

膵原発ソマトスタチノーマの1症例

大阪市立大学医学部第1外科

坂崎 庄平 中河 宏治 樽谷 英二

紙野 建人 梅山 馨

大阪市立大学医学部第2病理

三 橋 武 弘

A CASE OF PANCREATIC SOMATOSTATINOMA

Shohei SAKAZAKI, Hiroji NAKAGAWA, Eigi TARUYA

Kenjin KAMINO and Kaoru UMEYAMA

1st Department of Surgery, Osaka City Medical School

Takehiro MITSUHASHI

2nd Department of Pathology, Osaka City Medical School

索引用語：膵島腫瘍，ソマトスタチン，D細胞

はじめに

膵のホルモン産生腫瘍は特異的な臨床症状と血中ホルモンの測定などによって診断は困難ではなくなっている。insulinoma, gastrinoma の症例も重ねられ、WDHA 症候群 (VIPoma), glucagonoma といっただまな膵島腫瘍も報告されるようになった。最近、われわれは極めてまれな膵原発 somatostatinoma の1症例を経験したので文献の考察を加えて報告する。

症 例

患者：66歳，女性，無職。

主訴：腹部腫瘍，右季肋部痛。

家族歴：特記すべきものなし。

既往歴：40歳頃に眼球突出，甲状腺腫，糖尿病を指摘され，内科治療を受けている。昭和46年11月に腹部腫瘍にて当科に入院し，膵頭部癌と診断され開腹術を受けた。当時の所見では2個の小豆大の肝転移巣および膵頭部には十二指腸に浸潤した鶏卵大の腫瘍があり，切除不可能な膵癌と判断され，胃部分切除術のみ施行された。その時に採取したリンパ節からは特異的な所見は得られなかった。

現病歴：開腹術後の経過は順調であったが，2，3年前より心悸亢進，全身倦怠感および右季肋部痛が出現し，最近，食後の上腹部痛が加わったため，昭和56年11月に再入院した。しかし，前回の手術前後に触知していた腫瘍の大きさはほとんど変化しなかった。

入院時現症：身長159.5cm，体重35.6kg，栄養はや

や不良，黄疸，貧血は認めない。前頸部に3×4cmの類円形の腫瘍を触知する。胸部には特記すべき理学的所見を認めない。上腹部正中に約20cmの手術痕を認め，右季肋部に5×5cmの類円形で，比較的境界鮮明な，やや可動性を伴う弾性硬の腫瘍を触知する。しかし，肝脾は触知せず，腹水もない。

入院時検査所見：一般検血にて貧血認めず，血液像にも異常を認めない。空腹時血糖値115mg/dlで，50g-GTTにて糖尿病型を示した。甲状腺検査ではmicrosome test 1：25600と異常を示したが，甲状腺ホルモンは正常であり，¹³¹I-甲状腺シンチグラムでは左葉下極にcold noduleを認めた。血清insulin値は3.5μU/ml，血漿glucagon値は59pg/ml，血清calcitonin値は45pg/ml，血清gastrin値は10pg/mlといずれも低値であった。尿中排泄5-HIAA量は1.1mg/day，血中serotonin値は0.02μg/mlと低値であった（表1）。

X線検査所見：腹部単純写真では中腹部脊椎左傍に示指頭大の類円形の石灰化像を認めた。選択的腹腔動脈造影では主に後上膵十二指腸動脈で栄養されるhypervascular massを認めた（図1）。腹部CT検査では膵頭部にhigh density areaを，また肝内にもhigh density areaを認めた（図2）。腹部エコー検査でも肝内に1×2cmのhyperechoic lesionをまた胆嚢内にはstone echoを，膵頭部外下方にも3×4cmのtumor echoを認めた。

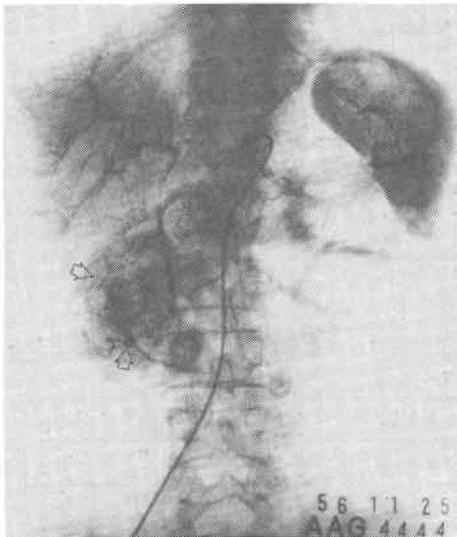
手術所見：腹水および腹膜転移は認めないが，肝右

表1 入院時検査所見

一般検査:	RBC 361×10 ⁴ /mm ³ , Hb 11.1mg/dL, Ht 33.8%
	WBC 3800/mm ³ , Platelet 21.7×10 ⁴ /mm ³
血液化学:	血清総蛋白質 7.2g/dL, アルブミン 4.1g/dL, 総ビリルビン 0.6mg/dL,
	GOT 32U, GPT 26U, Alk. P 6.4U, LAP 10U, LDH 399 WU,
	ChE 0.72 JpH, T.T.T 5.0, ZTT 11.0, Cholesterol 150mg/dL,
	BUN 13mg/dL, 血中 Amylase 355IU/dL, 空腹時血糖 115mg/dL,
	50g OGTT (糖尿病型血糖曲線)
	Na 142mEq/L, K 4.6mEq/L, Cl 102mEq/L,
	Ca 4.3mEq/L, P 4.0mEq/L
	CEA (Z法) 2.2 ng/mL, α-Fetoprotein 7.1 pg/mL,
	HBs 抗原(-), HBs 抗体(-), W-R (-)
尿検査:	蛋白(±), 糖(-), 潜血(-), ケトン(-)
糞便検査:	潜血(卅), 虫卵(-)
甲状腺機能検査:	
	T ₃ : 1.5ng/mL, T ₄ : 8.5ng/mL, TSH: 2.6μU/mL,
	thyroid test 1: <100, microsome test 1: 25600
各種血中ホルモン:	
	血清インスリン値: 3.5μU/mL, 血漿グルカゴン値: 59pg/mL,
	血清ガストリン値: 10pg/mL, 血漿カルチトニン値: 45pg/mL
	※血漿ソマトスタチン値: 260pg/mL 以上,
	※血漿 GRP 値<100pg/mL
	セロトニン: 0.02μg/mL, 尿中排泄5-HIAA: 1.1mg/day

※手術後採血測定

図1 選択的腹腔動脈造影像。膵十二指腸動脈領域に腫瘍濃染像が認められる。(矢印)



葉に3個の豌豆大の転移性腫瘍を認めた。膵頭部には約5×8cmの硬い腫瘍があり、十二指腸に浸潤し潰瘍を形成していた。膵頭部後面にも2×3cmのリンパ節転移と思われる2個の腫瘍があり、鉤状突起の左側後面にも3×4cmの円形の腫瘍を認めた。胆嚢内には多数のビリルビン結石を認めた。甲状腺左葉下極に3×4cmの卵形の、よく被膜化された腫瘍を認めた。

摘出標本の肉眼的所見: 摘出膵頭部腫瘍は5×8×4.5cmで、健常膵組織とは比較的良好境界され、その断面では帯黄白色で、石灰沈着もあり、ほぼ均一な充

図2 腹部CT像。膵頭部に腫瘍像(⇒), 膵頭部後面及びリンパ節転移によると思われる腫瘍像(→)が認められる。

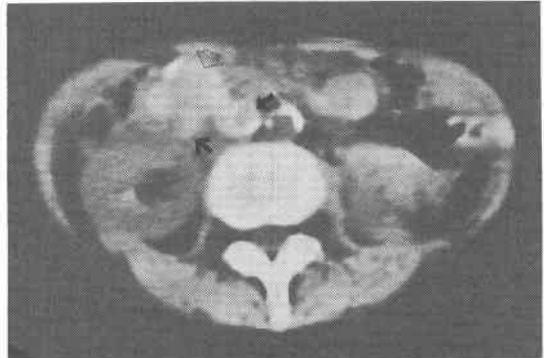


図3 腫瘍の肉眼的所見(断面)。周囲の正常膵組織と比較的良好境界された腫瘍(→)であるが、十二指腸粘膜に浸潤し、潰瘍を形成している。(⇒)

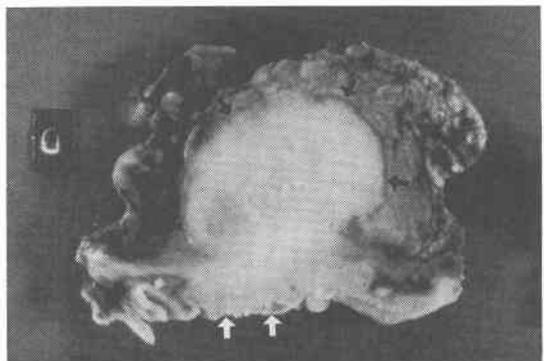
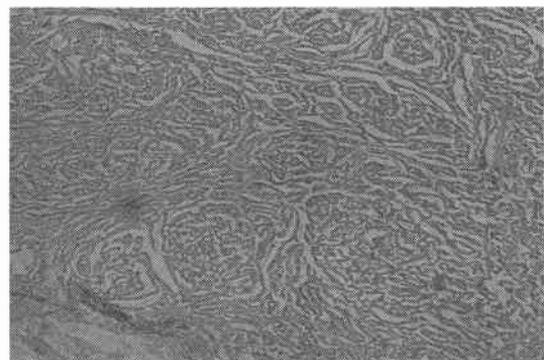


図4 腫瘍組織のHE染色像。ラ氏島腫瘍に特徴的なロゼット様構造が観察される。(×40)



実性腫瘍であり十二指腸粘膜に浸潤していた(図3)。摘出腫瘍中の含有ホルモンはsomatostatin量は1,300,000ng/gと極めて高値で, gastrin releasing

polypeptide (GRP) 量も5,700ng/g と高値であった。

病理組織所見：膵頭部腫瘍はロゼット構造の多い膵島細胞よりなる浸潤増殖像がみられた(図4)。リンパ節腫瘍は小型の管状構造を主とし、石灰化を伴っており、摘出肝転移腫瘍にも明らかな転移像が認められた。腫瘍細胞はH-E染色ではエオジンに比較的よく染まるやや顆粒状の細胞質を持ち、核は濃染性で大小不同もあり、細胞質/核比は小さく、これらの細胞がリボン状、巣状あるいは索状に配列し、周囲に浸潤性に発育していた。aldehyde-fuchsin染色、Grimelius染色、Fontana-Masson染色では明らかな細胞内陽性顆粒は認められず、Hellman-Hellerström好銀染色にて細胞

内に豊富な陽性顆粒が認められた(図5)。電顕像では各細胞とも豊富な分泌顆粒を有し、明確な限界膜をもち、やや電子密度の低いmaterialを有した径350-450m μ および比較的電子密度の高いmaterialを有した径300-800m μ の二種類の、D細胞類似のやや大型の分泌顆粒より成っていた(図6)。なお、甲状腺腫はfollicular adenomaであった。

考 察

膵原発のsomatostatinomaはLarssonら¹⁾によって最初に報告され、現在まで自験例を含めて12例と少ない²⁾⁻¹¹⁾。本邦では膵原発かは不明であるが、insulino-gastrino-somatostatinomaの1例¹²⁾、十二指腸および十二指腸乳頭原発の各1例¹³⁾¹⁴⁾が報告されている(表

図5 腫瘍細胞のHellman-Hellerström好銀染色像。腫瘍細胞内に多数の陽性顆粒が認められる(×200)

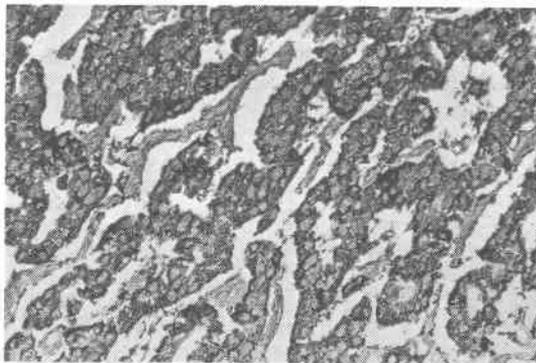


図6 腫瘍細胞の電顕像。腫瘍細胞内に多数の分泌顆粒が認められる。(×2,000)

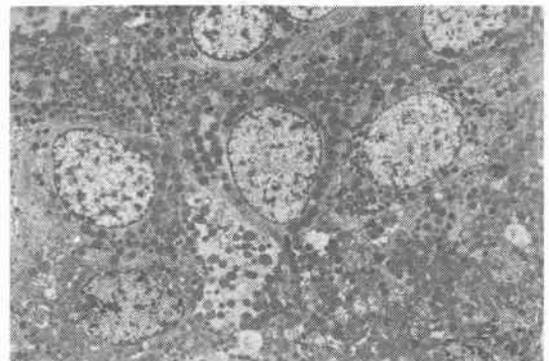


表2 膵原発ソマトスタチノーマ症例

症例	報告者 (発表年度)	年齢	性別	術前診断	臨床症状	肝転移	良悪性	腫瘍 占拠部位	診断方法	治療方法	予後	その他
1	Larssonら (1977)	55	♀	(胆膵中発見)	下痢、胆石症、高血糖、 (脂肪便)、甲状腺腫	有	悪	頭部	腫瘍生検	PD(術後死亡)	経過 約6年	
2	Gandaら (1977)	46	♀	(胆膵中発見)	貧血、胆石症、糖尿病	無	悪	頭部	腫瘍生検、血管造影	PD	約9年 経過生存	
3	Kovacsら (1977)	54	♂	ACTH産生腫瘍	高血圧、高血糖、 低カリウム血症	有	悪	尾部	試験開腹(剖検)	(開腹術のみ)	術後6日 死亡	血中ACTH 高値
4	DeNutterら (1979)	56	♀	(胆膵中発見、 膵嚢胞と診断)	糖尿病、脂肪便、胆石症、 貧血	有	悪	頭部	試験開腹、血管造影 (腫瘍生検)	Streptozotocin 投与	約8年 経過生存	
5	Galmicheら (1978)	70	♀	ソマトスタチノーマ疑	慢性下痢、糖尿病、無熱症、 胆石症(胆膵術後)	有	悪	頭部?	血中ソマトスタチン高値	PD(術後死亡)	胆膵術後 7年経過	血中カルチ トニン高値
6	Krejs (1979)	52	♂	(胆膵中発見)	胆石症、糖尿病、下痢、 脂肪性下痢、十二指腸ポリプ	有	悪	頭部	血中ソマトスタチン高値	PD、化学療法 副投与	約6年 経過生存	血中カルチ トニン高値
7	Gerlock (1979)	35	♀	膵島腫瘍	慢性下痢、高血糖、高血圧、 甲状腺機能低下症	有	悪	尾部	血管造影、試験開腹	膵尾部切除術	約11ヵ月 経過生存	
8	Wrightら (1980)	33	♀	悪性インスリノーマ	低血糖、下痢	有	悪	全体?	血中ソマトスタチン高値 試験開腹(生検)	切除不能、5FU diazoxide等投与	約2年 経過生存	
9	Pennanら (1980)	36	♂	クッシング症候群	高血糖、疼痛、下腿浮腫、 低カリウム血症	無	悪	尾部	血中ソマトスタチン高値 CT scan 超音波	膵尾部切除	約2年 経過生存	血中ACTH の高値
10	Lowryら (1981)	50	♂	(胆膵中発見)	高血糖、脂肪性下痢、 胆石症	有	悪	頭部	内視鏡生検・血管造影、 血中ソマトスタチン高値	膵全摘術	約5年 経過生存	
11	Axelroadら (1981)	54	♀	多発性骨腫瘍	高血糖、下痢、甲状腺結節、 胆嚢腫大	有	悪	頭部	肝生検、CT scan	(切除不能)、5FU Streptozotocin等投与	約3年経 過後死亡	
12	自験例 (1983)	66	♀	膵頭部癌	胆石症、糖尿病、 甲状腺腫	有	悪	頭部	血管造影、CT scan、 超音波、組織ソマトスタチン高値	PD	約15年 経過生存	組織GRP の高値

PD: pancreaticoduodenectomy

GRP: gastrin releasing polypeptide

2).

somatostatin は主に膵ラ氏島の D 細胞から分泌され, growth hormone, TSH, insulin, glucagon, pancreatic polypeptide, gastrin, secretin, CCK-PZ, GIP などのホルモン分泌の抑制作用を有し⁶⁾, この D 細胞が腫瘍化し, somatostatin を分泌し, 様々な臨床症状を形成するものと考えられている。しかし, その臨床症状は顕著なものはなく, Krejs ら⁶⁾は dyspepsia, mild diabetes, cholelithiasis を本腫瘍の三徴候としてあげているが, 一般的な消化器症状として見過されやすいものである。胆石症は自験例を含めた 12 症例のうち 6 例にみられ, Axelrod ら¹¹⁾は胆石はなかったが胆嚢腫大をみた 1 例を報告している。糖代謝異常では 12 例中 10 例に高血糖を認め, そのうち 5 例は糖尿病と診断されている。下痢, 脂肪便などの消化不良症状は 7 例に, 無酸症は 2 例, 低酸症は 1 例にみられ, 体重減少, 貧血, 不定腹部愁訴もみられている。また, 甲状腺腫は自験例, Axelrod ら¹¹⁾, Larsson ら¹⁾の症例に認められた。性別では男 4 例, 女 8 例であり, 女に多く, 年齢では 50 歳代が 6 例と最も多かった。

術前診断にがついたのは, Galmiche ら⁵⁾の 1 例のみで barium meals, 超音波検査にて膵頭部腫瘍および血中 somatostatin 値の高値により確診が得られている。そのほか, 胆石症の診断で開腹中, 偶然に腫瘍が発見されたものが 5 例, Cushing's syndrome, malignant insulinoma, ACTH 産生腫瘍, 多発性骨髄腫, 膵腫瘍と診断されたものであった。自験例でも初回手術時に切除不能の膵頭部癌と診断されており, 本症の術前診断は困難と考えられる。

腫瘍の占居部位は頭部が 12 例中 8 例, 尾部が 3 例, 膵全体が 1 例で頭部に多発し, そのうち 4 例では十二指腸への浸潤がみられた。

また, 術前あるいは術中に肝転移の確認された症例は 10 例と高頻度である。組織像および肝転移などにより臨床的に悪性とみなされた症例は 12 例全例で, このように somatostatinoma は悪性変化をきたす腫瘍と考えられる。

手術は 5 例に膵頭十二指腸切除術, 2 例に膵尾部切除術, 1 例に膵全剝術が行われ, 3 例は試験開腹であった。本腫瘍は悪性ではあるが腫瘍切除率は 12 例中 8 例 (66.7%) と良好である。予後も術死の 2 例を除いて, 10 年以上 2 例, 6 ~ 9 年 4 例, 2 ~ 5 年 3 例が生存し, 経過は長く, 自験例も腫瘍を触知してから 15 年経過しているが健在である。

検査では, 血管造影で hypervascular mass が描出されたものは 5 例で, CT-scan, 超音波にて膵腫瘍の存在が指摘されたものもある。血中 somatostatin 値は 6 例に測定されており^{4)~6)9)10)}いずれも異常高値を示し, 自験例でも肝転移巣が残っているためか, 術後であるが, 260pg/ml 以上 (正常値 50pg/ml 以下) を高値を示した。組織中の somatostatin 含量は Ganda ら²⁾の症例では 30ng/mg, Krejs ら⁶⁾の症例では 5 ng/mg, Penman ら⁹⁾の症例では 54.0ng/mg, 自験例では 1.3 μg/g といずれも高値を示した。

病理組織像では核が細胞の半分以上を占め, 核分裂像はほとんど認めなくあまり悪性像は強くないと報告されており, Hellman-Hellerström 好銀染色, 抗 somatostatin 抗体による免疫組織染色にて陽性所見を認めている。電顕による検討は 8 症例で行われ, いずれも腫瘍細胞内に, 膵 D 細胞類似の, やや大型の electron density のやや高い分泌顆粒の存在を記載している。

治療では, リンパ節郭清を含めた膵頭十二指腸切除術などによる腫瘍の全摘出が良好な成績をあげているが, 肝転移を伴う症例でも, 転移巣の楔状切除など積極的な手術が必要と考えられる。腫瘍組織が残存した場合には 5-FU, adriamycin, streptozotocin などの化学療法剤の投与が有効との報告もある⁶⁾⁸⁾。

おわりに

66 歳, 女性で肝転移を伴いながら極めて経過の緩慢であった膵原発 somatostatinoma の 1 症例を経験した。本症例は文献上^{1)~11)15)} 13 症例目と考えられる。

なお, 血中および組織中のホルモンの測定をして戴いた国立がんセンターの山口 建博士に深謝致します。

文 献

- 1) Larsson LI, Hirsch MA, Holst JJ et al: Pancreatic somatostatinoma: Clinical features and physiological implications. *Lancet* 1: 666—668, 1977
- 2) Ganda OP, Weir GC, Soeldner JS et al: "Somatostatinoma": A somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas. *New Engl J Med* 296: 963—967, 1977
- 3) Kovacs K, Horvath E, Ezrin C et al: Immunoreactive somatostatin in pancreatic islet-cell carcinoma accompanied by ectopic A.C.T.H. syndrome. *Lancet* 1: 1365—1366, 1977
- 4) Pipeleers D, Somers G, Gepts W et al: Plasma pancreatic hormone levels in a case of somatostatinoma: Diagnostic and therapeutic implications.

- tions. *J Clin Endocrinol Metab* 49 : 572-579, 1979
- 5) Galmiche JP, Colin R, DuBois PM et al: Calcitonin secretion by a pancreatic somatostatinoma. *New Engl J Med* 30 : 1252, 1978
 - 6) Krejs GJ, Orch L, Conlon JM et al: Somatostatinoma syndrome: Biochemical, morphologic and clinical features. *New Engl J Med* 301, 285-292, 1979
 - 7) Gerlock AJ, Muhletaler CA, Halter S et al: Pancreatic somatostatinoma: Histologic, clinical, and angiographic features. *AJR* 133 : 939-943, 1979
 - 8) Wright J, Abolfathi A, Penman E et al: Pancreatic somatostatinoma presenting with hypoglycaemia. *Clin Endocrinology* 12 : 603-608, 1980
 - 9) Penman E, Lowry PJ, Wass JAH et al: Molecular forms of somatostatin in normal subjects and in patients with pancreatic somatostatinoma. *Clin Endocrinology* 12 : 611-620, 1980
 - 10) Lowry SF, Burt ME, Brennan MF: Glucose turnover and gluconeogenesis in a patient with somatostatinoma. *Surg* 89 : 309-313, 1981
 - 11) Axelrod L, Bush MA, Hirsch HJ et al: Malignant somatostatinoma: Clinical features and metabolic studies. *J Clin Endocrinol Metab* 52 : 886-896, 1981
 - 12) 藤谷 浩, 川生 明, 矢内原昇ほか: Malignant insulinogastrino-somatostatinoma. *ホルモンと臨* 26 : 73-75, 1978
 - 13) Kaneko H, Yanaihara N, Ito S et al: Somatostatinoma of the duodenum. *Cancer* 44 : 2273-2279, 1979
 - 14) 日比道昭, 滝本正美, 二村雄次ほか: ファター乳頭原発悪性ソマトスタチノーマの1例. *日消外会誌* 16 : 322, 1983
 - 15) 中目千之, 小泉 勝, 藤谷 浩ほか: Somatostatinoma syndrome の一例. *日消病会誌* 80 : 1036-1041, 1983
-