

骨形成を伴った非機能性膵島細胞癌の1例

久留米大学第2外科, 同 第2病理*

内田 立生	佐田 正之	友田 信之	福田 義人
内藤 寿則	土橋 清高	田淵 吉延	松尾 知幸
池田 秀郎	矢野 真	嬉野 二郎	中山 和道
古賀 道弘	入江 康司*		

柳川県立病院

今 村 賢 一 郎

A RARE CASE OF NON-FUNCTIONING ISLET CELL CARCINOMA WITH OSSIFICATION

Tatsuo UCHIDA, Masayuki SATA, Nobuyuki TOMODA,
Yoshito FUKUDA, Yoshinori NAITO, Kiyotaka TSUCHIHASHI,
Yoshinobu TABUCHI, Tomoyuki MATSUO, Hideo IKEDA,
Makoto YANO, Jiro URESHINO, Toshimichi NAKAYAMA
Michihiro, KOGAKoji IRIE* and Kenichiro IMAMURA**

Secound Department of Surgery, Kurume University, School of Medicine

*Secound Department of Pathology, Kurume University, School of Medicine

**Yanagawa Hospital

索引用語：非機能性膵島細胞腫，膵頭十二指腸切除，異所性骨形成

はじめに

Non-functioning islet cell tumor は特有な症状を呈することなく発育するため，診断されることが稀で報告例も少ない。今回，われわれは30歳女性で上腹部腫瘤を主訴とし，上部消化管造影時に石灰化を指摘された。極めてまれな骨形成を伴う Non-functioning islet cell carcinoma の1例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：30歳，女性。

主訴：右上腹部腫瘤。

家族歴：既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和58年4月頃，右上腹部の腫瘤に偶然気づき，近医にて上部消化管透視時に膵頭部付近の異常石灰化を指摘され，昭和58年6月当科へ検査入院となった。過去に腹痛，下痢，便秘，低血糖発作などの

症状はなかった。

入院時所見：栄養良好で眼瞼および眼球結膜に貧血，黄疸を認めない。表在リンパ節も触れず，心肺および神経学的に特に異常を認めなかった。腹部所見では右上腹部に手拳大の表面平滑，弾性硬の球状で可動性のある腫瘤を触知した。

入院時検査所見：末梢血では RBC $389 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ，Hb 12.5g/dl，Ht 38%，WBC $4,300 / \text{mm}^3$ ，貧血なく，検尿・検便異常なし。T.P. 6.7，T.B 0.7，GOT 14，GPT 10，AL-P 8.1K-A.U，LDH 236， γ -GTP 22，T.C 189，S-Amylase 211IU/l，U-Amylase 1,161IU/l，PFD 99%，50g-O-GTT，血糖前88，1時間値165，2時間値104，IRI 前7.8，1時間値111，2時間値44と肝機能，膵機能に異常を認めなかった。腫瘍マーカーは AFP 1.0ng/ml，S-CEA 1.0ng/ml，Fevritin 86ng/ml で上昇を認めず，血清ホルモンの学的検査では，末梢血 Glucagon 280ng/ml，Insulin $7.8 \mu\text{g} / \text{ml}$ ，Somatostatin $9.8 \text{pg} / \text{ml}$ ，C-peptide $1.3 \text{ng} / \text{ml}$ ，Gastrin $37 \text{pg} / \text{ml}$ ，Serotonin 0.04 $\mu\text{g} / \text{ml}$ ，門脈血 Insulin 12.8mmg/ml，C-peptide 2.6

<1985年4月17日受理>別刷請求先：内田 立生
〒830 久留米市旭町67 久留米大学医学部第2外科

ng/ml, Gastrin 102.6pg/ml, Serotonin 45ng/ml と Glucagon に軽度の上昇を認めた。

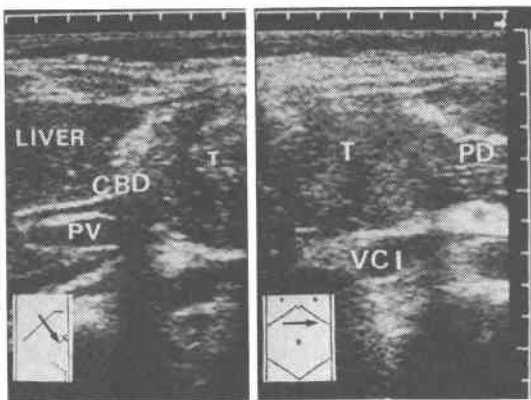
画像診断所見：腹部単純撮影で第1, 2腰椎右側に輪状の石灰化像が認められた。低緊張性十二指腸造影では十二指腸は内側より大きく圧排され、C-loopの開大を認めその内側に石灰化がみられた(図1)。超音波検査では、膵頭部に膵実質と連続性のある5×5cmの内部エコー不均一なmassを認めたが、肝外胆管、膵管には拡張がみられなかった(図2)。

腹部CTでは鉤部より頭部にかけてmassが認められ、その中心部に high density area 内に low density area を認めた(図3)。内視鏡的膵管造影では主膵管、

図1 低緊張性十二指腸造影。C-loopの開大を認め内側に石灰化を認める。



図2 超音波検査。膵頭部に膵実質と連続性のあるmassを認め、肝外胆管、膵管には拡張を認めない。



副膵管はともに造影され、膵頭部の膵管はやや狭小化を認めるも閉塞像はなく、石灰化部との交通は明確ではなかった(図4)。腹部血管造影では動脈相で前後の上膵十二指腸動脈領域に血管増生がみられ、膵背動脈は左方への圧排がみられた。静脈相では同部に tumor stain を認めた(図5)。以上の所見より膵頭部の Non-functioning islet cell tumor を疑い、昭和58年7月1日手術を施行した。

手術所見：腫瘍は膵頭部にあり十二指腸壁に接し大きさは手拳大であった。表面は被膜に被われて硬く膵実質とは剝離困難で hypervascular な腫瘍であった。その一部を術中迅速病理診断に提出し、Non-functioning islet cell tumor の診断であった。また、肝の右後区域、左内側区域、左外側区域に米粒大の腫瘍が存在し、それを摘除、迅速病理診断にて転移巣であった。手術は膵頭部十二指腸切除術を行った。

切除標本所見：腫瘍は7.0×7.0×6.0cmの大きさで

図3 腹部CT scan。鉤部より頭部にかけてmassが認められる。



図4 ERP。主膵管、副膵管はともに造影され、膵頭部の膵管はやや狭小化を認める。石灰化部との交通は明確でない。



図5 腹腔動脈造影。左の動脈相で前後の上膵十二指腸動脈領域に血管増生がみられる。右の静脈相では同部に tumor stain を認める。

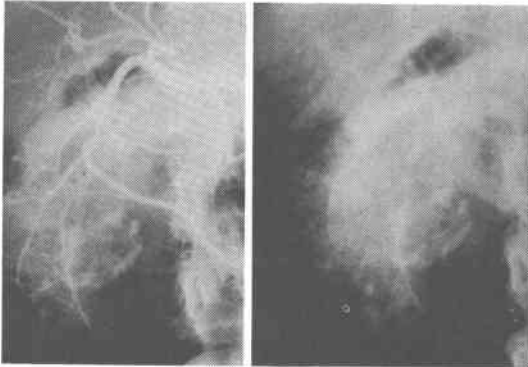
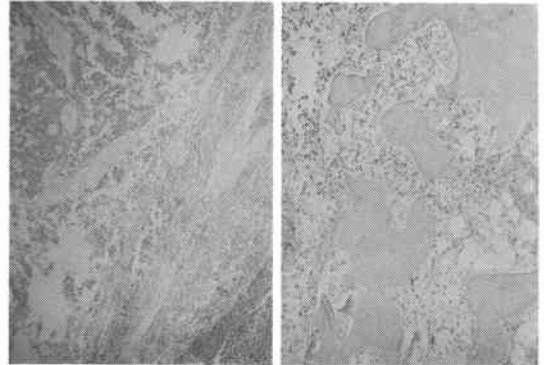


図7 組織所見 (H.E 染色) 左は、腫瘍細胞は小型均一で、シート状ないし乳頭状配列をとって増殖している。右は腫瘍内に骨形成を認める。

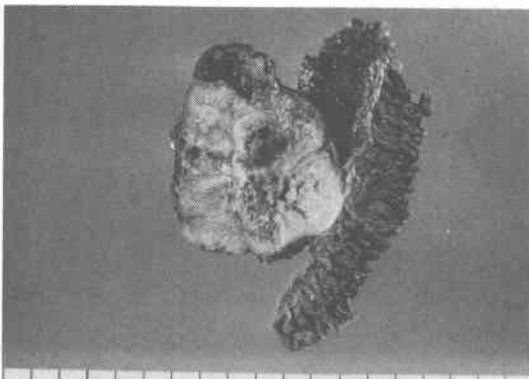


硬く、表面は被膜に被われていた。剖面では灰白色の充実性腫瘍で一部に壊死および化骨を認めた (図6)。

病理組織学的所見：H・E 染色では、腫瘍細胞は小型均一でわずかに弱好酸性細胞質を有し、シート状ないし乳頭状配列をとって増殖しており、一部には硝子化した間質を認めた。また、腫瘍内に骨形成を認め、コレステロール沈着、異物巨細胞反応もみられた(図7)。特殊染色において Grimelius 染色は陰性、酵素抗体法の glucagon, somatostatin, insulin, ACTH は陰性であった。電顕にても明らかな分泌顆粒は見出さなかった。郭清されたリンパ節8, 12b, 14d はいずれも転移陰性であった。術後診断は肝に転移を認めたことより Non-functioning islet cell carcinoma と診断された。

術後経過：術後経過は良好で、術後1年半経過した現在、自覚症状もなく健在である。

図6 摘出標本。腫瘍は7.0×7.0×6.0cm の大きさで硬く、剖面では壊死および骨形成を認めた。



考 察

Non-functioning islet cell tumor は特有のホルモン症状を欠くため、剖検時や他の手術時に偶然発見されたり¹⁾、腹痛、十二指腸の通過障害²⁾、黄疸³⁾などの症状が出現して発見されることが多い。また、本症例のように腹部に腫瘤を偶然に触れて発見されることもあり functioning islet cell tumor に比べ、早期の発見は困難である。症状のほとんどは腫瘤の増大による間接症状であるが、腫瘤の大きさの割には黄疸、通過障害の発症は少なく⁴⁾、本症例でも手拳大と大きな腫瘤でありながら胆道系、膵管に拡張がみられず、軽度の圧排所見のみであった。このことは、本症は slow growing に発育し duct cell carcinoma に比べ癌の悪性度の低いことが推察される。また、臨床的に症状がなくともホルモン活性のある場合があり⁵⁾、本症例では末梢血 glucagon が軽度上昇していた。また経皮経肝門脈造影法にて門脈内のホルモン値を測定したところ、腫瘍内ホルモン活性はみられなかった。特殊染色、電顕にてもホルモンの腫瘍内局在はみられていない。

原発癌に骨を形成したものは、今までに、甲状腺癌⁶⁾、乳癌⁷⁾⁸⁾、胃癌⁹⁾、大腸癌^{10)~12)}、膵臓癌¹³⁾¹⁴⁾での報告があるがいずれもまれであり、islet cell carcinoma に骨形成を伴うものは、他に報告例をみない。骨形成の機序としては骨迷入によるもの、癌細胞自身の化生によるもの⁷⁾¹³⁾、および基質細胞の化生によるもの¹⁰⁾¹²⁾¹⁵⁾などが考えられている。友清ら¹⁰⁾は骨形成直腸癌において、癌細胞に接して異様な細胞がみられ、さらに骨へと続いている所見がみられることより、変性した癌細胞が周囲結合織に何らかの影響を与え骨形成を起こしたのではないかと述べている。平山ら¹⁶⁾は

肝胆道疾患においては骨形成異常症を来たしやすいため、また、clows¹⁷⁾は slow growing の壊死巣のある腫瘍はカルシウムを多く含むということを実験的に証明している。Huggins ら¹⁸⁾は線維芽細胞の培養に際し骨形成を起こさせうることを報告している。Dukes¹²⁾は骨形成大腸癌の特徴として、1) 悪性度が低い、2) ゆっくり成長する、3) 壊死を伴う、をあげている。本症例も 1 については肝転移、十二指腸および被膜への浸潤をみるが、腫瘍組織は正常ラウ島組織に類似しており、ほぼ Dukes と同様の所見であると思われる。また、本症例を骨と腫瘍細胞との関連性についてみると、かなり近接しているところもあれば、また一方では広い硝子化した結合織成分が介在しているところもみられる。このことは癌細胞自身からの化生、そして基質結合織細胞からの化生の両方の機序が考えられるが、どちらか一つの機序とするのは困難で、両者の機序が混在して骨形成に到らしめたと考えるが自然であると思われる。

一般に islet cell carcinoma は duct cell carcinoma に比し予後は良好で¹⁹⁾、肝転移を認めた症例が術後 5 年以上の長期生存を得たとの報告²⁰⁾もあり、また、膵頭部の islet cell carcinoma に対し膵頭十二指腸切除術を施行し長期生存を得たとの報告もある²¹⁾²²⁾。本症例も肝転移を認めるも長期生存可能なこと、腫瘤摘除では十二指腸周囲の血行が悪くなり、また胆管・膵管を損傷する恐れがあること、膵浸潤部では腫瘤との剝離が極めて困難であること、などより膵頭十二指腸切除を施行した。病理組織検査にて十二指腸壁および被膜に浸潤がみられたが、リンパ節転移はなく、予後も 1 年半経過現在健在で、3 カ月に一度の超音波検査でも肝転移の再発はみられていない。islet cell carcinoma では肝などへの遠隔転移例でも可能なかぎり切除することによってさらに長期生存が期待できるものと思われる、積極的に切除すべきである。

おわりに

極めてまれな骨形成を伴う Non-functioning islet cell carcinoma の 1 症例を報告した。原発癌において骨形成を伴う islet cell carcinoma の報告例は本邦ではなく文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は日本膵臓病研究会第15回秋季大会(1984年10月千葉)、福岡肝胆膵研究会(1984年6月福岡)にて発表した。

文 献

1) Howard JH, Moss NH, Rhard JE: Hyperin-

- 2) Brown CH, Neville WE, Hazard JB: Islet cell adenoma, without hypoglycemia, causing duodenal obstruction. *Surgery* 27: 616-620, 1950
- 3) 渡辺哲弥, 石山俊次, 坂部 孝ほか: 黄疸を主徴とした膵島性腫瘍の一例. *外科* 37: 210-000, 1975
- 4) 三好敦生, 古賀道弘: ラウ島. 内藤聖二編. 膵臓の研究. 東京, 同文書院, 1983, p800-810
- 5) 山口 建, 阿部 薫, 中村耕三: 膵内分泌腫瘍のホルモン産生能と臨床病態に関する検討. *日膵臓病研究会プロシーディングス* 11: 262, 1981
- 6) 石田常博, 細野 治, 泉 雄勝ほか: 原発甲状腺癌への骨形成. *癌の臨* 28: 1230-1236, 1982
- 7) Gonzalez-Linea A, Yardley JH, Hartmaun WH: Malignant tumor of the breast with bone formation. *Cancer* 2: 1234-1247, 1967
- 8) 徳永 蔵, 西村祥三, 森松 稔: 骨形成を伴った乳癌の一例. *癌の臨* 22: 486-489, 1976
- 9) Yasuma T, Hashimoto K, Miyazawa R et al: Bone formation and calcification in gastric cancer. *Acta Path Jpn* 23: 155-172, 1973
- 10) 友清 明, 内藤寿則, 中山和道: 骨形成を伴った直腸癌の一例. *Gastroenterol Endosc* 21: 1359, 1979
- 11) 奥山伸男, 洪 仲根, 鶴見清彦ほか: 骨形成大腸癌の 1 例. *日消外会誌* 17: 107-110, 1984
- 12) Dukes CE: Ossification in rectal cancer. *Proc Roy Soc Med* 32: 1489-1494, 1939
- 13) Lassrre M, Chatelin C-L: —Carcinoma pleomorphic du pancreas avec metaplasie osseuse. *Arch Anat Cytol Path* 24: 63-00, 1976
- 14) 加辺純雄, 門田俊夫, 三村一夫ほか: 石灰化ならびに骨化を伴った膵臓癌の 1 例. *日外会誌* 82: 681-686, 1981
- 15) Urbanke A: Heterotopic ossification in rectal carcinoma. *Gastroenterologia* 98: 48-53, 1962
- 16) 平山千里, 堀江 裕: 各種疾患における代謝異常. *日臨* 40: 2714-2718, 1982
- 17) Clowes GH, Frisbie WS: On relationship between rate of growth, age and potassium and calcium content of mouse tumors. *Am J Physiol* 14: 173-191, 1905
- 18) Huggins C, Wiseman S, Reddi AH: Transformation of fibroblasts by allogeneic and xenogeneic transplants of demineralized tooth and bone. *J Exp Med* 132: 1250-1258, 1970
- 19) Kent RB, Jonathan A, Heerden JA: Non-functioning islet cell tumors. *Ann Surg* 193: 185-190, 1981
- 20) Kerren JA, Poletti GJ: Metastatic islet cell carcinoma of the pancreas with long survival. *Am J Gastroint* 44: 52-56, 1965
- 21) Whipple AO: Pancreaticoduodenectomy for islet carcinoma. *Ann Surg* 121: 847-852, 1945
- 22) Grosfeld LT, Clatworthy WH, Hamoude BA: Pancreatic malignancy in children. *Arch Surg* 101: 370-375, 1970