおよびTACEの有用性を検討していく必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の診断および治療に際し、ご協力をいただきました当院病理部の松野吉宏先生、第三内科の中馬誠先生に感謝いたします。

## REFERENCES

1. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malferttheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113:5-21.
2. Bertino EM, Confer PD, Colonna JE, Ross P, Otterson GA. Pulmonary neuroendocrine/carcinoid tumors: a review article. *Cancer*. 2009;115:4434-4441.
3. Hubbard JM, Alberts SR. Treatment of liver-limited metastatic colorectal cancer. *Cancer J*. 2010;16:235-240.
4. Steward MJ, Warbey VS, Malhotra A, Caplin ME, Buscombe JR, Yu D. Neuroendocrine tumors: role of interventional radiology in therapy. *Radiographics*. 2008;28:1131-1145.
5. Hage R, de la Rivière AB, Seldenrijk CA, van den Bosch JM. Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:697-704.
6. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of

- histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer*. 2002;37:127-135.
7. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alfa-2b. *J Clin Oncol*. 2008;26:1316-1323.
  8. Musunuru S, Chen H, Rajpal S, Stephani N, McDermott JC, Holen K, et al. Metastatic neuroendocrine hepatic tumors: resection improves survival. *Arch Surg*. 2006;141:1000-1005.
  9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine tumors: Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2011. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf)
  10. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg*. 2000;190:432-445.
  11. Ho AS, Picus J, Darcy MD, Tan B, Gould JE, Pilgram TK, et al. Long-term outcome after chemoembolization and embolization of hepatic metastatic lesions from neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:1201-1207.
  12. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer*. 2005;104:1590-1602.
  13. Brown KT, Koh BY, Brody LA, Getrajdman GI, Susman J, Fong Y, et al. Particle embolization of hepatic neuroendocrine metastases for control of pain and hormonal symptoms. *J Vasc Interv Radiol*. 1999;10:397-403.
  14. Phan AT, Yao JC, Evans DB. Treatment options for metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2008;144:895-898.