日消外会誌　37（8）：1438～1442，2004年

症例報告

脾への広範な浸潤を認めた膵島腫瘍の1例

藤沢市民病院外科，同　臨床病理科*
森　隆太郎　　簾田康一郎　　松山　隆生
長谷川　聡　　名取　志保　　長谷川誠司
仲野　　明　　小林　俊介　　家本　陽一*

症例は49歳の女性で，Whippleの3徴を認めたため，当科を受診した．臨床的にはインスリノーマと考えられたが，画像診断では膵に明らかな腫瘤を認めず，脾に径11cmの腫瘤を認めた．局在不明のインスリノーマおよび脾腫瘍の診断で開腹術を行った．術中超音波所見では膵頭体部に腫瘤はなく，膵尾部末端から脾に連続して腫瘤を形成しており，膵尾部・脾合併切除術を施行した．術中インスリン濃度の著明な低下で腫瘍の完全摘出を確認した．術後病理組織診断では，膵およびこれと連続した脾腫瘍は，静脈・膵管内への浸潤を認める悪性膵島細胞腫瘍であり，免疫染色でインスリン陰性のため，非機能性内分泌腫瘍が混在していると考えられた．浸潤形態および病理・免疫組織学的所見より長期の経過中に機能性膵島細胞腫瘍から非機能性への変化が示唆された．

はじめに

膵内分泌腫瘍は非機能性と機能性に分けられ，機能性膵内分泌腫瘍のうち，インスリノーマは，臨床的にWhipple[1]の3徴を呈し，また，腫瘍径が小さく多発することもあり，局在診断が困難であることで知られている．

今回，我々は画像上巨大な脾腫瘍の形態を呈したインスリノーマの1例を経験したので，若干の文献的考察を加え報告する．

症　例

患者：49歳，女性

主訴：低血糖

既往歴：38歳　内痔核，42歳　子宮筋腫

現病歴：以前から健康診断で低血糖を指摘されていたが放置していた．平成13年になり近医を受診したところ，低血糖および高インスリン血症（BS 29/IRI 45＝1.5）を認め，インスリノーマの診断で，平成14年2月初旬に当院紹介受診となった．

＜2004年2月25日受理＞別刷請求先：森　隆太郎
〒231-0836　横浜市中区根岸町2―85　横浜赤十字病院外科

現症：腹部は平坦軟で，下腹部正中に手術痕あり．左肋骨弓下に硬く表面平滑な腫瘤を触知した．圧痛は認めなかった．

入院時検査所見：血液生化学検査で特記すべき異常所見は認められなかった．随時血糖値は103 mg/dlと正常範囲内であったが，入院後の血糖測定では頻繁に40から50mg/dl台を示した．さらに，空腹時の低血糖発作，糖投与による症状の速やかな改善というWhipple[1]の3徴を認めた．また，腫瘍マーカーはCA19-9　28U/ml，DUPAN-2≦25U/ml，NCC-ST439　2.4U/ml，CA125　11U/ml，CEA 2.1ng/mlといずれも正常範囲内だった．

内分泌機能検査では，インスリン21.1μU/ml（3.06-16.9），C-ペプチ4.29（0.94-2.80）と上昇を認め，インスリノーマに矛盾しない所見であった．また，MEN1型の併存も考え，下垂体ホルモン，副甲状腺ホルモンも検索したが異常値は認めず，他のインスリン拮抗ホルモンの異常も認めなかった（**Table 1**）．

以上より，臨床的にインスリノーマと診断した．

腹部造影CT：脾臓に径11cmのlow density，内部不均一でvascularityの豊富な腫瘤を認めた．

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	6,400	/ μl	CA19-9	28 U/ml
RBC	4.27×10³	/ μl	DUPAN-2	≦ 25 U/ml
Hb	13.1	g/dl	NCC-ST439	2.4 U/ml
Ht	39.2	%	CA125	11 U/ml
Plt	204×10³	/ μl	CEA	2.1 ng/ml
TP	7	g/dl		
Alb	4.2	g/dl		(normal range)
AST	19	IU/l	Insulin	21.1 mU/ml(3.06～16.9)
ALT	15	IU/l	C-peptide	4.29 ng/ml(0.94～2.80)
Amylase	103	IU/l	ACTH	98 pg/ml(9～52)
T-bil	0.5	mg/dl	Cortisol	18.5 mg/dl(4.0～18.3)
LDH	189	IU/l	IGF-1	140 ng/ml(46～282)
BUN	11	mg/dl	Intact PTH	41 pg/ml(10～65)
Cr	0.82	mg/dl	PRL	8.3 ng/ml(1.4～14.6)
Na	140	mEq/l	Insulin antibody	7.4 %(＜7)
K	4.1	mEq/l	Glucagon	60 U/ml(40～180)
Cl	102	mEq/l		
FBS	103	mg/dl		

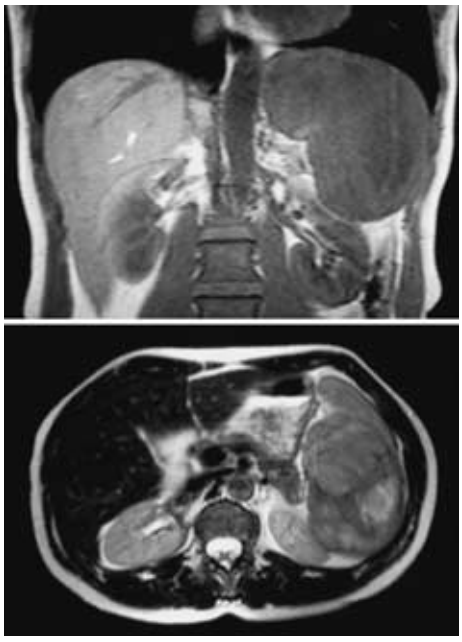
Fig. 1 Abdominal CT findings showed a heterogeneous and hypervascular tumor in the spleen. Its continuity to the pancreas was not clear.

膵に明らかな腫瘤は認めず，膵と脾臓の腫瘤との連続性も明らかではなかった（**Fig. 1**）.

腹部 MRI：T1 強調画像では正常脾実質とほぼ等信号を呈する境界明瞭な腫瘤として描出され，T2 強調画像では軽度高信号を呈する内部不均一な腫瘤として描出されている．また，dynamic study では動脈相早期において造影効果を認め vascularity の豊富な腫瘤と考えられた．また，いずれにおいても脾の腫瘍と膵との連続性は認められなかった（**Fig. 2**）.

MRCP：膵管は蛇行があるのみで，明らかな拡

Fig. 2 T1 weighted MRI showed a isointensity tumor in the spleen. T2 weighted MRI showed a high intensity tumor. And dynamic study showed enhanced tumor in the early phase.



張，途絶および狭小化は認めなかった（**Fig. 3**）.

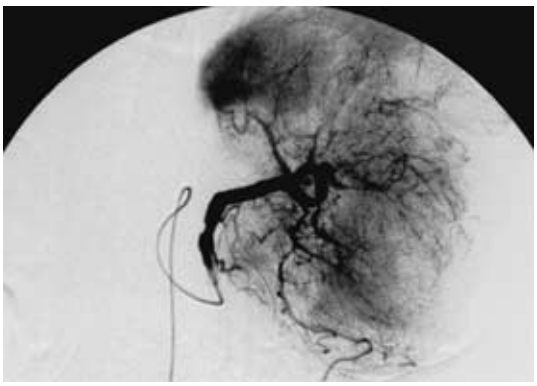
腹腔動脈造影：脾に不均一な腫瘍濃染像を認め，多数の小さな栄養血管が脾動脈より流入していたが，膵には明らかな腫瘍濃染像は認めなかった. また, 脾動脈に encasement も認められなかった（**Fig. 4**）.

以上より画像診断では, 膵に腫瘍は認められず, 脾腫瘍として血管肉腫，繊維肉腫，悪性リンパ腫などが疑われた. しかし, 臨床的にはインスリノーマと診断し，脾臓摘出術と同時に，術中所見により膵切除を追加する方針で，手術を施行した.

手術所見：術中超音波検査で，膵頭部および体部に明らかな腫瘤は認めなかったが，膵尾部に径 1cm の腫瘤を認め，脾腫瘍と連続していた．このため膵尾部原発悪性インスリノーマの脾浸潤と診断し，膵尾部脾合併切除術を施行した．また，術中血中インスリン濃度の測定を行い，執刀前 21.8 (正常範囲：3.06～16.9)μU/ml であったインスリン濃度が臓器摘出となった執刀後 120 分で 5.22

Fig. 3　MRCP showed a snaked pancreatic duct.

Fig. 4　Celiac arteriography showed a heterogeneous tumor stain in the spleen. Feeding artery from splenic artery flowed in the tumor. Encasement of the splenic artery was not showed.

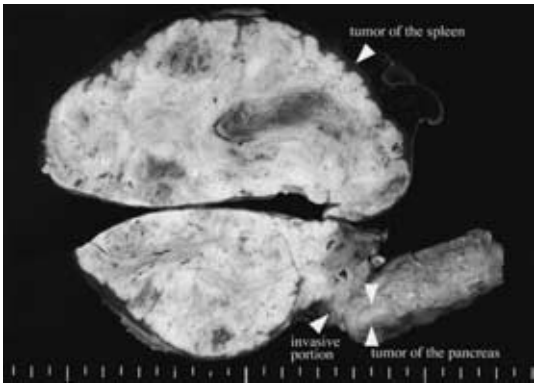


μU/ml と著明に低下しており，腫瘍の完全摘出を確認した．

切除標本肉眼所見：膵尾部に径 1cm の淡明黄白色調，境界明瞭な腫瘤を認め，これと連続して，脾臓の大部分を占めるように径 10.5×9.5×10cm の同様の腫瘤を認めた（**Fig. 5**）．

病理組織所見：脾腫瘍は病理組織学的にも膵腫瘍と連続し，周囲脾正常組織と境界明瞭で，髄様に増殖する類円形の細胞より構成される膵島細胞腫瘍であり（**Fig. 6**），リンパ節転移は認められなかったが，静脈浸潤（**Fig. 7**），膵管内浸潤を示し，

Fig. 5　Macroscopic view of surgically resected specimen showed a yellow-white tumor which margin is clear and continuous and giant tumor in the spleen.



悪性と考えられた．さらに，その後の免疫組織染色で膵外脾外の腫瘍部および膵内腫瘍は chromogranin A 陽性，insulin 陰性，glucagon 陰性，somatostatin 陰性であり，非機能性膵島細胞腫瘍との見解であった．

しかし，臨床的に明らかに症候性であり，機能性の腫瘤が一部には存在していたと考えられる．最終的には脾への広範な浸潤を認めたことより，悪性非機能性膵島細胞腫瘍，脾浸潤およびインスリノーマと診断した．

術後経過：合併症もなく経過し，術後 15 日目で退院となった．術後 10 か月外来通院中だが，明らかな再発，低血糖症状は認めていない．また，補助療法は行っていない．

考　察

これまで膵内分泌腫瘍は，血中へのホルモン過剰分泌の有無およびこれに伴う臨床症状の有無により，機能性あるいは非機能性腫瘍と診断されてきた[2]．しかし，免疫組織化学的診断手法や電子顕微鏡診断が一般化し，臨床症状，血清ホルモン値の上昇に加え，免疫組織化学的検索あるいは電子顕微鏡を用いてホルモンの産生が否定されたものを非機能性膵内分泌腫瘍と定義しているのが現状と考えられる．

このように分類される機能性腫瘍と非機能性腫瘍との間には，その臨床的特徴に違いが見出せる．

Fig. 6 Microscopic findings of the tumor showed that round cells proliferated. The pancreatic tumor joined the splenic tumor at the invasive portion macroscopically and microscopically. The findings of each tumors were same. Its diagnosed of islet cell tumor and showed vascular invasion and intraductal invasion of the pancreas, (a：tumor of the pancreas, H.E. stain, ×100, b：invasive portion, H.E. stain, ×100, c：tumor of the spleen, H.E. stain)

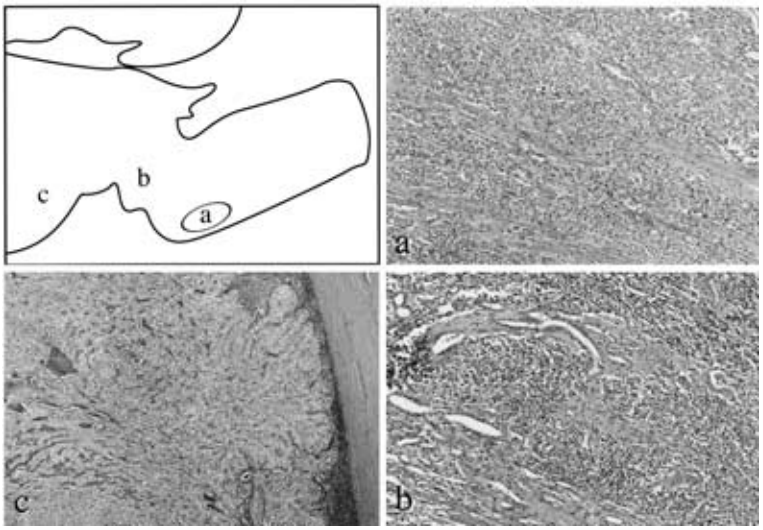


Fig. 7 Microscopic findings of the vascular invasion. (H.E. stain,×400)

機能性腫瘍，なかでもインスリノーマは，約 90% が単発で，腫瘍径も 1.0〜1.5cm と小さいと報告されている[3)4)]．このため局在診断が困難で，確実な切除のため US・dynamic CT・MRI のみならず，血管造影，経皮経肝門脈採血法や膵臓支配の動脈から選択的にカルシウムを注入し肝静脈のインスリン濃度を測定する選択的動脈内カルシウム注入試験[5)]といった侵襲的検査により局在診断を得る努力がなされている．これに対し，非機能性膵島腫瘍は，ホルモン過剰産生による自覚症状を呈さないために，発見時の腫瘍径が平均約 6cm と比較的大きく，悪性率も約 70% と高い．さらに，膵外性発育した症例は本邦報告例中 11 例認められ，このうち脾臓への発育を示したものも 2 例あり[6)]，脾門部の大きな腫瘤として認められたとする報告[7)]もある．

今回我々が経験した症例は，Whipple の 3 徴を示し，血中ホルモン値の上昇および他の内分泌学的検査からも，術前には明らかに“機能性”のインスリノーマであると考えられた．しかし，一般にインスリノーマは悪性の場合でも肝転移優位の転移形式を示し，膵外性に巨大に発育する腫瘍の形態は非機能性膵内分泌腫瘍でまれながら報告を認める[6)7)]のみであり，悪性インスリノーマでは報告がない．さらに，病理組織所見でも，内分泌細胞由来の腫瘍ではあるが，ホルモン産生能は認められず，悪性非機能性膵島細胞腫瘍の脾浸潤であると診断された．しかし，免疫染色や電子顕微鏡

によってインスリンを産生しているインスリノーマ細胞でも，正常細胞に近似した内分泌顆粒を有し抗インスリン抗体でよく染まるものから内分泌顆粒を持たずほとんど染まらないものまで腫瘍細胞の様相は均一でないことが知られており[8]，実際にはほとんど染色されないインスリノーマが存在したと考えた．

以上より，臨床症状，血中ホルモン値，術中インスリン値の変化から，“機能性”のインスリノーマが存在したことは確実であるが，脾浸潤部位も含めて膵島細胞腫瘍全体が機能性であったということは，浸潤形態，病理組織・免疫組織学的所見から考えにくく，両者が混在していたと考えた．また，2年前より低血糖発作があったという病歴より，インスリノーマの一部が長期の経過中に非機能性へ変化し，その性質を獲得して，脾への巨大な浸潤を呈したと推察される．過去にも，インスリノーマ切除14年後の非機能性多発肝転移の報告[9]や，2年4か月の経過中に非機能性から機能性へと移行が見られた報告[10]があり，長期経過の中で膵内分泌腫瘍におけるホルモン産生能の変化が示唆された．

文　献

1) Whipple OA：Present-day of surgery of the pancreas. N Engl J Med **226**：515, 1942
2) 木村　理，二川憲昭，武藤徹一郎：膵内分泌腫瘍の取り扱い方．クリニカ　**23**：483—491, 1996
3) 石井裕正，伊藤　貴，森谷　晋ほか：インスリノーマ．本邦の1976-1990年における443例の臨床統計的観察．日臨　**51**（増）：199—206, 1993
4) 塚本幹夫，松崎純宏，鬼塚伸也ほか：非機能性膵内分泌腫瘍．肝胆膵　**38**：1027—1033, 1999
5) Doppman JL, Miller DL, Chang R et al：Insulinomas；localization with selective intraarterial injection of calcium. Radiology **178**：237—241, 1991
6) 鈴木　大，山森秀夫，田代亜彦ほか：膵外性に発育した非機能性膵内分泌腫瘍の1例．日臨外会誌　**62**：2785—2789, 2001
7) Ideguchi K, Tanaka Y, Ito T et al：Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas associated with massive intra-abdominal hemorrhage. J Hepatobiliary Pancreat Surg **8**：387—391, 2001
8) 亀谷　徹：膵内分泌腫瘍の病理．外科　**54**：691—695, 1992
9) Kobayashi M, Kawa S, Kobayashi M et al：Malignant insulinoma presenting a non-functioning metastatic liver tumor 14 years after resection of the primary tumor. J Gastroenterol **33**：891—894, 1998
10) 下条正子，吉田智峰子，石川真由美ほか：経過中に非機能性から機能性へと移行がみられた，多発性肝転移を伴う悪性インスリノーマの1例．ホルモンと臨　**48**：152—156, 2000

A Case of Islet Cell Tumor with Wide Invasion to the Spleen

Ryutaro Mori, Koichiro Misuta, Ryusei Matsuyama, Satoshi Hasegawa, Shiho Natori, Seiji Hasegawa, Akira Nakano, Syunsuke Kobayashi and Yoichi Iemoto*

Department of Surgery and Department of Pathology*, Fujisawa Municipal Hospital

Insulinoma was suspected in a 49-year-old woman, presenting with Whipple's triad, and she was admitted to our hospital. She was clinically, diagnosed as having insulinoma, but while there was a could be seen a giant tumor of the spleen, no tumor of the pancreas in the imaging study. With a diagnosis of insulinoma of unknown location and splenic tumor, laparotomy was performed. Intraoperative ultrasonography revealed that the tumor had spread from the pancreatic tail to the spleen, and a distal pancreatectomy and splenectomy were performed. Pathological findings revealed malignant islet cell tumor in which vascular invasion was seen. This case suggested the switch from a functioning islet cell tumor to a nonfunctioning one.

Key words：malignant insulinoma, splenic invasion, non functioning islet cell tumor

〔Jpn J Gastroenterol Surg 37：1438—1442, 2004〕

Reprint requests：Ryutaro Mori　Department of Surgery, Yokohama Red Cross Hospital
2-85 Negishi-cho, Naka-ku, Yokohama, 231-0836 JAPAN

Accepted：February 25, 2004

©2004 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　Journal Web Site：http://www.jsgs.or.jp/journal/