

## 症 例

# 非機能性内分泌腫瘍と術前診断し早期に根治的切除をした 膵カルチノイドの1例

聖マリアンナ医科大学外科

青 葉 剛 史 朝 倉 武 士 小 泉 哲  
四万村 司 北 川 博 昭 大 坪 毅 人

症例は53歳，女性。他院にて膵頭部腫瘍を認め，画像上悪性腫瘍が疑われ当院へ紹介となった。血液生化学および尿検査では尿中5-HIAA が5.1mg/day と軽度上昇以外特記すべき所見なく，血清ホルモン値もすべて正常範囲内であった。Dynamic CT にて膵頭部に造影効果の持続する15mm 大の結節性腫瘍を認め，超音波内視鏡では辺縁高エコーで内部低エコーの腫瘍像として描出された。以上より非機能性内分泌腫瘍と術前診断し，幽門輪温存膵頭十二指腸切除術およびリンパ節郭清を行った。腫瘍は肉眼的に白色結節型であり病理組織学的に免疫染色で serotonin に強陽性を示したことから狭義の膵カルチノイドと診断した。早期に発見され根治的切除を施行できた極めてまれな膵カルチノイドの1例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する。

**索引用語：**膵カルチノイド，膵内分泌腫瘍，術前診断

## はじめに

カルチノイド腫瘍は原腸系内分泌細胞由来の腫瘍群とされ，なかでも膵原発のカルチノイド腫瘍は極めて稀な疾患である。本症は66.7%に遠隔転移を認めるといわれ，5年生存率は28.9%と低い<sup>1)2)</sup>。早期診断が重要と考えられるが，カルチノイド症候群のような典型的な症状が出現しにくいことなどから発見が非常に難しい疾患でもある。今回，われわれは比較的早期に発見し，根治的切除を施行できた膵カルチノイドの1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

**症例：**53歳，女性。

**主訴：**自覚症状を認めず。

**既往歴：**特記すべきことなし。

**家族歴：**特記すべきことなし。

**現病歴：**数年前より他院で膵嚢胞性病変を指摘されていたが，無症状で増大傾向なく超音波による経過観察をされていた。経過中の腹部超音波検査上，副腎腫瘍が疑われ，精査目的にて腹部造影 CT 検査を施行。

副腎に腫瘍性病変は同定されなかったものの，膵頭部腫瘍を認め，画像上悪性も否定できないことから精査目的にて当院へ紹介受診となった。

**入院時現症：**身長152cm，体重49kg，眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄染なし，表在リンパ節は触知せず，腹部は平坦・軟で，腫瘍は触知しなかった。その他身体所見に特記すべき所見は認められなかった。

**入院時検査所見：**内分泌学的検索では血清中の insulin, gastrin, glucagon 値はすべて正常範囲内であり，測定した腫瘍マーカー(CEA, CA19-9, DUPAN-2, SPAN-1)はすべて cut off 値以下であった。尿中5-HIAA が5.1mg/day (正常値；4.1mg/day) と軽度上昇を認めた。

**腹部 Dynamic CT 所見：**膵頭部に径16×15mm の境界明瞭な結節性腫瘍を認めた。腫瘍は造影早期で均一に濃染され遅延相にかけて持続した。主膵管の拡張は認めず，周囲への浸潤も認められなかった。また明らかな肝転移やリンパ節転移を示唆する所見もなかった(図1 a～c)。

**超音波内視鏡検査：**膵頭部に径15×11mm の辺縁高エコー，内部がやや低エコーで均一な腫瘍性病変を認めた(図2)。

以上より主に画像所見から膵内分泌腫瘍を最も疑っ

2007年1月23日受付 2007年3月12日採用

〈所属施設住所〉

〒216-8911 川崎市宮前区菅生2-16-1

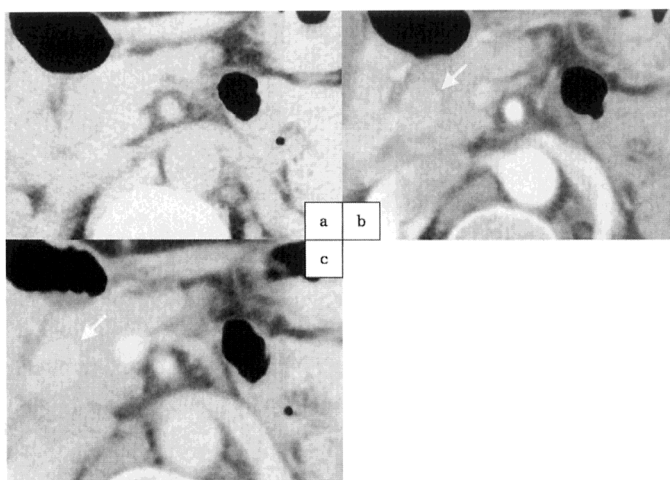


図1 Dynamic CT: a) 単純CT, b) 早期相, c) 遅延相  
膵頭部に造影早期で濃染され遅延相にかけて持続する径16×15mmの結節性腫瘍 (矢印).

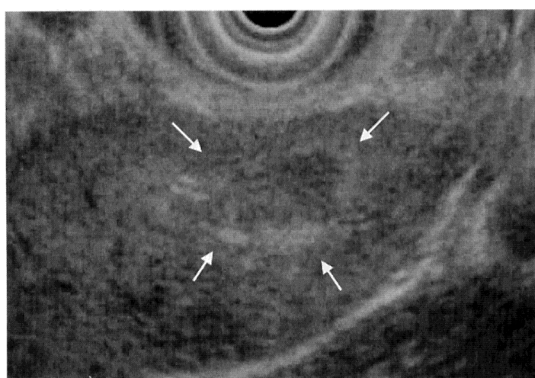


図2 超音波内視鏡検査: 膵頭部の径15×11mmの辺縁高エコー, 内部がやや低エコーで均一な腫瘍性病変 (矢印).



図3 切除標本所見: 膵頭部の径1.2×1.0cm, 線維性被膜に覆われた弾性硬, 剖面が白色の結節性腫瘍.

た. 自験例は臨床的にホルモン分泌過剰症状を呈さず, 血清中のホルモン値はすべて正常範囲内で, 尿中5-HIAA 値についても, 有意な上昇とは考えなかった. 非機能性内分泌腫瘍と術前診断し, 手術適応と判断した.

手術所見: 膵頭部に径約2cmの硬い腫瘍を触知した. 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術, D1+ $\alpha$ 郭清を施行した.

切除標本所見: 膵頭部に径1.2×1.0cm, 線維性被膜に覆われた弾性硬, 剖面が白色の結節性腫瘍を認めた (図3).

病理組織学的所見: 組織型は Well differentiated endocrine cell tumor であった. リンパ管侵襲: ly1を認めたが, 静脈侵襲, リンパ節転移はなかった. HE 染色弱拡大にて膵腫瘍と正常組織との境界は明瞭であった (図4 a). 核は円形で, 巣状もしくはリボン状の配列を呈し (図4 b), 免疫染色では chromogranin A, synaptophysin に陽性であったことから膵内分泌腫瘍と診断した (図5 a). 鍍銀染色では好銀染色である Grimerius 染色に陽性となり, 銀親和性染色である Fontana-Masson's 染色には陰性であった (図5 b). また serotonin にて強陽性を示したことから狭義の膵カルチノイドと診断した (図6). その他 insulin, gas-

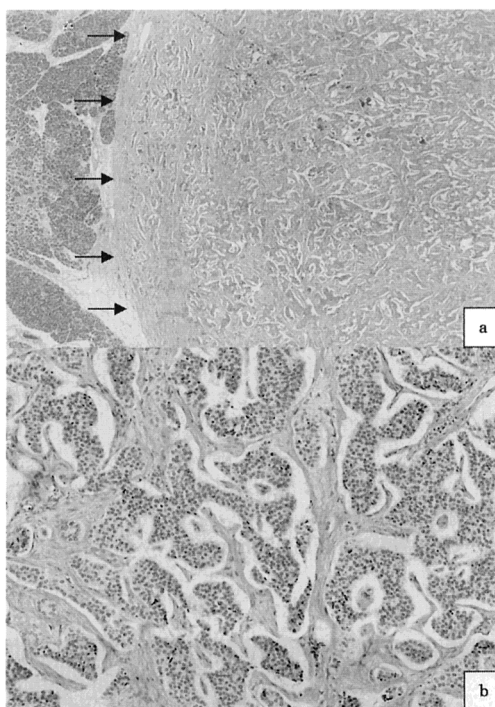


図4 病理組織所見

a HE 染色×40：腫瘍細胞と正常組織との境界は明瞭である（矢印）。

b HE 染色×200：核は円形で、巣状もしくはリボン状の配列を呈している。

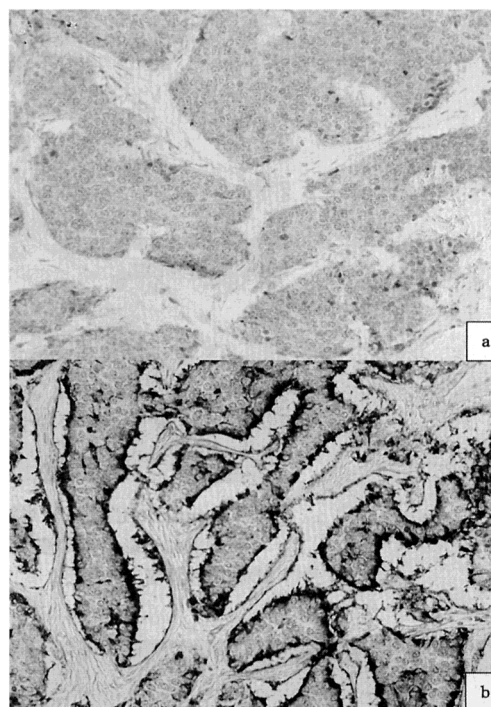


図5 免疫組織学的染色所見

a synaptophysin 染色(×400)：陽性，神経内分泌系への分化を示している。

b Grimerius 染色(×400)：陽性，好銀性を示している。

trin, glucagon, somatostatin で染色を行ったがすべて陰性であった。

術後経過：術後5-HIAA 値は4.4mg/day であった。経過良好にて術後第20病日に退院し、現在前医にて経過観察中である。

### 考 察

カルチノイド腫瘍は1907年 Oberdorfer により比較的低悪性度の癌類似腫瘍と提唱された概念であり、その後原腸系内分泌細胞から発生した腫瘍群に対して広義に適用されるようになった<sup>3)</sup>。胎生期起源に基づいて、前腸、中腸、後腸に分類され、膵カルチノイド(以下本症)は前腸カルチノイドに属する。本症は極めてまれな疾患であり、全カルチノイド腫瘍に対するその頻度は Soga J<sup>1)</sup>によれば1.4% (156/113,43), Modlin ら<sup>4)</sup>は0.55% (46/8305) と報告している。自験例は定期的な画像検査による経過観察中、内分泌腫瘍として偶然発見された症例であるが、カルチノイド症候群などの典型的な症状は呈さず無症状であった。これは本

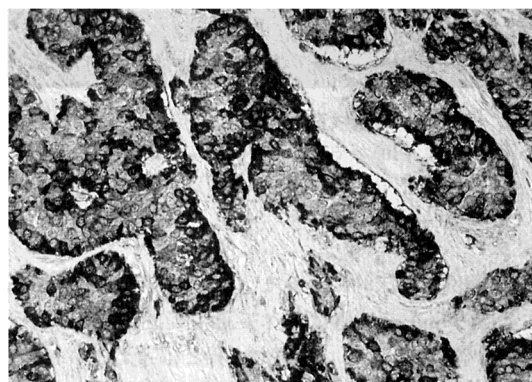


図6 serotonin 染色(×400)：強陽性，serotonin 産生（機能性）腫瘍である。

症の特徴である。カルチノイド症候群を呈するのは全体の23.3%といわれ、早期発見を難しくしている大きな要因であると考えられる<sup>1)2)</sup>。

本症の確定診断は病理組織診断および免疫染色によ

りなされるが、術前診断をつける際には血中の serotonin, またはその代謝産物である尿中5-HIAA の検出が重要な診断根拠となる。一般に膵内分泌腫瘍は画像診断上 hypervascular な腫瘍と認識されており、Dynamic CT によって造影効果の持続する腫瘍として描出されることが多い<sup>5)</sup>。また hypervascular なその他の膵腫瘍の鑑別診断や見落とされがちな 2 cm 以下の腫瘍の描出には超音波内視鏡検査が有用であるとされ、本症は内部の均一な低エコー腫瘍として描出される<sup>5)~8)</sup>。

自験例は術後の病理組織および免疫染色にて serotonin 産生腫瘍である狭義の膵カルチノイドと診断した。腫瘍径は 2 cm 以下、核分裂像 1/10HPF 以下で神経周囲浸潤は認めなかった。一般に高分化内分泌腫瘍であるカルチノイド、若しくは高分化内分泌癌である悪性カルチノイドの悪性度の判定および鑑別には低分化内分泌癌にのみ発現する p53 よりも Ki67 のほうが有用であることが知られている。自験例は Ki67 陽性細胞率 1% 未満であったがリンパ管侵襲:ly1 を認めたため、WHO 分類上 Well differentiated endocrine cell tumor, uncertain behaviour とし、予後不良群と考えた<sup>3)9)</sup>。このように病理組織診断なしに本症と確定診断することは非常に難しい。自験例は画像診断から内分泌腫瘍を疑い、血清ホルモン値が正常範囲内で尿中5-HIAA 値の上昇が軽度にとどまったことから、術前診断を非機能性膵内分泌腫瘍とした。一般に非機能性腫瘍は機能性腫瘍に比し malignant potential が高い。リンパ節転移、遠隔転移をきたしやすく<sup>5)7)10)</sup>、このことから自験例を手術適応と判断した。しかし術後免疫染色では serotonin で強陽性を示し、機能性であったことから術前の尿中5-HIAA 値の上昇は有意であると認識すべきであった。また本症は 5 年生存率が 28.9% と低く、予後の悪い疾患であり<sup>1)2)</sup>、その最大の予後因子は肝転移であることが知られている。文献的にカルチノイド腫瘍全体の転移割合は 35.7% であるのに対し、本症は 66.7% と高率である<sup>1)2)</sup>。カルチノイド腫瘍の転移は原発巣の腫瘍径と深く関連しており、2 cm 以上になると転移の割合が高くなる。しかし本症においては 2 cm 以下の腫瘍径でも 31.3% の割合で転移が認められているうに、発見時の平均腫瘍径が 68.6mm と大きいことも予後不良となる重要な要素である<sup>1)</sup>。

今回われわれは自験例を非機能性膵内分泌腫瘍と術前診断し、手術適応と判断したが、術前に膵カルチノ

イド（機能性腫瘍）を疑った場合での治療も、同様に肝転移のない早期段階での切除が第 1 選択と考える。近年、鑑別困難な膵腫瘍に対する術前診断法として超音波内視鏡下での吸引細胞診などの有効性を報告する文献が散見されるようになったが<sup>7)</sup>、自験例のように画像所見から膵内分泌腫瘍と診断した症例では、たとえ機能性、非機能性の鑑別が術前困難であっても治療方針としてはまず切除を検討し、リンパ節郭清を含めた定型的な術式を選択するべきであると考えられた。

また本症に対しての術後化学療法はいまだ確立されたものがなく、自験例に対しても行っていない。早期に根治的切除を成しえた自験例のような症例はまれであり、今後、画像検査や尿中5-HIAA 値による嚴重な経過観察が重要であると考えた。

### 結 語

非機能性膵内分泌腫瘍と術前診断し、早期に根治的切除をしえた膵カルチノイドの 1 例を経験した。術前の画像所見から膵内分泌腫瘍と診断した症例に対する治療の第一選択は、本症の予後因子である肝転移のない早期段階での切除であると考えられた。

### 文 献

- 1) Soga J: Carcinoid of the pancreas. *Cancer* 104: 1180—1187, 2005
- 2) 藤本大裕, 田口誠一, 木下敬弘 他: 外来経過観察中に腫瘍の増大を認めたため切除を行い、2 年間無再発の膵原発カルチノイド腫瘍の 1 例. *臨外* 61: 705—708, 2006
- 3) 前田 環, 伊藤裕啓, 平野博嗣: 膵臓ほかカルチノイド腫瘍の病理学的生物学的悪性度についての考察. *病理と臨* 20: 356—360, 2002
- 4) Modlin IM, Sandor A: An Analysis of 8305 Cases of Carcinoid Tumors. *Cancer* 79: 813—829, 1997
- 5) 竹下洋基, 神谷 勲, 瀬田政隆 他: 術前診断が困難であった膵内分泌腫瘍の 1 例. *日臨外会誌* 67: 434—438, 2006
- 6) Marc OS, Cogliandolo A, Pozzo A, et al: A primary pancreatic carcinoid tumor with unusual clinical complaints: A case report. *World J Surg Oncol* 2: 3, 2004
- 7) 宮原利行, 飯田辰美, 水谷憲威 他: 超音波内視鏡下吸引細胞診が有効であった非機能性膵島細胞腫の 1 例. *日臨外会誌* 67: 429—433, 2006
- 8) 菅 偉哉, 鶴田 修, 岡部義信 他: 膵漿液性嚢胞

腺種 solid type の 1 例。膵臓 21 : 76—83, 2006

1361—1376, 2006

- 9) 岩渕三哉, 渡辺 徹, 坂下千明 他 : 消化管内分泌  
細胞腫瘍の概念・分類・病理診断。臨消内科 21 :

- 10) 久保宏幸, 川原田嘉文, 福浦竜樹 他 : 非機能性内  
分泌腫瘍の 1 治療例。胆と膵 27 : 343—347, 2006

A CASE OF PANCREATIC CARCINOID TUMOR, PERFORMED SURGICALLY  
RESECTED IN EARLY STAGE, PREOPERATIVELY DIAGNOSED  
AS NON-FUNCTIONAL ENDOCRINE CELL TUMOR

Takeshi AOBA, Takeshi ASAKURA, Satoshi KOIZUMI,  
Tsukasa SHIMAMURA, Hiroaki KITAGAWA and Takehito OTSUBO  
Division of Surgery, St. Marianna University School of Medicine

A 53-year-old woman was referred to our hospital with tumor of pancreas head, which had been detected on abdominal CT at the other hospital. The patient was asymptomatic. All her laboratory investigations, including serum hormones were within normal limits, except for a slightly raised urinary 5-hydroxyindole acetic acid. Abdominal enhancement dynamic CT scan showed an enhanced round nodular tumor approximately 15 mm in diameter occupying the pancreatic head. The tumor was well enhanced from early to late phase, and the hypervascularity was a typical sign of an endocrine tumor. Endoscopic ultrasonography showed a hypoechogenic tumor in the pancreas. These findings strongly suggested a pancreatic endocrine cell tumor. We performed pyloric ring preserving pancreatoduodenectomy (PPPD) because the preoperative diagnosis was a non-functional pancreatic endocrine cell tumor. The tumor was successfully removed and immunochemical stains were positive for serotonin. The final diagnosis was pancreatic carcinoid tumor. We report a case of a pancreatic carcinoid tumor detected at an early stage by abdominal CT and endoscopic ultrasonography.