

膵外性に発育した悪性無症候性膵内分泌腫瘍の1例

公立学校共済組合中国中央病院外科, 岡山大学第2病理*

和久 利彦 上塚 大一 渡辺 直樹

森 隆 椎木 滋雄 中井 肇

折田洋二郎 原藤 和泉 吉野 正*

膵外性に発育した悪性無症候性膵内分泌腫瘍の1例を経験したので報告する。症例は75歳の男性。全身倦怠感を訴え近医を受診したが、症状が改善しないため、精査目的にて当院紹介入院となった。術前検査で胃壁外に発育した胃平滑筋肉腫が疑われた。術中所見では、一部分が膵尾部に浸潤した悪性リンパ腫が疑われたため腫瘍摘出術を施行した。術後、病理診断にて膵外性に発育した悪性膵内分泌腫瘍と判明した。免疫組織化学染色ではPPのみが陽性だったことよりPPomaの可能性が示唆された。術後1年8か月経過した現在、大動脈周囲リンパ節の腫大を認めているが、経過観察中である。PPomaとしての本邦・欧米報告例は、自験例を含め55例に過ぎず、膵外性に発育した無症候性膵内分泌腫瘍の本邦報告例はみられない。膵外性発育した無症候性腫瘍の術前診断はきわめて困難であると考えられた。

Key words: asymptomatic pancreatic endocrinoma, PPoma, extrapancreatic growth

はじめに

膵内分泌腫瘍は比較的まれな疾患であるが、なかでも無症候性腫瘍の報告は少ない。特有のホルモンによる臨床症状を欠くため腫瘍の増大にともなう腹部腫瘍や腹痛などの症状が出現して発見されることが多く、術前診断は困難といわれている。今回、われわれはpancreatic polypeptide-producing endocrinoma (PPoma)が示唆されるとともに、膵との連続がごくわずかでほぼ完全に膵外性に発育していたため鑑別診断に苦慮した悪性無症候性膵内分泌腫瘍の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：75歳、男性

主訴：全身倦怠感

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：30年前、十二指腸潰瘍にて幽門側胃切除術(Billroth II法再建)を施行された。

現病歴：平成7年1月頃より全身倦怠感が出現。近医を受診し投薬されるも症状改善しないため平成7年3月22日精査目的にて当院を紹介され入院となった。

入院時現症：身長145cm、体重44kg。貧血、黄疸な

し。左上腹部に手拳大の弾性硬、表面平滑な腫瘍を触知した。圧痛はなく呼吸性移動も認めなかった。表在リンパ節の腫大は認めなかった。

入院時血液検査所見：検血一般、肝機能、腎機能、carbohydrate antigen 19-9, carcinoembryonic antigen, 75g OGTTに異常を認めなかった。血中膵ホルモン測定は行わなかった。

上部消化管内視鏡検査：残胃全体に壁外性の圧排を認めるも、粘膜面には異常はなかった。

上部消化管X線検査：残胃全体に壁外性の圧排像を認めた。

注腸X線検査：横行結腸に壁外性の圧排像のみを認めた。

腹部 computed tomography(以下, CT)：左上腹部に胃穹窿部に接し尾側に広がる径約11cmの腫瘍像を認めた。腫瘍の境界は明瞭であり、単純CTでは内部densityはほぼ均一であったが(Fig. 1 above)、造影CTでは一部濃染不良な像を呈した(Fig. 1 below)。膵尾部から小網にかけてのリンパ節と、大動脈周囲リンパ節の腫大が疑われた。

内視鏡的逆行性膵胆管造影検査(以下, ERCP)：主膵管に狭窄、壁の異常はなく、膵尾部で膵管の右下方偏位を認めた(Fig. 2)。

腹部血管造影検査：腹腔動脈造影にて、脾動脈より

Fig. 1 (above) Plain CT scanning showed homogeneous density area in the clearly marginated solid mass. (below) Enhanced CT scanning showed partially heterogeneous low density area in the solid mass bordering on the remnant stomach.

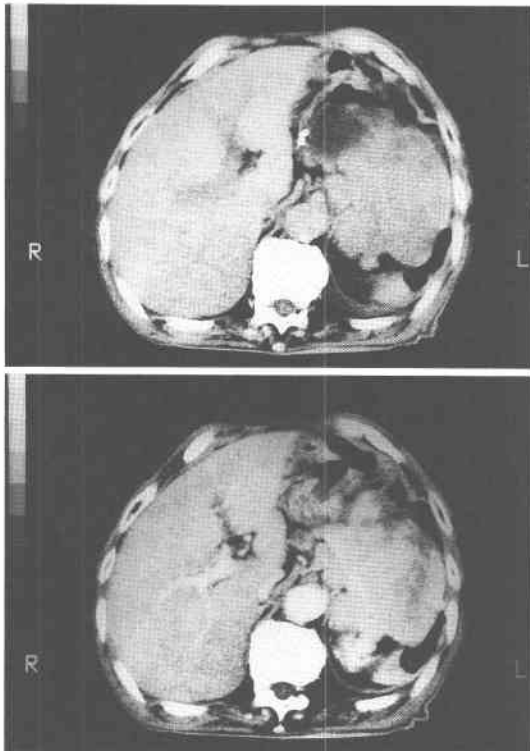


Fig. 2 ERCP showed displacement of the main pancreatic duct in tail to the right and caudal direction.

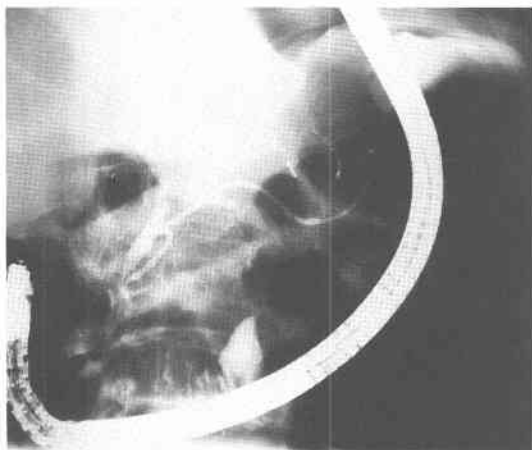


Fig. 3 The arterial phase of celiac angiography showed a hypervascular mass supplied mainly by the splenic artery.

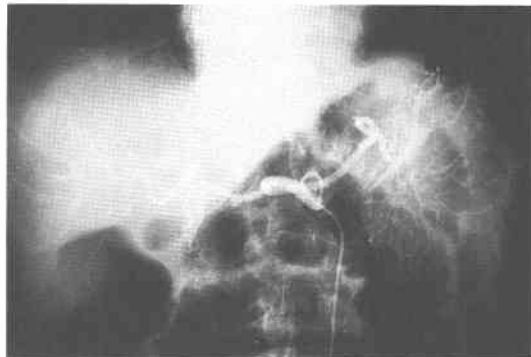
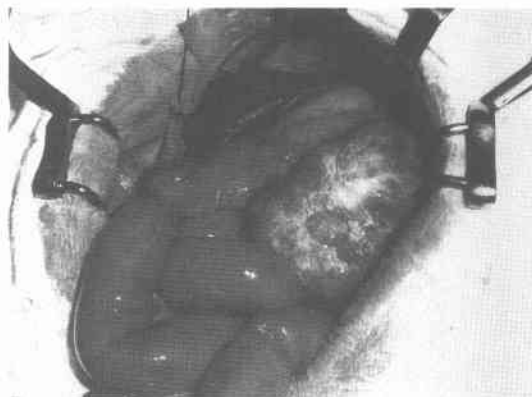


Fig. 4 Operative findings. The tumor showing extrapancreatic growth developed from the tail of the pancreas.



の著明な血管増生を認めた (Fig. 3).

以上より残胃壁外に発育した胃平滑筋肉腫が疑われたが、質的診断に至らず平成7年4月17日手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開で開腹した。腹水や肝転移、腹膜播種は認めなかった。腫瘤は網嚢内にあり、膵尾部の前方、脾下部の内前方に位置していた (Fig. 4)。横行結腸、結腸間膜および胃との連続性はなく圧排のみであった。腫瘤後面のごく小範囲が膵尾部と連続し、膵体尾部周囲および大動脈周囲リンパ節が累々と腫大していた。肉眼的に悪性リンパ腫と判断し腫瘤を摘出した。同時に他の膵周囲のリンパ節も数個摘出した。

切除標本肉眼所見：摘出標本は12×8×7cm, 290g。表面ほぼ平滑で、断面は充実性で白色、弾性硬であっ

Fig. 5 Histopathological finding showed trabecular pattern (HE stain, $\times 400$).

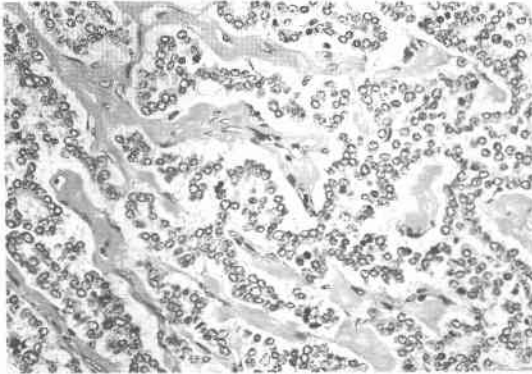


Fig. 6 Histopathological finding showed that the tumor was connected with the normal pancreatic tissue including Langerhans' islets (HE stain, $\times 200$).

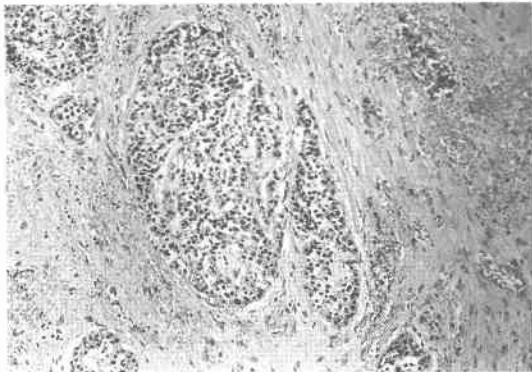


Fig. 7 Histopathological finding showed the metastasis of the lymph node (HE stain, $\times 200$).

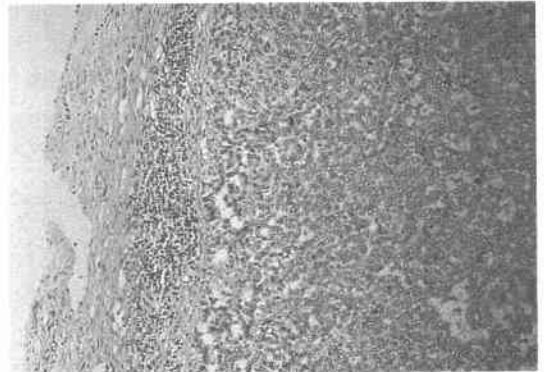
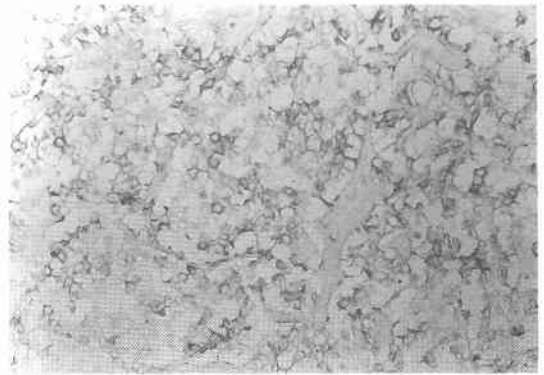


Fig. 8 Immunopathological finding showed that pancreatic polypeptide was positive (Enzyme-labeled antibody method, $\times 400$).



た。

病理組織学的所見：異型にとぼしい比較的小型均一な多角形の細胞が、索状～リボン状に増殖する構造がみられた。明らかな腺腔形成は認めなかった(**Fig. 5**)。腫瘍から膵実質への連続性がみられ、腫瘍に近接した膵組織は線維化にあり、腺房は萎縮し、ランゲルハンス島が残存していた(**Fig. 6**)。また膵周囲のリンパ節に明らかな腫瘍転移像が認められ、悪性であることを示していた(**Fig. 7**)。酵素抗体法による免疫組織化学的検査では、インスリン、グルカゴン、ソマトスタチン、セロトニン、ガストリン、vasoactive intestinal polypeptide (VIP) は陰性であったが、pancreatic polypeptide (PP) (**Fig. 8**) およびクロモグラニン A に対する抗体で陽性所見が得られた。以上より本症例は、PP 産生性をもつ膵尾部原発の悪性無症候性膵内

分泌腫瘍と診断した。

術後経過：化学療法の同意が家族より得られず20病日に退院となった。術後1年8か月を経過した現在、大動脈周囲リンパ節の腫大を認めているが外来にて経過観察中である。

考 察

膵内分泌腫瘍は比較的まれな腫瘍であり、その発生頻度は膵腫瘍全体の1～3%を占めるとされる¹⁾。何らかのホルモンを産生し、そのホルモンの生理作用に応じた特異な臨床症状を呈する機能的腫瘍とホルモンを産生せず無症状に経過する非機能的腫瘍に大別される。さらに最近では血中ホルモンの radioimmunoassay、免疫組織化学染色や電子顕微鏡的検索により、ホルモン産生、分泌能を有してはいるが、臨床的に特異な症状を示さない腫瘍の存在が明らかにされ、機能的腫瘍をさらに症候性腫瘍と無症候性腫瘍に分類するよ

うになった。全膵内分泌腫瘍において、大半は症候性機能性腫瘍で、次いで非機能性腫瘍が15%²⁾を占め、無症候性機能性腫瘍はきわめてまれである。自験例では術前明らかな臨床症状はなく、免疫組織化学染色により腫瘍細胞内にPPとクロモグラニンAの存在を示す所見が得られたことよりホルモン産生能をもつ無症候性機能性腫瘍に分類されると考えられた。また免疫組織化学染色で腫瘍細胞内にPPのみが認められたのでPPomaの可能性も示唆された。

PPはインスリン、グルカゴン、ソマトスタチンにつぐ第4の膵ホルモンである。PPを産生するPP細胞は、ランゲルハンス島のみならず膵外分泌部にも存在することから、膵内・外分泌の接点のホルモンと考えられている。曾我ら³⁾によれば、PPomaの本邦・欧米報告症例数は54例にすぎない。それによればPPomaはPPを過剰に分泌するが、特異な症候群はなく、無症候性PPomaは53.7% (29/54)と きわめて高率となっている。免疫組織化学的分析によるこの腫瘍の複分泌率は有意に高率とされる。本症のMultiple Endocrine Neoplasia Type-1 (MEN-1) 随伴率は他の無症候性機能性腫瘍に比較してもっとも高いとされている。また悪性PPomaの頻度は、44%と高率となっている⁴⁾。一般には良悪性の病理組織学的鑑別は困難であり、被膜、後腹膜など周囲への浸潤性増殖や脈管侵襲などが参考となるが、リンパ節や肝などへの転移により悪性の判定がされる¹⁾⁵⁾⁶⁾。純粋なPPomaとしての診断には、(A) 術前、PPのみ血中レベルが高値で腫瘍の切除後に正常化する、(B) 唯一PPだけが腫瘍組織の免疫組織化学的分析あるいは活性物質の定量分析により証明されることが必要とされるが、特に免疫組織化学的分析が最も有効な手段とされている。またPPを産生する複分泌性の膵内分泌腫瘍がPPomaとして診断されるには主に産生されるのがPPであることが必要とされる⁷⁾。

無症候性機能性腫瘍は特有の臨床症状を呈さないため発見時すでに巨大であり、腹部腫瘤・腹痛が主訴のことが多い。膵内分泌腫瘍は膵内を占拠して増大するのが典型的だが自験例は膵尾部との連続がごくわずかでほぼ完全に膵外に発育していた。われわれが検索しえた限りでは、無症候性機能性腫瘍で膵外性に発育した本邦報告症例は認められなかった。是木ら⁸⁾はその

経験例とともに1966～1993年MEDLINEならびに1988～1993年医学中央雑誌に掲載されていた非機能性内分泌腫瘍での膵外性に発育した本邦症例8例を報告しているが、8例中術前に診断がついたのは1例のみであった。膵内分泌腫瘍の画像診断に当たっては腹部CT、血管造影が比較的有用と考えられており、特に血管造影では血管増生および腫瘍濃染像、腫瘍による血管の圧排変位を呈するとされる。自験例では、腹腔動脈造影での血管増生像、造影CTでの腫瘍濃染像、上部消化管X線検査での残胃圧排像、ERCPでの主膵管の右下方偏位像が得られた。これら検査結果から質的診断は困難なものの残胃壁外に発育した平滑筋肉腫が疑われたが、術中所見からは悪性リンパ腫が疑われた。術後の免疫組織学的検索にて本症との診断がなされた。自験例のごとく左上腹部に腫瘍が認められた場合一般には胃平滑筋肉腫、脾原発腫瘍、後腹膜腫瘍、悪性リンパ腫、などが鑑別疾患としてあげられるが、きわめてまれである膵外性発育した無症候性膵内分泌腫瘍を鑑別に苦慮することなく術前に診断することは困難であると考えられた。

文 献

- 1) 黒田 慧, 内田恵博, 森岡恭彦: 膵内分泌腫瘍。木本誠二監修。新外科学体系。27B。膵臓の外科II。中山書店、東京、1989、p212-257
- 2) Kent RB, Van Heerden JA, Weirand LH, et al: Nonfunctioning islet cell tumors. *Ann Surg* 193: 185-190, 1981
- 3) 曾我 淳: 無症候性膵内分泌腫瘍。胆と膵 17: 55-59, 1996
- 4) Soga J, Yakuwa Y: Pancreatic endocrinomas: A statistical analysis of 1857 cases. *J Hep Bil Pancr Surg* 1: 522-529, 1994
- 5) 亀谷 徹: 膵内分泌腫瘍の病理。外科 54: 691-695, 1992
- 6) 諸星利男, 宮坂信雄, 大池信之: 病理学的立場からみた膵内分泌腫瘍。胆と膵 17: 15-20, 1996
- 7) Soga J, Yakuwa Y: Pancreatic Polypeptide (PP)-producing tumors (PPomas): A review of the literature and statistical analysis of 58 cases. *J Hep Bil Pancr Surg* 1: 556-563, 1994
- 8) 是木茂幸, 堀江義則, 三浦総一郎ほか: 脾腫瘍により発見され α -fetoprotein (AFP) 高値を呈した非機能性ラ氏島腫瘍の1例。日消病会誌 93: 382-387, 1996

A Case of Malignant Asymptomatic Pancreatic Endocrinoma with Extrapancreatic Growth

Toshihiko Waku, Hirokazu Uetsuka, Naoki Watanabe, Takashi Mori, Shigeo Shiiki,
Hajime Nakai, Yohjiroh Orita, Izumi Harafuji and Tadashi Yoshino*

Department of Surgery, Chyugoku Chyuh Hospital

*Second Department of Pathology, Okayama University Medical School

We describe a case of malignant asymptomatic pancreatic endocrinoma with extrapancreatic growth. A 75-year-old man was seen at a nearby hospital because of general fatigue. He was admitted to our department for close examination. Preoperatively, an extraluminal leiomyosarcoma of the remnant stomach was suspected. At laparotomy, malignant lymphoma invading the small part of the pancreatic tail was suspected, and the tumor was extirpated. The histopathological diagnosis was malignant pancreatic endocrinoma with extrapancreatic growth. With immunocytochemical staining, this tumor was positive for only pancreatic polypeptide (PP). This result suggested the possibility of pancreatic polypeptide-producing endocrinoma (PPoma). At 1 year and 8 months after the operation, abdominal CT showed swelling of the para-aortic lymph nodes. PPomas are very rare. Only 55 cases including this case have been reported in the Japanese and foreign literature. An asymptomatic pancreatic endocrinoma with extrapancreatic growth has not been reported in the Japanese literature. The preoperative diagnosis of asymptomatic tumors with extrapancreatic growth is considered to be very difficult.

Reprint requests: Toshihiko Waku Department of Surgery, Kasaoka Municipal Hospital
5628-1, Kasaoka, Kasaoka, 714 JAPAN
