

術前に診断できた膵 somatostatinoma の 1 切除例

長野赤十字病院外科

若林 正夫 川村 信之 宮崎 忠昭
大塚満洲雄 沢田 久雄

膵原発 somatostatinoma はまれな疾患であるが近年 radioimmunoassay による血中ソマトスタチン濃度の測定法が確立したことより、報告例が増加している。われわれは hypervascular な膵頭部腫瘍で末梢血中のソマトスタチン濃度の上昇より術前に somatostatinoma と診断し根治切除しえた症例を経験したので報告する。症例は64歳男性で体重減少を主訴として近医を受診し糖尿病を発見され腹部超音波にて胆嚢の腫大を指摘され来院、精査の結果胆石を伴う膵原発の somatostatinoma と診断され膵頭十二指腸切除術を行った。切除標本で膵頭部に55×45×35mm の充実性腫瘍を認めた。ソマトスタチン抗体による酵素抗体染色では陽性細胞が認められ、腫瘍中のソマトスタチン濃度は13,700ng/g と高値を示した。術後血中ソマトスタチン濃度は2か月後3.4pg/ml と低下し、術後1年現在再発の兆候なく生存中である。

Key words: tumor of the pancreatic head, somatostatinoma

はじめに

膵原発 somatostatinoma はまれな疾患であり、現在までに29例の報告^{1)~8)}をみるにすぎず、なかでも術前に診断可能であった症例は6例^{1)7)9)~12)}であった。われわれは糖尿病と胆石症が合併した hypervascular な膵頭部腫瘍で末梢血中のソマトスタチン濃度の上昇より、術前に somatostatinoma と診断し根治切除しえた症例を経験したので若干の文献の考察を加えて報告する。

症 例

患者：64歳，男性。

主訴：体重減少。

既往歴：54歳より糖尿病。

現病歴：1990年1月より1か月間で6kgの体重減少を認めたため、2月に近医受診、腹部超音波 (ultrasonography, 以下USと略す)にて胆嚢の腫大および血沈の亢進を指摘され、当院内科へ2月16日紹介され入院した。精査の結果、膵原発の somatostatinoma と診断され手術目的で6月14日外科に転科した。

現症：身長148.9cm，体重41kgで痩せ型，眼球結膜に黄染なく腹部は平坦で軟，右季肋部に鳩卵大の胆嚢

を触知し，その下方に鶏卵大の腫瘍を触知した。

臨床検査成績：血液生化学検査では白血球増多とALP, γ -GTPの上昇を認めた。腫瘍マーカーには異常を認めない。血中ホルモン濃度ではインスリン，ガストリン，グルカゴンは正常範囲，ソマトスタチンは84pg/ml (正常値1.0~12pg/ml) と高値を示した。1日尿糖29.4g, 75g OGTTで糖尿病型を示した (Table 1)。

胃・十二指腸X線検査では胃前庭部大彎に胆嚢による圧排およびC-loopの開大を認めた。

US検査では膵頭部に48×40mmの充実性腫瘍および胆嚢の腫大と内部にdebrisを認めた。

腹部 computed tomography (以下CTと略す) 所見：膵頭部に造影剤にて不均一に enhance される50×50mmの充実性腫瘍あり，周囲リンパ節の腫大はなく，肝に space occupying lesion を認めない (Fig. 1)。

逆行性膵胆管造影所見：主膵管は屈曲蛇行し膵頭部では狭小化している。総胆管は拡張し膵内胆管はしめつけ狭窄がみられ，それより尾側膵管には拡張がみられる。また胆嚢内に結石を認める (Fig. 2)。

血管造影所見：膵頭部に50×50mmの hypervascular tumor を認め，後上膵十二指腸動脈および前上膵十二指腸動脈が著明に拡張している。門脈の閉塞は認めない (Fig. 3)。

Table 1 Preoperative laboratory findings

WBC	10,400 /mm ³	Endocrine (Blood)	
RBC	457×10 ⁴ /mm ³	Cortisol	16 μg/dl (3.7~13.0)
HgB	15.1 g/dl	Somatostatin	84 pg/ml (1.0~12)
Ht	47.4 %	Gastorin	74 pg/ml (<200)
Plt	19.8×10 ⁴ /mm ³	Glucagon	110 pg/ml (40~80)
T.P	7.4 g/dl	Insulin	6 μU/ml (<20)
Alb	4.2 g/dl	ACTH	32 pg/ml (30~60)
T-Bil	1.1 mg/dl	TSH	1.4 μIU/ml (<6)
D-Bil	0.5 mg/dl	Urinalysis	
Alp	378 IU/l	protein	(-)
γ-GTP	329 IU/l	sugar	(-)
LDH	236 IU/l	bilirubin	(-)
GOT	22 IU/l	keton	(-)
GPT	30 IU/l	75 g OGTT	
Amy	107 IU/l	fast	235 mg/dl
BUN	19.0 mg/dl	60'	301
Crea	1.1 mg/dl	120'	527
Na	137 mEq/l	180'	554
K	4.4 mEq/l	Glucoseurea per day	
Cl	98 mEq/l	29.4 g/day	
α-FP	<5 ng/ml		
CEA	2.0 ng/ml		
ES-1	1005 ng/ml		
CA 19-9	28 u/ml		

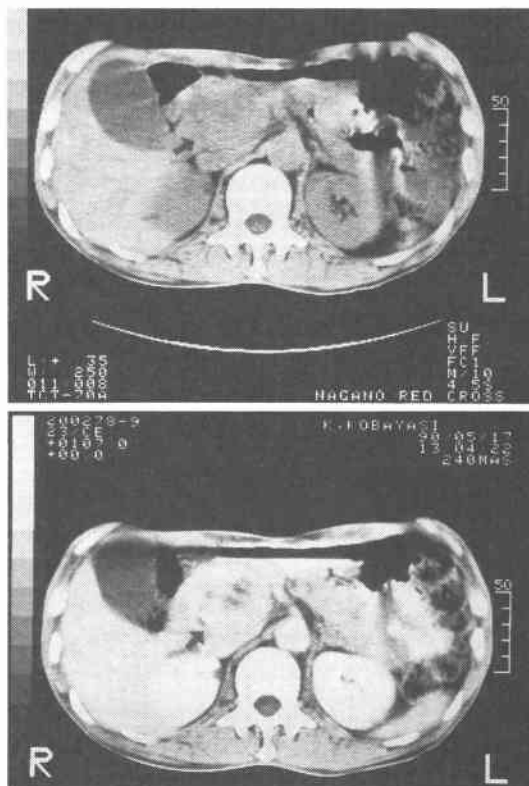
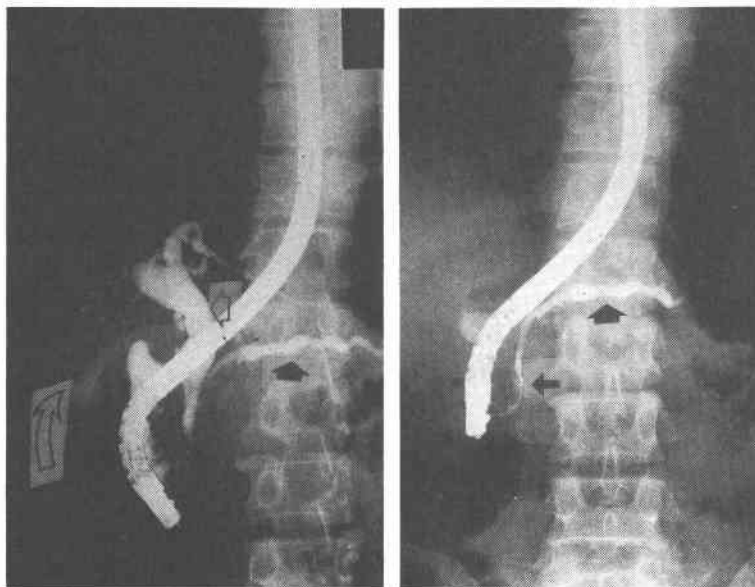
Fig. 1 CT-scan at the head of the pancreas demonstrates the enhanced high density mass. Upper: Plain CT, Bottom: Enhanced CT**Fig. 2** Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography shows the flexion of the main pancreatic duct (↑) and stenosis at the head of the pancreas (←). There is dilatation of the common bile duct (⇐) and observed the gallstones in the gallbladder (⇑).

Fig. 3 Angiography shows the hyper-vascular tumor at the head of the pancreas. There is a remarkable dilatation of the posterior and anterior superior pancreaticoduodenal artery.

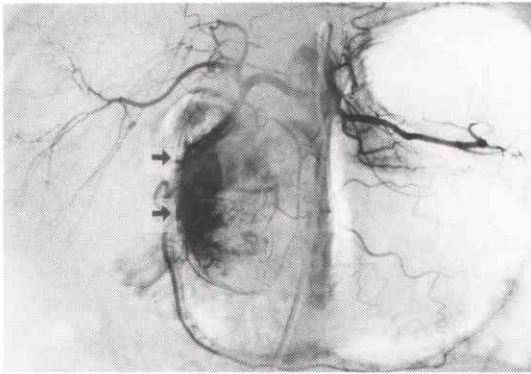
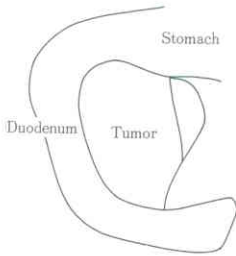
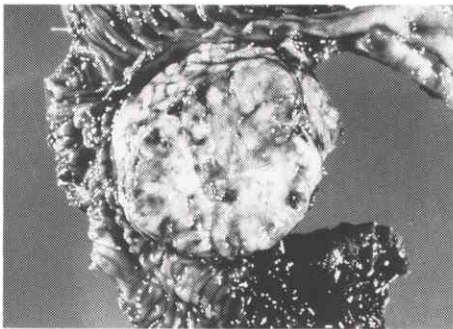


Fig. 4 Macroscopic findings of the pancreas tumor. The resected pancreas-tumor exists at the head of the pancreas, size 55×45×35mm.



手術所見：1990年6月28日膵頭十二指腸切除術を施行。膵頭部に50×50mmの腫瘤を触知、胆嚢内には胆砂を認めた。膵癌取扱い規約¹³⁾にしたがうとT₃N(-)S₀Rp₀PV₀Stage IIIであった。

摘出標本所見：膵頭部に55×45×35mmの充実性腫瘤を認めた。また胆嚢内には胆砂を認めた(Fig. 4)。

病理組織学的所見：類円形ないし多角形な上皮細胞が豊富な毛細血管を介して胞巣状ないし索状に増殖

Fig. 5 Microscopic feature of the pancreastumor is composed of uniform cells forming trabecular pattern. (H.E. ×360)

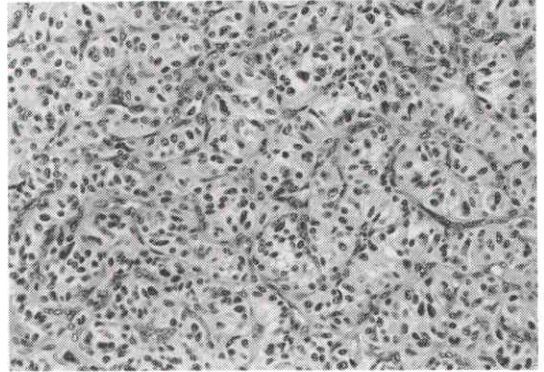
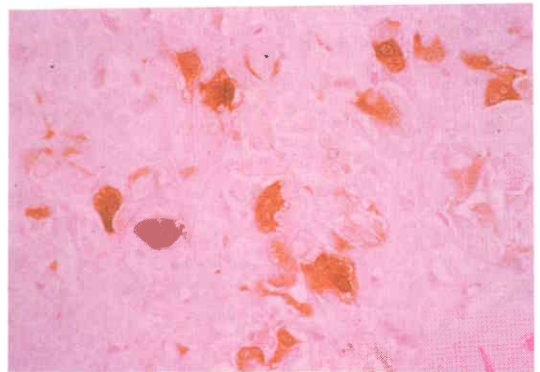


Fig. 6 Immunohistochemical staining for somatostatin. Scattered somatostatin positive cell is revealed. (×360)



している。被膜侵襲および血管侵襲は認められない(Fig. 5)。

免疫組織学的所見：ソマトスタチン抗体による酵素抗体法染色では陽性細胞が認められ(Fig. 6)、インスリン、グルカゴン、ガストリン抗体染色では陰性であった。

摘出腫瘍中のホルモン濃度：ソマトスタチン濃度は13,700ng/gと高値を示したが他のホルモン濃度は異常を認めなかった。

術後経過：術後は経過良好で8月24日退院した。術後の血中のソマトスタチン濃度は2か月後3.4pg/mlと低下し、術後1年現在再発の兆候なく生存中である。

考 察

膵原発の somatostatinoma は1977年の Larsson ら¹⁴⁾、Ganda ら¹⁵⁾の報告に始まる。いずれも胆石の手

術中に偶然に発見されている。ソマトスタチンは主に膵ラ島の D 細胞から分泌され、growth hormone, TSH, insulin, glucagon, pancreatic polypeptide, gastrin, secretin, cholecystokinin-pancreozymin, gastric inhibitory polypeptide などのホルモン分泌の抑制作用を有するとされているが¹⁶⁾、この D 細胞が腫瘍化し、somatostatin の過分泌により、さまざまな臨床症状を呈するものと考えられている。特徴的な臨床症状としては、somatostatinoma syndrome¹⁶⁾としての糖尿病、胆石症、脂肪性下痢があげられている。以前は本症の術前診断は困難といわれていたが¹⁷⁾、近年、radioimmunoassay による血中ソマトスタチン濃度の測定法が確立したことにより、1988年以降次第に報告例が増加している。1989年の関¹⁾、1990年の Konomi²⁾の報告では23例の報告があり、その後の報告も加えると29例が認められ³⁾⁻⁸⁾、本例が30例目の報告になる。しかし、術前に診断ができかつ切除可能例は少なく5例に過ぎず¹¹⁾⁻¹²⁾本例が6例目である。本症は通常血管造影で hypervascular であり¹⁾、また血清ソマトスタチン濃度は1例¹²⁾を除き高値を示している。したがってCT、USで膵腫瘍の存在が確認され、血管造影で hypervascular な tumor と診断されれば本症を疑い血清ソマトスタチン濃度の測定を行うことにより、比較的容易に術前診断ができるので、今後症例が増加していくものと思われる。われわれの症例も糖尿病と胆石症が認められ、US、CTで膵腫瘍、血管造影にて hypervascular tumor より本疾患を疑い、血清ソマトスタチン値の測定により術前に診断が可能であった。

本腫瘍の占居部位を文献上報告されている症例についてみると30例中頭部が20例、尾部が6例、体部2例、体部～尾部1例、膵全体が1例と頭部に圧倒的に多くみられた。すべて単発性で多発例の報告はない。年齢は30歳～84歳にわたって存在し、平均年齢は54.6歳であり、性別では男14例、女16例と女性にやや多くみられた。

本症は肝転移、リンパ節転移がみられることより悪性であるといわれており、試験開腹例も認められているが、切除例は30例中19例にみられ、これらの予後は良好で生存期間も長い。病理学的にも悪性度の基準はいまだ確立されておらず、構造異型、細胞異型により悪性度を判定することは困難¹⁸⁾であり、被膜侵襲、血管侵襲を手掛かりとせざるをえない¹⁾といわれている。われわれの症例は術中肝転移、リンパ節転移も認められず、術後のソマトスタチン濃度が正常(3.4pg/ml)

に低下したこと、また病理学的にも被膜侵襲や血管侵襲が認められないことより予後良好と思われるが、今後とも経過観察していく予定である。Somatostatinoma の確定組織診断として免疫組織学的検索は重要であり、酵素抗体法により、腫瘍細胞内ソマトスタチンの証明が可能であり、本例もソマトスタチン抗体により陽性所見が得られた。また腫瘍組織内ソマトスタチン濃度も13,700ng/g と高値を示していた。本症の治療は遠隔転移がなく、切除可能であればリンパ節郭清を含めた膵頭十二指腸切除などの腫瘍の外科的切除が有効である。しかし、発見時すでに肝転移が認められる症例も多く、化学療法にたよらねばならない症例もみられる。化学療法としては5-fluorouracil, adriamycin, storeptozotocin などが有効との報告¹⁶⁾もみられるが、今後の評価を待たねばならない。

稿を終るにあたり腫瘍ホルモン測定にご協力いただきました国立ガンセンター内分泌部の諸先生方に深謝いたします。

本論文の要旨は第38回日本消化器外科学会総会(1991年7月、東京)において発表した。

文 献

- 1) 関 誠, 高木國夫, 堀 雅晴ほか: 術前に診断できた膵 somatostatinoma の 1 切除例. 胃と腸 24: 818-826, 1989
- 2) Konomi K, Chijiwa K, Katsuta T et al: Pancreatic somatostatinoma: A case report and review of the literature. J Surg Oncol 43: 259-265, 1990
- 3) 松木茂樹, 金森 晃, 渋谷明隆ほか: カルチノイド症候群を示した膵原発ソマトスタチノーマの 1 例. 日消病会誌 84: 1488-1493, 1987
- 4) Harris GJ, Tio F, Cruz AB: Somatostatinoma: A case report and review of the literature. J Surg Oncol 36: 8-16, 1987
- 5) Willcox PA, Immelman EJ, Barron JL et al: Pancreatic somatostatinoma: Presentation with recurrent episodes of severe hyperglycaemia and ketoacidosis. Q J Med 68: 559-571, 1988
- 6) Kusunoki M, Yamamura T, Ichii S et al: The effects of sodium valproate on plasma somatostatin and insulin in humans. J Clin Endocrinol Metab 67: 1060-1063, 1988
- 7) Levi S, Bjarnason I, Swinson CM et al: Malignant pancreatic somatostatinoma in a patient with dermatitis herpetiformis and coeliac disease. Digestion 39: 1-6, 1988
- 8) Iguchi H, Kumagai S, Hayashi I et al:

- Somatostatin-secreting islet cell tumor (Somatostatinoma): Suppression of growth hormone (GH) release induced by GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 67 : 206—210, 1988
- 9) Galmiche JP, Colin R, DuBois PM et al: Calcitonin secretion by a pancreatic somatostatinoma. *N Engl J Med* 299 : 1252, 1978
- 10) Kelly TR: Pancreatic somatostatinoma. *Am J Surg* 146 : 671—673, 1983
- 11) 角本陽一郎, 長村義之, 赤岩康文ほか: 肝転移を伴う膵原発ソマトスタチノーマ切除例. *病理と臨* 2 : 525—529, 1984
- 12) Roberts L, Dunnick NR, Foster WL et al: Somatostatinoma of the endocrine pancreas: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 8 : 1015—1018, 1984
- 13) 日本膵臓学会編: 膵癌取り扱い規約. 第3版. 金原出版, 東京, 1986
- 14) Larsson LI, Hirsch MA, Holst JJ et al: Pancreatic somatostatinoma: Clinical features and physiological implications. *Lancet* 1 : 666—668, 1977
- 15) Gand OP, Weir GC, Soeldner JS et al: "Somatostatinoma": A somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas. *N Engl J Med* 296 : 963—967, 1977
- 16) Krejs GJ, Orci L, Conlon JM et al: Somatostatinoma syndrome: Biochemical, morphologic and clinical features. *N Engl J Med* 301 : 285—292, 1979
- 17) 坂崎庄平, 中河宏治, 樽谷英二ほか: 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
- 18) 亀谷 徹: 膵内分泌腫瘍の病理. *病理と臨* 2 : 432—439, 1984

A Case of Somatostatinoma of the Pancreas Diagnosed Preoperatively

Masao Wakabayashi, Nobuyuki Kawamura, Tadaaki Miyazaki, Masuo Ohtsuka and Hisao Sawada
Department of Surgery, Nagano Red Cross Hospital

A case of somatostatinoma of the pancreas is reported. A 64-year-old man was admitted to the hospital because of the chief complaint of weight loss. The patient has clinical symptoms of diabetes mellitus and cholelithiasis. Examination by CT, US and angiography revealed a hypervascular tumor of the pancreatic head. As measurement of hormones in the peripheral blood revealed an increase in somatostatin, a preoperative diagnosis of somatostatinoma of the pancreas was made. The patient underwent pancreaticoduodenectomy, which revealed a solid tumor of the pancreatic head and gall stones in the bladder. Postoperative examination revealed a high concentration of tissue somatostatinoma and immunohistochemically positive tumor cells. He was discharged after the operation and is well without recurrence.

Reprint requests: Masao Wakabayashi Department of Surgery, Nagano Red Cross Hospital
1512-1 Wakazato, Nagano, 380 JAPAN