

無症状に経過した malignant microglucagonoma の 1 例

日生病院外科

戸田 宏一 宗田 滋夫 末岐 博文
榎山 卓哉 倉谷 徹 山邊 和生

本邦で3例目と考えられる症状を伴わない microglucagonoma の1例を経験した。患者は74歳の女性。胆石症および Borrmann 4型の進行胃癌の診断で当科入院。術前糖尿病以外に glucagonoma を考えさせる所見無く、また画像診断上脾に明らかな腫瘍は認められなかった。胃全摘、脾臓尾部合併切除、胆嚢摘出術施行した。脾に肉眼的に腫瘍は認められなかったが、組織学的には悪性と考えられる径5mmの腫瘍細胞の増殖巣が多数認められ、免疫組織化学的に胃癌に合併した悪性 glucagonoma と診断された。術後6か月にて胃癌の腹膜播種にて死亡した。剖検にて径5mm以下の glucagonoma の小増生巣が脾にのみ多数認められた。Glucagonoma は本邦で本例を含め52例報告があるが径5mm以下ものにも悪性なものがあることを本例は初めて示し得た。今後このような microglucagonoma にも治療の必要性が示唆された。

Key words : malignant microglucagonoma, gastric cancer, double cancer

はじめに

Glucagonoma は1966年 Mc Gavran ら¹⁾によりグルカゴンを分泌する脾内分泌腫瘍の一つであると報告されて以来、稀な疾患と考えられていたが、近年画像診断、免疫化学的検索法の進歩により、欧米では約200例²⁾、本邦では50例余りの報告をみる。しかしこれらのうち直径が5mm以下で無症状の症例はきわめて少ない³⁾。今回、胃癌手術後の病理的検索にて偶然発見された無症候性で微小な glucagonoma の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：74歳，女性。

主訴：心窩部痛，食欲不振。

既往歴：昭和35年ころより気管支喘息，昭和57年より糖尿病，高血圧，にて当院内科通院。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成2年3月より心窩部痛，食欲不振あり，平成2年4月9日精査目的にて，当院内科入院。なお当院内科にて胆石を指摘されていた。

入院時現症：身長147cm，体重32kg，血圧150/70 mmHg，貧血，黄疸なし。頸部，腋窩，鼠径部にリンパ節の腫大は認めない。胸部聴診にて乾性ラ音を聴取

する。腹部は平坦かつ軟で，腫瘍触知しなかった。

入院時検査成績：検血，生化，止血，検尿，血清学的検査において異常値を認めなかった。腫瘍マーカーは neuron specific enolase (NSE) のみ14ng/mlと若干の上昇を認めた。また glucagonoma の一症状である糖尿病に関しては，食事療法のみで FBS=130mg/dl，HbA1c=5.4%と比較的よくコントロールされていた (Table 1)。

胸部 X 線検査：両肺野に胸膜炎，線維化，肺気腫像を認めるが，転移の所見はない。

上部消化管造影検査：胃体部全体に壁の硬化がみられ，Borrmann 4型の胃癌が示唆された (Fig. 1)。

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	7290 /mm ³	TP	7.4 mg/dl
RBC	381 × 10 ⁴ /mm ³	Alb	3.9 mg/dl
Hb	12.3 g/dl	T-ch	201 mg/dl
Ht	39.0 %	FBS	130 mg/dl
plt	52.3 × 10 ⁴ /mm ³	HbB1c	5.4 %
GOT	16 IU/l	NSE	14 ng/dl
GPT	9 IU/l	AFP	3 ng/ml
ALP	271 IU/l	CEA	1.2 ng/ml
TBil	0.5 mg/dl	CA19-9	7 U/ml
Amy	96 IU/l		
BUN	12.9 mg/dl	Hemostatic test	W.N.L.
Crn	0.6 mg/dl	Urinalysis	W.N.L.

<1991年9月4日受理>別刷請求先：戸田 宏一

〒550 大阪市西区立売堀6-3-8 日生病院外科

Fig. 1 Upper gastrointestinal barium contrast radiograph showed the stiffness in the whole gastric body.

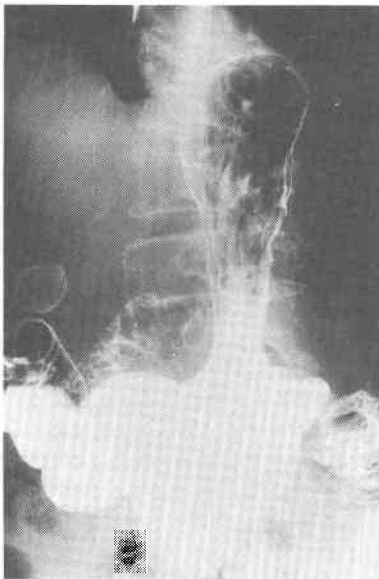
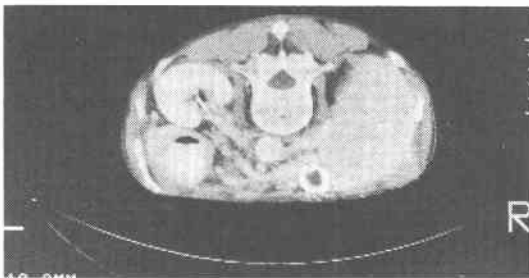


Fig. 2 Computed tomogram showed no pancreatic tumor.



胃内視鏡検査：胃体部大弯側に fold の肥大および壁伸展の不良が認められた。さらにポーリングバイオプシーにより signet ring cell carcinoma を認めた。

腹部 computed tomography (以下 CT) では、転移、浸潤の所見はなく、胆石を認めるのみであった。また脾臓に明らかな腫瘍病変は認めなかった (Fig. 2)。超音波検査においても CT と同様の所見を得た。以上より Borrmann 4 型進行胃癌および胆嚢結石症と診断し、平成 2 年 6 月 5 日手術施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹。肝転移、腹膜播種性転移なし。胃体部を中心に病変部触知され、明らかな漿膜浸潤を認め、胃周囲にリンパ節の腫大を認

Fig. 3 Tumor granules smaller than 5mm in diameter were found in pancreas. (H.E. staining, $\times 10$)

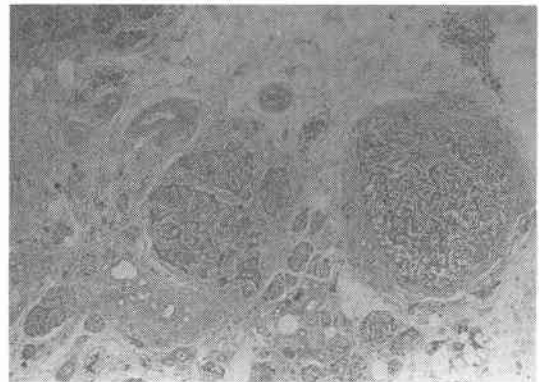
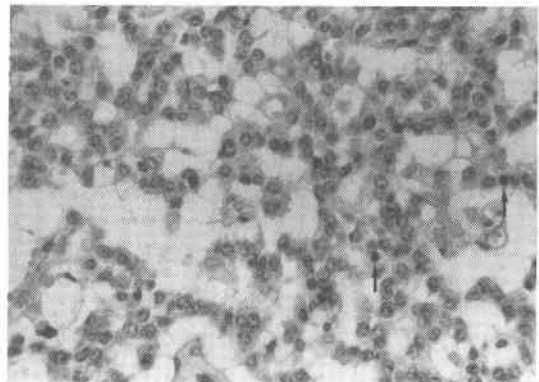


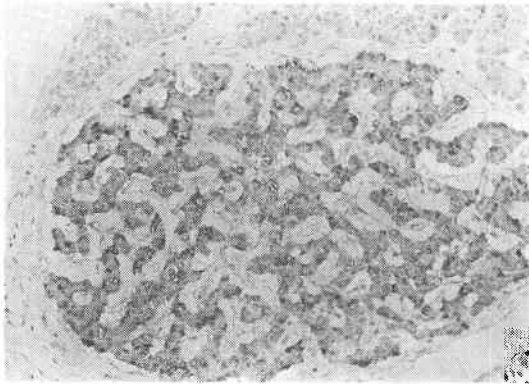
Fig. 4 In some tumor cells a dysplasia of nucleus and a mitosis (\uparrow) was recognised. (H.E. staining, $\times 100$)



めたため (S₂H₀P₀N₁) Stage III と診断した (胃癌取扱い規約に準拠)⁴⁾。胃全摘術、脾臓尾部合併切除術、R2リンパ節郭清術、胆嚢摘出術施行し、Roux-en Y 法にて再建した。摘出標本では、胃体大弯側を中心として壁の著明な肥厚が認められた。脾尾部には特に腫瘍を認めなかった。

病理組織学的所見：切除胃病変部には粘膜下から漿膜に signet ring cell carcinoma を含む低分化の腫瘍細胞の浸潤を認め、組織学的進行度⁴⁾は ss γ , INF γ , ly₀, v₀, n₀ の stage II であった。合併切除した脾臓に trabecular pattern を示す islet cell 類似の腫瘍細胞の増殖巣を多数認め、その最大径は 5mm であった (Fig. 3)。また腫瘍細胞には核の異型性が認められ、核分裂像も散見された (Fig. 4)。免疫組織化学的方法にて、

Fig. 5 Immunocytochemically tumor cells showed positive staining only for glucagon. (immunocytochemical staining for glucagon, $\times 50$)



グルカゴン、インシュリン、ソマトスタチンとの反応性を検討した。腫瘍細胞は抗グルカゴン抗体とのみ陽性反応を示した(**Fig. 5**)。以上より病理組織学的に悪性の glucagonoma と診断された。

術後経過：術後血中グルカゴン濃度を測定したが89 pg/ml と正常値を示した。術後28日目より5FU 750 mg \times 2, MMC 10mg \times 1, ピラルビシン30mg \times 2にて化学療法施行後術後73日軽快退院した。外来にてテガフルール400mg/日経口投与し経過観察していたが、平成2年10月27日全身倦怠感にて再入院。腹部エコーにて腹水および両側水腎症が認められた。腎不全に Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 肺炎を合併し、平成2年12月10日(術後6か月)全身衰弱にて死亡した。

病理解剖所見：癌性腹膜炎が認められ、組織学的には signet ring cell carcinoma であった。膵臓は残存重量35g と小さく肉眼的な腫瘍は認められなかったが、組織学的には glucagonoma の小増生が残存膵全体に散在性に認められた。他臓器に glucagonoma の転移、浸潤は認めなかった。

考 察

Glucagonoma は1966年 Mc Gavran らによりグルカゴンを分泌する膵内分泌腫瘍の一つであると報告され、**Table 2** に示すような症状が知られている。このうち皮膚炎(necrolytic migratory erythema)、口内炎、体重減少、耐糖能異常、貧血の症状を伴うものを Malinson ら⁹⁾により glucagonoma syndrome と呼ばれている。本症候群の診断基準としては、欧米では Stacpoole ら⁶⁾の診断基準が知られており、本邦では本

Table 2 Clinical symptom of glucagonoma

*Skin rash (necrolytic migratory erythema)	
*Glossitis, cheilitis	
*Glucose intolerance or diabetes mellitus	
*Weight loss	
Thromboembolic problems	
*Anemia	
Emotional changes	
*: the glucagonoma syndrome	(Boden G ²⁾)

Table 3 Classification of glucagonomas

- 1) Glucagonomas associated with a clinical syndrome
- 2) Glucagonomas not associated with a clinical syndrome
 - a) Solitary malignant endocrine pancreatic tumors, associated or not with diabetes
 - b) Glucagonoma associated with a single insulinoma, gastrinoma or other pancreatic endocrine tumors
 - c) Multiple glucagonomas associated with MEN 1
 - d) Single microglucagonomas in elderly patients

(Ruttman E et al⁷⁾)

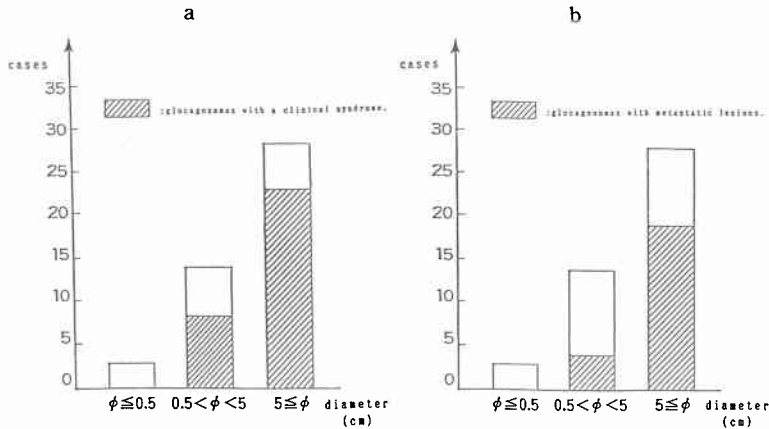
邦例43例を集計した田中ら⁷⁾のものが知られている。一方 Ruttman ら⁸⁾は、**Table 3**のごとく glucagonoma をまず大きく症状を呈するものと呈さないものに分け、後者をさらに4つに細分した分類を提案している。本症例は後者の中の single microglucagonomas in elderly patients にあたる。そこで自験例を含め、本邦52例^{7)9)~14)}に関して、検討を加えた。まず年齢および性については、50歳以上60歳未満の症例が16例と最も多く、30歳未満では4例と少ない。また本症例のごとく70歳以上の症例は6例と少ない。全体の男女比は20:32で、10歳代以外のすべての年代において女性の方が優位である。

次に腫瘍径別に検討した(**Fig. 6a, b**)。腫瘍径が明らかであった45例の内、腫瘍径5cm以上の症例が28例と全体の62%を占め、その82%は**Table 2**の症状を複数有している。一方本症例のような腫瘍径5mm以下の症例は、本症例を含め3例と少ない。これらの症例はいずれも症状なく術後病理学的検索にて偶然に発見されたものである。これは同じ膵内分泌腫瘍である insulinoma では腫瘍発見時の腫瘍径が2cm以下のものが約90%を占める²⁾のとは大きな違いをみせる。glucagonoma では本例のごとく腫瘍径の小さいものは症状がなくそのため発見がさらに困難となっているといえる。

Boden²⁾によると症状を呈する glucagonoma の多

Fig. 6a The distribution of diameter of glucagonomas. (45 cases reported in Japan)

b The distribution of diameter of glucagonomas. (45 cases reported in Japan)



くは腫瘍径が5cm以上であり、そのような大きい glucagonoma の60~80%は浸潤、転移を示し悪性であるといわれている。一方小さい glucagonoma については、症状を呈さず良性と考えられている。これを本邦例について検討してみた (Fig. 6b)。腫瘍径5cm以上の症例の68%は他臓器転移を示し悪性と考えられるが、本症例を含め腫瘍径5mm以下の3症例には他臓器への転移は認められない。ただし本症例については脾内転移病巣が認められ、また核分裂像が散見されることから、明らかに悪性と考えられる。

本症例は径5mm以下の微小な glucagonoma, Ruttmanら⁸⁾のいう single microglucagonomas in elderly patientsでは本邦3例目に当たる。このような microglucagonoma が将来症状を伴い、他臓器転移を示す巨大腫瘍となるか否か、いまだ定説をみない⁹⁾が、本症例はこのタイプの glucagonoma にも悪性のものがあることを初めて示した。腫瘍径1cmでも肝転移を認めた症例¹⁵⁾もあることと合わせ考えると、microglucagonoma にも将来増大し他臓器転移を示すものがあると推測され、今後このような microglucagonoma に対しても治療の必要性が示唆された。

文 献

- 1) McGavran MH, Unger RH, Recant L et al: A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *N Engl J Med* 274: 1408-1413, 1966
- 2) Boden G: Glucagonomas and insulinomas. *Gastroenterol Clin North Am* 18: 831-845, 1989
- 3) 松田一夫, 三崎明孝, 谷川 裕ほか: 微小グルカゴノーマの2例。胆と膵 6: 551-557, 1985
- 4) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約。改訂第11版, 金原出版, 東京, 1985
- 5) Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP et al: A glucagonoma syndrome. *Lancet* 2: 1-5, 1974
- 6) Stacpoole PW: The glucagonoma syndrome: clinical features, diagnosis and treatment. *Endocrine Rev* 2: 347-361, 1981
- 7) 田中孝司, 伊藤裕子, 清水直容: グルカゴノーマ症候群の臨床とグルカゴン遺伝子。消化器科 11: 659-671, 1989
- 8) Ruttman E, Klöppel G, Bommer G et al: Pancreatic glucagonoma with and without syndrome. Immunocytochemical study of 5 tumor cases and review of the literature. *Virch Arch A Pathol Histol* 388: 51-67, 1980
- 9) 辰巳恵章, 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
- 10) 山増陽一, 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
- 11) 荒木敬一, 笹栗 学, 松崎元徳ほか: グルカゴノーマを合併したインスリノーマ1例。日内分泌会誌 65: 970, 1989
- 12) 佐藤幸示, 筒井一哉, 筒井光広ほか: 糖尿病の経過中に発見されたグルカゴノーマの1例。日内分泌会誌 65: 969, 1989
- 13) 矢作祐一, 松本 修, 五十嵐幸夫ほか: 肝転移巣も含めて切除した膵頭部悪性グルカゴノーマの1例。日消病会誌 85: 1731, 1989
- 14) 榊原 敬, 落合 匠, 塩崎哲三ほか: 膵 glucagonoma の1例。日消病会誌 22: 961-964, 1989
- 15) 福島英生, 城谷哲也, 高橋 毅ほか: 膵ラ氏島腫瘍によるグルカゴノーマ症候群の2例。Diabetes J 14: 60-71, 1986

A Case Report of Asymptomatic Malignant Microglucagonoma

Kouichi Toda, Shigeo Souda, Hirofumi Sueki, Takuya Momiyama,
Touru Kuratani and Kazuo Yamabe
Department of Surgery, Nissei Hospital

We experienced an asymptomatic microglucagonoma which had been reported only twice in Japan. A 74-year-old woman was diagnosed as having advanced gastric cancer with cholelithiasis and was admitted to our hospital. There were no clinical features which suggested glucagonoma except for diabetes mellitus and no pancreatic tumor was found by CT scanning. The resected specimens after total gastrectomy, distal pancreatectomy with splenectomy and cholecystectomy revealed no pancreatic tumors. But many tumor granules smaller than 5 mm in diameter were found histopathologically and they were thought to be malignant. The tumors were diagnosed immunocytochemically as glucagonomas. Six months after the operation, the patient died from peritonitis carcinomatosa of gastric cancer. At autopsy, we found many microglucagonomas smaller than 5 mm in diameter only in the pancreas. Including this case, 52 cases of glucagonoma have been reported in Japan. This case revealed for the first time that some microglucagonomas are malignant and the need for therapy of the microglucagonomas like those in this case is suggested.

Reprint requests: Kouichi Toda Department of Surgery, Nissei Hospital
6-3-8 Itachibori, Nishi-ku, Osaka, 550 JAPAN
