

## グルカゴノーマの1例

東京女子医科大学第2外科

町田 浩道 三橋 牧 瀬下 明良 朝比奈 完  
安部 龍一 村田 順 大地 哲朗 木村 恒人  
馬淵 原吾 鈴木 忠 倉光 秀磨 織畑 秀夫

### A CASE OF GLUCAGONOMA

Hiromichi MACHIDA, Maki MITSUHASHI, Akiyoshi SESHIMO,  
Kan ASAHINA, Ryuichi ANBE, Jun MURATA,  
Tetsuro OHCHI, Tsuneto KIMURA, Gengo MABUCHI,  
Tadashi SUZUKI, Hidemaro KURAMITSU and Hideo ORIHATA  
Department of Surgery 2, Tokyo Women's Medical College

索引用語: グルカゴノーマ, 脾腫瘍, ホルモン産生腫瘍

#### はじめに

グルカゴノーマは極めてまれな疾患で、本邦では10数例の報告があるにすぎない。最近われわれは、悪性グルカゴノーマの1手術例を経験したので報告する。

#### 症 例

患者: 68歳、女性。

主訴: 心窩部不快感・体重減少。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 18年前に膀胱結石の診断で手術。1年前より糖尿病を指摘されていた。

現病歴: 昭和58年5月ごろより、食後に心窩部不快感が出現。また最近1年間で約6kgの体重減少を認めた。なお、昭和58年5月当時は顔面および四肢に湿疹様症状が認められた。

入院時所見: 体格中等。眼瞼結膜軽度貧血。腹部は平坦で、肝を1横指触知し、左季肋部に無痛性の腫瘤を触知した。腫瘤は小児手拳大で可動性は認めない。顔面・四肢の皮膚症状は消失していた。

臨床検査所見(表1): 軽度の貧血(正球性正色素性)を認め、75g 経口ブドウ糖負荷試験で糖尿病パターンを呈していた。

X線検査所見: 胃透視にて体上部から中部大弯側にかけて圧排像を認める(写真1)。腹部CTで脾尾部から脾門部に連続する腫瘤像があり、同腫瘤は脾を圧排し

表1 入院時検査所見

血液一般		生化学的検査	
RBC	427 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	T-P	6.4 g/dℓ
WBC	3800 /mm <sup>3</sup>	Alb	3.7 g/dℓ
Hb	11.6 g/dℓ	TTT	0.5単位
Ht	33.5%	ZTT	6.0単位
Plt	22.7 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	GOT	32 U/ℓ
尿一般		GPT	47 U/ℓ
糖	(+)	Al-P	6.1 KAU
蛋白	(-)	T-bil	0.7 mg/dℓ
ウロビリノーゲン	(±)	Amylase	119 U
ウロビリリン	(-)	LDH	289 U
ビリルビン	(-)	T-choI	99 mg/dℓ
ケトン体	(+)	BUN	16 mg/dℓ
75g OGTT		Creat	0.5 mg/dℓ
血糖(mg/dℓ)		UA	2.2 mg/dℓ
前	105	Na	146 mEq/ℓ
30'	216	K	3.9 mEq/ℓ
60'	340	Cl	114 mEq/ℓ
90'	337	CEA-Z	2.7 ng/ml
120'	204		

左腎の下極に達していた(写真2)。また肝内に多発性の低吸収域を認めた。脾シンチグラムで cold area はなく、脾尾部から脾門部にかけて集積がみられた。肝シンチグラムでは肝内に cold area の多発を認めた。脾の位置・大きさに異常は認めない。腹部血管造影では、脾尾部を中心に血管新生像および不均一な腫瘤像を認め、肝内に腫瘍濃染像が多発していた(写真3)。

以上の所見により、肝転移を伴う脾尾側原発の悪性腫瘍と診断し開腹手術を施行した(昭和58年6月8

<1985年9月10日受理>別刷請求先: 町田 浩道  
〒162 新宿区市ヶ谷河田町10 東京女子医科大学第2外科

写真1 胃透視像

胃体上部から中部大弯側にかけ圧排像がみられる。

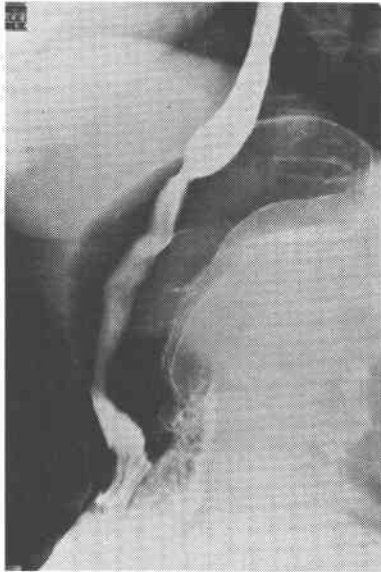


写真2 腹部CT

脾尾部から脾門部にかけて連続した腫瘍像。腫瘍は脾を圧排している。

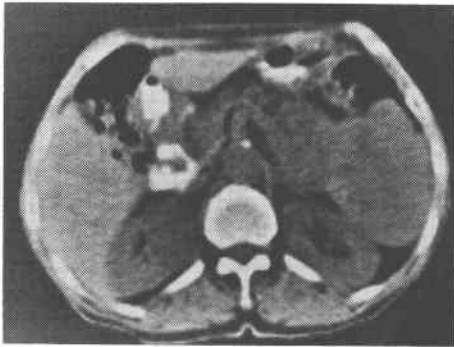


写真3 腹腔動脈造影

脾尾部を中心に血管新生像・不均一な腫瘍像および、肝内に多発の腫瘍濃染像を認める。

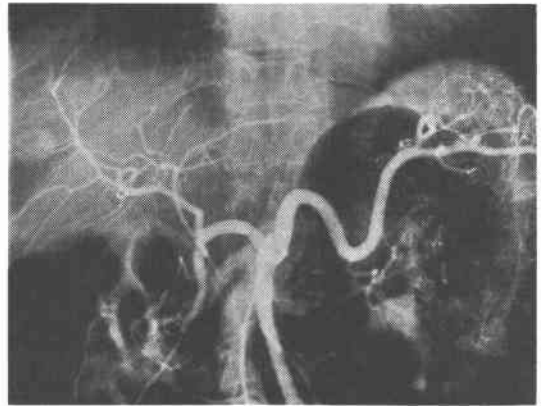


写真4 切除標本(剖面)

表面は多数の結節状隆起があり、剖面では黄白色を呈し、一部暗赤色の壊死部を認める。



日)。

手術所見：腹水、腹膜転移なし。肝の両葉に小結節が多発。脾尾部には結節状腫瘍が多発し、脾門へ直接浸潤し、脾門・脾動脈幹リンパ節は著明に腫脹していた。腫瘍を含め脾体尾部・脾を en bloc に切除した。

切除標本所見：最大径7×6×4cmで脾尾部を占め、表面は多数の結節状隆起を呈し、弾性硬であった。剖面は黄白色で一部暗赤色を呈していた(写真4)。

組織学的所見：光顕レベルではN/C比大でクロマチンに富む核を有する腫瘍細胞が、索状あるいはリボン状配列をとりつつ増殖し、脾周囲のリンパ節転移が

著明であった(写真5a)。Grimerius染色では陽性細胞が多数みられ、また Peroxidase Anti Peroxidase (PAP) 法では Glucagon と Pancreatic Polypeptide (PP) が陽性であった。電顕的観察では腫瘍細胞は類円形の核を有し、核体内に直径が約100～300nmの電子密度の高い分泌顆粒を豊富に認めた(写真5b)。

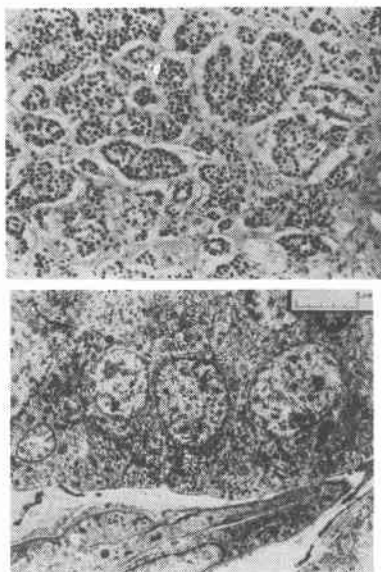
以上の所見により本症例は肝転移を伴う悪性グルカゴノーマと診断された。

術後経過：術後1年6カ月を経過した現在、全身状態良好で、血中グルカゴン値も正常(180pg/ml)である。術後10カ月目に施行したCT、肝シンチグラムなどにも肝転移巣の増大傾向はない。

### 考 察

グルカゴノーマは1942年に Becker らにより最初に報告された。本邦では1965年に吉永らにより報告されて以来現在までに集計し得たものは、自験例を含めて

写真5 (a) HE染色(×750)  
(b) 電顕像(×8,000)



18例である(表2)。以下本邦例について検討する。

年齢・男女比:11歳から75歳まで分布し、50歳代が5例、30歳代および60歳代がおのおの4例で平均48歳であった。男女比は1:1で性差はみられない。欧米でも同様で40~60歳代にピークがある。一方、男女比に関しては女性にやや多い(60%)傾向があるといわれている。

臨床所見:①糖尿病;しばしば本症発見の端緒となり、17例(94%)に認められた。そのうちインシュリン投与を必要とする重症例は4例(20%)で、比較的軽症のものが多く、自験例でもインシュリンの投与は必要なかった。②皮膚病変;本症ではNectrolytic Migratory Erythemaといわれる天疱瘡様皮膚炎が特徴とされ、Montenegro-Rodasは91%に認めたとしているが、本邦では8例(44%)にみられたにすぎない。舌炎・口内炎も本邦では5例(27%)とその頻度は欧米に比べ低率であった。③貧血;14例(78%)に正球性正色素性の軽度の貧血を認めた。④体重減少;12例

表 2

報告者	年齢・性	臨床所見 糖皮舌食体腫 尿腐腫 病炎血少	IRG (pg ml)	組織グル カゴン量 ng/g wet weight	血中ア ミノ酸	局在	転移	治 療	予 後	そ の 他
1. 吉永 <sup>1)</sup>	26♀	+-++	1,840	?	?	全体	-	試験開腹	死(13ヶ月)	
2. 後岡 <sup>2)</sup>	51♂	+-++	?	?	?	頭・体 6×6	腹膜	対症療法	死(12日)	
3. 谷本 <sup>3)</sup>	11♀	-----+	?	?	?	頭	-	摘出	?	
4. 伊原 <sup>4)</sup>	51♂	+-++-	?	?	?	体 9×5×3.5	肝・肺	試験開腹	死(8週間)	
5. 辻本 <sup>5)</sup>	64♂	+------	?	?	?	体	肝・腹膜	試験開腹	死(2年)	インスリン 腸性細胞④
6. 宮崎 <sup>6)</sup>	35♂	+-++-	900 11000	200	減少	体・尾 7×6×5	肝・腹膜	脾体尾部切除	死(2年6ヶ月)	VIP産生
7. 清水 <sup>7)</sup>	47♂	+++++	10000	?	減少	頭	肝	化学療法	生	
8. 矢野 <sup>8)</sup>	45♀	+++++	高値	8420	?	体・尾 6×5	肝	脾全摘・肝結節摘出・化学療法	生(1年)	インスリン・ソマトスタチン産生
9. 松川 <sup>9)</sup>	75♂	+++++	3586	?	減少	頭 12×13	肝	腫瘍切除	?	
10. 岡野 <sup>10)</sup>	52♂	+++++	3600 6600	1992.7	減少	尾 5×4×3	肝・リンパ節	対症療法	死(265日)	ガストリン高値
11. 大根田 <sup>11)</sup>	62♂	+++++	3372	7680	?	頭・体 7×7	肝	化学療法	死(5ヶ月)	インスリン・ソマトスタチン・VIP産生
12. 辰巳 <sup>12)</sup>	32♀	+-++	4000以上	?	?	頭 6.5×5×3.5	-	脾頭十二指腸切除	生(4ヶ月)	
13. 山地 <sup>13)</sup>	58♀	+++++	5000	190100	減少	尾	肝	脾体尾部切除・肝右葉切除	死(11日)	
14. 沼川 <sup>14)</sup>	39♀	+++++	227 683	高値	減少	体 の1	-	脾体尾部切除	生	モチリン高値
15. 田島 <sup>15)</sup>	36♀	+-++-	1100	490 2000	減少	体・尾	肝・リンパ節	胃空腸吻合・化学療法	死(2年6ヶ月)	PP産生
16. 高 <sup>16)</sup>	55♀	+-++	?	?	?	体・尾 13.5×6×8	リンパ節	脾体尾部切除・胃全摘	死(3ヶ月)	
17. 横井 <sup>17)</sup>	63♂	+-++	1225	?	?	尾 8×6.5	肝・横腸膜	脾体尾部切除 横行結腸・左腎・左副腎合併切除	生(1年)	ソマトスタチン産生
18. 自験例	68♀	++++	?	4102	?	尾 7×6×4	肝	脾尾部・脾合併切除	生(9ヶ月)	

\* glucagon like activity

\*\* 転移部

(66%)に著明な体重減少がみられた。この体重減少や貧血はグルカゴンの異化作用亢進による。⑤腫瘍：9例(50%)に何らかの腹部腫瘍を触知した。これは本症の発病から症状出現・診断までの時間的経過の長さを示唆するものと考えられる。⑥血中グルカゴン値(IRG)：血中IRGは、糖尿病、炎症、急性外傷、心筋梗塞、敗血症、腎不全、肝硬変、Cushing症候群などで高値を示すといわれているが、これらの疾患では大部分が500pg/ml以下である。これに対しグルカゴノーマでは1,000pg/ml以上とはるかに高値を呈す。本邦では11例で定量され、そのいずれも1,000pg/ml以上の高値であった。⑦低アミノ酸血症：記載のあった7例全例で低アミノ酸血症を認めた。血中アミノ酸が糖新生の原料として使用されるために低アミノ酸血症が進行する。⑧他の膵由来ホルモン産生9例に種々のホルモン産生ないし組織中高値の所見があり、自験例でも腫瘍組織中にPancreatic Polypeptide(PP)が認められた。

腫瘍の局在・転移：膵体・膵尾部に11例(61%)と多発し、14例(78%)に転移をみた。そのうち肝転移が12例(67%)と最も多かった。腫瘍の部位や大きさと転移の有無に関連はなかった。

診断：皮膚病変、糖尿病、腫瘍触知、体重減少などの臨床症状を呈し、血中IRGが高値であれば確診される。しかし本症ですでに何らかの対症療法が施行されて症状の一部が消失されていることもあり、診断が困難な場合が多い。血管造影は腫瘍の局在、転移の有無を明らかにする上で非常に有効で、本症では血管新生・腫瘍濃染がみられる。膵シンチグラムでは集積像として認められる。最近では種々の負荷テスト(Arginin, Glucose, Tolbutamide)も有効であると報告されている。

治療：外科的切除が治療の原則である。しかし本症はすでに転移の認められる症例が多く、治癒切除となる例は少ない。本邦報告例でもほとんどが姑息的手術に終わっている。しかし単に腫瘍切除のみでも症状の改善、延命効果はかなり期待でき、本症の進行の緩徐な点を考慮すると、可能な限り病巣の減少をはかるべきである。また、化学療法に関しても種々の報告(STZ, 5FU, ソマトスタチン誘導体)があり効果もあがっている。

#### おわりに

腫瘍切除により症状改善、延命した悪性グルカゴ

ノーマの1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

本稿の要旨は第23回日本消化器外科学会において発表した。

#### 文 献

- 1) 吉永徹夫, 奥野巍一, 進士義剛ほか：重症糖尿病を伴った膵A細胞腫。日臨 23：2012—2020, 1965
- 2) 後野洋一, 松村瑞江, 西家 仙ほか：Malignant Glucagonomaの症例とその電子顕微鏡所見。最新医 27：1858—1864, 1972
- 3) 谷本 猛：グルカゴノーマの1女兒例。小児科診療 37：816, 1974
- 4) 伊原勝雄, 森田隆幸, 松本一仁ほか：膵島細胞癌の1剖検例。青森中病医誌 22：165—169, 1977
- 5) 辻本兵博, 瓦谷仁志, 神部誠一：Malignant Glucagonomaが想定される一部検例。内科 41：531—535, 1978
- 6) 宮崎逸夫, 三輪晃一, 米村 豊：Glucagonoma。外科診療 21：667—672, 1979
- 7) 清水直容, 吉田尚義：グルカゴノーマの皮膚病変。Diabetes J 8：54—57, 1980
- 8) 矢野隆嗣, 山本宣一, 藤森健而ほか：低血糖発作を伴った悪性グルカゴノーマの一例。日膵臓病研究会プロシーディングス 11：258—259, 1981
- 9) 松川昌勝, 田畑育男, 内川 登ほか：Glucagonomaの1例。日膵臓病研究会プロシーディングス 11：260—261, 1981
- 10) 岡野匡雄, 川生 明, 根本則道ほか：Glucagonomaの1症例。癌の臨 27：1289—1292, 1981
- 11) 大根田昭：グルカゴノーマ。最新医 36：2391—2399, 1981
- 12) 辰己恵章, 小野典郎, 佐谷 稔ほか：グルカゴノーマ。1症例の検討。大阪病医誌 5：89—92, 1982
- 13) 山地陽一, 後藤平明, 今野幡光ほか：膵原発性Glucagonomaの1例。日消外会誌 15：516—520, 1982
- 14) 昭川武志, 池内孝夫, 杉政龍雄ほか：Glucagonomaの1症例。日内会誌 71：977—984, 1982
- 15) 田島芳雄, 佐藤直毅：膵ホルモン腫瘍の外科。Glucagonoma。外科診療 49：327—337, 1983
- 16) 高在 完, 竜 崇宏ほか：Glucagonomaの1例。及びその報告例に関する文献的考察。臨外 38：397—402, 1983
- 17) 横井俊平, 三村雄次, 早川直和ほか：グルカゴノーマ。1自験例と本邦報告例の検討。日消病会誌 16：916—921, 1983
- 18) Montenegro RF, Samaan NA：Glucagonoma tumors and syndrome. Curr Probl Cancer 6：1—54, 1981