

〔症例報告〕

環状の造影パターンを呈した膵神経内分泌腫瘍の一例

福尾 飛翔 前平 博充 飯田 洋也 森 治樹  
 安川 大貴 新田 信人 貝田佐知子 三宅 亨  
 山口 剛<sup>1)</sup> 松原亜季子<sup>2)</sup> 谷 眞至<sup>1)</sup>

要 旨：症例は50歳，女性．統合失調症，肥満症で経過観察中，背部痛を認め，腹部CT検査で膵頭部に25mm大の腫瘍性病変を指摘された．腹部Gd-EOB-DTPA造影MRI検査では動脈相で環状に濃染し中央部が造影効果乏しく，PET-CT検査では同部位にSUVmax 8.61のFDG集積を認めた．腫瘍マーカーはCA19-9 40 U/mlと上昇を認めた．非機能性膵神経内分泌腫瘍を疑ったが膵頭部癌も否定できず，亜全胃温存膵頭十二指腸切除術，D2郭清を施行した．病理組織学的検査より膵神経内分泌腫瘍 T2N1M0, Stage IIB；WHO分類 Grade 2 と診断した．造影MRI検査の動脈相で多血性に描出された部位に一致して大小の類円形核を有する異型細胞が存在し，乏血性に描出された部位に一致して線維化形成を認めた．このような環状の造影パターンを呈する膵神経内分泌腫瘍はまれであり，若干の文献的考察を加えて報告する．

索引用語：膵神経内分泌腫瘍 線維化 造影MRI

はじめに

膵神経内分泌腫瘍は神経内分泌細胞を発生母地として組織学的に細胞成分や血管成分に富み，被膜を形成して膨張性に発育する形態をとることが多い．そのため，超音波検査では辺縁平滑で境界明瞭，内部均一な円形または類円形の低エコー腫瘍として描出され，造影CT検査や造影MRI検査では動脈相で強い造影効果がみられるのが一般的である<sup>1)</sup>．しかし，本症例のように腫瘍中心部が強い線維化のため内部は乏血性で，腫瘍の辺縁のみに造影効果を伴った環状の造影パターンを呈した膵神経内分泌腫瘍はまれであり，若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：50歳，女性．

主訴：背部痛．

既往歴：統合失調症，肥満症，ヨードアレルギー．

家族歴：特記事項なし．

現病歴：背部痛を主訴に近医を受診，腹部CT検査にて膵頭部に腫瘍性病変を指摘され当科へ紹介受診された．

初診時現症：身長167.0cm，体重104.0kg，BMI 37.49 kg/m<sup>2</sup>，腹部は平坦軟で圧痛を認めなかった．

血液検査所見：炎症反応，肝胆道系酵素，膵酵素の上昇を認めなかった．ガストリン，グルカゴンの上昇も認めず，Fajansの指標は0.18と正常範囲内であった．また，PTH，Ca濃度の上昇も認めなかった．腫瘍マーカーはCA19-9 40 U/mlと上昇を認めたが，CEA，DUPAN-2，Span-1，NSEは正常範囲内であった（Table 1）．

腹部超音波検査：膵頭部に18mm大の境界不明瞭で内部不均一な八つ頭状の低エコー領域を認めた．主膵管と腫瘍は接していなかった（Fig. 1）．

腹部CT検査：ヨードアレルギーのため単純

<sup>1)</sup> 滋賀医科大学外科学講座

<sup>2)</sup> 同 医学部附属病院病理診断科

＜受理日：令和3年4月30日＞

Table 1 血液検査

<u>hemogram</u>		<u>biochemical examination</u>			
WBC	5,300 /mm <sup>3</sup>	TP	7 g/dl	Na	139 mEq/l
RBC	427 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Alb	4.3 g/dl	K	5.1 mEq/l
Hb	13 g/dl	T-bil	0.3 mg/dl	Cl	101 mEq/l
Ht	39.4 %	D-bil	0.06 mg/dl	Ca	9.5 mg/dl
Plt	225 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	GOT	24 U/l	BS	95 mg/dl
		GPT	32 U/l	HbA1c	5.7 %
		ALP	152 U/l	IgG	1,114 mg/dl
		ChE	389 U/l	IgG4	37.4 mg/dl
		LDH	173 U/l	IgM	144 mg/dl
		γGTP	24 U/l	IgA	240 mg/dl
<u>tumor marker</u>		CPK	82 U/l	glucagon	130 pg/ml
CEA	2 ng/ml	AMY	45 U/l	PTH-intact	31 pg/ml
CA19-9	40 U/ml (↑)	Tchol	168 U/l	insulin	17.1 mg/dl
DUPAN-2	28 U/ml	TG	197 U/l	C-peptide	2.75 ng/ml
Span-1	19 U/ml	BUN	16.6 U/l	gastrin	71 pg/ml
NSE	14.7 ng/ml	Cr	0.73 U/l	elastase1	89 ng/dl
SIL2-re	264 U/ml				

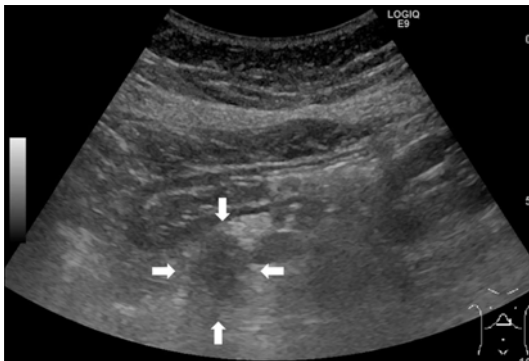


Fig. 1 腹部超音波検査

脾頭部に 18 mm 大の境界不明瞭で内部不均一な八つ頭状の低エコー領域を認めた (矢印). 主脾管と腫瘍は接していなかった.

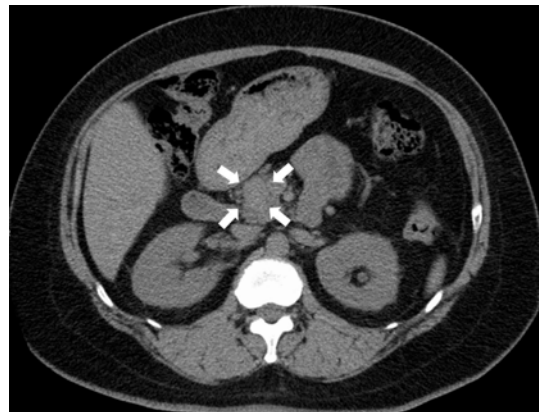


Fig. 2 腹部単純 CT 検査

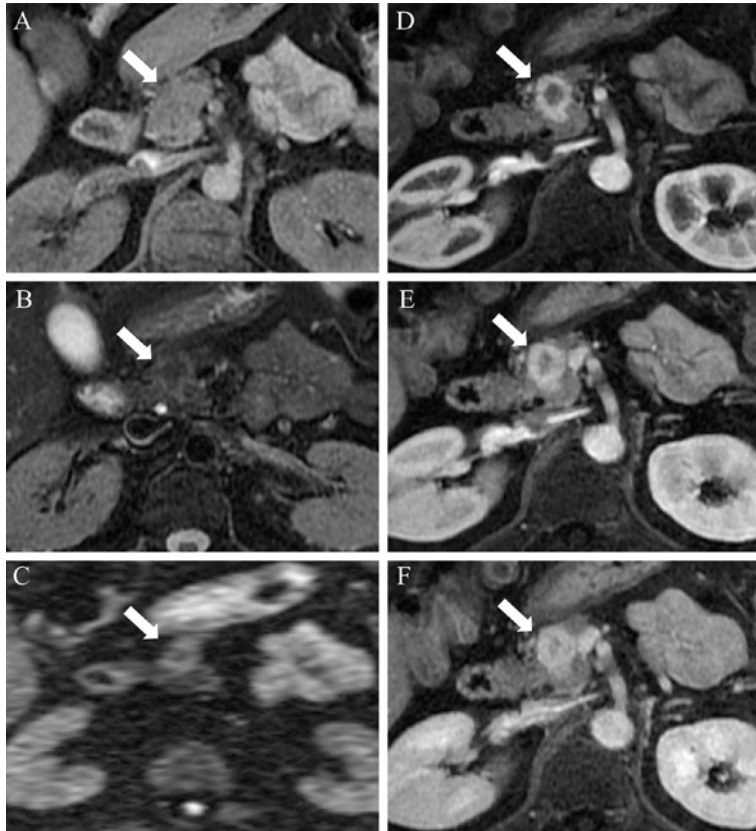
脾頭部に 25 mm 大の高吸収の境界明瞭な腫瘤性病変を認めた (矢印).

CT 検査のみ撮像した. 脾頭部に 25 mm 大のやや高吸収の境界明瞭な腫瘤性病変を認めた (Fig. 2) が, 転移を示唆する所見はなかった.

腹部 MRI 検査: 脾頭部に 25 mm 大の T1 強調画像にて低信号, T2 強調画像および拡散強調画像では辺縁が高信号, 中央部は低信号の腫瘤性病変を認めた. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査の動脈相 (30 秒) では境界が鋸歯状に描出され, 腫瘍辺縁が濃染し中央部は造影効果の乏しい環状の造影パターンを呈し, 平衡相 (120 秒) では中央部が遷延性に造影効果を受けていた (Fig. 3).

核医学検査: PET-CT 検査では脾頭部の CT 検査や MRI 検査で指摘された腫瘤部位に一致して SUV max 8.61 の FDG 集積を認めた (Fig. 4 A). その他の部位に FDG 異常集積を認めなかった. ソマトスタチン受容体シンチグラフィーでは腫瘤部位および他部位にも異常集積を認めなかった (Fig. 4B).

超音波内視鏡検査: 超音波内視鏡検査直前に施行する上部消化管内視鏡検査で高度肥満により頸部後屈ができず, さらに酸素化が低下したため内視鏡挿入ができず, 一旦検査を中止した. その後



**Fig. 3** 腹部 Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査 [A : T1 強調画像, B : T2 強調画像, C : 拡散強調画像, D : 動脈相 (30 秒), E : 門脈相 (60 秒), F : 平衡相 (120 秒)]

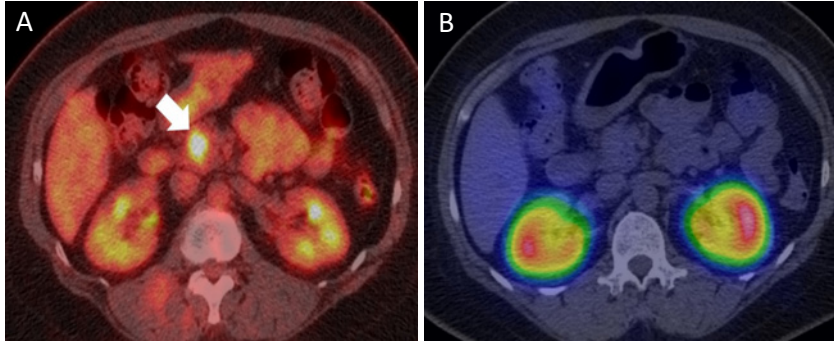
膵頭部に形状が不整で、辺縁が鋸歯状に描出される 25 mm 大の腫瘍性病変を認めた (矢印)。T1 強調画像では低信号 (A)。T2 強調画像、拡散強調画像では辺縁が高信号、中央部は低信号を認めた (B, C)。造影 MRI 検査は動脈相 (30 秒) では辺縁のみが環状に早期濃染し、中央部は遷延性に造影効果を認めた (D, E, F)。

に、超音波内視鏡検査の同意が得られず施行できなかった。

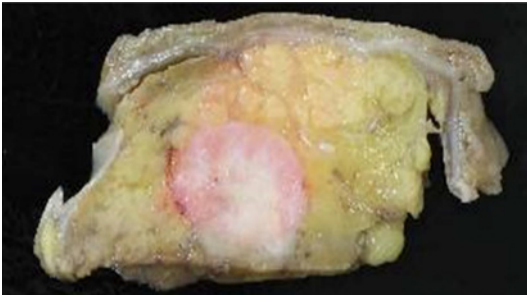
以上の所見より、腫瘍の辺縁が造影効果を伴う多血性腫瘍であり、非機能性膵神経内分泌腫瘍や膵腺房細胞癌、遷延性に造影効果を受ける腫瘍として嚢胞成分を伴わない充実性偽乳頭状腫瘍を鑑別疾患として挙げていたが、腫瘍の中央部が乏血性の腫瘍であること、PET-CT 検査で FDG 集積を認めたがソマトスタチン受容体シンチグラフィでは集積を認めず、CA19-9 の上昇を認めたことから膵頭部癌も否定できず、さらに辺縁に造影効果を示していることから膵扁平上皮癌の可

能性も考慮し、亜全胃温存膵頭十二指腸切除術、D2 郭清を施行した。

病理組織学的所見：固定標本では膵頭部に 21 mm 大の硬で境界明瞭な白色調の充実性腫瘍を認めた (Fig. 5)。膵実質には線維化や炎症細胞の浸潤はほとんど認めなかったが、脂肪沈着を多く認めた。HE 染色で周囲に大小の類円形核を有する異型細胞が索状・リボン状構造を呈して増殖し、中心部は放射状に異型細胞の間を通過して辺縁にまで至る線維化が形成されていた。病理組織学的所見と画像所見を対比すると、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査の動脈相で多血性に描出された部位に



**Fig. 4** 核医学検査 (A : PET-CT 検査, B : ソマトスタチン受容体シンチグラフィ) 膵頭部の腫瘍性病変に SUV max 8.61 の FDG 集積を認めた (矢印). その他に FDG の異常集積を認めなかった (A). ソマトスタチン類似性物質の異常集積は膵頭部の腫瘍を含めて認めなかった (B).



**Fig. 5** 固定標本  
膵頭部に境界明瞭な 21 mm 大の白色調の充実性の腫瘍を認めた.

は大小の類円形核を有する異型細胞が存在し、乏血性に描出された部位に一致して線維化形成を認め、放射状に異型細胞の間を通過して辺縁にまで至っていた。そのために Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査の動脈相で腫瘍の境界が鋸歯状に描出されたと考えられた (Fig. 6)。免疫組織化学染色では chromogranin A 陽性、synaptophysin 陽性、SSTR2A 陽性、CD56 陽性、Ki-67 34/520 個 (Ki-67 陽性細胞/Ki-67 陽性細胞 + 陰性細胞), Ki-67 index 6.5% であり、セロトニンによる免疫組織化学染色は陰性であった (Fig. 7)。また、画像所見上では転移を疑うリンパ節腫脹は認められなかったが、病理組織学的所見で No.14p リンパ節に合計 3 個のリンパ節転移を認めた。

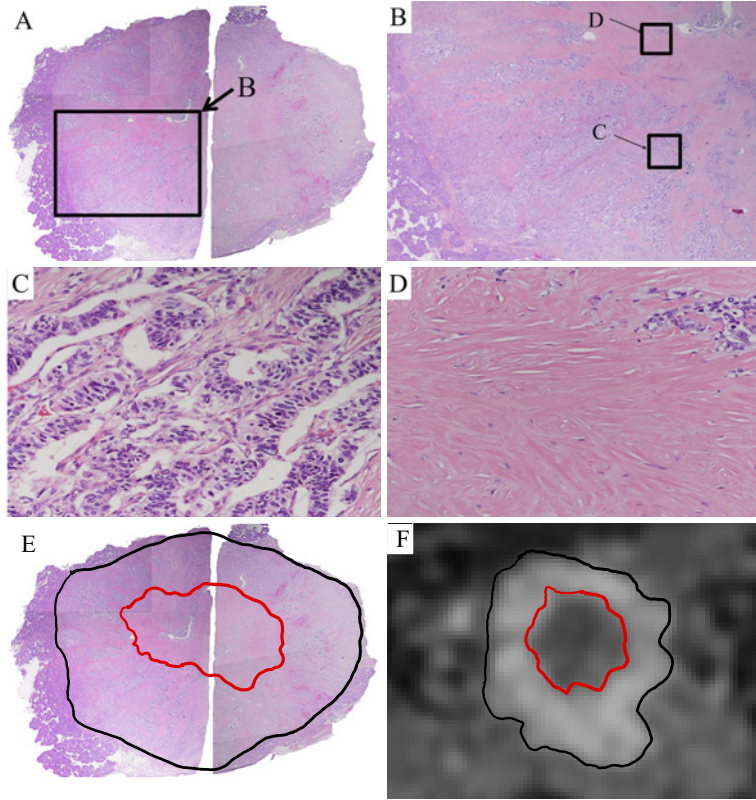
以上より、最終診断は非機能性膵神経内分泌腫瘍 [pT2N1, cM0, fStage IIB ; WHO Classification

of Tumours 5<sup>th</sup> ed, Digestive System Tumours (WHO 分類2019) Grade 2, pT2N1, cM0, fStage IIB (UICC 8<sup>th</sup> edition, TNM 分類)]と診断した。

術後経過：術後 3 年、再発なく経過している。

## 考 察

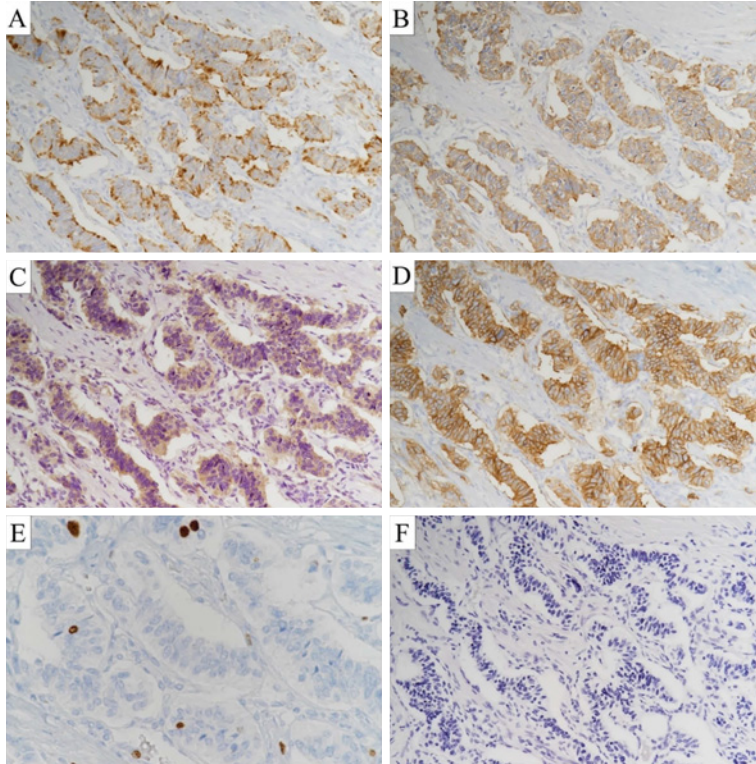
膵神経内分泌腫瘍は膵腫瘍全体の 1~2% とされている<sup>2)</sup>。本邦における膵神経内分泌腫瘍の発症頻度は人口 10 万人当たり 2.69 人と比較的まれな腫瘍であり、その内、ホルモン過剰症状の有無により非機能性と機能性に分類され、頻度としては非機能性が 65.5% と最も多く、その他インスリノーマ 20.9%、ガストリノーマ 8.2%、グルカゴノーマ 3.2%、VIP ノーマ 0.6%、ソマトスタチノーマ 0.3% と報告されている<sup>3)</sup>。神経内分泌細胞を発生母地として、組織学的に細胞成分や血管成分に富み、被膜を形成して膨張性に発育する形態をとることが多い。そのため、超音波検査では辺縁平滑で境界明瞭、内部均一な円形または類円形の低エコー腫瘍として描出される。また造影 CT 検査では、血管成分に富んでいることから動脈相で強い造影効果がみられるのが一般的である<sup>1)</sup>。さらに MRI 検査では、細胞成分に富んでいることから T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号を呈することが多い<sup>4)</sup>。非機能性の膵神経内分泌腫瘍において、腫瘍内での間質内の線維化は 82% の症例に認められ<sup>5)</sup>、腫瘍内間質に線維化をきたすことはめずらしいことではない。腫瘍内に線維性間質を



**Fig. 6** 病理組織学的所見 (A : ルーベ像, B : H.E.×1, C : H.E.×200, D : H.E.×200, E : ルーベ像, F : Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査動脈相)  
 腭頭部に被膜を有した腫瘍を認めた (A, B). 腫瘍の辺縁に大小の類円形核を有する異型細胞が索状・リボン状構造を呈していた (C). 腫瘍の中心部は線維化形成を認め (D), その線維化は放射状に異型細胞の間を通過して辺縁にまで至っていた (B). Gb-EOB-DTPA 造影 MRI 検査の動脈相で濃染した部位に一致して異型細胞 (黒枠) を認め, 造影効果の乏しい中心部分に一致して線維化形成 (赤枠) を認めた (E, F).

多量に含んでいる場合, T1, T2 強調画像では低信号を示し<sup>6,7)</sup>, 造影 CT 検査や造影 MRI 検査で腫瘍は早期濃染されず, 乏血性や漸増性の造影パターンを示し, しばしば腭癌との鑑別に苦慮する<sup>8)</sup>. 本症例では, 線維化を伴った腭神経内分泌腫瘍の報告でみられる画像所見とは異なり, 単純 MRI 検査で T1 強調画像にて低信号, T2 強調画像では辺縁が高信号, 中央部が低信号, 造影 MRI 検査で動脈相では辺縁が濃染し中央部が造影効果乏しく, 平衡相では遷延性に造影効果を受けていた. また造影 MRI 検査の動脈相で腫瘍の境界が鋸歯状であったことも典型的な腭神経内分泌腫瘍の所見とは異なっていた. 切除標本の病理組織学的検査所

見では, 腫瘍辺縁部に腫瘍細胞が環状に存在し, 中央部は線維化を呈していた. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査所見と病理組織学的検査所見を対比すると, 動脈相で造影効果を認めた部位に腫瘍細胞が存在し, 造影効果の乏しい部位は線維化をきたしていたことが判明した. 本症例のような造影パターンを呈した腭神経内分泌腫瘍の報告は過去に認めず, 診断に苦慮した. また, PET-CT 検査, ソマトスタチン受容体シンチグラフィーでは WHO 分類 Grade 1, Grade 2, Grade 3 によって陽性率が異なり, PET-CT 検査では陽性率が Grade 1, Grade 2, Grade 3 にてそれぞれ 33%, 85%, 100%, ソマトスタチン受容体シンチグラ



**Fig. 7** 免疫組織化学染色 (A : chromogranin A×200, B : synaptophysin×200, C : SSTR2A×200, D : CD56×200, E : Ki-67×400, F : セロトニン×200)

免疫組織化学染色では, chromogranin A 陽性 (A), synaptophysin 陽性 (B), SSTR2A 陽性 (C), CD56 陽性 (D), Ki-67 34/520 個 (Ki-67 陽性細胞/Ki-67 陽性細胞+陰性細胞), Ki-67 index 6.5% (E), セロトニン陰性 (F) であった.

フィーでは陽性率がそれぞれ 93%, 85%, 63% と報告されている<sup>9)</sup>. 本症例は WHO 分類 Grade 2 であったが, ソマトスタチン受容体シンチグラフィでは集積を認めず, 鑑別診断がさらに困難となった.

腫瘍内間質に線維化を伴う膵神経内分泌腫瘍では線維芽細胞の分裂を刺激するとされているセロトニンが関与することが多いとされている<sup>10,11)</sup>. しかしながら, 本症例での免疫組織化学染色ではセロトニン陰性であった. セロトニン陽性率は, 15% 未満の症例からびまん性に認める症例まで様々である<sup>12)</sup>. これは線維化にはセロトニン以外にも 5-hydroxyindolacetic acid やさらに下流のシグナル要素を含むいくつかの物質の産生が関与している

ためと考えられる<sup>13)</sup>. 一方, 膵癌や慢性膵炎における線維化形成は活性化した膵星細胞が寄与しているとされている<sup>14)</sup>. しかし膵星細胞と膵神経内分泌腫瘍における線維化との関連を報告するものはなく, 膵神経内分泌腫瘍における線維化形成の正確な機序は不明であり, さらなる症例の蓄積が必要である.

膵神経内分泌腫瘍の治療方針は外科的根治切除が第一選択であり, WHO 分類 Grade 2 症例での根治切除後の 5 年無再発生存率は 65.2% と比較的前後良好である<sup>15)</sup>. しかし, 腫瘍間質内に線維化を認める症例では 5 年全生存率において有意に予後不良と報告されている<sup>16)</sup>. 本症例では術後 3 年無再発生存しているが, リンパ節転移を有すること

や線維化を伴っていたこともあり、今後の再発に留意しつつ経過をフォローしていく必要があると考えている。

### 結 語

今回、まれな造影パターンを呈した膵神経内分泌腫瘍の一例を経験した。膵神経内分泌腫瘍において腫瘍内質の線維化をきたすものは少なくないが、本症例が腫瘍間質線維化の発生過程解明の一助となる可能性があり、さらなる症例の蓄積および検討が必要である。

### 文 献

- 1) Sheth S, Hruban RK, Fishman EK. Helical CT of islet cell tumors of the pancreas: typical and atypical manifestations. *AJR* 2002; 179: 725-30.
- 2) Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 753-81.
- 3) Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 2015; 50: 58-64.
- 4) Semelka RC, Custodio CM, Balci NC, Woosley JT. Neuroendocrine tumors of the pancreas: spectrum of appearance on MRI. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11: 141-8.
- 5) 入江裕之, 本田 浩, 黒岩俊郎, 他. 非機能性膵内分泌腫瘍のMRI所見の検討. *日磁医誌* 2002; 22: 26-9.
- 6) Watanabe H, Kanematsu M, Tanaka K, et al. Fibrosis and postoperative fistula of the pancreas: correlation with MR imaging findings—preliminary results. *Radiology* 2014; 270: 791-9.
- 7) 鎌田敏文, 松井 修. 膵疾患におけるMRI. *日消誌* 2006; 103: 1339-46.
- 8) Cappelli C, Boggi U, Mazzeo S, et al. Contrast enhancement pattern on multidetector CT predicts malignancy in pancreatic endocrine tumors. *Eur Radiol* 2015; 25: 751-9.
- 9) 栗田裕介, 桑原崇通, 水野伸匡, 他. 膵神経内分泌腫瘍診断に対するソマトスタチン受容体シンチグラフィの有用性. *膵臓* 2019; 34: 78-85.
- 10) Shi C, Siegelman SS, Kawamoto S, et al. Pancreatic duct stenosis secondary to small endocrine neoplasms: a manifestation of serotonin production? *Radiology* 2010; 257: 107-14.
- 11) Lee SL, Wang WW, Lanzillo JJ, Fanburg BL. Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 1994; 266: L46-52.
- 12) McCall CM, Shi C, Klein AP, et al. Serotonin expression in pancreatic neuroendocrine tumors correlates with a trabecular histologic pattern and large duct involvement. *Hum Pathol* 2012; 43: 1169-76.
- 13) Druce M, Rockall A, Grossman AB, et al. Fibrosis and carcinoid syndrome: from causation to future therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 276-83.
- 14) Pinzani M. New kids on the block: pancreatic stellate cells enter the fibrogenesis world. *Gut* 1999; 44: 451-2.
- 15) Tsutsumi K, Ohtsuka T, Fujino M, et al. Analysis of risk factors for recurrence after curative resection of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors based on the new grading classification. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 418-25.
- 16) Kim C, Byun JH, Hong SM, et al. A comparison of enhancement patterns on dynamic enhanced CT and survival between patients with pancreatic neuroendocrine tumors with and without intratumoral fibrosis. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 2835-42.

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## Pancreatic neuroendocrine neoplasm with a ring-like enhancement pattern: a case report

Asuka FUKUO, Hiromitsu MAEHIRA, Hiroya IIDA, Haruki MORI,  
Daiki YASUKAWA, Nobuhito NITTA, Sachiko KAIDA, Toru MIYAKE,  
Tsuyoshi YAMAGUCHI<sup>1</sup>, Akiko MATSUBARA<sup>2</sup>, and Masaji TANI<sup>1</sup>

**Key words:** Pancreatic neuroendocrine neoplasm, Fibrosis, Contrast-enhanced magnetic resonance imaging

A 50-year-old woman with back pain who was followed for schizophrenia and obesity was admitted to the hospital. Abdominal computed tomography (CT) scan revealed a 25 mm tumor in the pancreatic head. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) in the arterial phase showed a ring-like enhancing tumor with a hypovascular area in the central portion. Positron emission tomography-CT scan showed the tumor with a maximal standardized uptake value of 8.61. Carbohydrate antigen 19-9 level was elevated to 40 U/ml. We diagnosed this lesion as a nonfunctional pancreatic neuroendocrine neoplasm or pancreatic ductal adenocarcinoma and performed a subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy. Histopathological findings revealed a pancreatic neuroendocrine neoplasm, with atypical cells in the enhanced area and fibrosis in the hypovascular area as seen on the contrast-enhanced MRI in the arterial phase. We report a patient with a rare neuroendocrine neoplasm with a ring-like enhancing pattern.

---

<sup>1</sup>) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science (Shiga)

<sup>2</sup>) Division of Diagnostic Pathology, Shiga University of Medical Science Hospital (Shiga)