

膵 glucagonoma の 1 例

済生会川口総合病院外科

榊原 敬 落合 匠 塩崎 哲三 前川勝治郎
小林 英一 柿田 紀男 土館 松三

A CASE REPORT OF PANCREATIC GLUCAGONOMA

Takashi SAKAKIBARA, Takumi OCHIAI, Tetsuzou SHIOZAKI,
Katsujiroh MAEKAWA, Eiichi KOBAYASHI, Norio KAKITA
and Matsuzoh TSUCHIDATE

Division of Surgery Saiseikai Kawaguchi General Hospital

索引用語 : glucagonoma

はじめに

Glucagonoma は膵 Langerhans 島 A 細胞由来のホルモン産生腫瘍で、最近の画像診断および免疫学的検査の進歩により、報告例^{1)~7)}が増えている。今回、胃 X 線検査で石灰化を伴う異常陰影により発見された glucagonoma の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 : 40歳, 女性。

主訴 : 胃 X 線検査で石灰化を伴う異常陰影。

家族歴 : 伯母が膵癌で死亡。

既往歴 : 24歳帝王切開, 38歳十二指腸潰瘍。

現病歴 : 昭和60年8月十二指腸潰瘍の診断のもとに当院内科で通院加療していた。昭和62年12月胃 X 線検査で、石灰化を伴う異常陰影を指摘されたため、昭和63年1月28日、外科に入院となった。

入院時現症 : 身長158cm, 体重54kg, 眼球強膜に黄染なく、眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。舌、口腔内に異常なく、皮膚症状もなかった。腹部は平坦、かつ軟で腫瘍も触知しなかった。

入院時検査成績 : 軽度の正色素性正球性貧血および amylase の上昇を認めた。耐糖性に異常なく、腫瘍マーカーも領常域内であった。各種ホルモン検査では、glucagon が4,000pg/ml 以上と著明な高値を示し、gastrin も軽度上昇を示していた (表1)。

胃 X 線検査 : 十二指腸球部の変形と胃体部大弯左

<1988年12月14日受理> 別刷請求先 : 榊原 敬
〒113 文京区本郷 2-1-1 順天堂大学医学部第
1 外科

表 1 入院時臨床検査成績

ESR	27	mm/hour	Serum protein		
			T-P	7.8	g/dl
			Alb	4.79	g/dl
Peripheral blood			Urinalysis		
RBC	363×10^4	/mm ³	Protein	(-)	
Hb	10.1	g/dl	Sugar	(-)	
Ht	31.7	%	Amylase	280	U/l
Plt	25.1×10^4	/mm ³			
WBC	4700	/mm ³			
Blood chemistry			Serological examination		
ZTT	7.3	U/l	AFP	3.6	ng/ml
GOT	16	IU/l	CEA	1.1	ng/ml
GPT	10	IU/l	CA19-9	29	U/ml
LDH	304	IU/l	EL-1	410	ng/dl
ALP	128	IU/l			
LAP	12	IU/l	Insulin	6.9	μ U/ml
γ -GTP	17	IU/l	Glucagon	>4000	pg/ml
Ch-E	4.8	KIU/l	Gastrin	230	pg/ml
Amylase	209	U/l	Secretin	53	pg/ml
BUN	12	mg/dl	VIP	<5	pg/ml
Creatinine	0.7	mg/dl	ACTH	<10	pg/ml
B. S.	77	mg/dl			

側に不均一な石灰化陰影を認めた (図1)。

腹部 computed tomography (CT) : 膵尾部に一致して、内部に一部石灰化を伴う不均一な低濃度を示す孤立性の陰影を認めた。肝転移巣およびリンパ節の腫脹は認められなかった。

内視鏡的逆行性膵管造影 : 主膵管形態は異常なく、膵尾部下方の末梢分枝に石灰化陰影と一致して圧排所見を認めた。

腹部血管造影 : 動脈相は、膵尾動脈は拡張し、その分枝は石灰化陰影を取り囲むように伸展していた。静脈相は、円形の腫瘍陰影を示し、肝転移巣は認められ

図1 胃 X 線造影所見(上:腹臥位薄層,下:立位充満). 矢印:石灰化を伴う異常陰影

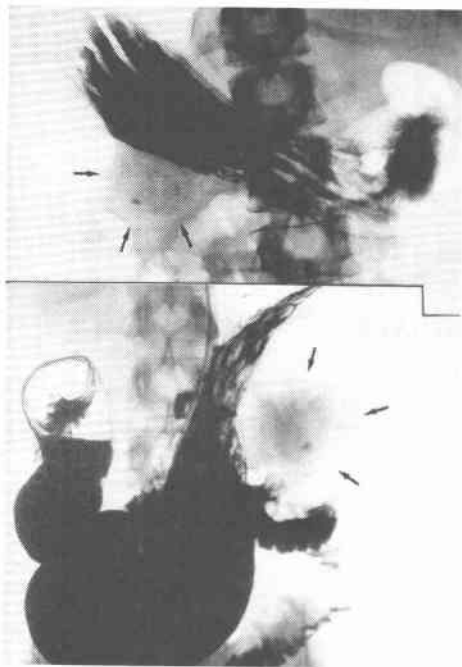


図2 腹部血管造影(上:動脈相,下:静脈相). 矢印:腫瘍陰影

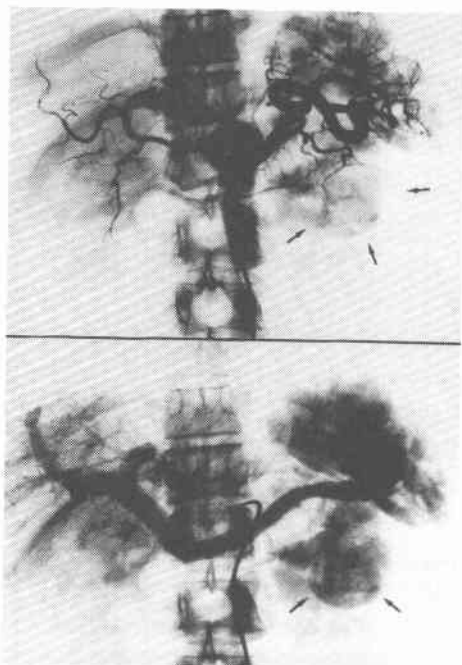


図3 切除標本肉眼所見(左:全体像,右:剖面)

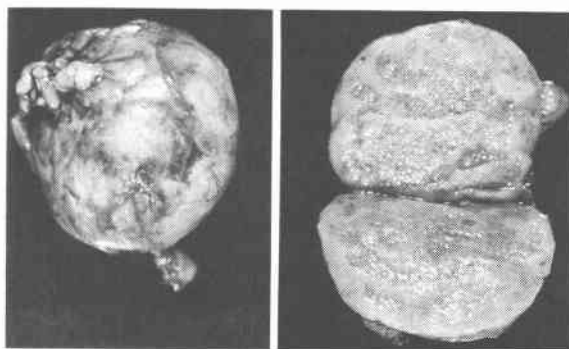
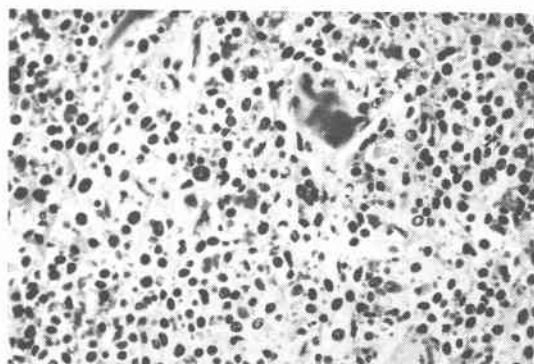


図4 HE染色(200倍), ほぼ円形の核と豊かな胞体をもつ腫瘍細胞と石灰化部分を認める



なかった(図2)。

診断:以上検査の結果, 血中ホルモンの報告を待たず膵尾部腫瘍と診断した。

手術および手術所見:昭和63年2月10日手術を施行。上腹部横切開で開腹, 膵尾部下縁に球状に突出した腫瘍が認められた。表面は血管に富み, 周囲との境界は明瞭であった。周囲リンパ節の腫脹はなく, 膵尾部の一部を含め腫瘍摘出術を行った。

切除標本肉眼所見:腫瘍は $3.0 \times 3.0 \times 4.5$ cm大, 表面は平滑な線維性被膜に覆われ, 断面では灰白色の軟らかい充実性腫瘍であった(図3)。

病理組織学的所見:ほぼ円形の核と弱酸性の豊かな胞体をもつ腫瘍細胞が球状配列および索状酸列を示し, 一部に石灰化を伴っていた(図4)。また, 血管浸潤はないが, 被膜浸潤, 細胞異型を示していた。

抗 glucagon, insulin, somatostatin, VIP, gastrin 抗体を用いた酵素抗体法では glucagon 陽性細胞を多く認め(図5), 一部に VIP 陽性細胞を認めた。他は陰

図5 glucagon 酵素抗体法染色(400倍). glucagon 陽性細胞を多数認める

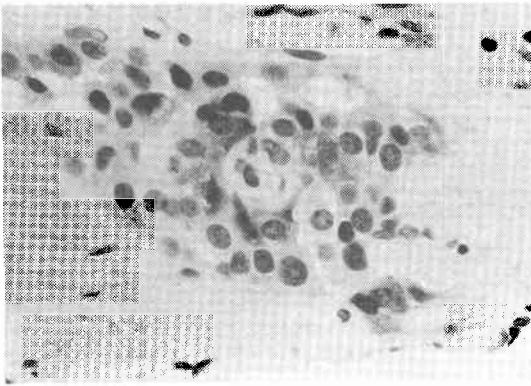
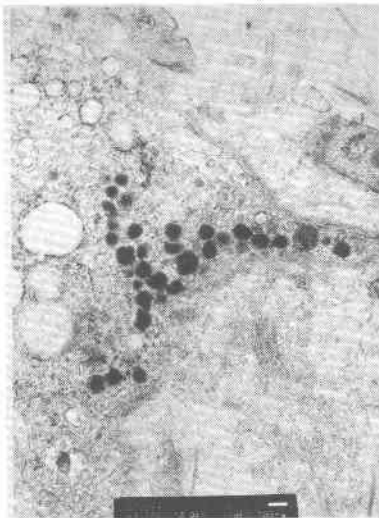


図6 電子顕微鏡写真(20,000倍). halo を有する分泌顆粒がみられる



性であった。また、電子顕微鏡所見では、基底膜近くの細胞質に直径100~200nmの分泌顆粒がみられ、均一な halo を有した(図6)。以上より、glucagonoma と診断した。

術後経過：術後3日目、glucagon 2100pg/ml、術後17日目退院、退院時も glucagon 4000pg/ml と著明な高値を示していた。術後の75g OGTT では正常型を示し、血中アミノ酸は monoethanolamine のみが低値であった。術後118日目の現在、通院加療中である。

考 察

Becker ら¹⁾により初めて報告された glucagonoma は、膵 Langerhans 島 A 細胞由来のホルモン産生腫瘍

で、機能性膵島細胞腫の2~3%を占める比較的まれな疾患である⁴⁾⁹⁾。本邦では、吉永らの報告以来、これまでに検索しえた報告例^{2)~8)}は自験例を含め36例であった。

このうち、glucagonoma 症候群¹⁰⁾を呈したのは9例にすぎなかった。Stacpoole¹¹⁾の基準によれば、大項目1) 腫瘍が直接またはX線学的に証明できること、2) その腫瘍が主に glucagon 含有細胞からなるか、または腫瘍中の glucagon 濃度が高いこと、3) 血中 glucagon 濃度が高いこと、小項目 a) 皮疹、b) 空腹時高血糖または糖負荷試験による耐糖能の異常、c) 低アミノ酸血症のすべての大項目といずれか1つ以上の小項目を満たすこととしている。本邦報告例では、自験例を含め3例に耐糖能に異常はなく、皮疹もなかった。また、自験例は大項目しかあてはまらなかった。しかし、免疫学的な検査の進歩に伴い、今日では、大項目だけでも glucagonoma と診断してもさしつかえないと考えられる。

自験例を含めた本邦36例の検討を行うと、好発年齢は50~59歳(33.3%)、男17例女19例で、臨床症状として糖尿病(77.8%)、体重減少(72.2%)、貧血(69.4%)、皮疹(38.9%)などを呈していた。血中 glucagon 濃度では1000pg/ml以上が61.4%を占め、低アミノ酸血症は検査された14例全体に認められた。発生部位では膵体尾部、尾部が52.8%と多く、最大腫瘍径5cm以上が66.7%、転移例が61.1%と進行したものが多くみられた。

本邦では外国に比較して、皮疹のない症例の頻度が多い⁵⁾⁶⁾とされている。本邦の皮疹のない症例では、皮疹ありの症例に比較して glucagon 濃度が低く、転移も少ない傾向がみられ、皮疹の有無は血中 glucagon 濃度と悪性を反映しているように思われる。

自験例では最大腫瘍径4.5cmで、皮疹、糖尿病がなかった。そこで、記載のあった24例を検討してみた。大きさと年齢との間に相関はみられなかったが、症状との関係では、5cm以上の症例では、圧迫症状を呈してくると考えられ、血中 glucagon 濃度4000pg/ml以上のものが多く、転移も多くみられた。さらに自験例では、皮疹、糖尿病がないにもかかわらず、血中 glucagon 濃度4000pg/ml以上と著明な高値を示した。これは、immunoreactive であっても生物活性に乏しい glucagon (proglucagon, big glucagon) を産生しているためと考えられる。

十二指腸潰瘍との関係についてみると、

glucagonoma と十二指腸潰瘍の併発は本邦では報告例がない。自験例において、gastrin の軽度の上昇を認めたが、酵素抗体法にて gastrin 陰性であった。術前の胃 X 線検査および胃内視鏡検査にて、潰瘍の活動性を示す所見は認められなかった。したがって、両者の間に関連はないものと判断される。

悪性度について、glucagonoma は、転移例が61.1%を占め、悪性が多いと考えられ、とくに自験例のように石灰化を伴う症例では悪性例が多いという報告¹²⁾もある。自験例では、被膜へ浸潤、核の大小を含め細胞の多様性、石灰化を認めたが、転移、血管浸潤はなく、境界明瞭で卵円形の核と好酸性の胞体を示していた。したがって、偽悪性と判断される。

治療において、化学療法のみで4年6か月の生存例⁸⁾もあるが、glucagonoma はホルモン産生腫瘍で、他の悪性腫瘍に比べその発育も緩徐であることから、手術を行い、腫瘍量の減少を図るべきであると考えられている。自験例では治癒切除と考えられたが、切除後も glucagon の著明な高値がみられ、どこかに転移しているか、膵臓内に多発しているためと考えられる。今後、嚴重な経過観察が必要であると思われる。

結 語

胃 X 線の異常石灰化陰影で発見された glucagonoma の 1 例を経験したので、文献的考察を加え報告した。

文 献

1) Becker SW, Kahn P, Rothmann S: Cutaneous

manifestations of internal malignant tumors. Arch Dermatol 45: 1069-1080, 1942

- 2) 吉永徹夫, 奥野巍剛ほか: 重症糖尿病を伴った膵 A 細胞腫. 日臨 23: 2012-2020, 1965
- 3) 横井俊平, 二村雄次, 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. 日消外会誌 16: 916-921, 1983
- 4) 高 在 完, 竜 崇 正, 山 本 宏 ほか: Glucagonoma の 1 例およびその報告例に関する文献的考察. 臨外 38: 397-402, 1983
- 5) 高倉範尚, 三村 久, 実綿啓明ほか: グルカゴノーマ症候群の 1 例と本邦報告例の検討. 胆と膵 6: 91-98, 1985
- 6) 羽崎理恵子, 田中耕太郎, 山本弘之助ほか: 心窩部痛, 背部痛を初発症状としたグルカゴノーマの 1 例. 日内会誌 76: 96-97, 1987
- 7) 常見幸三, 山本正博, 奥村修一ほか: グルカゴノーマの 1 症例. 日消病会誌 85: 748-754, 1988
- 8) 田中孝司, 中村興世, 渡部敏雄ほか: グルカゴノーマ症候群. 病理と臨 2: 518-524, 1984
- 9) 田中孝司, 清水直容: グルカゴノーマ. 臨床医 11 (増): 233-234, 1985
- 10) Mallison CN, Bloom SR, Warin AP et al: A glucagonoma syndrome. Lancet-: 1-5, 1974
- 11) Stacpoole PW: The glucagonoma syndrome: Clinical features, diagnosis, and treatment. Endocrine Rev 2: 347-361, 1981
- 12) Breatnach ES, Han SY, Stanley RJ: CT evaluation of glucagonomas. J Comput Assist Tomogr 9: 25-29, 1985