

急性膵炎を合併した膵内分泌癌の1例

なが み はる ひこ¹⁾ た なか つね お²⁾ お だ てい じ³⁾
 長 見 晴 彦¹⁾ 田 中 恒 夫²⁾ 織 田 禎 二³⁾
 まる やま り る け や の せい じ²⁾ の さか せい し¹⁾
 丸 山 理 瑠 敬⁴⁾ 矢 野 誠 司²⁾ 野 坂 誠 士¹⁾
 きの した よし かず⁵⁾
 木 下 芳 一⁵⁾

キーワード：膵内分泌癌，急性膵炎，主膵管閉塞

要 旨

症例は67歳，男性，急性腹症にて来院した。精査にて，血中アミラーゼが高値を示し，上腹部 CT 像では膵尾部に 20 mm×30 mm 大の腫瘍を認め，膵腫瘍に併発した急性膵炎と診断し選択的経動脈的膵酵素阻害剤を投与し病状は治癒した。ERCP 像では主膵管は膵尾部で狭窄していた。以上より本腫瘍は浸潤型膵管癌，膵内分泌腫瘍，ムチン産生腫瘍などを考えたが鑑別が難しく外来で経過観察した。しかし急性膵炎発症後約 9 ヶ月後の ERCP 像にて主膵管の完全閉塞，血管造影にて同部に淡い腫瘍濃染像。上腹部エコーにて腫瘍径の増大を認めたため膵悪性疾患を考え膵体尾部切除術を施行した。切除標本の病理学的検索では膵内分泌癌であった。本腫瘍の腫瘍細胞核内の Ag-NORs 数は4.89と高値で患者は術後 5 ヶ月目に肝転移にて死亡した。以上より急性膵炎の原疾患として膵内分泌癌も念頭に置く必要があると考えられた。

はじめに

膵内分泌腫瘍は insulinoma や gastrinoma などの機能性腫瘍と各種ホルモンを分泌しない非機能性腫瘍に大別され，非機能性腫瘍は膵内分泌腫瘍の30~40%を占める。一般に膵内分泌腫瘍の根

治療法は外科的切除であるため本疾患の検出と質的診断は重要である¹⁾。浸潤型膵管癌では内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP) 検査で主膵管の閉塞や狭窄などの特徴的な膵管像が得られ膵疾患の診断的価値が高い²⁾。一方膵内分泌腫瘍は腫瘍径が小さいうちは主膵管の変化は少なく，その発見が遅れる事も少なくない。今回，私たちは急性膵炎を併発した膵内分泌癌の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。

Haruhiko NAGAMI et al.

- 1) 長見クリニック 2) 島根大学医学部消化器総合外科
 3) 島根大学医学部循環器呼吸器外科
 4) 島根大学附属病院病理部
 5) 島根大学医学部内科学第二講座
 連絡先：〒699-1311 雲南市木次町里方633-1

症 例

症例：67歳，男性

主訴：腹痛，腰背部痛

既往歴：慢性C型肝炎

現病歴：平成14年5月21日頃より腰痛が出現するも放置していた。5月28日早朝から心部痛，嘔吐があり，当院を受診し，血中アミラーゼ値，尿中アミラーゼ値が高値であったため急性膵炎の診断にて島根大学病院へ紹介した。入院時の血液，尿検査，腫瘍マーカー，ホルモン検査の結果は表1に示す如くであり，白血球増多，血中及び尿中アミラーゼ値は高値を示した。直ちに輸液，メシル酸ガベキサート (FOY)，ウリナスタチンの点滴投与を開始した。同日の上腹部 Computed Tomography (CT) 検査では膵頭部は腫大しており，造影早期にて造影効果が不均一であり明らかな石灰化や主膵管拡張は認めなかった。一方，体部においては一部 low density area (LDA) を伴う 30 mm×20 mm 大の腫瘍を認めた (図1)。同年5月29日に血管造影及び膵内動注カテーテル留置を兼ね腹腔動脈，上腸間膜動脈造影を施行した。腹腔動脈造影では胃十二指腸動脈の描出が乏しく，上腸間膜動脈からは下膵十二指腸動脈を介して胃十二指腸動脈，固有肝動脈が良好に描出された。また明らかな仮性動脈瘤形成や血管口径の不整は認めなかった。初回 CT 像では急性膵炎は膵全体に及んでいたが，膵実質が比較的良好に保たれている膵頭部，鉤部への動注が優先と考え，上腸間膜動脈に動注カテーテルを留置し FOY の持続動注を開始した。同年6月3日の第2回目の CT では腫瘍の大きさの変化はなかったが本腫瘍の鑑別診断としてムチン産生腫瘍，急性膵炎後の偽嚢胞，浸潤型膵管癌，膵内分泌腫瘍な

表1 入院時検査所見

A) 末梢血液検査所見	
W.B.C	14,360 /mm ³ (4,000~8,000)
R.B.C	518×10 ⁴ /mm ³ (420~570)
Hb	16.3g/dl (13.3~17.1) Ht 46.6% (40~50),
PLT	18.0g/dl (12~35)
B) 一般生化学所見	
TP	7.5g/dl (6.5~8.2) ALB:4.7g/dl (3.8~5.1) T-Bil:0.9mg/dl (0.2~1.2)
GOT	28 IU/l (10~38) GPT:26 IU (5~40) LDH:189IU/l (190~450)
ALP	214IU/l (21~80) LAP:30IU/l (40~110) γ -GTP:36IU/l (0~75)
CK	79IU/l (36~176) Amy:2684IU/l (100~400) Lip:551 IU/l (0~70)
TCho	172mg/dl (110~240) TG:132mg/dl (35~180)
BUN	10.4mg/dl (8~21) Crea:0.5mg/dl (0.7~1.5)
Na	138mEq (137~146) K:4.5mEq (3.4~4.9) Cl:100mEq (98~109)
Ca	9.0mEq (8.6~10.3) BS:154mg/dl (60~100) CRP:1.6mg/dl
U-Amy	6538 (<630)
C) 腫瘍マーカー	
CEA	2.6 (<5.0) CA19-9 25 (<37) SLX 16.7 (<38U/ml)
Span-1	8.6U/ml
D) ホルモン検査	
ガストリン	:162pg/ml (5~200) カルシトニン:20.3pg/ml (15~86)
ソマトスタチン	:15.0pg/ml (1~12) グルカゴン:95pg/ml (40~140)
VIP	:31pg/ml (<100) ソマトメジンC:100ng/ml (75~218)
テストステロン	:674ng/dl (250~1100)



図1 大学病院入院時における上腹部 CT 像
膵尾部に腫瘍を認め (T)，また腫瘍より中枢側に low density area (→) を認めた。

どを考えた。一方同年6月7日に施行した (Magnetic resonance imaging: MRI) 像では膵頭部にわずかな腫大が残存していたが CT 像で確認された体部の腫瘍には大きさの変化は認めなかった。同年7月9日に施行した ERCP では主膵管は膵尾部で狭窄像を認め，この時の ERCP 時の膵液細胞診では悪性細胞は検出できなかった。同年7月15日に施行したレボピストによる造

影超音波検査は B-mode による検討で病変は早期相に造影効果を認めたが、途中から膵実質との境界が不明瞭になり、後期相では欠損像は不明瞭であった。一方、ドップラー mode にて早期相で造影効果を受け、後期相では欠損像となる所見が認められ、本検査では充実性部分は腫瘍性パターンと考えられた。これらの検査結果を考慮した上で自験例を検討したが腫瘍性病変の良悪性の鑑別が難しく1ヶ月毎の外来経過観察することとした。翌年4月12日に2回目の ERCP を施行したが主膵管は膵尾部に完全に閉塞していた(図2)。また4月30日に施行した血管造影では腹腔動脈造影にて同部の脈管に対する encasement や途絶は指摘できなかったが、脾動脈近位より分岐する膵背動脈の末梢に淡い濃染像を認めた(図3)。さらに上腹部エコーにて充実性腫瘍の増大傾向を認めた。以上の所見より浸潤型膵管癌を完全には否定できず平成15年5月8日に手術を施行することに決定した。なお術前の上腹部エコー及び上腹部 CT 像では肝転移や遠隔転移は認めなかった。手術所見は膵全体がやや弾性硬で、膵体部に径約3 cm 大の腫瘍を認めた。小網と強固に癒着し、腫瘍より末梢側は随伴性膵炎のため著明な膵萎縮と脂肪置換を認めた。脾動脈根部、脾静脈根部を結処理し、膵は門脈左縁にてリニアステプラーを(60)用い、膵体尾部切除術を施行した。なお術中迅速では膵内分泌腫瘍との診断であった。切除膵は充実性腫瘍であり、その周囲に急性膵炎後の出血塊で充満した膵仮性嚢胞を認めた(図4, 5)。

切除標本の病理学的診断は Pb, TS2, nodular, endocrine tumor, intermediate type, INF β , v (3), ly (2), ne (2), mpd(-), s(+), RP(+), CH(-), DU(-), PV(-), A(-), PL(-), PCM



図2 第2回目の ERCP 像

初回の ERCP 像では主膵管の狭窄像のみであったが、初回より9ヶ月経過後の2回目の ERCP では膵尾部での主膵管の完全閉塞を認めた(⇒)。



図3 急性膵炎発症後約10ヶ月目に施行した血管造影

腹腔動脈造影にて脾動脈より分岐する膵背動脈末梢側に淡い腫瘍濃染像を認めた(⇒)。

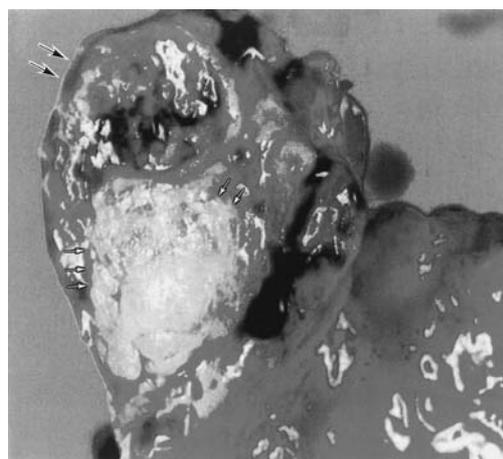


図4 切除標本のホルマリン固定前の膵腫瘍部の剖面像

白色に見える充実性腫瘍(⇒)の近傍に出血塊を伴った膵仮性嚢胞(→)を認めた。

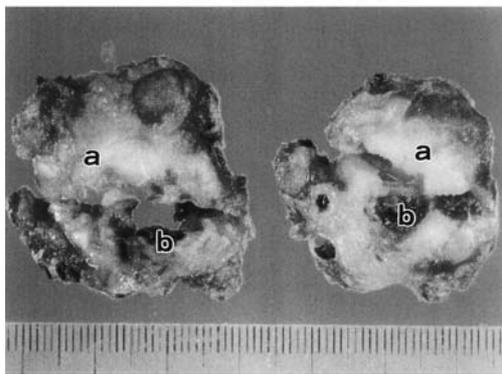
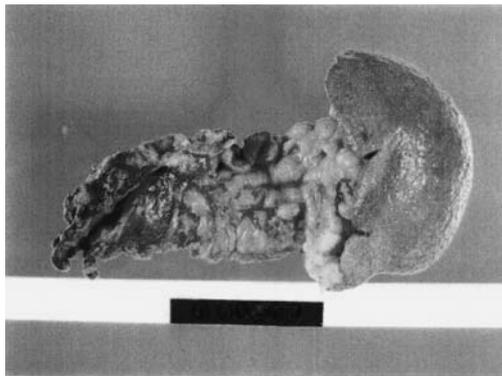


図5 切除標本永久標本肉眼像

上段は切除膵の全貌を示し、下段は膵尾部での剖面像を示す。充実性腫瘍部分 (a) と膵仮性嚢胞部分及び出血巣部分 (b) を認めた。

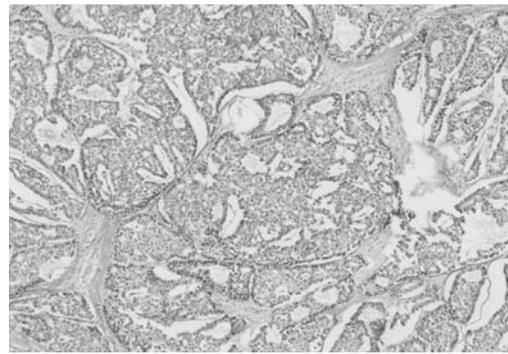


図6 切除標本における膵内分泌癌の病理組織像 (H.E 染色×40)

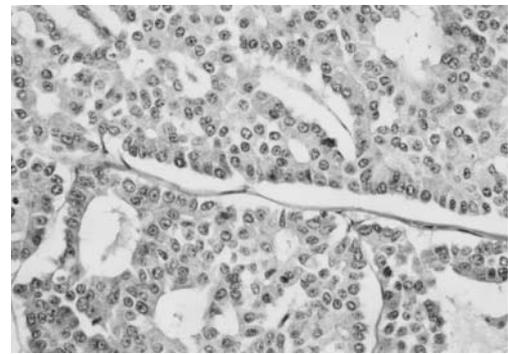


図7 切除標本の病理組織像の拡大像

組織学的には充実性構造，リボン状構造を呈して増殖し静脈侵襲，神経周囲侵襲を認めた (H.E 染色×400)。

(+)，BCM(×)，DPM(-) nl(+) であった。組織学的には太い索状構造や充実胞巣構造，リボン状構造，管腔構造を呈して増殖する endocrine tumor であった。細胞は比較的大型で類円形の核を持った部分的には N/C 比の高い細胞が充実胞巣を形成する像も認め，静脈侵襲も強く神経周囲侵襲も認める膵内分泌癌であった (図6，7)。一方，免疫染色では切除膵腫瘍を抗グルカゴン抗体，抗インスリン抗体，抗ソマトスタチン抗体，抗ガストリン抗体を用いて免疫染色を施行したがいずれも染色陰性であり無機能性膵内分泌癌と診断した。また MIB-1 index 5%，synaptophysin (+)，chromograninA (-)，Grimelius (-)，Fontana Masson (-) であった。なお本腫瘍 (膵内分泌癌) の生物学的悪性度を調べるために切除

標本の腫瘍部の切片を用いて著者が³⁴⁾以前に浸潤型膵管癌において報告した浸潤型膵管癌の腫瘍細胞核小体内の argyrophilic nucleolar organizer regions (Ag-NORs) 染色を施行したところ本腫瘍細胞核中の Ag-NORs は形態学的に不整型，大小不同のものが多く浸潤型膵管癌に酷似しており，顕微鏡下に無作為に選択した200個の Ag-NOR 数の平均値は4.89であった (図8)，これは既報³⁴⁾の浸潤型膵管癌の平均 Ag-NORs 数4.40±1.03に比べ高値であり，本症例の腫瘍増殖能亢進，生物学的悪性度の高さが窺われた。なお本患者は術前肝転移は存在しなかったが，術後肝転移，腹水貯留をきたし術後5ヶ月目に死亡した。

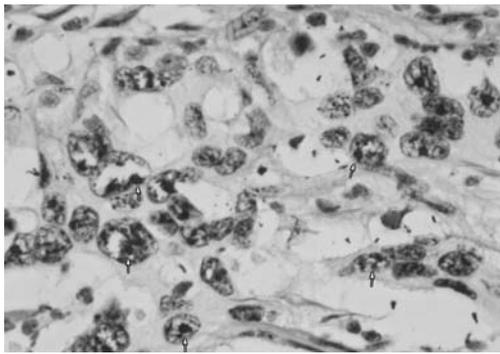


図8 膵内分泌癌腫瘍細胞の Ag-NORs 染色像

Ag-NORs の形態は大小不同，不整型を示し(→)，顕微鏡下での無作為に選択した200個の腫瘍細胞核中の平均 Ag-NORs 数は4.89であった。

考 察

膵内分泌腫瘍は膵腫瘍の2.6%を占めるが，insulinoma や gastrinoma のように過剰ホルモン分泌作用により特有な症状を呈する機能的腫瘍と異なり，ホルモン産生を伴わない非機能的内分泌腫瘍は巨大腫瘍を形成し他臓器圧迫症状で発見されることが多い。最近では画像診断の進歩とともに他疾患の精査中に発見されることも多い。膵内分泌腫瘍の30～40%が非機能的であり，うちは50～63%が悪性例である⁹⁾。

一般に膵内分泌腫瘍は通常の浸潤型膵管癌と異なり主膵管の変化は少ないが，主膵管に圧排，偏位もみられ，時に主膵管の途絶，閉塞像も認める。膵内分泌腫瘍の膵管造影所見と腫瘍径，悪性度との関連については Ogawaら⁶⁾，権藤ら⁷⁾，高畑ら⁸⁾の報告があり，彼らの意見を総括すれば主膵管閉塞症例で腫瘍径の大きな症例は悪性例が多い。特に腫瘍径が20 mmを超えた場合は悪性率が高くなる。しかし腫瘍径が小さくても主膵管閉塞をきたす症例がある事も認識しておくべきである。主膵管の閉塞部の組織学的所見については関ら⁹⁾の報告があり，膵管造影では先細り途絶像と

棍棒状途絶像が特徴的である。この所見は膵管の破壊性変化を示す浸潤型膵管癌とは鑑別可能である⁹⁾。また棍棒状途絶像と尾側膵管の著明な拡張所見は膵内分泌腫瘍に特徴的であり，本疾患の診断根拠となる⁷⁾。この他膵内分泌腫瘍に特徴的所見は腹部エコー像では辺縁平滑，境界鮮明，内部均一な円形，卵円形の低エコー腫瘍を示す事，CTz 像では造影早期相及び後期相における強い造影効果である。一方，血管造影では後期動脈相から毛細管相に強い濃染を呈する事も特徴的である⁹⁾。自験例では急性膵炎発症後当日のCT 像において膵体部に卵円形の腫瘍を認めた。このような画像診断より考えて当初浸潤型膵管癌よりも，膵内分泌腫瘍，急性膵炎後の壊死性変化，ムチン産生腫瘍などを鑑別に挙げた。一方 ERCP 像は膵尾部での主膵管の狭窄を認めたが，膵液細胞診は陰性であったため嚴重に外来にて経過観察する方針を選択した。しかし初回 ERCP より9ヶ月後の2回目 ERCP 像では膵尾部での主膵管の完全閉塞を認めた。また上腹部エコーにて腫瘍径が増大を確認したため手術施行を決定した。しかしながら本症例における Ag-NORs 数で示した様にその値は高値であり腫瘍増殖能，生物学的悪性度は高い事が容易に想像され，実際に患者は術後早期に肝転移を併発して死亡した。本症例の様に初発症状として急性膵炎を発症した膵内分泌癌の報告は医学中央雑誌にて検索しても皆無であり，逆に急性膵炎症例の場合は，浸潤型膵管癌は当然であるが，膵内分泌癌に併発した症例も存在する事も認識しておく必要がある。

一般に膵内分泌腫瘍では組織型と悪性度との関連性については定説がない¹⁰⁾。従って本疾患の悪性度判定は細胞異型度に加えて，転移，脈管侵襲，神経周囲侵潤，被膜侵潤の有無など総合的判

断が求められる。自験例では静脈侵襲, リンパ管侵襲, 神経周囲浸潤とも強度であり, 病理組織学的にも高悪性度であった。分泌ホルモン数に注目してみれば複数ホルモンを分泌する polyclonal type は悪性群に多く, 膵外分泌マーカーに陽性を示す combined type は有意に悪性群に多い¹⁰⁾。しかし自験例は術前内分泌ホルモン値は調べた全て正常範囲内であった。一方, 宮坂¹¹⁾によれば膵内分泌腫瘍において分子生物学的見地からは PCNA labeling Index を用いた検索を行い悪性群は良性群の約10倍の腫瘍増殖能を有すると報告し, 浸潤型膵管癌との関連性が高い癌抑制遺伝子 p 53 の発現は良悪性群間で有意な差はなく膵内分泌癌の発癌過程は浸潤型膵癌とは異なると報告している。今回我々は PCNA labeling index や p 53 は検討していないが, 腫瘍の生物学的悪性度判定のため Ag-NORs 数を算出した。我々が既報した浸潤性膵管癌の Ag-NORs 数の平均値に比べ高値であった事は自験例の悪性度の高さを反映している。一方では太組ら¹²⁾は膵内分泌腫瘍20例の悪性群, 良性群を対象に病理形態学的側面より血管新生促進因子である vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth

factor (bFGF), platelet-derived endothelial growth factor (PD-ECGF) 及び血管新生調節因子 cyclooxygenase-2 (COX-2) の発現様式を免疫染色にて検索し, また腫瘍内の微小血管密度 microvessel density (MVD) を計測しそれらの臨床病理学的意義を検討している。その結果 VEGF, bFGF, PD-ECGF, COX-2 とともに膵内分泌腫瘍の悪性化に伴い paracrine あるいは autocrine 的に作用し腫瘍血管新生が促進されていると報告している。残念ながら自験例では血管新生調節因子及び腫瘍内微小血管密度は今回測定していないのでこの点に関して言及できない。このように膵内分泌腫瘍といえども悪性群では浸潤型膵管癌に準ずる疾患の位置づけとともに強力な adjuvant therapy を要すると考える。膵内分泌腫瘍の良悪性の鑑別は明らかな周囲臓器への転移がない場合, 術前診断は容易ではない¹³⁾。従って ERCP における主膵管閉塞像は悪性を示唆する唯一重要な所見である。自験例では膵内分泌癌により主膵管が狭小化し膵液排泄障害が生じ, 急性膵炎が惹起されたものと推測される。従って初回急性膵炎発症時に悪性疾患を疑い早期に診断, 手術しておくべき必要があったと考える。

文 献

- 1) Eriksson B, Oberg K. Neuroendocrinetumors of the pancreas. *Br J Surg* 2000; 87: 129-131
- 2) Furukawa H, Okada S, Saisho H, et al: Clinico pathologic feature of small pancreatic adenocarcinoma. A collective study. *Cancer* 1996, 78: 986-990
- 3) 長見晴彦, 田村勝洋, 金 聲根 他。Ag-NORs 染色からみた浸潤型膵癌の生物学的悪性度についての検討。癌の臨床40 : 944-948
- 4) 長見晴彦, 田村勝洋, 金 聲根 他。浸潤型膵癌における argyrophilic nucleolar organizer regions (Ag-NORs) の意義。膵臓10 : 19-23, 1995
- 5) Kent RB, Heerder JA, Weiland LH. Nonfunctioning islet cell tumors. *Ann Surg* 1981, 194: 185-190
- 6) Ogawa Y, Tanaka M, Matsumoto S, et al: Islet cell tumors of the pancreas. The diagnostic value of endoscopic retrograde pancreatography. *Int J Pancreatol* 1990, 6: 49-60
- 7) 権藤守男, 村上義史, 大橋計彦 他 : 膵内分泌腫瘍10例の画像所見の検討。胆と膵。1992, 13 : 1315-1321
- 8) 高島俊一, 難波江俊永, 西山憲一 他 : 内視鏡的逆行

- 性膵管造影(ERP)による膵内分泌腫瘍の診断. 胆と膵1999, 20: 127-130
- 9) 関 誠, 二宮栄司, 太田博俊 他: 膵管造影による膵内分泌腫瘍の主膵管像の特徴—浸潤型膵管癌との鑑別を中心に—. 膵臓2001, 16, 438-447
- 10) 渡辺智治, 角谷眞澄: 膵内分泌腫瘍—典型例の画像診断とポイント. 消化器画像2005, 7: 33-38
- 11) 亀谷 徹. 膵内分泌腫瘍の病理. 外科54: 691-695, 1992
- 12) 宮坂信雄. 膵内分泌腫瘍の病理形態学的特徴と増殖能. 膵臓14: 80-86, 1999
- 13) 太組由貴, 大池信之. 膵内分泌腫瘍における血管新生についての病理学的検討. 膵臓18: 208-214, 2003
- 14) 本山展隆, 山本幹, 秋山修宏 他. 主膵管の途絶を呈した膵内分泌癌の1例. Gastroenterol Endosc 48: 334-340, 200