

症例報告

von Recklinghausen 病に合併した十二指腸 ソマトスタチノーマの2例

星総合病院外科, 同 病理¹⁾, いがらし内科外科クリニック²⁾

片方 直人 山田 睦夫 権田 憲士 佐久間威之
渡辺 文明 野水 整 山口 佳子¹⁾ 二瓶 光博²⁾

von Recklinghausen 病(以下, VR 病と略記)に合併した十二指腸ソマトスタチノーマのまれな2例を経験したので報告する. 症例1は45歳の男性, 症例2は67歳の男性で, 2例ともVR病のためカフエオレ斑および神経線維腫が全身皮膚に多発. 両者とも Vater 乳頭部口側の十二指腸カルチノイドの術前診断にて膵頭十二指腸切除術を施行した. 病理診断: 2例とも腫瘍は十二指腸から膵頭部にかけて進展し, 強拡大像では類円型核と顆粒状の胞体を有する細胞が島状, 管状に増殖し, 砂粒小体を含んでいた. また, 所属リンパ節転移を認めた. 原発巣は免疫染色でソマトスタチン強陽性, クロモグラニン A 陽性所見を示した. なお, 症例1の電子顕微鏡所見では腫瘍細胞の胞体に300~400nmの神経内分泌顆粒を豊富に認めた. VR病で十二指腸乳頭近傍腫瘍を認めた場合ソマトスタチノーマも鑑別診断に考慮する必要がある.

はじめに

von Recklinghausen 病(以下, VR 病と略記)は皮膚の多発性神経線維腫と色素斑を特徴とする常染色体優性遺伝の疾患であるが, 神経原性悪性腫瘍をはじめとして種々の良悪性腫瘍の合併が報告されている. 今回, VR病に合併した十二指腸ソマトスタチノーマ(以下, SSoma と略記)のまれな2例を経験したので報告する.

症 例

症例1: 45歳, 男性

主訴: 黄疸

家族歴: 特記事項なし.

既往歴: 生来精神発育遅滞, VR病.

現病歴: 平成13年4月頃より近医で肝機能異常を指摘され, 黄疸も一時出現したため8月29日当院に紹介入院した.

入院時現症: 身長145cm, 体重54kg, 眼瞼結膜に貧血を認めず. 眼球結膜に黄疸なし. 腹部は平坦軟で腫瘤を触れず. 全身皮膚にカフエオレ斑および神経線維腫が多発していた.

入院時検査所見: GOT 115IU/l, GPT 316IU/l, T-Bil 1.27mg/dl, D-Bil 0.66mg/dl, ALP 453IU/l, γ GTP 1,073IU/l と肝機能異常と胆道系酵素の上昇を認めた. 血中, 尿中 Amylase は正常範囲であった. 腫瘍マーカーは CEA 正常範囲, CA19-9 39.4U/ml と軽度上昇, 血中セロトニン, ヒスタミン, 尿中 5HIAA は正常範囲であった.

画像所見: 上部消化管内視鏡所見では Vater 乳頭部口側に平坦隆起型病変を認め, 生検ではカルチノイドと診断された. 腹部CT所見では肝内胆管に軽度拡張を認めたが, 膵頭部に腫瘤は指摘できなかった. Magnetic resonance cholangiopancreatography (以下, MRCP と略記)では胆嚢は緊満し肝内胆管の軽度拡張と, 下部胆管に嚙状狭窄を認めた.

以上の所見より, 十二指腸カルチノイドの診断にて平成13年9月26日手術を施行した.

手術所見: 腹腔内に腹水を認めず. 乳頭部付近に4cm大の腫瘤を触知した. 明らかな転移リンパ節を認めなかった. 膵頭十二指腸切除術とD2レベルのリンパ節郭清を施行した.

摘出標本: 腫瘍は十二指腸乳頭口側に存在し,

十二指腸粘膜から膵頭部にかけて広がり大きさは45×40×18mmであった (Fig. 1a, b).

病理組織所見：弱拡像では十二指腸粘膜下から膵頭部にかけて腫瘍が進展し，強拡像では類円型核と顆粒状の胞体を有する細胞が島状，管状に増殖し砂粒小体が観察された (Fig. 2a). mitosis はほとんど認められず. 免疫組織染色では腫瘍細胞にクロモグラニンとNSE 一部陽性像，ソマトスタチンは腫瘍細胞に広範に強陽性像を認めた (Fig. 2b). Grimelius 銀染色は一部陽性，Fontana-Masson 染色は陰性であった (Table 1). 電子顕微鏡所見では腫瘍細胞の胞体に平均850nm~1,000nmと300~400nmの2種類の分泌顆粒を豊富に認めた (Fig. 3).

以上より，Somatostatin cell tumor, ly2, v0, ew (-), No. 13 と No. 17 リンパ節に転移を認めた. 胆道癌取り扱い規約¹⁾の乳頭部癌の項の総合的進行度に準ずるとt2 (du2,panc2) n2P0H0 stage IIIであった. 患者は術後3年3か月現在も健存中である. なお，術後の血中ソマトスタチンは現在まで18~33pg/ml (normal range1.0~12.0) の間を推移しており，軽度高値であるが上昇傾向はない.

症例2：67歳，男性

主訴：なし

家族歴：長男 VR 病

既往歴：31歳頃よりVR病発病. 平成13年より肺気腫と診断された.

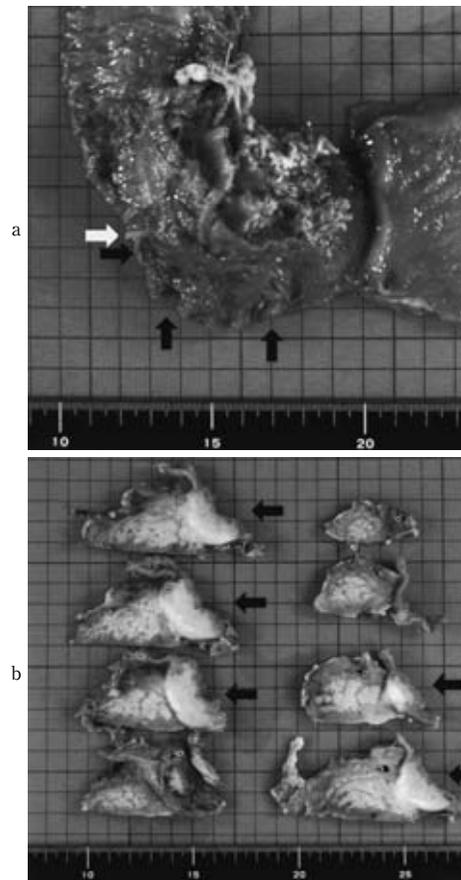
現病歴：平成13年8月の健診で肝内胆管拡張を指摘され，10月1日当院紹介入院した.

入院時現症：身長161cm，体重47.5kg，眼瞼結膜に貧血を認めず. 眼球結膜に黄疸なし. 腹部は平坦軟で腫瘍を触れず. 全身皮膚にカフェオレ斑および神経線維腫が多発していた.

入院時検査成績：γGTP 161IU/l と上昇，腫瘍マーカー CA19-9 60.9U/ml，SLX 22.4U/ml，DU-PAN-2 1,140U/ml と上昇していた. なお，血中セロトニン，ヒスタミン，尿中5HIAA は正常範囲であった.

画像所見：上部消化管内視鏡所見では Vater 乳頭部口側に粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認め (Fig. 4)，生検ではカルチノイドと診断された.

Fig. 1 a : The surgically resected material of case1 (fixed material). The tumor (black arrows) is adjacent to the opening of a papilla of Vater (white arrow). b: Cut surface of the tumor (black arrows) shows that tumor invaded to the head of pancreas.



上部消化管造影所見では十二指腸下行脚に22×12mm大の隆起性病変を認めた. 腹部超音波所見では総胆管および肝内胆管の拡張と胆嚢内胆石を認めた. MRCP 所見では総胆管拡張所見と総胆管末端に結石様陰影欠損像を認めた.

以上の所見より，十二指腸カルチノイドと診断し平成13年11月10日に手術を施行した.

手術所見：はじめに十二指腸を切開し，乳頭部口側にある腫瘍の生検を行い，カルチノイドの迅速診断を得た. このため膵頭十二指腸切除術とD2レベルのリンパ節郭清を施行した.

Fig. 2 a: Microscopic findings of duodenal tumor with conspicuous psammoma bodies (arrows). (H.E. $\times 400$) b: The tumor cells showed strong immunoreactivity for somatostatin. ($\times 200$)

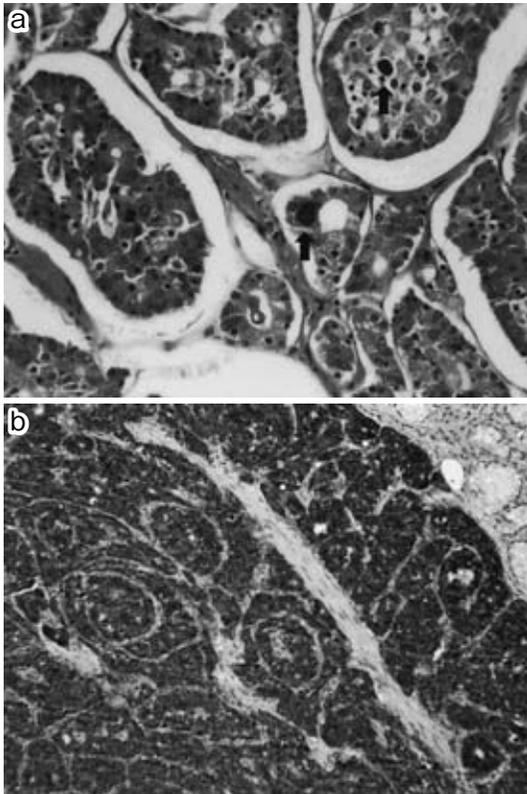
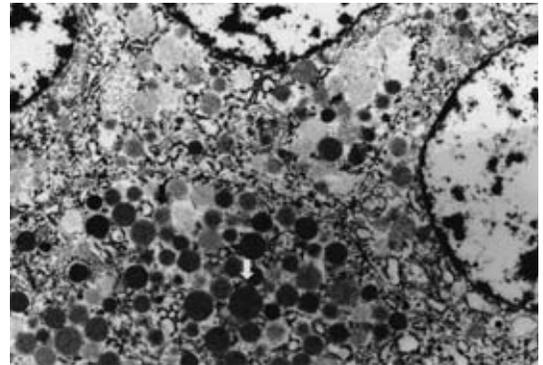


Table 1 Silver staining and immunohistochemical staining

	Case 1	Case 2
Grimelius silver stain	partially +	partially +
Fontana-Masson	-	-
Somatostatin	++	++
AE1/AE3	+	+
Chromogranin A	partially +	partially +
NSE	partially +	partially +
S-100	-	-
MIB-1	< 1%	< 1%
P53	-	-

Fig. 3 Ultrastructural study demonstrated electron-dense core granules (300-400 nm in diameter, black arrow) surrounded by a thin halo and zymogen granules (850-1,000 nm in diameter, white arrow) in the cytoplasm of the tumor cell. (case1) ($\times 11,500$)



摘出標本：摘出した腫瘍は乳頭部口側にあり size は $25 \times 20 \times 13$ mm であった。さらに、十二指腸上行部の粘膜下にも同様の腫瘍 ($15 \times 8 \times 6$ mm) が認められた (多発例) (Fig. 5)。胆嚢内には長径 10~2mm 大の混合石が 30 個認められた。

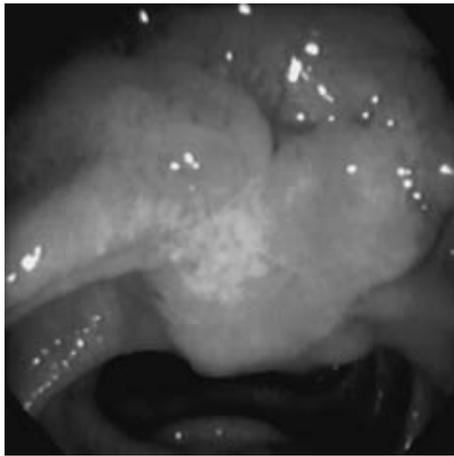
病理組織所見：弱拡大像では十二指腸粘膜下から臍頭部にかけて腫瘍が進展し、強拡大像では類円型核と顆粒状の胞体を有する細胞が島状、管状に増殖し砂粒小体が観察された。mitosis はほとんど認められず。免疫組織染色では腫瘍細胞にクロモグラニン、NSE 一部陽性像、ソマトスタチンは広範に強陽性像を認めた (Table 1)。以上より、Somatostatin cell tumor (多発例), ly2, v1, ew(-), No. 13 と No. 17 リンパ節に転移を認めた。

t2 (du2, panc2) n2P0H0 stage III であった。患者は術後 3 年 1 か月現在も健存中である。なお、術後の血中ソマトスタチンは現在まで 17~18pg/ml の間で変化なく、軽度高値であるものの上昇傾向はない。

考 察

SSoma は 1977 年に臍 SSoma²⁾ が、1979 年には十二指腸 SSoma³⁾ が世界で初めて報告された。Soga ら⁴⁾ はこれまでに世界で報告された SSoma 173 例を集計したが、まれな腫瘍である。このうち臍原発は 81 例 (46.8%) で、臍外性は十二指腸原発 (81 例) がほとんどである。

Fig. 4 Endoscopic findings show an irregular elevated tumor of duodenum.

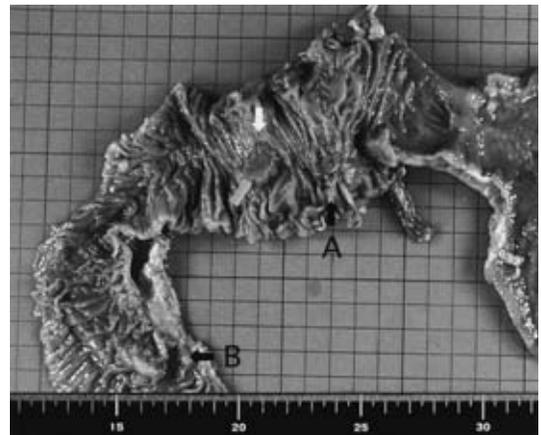


十二指腸 SSoma は十二指腸の Brunner 腺にある D 細胞由来と考えられ⁹⁾、乳頭部や乳頭周囲の十二指腸粘膜に発生する。組織学的に十二指腸 SSoma は一般のカルチノイドにはまれとされる腺管構造を示し、好酸性で顆粒状の胞体と核異型の少ない丸い核をもち、核分裂像はまれで細胞異型、構造異型に乏しい^{6)~8)}。

このような特徴から米国では glandular carcinoma ともよばれている⁹⁾。また、他の上部消化管神経内分泌腫瘍ではその存在がまれな砂粒小体が 49.4~60.7% に認められるが⁸⁾⁹⁾、その意義はよくわかっていない。電顕像では胞体内に直径 300~350nm の神経内分泌顆粒が観察される。

ソマトスタチンは過剰に分泌されると各種内分泌、外分泌を抑制する結果、糖尿病、低酸症、脂肪性下痢、胆石症、胆嚢拡張症、体重減少、貧血、腹痛などを主要徴候とする SSoma 症候群¹⁰⁾を来すことがある。症例 1, 2 とも典型的な SSoma 症候群を呈さなかったが、症例 2 は胆石を合併していた。ソマトスタチンは CCK-PZ (cholecystokinin-pancreozymin) の分泌を抑制する結果、胆嚢収縮力が低下し胆嚢内胆汁うっ滞、胆石形成を促す¹⁰⁾。症例の術前血中ソマトスタチン濃度は残念ながら測定しなかったが術後経過観察中の血中ソマトスタチン濃度は上昇傾向はないものの軽度高

Fig. 5 Macroscopic findings showed the tumor after performing incisional biopsy (black arrow A) at the oral side of a papilla of Vater (white arrow) and the elevated lesion growing like submucosal tumor (black arrow B) at the ascending part of duodenum.



値を示している。

SSoma の多発例は 4.0% と少ないが⁴⁾、症例 2 は乳頭部近傍口側に加え、十二指腸上行部にも同腫瘍が存在していた。

VR 病の原因遺伝子 (NF1) は 17 番染色体 (17q11.2) に座位しているが、NF-1 遺伝子の一部は ras 蛋白の活性化を制御する GTPase 活性化蛋白 (GAP) をコードしている¹¹⁾。NF-1 遺伝子は ras 蛋白の機能 (細胞増殖、分化のシグナル伝達系) を負の方向に制御しているが、転座が生じると ras 蛋白の異常活性化により腫瘍が発生しやすい¹²⁾。

Fuller ら⁸⁾は VR 病における三つの主要な消化管合併病変を指摘している。すなわち、腸管神経叢の過形成と消化管神経節腫症、gastrointestinal stromal tumor、十二指腸膨大部領域に発生する砂粒小体を含みソマトスタチンに富むカルチノイドである。本例は術前生検でソマトスタチン染色を施行しなかったため術前カルチノイドと診断したが、VR 病合併例では内視鏡生検材料でも本疾患の可能性を考慮しソマトスタチン染色を行えば正確な術前診断が可能となる。

カルチノイド類縁腫瘍である SSoma は、過去の

報告ではカルチノイドとして集計されていることが多い⁴⁾⁹⁾¹³⁾。Dayalら¹³⁾によればVR病非合併の十二指腸カルチノイドではソマトスタチンに加えカルシトニン、ガストリン、セロトニン、ACTHなど複数のホルモン陽性細胞を認める傾向にあったが、VR病合併例ではほとんどがソマトスタチンのみ陽性のカルチノイドであった。

本症例の原発巣は2例ともNSE、クロモグラニンA陽性所見を示し神経内分泌細胞の特徴を示したが、VR病において消化器癌一般の発生頻度に比べて十二指腸乳頭部、膵周囲における発癌合併が多いのは、この部位が一般の消化管上皮と異なり、複雑な神経支配を受け、内分泌腺としての性格を有しているためではないかと推察している¹⁴⁾。

十二指腸および膵SSomaの生物学的特性を比較した報告⁹⁾によると、十二指腸SSomaでは約半数にVR病を合併し主症状は黄疸、腹痛、十二指腸閉塞、体重減少と上部消化管出血で、SSoma症候群を呈したものは5.4%と少ない。一方、膵SSomaでのVR病合併例は6.3%と少なく、大部分(65.5%)がSSoma症候群を呈し、組織像で砂粒小体を認めたものはなかった。膵SSomaは診断時十二指腸SSomaより腫瘍径も大きく、進行例が多かったが⁹⁾、この理由としてSSomaの局在診断はこれまで十二指腸が主に内視鏡、膵臓がCTなどで主になされてお⁴⁾、十二指腸のほうが早期に発見可能であったと考えられる。十二指腸SSomaがめったにSSoma症候群を呈さないのは腫瘍のソマトスタチン分泌割合が少ないか、またはホルモン非活性ペプチドを分泌するため¹³⁾、あるいはSSoma症候群を来すほどの腫瘍径に成長する前に十二指腸乳頭部の閉塞症状などが先に出現するためと考えられる。

十二指腸SSomaの同時性転移の頻度は付属リンパ節が約25~34.6%⁴⁾⁸⁾、肝臓が11.1%⁴⁾とされる。なお、原発巣の腫瘍径が2.0cmを越えると転移のリスクが高まる¹³⁾¹⁵⁾。予後に関しては報告例が少ないため十二指腸SSoma単独でのデータはないがSSoma全体の5年生存率は75.2%とされる⁴⁾。

治療法に関して化学療法では切除不能例に対するstreptozotocin有効例の報告¹⁶⁾があるが、いまだ確立されたものはなく、手術療法が治療の主体となる。手術療法はこれまで局所切除または膵頭十二指腸切除術が施行されている。なお、肝転移合併例に対しても転移巣を含めた切除術を施行し、術後4年無再発生存中の報告例¹⁷⁾がある。十二指腸SSomaは膵頭部領域癌より悪性度は低く発育は緩慢である。このため、遠隔転移を認めた場合でも積極的に転移巣を含めた切除術をおこなうことは治療的意義のあることと考えられる。

文 献

- 1) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約。第4版。金原出版、東京、1997
- 2) Larsson LI, Hirsh MA, Holst JJ et al : Pancreatic somatostatinoma. Clinical features and physiological implications. *Lancet* 1 : 666—668, 1977
- 3) Kaneko H, Yanaihara N, Ito S et al : Somatostatinoma of the duodenum. *Cancer* 44 : 2273—2279, 1979
- 4) Soga J, Yakuwa Y : Somatostatinoma/Inhibitory syndrome : a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 18 : 13—22, 1999
- 5) Stommer PE, Stolte M, Seifert E : Somatostatinoma of Vater's papilla and of the minor papilla. *Cancer* 60 : 232—235, 1987
- 6) Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS : Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of vater. Armed forces institute of pathology. Washington, DC, 2000, p321—325
- 7) Capella C, Solcia E, Sobin LH et al : Endocrine tumors of the small intestine. Edited by Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of the digestive system : WHO Classification of Tumors. IARC Press, Lyon, 2000, p77—82
- 8) Fuller CE, Williams GT : Gastrointestinal manifestations of type I neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Histopathology* 19 : 1—11, 1991
- 9) Mao C, Shah A, Hanson DJ et al : Von Recklinghausen's disease associated with duodenal somatostatinoma : contrast of duodenal versus pancreatic somatostatinomas. *J Surg Oncol* 59 : 67—73, 1995
- 10) Krejs GJ, Orzi L, Conlon JM et al : Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphological and clinical features. *N Engl J Med* 301 : 285—292, 1979
- 11) Martin GA, Viskochil D, Bollag G et al : The GA-

- P-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell* **63** : 843—849, 1990
- 12) Xu GF, O'Connell P, Viskochil D et al : The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* **62** : 599—608, 1990
- 13) Dayal Y, Tallberg KA, Nunnemacher G et al : Duodenal carcinoids in patients with and without neurofibromatosis. A comparative study. *Am J Surg Pathol* **10** : 348—357, 1986
- 14) 中田岳成, 坂井威彦, 熊木俊成ほか : von Recklinghausen 病に併存した原発性十二指腸癌の 1 例. *日消外会誌* **34** : 1611—1615, 2001
- 15) Tanaka S, Yamasaki S, Matsushita H et al : Duodenal somatostatinoma : a case report and review of 31 cases with special reference to the relationship between tumor size and metastasis. *Pathol Int* **50** : 146—152, 2000
- 16) Pipeleers D, Somers G, Gepts W et al : Plasma pancreatic hormone levels in a case of somatostatinoma : diagnostic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* **49** : 572—579, 1979
- 17) O'Brien TD, Chejfec G, Prinz RA : Clinical features of duodenal somatostatinomas. *Surgery* **114** : 1144—1147, 1993

Two Cases of Duodenal Somatostatinoma Associated with von Recklinghausen's Disease

Naoto Katagata, Mutsuo Yamada, Kenzi Gonda, Takeshi Sakuma,
Fumiaki Watanabe, Tadashi Nomizu, Yoshiko Yamaguchi¹⁾ and Mitsuhiro Nihei²⁾
Department of Surgery and Department of Pathology¹⁾, Hoshi General Hospital
Igarashi Internal and Surgical Clinic²⁾

We report two cases of duodenal somatostatinoma associated with von Recklinghausen's disease. Case 1 involved a 45-year-old man and case 2 a 67-year-old man, in whom cafe-au-lait skin macules and multiple neurofibromas were noted over the entire body. They underwent pancreatoduodenectomy based on a diagnosis of duodenal carcinoid in the oral side of the papilla of Vater. Histologically, the duodenal tumors in these cases infiltrated the pancreatic head. A high-power view showed tumors to consist of small round cells with a solid or trabecular pattern and conspicuous psammoma bodies. Regional lymph nodes contained metastases. Immunohistochemical examination showed that tumor cells stained for somatostatin and chromogranin. In case 1, ultrastructural study demonstrated neuroendocrine secretory granules (300–400 nm in diameter) in cytoplasm. It is noted that somatostatinoma should be considered on differential diagnosis in patient with von Recklinghausen's disease accompanied with periampullary neoplasm.

Key words : somatostatinoma, neurofibromatosis, duodenum

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 1312—1317, 2005]

Reprint requests : Naoto Katagata Department of Surgery, Hoshi General Hospital
2-1-16 Omachi, Koriyama, 963-8501 JAPAN

Accepted : February 23, 2003