

神経線維腫症に合併したファーター乳頭部原発悪性 ソマトスタチノーマの1例

津島市民病院外科

日比道昭 加藤芳正

名古屋大学医学部第1外科

二村雄次 松田真佐男 横井俊平 塩野谷恵彦

AN OPERATIVE CASE OF PRIMARY MALIGNANT SOMATOSTATINOMA OF THE PAPANICOLAOU WITH NEUROFIBROMATOSIS

Michiaki HIBI, Yoshimasa KATO

Department of Surgery, Tsushima Municipal Hospital

Yuji NIMURA, Masao MATSUDA, Shunpei YOKOI

and Shigehiko SHIONOYA

The First Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine

索引用語：ソマトスタチノーマ，ファーター乳頭部腫瘍，神経線維腫症

はじめに

ソマトスタチノーマは極めてまれな疾患で、現在までに18例の報告をみるのみである。われわれは最近、急性胆嚢炎で発症したファーター乳頭部原発悪性ソマトスタチノーマを経験したので報告する。

症例

患者：51歳，男性，機械工。

主訴：上腹部激痛。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和56年3月19日午前10時ごろ，上腹部痛が出現し午後3時緊急入院した。

入院時現症：身長145cm，体重43kg，栄養中等度，顔貌は苦悶状，血圧118/66mmHg，脈拍90/分整，呼吸42/分，全身に小豆～大豆大の軟かい皮下腫瘍と褐色斑を認めるが，黄疸はなく胸部の打聴診所見に異常はなかった。腹部全体に筋性防御とBlumberg徴候を認め，特に右上腹部に著明であった。

入院時検査成績：一般検査では尿蛋白(+)以外に異常所見はなく，胸部および腹部単純X線写真も正常であった。胆汁性腹膜炎の疑いで緊急手術を施行した。

初回手術所見：上腹部正中切開で開腹，右上腹部に

少量の膿性胆汁が貯溜，胆嚢は腫張し胆嚢頸部，肝十二指腸間膜に胆汁の浸潤を認めた。胆嚢摘出術と肝下面のドレナージを施行した。胆嚢内胆汁は膿性で結石はなく，粘膜は荒廃し頸部に0.5~0.7cmの穿孔を認めた。病理組織所見は壊疽性胆嚢炎であった。

術後経過：第7病日の検査で尿中アミラーゼ値は128WGUと高値で，低緊張性十二指腸造影を行ったところ，乳頭部に2.5×1.5cmの隆起性病変を認めた(図1)。広基性で立ち上りは急峻，潰瘍はなかった。十二指腸内視鏡検査では乳頭部は著明に腫大し，開口部より胆汁が流出し，開口部を中心とした黄白色の腫瘍を認めた。縦ヒダの部分の十二指腸粘膜は正常であった。(図2)。生検では悪性像はなかった。内視鏡的逆行性膵胆管造影では膵・胆管は軽度拡張し乳頭部胆管の狭窄像を認めた(図3)。胃十二指腸動脈造影では腫瘍部分はhypervascularで同部に腫瘍濃染像を認めたが，肝や膵に異常所見はなかった(図4)。悪性の可能性を考慮し手術を施行した。

再手術所見：上腹部正中切開で開腹し十二指腸を切開すると乳頭部に母指頭大の硬い腫瘍を触れた。腫瘍下端に位置する乳頭開口部を中心に0.5×0.5cmの不整形のびらんを認めるが他は正常の十二指腸粘膜に覆われていた。腫瘍の一部と13bリンパ節の迅速病理検査で，リンパ節転移を伴ったカルチノイドと診断され

<1985年6月19日受理>別刷請求先：日比道昭

〒464 名古屋市千種区清住町3-65 シャトー東山

501

図1 低緊張性十二指腸造影・乳頭部に隆起性病変を認める。

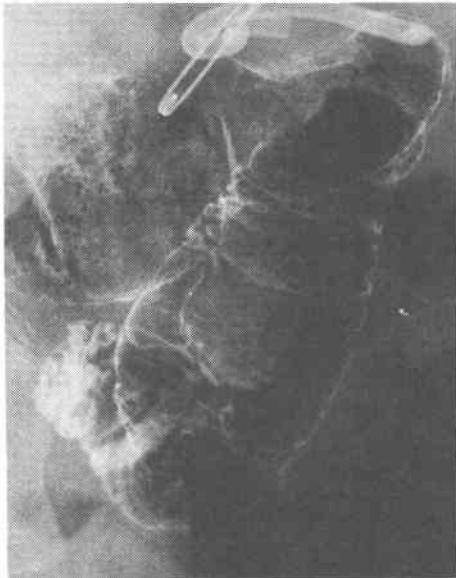


図4 胃十二指腸動脈造影。動脈相では膵十二指腸アーケードに血管増生が見られ、静脈相では tumor stain が見られる。

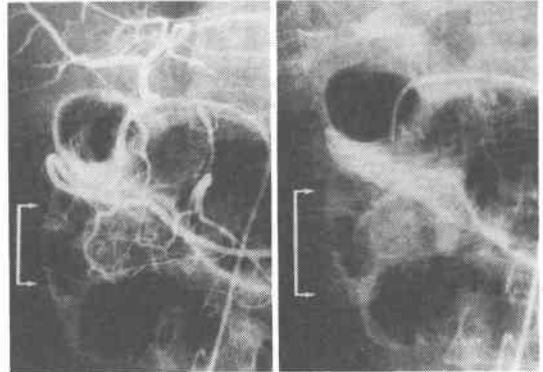


図2 十二指腸内視鏡所見。ファーター乳頭部は縦ヒダが著明に腫大し、開口部より胆汁の流出が認められ、開口部を中心とした黄白色の腫瘍を認めた。



図5 摘出標本。大きさ2×1.8×1.5cm, 弾性硬。断面は充実性で淡黄白色を呈している。

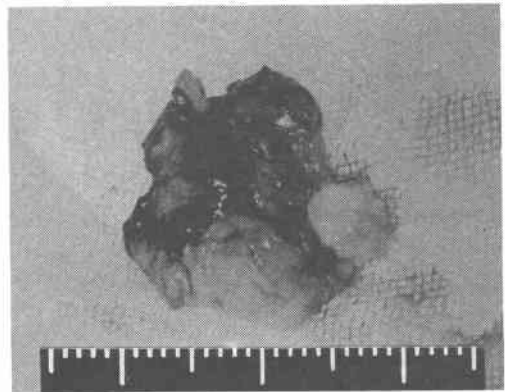


図3 ERCP 所見。膵管と総胆管は軽度拡張し、乳頭部胆管の狭窄像を認める。

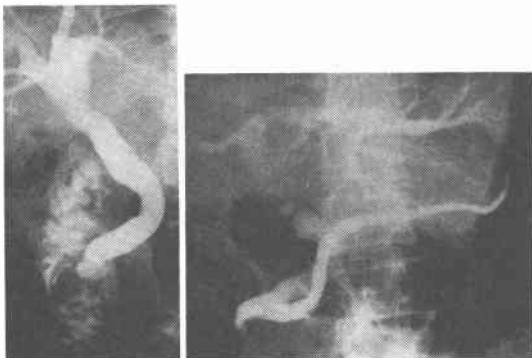


図6 乳頭部腫瘍の組織像。腫瘍細胞は充実性に配列し、核は円形で大小不同を認めるが核小体や mitosis は認めない。胞体は明るく微細顆粒状を呈している (HE 染色)。

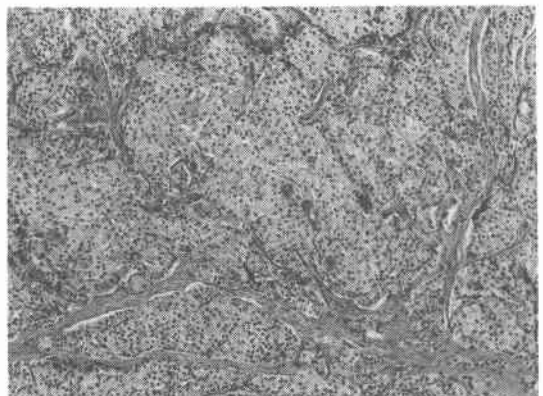


図7 乳頭部腫瘍の電顕像。限界膜を有する，直径約400nmの中～低電子密度の球形顆粒を多数認める。

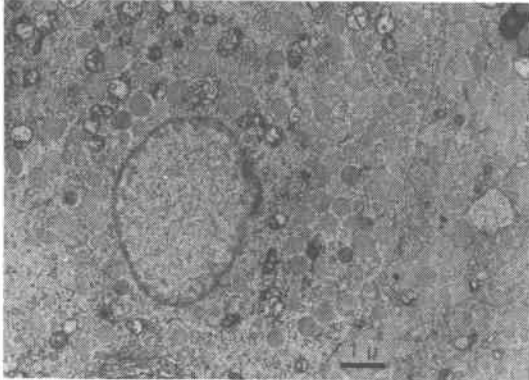
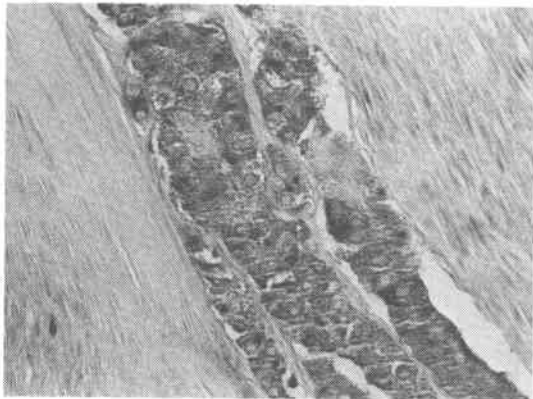


図8 ソマトスタチン含有細胞を示す（酵素抗体法）。



た。肝転移や腹膜播種はなく膵頭十二指腸切除術を施行した。

摘出標本（図5）：核出した乳頭部腫瘍は大きき2×1.8×1.5cm，弾性硬，剖面は充実性に淡黄白色を呈していた。

病理組織所見：腫瘍細胞は充実性に配列し粘膜下層から筋層部に存在した。細胞の異型性は軽度ないし中等度で，胞体は明るく微細顆粒状を呈し，核は円型で大小不同を認めるが核小体やmitosisは認めなかった（図6）。13a, 13bと14bリンパ節に転移を認めた。腫瘍内に膵組織は認めず膵への浸潤もなかった。カルチノイドあるいはプルンネル腺癌が疑われた。グリメリウス染色では陰性であった。電子顕微鏡検査では腫瘍細胞の細胞質には，限界膜を有する直径約400nmの中～低電子密度の球形顆粒が多数存在し，D細胞が疑われた（図7）。抗インスリン，抗グルカゴン，抗ソマトスタチン抗体を用いた酵素抗体法ではインスリンとグ

表1 ソマトスタチノーマ報告例

報告者(報告年)	年齢	性別	腫瘍部位	原発部位	治療	原発巣の大きさ(cm)	リンパ節転移	経過
1 Larsson (1977) ⁵⁾	55	♀	+++	膵頭部	膵頭十二指腸切除	?	+	死
2 Ganda (1977) ⁶⁾	46	♀	++	膵頭部	膵頭十二指腸切除	6×5.5×4	-	生(1年6ヵ月)
3 Kovacs (1977) ⁷⁾	54	♂	-	膵尾部	膵切除	2~3	+	死(6日)
4 Pipileers (1979) ⁸⁾	56	♀	+++	膵頭部	ストレプトゾチン	10	+	生(3年4ヵ月)
5 Kieja (1979) ⁹⁾	52	♂	+++	膵頭部	膵頭十二指腸切除	5×5	+	生(9ヵ月)
6 Barbach (1979) ¹⁰⁾	35	♀	++	膵尾部	膵尾部切除	7.5×7×7.5	+	生(9ヵ月)
7 Kaseki (1979) ¹¹⁾	26	♂	-	十二指腸部	膵切除	2×1×1	+	生(1年10ヵ月)
8 Salniche (1980) ¹²⁾	70	♀	++	膵頭部	膵頭十二指腸切除	8	+	死(1ヵ月)
9 Wright (1980) ¹³⁾	33	♀	-	膵	5-FU	?	+	生(1年6ヵ月)
10 Panman (1980) ¹⁴⁾	36	♂	?	膵尾部	膵切除	5	+	生(2年)
11 Lowry (1981) ¹⁵⁾	50	♂	+++	膵頭部	膵全摘	?	+	生(4ヵ月)
12 Axsted (1981) ¹⁶⁾	54	♀	?	膵頭部	5-FU, ストレプトゾチン	6×3×8	+	死(3年2ヵ月)
13 Cantor (1982) ¹⁷⁾	49	♀	++	膵頭部大腸	膵切除	1.5×1.5	+	生
14 Pipileers (1983) ¹⁸⁾	54	♂	-	膵	ストレプトゾチン	?	+	死(4ヵ月)
15 "	47	♂	-	膵頭部	膵部分切除	?	-	生(2年)
16 "	84	♀	-	膵頭部	?	?	+	死(4ヵ月)
17 "	43	♀	-	膵頭部	膵頭十二指腸切除	?	+	死(6ヵ月)
18 尾崎正平 (1983) ¹⁹⁾	66	♀	++	膵頭部	膵頭十二指腸切除	5×8×4.5	+	生
19 自験例	51	♂	-	膵頭部	膵頭十二指腸切除	2×1.8×1.5	-	死(25日)

ルカゴンは認められず，ほとんどすべての腫瘍細胞内にソマトスタチンが証明されソマトスタチノーマと診断した（図8）。尚皮下腫瘍は神経線維腫であった。

術後経過：膵腸吻合部の縫合不全に起因する出血に腎不全とDICを併発し第25病日に死亡したがが剖検は行いえなかった。

考 察

ソマトスタチン (somatostatin) は1973年 Brazeau¹⁾が羊の視床下部から成長ホルモン分泌抑制因子として発見した tetradecapeptide である。Arimura²⁾, Dubois³⁾らは抗ソマトスタチン抗体を精製し，ソマトスタチンは中枢神経系や，膵・消化管などに存在し，膵ラ氏島と消化管でD細胞に局在することが確認された⁴⁾。1977年 Larsson⁵⁾と Ganda⁶⁾がソマトスタチノーマを報告して以来，自験例を含め19例の報告がある^{5)~19)}(表1)。男性8例，女性11例，年齢は26歳~84歳（平均51.6歳）で，胆石，下痢，糖尿病の合併が多く，原発巣は膵に多い。Cantor¹⁷⁾の症例は ampulla 原発と記載されているが，これが胆道癌取扱い規約に述べられている乳頭部を意味するか否かは不明確で，ファーター乳頭開口部近傍の原発と詳細に記載された報告はない。また同症例は自験例と同様に神経線維腫症を合併している点に興味深い。ソマトスタチノーマとの関連は不明である。ホルモンの異常としては，インスリンやグルカゴンの低下や ACTH, カルシトニン, VIP の同時産生などが報告されている。自験例は術後の血液検査で，TSH と ACTH は正常であったが，PTH 1.8ng/ml, カルシトニン 2,210pg/ml と高値を示した。腫瘍切除は13例に施行され，術後1ヵ月以内の死亡が3例と多い。肝転移は12例，リンパ節転移は4例，骨・皮膚転移は1例¹⁶⁾に認められている。手術不能例でも streptozotocin⁸⁾¹⁸⁾や5-FU¹³⁾¹⁶⁾の投与でかなり効果が認められる。診断は血中ソマトスタチン濃

度が高値を示すことや腫瘍組織の電顕像および免疫組織化学的検査によっている。電顕像では細胞質に直径165~430nmの電子密度の高い顆粒を多数認め¹²⁾、それらはD細胞顆粒に似ている¹⁰⁾。免疫組織化学的検査では、ほとんどの腫瘍細胞がソマトスタチン免疫活性を示しており、Krejsら⁹⁾は分泌顆粒上に抗原抗体反応を認めている。われわれの症例はソマトスタチン濃度の測定はできなかったが、酵素抗体法でソマトスタチン分泌顆粒であることが証明され、光顕像と電顕像も過去の報告例の所見と一致し、ソマトスタチノーマと診断した。

予後については、報告症例が少ないため結論できないが、肝転移陽性でも比較的長期の生存例がある。

おわりに

極めてまれなファーター乳頭部原発悪性ソマトスタチノーマの1例を経験し、世界の報告例を集計し報告した。

本論文の要旨は昭和58年2月24日、第21回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Brazeau P, Vale W, Burgu SR et al: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179: 77-79, 1973
- 2) Arimura A, Sato H, Coy DH et al: Radioimmunoassay for GH-release inhibiting hormone. *Proc Soc Exp Biol Med* 148: 784-789, 1975
- 3) Dubois MP: Immunoreactive somatostatin is present in discrete cells of the endocrine pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 72: 1340-1343, 1975
- 4) Polak JM, Pearse AGE, Grimelius L et al: Growth-hormone release-inhibiting hormone in gastrointestinal and pancreatic D cells. *Lancet* 1: 1220-1222, 1975
- 5) Larsson LI, Hirsch MA, Holst JJ et al: Pancreatic somatostatinoma. Clinical features and physiological implications. *Lancet* 1: 666-668, 1977
- 6) Ganda OP, Weir GC, Soeldner JS et al: Somatostatinoma. A somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas. *N Engl J Med* 296: 963-967, 1977
- 7) 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
- 8) Pipeleers D, Somers G, Gepts W et al: Plasma pancreatic hormone levels in a case of somatostatinoma. Diagnostic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 49: 572-579, 1979
- 9) Krejs GJ, Orci L, Conlon JM et al: Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical features. *N Engl J Med* 301: 285-292, 1979
- 10) Gerlock AJ, Muhletaler CA, Halter S et al: Pancreatic somatostatinoma. Histologic, clinical and angiographic features. *Am J Roentgenol* 133: 939-943, 1979
- 11) Kaneko H, Yanaihara N, Ito S et al: Somatostatinoma of the duodenum. *Cancer* 44: 2273-2279, 1979
- 12) Galmiche JP, Chayvialle JA, Dubois PM et al: Calcitonin-producing pancreatic somatostatinoma. *Gastroenterology* 78: 1577-1583, 1980
- 13) Wright J, Abolfathi A, Penman E et al: Pancreatic somatostatinoma presenting with hypoglycemia. *Clin Endocrinol* 12: 603-608, 1980
- 14) Penman E, Lowry PJ, Wass JAH et al: Molecular forms of somatostatin in normal subjects and in patients with pancreatic somatostatinoma. *Clin Endocrinol* 12: 611-620, 1980
- 15) Lowry SF, Burt ME, Brennan MF: Glucose turnover and gluconeogenesis in a patient with somatostatinoma. *Surgery* 89: 309-313, 1981
- 16) Axelrod L, Bush MA, Hirsch HJ et al: Malignant somatostatinoma: clinical features and metabolic studies. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 886-896, 1981
- 17) Cantor AM, Rigby CC, Beck PR et al: Neurofibromatosis, pheochromocytoma and somatostatinoma. *Br Med J* 285: 1618-1619, 1982
- 18) Pipeleers D, Couturier E, Gepts W et al: Five cases of somatostatinoma. Clinical heterogeneity and diagnostic usefulness of basal and tolbutamide-induced hypersomatostatinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 1236-1242, 1983
- 19) 坂崎庄平, 中河宏治, 桶谷英二ほか: 膵原発ソマトスタチノーマの1症例. *日消外会誌* 16: 2026-2030, 1983