

非機能性膵島腫瘍の2例

京都府立医科大学第1外科, 同第2病理*

土井 正樹 榊原 次夫 加藤 誠 萩原 明郎
山根 哲郎 高橋 俊雄 伏木 信次*

比較的まれな非機能性膵島腫瘍を当科で2例続けて経験した。症例1は41歳女性で、他医から多発性膵腫瘍として紹介された。膵体部を含めた膵頭十二指腸切除術により摘出した切除標本では膵頭部から体部にかけて3個発生しており、組織学的に悪性膵島腫瘍と診断された。症例2は24歳女性で、左上腹部腫瘍の精査のため入院となった。腫瘍は膵尾部に発生した表在突出型であり、腫瘍のみを摘出した。組織学的には膵島腫瘍と診断されたが良悪性の鑑別は不明であった。症例1, 2ともホルモン過剰産生に伴う症例はなく、術前の空腹時の各血清ホルモン値も正常値であることから非機能性膵島腫瘍と考えられた。

膵島腫瘍は一般に組織学的に悪性であっても発育速度が遅く予後が比較的良好といわれている。今回経験した2症例も切除により術後1年6か月を経過した現在も再発は認めていない。膵島腫瘍は多発性であっても積極的に切除する意義はあると思われた。

Key words: nonfunctioning islet cell tumor, multiple islet cell tumor

はじめに

非機能性膵島腫瘍は比較的まれな疾患であり、ホルモン過剰産生による症状も欠くため、術前診断に苦慮することが多い。今回われわれの教室では、多発性で組織学的に悪性と診断されたまれな1例を含め、2例の非機能性膵島腫瘍を続けて経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例 1

患者: 41歳, 女性。

主訴: 上腹部痛, 腰痛。

現病歴: 昭和62年10月中頃より食後の上腹部痛と頑固な腰痛が出現し、近くの病院を受診した。精査の結果、膵癌と診断されたが、多発性であることから同病院で経過観察されていた。しかし、約1年後も腫瘍のはっきりとした増大傾向は認めず、膵癌以外の膵腫瘍が疑われ、昭和63年10月24日、精査手術の目的で当科入院となった。

入院時現症: 身長151cm, 体重46kg, 貧血, 黄疸はなく、腹部は柔らかく膨満もなく、腫瘍も触知されなかった。

入院時検査成績: 血清アミラーゼが66U/

<1990年9月12日受理>別刷請求先: 土井 正樹
〒602 京都市上京区河原町通り広小路上ル梶井町465
京都府立医科大学第1外科

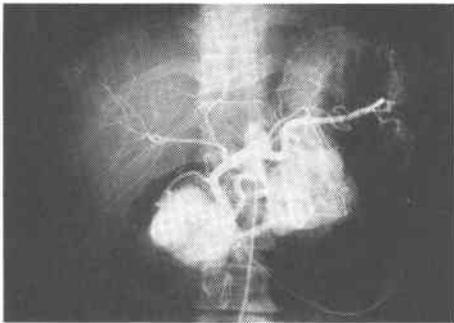
(Somogyi, 80~150)とやや低下している以外、血液一般、尿生化学検査には異常は認められなかった。Pancreatic function diagnostant (以下PFD) 試験や75g oral glucose tolerance test (以下OGTT) にても膵内外分泌機能に異常を認めず、早朝の血清インスリン値やガストリン値、グルカゴン値も正常であった。腫瘍マーカーもcarcinoembryonic antigen (以下CEA), α -fetoprotein (以下AFP), carbohydrate antigen 19-9 (以下CA19-9) のいずれも正常範囲内であった。

腹部computed tomography (以下CT) 所見: 膵頭部および体尾部の移行部に2個の腫瘍陰影を認め、単純では内部に石灰化陰影を認めた。CT上では腫瘍の大きさは1年前と比べてほとんど変化していなかった。

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (以下ERCP) 所見: 総胆管、主膵管およびその分枝には壁の不整像や閉塞像は認めないが、腫瘍の存在部位に一致して圧排像を認めた。

腹部血管造影所見: 2個の腫瘍の存在部位に一致して強い濃染像を認めた(Fig. 1)。膵頭部の腫瘍は著明に拡張した胃十二指腸動脈から、膵体尾部の中間部の腫瘍は同じように極めて太い横行膵動脈と大膵動脈から栄養されていた。内部は非常にhypervascularであ

Fig. 1 Case 1. Celiac angiography demonstrates two strong hypervascular tumor stains in the pancreatic head and body.



り一部に不整な腫瘍血管も認められた。

以上、腫瘍の発育進展が遅いこと、極めて血行に富むこと、ERCP像などから膵管上皮由来の膵癌は否定的であり、膵島腫瘍を疑い1999年11月25日開腹術を行った。

手術所見：上腹部正中切開で開腹したところ、腫瘍は膵体部から尾部にかけてと膵頭部に認められ、いずれも大きさは径約5cmであり硬い腫瘍として触知された。前者は膵の前面に突出するように露出する表在限局型であり表面は白色結節状で一部に拡張した血管が認められたが、後者は鉤部に位置し膵表面には露出していなかった。膵尾部を腫瘍左縁から末端まで約5cm残し、膵体部を含めた膵頭十二指腸切除術を行った。

切除標本所見：術前に診断された膵頭部と体尾部の2個の腫瘍のほか膵頭部にも1.5×1.5×1.2cmの腫瘍を認め、計3個の腫瘍が認められた。いずれも硬い黄褐色を呈する実質性で、明らかな被膜はなく、辺縁は凹凸不整であった (Fig. 2)。

病理組織学的所見：細胞質内に多数の顆粒を含んだ腫瘍細胞が不規則に柱状、シート状に配列しており、軽度ではあるが周囲組織への浸潤もみられ悪性膵島腫瘍と診断された (Fig. 3a)。電子顕微鏡所見：径160—400nm、電子密度のやや低い均一な分泌顆粒が優位を占めて細胞質内に認められ、顆粒の形態からはノマトスタチンの顆粒が疑われた (Fig. 3b)。

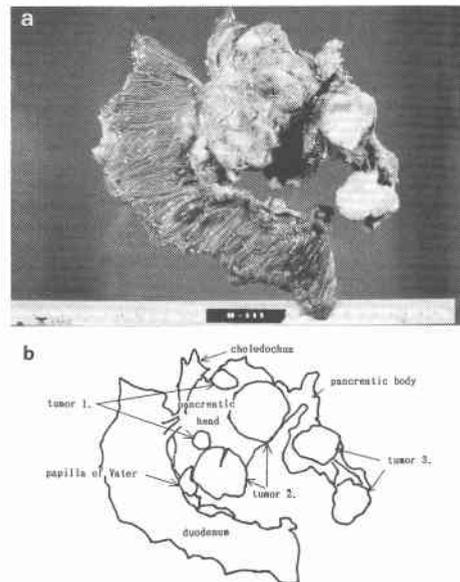
症 例 2

症例：24歳、女性。

主訴：特になし。

現病歴：近医で腹部腫瘤を指摘され当科紹介され、

Fig. 2 Case 1. a : gross appearance of the resected specimen. Cut surface of every tumors are shown. b : Schematic representation. Three tumors are seen. Tumor 1 in the pancreatic head was found after the operation. Tumor 1,2 and 3 are every 1.5×1.5×1.2, 4.2×4.0×3.9, 4.2×3.7×3.5cm in size.



1988年10月30日入院となった。自覚症状はなく、全身状態も極めて良好であった。

入院時現症：158cm, 59kg, 体格、栄養状態良好、腹部触診で左上腹部に手拳大の腫瘤を触知した。

入院時検査所見：血液一般、生化学検査には異常はなく、尿一般検査で軽度の蛋白尿を認めるのみであった。腫瘍マーカーは、CEA, AFP, CA19-9のいずれも正常で、早朝の血清インスリン値、ガストリン値、グルカゴン値、また尿中17-OHCS, 17-KSも正常であった。75gOGTT試験、PFD試験も正常であった。

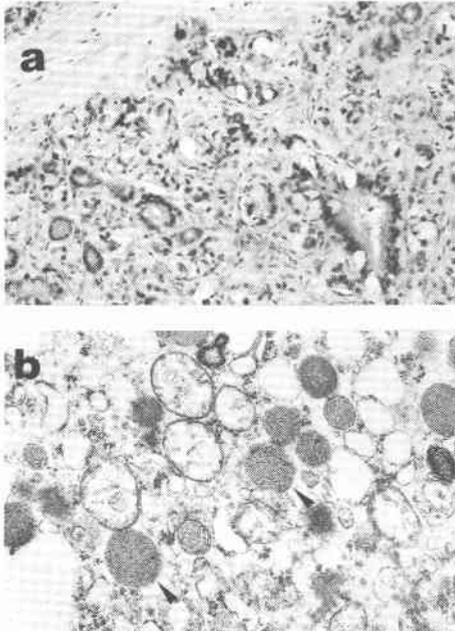
腹部CT所見では胃、脾臓、膵尾部、左腎臓に囲まれた領域に類円形の腫瘤陰影を認めた (Fig. 4a)。腹部血管造影では腹腔動脈からの造影で膵尾動脈の領域にhypervascularな腫瘍濃染像が認められた。膵尾動脈は極めて拡張していた (Fig. 4b)。

ERCPでは膵管の圧排像はみられるが、閉塞像や壁の不整像はみられなかった。

前症例と同様、膵尾部に発生した非機能性膵島腫瘍と診断し、1989年1月18日開腹術を行った。

手術所見：脾内側に表面ほぼ平滑な腫瘤が細い茎を介して膵尾部に付着しているのが認められた。周囲臓

Fig. 3 Case 1. a: Microscopic findings (H.E. $\times 200$) reveal irregular trabecular structures of pleomorphic tumor cells. b: Electron micrograph (45,000). Membrane-bound secretory vesicle (arrow) with homogenous fine granular matrix of low or medium density (160–400nm) are dominantly seen in the cytoplasm.

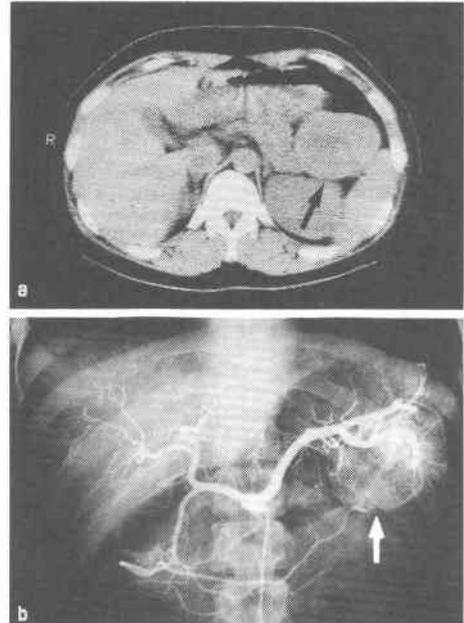


器への浸潤はなく茎の部分では膵臓と繊維性の癒着を一部に認め、茎の中には怒張した静脈と比較的太い動脈を認めた。膵の他の部分には腫瘍は触知せず、また周囲のリンパ節腫脹も認めなかった。手術は茎の根部で動静脈を処理し、正常な膵組織を一部付け腫瘍を摘出した。

切除標本所見：最大径6.5cmの凹凸のある球状の腫瘍 (**Fig. 5a**) で、薄い被膜を有しており、弾性硬の硬さであった。断面では分葉構造をしており、黄色い実質がほぼ全体を占め、所々にムチンを含んだ腔が認められたが、出血や壊死は認められなかった (**Fig. 5b**)。

病理組織学的所見：細胞成分に富み細胞質内に多数の顆粒が認められた。細胞はおもにシート状、柱状に配列しており所々に好酸性の無構造物が認められた (**Fig. 5c**)。ロゼット形成もみられた。分裂像は乏しく、周囲組織や脈管への浸潤像も認められなかったが、中等度の細胞異形がみられ悪性であることは否定できな

Fig. 4 Case 2. a: Contrast enhanced CT scan shows a clearly marginated, solid tumor (arrow) surrounded by the pancreatic tail, stomach, spleen and left kidney. b: Celiac angiography shows vascularization and tumor stain (arrow) of which blood flow is supplied by the dilated pancreatic tail artery.



かった。

電子顕微鏡所見：細胞質内に優位を占める分泌顆粒は径100–200nmと小さく電子密度が高くハローを持っており、その形態から pancreatic polytide (以下 P.P.) の顆粒が疑われた (**Fig. 6**)。

症例1, 2の特殊染色所見：アルデヒド-フクシン染色、グリメリウス染色では症例1, 2とも陰性であった。

Peroxidase-antiperoxidase (PAP) 法による免疫組織化学的染色でインスリン, P.P., グルカゴン, ソマトスタチン, ガストリンとの反応性を検討したところ、症例1でグルカゴンのみ陽性で、他はすべて陰性であった (**Table 1**)。

症例1, 2とも術後1年6か月経過した現在も再発の兆候なく健在である。

考 察

膵島腫瘍はホルモン過剰産生に伴う臨床症状を呈する機能性膵島腫瘍と臨床症状を呈さない非機能性膵島腫瘍に分けられ、さらにそれぞれ良性的膵島腺腫と悪

Fig. 5 Case 2. a : Gross appearance of the resected specimen. The tumor which measures 6.5×5.3×3.6cm and weights 100g, has thin capsule. b : Cross section presents yellow solid with septum and small cystic parts. c : Microscopic findings (H. E. ×40) show trabecular pattern of tumor cells.

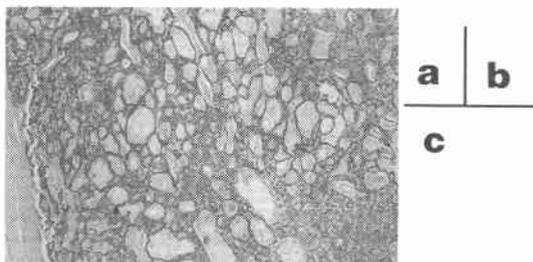
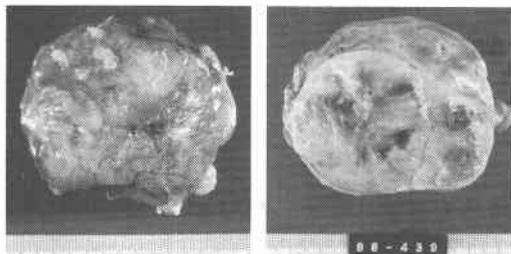
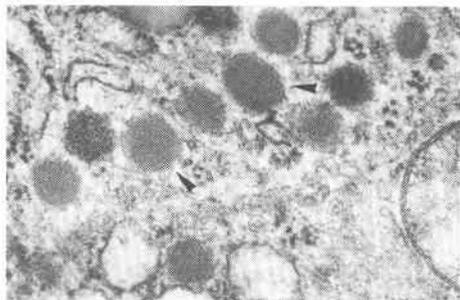


Fig. 6 Case 2. Electron micrograph (105,000). Small round to ovoid membrane-bound secretory vesicles (arrow) with electron dense core and narrow clear halo (100–200nm) are dominantly seen in the cytoplasm.



性の膵島細胞癌がある。機能性膵島腫瘍はその特有の症状のため発見されるが、非機能性膵島腫瘍は腹部腫瘤を認めたり、腹痛が出現するまで発見されないために、その発生頻度については詳細は不明である。Grimerlliusらは顕微鏡的なレベルまで入れると全部検例中、0.4%–1.5%¹¹⁾に発見されたと述べているが本邦での報告例は、学会報告も含め約120例²⁾に過ぎ

Table 1 Summary of immunocytochemical study

Peptide	Ins.	P.P.	Glu.	Som.	Gas
Case 1	–	–	+	–	–
Case 2	–	–	–	–	–

Immunocytochemical study was performed by avidin-biotin complex method. Ins. : insulin, PP : pancreatic polypeptide, Glu : glucagon, Som. : somatostatin, Gas. : gastrin.

ず、膵島腫瘍全体の14%³⁾程度である。

非機能性の定義については、近年、RIAによる微量のホルモン定量や免疫組織化学染色の進歩、さらに電子顕微鏡による分泌顆粒の解析により、大多数の膵島腫瘍で複数のホルモンまたはホルモン類似物質の分泌が証明されるようになり、非機能性膵島腫瘍の定義は混乱する傾向にある。症例1は免疫組織化学染色にてグルカゴン陽性であったが、グルカゴノーマ症候群の症状は呈さず、術前の血清ホルモン値も正常であり電子顕微鏡所見からは、むしろソマトスタチンと思われる顆粒が多くみられる。しかしソマトスタチノーマ症候群の3症状である胆石症、糖尿病、皮脂漏は認められず非機能性と考えられた。症例2は電顕的にPPと思われる顆粒が多くみられたがPPomaは通常、臨床症状を呈さないことからPPomaの可能性もあり、この場合は山口ら⁴⁾のいうように無症候性機能性腫瘍とよぶのがより正確かも知れなかつた。しかし、Heitzらは膵島腫瘍の機能性、非機能性の分類は、臨床症状とそれを裏付ける血清ホルモン値の上昇の有無に基いてすべきだと述べており¹⁾、この定義によれば非機能性膵島腫瘍の範疇に入れることもできる。

非機能性膵島腫瘍の悪性頻度はKentらによれば92.0%⁵⁾、Dialらによれば83.0%⁶⁾、本邦では51.7%–69.3%¹⁷⁾¹⁸⁾と報告されている。しかし、悪性であっても腫瘍の発育進展は緩徐であり、Kentら⁵⁾によれば非根治手術となった症例も含めて3年生存率は66%、5年生存率は44%と良好である。症例1も組織学的に悪性と診断されたにもかかわらず、1年前とくらべてCT上ほとんど増大しておらず発育速度はきわめて遅いものと思われた。

発生個数に関して症例1は膵内に3箇の腫瘍を認めた多発性であったが、非機能性膵島腫瘍の多発例は極めてまれであり、欧米では散見されるが、本邦ではわれわれの検索しえた範囲では米村⁹⁾、三尾¹⁰⁾らがそれぞれ1例報告しているのみであった。

治療は良悪性の術前診断が困難であるため、現在では外科的切除が原則となっている。治癒切除が不可能であっても前述の理由から可及的に切除すれば比較的高い5年生存率が期待される。非治癒切除あるいは遠隔転移のある症例に対しては従来、streptozocin(以下STZ)が有効とされていたが、近年5-fluorouracilとの併用がSTZ単独投与に比べ有意に優れるとする報告もみられる¹¹⁾。症例1, 2ともに化学療法は行っていないが、手術後1年6か月経過した現在も再発の兆候なく健在であり、症例1のように多発性であっても積極的な切除は十分意義のあるものと思われた。

文 献

- 1) Klüppel G, Heitz PU: Paucercatic Pathology. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1984, p207-208
- 2) 白石昌之, 小島逸也, 緑川 透ほか: 所謂非機能性膵等細胞癌の1例. 福岡大医紀 13: 59-66, 1986
- 3) 永井秀雄, 木村 理, 黒田 慧ほか: 膵内分泌腫瘍. 臨外 44: 61-71, 1989
- 4) 山口 健, 阿部 薫: 消化管ホルモン産生腫瘍. 日臨 40: 1158-1167, 1982
- 5) Kent RB, Heerden JA, Weiland LH: Non-

- functioning islet cell tumors. Ann Surg 193: 185-190, 1981
- 6) Dial pf, Braasch JW, Rossi RL et al: Management of nonfunctioning islet cell tumor of the pancreas. Surg Clin North Am 65: 291-299, 1985
- 7) 中村卓次, 笹野伸昭, 黒田 慧: 第19回日本消化器外科学会総会アンケート調査報告. 膵島細胞腫瘍. 中村卓次 監修. 膵島細胞腫瘍. 医学図書出版, 東京, 1983, p259-265
- 8) 富岡 勉, 宮城直泰, 中田剛弘ほか: 非機能性膵島腫瘍の1例—本邦報告例の検討—. 日消外会誌 16: 1389-1394, 1983
- 9) 米村 豊, 三輪晃一, 小西孝司ほか: ラ氏島腫瘍における臨床, 病理学的検討. 胆と膵 3: 769-774, 1982
- 10) 三尾寿樹, 有馬純孝, 土器 潔ほか: 多発性非機能性膵島腫瘍の1治験例. 日臨外医会誌 50: 783-787, 1989
- 11) Moertel CG, Hanley JA, Jhonson LA: Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet cell carcinoma. N Engl J Med 303: 1189-1194, 1980

Two Cases of Nonfunctioning Islet Cell Tumor of the Pancreas

Masaki Doi, Tsugo Sakakibara, Makoto Katoh, Akeo Hagiwara, Tetsuro Yamane,
Toshio Takahashi and Nobutsugu Fushiki*
First Department of Surgery and *Second Department of Pathology,
Kyoto Prefectural University of Medicine

We experienced two patients with nonfunctioning islet cell tumor of the pancreas. In case 1, a 41-year-old woman was admitted with consultation of multiple pancreatic tumors from another hospital. Resected specimen after the pancreaticoduodenectomy with resection of pancreatic body revealed three tumors located in the pancreatic head and body. Histopathological examination led to diagnosis of malignant islet cell tumor. In case 2, 24-year-old woman was admitted with further examination of left upper abdominal mass. As the tumor was extruded from surface of pancreatic tail, extirpation of the tumor was carried out. Histopathological diagnosis was islet cell tumor, but malignancy was not able to be ruled out. As in both cases any clinical syndromes due to hormonal hypersecretion were historically not recognized and pre-operative fasting plasma levels of insulin, glucagon and gastrin were normal, nonfunctioning islet cell tumors were suggested. In general it is well known that islet cell tumor is slow growing and has a relatively good prognosis if thought histopathological diagnosis is malignant. In our two cases any findings of recurrence were also not seen one year and six months after the operation. So, we suggest that active surgical resection is important to control of islet cell tumor, even in case of multiple tumors.

Reprint requests: Masaki Doi First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
456 Kajii-machi, Kawaramachi-Hirokoji Kamigyoku, Kyoto, 602 JAPAN