

多内分泌腺腫瘍症第1型における5個の 膵島腫瘍核出の1例

近畿大学医学部第二外科学教室（主任：久山健教授）

笠原 洋，山田 幸和，須藤 峻章，梅村 博也
白羽 誠，久山 健

若草第一病院外科（院長：川合弘毅博士）

川 合 秀 治

〔原稿受付：昭和59年3月5日〕

Enucleation of Five Islet-Cell Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type I: A Case Report

YOH KASAHARA, YUKIKAZU YAMADA, TAKAAKI SUDO, HIROYA UMEMURA,
SEI SHIRAHA and TAKESHI KUYAMA

The Second Department of Surgery, Kinki University School of Medicine
(Director: Prof. Dr. TAKESHI KUYAMA)

SHUJI KAWAI

Surgical Service, Wakakusa-Daiichi Hospital
(President: Dr. KOHKI KAWAI)

In the types of multiple endocrine neoplasia (MEN), type 1 means involvements of the anterior pituitary, parathyroid gland and/or the islet of the pancreas. Among these neoplasias, pancreatic lesions are most important because the prognosis of patients depends on the progression of hormone-producing islet-cell tumors. Although Zollinger-Ellison syndrome due to gastrinoma and hyperinsulinism are most prevalent, nonfunctioning or asymptomatic islet-cell tumors of the pancreas are occasionally noted.

A case of 40-year-old female developing five benign tumors of the islet of pancreas was reported. The hormonal assay revealed that the patient had asymptomatic or nonfunctioning tumors. Enucleation of each tumors was performed, and the results were satisfactory.

Key words: Multiple endocrine neoplasia (MEN), MEN type 1, Nonfunctioning (asymptomatic) multiple islet-cell tumors of the pancreas, Enucleation of multiple islet-cell tumors, Postoperative pancreatic fistula.

索引語：多内分泌腺腫瘍症，MEN 第1型，非機能性（無症候性）多発膵島腫瘍，多発膵島腫瘍核出術，術後膵液瘻。

Present address: The Second Department of Surgery, Kinki University School of Medicine, Sayama-cho, Osaka, 589 Japan.

はじめに

多発性内分泌腺腫症, 多内分泌腺腫瘍症, Multiple endocrine neoplasia or adenomatosis (MEN or MEA) などといわれる病態は, 多内分泌腺腫瘍の発生部位により3型に分類される. いわゆる MEN I 型は下垂体腫瘍, 副甲状腺過形成または腺腫, 膵島腫瘍より成るが, 私達はこれらの腫瘍に加えて, 甲状腺癌摘出の既往を有する1例に対して, 膵島多発腺腫の各核出を試みたので, 簡単な報告と考察を加えたい.

I 症 例

症 例: 松○多○子, 40歳, 主婦
主 訴: 食思不振, 上腹部痛
家族歴: 父に痛風と高血圧以外, 母, 弟2人に著患をみない. 男児2人にも内分泌疾患をみない.
既往歴: 30歳で甲状腺癌とのことで右葉切除, 31歳で副甲状腺機能亢進症により同腺摘出を受けている. 尿路結石排出が発見の端緒となり, 組織像は副甲状腺々腫であった.
現病歴: 前述の手術以後は特に変化なく家庭生活をしていたが, 昭和58年2月に食思不振と上腹部痛が続き近医を受診, 上腹部腫瘍を疑われて当院第二内科へ同年3月28日入院.
入院時所見: 身長 160 cm, 体重 55 kg でこの1カ月に 3 kg の減少をみたという. 栄養状態普通で, 脈

拍, 呼吸, 血圧など正常範囲内, 頭胸部に著変なく, 入院時には腹痛もみられなくなっていたが, 左上腹部と左背部の重圧感, 不快感を訴える. 腹部に圧痛点, 腫瘍など認めず, 四肢に著変なく, 表在リンパ節も触知しない. 視力や視野の障害なく, 甲状腺腫などの頸部病変もみられない.

入院後検査所見: 腹部超音波検査 (US) を施行し, 膵体部中心の多発性腫瘍が疑われ, 既往歴から MEN I 型が考えられた. 血液, 尿の一般的な検査で著変なく, 内分泌の検査 (Table 1) でも測定し得た範囲では極度の変動はみられず, 臨床的には非機能性の内分泌腺腫群と思われた. 腹部コンピューター断層撮影 (CT) で一部嚢胞腺腫を思わせる膵腫瘍がみられ (Fig. 1), 頭部 CT でも下垂体腺腫を思わせる像がみられた (Fig. 2). 内視鏡的逆行性膵管造影 (ERP) で主膵管は開通しているが, 腫瘍による圧迫のためと思われる屈曲, 蛇行が著明であった (Fig. 3). 腹部血管造影においては, 多発膵腺腫ないしは非機能性膵島腫が考えられた (Figs. 4 & 5).

手術所見: MEN I 型における非機能性多発膵島腫と診断し, 同年5月25日第二外科へ転科, 腫瘍増大による消化管圧迫症状の軽減, 膵管圧迫の解除, 膵機能低下の防止などを目的として5月30日開腹, Fig. 6に示すように5コの腫瘍を認めたが, 良性腫瘍, 年齢, 膵機能保全などの点を考慮し, 各腫瘍とも主膵管を損傷せぬように注意して剝離摘出 (いわゆる核出術) を

Table 1. Preoperative laboratory data of endocrine function

Serum		Serum	
Secretin	140 pg/ml	TSH	6.3 microU/ml
Gastrin	71 pg/ml	Cortisol	6.6 microg/dl
Somatostatin	14.5 pg/ml	Aldosterone	82 pg/ml
Glucagon	100 pg/ml	Urine	
Carctionin	84 pg/ml	Cathecolamine	134.5 microg/day
PTH-C	0.23 ng-E/ml	Adrenaline	10.1 microg/day
Ca	10.6 mg/dl	Noradrenaline	124.4 microg/day
Elastase-I	330 ng/dl	17-OHCS	6.1 mg/day
HGH	1.5 ng/ml	17-KGS	11.2 mg/day
Prolactin	25.7 ng/ml	17-KS	6.4 mg/day
ACTH	25 pg/ml	C-peptide	72 microg/day
LH	9.1mIU/ml	Estrogen	38.6 microg/day
FSH	9.5 mIU/ml	o-GTT; normal, IRI; transiently high, Pituitary hormone releasing tests; within normal range	
T ₃ -RSU	29.4%		
T ₄	8.4 microg/dl		
FTI	2.47 ng/dl		

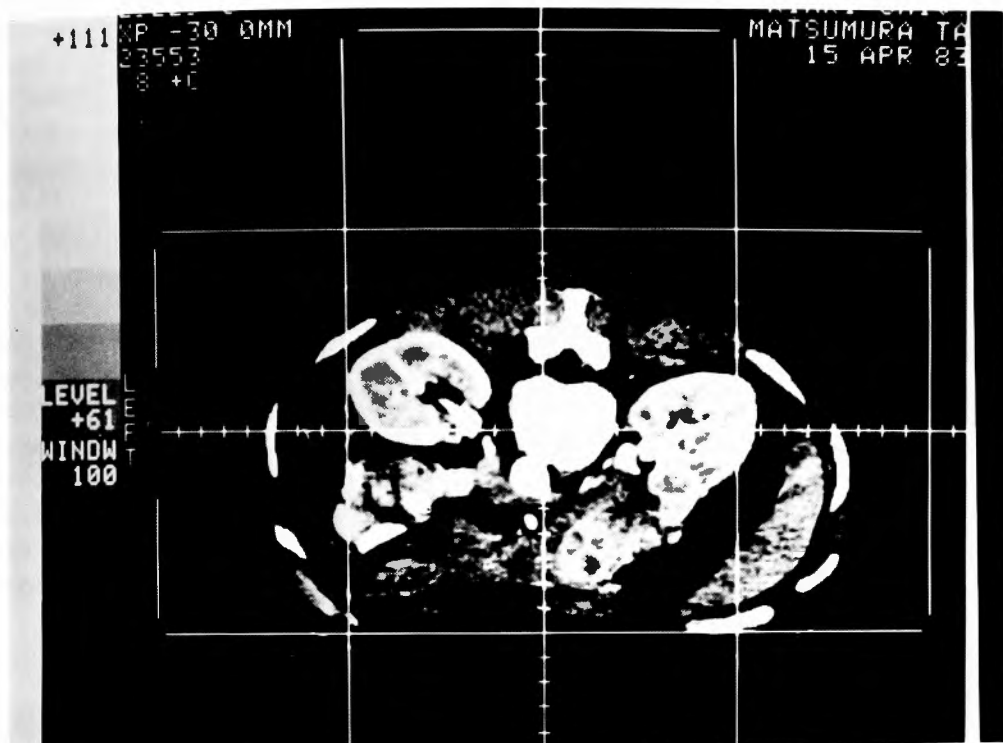


Fig. 1. CT of the abdomen showing multiple pancreatic mass

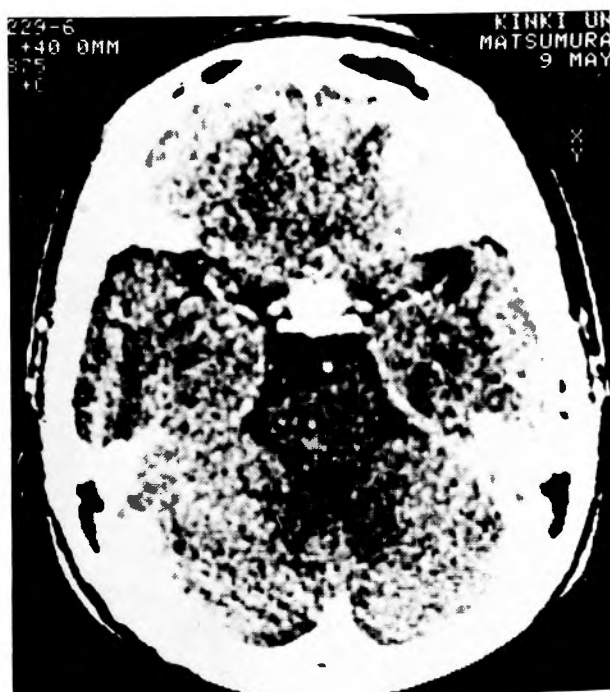


Fig. 2. CT of the pituitary adenoma



Fig. 3. Allows in the ERP showing decompression of the main pancreatic duct

施行した。各腫瘤とも被膜を有しており、各摘出部は死腔形成のないように出来る限り縫合閉鎖した。

摘出標本所見：各腫瘤の摘出時重量は 4 g から 35 g にわたり、断面は均質で帯黄白色だが、一部は中心壊死様の所見を呈した。最大の腫瘤は $4 \times 4 \times 4$ cm であった。組織学的に全腫瘍とも被膜を有して境界明瞭で、核が類円形で軽い大小不同を伴う円柱状細胞が、類洞様組織に囲まれ、蜂巢状、索状、管状に増殖しているが、悪性所見なく、多発性膵島腫瘍と診断された (Figs. 7 & 8)。

術後経過：術後第5日目より膵周囲に留置のドレーンからの膵液流出 (最大時 324 g/day) がみられたが、保存的療法のみで約1ヵ月後にこの膵液瘻は自然閉鎖した。術後24日目の腹部 US では膵所見はほぼ正常、残存腫瘍像なく、その後施行の ERP でも術前の膵管圧迫像の消失をみた (Fig. 9)。患者は術後58日目に退院し、術後約9ヵ月経過の現在、下垂体腫瘍の増大、膵腫瘤の再発の徴はなく、副甲状腺機能亢進症の再燃についての精査の段階であるが、一応日常生活に復帰している。

考 察

MEN は2カ所以上の異なる内分泌腺臓器に過形成、腺腫、癌などの腫瘍性病変を生ずる病態で、多くの症例が常染色体優性遺伝をすること、同一患者の多数の内分泌腺臓器に同時、異時の腫瘍性病変の発現す



Fig. 4. Multiple pancreatic tumors visualized in celiac angiography

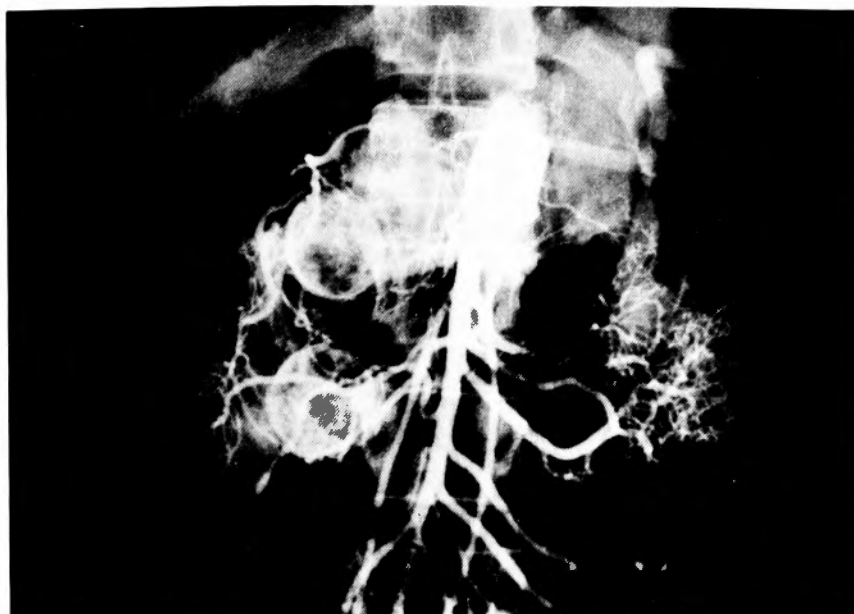


Fig. 5. Arteriography of the superior mesenteric showing multiple tumors

ること、個々の内分泌腺臓器の病変が多発性であることなどが临床上重要な点といわれる²⁸⁾。MENの最初の報告は Erdheim⁵⁾ で、下垂体腫瘍、副腎腫瘍の合併例といわれる。

MENは各内分泌腺臓器病変により3型に分類されている。MEN I型は下垂体前葉、副甲状腺、膵ランゲルハンス島が関与し²¹⁾、Wermer症候群²⁵⁾とも呼ばれる。MEN II型⁴⁾、あるいはIIa型²⁾は Sipple症候群²⁰⁾ともいわれ、副甲状腺、甲状腺C細胞、副腎髄質が関与し、MEN III型¹¹⁾あるいはIIb型²⁾は甲状腺C細胞、副腎髄質が関与し、多発性末梢神経腫、Marfan様体型などが出現するが、副甲状腺病変はないとされる。

本邦におけるMENの最初の報告は1967年の今里

ら¹⁰⁾で、以後 Sasano¹⁹⁾の集計では家族性のI型が6家系(25症例)、II型が26家系(111症例)、III型が0家系で、一方家族歴を有しない散発性と考えられる症例では、I型が34症例、II型が30症例、III型が6症例となっている。各型とも性差なく、10~20歳代で発症し、30~40歳代に診断されることが多いが¹²⁾、近年の各種ホルモンの測定法の進歩と普及によって、各種内分泌腺腫瘍の患者にMENの存在を念頭においてスクリーニングを行えば、さらに診断率が上ると予測されている²⁹⁾。

MEN Iにおける各内分泌腺臓器の病変発現率は副甲状腺90%、膵ランゲルハンス島が80%、下垂体が65%、副腎皮質が38%、甲状腺が19%と山口ら²⁹⁾によって集計され、有名な Ballard¹⁾の集計、その後の例を集計した Eberle & Grün³⁾の統計においてもほぼ同様の傾向を示している。各内分泌腺臓器病変のホルモン産生能の有無、産生ホルモンの種類により、MENの病態は当然異なる。MEN I型の下垂体腫瘍は非機能性の嫌色素性腺腫が45%と多く、腫瘍増大による圧迫症状や機能低下が主であるが、成長ホルモン、ACTH、プロラクチンなどの産生がみられることもある^{6,22)}。副甲状腺病変は進行しても多結節性過形成の程度であり、腎尿路結石、高カルシウム血症、血中甲状腺ホルモン高値などが主体で、汎発性線維性骨炎にま

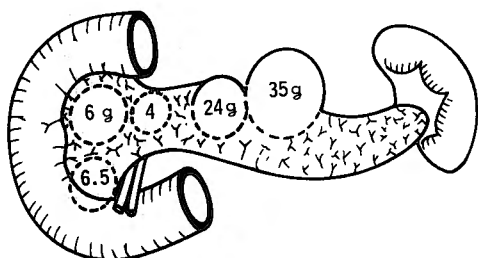


Fig. 6. Sketch of the localization of pancreatic tumors

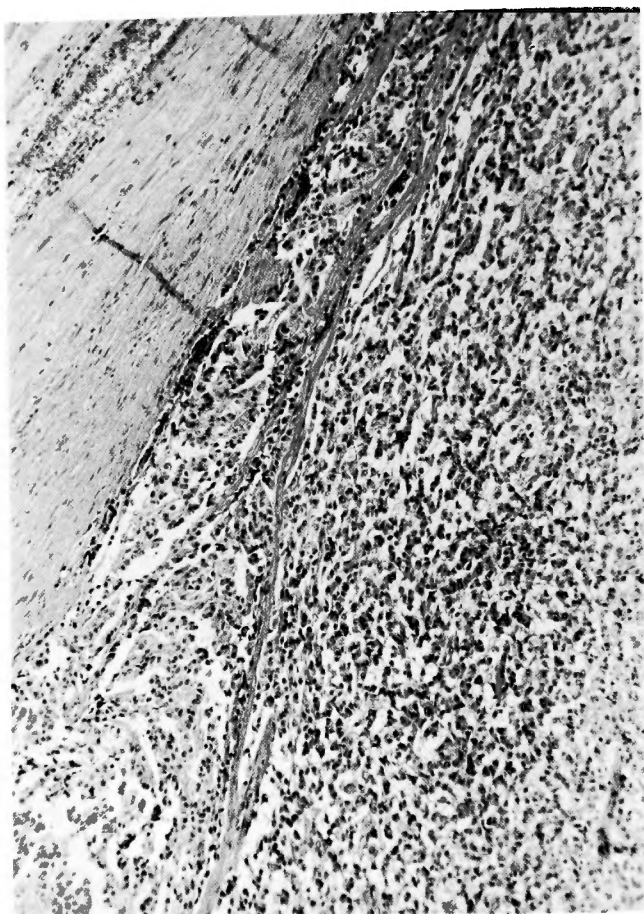


Fig. 7. Photomicroscopic specimen of the tumors (H-E stain)

で至るものは少数といわれる^{6,26)}。甲状腺腫瘍、副腎皮質腫瘍の臨床症候群は、MEN I 型に関しては通常無いとみられている²⁶⁾。

MEN I 型の臨床症状の主体となるのは膵ランゲルハンス島病変であり、ガストリン産生による *Zollinger-Ellison* 症候群が膵病変中の過半を占め^{3,29)}、これについてインスリン産生による高インスリン血症、インスリノーマが多くみられる。その他いわゆる WDHA 症候群、グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマなども指摘されている⁶⁾。山口ら²⁷⁾は常染色体優性遺伝をする腫瘍性病変は、個々の細胞に遺伝子が存在のため、それらの腫瘍化により多中心性に腫瘍が出現し、MEN I 型の同一症例の膵内にインスリノーマ、ガストリノーマなどの共存がみられたことから、同膵病変では個々の腫瘍が特有のホルモン産生態を獲得し

ていくと述べている。Vance ら²³⁾は遺伝的欠陥により生じた膵の原始細胞の腫瘍 (nesidioblastosis) から、インスリンなど各種ホルモンが分泌され、これらホルモンの過分泌による慢性的刺激が、二次的に他の臓器に腺腫や過形成を生ずるとした。

従来 *Pearse*¹⁶⁾ の APUD (amine content and/or amine precursor uptake and decarboxylation) 系細胞説に基いて、MEN は APUD 系細胞の腫瘍化の表現、すなわち APUDoma で、神経外胚葉由来と考えられていたが²⁴⁾、最近では *paraneurone* 説⁷⁾の方がより妥当と述べられている¹⁷⁾。しかしながら、単一の説をもって MEN の発生のすべてを説明するのは困難と思われ、遺伝、ホルモン作用、代謝、ウイルス感染など多彩な要因の関与の可能性が考えられている³⁾。

膵ランゲルハンス島腫瘍内に各種ホルモンが証明さ

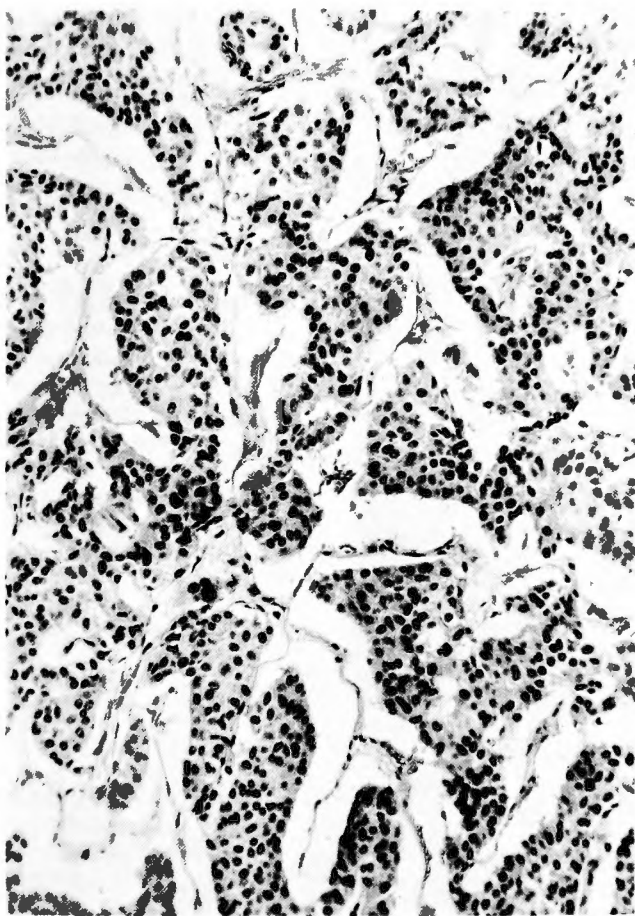


Fig. 8. High power magnification of Fig. 7 (H-E stain)

れるような例^{16,27)}では、同腫瘍による臨床症状は、多発の腫瘍の中で増殖速度が早く、ホルモン産生能を持ち、血中濃度を高値に保ち得るような腫瘍によって表現されると思われるが、カルシトニン、pancreatic polypeptide など著明な臨床症状を呈さないホルモン産生では、無症候性膵島腫瘍として存在の場合があるといわれる²⁷⁾。

自験例では家族歴聴取の範囲では同様の病変者なく、突然変異例²⁸⁾かと思われた。測定を施行し得た各種ホルモンの範囲内では、異常値を特に認めず、従って臨床的には無症候性で、いわゆる非機能性膵島腫瘍としての外科的処置を考慮した。腫瘍増大による圧迫症状増悪¹⁸⁾、膵内外分泌機能の低下、悪性化の危険¹³⁾、将来ホルモン産生腫瘍への転化の危惧、膵石形成⁸⁾などを避けるために、この症例の膵腫瘍摘出は必要と思われる

た。

MEN I 型の膵病変に対する手術法は未だ確立されていないが、膵全摘は一般に適応外とされる²⁸⁾。膵腫瘍の存在部位により各種切除法が試みられるが、自験例においては血管造影などの所見を参考として、各個核出を試みた。各腫瘍とも被膜を有しており、手術時間2時間5分、出血量258gで、比較的容易に核出し得た。術後の膵液瘻は、このような手術法の場合は必発であるが、主膵管開通の限りは自然閉鎖が予測され¹⁴⁾、止むを得ない合併症と考え、保存的治療で十分処置し得た。

術後の腹部US、ERPなどからみて、一応各腫瘍は除去し得たと思われるが、MEN I 型の膵などの病変の特徴からいえば、microadenoma levelでの病変遺残の可能性¹⁵⁾も考えられる。従って臨床的な症候著明

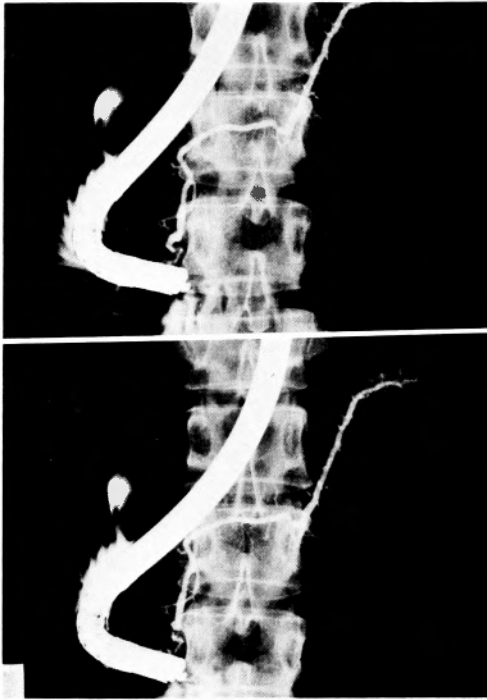


Fig. 9. Postoperative ERP showing the smooth filling of the main pancreatic duct

のホルモン産生膵腫瘍の場合は、膵の微小病変遺残の面から、核出術は適応ではないと思われる⁹⁾。しかしながら、無症候性ないし非機能性良性膵島腫瘍であれば、MEN I 型の多発腫瘍であっても、各個核出もひとつの選択として、とり上げるべき手術法かと思われる。

もし微小病変の遺残が存在しても、このように非機能性ないし無症候性腫瘍の場合には、再度臨床的に腫瘍として認識されるまで、あるいはホルモン産生能を獲得して臨床的徴候をあらわすまでの期間は、相当の時日を要すると思われる。核出のみの施行で臨床的に治癒の場合もあるかと思われる。各個の膵島腫瘍内のホルモンの同定も興味深い点ではあるが、自験例のようにかなり大きな多発腫瘍で、無症候性の場合、微小病変がどのように大病変中のホルモン含量とかかわってくるのかは不明と思われる。むしろ、このような核出術のみ施行の例では、膵は当然のこと、他の内分泌腺の諸臓器の状態の長期 follow-up を要すると思われる。

おわりに

MEN I 型の40歳女性の無症候性（非機能性）多発良性膵島腫瘍に対して、全5個の腫瘍を核出し、術後

約9カ月経過の現時点で再発の徴はみられない。膵機能保全などの面で、膵多発腫瘍の核出、特に膵頭、鉤部の腫瘍でも核出し得た例を述べ、多内分泌腺腫瘍症の一表現である無症候性ないし非機能性膵島腫瘍の場合の核出術の是非などについて考察を加えた（本稿の一部は第134回近畿外科学会、昭和58年12月大阪、で発表しました）。

参考文献

- 1) Ballard HS, Frame B, et al: Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. *Medicine* **43**: 481-516, 1964.
- 2) Chong GC, Beahrs OH, et al: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* **35**: 695-704, 1975.
- 3) Eberle F, Grün R: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN I). *Ergeb Inner Med u. Kinderheilk* **46**: 75-149, 1981.
- 4) Eisenberg AA, Wallerstein H: Pheochromocytoma of suprarenal medulla (parathyroid); clinicopathologic study. *Arch Pathol* **14**: 818-836, 1932.
- 5) Erdheim J: Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyroidea, parathyroidea und Hypophysis. *Beitr Anat Pathol* **33**: 158-236, 1903.
- 6) 藤本吉秀: 多内分泌腺腫症 (MEN) 第 I 型と第 II 型. *外診* **21**: 645-652, 1979.
- 7) 藤田恒夫, 小林 繁: パラニューロン(1)—新しい神経の兄弟たち. *医のあゆみ* **94**: 638-640, 1975.
- 8) 福永隆幸, 出村 博, 他: 著明な膵結石を伴い副甲状腺機能亢進症を主徴とした MEA type 1 の 1 例. *医のあゆみ* **108**: 424-433, 1979.
- 9) 服部龍夫, 多米英介, 他: Multiple endocrine neoplasia. *外科* **39**: 812-817, 1978.
- 10) 今里勝次郎, 森田誠一郎, 他: 消化性潰瘍を伴う多内分泌腺腫症の 1 剖検例. *久留米医会誌* **30**: 939-946, 1967.
- 11) Khairi MRA, Dexter RN, et al: Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: multiple endocrine neoplasia type 3. *Medicine* **54**: 89-112, 1975.
- 12) 松倉 茂: 家族性多発性内分泌腺腫症. *代謝* **19**: 676-677, 1982.
- 13) 松永 浩, 尾形悦郎: MEA 症候群. *日臨* **40**: 362-363, 1982.
- 14) 宮崎逸夫: 膵外瘻の治癒機構. *外科* **45**: 151-156, 1978.
- 15) 宮崎逸夫, 小西孝司: 多発性内分泌腺腫症. *外治* **44**: 689-697, 1981.
- 16) Pearse AGE: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physio-

- logic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* **17**: 303-313, 1969.
- 17) Pearse AGE, Polak JM: The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept. In *Gut Hormones* edited by Bloom SR, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1978, pp. 33-39.
- 18) Ponsky JL, Hoffman M, et al: Arteriovenous fistula and portal hypertension secondary to islet-cell tumor of the pancreas. *Surgery* **85**: 408-411, 1979.
- 19) Sasano S: US-Japan workshop on neural crest tumors. 1982 (abstract)-cited by 29).
- 20) Sipple JH: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* **31**: 163-166, 1961.
- 21) Steiner AL, Goodman AD, et al: Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease. *Medicine* **47**: 371-409, 1968.
- 22) 武内重二・トルコ鞍近傍腫瘍の臨床. 外治 **47**: 418-429, 1982.
- 23) Vance JE, Stoll RW, et al: Familial nesidioblastosis as the predominant manifestation of multiple endocrine adenomatosis. *Am J Med* **52**: 211-227, 1972.
- 24) Weichert RF: The neural ectodermal origin of the peptide-secreting endocrine glands. *Am J Med* **49**: 232-241, 1970.
- 25) Wermer P: Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* **16**: 363-370, 1954.
- 26) 山口 建, 安達 勇: 多発性内分泌腺腫症. 代謝 **18**: 1627-1640, 1979.
- 27) 山口 建, 安達 勇, 他: 多発性内分泌腺腫症 I 型における膵病変の特徴について. 癌の臨 **27**: 308-310, 1981.
- 28) 山口 建, 阿部 薫: 多発性内分泌腺腫症 I 型. ホルモンと臨 **39**: 789-796, 1982.
- 29) 山口 建, 安達 勇, 他: 多発性内分泌腺腫症. 診断と治 **71**: 769-779, 1983.