

## 膵原発悪性 glucagonoma の 1 例

熊本大学第1外科  
鐘紡病院\*

山地 陽一 後藤 平明 今野 俊光  
村田 悦男 田代 征記 横山 育三\*

### A GLUCAGON-SECRETING ALPHA-CELL CARCINOMA OF THE PANCREAS

Yoichi YAMAJI, Hiraaki GOTO, Toshimitsu KONNO, Etsuo MURATA,  
Seiki TASHIRO and Ikuzo YOKOYAMA

First Department of Surgery, Kumamoto University Medical School Kumamoto

索引用語: グルカゴノーマ, ホルモン産生腫瘍, 膵腫瘍

#### 1. はじめに

膵臓におけるホルモン産生腫瘍のうち、グルカゴンを産生する glucagonoma は稀な疾患とされている。

本疾患の最初の報告は、1942年 Becker<sup>1)</sup> らによるもので、全身の皮膚紅斑、体重減少を主徴とし、剖検で膵体尾部に島細胞型腺癌が発見された症例である。Church<sup>2)</sup> によって、特有な皮膚病変と膵ラ氏島腫瘍の関連性が強調されたが、免疫学的測定法の進歩に伴い、皮膚病変を有する膵ラ氏島腫瘍で組織学的に  $\alpha$  細胞腫と診断され、しかも高グルカゴン血症が証明されたのは McGavran<sup>3)</sup> らが1966年に報告した症例が最初である。

近年ホルモンの免疫学的測定法が普及し glucagonoma の報告例も増えてきたが、1979年の Higgins<sup>4)</sup> らの集計によっても47例にすぎない。

最近、われわれは特有な皮疹、糖尿病、貧血、体重減少を有する膵原発の悪性 glucagonoma の症例を経験したので、文献的な考察を加えて報告する。

#### 2. 症例

患者: 太〇ツ〇エ, 58歳, 女性, 主婦

主訴: 難治性の癢疹を伴う皮疹, 下痢

家族歴: 母親は高血圧で、弟は糖尿病で加療を受けている。

既往歴: 昭和49年に高血圧と診断され、昭和51年に糖尿病を指摘された。

現病歴: 昭和53年5月から両側上腕に癢疹を伴う紅斑が出現し、近医で加療を受けたが、軽快増悪をくり返すため、精査の目的で昭和53年8月、熊大附属病院皮膚科

に入院した。皮疹は上腕、背部、臀部に移動性に出現し、表皮の壊死を伴う水疱、膿疱が混在する多彩な所見を示した。生化学的検査で耐糖能の低下と、著明な高グルカゴン血症を指摘され、glucagonoma 症候群を疑われて精査治療の為、昭和54年1月に本科に転科した。なお、8カ月で7kgの体重減少を認めた。

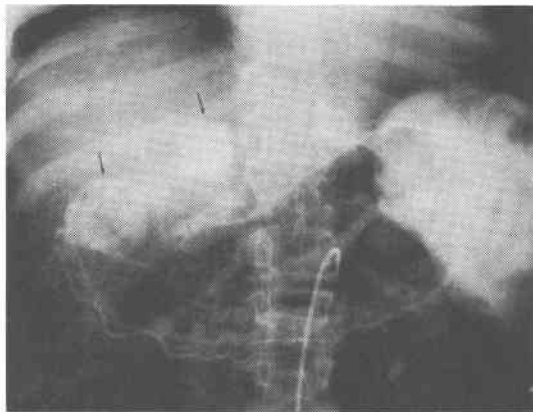
入院時現症: 身長 143cm, 体重 39kg, 栄養やや不良で意識は清明。脈拍90/分, 整, 緊張良好, 血圧132/68 mmHg。眼瞼結膜は貧血状で眼球結膜に黄疸なく。舌は乳頭萎縮し全体に発赤著明であった。腹部は平坦で腹壁は軟, 肝脾の腫脹なく, 腫瘤は触知しなかった。皮膚所見としては、皮膚は乾燥し背部、腹部、臀部、両側上腕および外陰部に皮疹があり、その皮疹はやや隆起した紅斑、環状紅斑からなり、これらが融合し、連環状、蛇行状を呈する部分もみられた。また、紅斑部位には水疱、膿疱、びらん、りん屑痂皮を認め、疱膜、りん屑痂皮は容易に剝離し、びらんを呈していた。また上記の部位に一致して掻破痕および黒褐色の色素沈着を認めた(写真1)。

入院時検査成績: 末梢血液像では RBC  $135 \times 10^4/\text{mm}^3$ , Hb 4.3g/dl, Ht 14.2%と著明な正色索性貧血を呈し、血液生化学的検査では低蛋白血症が認められたが GOT, GPT, および膠質反応の異常は認められなかった。血清アミノ酸分画ではグリシン, アラニン, チロジン値の低下が認められた。内分泌学的検査では 50g OGTT で糖尿病型を呈し、空腹時 IRG は 5,000pg/ml と著明な高値を示した。アルギニン負荷試験で IRG は 10,000pg/ml

写真1 necrolytic migratory erythema 背部, 臀部, 大腿を中心に水疱, 膿疱が混在する紅斑がみられた。



写真2 腹腔動脈造影 (静脈相) 肝右葉に2個の tumor stain を認めた。



と高度の上昇を示した。血清コーチゾール日内変動は  $9.3 \sim 23.0 \mu\text{g/dl}$  であり, コーチゾール値の異常は認めなかった。

形態学的検査では, CT スキャンで肝右葉に明瞭な low density area を2個認め, また膵尾部の腫大像を認めた。腹腔動脈造影では肝右葉に2個の hypervascular 像と tumor stain 像が認められたが, 膵には明確な異常血管像は認められなかった(写真2)。ERP による膵腺房造影では, 膵尾部で主膵管の軽度の屈曲狭小像がありこの部の一次分枝に円弧状の圧排像が認められた。

以上の所見から, 肝右葉に転移を伴う, 膵尾部原発の悪性 glucagonoma と診断し手術予定を立てたが著明な高血圧と全身痙攣を伴う意識障害が出現した。この高血圧発作によると思われる意識障害が軽快した昭和54年2

月27日手術を施行した。

手術所見および手術々式: 開腹所見では, 肝右葉に径 3cm と 5cm のやや桃色調を呈する2個の硬い充実性腫瘍を認めた。視触診上, 膵には尾部にやや硬度を増したびまん性の軽度の腫大があるほかは, 明瞭な腫瘍は膵のいずれの部にも認めなかった。膵尾部のびまん性腫瘍部を含めて, 膵体尾部切除, および肝右葉切除術を施行した。

切除標本病理学的所見: 切除した膵体尾部に剖面を入れて調べたが, 肉眼的に腫瘍を認めず, また組織学的にも腫瘍細胞は認められなかった。切除した肝右葉内には径 3cm, 5cm の2個の弾性硬の充実性腫瘍が認められた。組織学的に腫瘍細胞は多角形を呈し, 個々の細胞が密な集団をなしていた。腫瘍細胞の集団は正常のラ氏島の構造に類似していたが, 核はクロマチンに富み, 正常に比べて著しく大きく, しかも大小不同がみられた。腫瘍細胞は Grimelius 銀染色で陽性に染まり, インスリンおよびソマトスタチンに染まる Aldehyde-Fuchsin-Hellerstöm-Hellmann 銀法や Fontana-Masson 染色では陰性であった。

肝転移巢の電顕像では, 腫瘍細胞は円形の, 直径が  $150 \sim 250 \text{nm}$  の限界膜に囲まれた分泌顆粒をもち, それ

写真3 肝転移巢の電顕像 ( $\times 25000$ )

腫瘍細胞は円形の分泌顆粒を持ち, 顆粒の中心には電子密度の高い core がみられ顆粒様であった。

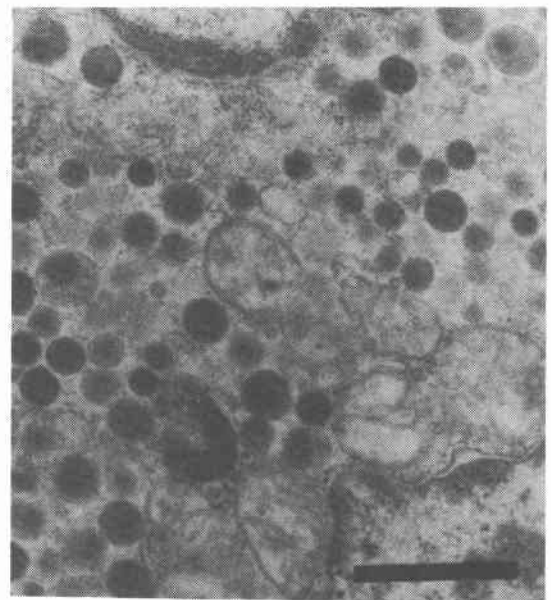


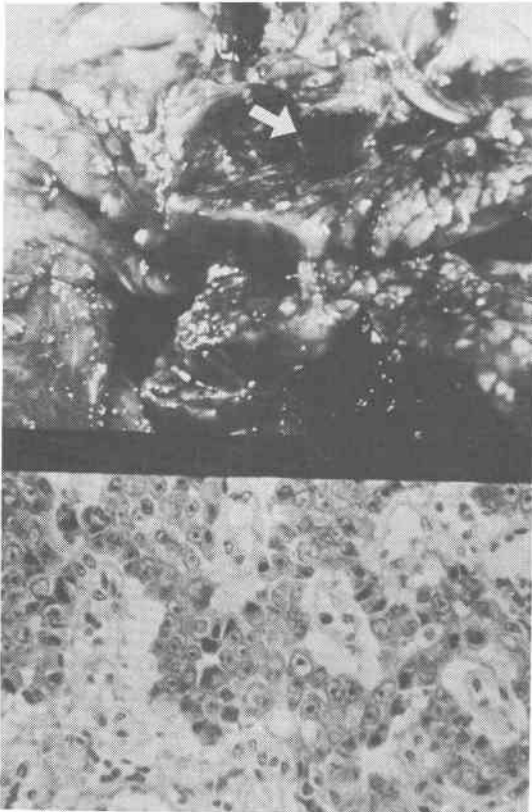
表1 腫瘍内ホルモン量

Peptide Tissue	IRG (ng/g. wet weight)	IRI (U/g. wet weight)	VIP (ng/g. wet weight)	Substance P (ng/g. wet weight)
肝転移巣	190.1 × 10 <sup>3</sup>	1.751	0.82	< 4
膵尾部 (対照)	227.6	1.188	2.06	< 2

らの顆粒の中心には電子密度の高い core がみられ、正常のラ氏島の  $\alpha$  顆粒に類似していた (写真3)。

腫瘍内ホルモン量の測定：肝転移巣の組織量あたりの IRG, IRI, VIP, substance P の含量を、腫瘍のなかった切除膵をコントロールとして測定したが、肝転移巣のグルカゴン含量は対照膵の約1,000倍の濃度を示した。IRI, VIP は転移巣にも、対照膵とほぼ同程度の含量が

写真4 上段；矢印は剖検時にみられた膵頭部の原発巣で径1cm 中心は壊死におちいていた。下段；膵頭部原発巣の光顕像で腫瘍細胞は大型の核を有し、これらが集合しリボン状配列を呈し、ラ氏島構造に類似した細胞配列がみられた。



検出されたが、substance P は肝転移巣、切除膵ともに同定できなかった。

術後経過：皮疹は術後34時間ではほぼ消失し、術前値 20.2ng/ml であった IRG 値も術後48時間で 1.07ng/ml に低下していた。また術前はインスリン投与にかかわらずコントロール困難であった血糖値もインスリン投与で容易にコントロールできるようになった。

しかし、術後6日目から血圧の上昇が著明となり、術後11日目に脳内出血をきたし死亡した。

剖検所見：残存した膵頭部には直径1cmの中心が殆んど壊死におちいった。限局性の腫瘍が認められた (写真4上)。病理組織学的に見ると、膵頭部腫瘍の光顕像では、腫瘍細胞は大型の核を有し明瞭な1個の核小体がほぼ中心に位置する比較的単調な細胞で、これらが集合し、リボン状配列を呈し、ラ氏島の構造に類似しておりこの腫瘍が原発腫瘍と考えられた (写真4下)。このほか、残存肝を含めた全身の諸臓器には腫瘍の存在はなかった。また左中大脳動脈枝領域に広汎な出血巣が見られ、レンズ核、視床、および内包は出血の為組織の破壊が著明であった。

### 3. 考 察

近年 glucagonoma に対する認識の普及と免疫学的測定法の進歩にともなって、本症の報告数が増加しつつある。

glucagonoma は Higgins<sup>4)</sup> によると、年齢は20歳から70歳までの各年齢層に見られるが50歳台にやや多く見られ、性差では女性にやや多く見られる。病理学的に glucagonoma はA細胞腫であるが、腫瘍内に他の消化管ホルモンを分泌する腫瘍成分も混在している可能性があることが報告されている<sup>5)</sup>。しかし本症例の場合、転移巣の腫瘍細胞には形態学的に  $\alpha$  顆粒のみが認められ、しかも生化学的に組織内のホルモン濃度が高値を示したのは、グルカゴンのみであり、おそらく多ホルモン産生腫瘍ではなかったと考えられる。

膵原発の glucagonoma の局在部位については Hig-

gins<sup>4)</sup>らは、臍頭部よりも臍体尾部に存在する頻度が多いと報告しているが、*insulinoma*と同様、症例数が増してくれば局在の分布は頭部から尾部に至るまで均等になる可能性もあると思われる。

臨床像としては、特有な紅斑を主とする皮膚症状、糖尿病、体重減少、舌炎、口内炎が特徴としてあげられており、これらの症状は一括して *glucagonoma* 症候群として表現されている<sup>9)</sup>。

これらの症状のうち、とくに皮膚症状は“*necrolytic migratory erythema*”と呼ばれ、本症発見の鍵とされている<sup>7)</sup>。皮膚病変は紅斑として始まり、中心部は水泡となり、やがて被膜が破れて痂皮を形成する。皮疹は中心が治癒する傾向が強く、辺縁は境界明瞭な痂皮となって拡がる。皮疹は寛解増悪をくり返し体のさまざまな部位を移動して出現する。皮膚病変の病態生理については、血中アミノ酸レベルの低下、あるいは亜鉛欠乏が関係するのではないかとされているが<sup>9)</sup>、まだ確証はなされていない。われわれの症例では、肝の転移巣を切除後皮疹は短時間のうちに劇的に治癒傾向を示したことから、皮疹の原因として、グルカゴン過剰分泌の継続による慢性の栄養障害が原因とは考えにくく、むしろグルカゴンの薬理学的作用の方が原因ではないかと思われる。

糖尿病と体重減少は高頻度に見られるが、これにはグルカゴン過剰分泌による糖、蛋白質脂肪代謝の異化の亢進が主要な役割をしていると考えられる。

*glucagonoma* にしばしば見られる貧血や舌炎、口内炎の原因についてはまだ明らかにされておらず、その病態の解明は今後の問題である。

なお本症例にみられた高血圧を伴う意識障害の成因については、術前意識障害を認めた際には運動麻痺はなく脳脊髄液に出血所見なく、短時間の内に意識の改善をみせたことから、高血圧性脳症によるものであらうと思われた。

診断については、臨床的に特徴のある皮疹 (*necrolytic migratory erythema*) が最も参考となる。とくに糖尿病を合併している場合には本症を強く疑う必要がある。

一方、本症の場合、生化学検査で血中グルカゴンレベルは、通常、正常の5ないし10倍の高値を呈しており<sup>9)</sup>、血中グルカゴン値の測定は診断の有力な決め手となる。しかし、なかには血中グルカゴン値がそれほど高値でない症例もあり<sup>10)</sup>、そのような症例にはアルギニンやブドウ糖を負荷する *provocation test* を試みる必要がある。

形態学的診断として、従来から選択的腹部血管造影が

診断価値が高いと言われているが<sup>11)</sup>、Higgins<sup>4)</sup>らも報告しているように全例がこの方法で診断されているわけではない。とくに本症例のように原発巣が小さく、しかも、殆んど壊死に陥った腫瘍の場合、異常血管像をとらえるのは困難である。最近、経皮経肝的に門脈へカテーテルを挿入し、臍の各部分からの還流静脈を採血し、血中ホルモンの値を測定することによってホルモン産生腫瘍の局在診断を得る方法が試みられており<sup>12)</sup>、極めて有力な局在診断法と考えられる。

治療に関しては、一般の腫瘍同様、外科的切除が唯一の根治的治療法である。病巣の切除によって劇的に皮疹は消褪し、耐糖能は改善する。しかし、残念ながら根治術が可能であった症例は少なく、受診時本症の半数以上がすでに肝転移をきたしており<sup>4)</sup>、外科的切除が施行されていない。しかし Mallinson<sup>6)</sup>によると、組織学的に悪性 *glucagonoma* であっても病期期間は4カ月から10年であり、中には病勢の進行が緩徐なものがあると思われる。したがって *functioning tumor* であることも考えて、根治術は期待できなくても可能な限り腫瘍巣の減少をはかるべきであらう。

本症に対する化学療法として *insulinoma* と同様 *streptozotocin* が有効であったとの報告があり<sup>4)13)</sup>、切除不能例への投与の効果が期待される。また最近、グルカゴンの薬理作用を抑制する *somatostatin* 類似物質を使用して腫瘍内のグルカゴン分泌を抑制した報告もみられており<sup>14)</sup>、今後の応用に興味がもたれる。

最後に、本症の予後の改善は正確な局在診断にかかっている。*glucagonoma* の特有な症状を認識し、早期診断に努め、かつ生化学的、X線学的に正確な局在診断を行えば根治症例の頻度が増してくるものと期待される。

#### 4. 結 語

58歳の女性で、特有な皮疹、糖尿病、貧血および舌炎等の多彩な臨床症状を呈し、腫瘍細胞の電顕像から、膵A細胞に由来した膵原発の悪性 *glucagonoma* と診断された1例を報告した。

#### 文 献

- 1) Becker, S.W., Kahn, D. and Rothman, S.: Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. *Arch. Dermatol. Syph.*, **45**: 1069—1080, 1942.
- 2) Church, R.E. and Crane, W.A.J.: A cutaneous syndrome associated with islet-cell carcinoma of the pancreas. *Br. J. Dermatol.*, **79**: 284—286, 1967.

- 3) McGavran, M.H., Unger, R.H., Recant, L., et al.: A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *J. Med.*, **274**: 1408—1414, 1966.
- 4) Higgins, G.A., Recant, L. and Fishman, A.B.: The glucagonoma syndrome. *Am. J. Surg.*, **137**: 142—148, 1979.
- 5) Larsson, L.I., Grimelius, L. and Hakanson, R.: Mixed endocrine pancreatic tumor producing several peptide hormones. *Am. J. Pathol.*, **79**: 271—284, 1975.
- 6) Mallinson, C.N., Bloom, P.R., Warin, A.P., et al.: A glucagonoma syndrome. *Lancet*, **2**: 1—5, 1974.
- 7) Sweet, R.D.: A dermatosis specifically associated with a tumor of pancreatic islet cells. *Br. J. Dermatol.*, **90**: 301—308, 1974.
- 8) Pederson, N.B., Johanson, L. and Holst, J.J.: Necrolytic migratory erythema and glucagon cell tumor of the pancreas: The glucagonoma syndrome. *Acta. Derm. Venereal.*, **56**: 391—395, 1976.
- 9) Modlin, I.M.: Endocrine tumors of the pancreas. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **149**: 751—769, 1979.
- 10) Swenson, K.H., Hanifin, J.M. and Riddle, M.: The glucagonoma syndrome: A distinctive cutaneous marker of systemic disease. *Clin. Res.*, **24**: 98A, 1976.
- 11) Cho, K.J., Wilcox, C.W. and Reuter, S.R.: Glucagon-producing islet cell tumor of the pancreas. *Am. J. Roentgenol.*, **129**: 159—164, 1977.
- 12) Ingemansson, S., Holst, J., Larsson, L.I., et al.: Localization of the glucagonomas by catheterization of the pancreatic vein and with glucagon assay. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **145**: 509—516, 1977.
- 13) Danforth, D.N., Triche, R., Doppman, J.L., et al.: Elevated plasma proglucagonlike component with a glucagon-secreting tumor effect of streptozotocin. *N. Engl. J. Med.*, **295**: 242—245, 1976.