

## 潰瘍性大腸炎を伴った非機能性膵島腫瘍の1例

愛知県がんセンター病院消化器外科, 同 放射線診断部<sup>1)</sup>

稲垣 宏 平井 孝 山田二三夫  
坂本 純一 森本 剛史 安江 満悟  
宮石 成一 中里 博昭 荒井 保明<sup>1)</sup>

### A CASE OF NONFUNCTIONING ISLET CELL TUMOR OF THE PANCREAS WITH ULCERATIVE COLITIS

Hiroshi INAGAKI, Takashi HIRAI, Fumio YAMADA,  
Junichi SAKAMOTO, Takeshi MORIMOTO, Mitsunori YASUE,  
Seiichi MIYAISHI, Hiroaki NAKAZATO and Yasuaki ARAI<sup>1)</sup>

Department of Gastroenterological Surgery, Department of Diagnostic Radiology<sup>1)</sup>,  
Aichi Cancer Center Hospital

索引用語: 非機能性膵島腫瘍, 潰瘍性大腸炎, neuron-specific enolase

#### はじめに

潰瘍性大腸炎の経過観察中に発見された膵頭部腫瘍に対して膵横断切除術を施行し, 切除標本の病理組織学的検討および臨床症状より非機能性膵島腫瘍と診断された症例を経験した。また神経内分泌腫瘍に特異的あるいは関連するマーカーとして注目されている neuron-specific enolase (NSE) の腫瘍における局在を免疫組織学的に検討した。

#### 症 例

症例: 62歳, 男性。

主訴: 粘血便。

家族歴: 父に気管支喘息, 母に高血圧あり。

既往歴: 21歳急性腎炎, 40歳肺炎。

現病歴: 1981年8月初めて粘血便を認めた。

その後も粘血便が続くため1982年5月6日当センターを受診した。大腸内視鏡および大腸造影検査により直腸を中心とした易出血性の粗造な粘膜を認め、直腸生検では非特異的炎症が証明された。以上より直腸型潰瘍性大腸炎と診断した。一方、同時に施行された腹部超音波検査にて膵頭部に約2cm径の hypoechoic mass が疑われたが、endoscopic retrograde pancreatography (ERP) にては異常は認められず、経過

観察されていた。潰瘍性大腸炎についてはサラゾピリン、ステロイドにて治療されており、時に粘血便が認められるのみで増悪傾向は認められず、寛解期が続いていた。初回検査より5年後の1987年4月、腹部超音波検査にて再び膵頭部に hypoechoic mass が認められ、computed tomography (CT) にも同部に腫瘤を認めたため1987年9月1日当センターへ入院した。

入院時所見: 身長162.5cm, 体重52.5kg, 体温36.4度, 血圧124/64mmHg, 貧血, 黄疸は認めなかった。表在リンパ節は触知せず、腹部は平坦で肝、胆嚢、脾、腎、腫瘤は触知しなかった。肛門指診では潰瘍性大腸炎のため粗造な粘膜を触れたが腫瘤は触知しなかった。時に粘血便を伴う下痢を認めた。

検査所見: 便潜血反応(+), CRP(-), 空腹時血糖, 血清中アマラーゼは正常範囲内であった。50gOGTTは正常型で、その他一般血液検査, 血液生化学検査, 一般尿検査も正常であった。血中の腫瘍マーカーはAFP 4.1ng/ml, CEA 2.4ng/ml, CA19-9<5U/mlと正常範囲であった。またNSEも5ng/ml以下と正常範囲であった。

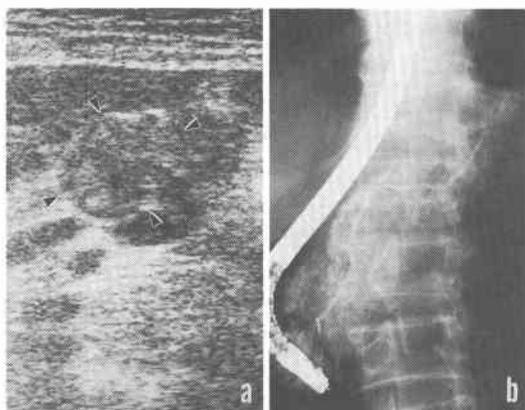
上部消化管造影: 胃体中部から幽門前底部にかけて小弯後壁に外圧所見を認めたが、粘膜に異常は認められずまた十二指腸も正常であった。

腹部超音波検査: 膵頭部に上腸間膜静脈を圧排する3×2.5cmの hypoechoic mass を認めた (図1a)。

<1989年4月12日受理>別刷請求先: 平井 孝  
〒464 名古屋市中千種区鹿子殿1-1 愛知県がんセンター消化器外科

図 1a 腹部 US：膵頭部に上腸間膜静脈を圧排する hypoechoic mass (矢印) を認めた。

図 1b ERP：膵野欠損や膵管圧排などの異常所見は認められなかった。



ERP：膵野欠損や膵管圧排などの異常所見は認められなかった (図 1b)。

腹部 CT：膵頭部に径約3cmの充実性腫瘍と膵頭部の上方への偏位を認めた。エンハンスにて比較的境界が明瞭となり腫瘍も軽度濃染した (図 2a)。

腹部血管造影：posterior pancreatic arterial arcade より栄養され中等度の血管増生を示す腫瘍を膵頭部背側に認めた。栄養血管は腫瘍内部で encasement を示し、周囲の動脈には圧排所見を認めた (図 2b)。しかし脾静脈、門脈には明らかな浸潤像は認めなかった。

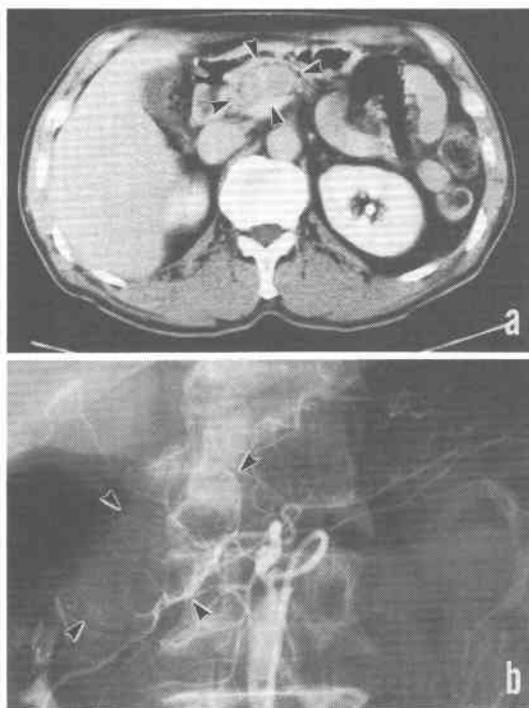
以上より臨床所見と合わせ膵島腫瘍または膵の serous cyst adenoma (microcystic type) を疑い1987年11月25日手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹すると腹水なく肝や脾腔内に異常はなかった。膵頭部に鶏卵大の結節状腫瘍を認め、被膜を有しており周囲のリンパ節への転移は認めなかった。組織の迅速病理検査を行ったところ神経節由来の良性腫瘍が疑われるという報告であった。肉眼所見と合わせ悪性腫瘍を否定し膵頭十二指腸切除術は行わず膵横断術を施行した。体尾部は膵管空腸吻合術でドレナージし、いわゆる Letton & Willson 法<sup>1)</sup>による再建を行った。

病理学的所見：腫瘍は多胞性、充実性、弾性硬で  $4.5 \times 2.5 \times 2.0$  cm の大きさを示し、断面は白色を呈していた (図 3)。組織学的に腫瘍と膵実質との境界は明瞭であり、脈管侵襲は認めなかった。腫瘍細胞は円形

図 2a 腹部 CT：エンハンスにて比較的境界が明瞭となる径約3cmの充実性腫瘍 (矢印) を膵頭部に認めた。

図 2b 腹部血管造影：posterior pancreatic arterial arcade より栄養され中等度の血管増生を示す腫瘍 (矢印) を膵頭部背側に認めた。



ないし卵円形の核を有する比較的均一な細胞で巣状、リボン状、索状配列を示していた (図 4a)。特殊染色ではグリメリウス染色陽性、PAP法を用いた免疫染色では抗インシュリン、抗ガストリン、抗グルカゴン、抗ソマトスタチン、抗カルシトニン、抗 ACTH、抗 vasoactive intestinal polypeptide (VIP)、抗 pancreatic peptide (PP) 抗体にていずれも陰性であったが、抗セロトニン抗体にてごく少数の細胞に染色性が認められた。また神経内分泌細胞およびこれら由来の腫瘍のマーカーとして知られる NSE による免疫染色では腫瘍は陽性を示した (図 4b)。以上の所見より非機能性膵島腫瘍と診断した。

術後経過：術後経過は良好で潰瘍性大腸炎もステロイド坐薬にてよくコントロールされていた。術後補助化学療法は施行せず、1987年12月28日退院した。術後約9か月の現在膵島腫瘍の再発の徴候もなくまた潰瘍性大腸炎は術前と変化を認めず再燃なく安定している。

現在までの検索では下垂体、副甲状腺など他の内分泌

図3 膵腫瘍断面：被膜を有する多胞性、充実性の腫瘍、断面は白色を呈していた。(4.5×2.5×2.0cm)

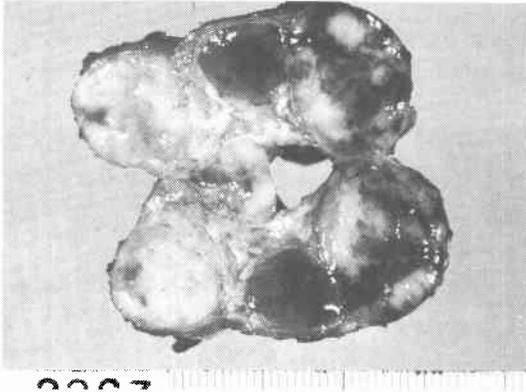
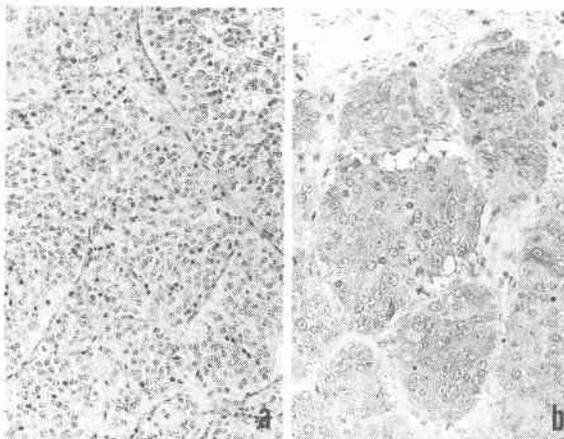


図4a 組織像 (H.E. ×100)：腫瘍細胞は円形ないし卵円形の核を有する比較的均一な細胞で巣状を示している。

図4b NSE染色(×100)：NSEは腫瘍の細胞質にびまん性に認められた。



泌器官の異常は指摘しえず multiple endocrine adenomatosis, type 1 (MEA1) との関連は認められていない。

#### 考 察

非機能性膵島腫瘍は膵島腫瘍のうち15~26%<sup>2)~4)</sup>を占める比較的古き疾患である。ホルモンを産生分泌する機能性腫瘍とは異なり症状も出現しにくいため発見がむずかしく、手術時や剖検時に偶然発見されることも多い<sup>5)</sup>。富岡ら<sup>6)</sup>は本邦の非機能性膵島腫瘍92例を報告しているが、それによると発症年齢は平均40.7歳であり、女性に多く男女比は1:2である。また術前診断は非常に困難で、術前診断が可能であったのはわ

ずか3例であったと報告している。自験例では初診時に腹部超音波検査により膵頭部腫瘍を疑われてから手術までに時間を要しているがこれはERPにて異常を指摘しえなかったためであり、ERPにより主膵管や膵野に所見がないことで膵腫瘍を否定できないことを再認識させられた。この時点で腹部CTも施行すべきであったと反省している。臨床症状では腹部腫瘍および腹痛を主訴とするものが最も多い<sup>6)~8)</sup>。これらは腫瘍の発生部位、大きさ、浸潤性の有無に関係していると思われるが膵頭部に多く発生することは諸家の報告<sup>6)7)9)</sup>で一致しているが比較的尾部に多いインシュリノーマ<sup>10)</sup>に比対照的である。

治療は外科的に腫瘍切除術を行うことが原則であるが術式は確立されていない。切除率は91.5%と高い<sup>7)</sup>。Kentら<sup>2)</sup>によると3年、および5年生存率はそれぞれ60%、44%であり、これらのなかには生検のみや姑息的手術症例も多く含まれており予後は一般に良好である。

今回、腫瘍に局在が認められたNSE<sup>11)12)</sup>は神経内分泌細胞およびこれら由来の腫瘍に特異的あるいは関連するマーカーとして注目されている。エノラーゼは解糖系酵素に属し、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3種類のサブユニットよりなる2量体で、分子量約10万の $\alpha\alpha$ 、 $\alpha\beta$ 、 $\beta\beta$ 、 $\alpha\gamma$ 、 $\gamma\gamma$ の5種類のアイソザイムが存在する<sup>13)</sup>。このうち等電点が酸性側にある $\gamma$ サブユニットを持った $\alpha\gamma$ 、 $\gamma\gamma$ エノラーゼがNSEと呼ばれている。NSEは神経内分泌細胞およびこれら由来の腫瘍に多量に含有されることが明らかにされ<sup>12)14)</sup>。神経芽細胞腫、褐色細胞腫、甲状腺髄様癌、膵島腫瘍、カルチノイドが類似の性格を示す肺小細胞癌なども多量にNSEを含有する。これらの患者では血清NSE値は臨床経過のモニタリングマーカーとして応用されつつある<sup>15)16)</sup>。

本邦にて膵島腫瘍に対するNSEの報告はなく自験例が最初と思われる。NSEの染色性は正常膵島細胞とともに腫瘍細胞にびまん性に認められたが、正常腺房細胞および腺房中心細胞は陰性を示した。NSEによる免疫染色は腫瘍が神経内分泌細胞由来と判断するのに有用であった。従来より内分泌細胞の鑑別染色としてグリメリウス染色やアルデヒド・フクシン染色など多くの染色法が用いられているが、いずれも単独ではすべての種類の膵島細胞および腫瘍に対して染色性を示さず、病理診断のためには数種類の染色法を用いなければならない。またこれらの染色法は手技が煩雑で染色結果が不安定である。これに対して免疫染色法は特

異性、再現性に優れており、NSEはすべての膵島細胞<sup>17)</sup>および膵島腫瘍<sup>12)14)</sup>に染色性を示し、general markerとして有用性が高い。しかし血中マーカーとしてのNSE値は自験例では正常範囲にあり術前に膵癌などの鑑別は困難であった。これは腫瘍細胞の増殖および破壊の程度が低く組織より逸脱したNSE量が血清値を上昇させるのに十分ではなかったと考えられる。Prinzら<sup>18)</sup>は非機能性膵島癌6例中4例に血清NSEの上昇を報告しているがNSEの血中腫瘍マーカーとしての意義はさらに検討されるべきであろう。

潰瘍性大腸炎に膵島腫瘍を伴った症例は検索しえた中でこれまでに海外、本邦を含めて報告はない。Saidら<sup>19)</sup>は膵島腫瘍によるセロトニンの過分泌が原因と考えられた watery diarrhea syndrome の1例を経験し腫瘍切除により劇的に下痢症状が改善したと報告している。自験例では腫瘍中わずかであるがセロトニン分泌細胞を認め、下痢症状に対してセロトニンが関与している可能性は否定できないが、腫瘍摘出の前後で潰瘍性大腸炎は変化なく非機能性腫瘍と潰瘍性大腸炎は偶発の併発と考えられる。

#### 結 語

潰瘍性大腸炎の経過観察中に発見された非機能性膵島腫瘍の1例を経験した。腫瘍はNSEを用いた免疫染色にて陽性を示し、NSEは腫瘍の質的診断に有用であった。

#### 文 献

- 1) Letton AH, Wilson, JP: Traumatic severance of pancreas treated by Roux-Y anastomosis. Surg Gynecol Obstet 109 : 473-478, 1959
- 2) Kent RB, Heeden JA, Weiland LH: Nonfunctioning islet cell tumors. Ann Surg 193 : 185-190, 1981
- 3) Broder LE, Carter SK, Maryland B: Pancreatic islet cell carcinoma. Ann Intern Med 79 : 101-107, 1973
- 4) Howard JM, Moss NH, Rhoads JE: Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas with 398 recorded tumors. Int Abst Surg 90 : 417455, 1950
- 5) 加治 弘, 高安 隆, 井上 章ほか: 膵非機能性ラ島腫瘍の1手術例. 日消外会誌 20 : 1117-1120, 1987
- 6) 富岡 勉, 宮城直泰, 中田剛弘ほか: 非機能性膵島腫の1例—本邦報告例の検討. 日消外会誌 16 :

- 1389-1394, 1983
- 7) 白石昌之, 小島逸也, 緑川 透ほか: 所謂非機能性膵島細胞癌の1例—最近10年間の本邦報告例の臨床病理学的検討. 福岡大医紀 13 : 59-66, 1986
- 8) Eckhauser FE, Cheung PS, Vinik AL et al: Nonfunctioning malignant neuroendocrine tumors of the pancreas. Surgery 100 : 978-988, 1986
- 9) Prinz RA, Badrinath K, Chejfec G et al: Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas. Am Surg 47 : 345-349, 1983
- 10) 黒田 慧, 和田祥之, 石原敬夫ほか: インスリノーマ. 日臨 31 : 132-145, 1973
- 11) Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M: Neuron-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. Nature 276 : 834-836, 1978
- 12) Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJA et al: Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours. Lancet 1 : 808-811, 1981
- 13) Fletcher L, Rider CC, Taylor CB: Enolase isoenzymes. III. Chromatographic and immunological characteristics of rat brain enolase. Biochim Biophys Acta 452 : 245-252, 1976
- 14) Simpson S, Vinik AL, Marangos PJ et al: Immunohistochemical localization of neuron-specific enolase in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Cancer 54 : 1364-1369, 1984
- 15) Zeltzer PM, Marangos PJ, Parma AM et al: Raised neuron-specific enolase in serum of children with metastatic neuroblastoma. Lancet 2 : 361-363, 1983
- 16) Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC et al: Serum neuron-specific enolase: A marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. Lancet 1 : 583-585, 1982
- 17) Lloyd RV, Warner TFCS, Mervak T et al: Immunohistochemical detection of chromogranin and neuron-specific enolase in pancreatic endocrine neoplasms. Am J Surg Pathol 8 : 607-614, 1984
- 18) Prinz RA, Marangos PJ: Serum neuron-specific enolase: A serum marker for nonfunctioning pancreatic islet cell carcinoma. Am J Surg 145 : 77-81, 1983
- 19) Lee CH, Ching KN, Lui WY et al: Carcinoid tumor of the pancreas causing the diarrheogenic syndrome: Report of a case combined with multiple endocrine neoplasia, type I. Surgery 99 : 123-129, 1986