

## 症例報告

# 臨床的に肝原発が示唆された神経内分泌癌の一例

河郷 亮, 白築祥吾, 岩本拓也, 佐伯一成, 浦田洋平, 日高 勲,  
石川 剛, 高見太郎, 内田耕一, 寺井崇二, 山崎隆弘, 坂井田功

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学分野(内科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

**Key words** : 多血性肝腫瘍, 神経内分泌腫瘍, 肝原発神経内分泌癌

### 和文抄録

症例は80歳代男性. 左外耳道癌(扁平上皮癌)の精査目的で施行された陽電子放射断層撮影・コンピュータ断層撮影にて肝腫瘍を指摘され, 精査加療目的で当科に紹介となった. 慢性肝障害を伴わない径20mm大の単発性多血性肝腫瘍であり, 血液検査及び画像検査所見からは診断に至らなかったため, 経皮的肝腫瘍生検が施行された. 免疫組織化学的にChromogranin A・Synaptophysin・CD56はいずれも陽性で, Ki-67 indexが70%であったため, 神経内分泌癌(小細胞癌)と確定診断された. 同病変に対して肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization; TACE)が施行されたが, その4ヵ月後に超音波内視鏡下吸引穿刺生検にて腭頭部周囲リンパ節転移と診断され, その後は対症療法で経過観察された. TACE後14ヵ月で死亡し, 剖検を行ったものの原発巣は同定し得ず, 臨床経過より肝原発神経内分泌癌の可能性が高いと考えられた.

### 諸 言

神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor; NET)は全身に広く分布する神経内分泌細胞由来の腫瘍であり, 消化管・肺・膵臓などに好発するとされているが, 病巣が微細であるが故に臨床的にその存在が確認されないケースもあり得る. 肝臓はこれらに発

生したNETの転移が生じやすい臓器であるが, 一方で非常に稀ながら肝原発神経内分泌腫瘍(primary hepatic NET; PHNET)の報告もあるため, 組織学的にNETと診断された肝腫瘍が原発巣か転移巣かを鑑別することは極めて困難である. 今回我々は, 慢性肝障害を伴わない単発性多血性肝腫瘍に対して経皮的肝腫瘍生検を施行し, 神経内分泌癌(neuroendocrine carcinoma; NEC)と診断された症例を経験した. 剖検にて腭原発を完全には否定し得なかったが, 臨床経過より肝原発神経内分泌癌(primary hepatic NEC; PHNEC)の可能性が高いと考えられた. 非常に稀な本症例について, 文献的考察を加えて報告する.

### 症 例

症 例 : 80歳代 男性.

主 訴 : なし.

現病歴 : 20XX年6月, 左外耳道癌(扁平上皮癌)を近医で指摘され, 当院耳鼻咽喉科を受診した. 同年7月, 陽電子放射断層撮影・コンピュータ断層撮影(positron emission tomography-computed tomography; PET-CT)にて肝S6にFluorodeoxyglucose (FDG)の集積が認められたため当科を紹介受診し, 外耳道癌に対する放射線療法終了後の同年10月に肝腫瘍の精査加療目的で当科に入院となった.

既往歴 : 虫垂炎(20歳時), 閉塞性動脈硬化症(66歳時), 胆嚢結石症(74歳時).

家族歴 : 妹 肝癌(詳細不明).

平成25年10月23日受理

生活歴：飲酒 機会飲酒，喫煙10-30本/日×45年間 (65歳以降 禁煙)。

入院時現症：身長 163.0cm，体重 59.6kg，BMI 22.4，意識清明，体温 36.2℃，血圧 139/81mmHg，脈拍 63/分 整，眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄染は認められなかった。左頸部リンパ節腫脹が認められた。胸部聴診上異常肺呼吸音及び心雑音は聴取せず，腹部診察上，平坦・軟であり，自発痛・圧痛共になく，腸蠕動音は正常であり，右季肋部・右下腹部に手術痕が認められた。下腿に浮腫は認められなかった。また，下痢・嘔吐などの消化器症状，動悸，喘息様呼吸困難，顔面紅潮などの症状は認められなかった。

血液生化学検査 (表1)：軽度の貧血と軽度の低蛋白・アルブミン血症が認められたが，肝・腎機能に異常は認められなかった。

ウィルスマーカー (表1)：HBV・HCVに関するマーカーは全て陰性で，その他の肝疾患に関連し得るウィルスマーカーにも異常は認められなかった。

腫瘍マーカー (表1)：SCC・soluble IL-2 receptorが軽度高値であったが，CEA・CA19-9・AFP・PIVKA-IIはいずれも基準範囲内であった。

腹部超音波検査 (図1a)：Bモードにて，肝S6被膜下に径20mm大の等エコー腫瘍が認められた。ソナゾイド造影検査の早期動脈相で腫瘍内部が徐々に

造影され，後血管相で腫瘍は欠損像として描出された。

ダイナミックCT検査 (図1b, c, d)：肝S6に径15mm大の低吸収腫瘍が認められた。ダイナミックスタディでは同病変は極淡い早期濃染を呈し，後期洗い出しを伴っていた。

EOB-MRI検査 (図2)：肝S6被膜下にT1強調像で低信号，T2強調像で高信号を呈する径15mm大の腫瘍が認められた。ダイナミックスタディでは早期濃染および後期洗い出しを呈し，肝細胞相で欠損像として認められた。

PET-CT (当科受診前)：肝S6被膜下にFDG高集積

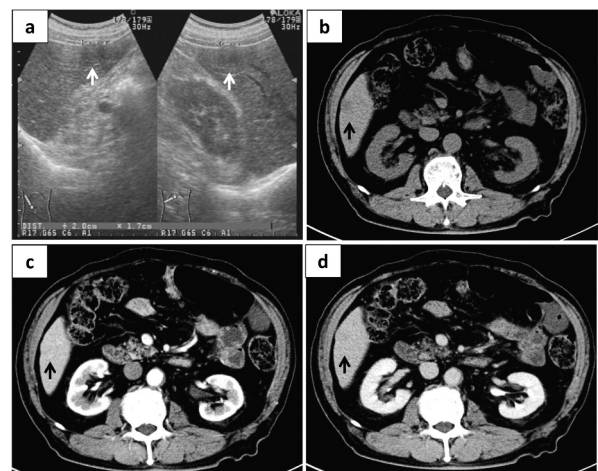


図1 腹部超音波検査・CT検査 (肝腫瘍)

a 腹部超音波検査：肝S6被膜下に径20mm大の等エコー腫瘍が認められた。

b-d ダイナミックCT検査：肝S6に径15mm大の低吸収腫瘍が認められた。ダイナミックスタディでは同病変は極淡い早期濃染を呈し，後期洗い出しを伴っていた。

a：腹部超音波検査Bモード，b：単純，c：早期相，d：後期相

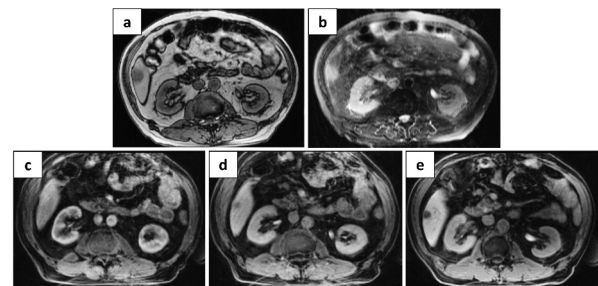


図2 EOB-MRI検査

肝S6被膜下にT1強調像で低信号，T2強調像で高信号を呈する径15mm大の腫瘍が認められた。ダイナミックスタディでは早期濃染および後期洗い出しを呈し，肝細胞相で欠損像として認められた。

a：T1強調，b：T2強調，c：早期相，d：後期相，e：肝細胞相

表1 入院時血液生化学検査

TP	6.6 g/dl ↓	BUN	23 mg/dl	HBsAg	-
Alb	3.5 g/dl ↓	Cre	1.1 mg/dl	HBsAb	-
BS	77 mg/dl	Na	139 mmol/L	HBc-IgG	-
T.Bil	0.9 mg/dl	K	3.8 mmol/L	HCVAb	-
D.Bil	0.2 mg/dl	Cl	104 mmol/L		
AST	21 IU/L	CRP	0.12 mg/dl	CEA	3 ng/ml
ALT	18 IU/L			SCC	2.2 ng/ml ↑
ALP	139 IU/L	WBC	4500 10 <sup>6</sup> /L	CA19-9	8.8 U/ml
γGTP	13 IU/L	RBC	376 10 <sup>10</sup> /L	DUPAN-2	25 U/ml
LDH	185 IU/L	Hb	11.9 g/dl ↓	Span-1	5.1 U/ml
CPK	126 IU/L	Plt	15.1 10 <sup>10</sup> /L	AFP	1.1 ng/ml
T.Chol	133 mg/dl	PT	77.4 %	AFP-L3	0.5 %
TG	78 mg/dl			PIVKA-II	12 mAU/ml
ChE	223 IU/L			sIL-2R	590 U/ml ↑

軽度の貧血と軽度の低蛋白・アルブミン血症が認められるが，肝・腎機能に異常は認められなかった。HBV・HCVに関するマーカーは全て陰性で，その他の肝疾患に関連し得るウィルスマーカーにも異常は認められなかった。

また，腫瘍マーカーは，SCC・s-IL2Rが軽度高値であったが，CEA・CA19-9・AFP・PIVKA-IIはいずれも基準範囲内であった。

を伴う腫瘤影（径10mm, SUVmax 4.12）が認められた。胃・大腸・膵・脾・腎・副腎に明らかな腫瘤及びFDG集積は認められなかった。

上部・下部消化管内視鏡検査：明らかな腫瘍性病変は認められなかった。

入院後経過：各種検査の結果，対象病変は単発性多血性肝腫瘍であり，その治療法として外科的切除・経皮的治療（経皮的ラジオ波焼灼療法〈radiofrequency ablation；RFA〉・経皮的エタノール注入療法〈percutaneous ethanol injection；PEI〉）・肝動脈化学塞栓療法（transcatheter arterial chemoembolization；TACE）が挙げられた。外科的切除が第一選択と考えられたが患者・家族がそれを拒否し，また経皮的治療に関しては腫瘍

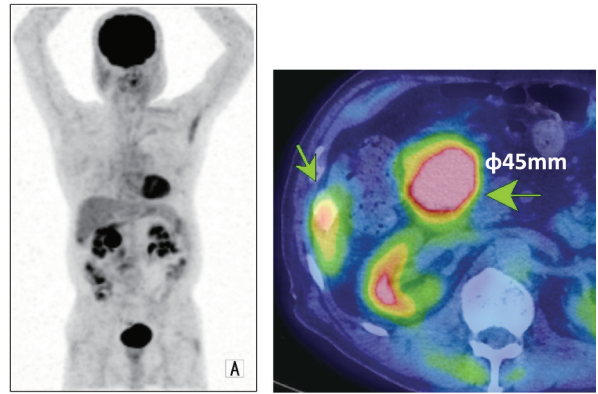


図5 PET-CT検査

肝内のTACE施行部は縮小傾向で，SUV-maxの低下が認められた。一方，膵頭部周囲リンパ節が径45mm大に増大し，FDG集積が認められた。

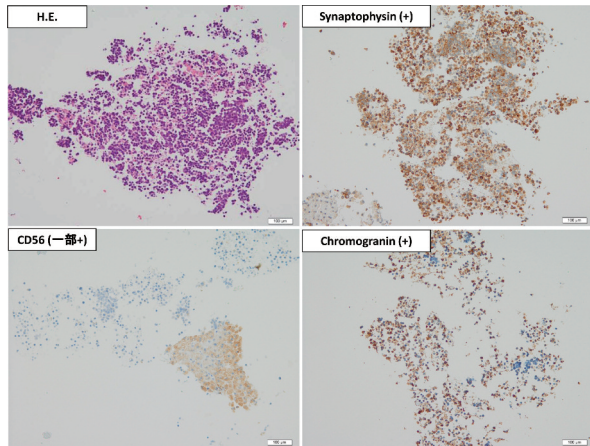


図3 肝腫瘍病理組織学的検査

HE染色にてN/C比の高い小型異型細胞の集簇が認められ，神経内分泌腫瘍に特徴的とされるSynaptophysin・Chromogranin Aが共に陽性で，神経系マーカーであるCD56も一部陽性を示した。

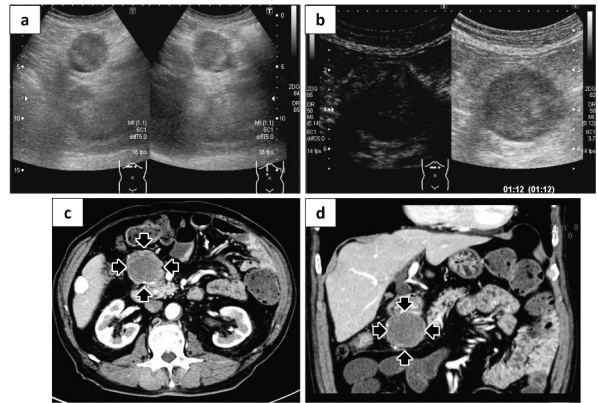


図6 腹部超音波検査・CT検査（膵頭部周囲リンパ節）

a, b 腹部超音波検査：Bモード（a）で境界明瞭な径45mm大の低エコー領域として描出され，ソナゾイド造影検査（b）では腫瘍辺縁にのみ造影効果が認められた。c, d ダイナミックCT検査：同様に腫瘍辺縁のみ淡い造影効果が認められた。

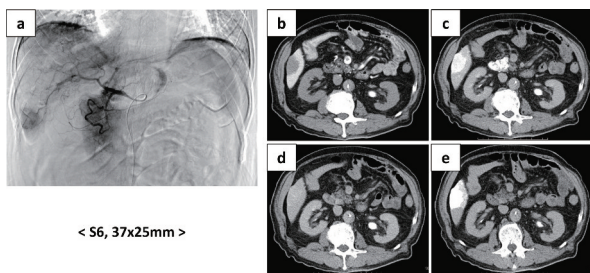


図4 肝血管造影検査

a 総肝動脈造影：肝S6に径37×25mm大の腫瘍濃染が認められた。

b-e 血管造影下CT検査：肝S6腫瘍はCTAP※1で欠損像，CTHA※2で早期濃染・後期洗い出しを呈した。

a：総肝動脈造影検査，b：CTAP，c：CTHA（7sec.），d：CTHA（70sec.），e：post-TACE

※1 CTAP：CT during arterial portography

※2 CTHA：CT during hepatic angiography

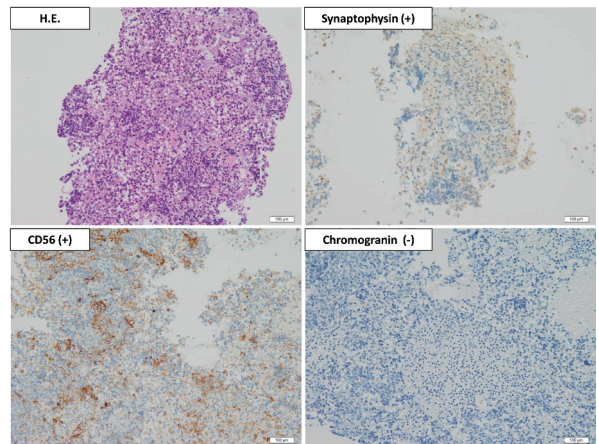


図7 膵頭部リンパ節病理組織学的検査

HE染色にて肝腫瘍生検と同様にN/C比の高い小型異型細胞が認められた。Chromogranin Aは陰性であったが，Synaptophysin・CD56は陽性であった。

が肝表面に突出しているため手技的にリスクが高いと判断して回避した。よって本症例ではTACEを選択することとなったが、慢性肝障害の所見がなく、腫瘍マーカーおよび各種画像検査結果からも診断につながる特徴的な所見が認められなかったため、病理組織学的診断が必須と考え、経皮的肝腫瘍生検が施行された。

**肝腫瘍病理組織学的検査 (図3) :** HE染色にてN/C比の高い小型異型細胞の集簇が認められた。NETに特徴的とされるSynaptophysin・Chromogranin A (CgA) が共に陽性で、神経系マーカーであるCD56も一部陽性を示した。またKi-67 indexが70%であったため、NEC (small cell type) と診断された。

**肝血管造影検査 (図4) :** 総肝動脈造影 (図4a) にてS6に径37×25mm大の腫瘍濃染が認められ、血管造影下CT検査にて肝S6腫瘍はCTAP (図4b) で欠損像、CTHA (図4c, d) で早期濃染・後期洗い出しを呈した。引き続き、プラチナ製剤 (ミリプラチン20mg) を用いたTACEが施行された (図4e)。  
**治療後経過 :** TACE4ヵ月後にPET-CT (図5) が施行され、肝内のTACE施行部は縮小傾向で、SUV-maxの低下が認められた。一方、膵頭部周囲リンパ節が径45mm大に増大し、FDG集積が認められた。腹部超音波検査上、Bモード (図6a) で境界明瞭な径45mm大の低エコー領域として描出され、ソナゾイド造影検査 (図6b) では腫瘍辺縁にのみ造影効果が認められた。ダイナミックCT検査 (図6c, d) 上も同様の所見であった。

表2 腫瘍マーカー・内分泌ホルモン検査

内分泌ホルモン	単位	TACE前	7ヵ月後
NSE	ng/ml	12.0	13.0
PROGRP	pg/ml		29.7
SCC	ng/ml		1.6
Glucagon	pg/ml		65.0
Gastrin	pg/ml	141.0	242.0
Insulin	mU/ml		4.6
Serotonin (5-HT)	ng/mL		39.0
Calcitonin	pg/dl		26.0
VIP	pg/mL		<5
5HIAA (Plasma)	ng/ml		8.8
5HIAA (Urine-collection)	mg/day		2.2

TACE後7ヵ月では、NSE・SCC・ガストリン・血漿5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) が軽度高値を示した。

膵頭部周囲リンパ節腫大に対する精査目的で入院となったが、血液生化学検査上大きな変化は認められず、腫瘍マーカー・内分泌ホルモン値 (表2) に関しては、NSE・SCC・ガストリン・血漿5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) が軽度高値を示した。保存血清を用いて測定したTACE施行前のNSE・ガストリン値と比較して上昇傾向にあり、病勢の悪化が示唆された。

リンパ節腫大に対して超音波内視鏡下吸引穿刺生検術 (endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration; EUS-FNA) が施行された。

**膵頭部周囲リンパ節病理組織学検査 (図7) :** HE染色にて肝腫瘍生検と同様にN/C比の高い小型異型細胞が認められた。CgAは陰性であったが、Synaptophysin・CD56は陽性であった。以上より、NECリンパ節転移と診断された。

**診断後経過 :** NECリンパ節転移に対する治療として外科的切除・化学療法 (Cisplatin + Etoposide) ・Somatostatin analog (Octreotide) が挙げられたが、前2者はいずれも患者にとって侵襲的であり、患者・家族とも拒否したため選択されなかった。また、Somatostatin receptor type 2 (SSTR2) が陰性であったため、Somatostatin analogの治療効果は期待できないと判断されて、そ

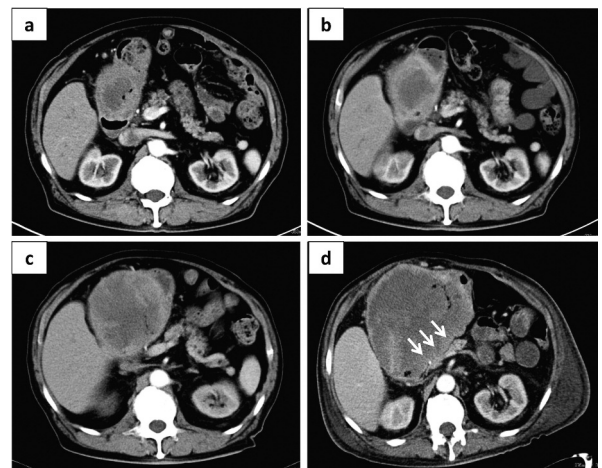


図8 CT検査 (膵頭部周囲リンパ節転移)

膵頭部周囲リンパ節転移は死亡3ヵ月前 (b) から急速に増大し、死亡1ヵ月前 (d) には膵実質との境界が不明瞭となったため、リンパ節転移巣から膵頭部への直接浸潤 (→) が示唆された。

a: 死亡4ヵ月前 (腫瘍最大径73mm), b: 死亡3ヵ月前 (同89mm), c: 死亡2ヵ月前 (同107mm), d: 死亡1ヵ月前 (同126mm)

の後対症療法を行う方針となった。膵頭部周囲リンパ節転移はTACE 11ヵ月後（死亡3ヵ月前）から急速に増大し、徐々に膵実質との境界が不明瞭となったため、リンパ節転移巣から膵頭部への直接浸潤が示唆された（図8）。更にTACE 12ヵ月後から経口摂取困難となり、上部消化管内視鏡検査にて、リンパ節転移は胃を穿通して腹腔に露出し、通過障害を来していた。その範囲は前庭部から胃体中部にまで及んでおり、内視鏡下ステント留置術は困難と判断されて、胃空腸吻合術が施行された。一時的にイレウス症状は改善したが、次第に全身状態は悪化し、TACE 14ヵ月後に死亡した。

**病理解剖：**腫瘍は胃・横行結腸および膵の一部を巻き込み一塊となっていた。腫瘍径は200mmに及び、内部は大部分が壊死に陥っていた。肝臓はほぼ正常肝で、TACE施行部は凝固壊死に陥っており、癌組織の残存は認められなかった。また、胃・横行結腸・膵以外の全消化管を検索したが、原発巣となり得る病変は認められなかった。膵では線維性間質をはさんで異型小円形細胞のシート状増殖がみられた。異型細胞は粗顆粒状クロマチンを有し、免疫染色にて神経内分泌マーカーのうち、CgA・Synaptophysin陽性であった。Ki-67 indexは60%程度であり、神経内分泌癌が示唆された。組織学的にも腫瘍は胃・大腸・後腹膜リンパ節への転移浸潤がみられたが、肝では腫瘍の残存は明らかではなかった。

**主診断：**重複癌 ①神経内分泌癌（膵原発が疑わしい：胃・横行結腸・後腹膜リンパ節への転移浸潤、肝腫瘍治療後） ②左外耳道癌（治療後）。

**副診断：**大動脈硬化症、両肺気管支肺炎、腔水症（腹水350ml、右胸水700ml）、腺腫様甲状腺腫、虫垂炎術後、胃小腸バイパス術後、全身浮腫。

## 考 察

NETは、全身に広く分布する神経内分泌細胞由来の腫瘍の総称である。

消化管（54.5%）に好発し、次いで肺（30.1%）、膵臓（2.3%）、生殖器（1.2%）、胆道（1.1%）と多様な臓器から発生し得る<sup>1)</sup>。肝原発神経内分泌腫瘍（PHNET）は1958年にEdmondson<sup>2)</sup>によって「肝原発Carcinoid腫瘍」として初めて報告された。PHNETのNETに占める割合は0.3%<sup>3)</sup>、原発性肝癌

に占める割合は0.85%以下<sup>4)</sup>とされ、極めて稀な腫瘍である。PHNETは僅かに女性に多く（58.5%）、40歳代に好発する<sup>5)</sup>。その発生機序は明確にされておらず、以下の2つの仮説が提唱されている。

1) 肝内胆管上皮内に散在する神経内分泌細胞の悪性転化

2) 他の肝悪性腫瘍内の幹細胞の神経内分泌分化

前者は、胆管内慢性炎症により、神経内分泌細胞が多く存在する胆管上皮の腸上皮化生を誘発することでNETの発達素因となる<sup>6)</sup>。一方、後者は、肝悪性腫瘍内の低分化な腫瘍クローンが神経内分泌分化を受けて増殖し、元の腫瘍を置換して最終的に完全なNETを形成する<sup>7, 8)</sup>とされている。

神経分泌物質（セロトニン・ヒスタミンなど）の異常産生によって引き起こされるCarcinoid症候群（皮膚紅潮・下痢・喘息様発作）は、肝転移を伴うNETに多く見られる症状であるが、PHNETではその頻度は5%と稀である。PHNETの主な症状は腫瘍増大による腹痛であり、44-56%の症例に見られる。また、13.1%は無症状で経過すると報告されている<sup>9, 10)</sup>。

NETは画像上多彩な所見を呈するが、一般的に多血性腫瘍であり、CT上は低吸収結節として認められることが多い。ダイナミックCTでは早期濃染・後期洗い出しを呈し、肝細胞癌に類似した所見を認める<sup>11)</sup>。腫瘍内の囊胞状変化やMRIにてT1低信号・T2高信号を呈する所見はNETを強く疑うべき所見である<sup>12)</sup>。また、進行期のPHNETは壊死性変化・石灰化を伴う<sup>5)</sup>とも考えられている。超音波検査上は高エコー・低エコー・周囲にリングを伴う混合エコーなど様々である<sup>5)</sup>。本症例において、超音波・CT・MRI検査上診断に有用な特徴的所見は認められず、肝細胞癌としても矛盾しなかった。

NETの臨床検査所見として、蓄尿5-HIAA（24時間）・血清CgAが有用な指標とされている。

5-hydroxytryptamine (5-HT=Serotonin) の最終代謝産物である5-HIAAは、Carcinoid症候群の診断に有用な指標で、NETに対し感度73%、特異度90%以上である<sup>13)</sup>。内分泌能を有さないNET（非機能性NET）では陰性となることが多い<sup>14)</sup>ため、感度が低いと考えられる。ほとんどがCarcinoid症候群を呈さないPHNETでは、その感度は更に低くなると予想され、診断的意義は乏しい。本症例において、

リンパ節腫大精査時に蓄尿5-HIAAが測定されたが、基準値範囲内であった。仮に肝病巣治療前に測定したとしても、臨床症状から無機能性NETと考えられ、診断に有用な結果は得られなかったと考えられる。

CgAは神経内分泌細胞内のクロマフィン顆粒から分泌される酸性糖蛋白であり、血清測定にて機能性・非機能性を問わずNETの診断に有用である<sup>15)</sup>。感度87-100%、特異度92%とNETを診断する鋭敏な指標であり、NET再発の指標としても使用される<sup>13)</sup>。また、腫瘍組織量に相関するため、治療によるCgA早期低下(4週以内の正常化・30%以上の減少)は、無増悪期間の改善に相関する<sup>15)</sup>と考えられている。このようにCgAはNETの診断に有用な指標であるが、残念ながら本邦では未承認であり、本症例においても測定されていない。

2010年にWHO分類が改訂され、従来の病理組織学的分化度・血管浸潤、転移の有無などの生物学的悪性度による分類ではなく、核分裂像やKi-67 indexなどの増殖能に主眼を置いた分類となっており、臨床予後と生物学的動態の異なるNETとNECに大別された。NETは悪性度の低い高分化型腫瘍である一方、NECは増殖能・悪性度の高い低分化型腫瘍であり、極めて予後不良である。

肝臓は他臓器原発NETからの転移が多い臓器であり、原発巣が比較的小さくても高頻度に転移を来すため、PHNETとNET肝転移との鑑別は慎重になされなければならない。また、肝細胞癌などと類似した画像所見が認められることがあり、他の原発性肝癌との鑑別も重要である。具体的には以下の2つの基準を満たす必要がある<sup>5)</sup>。

- 1) 肝腫瘍が神経内分泌的特徴を有していること
- 2) 肝外原発巣を厳密に除外すること

本症例では、肝腫瘍生検の免疫染色にてCgA・Synaptophysin・CD56のいずれも陽性を示し、Ki-67 index 70%であったため、病理組織学的にNECであることが確認された。

剖検上、リンパ節転移巣は胃・横行結腸・脾を巻き込むような状態で存在し、原発巣の同定は困難であったが、発生頻度の高い脾に腫瘍があること、神経内分泌癌では原発巣が小さく転移巣が先に発見されることも報告されていることより、病理学的には脾原発が最も疑われた。

しかし、たとえ原発巣が小さく転移巣の発見が先行することが有り得るとは言え、肝腫瘍が発見されてから死亡するまでの17ヵ月間に、各種画像検査上、一度も脾腫瘍を指摘されなかったこと、リンパ節転移巣の経時的変化より、脾で確認された異型細胞はリンパ節転移からの直接浸潤によるものである可能性が高いこと、肝腫瘍が仮に転移巣であるならば、多発肝腫瘍となる可能性が高いことから、臨床的に脾を含めた肝外原発は考え難く、PHNECという診断に至った。

PHNET (PHNEC) に対し、唯一有用性が明らか治療法は肝切除である。Zhangら<sup>16)</sup>によると、肝切除術が施行されたPHNET 58例の5年生存率80%、生存期間中央値148ヵ月であったのに対し、非切除PHNETは5年生存率33%、生存期間中央値54ヵ月であったと報告されている。その他に、TACE・RFA・PEI・化学療法・Somatostatin analogなどがあり、肝切除できない症例に対し、これらの治療法を用いて集学的治療を行っているのが現状である。

本症例では前述の理由からTACEが選択され治療部の制御は良好であったものの、その4ヵ月後に脾頭部周囲リンパ節転移が認められた。同部のFNA組織像よりNECと診断されたが、高齢が故に手術や化学療法などの侵襲的治療を回避する方針となり、Somatostatin analog投与が検討された。

当時、本邦で承認されていたSomatostatin analogは、Octreotide (Sandostatin LAR®) のみであった。本症例においてはその治療効果と相関関係にあるSSTR2が陰性であったため、その効果は乏しいと判断し、対症療法に終始することとなった。

SSTRには5つのsubtypeが存在し、Octreotideはその中でもSSTR2にのみ親和性を示すが、本邦未承認のPasireotide (SOM230) は、SSTR1, 2, 3, 5に高い親和性を有し<sup>17)</sup>、NETに対してより広い適応、より高い治療効果が期待される。今後NETに対する本邦での使用承認が待たれる。

## 結 語

剖検にて原発巣を同定し得なかったが、臨床経過よりPHNECの可能性が高いと考えられた一例を経験したので、報告した。

## 引用文献

- 1) Luigi MF, Sara S, Mauro S, et al. Primary hepatic carcinoid : A case report and literature review. *World Journal of Gastroenterology* 2009 ; 15 (19) : 2418-2422.
- 2) Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Atlas of Tumor Pathology. *Armed Forces Institute of Pathology*, Washington, 1958 ; 105-111.
- 3) Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003 ; 97 : 934-959.
- 4) 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第16回原発性肝癌追跡調査報告 (2000-2001). *肝癌* 2005 ; 46 (4) : 234-254.
- 5) Chan HP, Joo WC, Jeong YP, et al. Clinical features and outcomes of primary hepatic neuroendocrine carcinomas. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012 ; 27 : 1306-1311.
- 6) Stephen WF, Judith IW, J. Peter AL, et al. Hepatic Resection and Transplantation for Primary Carcinoid Tumors of the liver. *Annals of Surgery* 2004 ; 239 (2) : 210-219.
- 7) Makoto I, Kenichiro S, Akio Y, et al. Primary Hepatic Neuroendocrine Carcinoma Coexisting with Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis C Liver Cirrhosis : Report of a Case. *Surgery Today* 2003 ; 33 : 214-218.
- 8) Chii-Shuenn Y, Mei-Chin W, Cheng-Chung W, et al. Combined Primary Neuroendocrine Carcinoma and Hepato-cellular Carcinoma of the Liver. *J Chin Med Assoc* 2009 ; 72 (8) : 430-433.
- 9) Yuji I, Yasunori D, Yoshino Y, et al. Primary hepatic carcinoid tumor with metachronous lymph node metastasis after long-term follow up. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002 ; 17 : 1119-1124.
- 10) Chih-Wen L, Chung-Hsu L, Yaw-Sen C, et al. Primary hepatic carcinoid tumor : a case report and review of the literature. *Cases Journal* 2009 ; 2 : 90 (doi : 10.1186/1757-1626-2-90).
- 11) 加藤正人, 北 順二, 藤盛孝博, 他. 肝原発を示唆するカルチノイドの1例. *Liver Cancer* 2006 ; 12 (1) : 18-23.
- 12) 今井健一郎, 山本雅一, 中野雅行, 他. 肝原発が示唆された多発肝カルチノイドの1例. *Liver Cancer* 2006 ; 12 (1) : 8-13.
- 13) Yang-Qing H, Feng X, Bin H, et al. Primary hepatic neuroendocrine carci-noma : clinical analysis of 11 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010 ; 9 (1) : 44-48.
- 14) Orçun Y, Abdullah Ü, Figen D, et al. Primary hepatic neuroendocrine tumor : Five cases with different preoperative diagnoses. *Turkish Journal of Gastro-enterology* 2012 ; 23 (3) : 272-278.
- 15) K E Oberg. The Management of Neuroendocrine Tumours : Current and Future Medical Therapy Options. *Clinical Oncology* 2012 ; 24 : 282-293.
- 16) Zhang A, Xiang J, Zheng S, et al. Primary hepatic carcinoid tumours : clinical features with an emphasis on carcinoid syndrome and recurrence. *J Int Med Res* 2008 ; 36 : 848-859.
- 17) Aejaz N, Mats S, Larry KK, et al. Somatostatin Receptor Profiling in Hepatic Metastases from Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms : Immunohistochemical Approach With Potential Clinical Utility. *Cancer Control* 2006 ; 13 (1) : 52-60.

## A Case of Primary Hepatic Neuroendocrine Carcinoma Clinically Suggested.

Ryo KAWASATO, Shogo SHIRATSUKI,  
Takuya IWAMOTO, Issei SAEKI,  
Yohei URATA, Isao HIDAHA,  
Tsuyoshi ISHIKAWA, Taro TAKAMI,  
Koichi UCHIDA, Shuji TERAJ,  
Takahiro YAMASAKI and Isao SAKAIDA

Department of Gastroenterology and Hepatology  
(Internal Medicine I.), Yamaguchi University  
Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi,  
Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

### SUMMARY

A hepatic tumor was incidentally detected in an 80-year-old man who was undergoing examination for suspected squamous cell carcinoma of the left external auditory canal with positron emission tomography-computed tomography. Subsequently, the patient was referred to our department for further examination and treatment. The identified hepatic tumor was a 20-mm wide, hypervascular,

solitary mass, and no associated chronic liver disorders were observed. Blood tests and imaging studies could not yield an appropriate diagnosis, and therefore, a percutaneous hepatic tumor biopsy was performed. On immunohistochemical staining, positive results were obtained for chromogranin A, synaptophysin, and cluster of differentiation 56 (CD56), whereas the Ki-67 index was 70%, leading to a definite diagnosis of neuroendocrine carcinoma (small cell carcinoma). Thus, the patient underwent transcatheter arterial chemoembolization (TACE) ; however, after 4 months, endoscopic ultrasound-fine needle aspiration biopsy confirmed metastasis to the lymph nodes on the anterior surface of the pancreatic head. The patient underwent symptomatic treatment and was kept under observation ; however, he died 14 months after TACE. The primary lesion could not be determined even during autopsy. From the clinical course, we believe that it was highly likely that the patient had a primary hepatic neuroendocrine carcinoma.