

症例報告

急性膵炎を契機に発見された膵管癒合不全を伴う膵 somatostatinoma の1例

桐生厚生総合病院外科, 同 病理*

松葉 秀基 加藤 健司 平松 聖史
伊藤 貴明 赤川 高志 朽名 靖
待木 雄一 藤岡 進 吉田カツ江*

Somatostatinoma は膵臓あるいは十二指腸に好発するまれな内分泌腫瘍である, 今回, 我々は膵癒合不全のため膵液の主排出路となっていた副膵管が somatostatinoma により閉塞し急性膵炎を発症した症例を経験した. 症例は 65 歳の男性で, 上腹部痛を主訴に来院し, 急性膵炎と診断された. 膵炎軽快後の内視鏡的逆行性膵管造影検査で背側膵管と腹側膵管が分枝のみで交通する膵管非癒合の所見を認め, また, 副膵管の途絶とその上流側膵管の拡張を認めた. 内視鏡所見では十二指腸下行脚副乳頭に一致する部位に潰瘍性腫瘍病変を認めた. 腫瘍により副膵管が閉塞し, その結果急性膵炎が発症したと考えられた. 急性膵炎の軽快した後に膵頭部癌の診断で膵頭十二指腸切除術を施行した. 病理組織学的に膵内分泌腫瘍と診断され, 免疫組織学的に somatostatin で濃染された. 膵 somatostatinoma と診断された.

はじめに

膵原発 somatostatinoma は, 現在までの報告が欧米例を加えても数十例まれな疾患である. また, 膵管癒合不全は膵の発生において腹側膵と背側膵との癒合が正常に起こらないことに起因する先天性の異常である. 今回, 膵癒合不全のため膵液の主排出経路となっていた副膵管が, 副乳頭近傍に腫瘍が発生したために閉塞し, 急性膵炎を発症, それを契機に発見された somatostatinoma の切除例を経験したので報告する.

症 例

患者: 65 歳, 男性

主訴: 上腹部痛

既往歴: 十二指腸潰瘍, 高血圧

現病歴: 2003 年 8 月上旬上腹部痛出現し当院を受診した. 血清アミラーゼ値の上昇と, 腹部 CT 上膵臓の腫脹を認めたため, 急性膵炎と診断, 入院となった.

入院時理学的所見: 身長 173cm, 体重 73kg, 貧血・黄疸を認めなかった. 上腹部に圧痛と筋性防御を認めた. 腫瘍を触知しなかった.

入院時検査所見: 血中アミラーゼ値は 1,075mU/l, 白血球数は $18.6 \times 10^9/\mu\text{l}$ と上昇していた.

入院時腹部造影 CT 所見: 膵臓全体の腫脹像を認めた, 胆石は認めなかった (Fig. 1a).

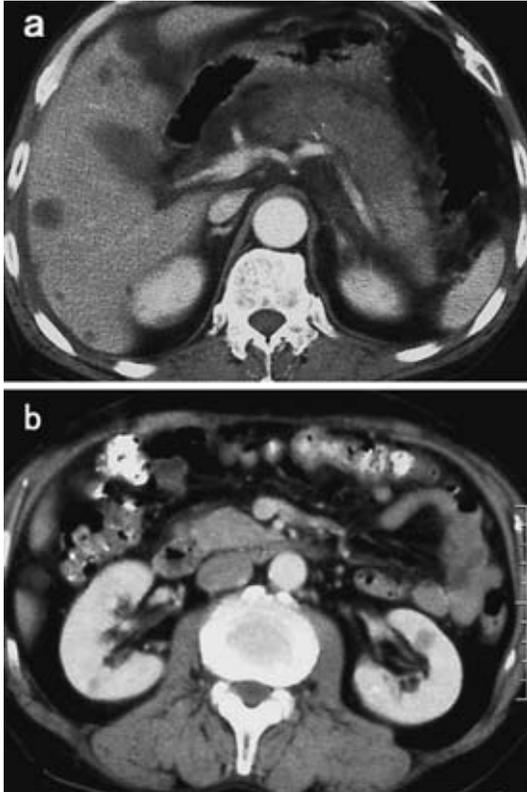
急性膵炎に対してメシル酸ガベキサートの投与を行い, 6 日後には血中アミラーゼ値は 75mU/l と正常化し, 膵炎は軽快した. 急性膵炎が軽快した後, 原因検索のための精査を行った.

腹部造影 CT 所見: 入院時に認められた急性膵炎を示唆する膵臓全体の腫脹像は消失していた. 腫瘍性病変は認めなかった (Fig. 1b).

上部消化管内視鏡検査所見: 十二指腸下行脚の主乳頭の口側に辺縁の不整な潰瘍性病変を認めた (Fig. 2a). 生検では, 粘膜固有層内に核の大小不同を示す異型腺管が極性を乱して浸潤増殖している像がみられ, 高分化腺癌と診断された (Fig. 2b). 主乳頭には異常を認めなかった. また,

<2006 年 5 月 31 日受理>別刷請求先: 松葉 秀基
〒376-0024 桐生市織姫町 6-3 桐生厚生総合病院
外科

Fig. 1 a : Computed tomography on admission showed whole the pancreas swelling. b : Computed tomography before surgery doesn't show any masses either in duodenum or pancreas. Space occupied lesions in the liver that suggest metastasis, or swollen lymph nodes aren't seen.



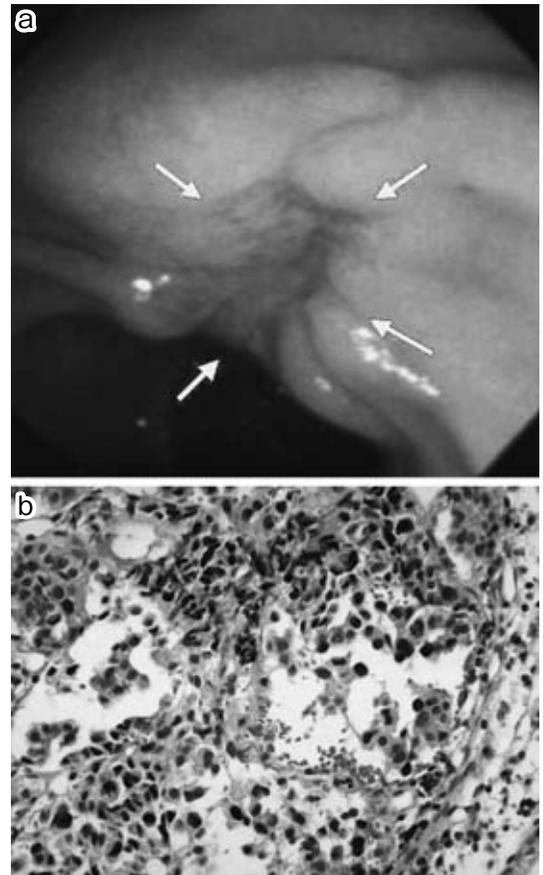
副乳頭は潰瘍性腫瘍病変周辺に位置すると考えられたが確認できなかった。

ERP 所見：主乳頭から造影すると、腹側膵管は馬尾状に枝分かれし、その末梢分枝のみで背側膵管と交通していた。膵管癒合不全と診断した。副膵管は開口部周辺で途絶し、上流側の膵管の拡張を認めた (Fig. 3)。膵管の癒合形態から、これまでは膵液は主に副膵管から排出されていると考えられた。

MRCP は行わなかった。

以上より、膵癒合不全を伴う膵頭部癌と診断し 2004 年 1 月下旬手術を施行した。術前に脂肪性下痢、耐糖能異常は認めなかった。

Fig. 2 a : Gastrointestinal endoscopy shows ulcer (arrow) at oral side of the papilla Vater in the second portion of the duodenum. Folds concentrates toward the fossa and interrupts smoothly. The bottom of the ulcer shows irregular redness. b : Microscopic feature of the tissues acquired by biopsy showed that the ducts, consisting of the cells, of which vary in size proliferate and invade. (H.E. × 400)



手術所見：膵頭部に鶏卵大の腫瘍を触知した。腹水、肝転移、リンパ節腫大は認めなかった。術前の予定通りに膵頭十二指腸切除術を施行した。

摘出標本：膵頭部を主座とする 3.0×2.5cm 大の充実性の腫瘍であった。副乳頭と副膵管は腫瘍に巻き込まれていて確認できなかった。非腫瘍部の膵実質は繊維化がなく触診上軟で肉眼的には正常膵であった (Fig. 4)。第 5 版膵癌取扱い規約上¹⁾、

Fig. 3 Ventral pancreatic duct communicates dorsal duct only by branch (arrow). Accessory pancreatic duct is interrupted and dorsal pancreatic duct is dilating.



Fig. 4 Cut-surface shows a round, white and 2.5×3.0cm tumor (arrow) in the pancreas head. That invades the duodenal wall.

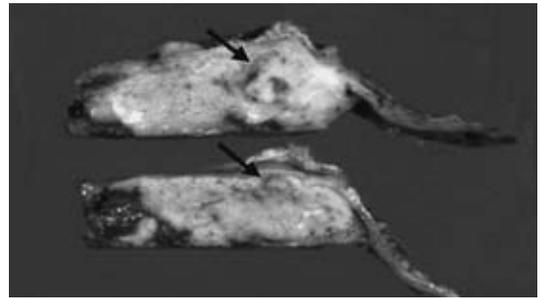
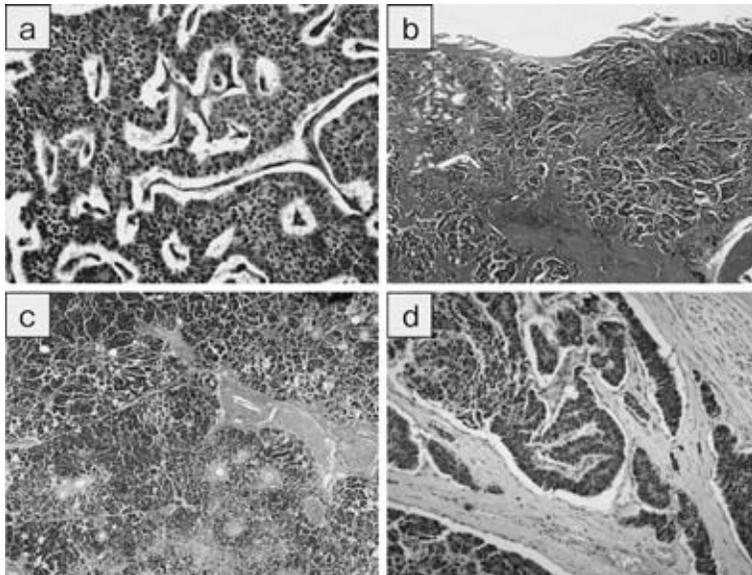


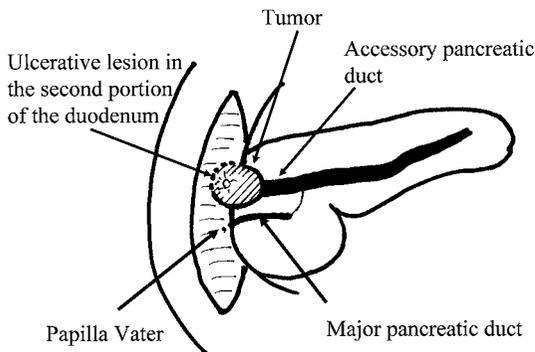
Fig. 5 a : Microscopic feature of the tumor showed the tumor tissues that is composed of uniform cells forming tubular pattern. (H.E.×400) b : Tumor cells invade in vessels and duodenal wall. (H.E.×100) c : Mild fibrosis was found in pancreatic substance. (H.E.×200) d : Immunohistochemical staining for soma-tostatin is positive. (×400)



Ph, TS2 (30×25mm), 結節型, T3, CH (-), DU (+), S (-), Rp (-), PV (-), A (-), PL(-), O-O(-), N0, M0, Stage IIであった。

病理組織学的検査所見：膵腫瘍は血管に富み、小型腫瘍細胞が充実性、または腺管様構造を形成し単調に浸潤増殖している像がみられ(Fig. 5a)。

Fig. 6 Ventral pancreatic duct communicates dorsal duct only by branch. Tumor obstructs accessory pancreatic duct and invades duodenal wall.



十二指腸壁への浸潤と軽度の血管浸潤，リンパ管浸潤を認めた(Fig. 5b)。また，膵実質に軽度の線維化，石灰化はみられたが慢性膵炎の像は認められなかった(Fig. 5c)。免疫組織学的には somatostatin 陽性(Fig. 5d)，insulin, glucagon, gastrin は陰性であった。

ERP 所見，摘出標本の肉眼的所見を合わせ，腫瘍と膵管との関係をシェーマで示した(Fig. 6)。

術後 24 か月の時点で再発の徴候は認めない。

考 察

膵癒合不全は背側膵と腹側膵が胎生期に何らかの原因で癒合不全を来す膵形成異常でその発生頻度は 6.6% であり²⁾，慢性膵炎を誘発しやすいという報告もある^{3,4)}。

自験例では ERP 上，膵管癒合不全を認め，副膵管が膵液の主排出路となっていた。腫瘍の主座に一致して，副膵管の途絶とその上流側の膵管の拡張像を認めることから膵管の閉塞に腫瘍が関与していると考えられる。また，切除標本上膵実質には慢性的炎症性変化を認めず，これまで上腹部痛といった自覚症状にも乏しいことからそれまで膵癒合不全があるものの膵炎はなかったと考えられ，今回腫瘍により副膵管が閉塞したのを契機に急性膵炎が発症したと考えられた。

膵 somatostatinoma は 1999 年に Soga ら⁵⁾が 81 例を集計しており，その後の報告を加えても現在までの報告が 87 例と比較的まれな内分泌腫瘍で

ある。膵 somatostatinoma の報告は 1977 年 Larsson ら⁶⁾，Ganda ら⁷⁾に始まり，本邦では 1983 年中目ら⁸⁾が初めて報告した。

ソマトスタチンは膵ラ島，胃前庭部，十二指腸，小腸の 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⁹⁾，somatostatinoma はこの D 細胞が腫瘍化したものと考えられている。Somatostatinoma の発生部位は膵臓 (46.8%)，十二指腸 (46.8%)，その他 (5.2%)，原発不明 (1.2%) となっており⁵⁾，主な発生部位は膵臓と十二指腸で，自験例も好発部位である膵頭部に発生した。

特徴的な臨床症状としてはソマトスタチンの過剰分泌により引き起こされると考えられる somatostatinoma syndrome⁹⁾，すなわち糖尿病，胆石症，脂肪性下痢があげられる。膵 somatostatinoma のうち somatostatinoma syndrome の症状が見られるのは，1995 年の Mao ら¹⁰⁾の報告では 65%，1999 年の Soga ら⁵⁾の報告では 18.8% とばらつきがあるが，今回，我々が JMEDPlus で 1983 年～2005 年までの期間で「somatostatinoma」をキーワードとして設定することで検索しえた本邦での膵 somatostatinoma 27 例中^{11)~20)}17 例にいずれかの症状の記載があった。内分泌学的検索では血中の somatostatin 濃度が，記載の見られた 15 例では全例に上昇を認めた。自験例は術前血中ソマトスタチン濃度を測定していなかったが，somatostatin syndrome と思われる症状も認めなかった。

画像診断については本症に特徴的な所見は乏しく，US では hypoechoic あるいは mixed echo pattern を示す腫瘍として，CT では iso～low density mass として描出され，造影効果を認めることが多い。腹部血管造影検査でも hypervascular tumor として描出される¹¹⁾。

したがって，US，CT で膵腫瘍の存在が確認され，血管造影で hypervascular な tumor であれば本症の可能性を念頭に somatostatinoma syndrome の症状の有無を確認し，血中の内分泌ホル

モン濃度の検索を行う必要がある。自験例はUS, CTにおいても膵頭部に明らかな腫瘍性病変を同定することができず、血管造影検査でも腫瘍濃染像を認めなかったため、術前に確定診断には至らなかった。ただし、自験例は腫瘍径が比較的小さく画像上腫瘍を示唆する所見に乏しかったが、膵癒合不全と腫瘍の位置的な関係から急性膵炎を発症したため、腫瘍径が小さかったにも関わらず、これを契機に偶然発見された。

治療は27例中23例で原発巣の外科的切除が行われ、術式は腫瘍の占居部位によって膵頭十二指腸切除が13例、膵体尾部切除が10例となっている。しかし、発見時すでに肝転移がある症例が5例(18.5%)あり、化学療法にたよらねばならない症例も見られる。化学療法としては5-fluorouracil, adriamycin, streptozotocinなどが有効⁹⁾との報告もみられるが、症例の蓄積が少なく今後の評価を待たねばならない。

本症の良悪性判定は、肝臓やリンパ節に転移がみられる症例では問題にはならないが、病理組織学的には細胞形態すなわち腫瘍細胞がその核異型度、あるいは構造異型などのみから診断することは困難で、腫瘍細胞の脈管浸潤や神経浸潤が確認された場合に悪性と判定することが一般的である²¹⁾。自験例は神経浸潤は見られなかったものの、血管浸潤を認め悪性と考えられた。

本症の予後に関しては、27例中死亡が確認されたのは4例のみである。このうち3例は腫瘍が発見された時点ですべて肝転移があり、死亡するまでが8か月～3年7か月であった。発見時に肝転移がなく外科的切除が行われた20例は平均追跡期間20.9か月で死亡例はなかった。以上より、積極的な外科的切除により良好な予後が期待できると考えられる。肝転移巣に対する外科的切除は症例数が少なく、今後の報告が待たれる。また、リンパ節転移の頻度は比較的少ないと思われ、27例中6例(22.2%)であった。しかし、術前に肝転移がなく、手術時に第1群リンパ節転移を認め、術後9か月で腹腔内リンパ節再発し、その後肝転移を来した症例の報告²²⁾もみられるため、術後の厳重な観察が必要である。

文 献

- 1) 日本膵臓学会編：膵癌取り扱い規約。第5版。金原出版、東京、2002
- 2) Delhaye M, Engelholm L, Cremer M : Pancreas divisum : congenital anatomic variant or anomaly? contribution of endoscopic retrograde dorsal pancreatography. *Gastroenterology* **89** : 951—958, 1985
- 3) Tulassy Z, Papp J : New clinical aspects of pancreas divisum. *Gastrointest Endosc* **26** : 143, 1980
- 4) Cotton PB : Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis. *Gut* **21** : 105, 1980
- 5) Soga J, Yakuwa Y : Somatostatin/Inhibitory syndrome : a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res* **18** : 13—22, 1999
- 6) Larsson LI, Hirsch MA, Holst JJ et al : Pancreatic somatostatinoma : clinical features and physiological implications. *Lancet* **26** : 666—668, 1977
- 7) Ganda OP, Weir GC, Soeldner JS et al : "Somatostatinoma" : a somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas. *N Engl J Med* **296** : 963—967, 1977
- 8) 中目千之, 小泉 勝, 藤谷 浩ほか : Somatostatinoma syndrome の一例. *日消誌* **80** : 1036—1041, 1983
- 9) Krejs GJ, Orci L, Conlon JM et al : Somatostatinoma syndrome : Biochemical, morphologic and clinical features. *N Engl J Med* **301** : 285—292, 1979
- 10) 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
- 11) 上野正義, 金泉年郁, 江本宏史ほか : 術前診断しえた膵 Somatostatinoma の1切除例. *日消外会誌* **28** : 2170—2174, 1996
- 12) 小林正典, 長谷部修, 古田精市ほか : 膵原発ソマトスタチノーマの1例. *肝と膵* **14** : 1197—1202, 1993
- 13) 大島 彰, 右田良克, 瀬尾洋介ほか : ソマトスタチノーマ3症例と糖尿病. *Diabetes J* **21** : 69—73, 1993
- 14) 植木 匡, 須田武保, 畠山勝義ほか : ソマトスタチノーマと思われた膵内分泌腫瘍の1例. *新潟医学会雑誌* **108** : 146—152, 1994
- 15) 神澤輝実, 江川直人, 石渡淳一ほか : 血中C-EA およびソマトスタチンが高値を呈した悪性膵内分泌腫瘍の1例. *膵臓* **13** : 511—516, 1998
- 16) Sugimoto F, Sekiya T, Saito M et al : Calcitonin-producing pancreatic somatostatinoma : report of a case. *Jpn J Surg* **28** : 1279—1282, 1998

- 17) 馬場秀文, 渡辺稔彦, 三浦弘志ほか: 膵原発ソマトスタチノーマと思われた膵内分泌腫瘍の2切除例. 消外 22: 1683—1689, 1999
- 18) Karasawa Y, Mochizuki T, Kawa S et al: Insulin and somatostatin releasing islet cell tumor caused hypoglycemia. Intern Med 40: 324—330, 2001
- 19) 品川博樹, 佐藤 恵, 日向豪史ほか: 胃転移を伴った膵頭部ソマトスタチノーマの1例. 青森労災病医誌 12: 65—69, 2002
- 20) 深見亜也子, 稲垣朱美, 近藤正樹ほか: カルシトニン産生膵ソマトスタチノーマの術後十二指腸潰瘍発症例. 日内分泌会誌 80: 120—123, 2004
- 21) 榎澤哲司, 宮坂信雄, 諸星利男ほか: 膵内分泌腫瘍の病理形態学的特徴と良悪性診断. 肝と膵 20: 133—137, 1999
- 22) 大島 彰, 右田良克, 瀬尾洋介ほか: ソマトスタチノーマ3症例と糖尿病. Diabetes J 21: 69—73, 1993

**A Case of Somatostatinoma of the Pancreas, Accompanied with Pancreas Divisum,
that was Found at a Time of Acute Pancreatitis**

Hideki Matsuba, Kenji Kato, Kiyosi Hiramatsu, Takaaki Ito,
Takashi Akagawa, Yasushi Kutsuna, Yuichi Machiki,
Susumu Fujioka and Katsue Yoshida*

Department of Surgery and Department of Pathology*, Kiryu Kosei General Hospital

Somatostatinoma is an extremely rare endocrine tumor originated mainly in the pancreas or duodenum. We report a case of somatostatinoma of the pancreas. The patient had the pancreas divisum, and the accessory pancreatic duct that had become the main drainage duct was obstructed by the somatostatinoma, causing acute pancreatitis. 65-years-old man reported upper abdominal pain, diagnosed as acute pancreatitis. In ERP after recovery from acute pancreatitis, we found “pancreas divisum,” in which the dorsal and ventral pancreatic ducts communicate only with the branch, and the accessory pancreatic duct was interrupted and dilated. An ulcerative tumorous lesion was found in the second portion of the duodenum in fiber scopic studies. We thought that the accessory pancreatic duct was interrupted by the tumor and acute pancreatitis developed. A preoperative diagnosis of duodenal or pancreatic carcinoma was made and we conducted pancreaticoduodenectomy. The pathological diagnosis was an endocrine tumor of the pancreas. Immunohistochemical staining for somatostatin was positive. We defined the diagnosis as somatostatinoma of the pancreas.

Key words : somatostatinoma, pancreas divisum, acute pancreatitis

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 85—90, 2007]

Reprint requests : Hideki Matsuba Department of Surgery, Kiryu Kosei General Hospital
6-3 Orihimecho, Kiryu, 376-0024 JAPAN

Accepted : May 31, 2006