

## 〔臨床報告〕

## 異所性非活動性膵ラ氏島腫瘍の1例

東京女子医科大学外科学教室 (主任: 織畑秀夫教授)

山添信幸・荻原英夫  
ヤマ ソエ ノブ ユキ オギ ハラ ヒデ オ講師 斉藤正光・講師 鈴木睦郎  
サイ トウ マサ ミツ スズ キ ムツ オ助教授 倉光秀麿  
クラ ミツ ヒデ マロ

東京女子医科大学病院中検病理部

講師 瀬木和子・助教授 平山章  
セ キ カズ コ ヒラ ヤマ アキラ

(受付 昭和51年1月31日)

## はじめに

膵ラ氏島腫瘍には、インシュリンを過剰分泌して過インシュリン血症を来たして低血糖症状を呈する insuloma と、低血糖症状を呈さない非活動性腫瘍とに分類される。

1902年に Nicholls<sup>1)</sup> が低血糖症状を呈した膵ラ氏島腫瘍を報告して以来、現在までに1500例を越え、本邦でも1930年に角尾<sup>2)</sup>が報告して以来1972年までに124例とその報告例は増加している<sup>3)</sup>。

しかしながら、非活動性腫瘍の報告は少なく、本邦124例のうち16例であり<sup>3)</sup>、加えて異所性に発生した非活動性腫瘍は希なようである。今回われわれは異所性(後腹膜腔)に発生した非活動性膵ラ氏島β細胞類似の腫瘍を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例: 桑○由○ 48歳 男性

主訴: 食欲不振, 呑酸。

家族歴: 母に頸部悪性腫瘍をみた。

現病歴: 以前より呑酸がよくみられる。昭和48年9月21日頃から誘因なく食欲不振となり、以来食欲不振が続き、9月27日飯山赤十字病院内科を受診、胃X線検査にて胃腫瘍を疑われ、10月1日内科に入院。4日に再検したところ、噴門部に隆起性病変を指摘され、10月8日手術の目的で同院外科に転科する。

現症: 体格栄養中等度。顔貌正常、眼瞼結膜は正常。血圧124/80mmHg, 脈拍84分整。胸部理学所的見に異常なく、腹部には心窩部に軽い圧痛があるのみで腫瘍は触れない。肝脾触れず。腸雑音は正常。

入院時検査所見: 血液一般検査では血色素量14.7mg/dl, 赤血球数 $428 \times 10^4$ , 白血球数4500, 尿検査では比重1.029, 蛋白(±), 糖(-), ウロビリノーゲン(±), アセトン(-), 沈渣に異常なし。PSP, Fishberg 正常。便潜血反応(-), 血液生化学的検査では、総タンパク6.7mg/dl, A/G

Nobuyuki YAMAZOE, Hideo OHIHARA, Masamitsu SAITO, Mutsuo SUZUKI, Hidemaro KURAMITSU, Dept. of Surgery (Director: Prof. Hideo ORIHATA) Tokyo Women's Medical College.

Kazuko SEGI, Akira HIRAYAMA, Dept. of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical College Hospital:  
A Case of Ectopic Nonfunctional Islet Cell Tumor.

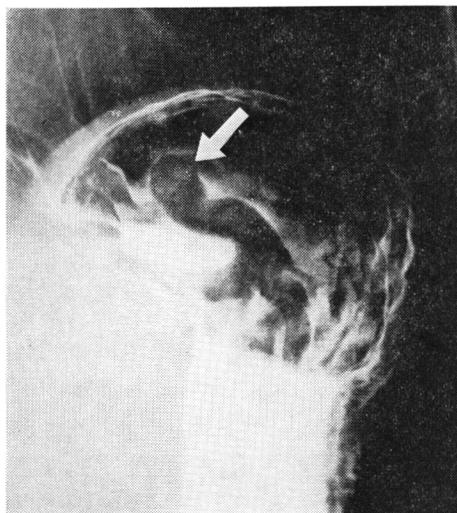


写真1 矢印は噴門部の腫瘤陰影

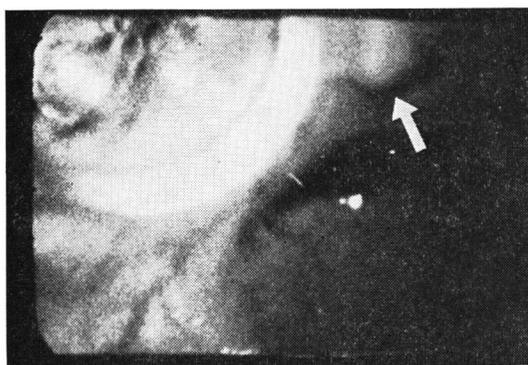


写真2 内視鏡所見

1.27, MG 6, GOT 22u, GPT 21u, Al-p 8.0u, ZTT 5.1u, TTT 0.7u, コレステロール 169mg/dl, Na 139mEq/L, K 4.3mEq/L, Cl 99mEq/L, BUN 17.0mg/dl, 血清鉄 117 $\mu$ g/dl, CRP (-). 血沈正常範囲. GTF 正常. 胃液検査は正酸~低酸であった.

X線検査所見: 胸部・腹部単純X線写真異常なし. 胃X線上の所見では, 写真1の矢印に示す如く噴門部に1.5×1.5cmの腫瘤陰影があり, この腫瘤の圧迫による皺襞の乱れがみられた.

胃内視鏡所見 (GTF): 噴門部に軽いびらんを伴った粘膜の隆起性病変を認めた (写真2).

手術所見: 以上の所見により胃粘膜下腫瘍の診

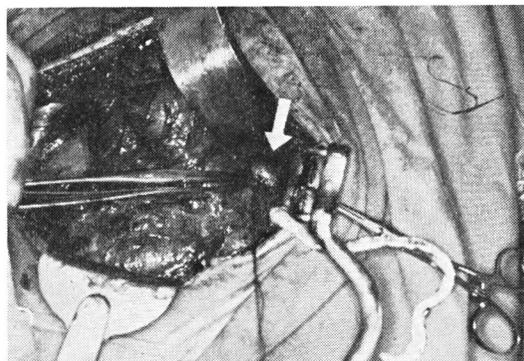


写真3 矢印は噴門部後方の後腹膜腔の腫瘍

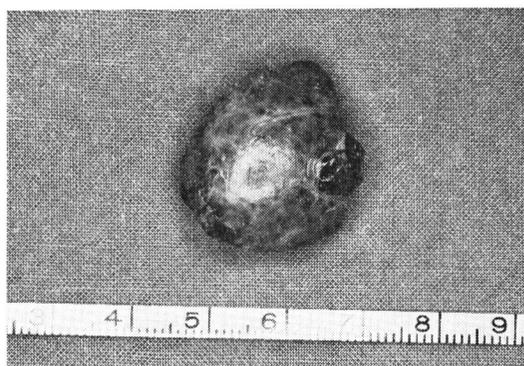


写真4 摘出標本

断下に, 開腹手術を施行した. 胃を検索中, 写真3の如く噴門部の後で後腹膜腔に直径2.5cm, ほぼ球状の弾性軟, 暗赤紫色を呈した腫瘤を認め, これを摘出した. 摘出標本は写真4の如くであった. 更に胃を詳細に調べたが胃には変化はなく, 所属リンパ節の腫大もなかつた. 肝, 脾, 膵に異常を認めなかつた.

病理組織学的所見: 腫瘍は薄い線維性被膜に被われ, 被膜内腫瘍細胞浸潤を認めない. 腫瘍細胞は, 膵島 $\beta$ 細胞に類似した核原形質比の小さい顆粒状の原形質をもつ細胞が密に増殖し, 毛細血管網も良く発達しており, 組織構造は膵島類似の形をとっているが (写真5), ごく一部ではリボン状あるいは腺様構造を示す部分も認められる (写真6). そして大部分の細胞は $\beta$ 細胞に類似した明るい原形質と, 円~楕円形の核を持つ細胞からなるが, 大小不同がやや目立つ. 核分裂像は認められ

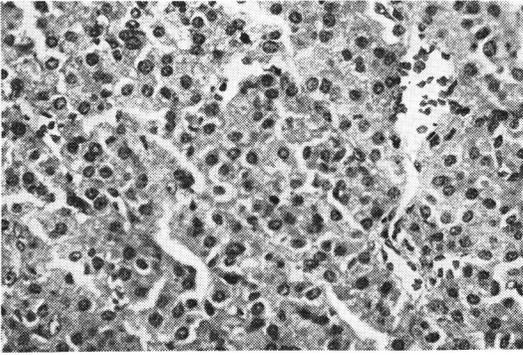


写真5 H-E 染色 (300×)

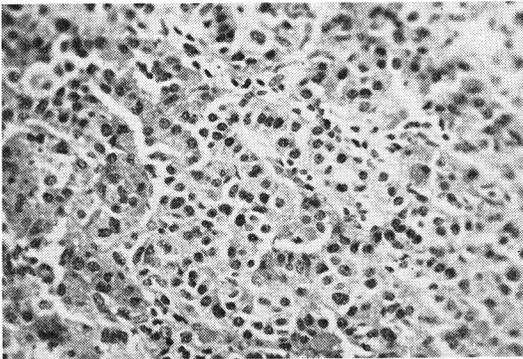
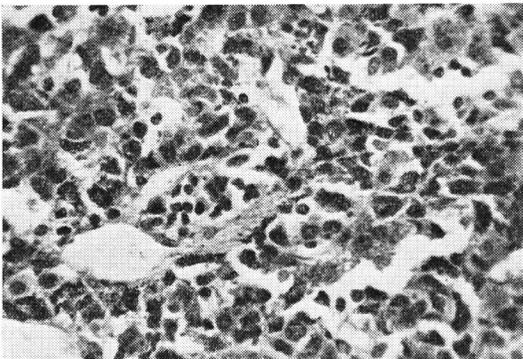


写真6 H-E 染色 (300×)

写真7 原形質内に微細な黒い顆粒が認められる。  
(アルデヒド・フクシン染色) (900×)

ない。これらβ細胞類似の腫瘍細胞の間に、散在性に、また一部では集合性に、やや小型の多角形ないし紡錘形のA細胞に似た細胞が認められる。

この腫瘍組織のパラフィン切片についてアルデヒドフクシン染色、ビクトリア青染色を行なつて

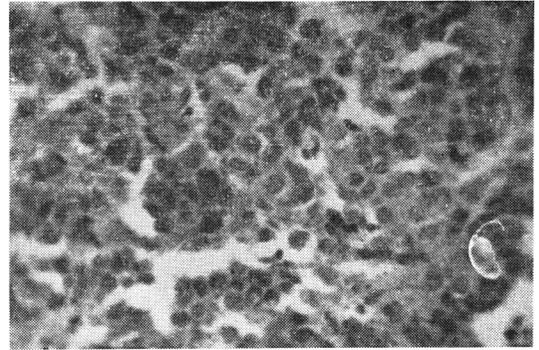
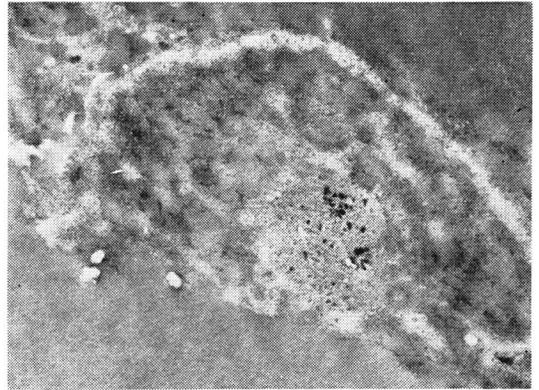
写真8 写真中央とやや左に陽性顆粒が認められる。  
(グリメリウス銀染色) (900×)

写真9 パラフィン切片の電顕像 (13400×)

みると、大部分の細胞は陰性であるが、ごく一部の細胞原形質内に陽性顆粒が認められ(写真7)、また Hellerström と Hellman の鍍銀変法と Grimelius 銀染色をほどこしてみると、わずかに陽性を示す細胞が孤立性に、あるいは集合性に認められたが、この数は極めて少ない(写真8)。

一方、FITCラベル抗牛および抗豚インシュリンによる蛍光抗体直接法および抗ガストリン、抗グルカゴン抗体による蛍光抗体間接法を行なつてみたが、これらはいずれも陰性を示した。

またこの腫瘍のパラフィン切片から punched-out した腫瘍細胞を型の如く Epon 樹脂処理を行ない、電顕標本を作製してみたところ、写真9のごとくA顆粒と思われる顆粒をもつ細胞がわずかではあるが認められた。

以上の検索結果から、腫瘍組織は非緩衝ホルマ

リン固定のものであり、染色条件も極めて悪い材料であり、かつまた従来から言われているように膵ラ氏島腫瘍細胞に $\alpha$ 細胞、 $\beta$ 細胞、 $\delta$ 細胞等に特殊染色をほどこした場合、functional insulomaであつても、陽性率はきわめて低いと言われているが、一方、翠川ら<sup>4)</sup>のいう如く insuloma の場合は、上述の特殊染色を行なつた標本をたんねんに調べてみると、 $\beta$ ないし $\alpha$ 、 $\delta$ 顆粒をもつ細胞がわずかではあるが発見されると言つており、本例も彼らのいう所見に一致するものと考えられた。また電顕的に顆粒が認められた点、並びに腫瘍細胞と細胞構築の特徴からしても本腫瘍を insuloma と考えるのが妥当であると思われる。

術後患者は過血糖症状、その他の症状所見もなく退院でき、現在通常の生活を送つている。

### 考 按

膵ラ氏島腫瘍の頻度は少なく、Lopez-Kruger<sup>5)</sup>によれば Mayo-Clinic における 10314例の剖検例中44例で、全体の 0.4%にすぎない。

膵ラ氏島腫瘍には、 $\beta$ 細胞性で低血糖症状を呈する insuloma と、低血糖症状を呈さない非活動性腫瘍とがあるが、Moss<sup>6)</sup> の集計では膵ラ氏島腫瘍 766例中インシュリンを分泌する insuloma 549例 (70%)、非活動性のもの 178例 (23%)、不明39例 (7%) であり、本邦でも安田ら<sup>3)</sup>の集計では活動性 108例、非活動性16例であり、非活動性のものは極めて希である。

病理学的に膵ラ氏島腫瘍には良性と悪性とがあるが、良性でも被膜を破り周囲に浸潤していく傾向があり<sup>7)</sup>、また組織学的所見と臨床的悪性度が一致しないことが多く、膵ラ氏島腫瘍に関しては上記の Howard<sup>8)</sup> の分類が便利のようである。すなわち、

- 1) benign adenoma
- 2) suspiciously malignant adenoma
- 3) metastatizing carcinoma

であり、そのおのおのの頻度は、Moss<sup>6)</sup>によれば1)が766例中74.9%にあたる 574例で圧倒的に多く、2)が99例 (12.9%)、3)が93例 (12.1%) である。

膵ラ氏島腫瘍には男女比がないと言われているが<sup>6)</sup>、本邦では男性に多いようである<sup>9)10)</sup>。insuloma と非活動性腫瘍のおのおの男女比は、どちらも 1 : 1 である。年齢はあらゆる年齢に発生するが、50歳代がピークである<sup>6)</sup>。

腫瘍は大部分単発性であるが、Moss<sup>6)</sup>は14.7%に多発性のものを見出し、本邦でも79例中5例 (6.4%) に多発性のものがあつたという<sup>11)</sup>。このことは手術時に注意すべきことと考えられる。

膵ラ氏島腫瘍は一般に小さく75%が1~3cmの大きさである<sup>6)</sup>。これは insuloma がその特異な臨床症状のために早期に発見されることが多く、発見されるとすぐ手術となるからである。また Morley<sup>12)</sup> は11cm、Peyster<sup>13)</sup> は15cmの腫瘍を報告しているが、症状と腫瘍の大きさとは相関がないと言われている。

ところが、非活動性腫瘍は相当な大きさになつてはじめて腹部腫瘤として触知しえたり、圧迫症状が出て開腹されて発見されることが多く、このため大きさも鶯卵大から小児頭大がほとんどである<sup>6)</sup>。本症例もたまたま胃の圧迫所見を呈したため開腹し発見されたのであり、本症例程度の大きさでは腹部腫瘤として見出すことは容易でないと思われる。

膵ラ氏島腫瘍には発生の部位別特徴はないが、Moss<sup>6)</sup>によれば 3.3%にあたる15例が異所性に発見されていることが注目すべきで、その部位は十二指腸が最も多く、胃脾靱帯、脾、後腹膜腔、胃、膵付近と報告している。後腹膜腔にあつたものは Moss<sup>6)</sup> の集計では1例で、膵頭部と肝の間に存在する膵ラ氏島癌腫で低血糖症状を呈しており、本邦でも山田<sup>14)</sup>が十二指腸係蹄内側下部に異所性膵ラ氏島腫瘍を報告しているが、これも低血糖症状があり、本症例のごとく後腹膜腔に発生したいわゆる異所性非活動性腫瘍は著者らの調査ではその報告をみず、きわめて希なものであろう。

腫瘍が副膵に発見されることもあり、De Peyster<sup>15)</sup> は insuloma の約2%が副膵に存在するといひ、Busard-Walters<sup>16)</sup> は副膵例 543例の部位を検討している。すなわち、十二指腸 159例、胃 149

例、空腸85例、回腸32例、胆嚢15例、メッケル憩室3例で、胃では大弯側、前庭部に多いという。したがって術中どうしても腫瘍が発見されない時は、副脾にある可能性もあり副脾の探索に切り替えるべきである。

**insuloma** の診断には Whipple の三徴<sup>17)</sup>が有名である。これは、1) 空腹時、運動後に低血糖発作をおこし、2) 空腹時血糖が50mg/dl以下で、3) ブドウ糖摂取により速やかに症状は改善するというものであり、これに加えて血中インシュリンの増加があれば診断は確定し得る。その他トルブタマイド試験、I-ロイシン試験なども診断の一助となる。

X線学的には、Olsson<sup>18)</sup>が膵血管造影法を報告して以来広く用いられるようになったが、血管造影は大きさ、局在、多発性、更には、転移や異所性発生をも発見できる可能性もあつて、臨床的意義は大きいものと思われる。

しかしながら、非活動性腫瘍については、圧迫症状以外にこれといった診断手段はない。

**insuloma** の治療には内科的療法と外科的療法とがあるが、持続的低血糖は脳の不可逆の変性を来すので、できるだけ早期に切除すべきである。内科的療法には食餌療法、薬物療法等があるが、根治性は少なく、老人や手術の前段階の療法にすぎない。

一方、非活動性のものについては、一般の腹部、腫瘍として取り扱い摘出することにより症状は軽快する。悪性で転移のある症例でも術後長期間生存した例が報告されており<sup>19)20)</sup>、可能な限り手術をすべきである。

#### おわりに

**insuloma** については、Whipple の三徴や低血糖症状により診断は比較的容易であるが、非活動性腫瘍については発見の可能性が少なく、報告例も少ない。

異所性のものについては、更に術前診断は困難で、腹部腫瘍の1つとしてしか診断しえないのが現状である。本症例のごとく胃付近に発生した場合は、胃粘膜下腫瘍との鑑別が必要であると思わ

れる。

今回著者らが経験した後腹膜腔に異所性に発生した非活動性膵ラ氏島β細胞類似腫瘍の1症例を、文献的考察と共に報告した。

稿を終るに当たり、ご指導賜りました信州大学医学部病理学第一講座河合博正教授、ならびにご校閲を賜った東京女子医科大学外科織畑秀夫教授に深く感謝いたします。

#### 文 献

- 1) **Nicholls, A.G.:** J Med Res 8 385 (1902)
- 2) 角尾 普・中村英夫: グレンツゲビート 4 1089 (1930)
- 3) 安田舜一・片岡和男・楊 秀雄・山田征一・大原利憲・二木 裕・吉井康哲: 日臨外会誌 33 673 (1972)
- 4) 垣内 洋・翠川 修: 膵ラ氏島細胞腫の病理学的研究. 第63回日本病理学会総会発表(名古屋)(1974. 4)
- 5) **Lopez-Kruger and Dockerty:** Surg Gyne Obstet 85 485 (1947)
- 6) **Moss, N.H. and J.E. Rhards:** Surgical disease of the pancreas. Philadelphia Lippincott (1960) p. 321~346
- 7) 本庄一夫・木越晴夫: 内科 6 472~476 (1960)
- 8) **Howard, J.M., N.H. Moss and J.E. Rhords:** Invest Abst Surg 90 417~455 (1950)
- 9) 青山進午・山形敬一: 膵疾患, 現代内科学大系 消化器疾患VII 中山書店 東京 (1961) 226頁
- 10) 沖中重雄・小坂樹徳・井出健彦・二宮陸雄・葛谷 健・武藤泰敏・平井俊策・高橋和郎・安孫子惇: 最新医学 16 (4) 967~989 (1961)
- 11) 佐藤寿雄・黄 永彦・早坂得良・渡辺 祐・伊藤圭右衛門・菊池彬夫・岡田満之・広木貞一: 外科 30 (13) 1513~1522 (1968)
- 12) **Morley:** J Brit Surg 40 97 (1952)
- 13) **DePeyster, F.A. and R.K. Gilchrist:** JA MA 155 884 (1954)
- 14) 山田弘三: 代謝 7 930 (1970)
- 15) **DePeyster, F.A.:** Surg Clin North Amer 50 133 (1970)
- 16) **Busard, J.M. and W. Walters:** Arch Surg 60 674 (1950)
- 17) **Whipple, A.O.:** New Engl J Med 226 515 (1942)
- 18) **Olsson, O.:** Acta Clin Scand 126 833 (1963)
- 19) **Murray Lyon, I.M.:** Lancet 7574 895~898 (1968)
- 20) 平田幸正: 臨床と研究 44 (2) 285~289 (1967)