

## 術前に診断しえた glucagonoma の 1 例

愛知医科大学第 1 外科

小池 明彦 鈴木 和義 松本 幸三 小島 卓  
加藤 健一 金光 泰石 成瀬 隆吉 山本 貞博

### A CASE OF GLUCAGONOMA DIAGNOSED PREOPERATIVELY

Akihiko KOIKE, Kazuyoshi SUZUMURA, Kozo MATSUMOTO,  
Takashi KOJIMA, Kenichi KATO, Taiseki KANEMITSU,  
Takayoshi NARUSE and Sadahiro YAMAMOTO  
First Department of Surgery, Aichi Medical University

索引用語: Glucagonoma, 膵腫瘍, ホルモン産生腫瘍

#### はじめに

Glucagonoma はきわめてまれな疾患であり、わが国においては報告例はいまだ 20 例に達していない<sup>1)</sup>。さらに術前に本症の確診が得られた症例は非常に少ない<sup>2)</sup>。

私どもは糖尿病患者で carcino embryonic antigen (CEA) の上昇を契機に精査をすすめ、血中グルカゴンの測定および画像診断により本症と診断しえて根治手術を施行した 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

#### 症 例

患者: 70 歳, 女性。

主訴: 口渇および全身倦怠。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 56 歳子宮筋腫にて手術。

現病歴: 1982 年 8 月全身倦怠感, 口渇および両下肢のしびれ感が出現し, 近医で受診した。糖尿病と診断され薬物療法および食餌療法をするも血糖値は改善されず, 血糖値は常に 300mg/dl 前後と高値であった。また同年 10 月末には軽度の肝機能異常が現れ, さらに CEA が 6.1ng/ml と上昇していたため, 精査および治療のため 1982 年 11 月紹介され入院した。

入院時現症: 身長 151cm, 体重 46.5kg, 血圧 146/70 mmHg, 脈拍 76/分整, 栄養状態は良好, 眼瞼結膜には軽度の貧血を認めた。皮膚はやや乾燥していたが発疹はみられなかった。腹部は右季肋部に肝を 1 横指触

表 1 入院時検査成績

血液一般検査		血液生化学検査				
白血球	4300/mm <sup>3</sup>	T.P.	5.7g/dl			
赤血球	341×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Alb.	3.4g/dl			
ヘマトクリット	32.1%	Glucose	276mg/dl			
尿検査		GOT	23mU/ml			
糖	(3+)	GPT	29mU/ml			
蛋白	(-)	ALP	85mU/ml			
特殊検査		LDH	246mU/ml			
CEA	3.83ng/ml	AML	555mU/ml			
α-fetoprotein	3.9ng/ml	Ch. E	0.44ΔpH			
グルカゴン	370pg/ml					
50g 糖負荷試験						
(分)		前	30	60	90 120	
血糖 (mg/dl)		279	370	407	437 448	
インシュリン (μU/ml)		8.0	22.6	10.8	12.0 9.5	

知し, 下腹部正中に手術痕を認める以外異常所見はなかった。

検査成績: 表 1 に臨床検査成績を一括呈示した。

軽度貧血および低蛋白血症を認めた。空腹時血糖は高値で, 50g 糖負荷試験で糖尿病型パターンを呈し, インシュリン分泌は低反応であった。血中アミラーゼ, CEA がわずかに上昇していた。グルカゴンは高値であった。

Pancreatic function diagnostant (PFD) 試験で膵外分泌機能は軽度低下していた。

画像診断: 腹部超音波検査では膵臓は全体に腫脹していて, とくに体部から尾部にかけて不整形な solid mass echo lesion を認めた (図 1)。腹部 computed tomographic scan (CT) でもほぼ同様に体部から尾部

<1987年11月18日受理> 別刷請求先: 小池 明彦  
〒480 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21 愛知医科大学第 1 外科

図1 腹部超音波像、膵体尾部に不整形の充実性腫瘍がみられる。

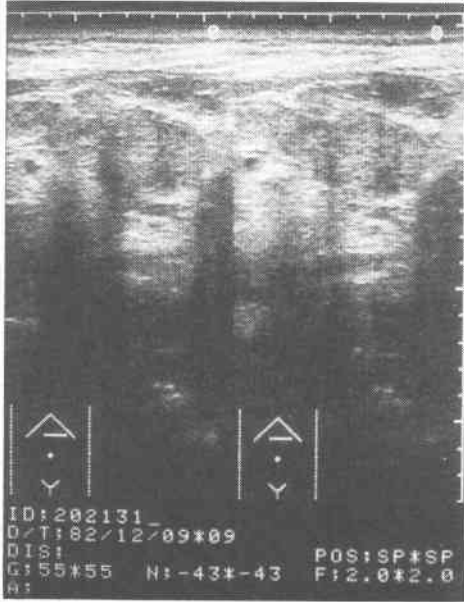
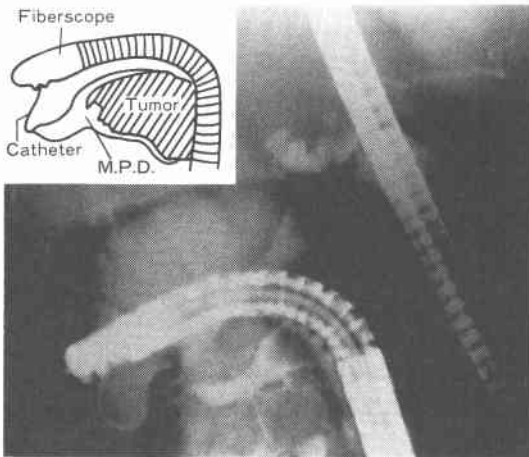


図2 逆行性膵管造影像。主膵管の拡張と、主膵管内に増殖した腫瘍による陰影欠損像を認める。



に腫瘍がみられ、辺縁は鮮明で内部の濃淡像は均一であった。肝には異常がなかった。膵シンチグラムでは腹部エコーおよびCTで腫瘍を呈した部に一致して欠損像がみられた。Endoscopic retrograde pancreatography (ERP)では、主膵管は約2cm造影され、それより末梢側で膵管は上下に分かれ、腫瘍の主膵管内への増殖を予測する所見であった(図2)。腹腔動脈造影の動脈相で膵体尾部に径約4cmの血管豊富な病変が

図3 腹腔動脈造影像、膵体尾部に血管豊富な腫瘤陰影がある。

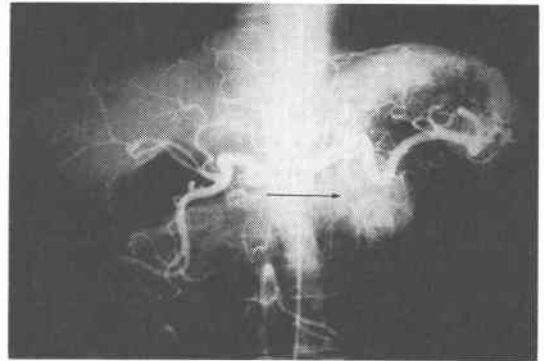
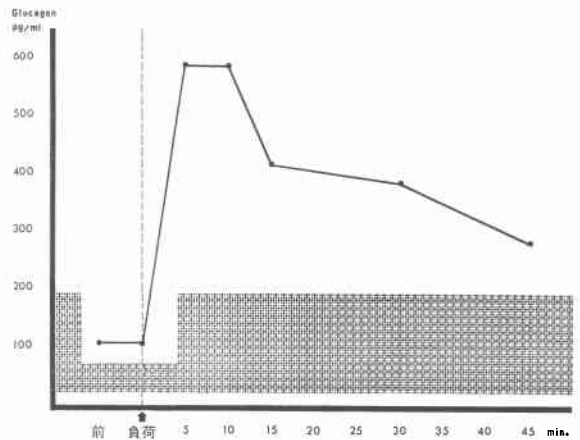


図4 アルギニン負荷試験



認められ、この腫瘍により脾動脈は上方に圧排されているが、血管自体に異常所見はなかった(図3)。静脈相においても腫瘍濃染像が認められた。

L-arginine 負荷試験：図4に示すごとく arginine 負荷5分後に血中グルカゴン値は著しい上昇を示し徐々に低下した。

血中アミノ酸分析においては urea, phenylalanine を除く他のすべてが著減し、低アミノ酸血症を呈した。

以上の検査成績を総合判断し、膵体部の glucagonoma と診断し1983年2月手術を施行した。

手術所見および腫瘍静脈血中のグルカゴン値：肝は肉眼的には正常で、転移は触知しなかった。膵腫瘍は8×4cmで体部から尾部にかけて局限していたので根治的膵体尾部脾合併切除を施行した。リンパ節腫大はなかった。術中脾静脈よりの採血でグルカゴン値は890 pg/mlで末梢血よりも高値であった。

図5 摘出標本の剖面，拡張した主膵管内へ腫瘍が増殖している。

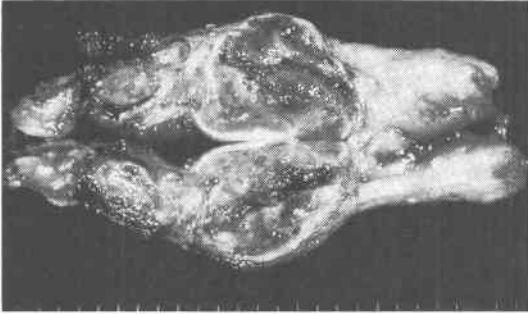
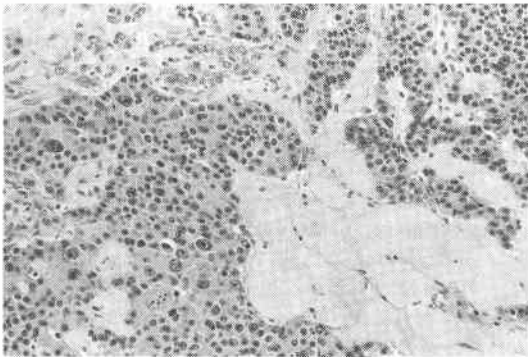
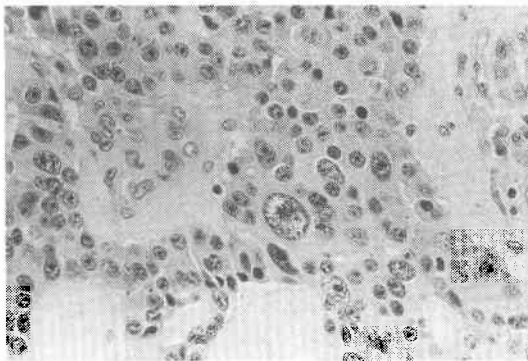


図6 病理組織所見  
A. HE染色(×100)



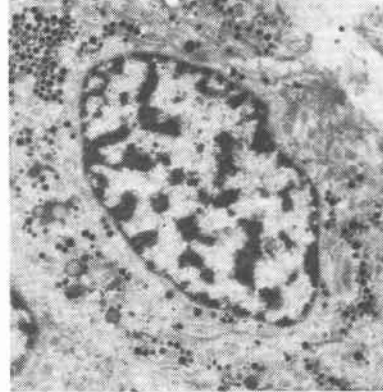
B. HE染色(×200)



手術摘除標本：切除標本の剖面は図5にみられるごとく，腫瘍は膵体尾部内にあり，長径8.5cm，短径4cmで，黄白色調であった。拡張した主膵管内へ腫瘍が増殖しており，術前の膵管造影所見と一致していた。

組織学的所見および腫瘍中のグルカゴン値：腫瘍細胞は充実性ないしは索状増殖を示した。核はクロマチ

図7 電顕像。細胞内小器官の配列の乱れがあり， $\alpha$ 細胞顆粒を認める。



ンに富んでおり，大型の核をもつ腫瘍細胞もみられた。間質はアミロイド様変性を示した(図6A, B)。Grimelius染色と aldehyde fuchsin 染色の二重染色では，Grimelius染色陽性の細胞は認められたが，aldehyde fuchsin 染色陽性の $\beta$ 細胞は認められなかった。腫瘍細胞は酵素抗体法(PAP)でグルカゴン陽性を示すものが多かった。腫瘍中のグルカゴンは15ng/gと高値であった。

電顕的観察で核小体はよく発達し，細胞内小器官の配列の乱れがみられ， $\alpha$ 細胞顆粒がみられた(図7)。

術後経過：順調で術後第4病日には血中グルカゴン値は正常に復し，術後第11病日に施行した arginine 負荷試験でも血中グルカゴンの上昇は全く認められなかった。また術前にみられた血中アミノ酸の著しい減少も改善されたが，糖尿病は術後も改善されず，インシュリン治療が必要であった。

再発の兆候なく順調に経過していたが，1986年5月(術後4年3月)に心不全で死亡した。遠隔地で死亡したため剖検はできなかった。

#### 考 察

膵島細胞腫瘍は比較的まれな疾患で，とくに glucagonoma は少なく，本邦ではわずかに10数例の報告があるにすぎない<sup>1)</sup>。

本例は70歳の女性であるが，本症の年齢別分布をみると50歳代に多い傾向がある。外国の報告においても同様な傾向が指摘されている。しかし一般に病恹期間が長く，発症はもっと若い世代と考えられている<sup>2)</sup>。男女比は本邦例では差はないが<sup>1)</sup>，欧米では女性にやや多い傾向が認められている<sup>3)</sup>。

本症の臨床的特徴として糖尿病, 貧血, 体重減少, 口内炎, 皮膚炎などがあげられている。本症例では糖尿病と軽度の貧血以外の症状はなかった。glucagonoma 症候群の特徴とされる特異な皮膚炎は過グルカゴン血症によって生ずる低アミノ酸血症が原因として考えられている<sup>4)</sup>。しかし本症例でも低アミノ酸血症はあったが, 皮膚症状はなかった。本邦症例では皮膚症状の出現頻度は欧米症例に比べて低いようである。

本邦報告例のうち術前に確診の得られたものはわずかに 4 例である<sup>2)</sup>。glucagonoma の診断規準は確立されていないが, 1) 腫瘍の存在の確認, 2) 腫瘍中のグルカゴンの証明のほか, 3) a) 皮膚炎, b) 耐糖能障害, c) 低アミノ酸血症のうち少なくとも 1 つがあることが妥当であるとする考え方が<sup>5)</sup>。本症例では皮膚炎以外のすべてが確認された。

診断のきっかけとなる糖尿病および特異な皮膚症状があれば容易に確診が得られると考えられるが, 症状発現が少ないときはまれな本症を念頭に置かない限り術前診断は困難である。本例は糖尿病の精査中に CEA の上昇がみられたことから血中グルカゴンの測定および画像診断によって確診が得られた。本症例では CEA の上昇は軽度であり, glucagonoma で CEA が上昇するかどうかについては報告がなく今後の検討を待たねばならない。

本症における血中グルカゴン値は Leichter<sup>6)</sup>によると平均 $2,110 \pm 334$  pg/ml と高値である。本邦報告例も 1,000 pg/ml 以上の症例が多い<sup>1)</sup>。本症例では 370 pg/ml と低値であったが, 本症例は肝転移がなく, 原発腫瘍が比較的小さいことによると考えられた。摘除しうるような病巣では本症例のように血中グルカゴン値は低い<sup>7)</sup>。なお本症例の腫瘍静脈血中のグルカゴン値は 890 pg/ml で末梢血の 2 倍以上であった。本症ではグルカゴン値は arginine 負荷により反応し上昇するとされており<sup>8)</sup>。本症例においても著しく上昇することが確認された。また secretin 負荷により arginine と同様に

グルカゴン値が上昇することが確認されている<sup>5)</sup>。

なお, 腫瘍内のグルカゴンの存在は, 化学的測定により, また酵素抗体法による染色で組織学的にも証明された。

glucagonoma の発生部位としては, ほとんどが膵であり, 外国例, 本邦例ともに体尾部に多い<sup>1)3)</sup>。部位診断法としては, 超音波検査, CT, ERP 血管撮影などがある。本症例ではいずれの方法においても局在を診断しえたが, 血管撮影で腫瘍濃染が見られ, もっとも有用な方法と考えられる。

#### おわりに

術前に glucagonoma と診断しえて, 根治手術ができた 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告した。

#### 文 献

- 1) 町田浩道, 三橋 牧, 瀬下明良ほか: グルカゴノーマの 1 例。日消外会誌 19: 718—721, 1986
- 2) 高 在完, 竜 崇正, 山本 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
- 3) Higgins GA, Recant L, Fishman AB: The glucagonoma syndrome: Surgically curable diabetes. Am J Surg 137: 142—148, 1979
- 4) Kahn RS, Perez Figaredo RA: Necrolytic migratory erythema. Distinctive dermatosis of the glucagonoma syndrome. Arch Dermatol 113: 792—797, 1973
- 5) Stacpoole PW, Jaspan J, Kasselberg AG et al: A familial glucagonoma syndrome. Genetic clinical and biochemical features. Am J Med 70: 1017—1026, 1981
- 6) Leichter SB: Clinical and metabolic aspects of glucagonoma. Medicine 59: 100—112, 1980
- 7) 沼川武志, 池内寿夫, 杉政龍雄: Glucagonoma の 1 症例。日内会誌 71: 977—984, 1982
- 8) Leichter SB, Pagliara AS, Greider MH et al: Uncontrolled diabetes mellitus and hyperglucagonemia associated with an islet cell carcinoma. Am J Med 58: 285—293, 1975