症例報告

膵神経内分泌腫瘍と術前診断した周囲組織に由来する 膵頭部 paraganglioma の 1 例

鈴木 優美¹⁾ 平松 聖史¹⁾ 雨宮 剛¹⁾ 後藤 秀成¹⁾
関 崇¹⁾ 新井 利幸¹⁾

¹⁾安城更生病院外科

今回、我々は膵頭部周囲組織に発生し膵神経内分泌腫瘍（pancreatic neuroendocrine tumor；以下、pNETと略記）と誤って術前診断した paraganglioma（以下、PGと略記）の症例を経験したので報告する。症例は64歳の女性で、健診超音波検査にて腹腔内腫瘍を指摘され受診した。身体所見上は腹部に腫瘍を触知せず、採血上は膵ホルモン、腫瘍マーカー異常を認めなかった。腹部CTでは膵頭部腹側やや右側に内部の造影効果不均一な腫瘍性病変を認めた。腹部MRIでは同病変はT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を呈した。RetrospectiveにみるとPGを示唆する画像所見であったが、pNETと術前診断し、手術を施行した。腫瘍は球形の腫瘍で膵頭部前面から有茎性に発育しており、腫瘍摘出術を施行した。病理組織学的所見上 synaptophysin, chromogranin A, CD56, S-100 陽性であり、膵頭部原発のPGと診断した。

キーワード：paraganglioma, 膵, 神経内分泌腫瘍

はじめに

Paraganglioma（傍神経節腫；以下、PGと略記）は胎生期の neural crest（神経堤）から発生するまれな腫瘍である。頭頸部から骨盤内の全身に発生し、副腎髄質・大血管周囲・縦隔・後腹膜に多いとされる¹⁾。今回、我々は膵頭部周囲組織に発生し、膵神経内分泌腫瘍（pancreatic neuroendocrine tumor；以下、pNETと略記）と術前診断したPGの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：64歳、女性

主訴：なし。

既往歴：高血圧、骨粗鬆症

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：健診腹部超音波検査にて腹腔内腫瘍を指摘され、精査目的で当院を受診した。

来院時現症：身長 152.8 cm, 体重 59 kg, 体温 36.4°C, 血圧 123/66 mmHg, 脈拍 81 回/分, 腹部は平坦・軟で圧痛を認めず、腫瘍は触知しなかった。

血液生化学検査所見：特に異常を認めなかった。腫瘍マーカー、膵関連ホルモンはいずれも正常範囲内であった。カテコラミン類は非測定であった。

腹部造影CT所見：膵頭部腹側やや右側に内部の造影効果不均一な 3.5×4.0 cm の腫瘍性病変を認めた。

Fig. 1 CT. The tumor in the pancreatic head is well-enhanced at an early phase.

Fig. 2 MRI. The tumor shows low signal intensity in T1 weighted image (a), and high signal intensity in T2 imaging (b). The tumor is adjacent to the pancreatic head.

同病変は早期相から濃染され、後期相においても造影効果の残存を認めた。腫瘍性病変と膵頭部膵実質との間に前上膵十二指腸動静脈の走行を認めた (Fig. 1)。

腹部単純 MRI 所見：CT と同様膵頭部腹側に腫瘍性病変を認め、同病変は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号を呈した (Fig. 2)。

上部消化管内視鏡検査所見：十二指腸に明らかな異常所見は認めなかった。

以上より、膵頭部非機能性 pNET と診断し手術を施行した。

手術所見：腫瘍は膵頭部前面周囲組織から有茎性に発育し、膵実質との連続性はわずかであった。前膵十二指腸動脈のアーケードの分枝が栄養動脈となっていた。これを結紮切離し、腫瘍が接する膵実質の部分切除を含め腫瘍摘出術を施行した。

手術時間は 1 時間 3 分、術中出血量は 30 ml であった。

摘出標本肉眼所見：標本は 4 cm 大の球状の腫瘍であり、断面は出血を伴った白色調を呈していた (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：均一な類円形ないし楕円形核と細胞境界不明瞭な淡好酸性微細顆粒状からなる腫瘍細胞が、毛細血管網に囲まれながら胞巣状に増殖する像（いわゆる Zellballen pattern）を示していた。細胞異型や核分裂像は目立たず、多形性や壊死像は認めなかった。合併切除した膵実質と腫瘍とはミクロレベルでは連続性がなく境界は明瞭であった。よって膵由来ではなく、膵頭部周囲組織由来であると診断した (Fig. 4)。免疫染色検査では、synaptophysin, chromogranin A, CD56 が陽性、S-100 も支持細胞と思われる少数の細胞で陽性であった (Fig. 5)。以上より、pNET ではなく、膵頭部周囲組織原発の PG と病理組織学的に診断した。

術後経過：経過良好にて第 10 病日軽快退院した。術後 2 年経過、再発徴候なく外来通院中である。

Fig. 3 The resected specimen. The solid, white tumor is 4 cm in diameter and contains hemorrhagic components.

Fig. 4 Microscopic findings of the tumor. a: The borderline between the tumor and the normal pancreatic tissue is clear (HE, ×100). b: Epithelioid cells are arranged in nests and surrounded by spindle cells (HE, ×200).

考 察

PG は胎生期の神経堤 (neural crest) 由来の傍神経節 (paraganglion) から発生する神経内分泌腫瘍である。副腎髄質由来のものを褐色細胞腫と呼び、副腎以外の傍神経節から発生するものを PG と呼んでいる¹⁾。PG の発生部位は頭頸部・後腹膜・縦隔・肺・腸管・膀胱など頭頸部から骨盤内の全身に分布し、約 90% は頭頸部・後腹膜に発生しているとの報告がある¹⁾²⁾。川原田ら³⁾は、PG をクロム親和性の有無と内分泌症状による機能性・非機能性により分類した。機能性・非機能性で分類する場合、症候的に分けるか内分泌的に分けるかでその分類が曖昧となるが、諸家の報告では高血圧を呈するなど、症候的な特徴を示すものを機能性に分類するケースが多くみられる⁴⁾。本症例においては、既往に高血圧を認めていたものの術前内服によるコントロールは良好で術中に大きな血圧の変動はなく、術後も高血圧症の改善は認められていない。したがって、非機能性であると考えられる。ただし、術前に誤って pNET と診断していたので、腭関連ホルモンが正常範囲内であることは確認していたが、PG を念頭に精査していないので、血中・尿中カテコラミン検査は施行していなかった。

PG の診断は血液生化学検査、画像検査、病理組織学的検査により診断される⁵⁾。血液生化学検査では、機能性であれば血中カテコラミンの上昇、尿中 VMA の高値がみられることが多い。画像検査では、超音波・CT・MRI で血管の豊富な高血流性充実性腫瘍として描出されることが多く、出血・壊死による嚢胞状変化を伴うこともある⁶⁾。ダイナミックスキャンでは高血流性であるため早期からの濃染が特徴的であり

診断上有用である⁷⁾。本症例の腫瘍は、腭実質外に発育する腫瘍であり、造影 CT 上早期濃染の所見を示しており、retrospective にみると典型的な PG 所見を示していたにもかかわらず、PG を鑑別として挙げられなかったことが反省すべき点と考えられる。

病理組織学的所見では、基本的には副腎髄質と類似した構造を示し、腫瘍細胞の胞巣状集合体の周囲を支持細胞と毛細血管が取り囲む Zellballen と呼ばれる配列をとる¹⁾。免疫染色検査では pNET と同様、chromogranin A, synaptophysin, CD56 といった神経内分泌マーカーが発現するため陽性を呈する。また、PG では、支持細胞において S-100 が本症例のように陽性である。悪性の指標として被膜浸潤や脈管侵襲・周囲脂肪組織内への進展・壊死・細胞密度の上昇などが指摘されているが、明らかな周囲組織への浸潤や転移がなければ良悪の鑑別は困難なことが多く、最終的には臨床経過によって判断される⁸⁾。

医学中央雑誌（2000～2015 年）4 月の期間で「腭頭部 paraganglioma」をキーワードとして検索した結果、腭頭部周囲の PG は 20 例の報告があった。本症例は腭実質と腫瘍との連続性はなく境界は明瞭であり、腭由来である pNET ではなく、腭頭部周囲組織に存在する神経節から発生した PG と考えられる。成人腭組織には通常傍神経節は存在しないが、胎児腭組織内には間質の神経線維束に沿って神経周膜下に傍神経節と考えられる神経内分泌マーカー陽性の細胞集団が多数認められることから、腭臓が PG の発生臓器になりうることもされている⁹⁾。

PG と pNET とを比較すると同じ神経内分泌細胞由来の多血性腫瘍ではあるが、腭外に発育するという点から、術前に PG と診断しえたと考えられる。しかし、占居部位が解剖学的に近接している場合、これらを術前に鑑別診断することは困難である場合も考えられる。FDG-PET は無症候性 PG の転移巣検索に有用との報告があるが¹⁰⁾、pNET で同様に FDG-PET の集積を認めた例¹¹⁾も報告されており、その術前鑑別診断

への有用性は明らかではない。EUS-FNAによる術前診断の有用性も示唆されているが¹²⁾、本症例のように膵頭部は他臓器に被ってしまい生検が困難な場合も少なくない。林ら¹³⁾によると、膵PG 15例の報告例のうち、本症例と同様に4例が腹部超音波検査で偶然発見されており、5例が術前にpNETと診断されていた。また、術前からPGの診断がついていたものは1例も認めず、PGの術前診断が困難であることを示唆しているが、pNET・PGのいずれも外科的切除の適応となるため、pNET・PGのいずれにせよ、診断的治療としての切除を行うことが多いと考えられる。

膵臓の前面に発生したPGは報告例が少なく予後については明らかではない。前述の林ら¹³⁾はリンパ節転移を認めた報告がある¹⁴⁾が、多くは外科的切除によって良好な術後経過が得られているとしている。ただし、後腹膜原発PGでは悪性例が9.5%、5年生存率が73%との報告¹⁵⁾もあり、本症例においても術後慎重な経過観察が必要であると考えられる。pNETにおいても、リンパ節転移・遠隔転移することが知られており¹⁶⁾¹⁷⁾、転移・再発の可能性を念頭に経過観察することは重要である。よって、PGかpNETのいずれであってもmalignant potentialの可能性を考慮し積極的な外科的切除と慎重な経過観察が望ましい。

また、本症例は幸い非機能性PGであったが、機能性PGであると、術中異常高血圧症などの周術期管理に注意を要する。よってpNETと思われる症例であっても機能性PGの可能性も念頭に、精査を進めるべきであり、今回の症例に関しても術前PGと診断がついていれば、周術期の管理についても機能性であった場合を念頭に慎重に行うことが可能であったと考えられる。

利益相反：なし

文献

- 1) 山口 浩, 清水 道生編. 別冊日本臨牀新領域別症候群シリーズ. No. 16 膵臓症候群 (第2版). 東京: 日本臨牀社; 2011. p. 340-2.
- 2) Boker DK, Wassmann H, Solymos L. Paraganglioma of the spinal canal. Surg Neurol. 1983 May;19(5):461-8.
- 3) 川原田 嘉文, 吉村 明文, 西田 正方, 世古口 務, 水本 龍二. 肝臓の疑われた後腹膜 paraganglioma の1 治験例. 日本臨床外科学会雑誌. 1980;41(7):1074-80.
- 4) 西塚 至, 高橋 正純, 池 秀之, 大木 繁男, 嶋田 紘, 原 正道. 術中高血圧を示した左腹腔神経節原発パラガングリオーマの1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 1998;59(9):2394-9.
- 5) 高川 亮, 大島 貢, 羽鳥 慎祐, 國崎 主税, 池 秀之, 今田 俊夫, ほか. 術中高血圧をきたした後腹膜パラガングリオーマの1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2004;65(6):1695-700.
- 6) 窪田 徹, 石山 暁, 山岡 博之, 仲野 明, 嶋田 紘, 大沢 広至, ほか. 健診で発見された後腹膜 Paraganglioma の1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 1997;58(4):900-4.
- 7) Clarke MR, Weyant RJ, Watson CG, Carty SE. Prognostic markers in pheochromocytoma. Hum Pathol. 1998 May;29(5):522-6.
- 8) Kliewer KE, Wen DR, Cancilla PA, Cochran AJ. Paraganglioma: assessment of prognosis by histologic, immunohistochemical, and ultrastructural techniques. Hum Pathol. 1989 Jan;20(1):29-39.
- 9) 藤原 正親, 菅間 博, 佐藤 浩昭, 矢澤 卓也, 堀内 尚, 小形 岳三郎, ほか. 膵 solid cystic tumor. 癌の臨床. 1998;44:629-36.
- 10) 工藤 真司, 吉見 富洋, 朝戸 裕二, 加藤 容二郎, 井村 穰二. 膵頭部近傍に発生し肝転移を認めた paraganglioma の1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2007;68(1):166-71.
- 11) 細川 勇, 竹内 男, 大塚 将之, 吉富 秀幸, 岸本 充, 宮崎 勝. 非典型的な画像所見を呈した非機能性膵神経内分泌腫瘍の1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(4):1008-14.
- 12) 瀬座 勝志, 松山 真人, 大和田 勝之, 石原 武, 山口 武人. 膵・胆道系の神経内分泌腫瘍の画像診断. 胆と膵. 2007;28(3):193-9.
- 13) 林 俊治, 高田 譲二, 歳谷 大輔, 喜納 政哉, 船越 徹, 浜田 弘巳. 膵頭部に発生した傍神経節腫の1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2013;74(12):3465-71.
- 14) Bryce H, Umesh K. Malignant paraganglioma of the pancreas. Pathology. 2012 Jan;44(1):53-5.
- 15) Cunningham SC, Suh HS, Winter JM, Montgomery E, Schulick RD, Cameron JL, et al. Retroperitoneal paraganglioma: single-institution experience and review of the literature. J Gastrointest Surg. 2006 Sep-Oct;10(8):1156-63.
- 16) Ito T, Tanaka M, Sasano H, Osamura YR, Sasaki I, Kimura W, et al. Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. J Gastroenterol. 2007 Jun;42(6):497-500.
- 17) Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. J Gastroenterol. 2010 Feb;45(2):234-43.

CASE REPORT

Paraganglioma That Derived from Peripancreatic Tissue Preoperatively Diagnosed as Pancreatic Neuroendocrine Tumor

Yumi Suzuki¹⁾, Kiyoshi Hiramatsu¹⁾, Takeshi Amemiya¹⁾, Hidenari Goto¹⁾,
Takashi Seki¹⁾ and Toshiyuki Arai¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Anjo Kosei Hospital

We report a case of paraganglioma (PG) that originated from the tissue around the pancreatic head, and was misdiagnosed as a pancreatic neuroendocrine tumor (pNET) before surgery. A 64-year-old woman was found to have a mass in her abdomen by ultrasound in medical examination. Her blood sample did not indicate any rise in pancreatic hormones or tumor markers. The mass in the pancreatic head was heterogeneously enhanced on CT imaging. MRI showed low and high intensity in T1- and T2-weighted images, respectively. We diagnosed the mass as a pNET, and performed an operation. As we found a pedunculated mass that had grown from the tissue around the pancreatic head, we removed the mass by partial excision of the pancreas. The excised mass was positive for synaptophysin, chromogranin A, CD56 and S-100 by immunohistochemical staining. We diagnosed the tumor as PG that derived from the tissue surrounding the pancreatic head.

Key Words: paraganglioma, pancreas, neuroendocrine tumor

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2016;49(5):433-438]

Reprint requests: Yumi Suzuki Department of Surgery, Anjo Kosei Hospital
28 Higashihirokute, Anjo-cho, Anjo, 446-8602 JAPAN

Accepted: November 18, 2015