

十二指腸乳頭部癌の切除臍内に incidentaloma として 発見された微細なグルカゴノーマの1例

武蔵野総合病院外科

椎野 豊 尾碕 俊造 小室 万里

術前に診断されず、十二指腸乳頭部癌で切除された標本内に偶然発見された 1.8mm 大の微細な無症候性グルカゴノーマの症例を経験したので報告する。症例は 55 歳の女性で、黄疸、茶褐色尿、全身倦怠などにより入院した。十二指腸乳頭部癌による閉塞性黄疸であり、耐糖能異常、皮膚病変は無かった。臍内には腫瘤像は認めなかった。幽門輪温存臍頭十二指腸切除術を施行した。術後病理組織検査で乳頭部癌とは別個に臍頭部内に 1.8mm 大の腫瘍が認められた。免疫染色の結果グルカゴノーマであった。グルカゴノーマは画像診断の進歩により報告例は増加傾向にある。しかし切除標本内に偶然発見される症例や、1.8mm 大の微細なグルカゴノーマは極めて異例であった。

はじめに

グルカゴノーマは比較的まれな腫瘍であるが、近年のめざましい画像診断の進歩によりその報告例は増加してきている。したがって早期に発見されて切除される症例も増加しているが、逆に術前に診断されずに、偶然切除標本内に発見されたという報告はまれである。また、5mm 以下の微細な症例もほとんど無い。今回我々は十二指腸乳頭部癌の切除標本内に incidentaloma として発見されたグルカゴノーマを経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：55 歳，女性

主訴：軽度の腹痛，黄疸

家族歴：特記すべきこと無し。

既往歴：13 歳時に虫垂炎手術 50 歳時に子宮筋腫核出術。52 歳時尿管結石。

現病歴：2002 年 10 月 3 日より軽度の腹痛，38 の発熱および茶褐色の尿がみられた。同 10 月 6 日眼球に黄疸が出現し当院外来受診した。全身倦怠感が増強し、同 10 月 8 日閉塞性黄疸の診断

で入院した。

入院時現症：身長 153cm，体重 52kg，体温 36.8，血圧 126/78mmHg，脈拍 68/分。眼球，皮膚に黄染が認められ，全身に掻痒がみられた。他に皮膚病変は認めなかった。腹部に腫瘍は触知しなかった。

入院時検査所見：血清総ビリルビン値，直接ビリルビン値がそれぞれ 2.7, 1.7 肝・胆同系酵素にも異常が認められた (Table 1)。血糖値に異常はなく，尿糖は認めなかった。

腹部超音波：総胆管は 17.6mm に拡張し，肝内胆管も拡張が見られた。胆管内にはっきりとした病変は認めなかった。臍管も 2.6mm に拡張していたが，臍実質内に病変は認めなかった。

腹部 CT，腹部 MRI：肝内胆管，総胆管の拡張を認めたが，胆嚢内，総胆管内に腫瘤像，結石像は認めなかった。臍内にも腫瘤像は認めなかった (Fig. 1)。

ERCP：十二指腸乳頭は大きく開大し，内側に不整形の腫瘍が認められた。造影所見では乳頭部に 0.7mm 大の不整形透亮像を認めた (Fig. 2)。生検では adenocarcinoma であった。

血管造影：十二指腸乳頭部付近，臍内ともに濃染像などの異常を認めなかった。

Table 1 Progressive changes in laboratory data

Date	10 09	10 15
Blood Test		
T.Bil (mg/dl)	2.7	6.5
D.Bil (mg/dl)	1.7	
GOT (U/l)	205	306
GPT (U/l)	309	469
γ-GTP (U/l)	1,276	1,391
ALP (U/l)		3,158
FBS (mg/dl)	102	
CEA (ng/ml)	less than 0.9	
CA19-9 (U/ml)	36.7	
Urin Test		
Urin Sugar	-	-
Urobilinogen	±	+ 1
Bilirubin	-	+ 2

Fig. 1 Although a computed tomography detected dilatation of the bile duct, it failed to show a tumor in the pancreas.



入院経過：組織検査の結果，乳頭部腫瘍は adenocarcinoma と診断された。腫瘍マーカーは CEA が 0.9ng/ml 以下，CA19-9 は 36.7 U/ml であった。血清ビリルビン値，肝・胆同系酵素は徐々に増悪した (Table 1)。2002 年 10 月 23 日手術を施行した。

手術所見：乳頭部付近に 1cm 大の不整形の腫瘍を触知した。膵内には腫瘍を触れなかった。周囲に明らかな転移リンパ節を認めなかった。3 群リンパ節郭清を伴う幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した。遠隔転移は無かった。

Fig. 2 An irregular shaped tumor was observed in the widely opened ampulla of Vater. An endoscopic retrograde cholangiopancreatography revealed a 0.7 mm irregular shaped filling defect in the lower end of the dilated common bile duct.

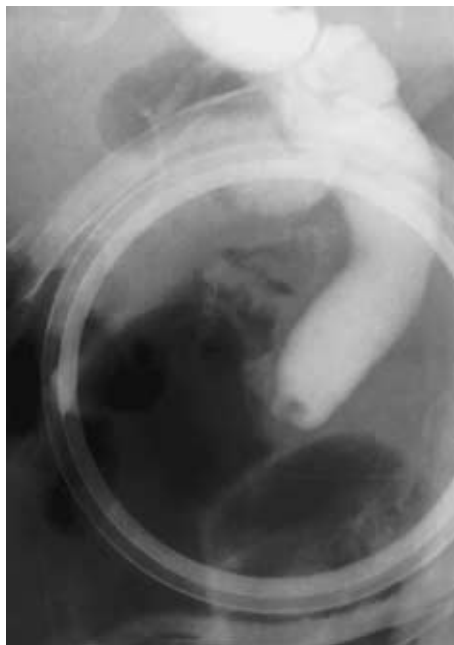
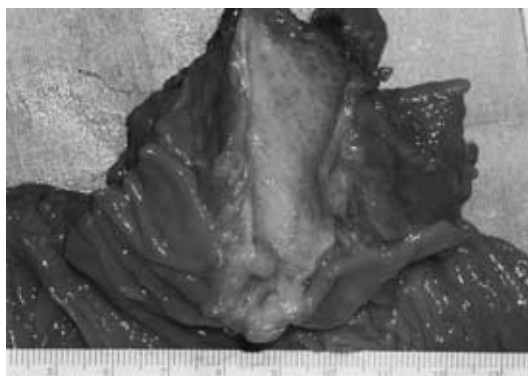
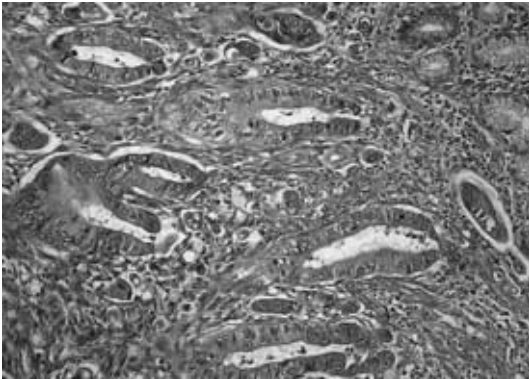


Fig. 3 An unexposed infiltrative tumor with an 18 × 17 mm in size was seen in the ampulla of Vater specimen.



切除標本：十二指腸乳頭部に存在する 18mm × 17mm 大の非露出腫瘤型の腫瘍を認めた (Fig. 3)。

Fig. 4 A tumor of the ampulla of Vater was composed of well-differentiated adenocarcinoma cells with evident ductal structures and papillary proliferations (Hematoxylin and eosin, $\times 20$)



病理組織所見：乳頭部腫瘍に関しては腺管構造の明瞭な高分化主体の腺癌細胞の増殖が認められ、一部乳頭状増殖もみられた (Fig. 4). Oddi筋をわずかに越えていたが十二指腸固有筋層には達しておらず、膵実質への浸潤はみられなかった。リンパ節転移は無かった。これとは別に膵頭部に径1.8mmで、円形の核を有する細胞がリボン状に増殖する腫瘍を認めた。免疫染色の結果、インスリン陰性、ソマトスタチン陰性、グルカゴン陽性でありグルカゴノーマと診断した (Fig. 5 β)。

術後経過：術後胃蠕動が微弱で胃排泄能力の低下がみられた他は順調に経過した。耐糖能障害も認められなかった。また下垂体ホルモン、副甲状腺ホルモンに異常は無く、頭部CT、頸部超音波検査でも異常を認めなかったため、多発性内分泌腫瘍は否定された。

考 察

グルカゴノーマは主に膵ランゲルハンス島 α 細胞から発生する腫瘍で、世界でもその報告数は500例に満たないまれな腫瘍である¹⁾。腫瘍から産生されたグルカゴンにより種々の症状を引き起こす。症状を有する場合グルカゴノーマ症候群と呼ばれ、以前はグルカゴノーマ自体の診断基準として用いられていた²⁾。これに対して近年では無症候性でもグルカゴンの産生が証明されればグルカゴン産生腫瘍として取り扱われるようになって

Fig. 5 A 1.8 mm mass (arrow #2) was seen in the head of the pancreas with a cluster of the carcinoma cells of the ampulla of Vater (arrow #1) (Hematoxylin and eosin, $\times 1$). An immunohistologic labeling demonstrated positive for glucagon (arrow #3) and negative for insulin or somatostatin (Glucagon stain, $\times 1$)

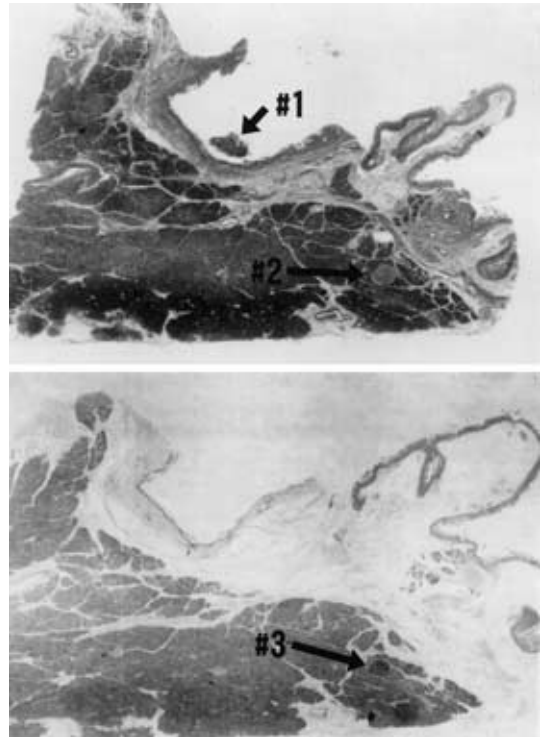
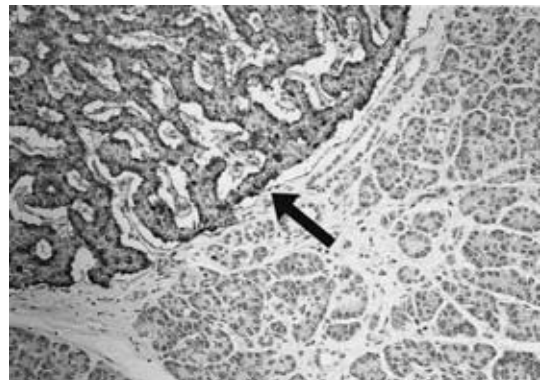


Fig. 6 The tumor consisted of cells, with a round-shaped nucleus, showing a ribbon-like proliferation (Glucagon stain, $\times 20$)



きた³⁾。このようにグルカゴノーマをグルカゴノーマ症候群と無症候性グルカゴン産生腫瘍に分類すると、最近は後者の報告例が増加してきている^{4,5)}。自験例は無症候性グルカゴン産生腫瘍のカテゴリーに入る。

グルカゴノーマ患者では血中グルカゴン濃度と臨床症状、代謝障害の程度とが必ずしも相関していない。血中グルカゴン濃度は radioimmunoassay で測定されるが、測定物質にはグルカゴン抗体と結合する種々のグルカゴン関連ペプチドを含んでいる。このうち分子量約 3,500 で 29 個のアミノ酸を有するペプチドがグルカゴンとしての生物活性を持っている⁶⁾。ときに血中グルカゴン濃度が非常に高値でも無症候性のことがある^{7,8)}。これは種々のグルカゴン関連ペプチドの成分比により症状の発現性などが異なるためである。しかし、総じていえば症状を有するものは腫瘍径が大きく、また血中グルカゴン濃度が高くなっている⁹⁾。本症例は無症候性グルカゴノーマであった。腫瘍は発見されていなかったため術前の血中グルカゴン濃度は測定されていないが、1.8mm という微細性を考慮するとグルカゴン分泌が少なく、症状が発現されなかったと推測される。

グルカゴノーマ患者は多発性内分泌腺種病 (MEN) I 型を有することが多く、全症例の 13.0% にこれを合併している¹⁾。MEN I 型を有するグルカゴノーマは無症候性のことが多いとされ、悪性が少なく、多発が多いといった特徴がある。本例では術後に検索した限りでは MEN I 型の合併は否定的であった。グルカゴノーマは MEN I 型以外でもホルモン産生性腫瘍と併存しやすく、同一の腫瘍がグルカゴンおよび他のホルモンを分泌する場合と、別の腫瘍が他のホルモンを分泌する場合がある^{10,11)}。褐色細胞腫、クッシング症候群、橋本病の合併などが報告されている^{12,13)}。

グルカゴノーマの重複悪性腫瘍の頻度は 3.9% とされ、きわめてまれである¹⁾。胃癌、胃カルチノイド、子宮癌、下部胆管癌などとの重複悪性腫瘍が報告されている^{1,14)}。近年は画像診断の進歩とともに incidentaloma は増加傾向にあり、他疾患の経過観察中に発見されたり自験例のように切除

標本中に発見された報告例も増えている^{15,16)}。膵の incidentaloma に関してまとめた論文は現在まで無い。これは癌以外では膵の腫瘍の頻度が低い。うえ、腫瘍分類が細分化されており、しかも分類方法も変遷してきているためであろう¹⁷⁾。しかし偶然発見される膵腫瘍は、内分泌腫瘍ではグルカゴノーマやソマトスタチノーマなどに割合が高く、外分泌腫瘍では漿液性嚢胞腫瘍、粘液性嚢胞腫瘍、膵管内腫瘍、solid-pseudopapillary tumor での報告も少なくない³⁾。

微細なグルカゴノーマの報告例もやはり増加している。小さい腫瘍は分泌顆粒が少なく症状が発現しづらいため発見されにくい¹⁸⁾。5mm 以下の腫瘍は 5.8~6.5% であり、グルカゴノーマの中でもさらにまれである^{1,19)}。現在まで報告されている最小のグルカゴノーマは径 1.5mm であり、自験例は 2 番目に小さな腫瘍であった¹⁴⁾。

本症例は術前に診断されず十二指腸乳頭部癌で切除された標本内に偶然発見された、1.8mm 大の微細な、極めて異例な無症候性グルカゴノーマであった。

文 献

- 1) Soga J, Yukawa Y: Glucagonoma/diabetico-dermatogenic syndrome (DDS): A statistical evaluation of 407 reports cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 5: 312-319, 1998
- 2) Stacpoole PW: The glucagonoma syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 2: 347-361, 1981
- 3) 田中孝司, 鳥海正明, 伊藤祐子ほか: グルカゴノーマ症候群とグルカゴノーマ産生腫瘍。胆と膵 17: 33-42, 1996
- 4) 塩崎滋弘, 岡村進介, 宇野 太ほか: 嚢胞形態を示した膵島細胞腫瘍 (無症候性グルカゴン産生腫瘍) の 1 切除例。胆と膵 20: 63-66, 1999
- 5) Morikane K, Kimura W, Inoue S et al: A small glucagonoma of the pancreas with evident ductular and tubular structures. *J Gastroenterol* 32: 562-565, 1997
- 6) Tanaka K, Watabe T, Shimizu N et al: Immunologic characterization of plasma glucagons components in a patient with malignant glucagonoma. *Metabolism* 33: 728-733, 1984
- 7) 花沢一芳, 谷 徹, 星 寿和ほか: 無症候性グルカゴン産生腫瘍の切除例。日臨外会誌 57: 1696-1701, 1996

- 8) 首藤昭彦, 高山 伸, 三木浩榮ほか: 無症候性 Glucagonoma の一例. 日外会誌 99: 124 128, 1998
- 9) 河野世章, 中郡聡夫, 丸山通広ほか: 微小な無症候性グルカゴン産生腫瘍の1例. 日消外会誌 32: 875 878, 1999
- 10) 杉原重哲, 江上哲弘, 鶴崎成幸ほか: グルカゴノーマ併存膵インスリノーマの1切除例. 日消外会誌 28: 2295 2298, 1995
- 11) 野口由美, 吉井町子, 塚口 功ほか: インスリノーマとグルカゴノーマを合併した MENI 型の1例 選択的経動脈カルシウム負荷肝静脈採血の試み. 臨放線 41: 385 388, 1996
- 12) 野津和巳, 伊東康男, 中山博識ほか: クッシング症候群と橋本病を合併したグルカゴン産生腫瘍の1例. ホルモンと臨 49: 112 114, 2001
- 13) 三橋 修, 山口武人, 税所宏光ほか: 褐色細胞腫を伴った悪性グルカゴノーマの1例. 胆と膵 19: 180 181, 1998
- 14) 長井一信, 鈴木栄治, 花岡俊仁ほか: 下部胆管癌切除標本にて発見された微小膵悪性グルカゴノーマの1例. 日臨外会誌 60: 1638 1642, 1999
- 15) 長島夏子, 竹内和男, 染谷貴志ほか: 肝嚢胞状腫瘍が診断の契機となった膵グルカゴノーマの1例. 消画像 1: 721 726, 1999
- 16) 吉雄直子, 北島孝一, 大里浩樹ほか: 検診を契機に発見され, 選択的動脈内カルシウム負荷試験が術前診断に有効であった径 15mm の膵グルカゴノーマの1例. ホルモンと臨 46: 156 161, 1998
- 17) 堀口祐爾: 膵嚢胞性疾患の画像診断におけるピットフォール. 日画像医誌 21: 101 110, 2002
- 18) Bordi C, Ravazzola M, Baetens D et al: A study of glucagonomas by light and electron microscopy and immunofluorescence. Diabetes 28: 925 936, 1979
- 19) 戸田宏一, 宗田滋夫, 末岐博文ほか: 無症状に経過した malignant microglucagonoma の1例. 日消外会誌 24: 3012 3016, 1991

A Case of a Minute Glucagonoma as an Incidentaloma Exposed in a Pancreas Resected for a Carcinoma of the Ampulla of Vater

Yutaka Shiino, Shunzo Ozaki and Masato Komuro
Department of Surgery, Musashino General Hospital

We report a case of a 1.8 mm asymptomatic glucagonoma incidentally discovered without preoperative diagnosis in a resected specimen of a carcinoma of the ampulla of Vater. A 55-year-old woman hospitalized for icterus, brown urine and general fatigue was found to have obstructive jaundice due to carcinoma of the ampulla of Vater. No glucose intolerance, skin lesion, or tumor of the pancreas was identified preoperatively. She underwent pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. A tumor 1.8 mm in size was found in the head of the pancreas and carcinoma of the ampulla of Vater. Immunohistologic labeling showed it to be glucagonoma. In recent years, reports of glucagonoma have increased in number as a result of progress in diagnostics. Glucagonoma, however, incidentally discovered in a resected specimen or as small as 1.8 mm is extremely rare.

Key words : glucagonoma, incidentaloma

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 400 404, 2004]

Reprint requests : Yutaka Shiino Department of Surgery, Musashino General Hospital
977 9 Obukuroshinden, Kawagoe, 350 1167 JAPAN