

多中心性発生が疑われた悪性グルカゴノーマの1例

金沢大学消化器外科, 同 病理部*

塩澤 邦久 北川 裕久 中村 慶史 西村 元一
 藤村 隆 萱原 正都 清水 康一 太田 哲生
 三輪 晃一 野々村昭孝*

49歳の男性。1990年検診で高血糖を指摘されていた。2000年4月頃より体重減少(5kg/6か月)を認め、近医受診したところ膵腫瘍を指摘され当科入院となった。入院時、耐糖能障害、血中グルカゴン高値を認め、CT検査にて膵体尾部に複数個の腫瘍を、血管造影では同部位に腫瘍濃染像を認めた。以上より、グルカゴノーマを疑い膵体尾部切除を行った。腫瘍は膵体尾部に3個(①~③)存在した。病理所見では、腫瘍周囲に脈管浸潤を認め悪性と診断した。免疫染色では①はグルカゴン陽性、膵ポリペプチド陽性、ほかの膵ホルモン陰性、②はグルカゴン弱陽性、他の膵ホルモン陰性、③はグルカゴン強陽性、他の膵ホルモン陰性であった。いずれの腫瘍もグルカゴンを産生していたがグルカゴン産生および膵ポリペプチド産生に差異がみられたため、多中心性発生した悪性グルカゴノーマが疑われた。術後経過は順調で、血中グルカゴンも完全に正常化した。

はじめに

グルカゴノーマは膵ラ氏島A細胞由来のホルモン産生腫瘍で、グルカゴンの過剰分泌により多彩な臨床症状を呈するきわめてまれな疾患とされている。今回我々は、多中心性発生が疑われた悪性グルカゴノーマの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：49歳、男性

主訴：体重減少

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1990年より検診で高血糖を指摘されていた。2000年4月頃より体重減少(5kg/6か月)を認めたため同年11月に近医受診し、CT検査で膵体尾部に腫瘍を指摘され精査目的に当科入院となった。

入院時現症：身長166cm、体重51kg。眼瞼結膜に貧血、黄疸なし。皮膚、舌、口腔内、頸部に明らかな異常なし。腹部は平坦、軟で、肝、脾の腫大はなく、腫瘤を触知せず。

入院時検査所見：空腹時血糖196mg/dl、糖負荷試験で糖尿病型を呈し、抗GAD抗体の上昇を認めた。膵ホルモンは血中グルカゴンが1.510pg/mlと異常高値を示したほか、膵ポリペプチドの軽度上昇のみで、他の

膵ホルモン、膵外分泌機能は正常であった(Table 1)。

造影CT検査：膵体尾部の実質から辺縁にかけて比較的均一、造影後期相でよく染まる約4cm大の腫瘤群(Fig. 1a)、膵尾部に造影早期で濃染し、内部に石灰化、変性を伴う約2cm大の腫瘍を認めた(Fig. 1b)。

腹部血管造影検査：脾動脈造影で膵尾部の腫瘍は膵尾動脈より栄養されており、著明な血管増生と腫瘍濃染像を認めた。膵体部から尾部にかけての腫瘤群は、一部リング状に造影されたが全体像は描出されなかった(Fig. 2)。また、encasementなどの悪性を思わせる所見、および膵頭部、鉤部に小さい濃染像は認められなかった。

頭頸部CT、MRI検査で甲状腺、副甲状腺、下垂体いずれにも異常は認められなかった。以上より、グルカゴノーマと診断し手術を行った。

手術：開腹すると膵体部から尾部にかけて境界明瞭な3個の腫瘍を認めたが、肉眼的に明らかな周囲への浸潤、リンパ節転移を認めなかった。腫瘍が3個存在していたため、術中超音波検査を行い、膵内にさらなる腫瘍のないことを確認後、腫瘍右縁より約4cmの距離をとり、大動脈直上にて膵体尾部切除、脾合併切除術を行った。また、悪性の可能性も否定できないため8a, 8p, 9番のリンパ節郭清を追加した。

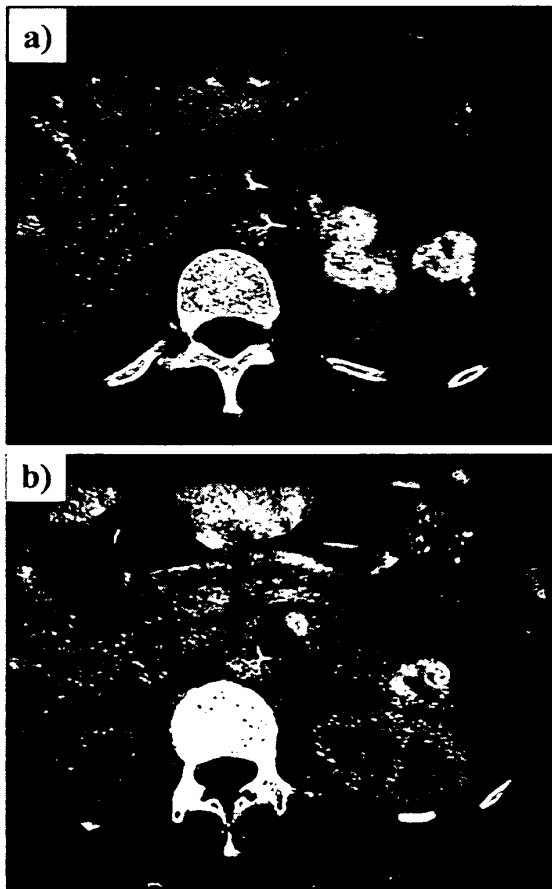
摘出標本：腫瘍は膵体尾部に3個存在していた。いずれも白色調の被膜で覆われ、境界明瞭な充実性、黄

Table 1 Laboratory data upon admission

WBC	4,600 /mm ³	LAP	35 IU/l	Lipase	76 IU/l
RBC	439 × 10 ⁴ /mm ³	ChE	178 IU/l	Elastase I	300 ng/dl
Hb	13.1 g/dl	Amy	116 IU/l	Trypsin	500 ng/dl
Plt	17.3 × 10 ⁴ /mm ³	CPK	39 IU/l	anti-GAD antibody	35.0 pg/ml
BUN	12 mg/dl	T-Bil	0.4 mg/dl	CEA	< 2.0 ng/dl
Cr	0.51 mg/dl	D-Bil	0.1 mg/dl	CA19-9	< 2.0 U/ml
Na	139 mEq/l	TP	5.9 g/dl	DUPAN- II	< 25 U/ml
K	3.7 mEq/l	Alb	3.8 g/dl	IRG	1,510 pg/ml
Cl	104 mEq/l	TG	61 mg/dl	IRI	4.7 μU/ml
Ca	4.4 mEq/l	T-cho	119 mg/dl	VIP	25 pg/ml
GOT	20 IU/l	HDL-cho	49 mg/dl	Gastrin	88.7 pg/ml
GPT	38 IU/l	BS	196 mg/dl	Secretin	68 pg/ml
LDH	101 IU/l	HbA _{1c}	7.2 %	Somatostatin	3.8 pg/ml
ALP	65 IU	HbA ₁	9.0 %	PP	328 pg/ml
γGTP	31 IU/l	CRP	0.1 mg/dl	PFD test	normal

Fig. 1 Contrast-enhanced CT scans

a) Relatively homogenous masses of varying sizes are visible in the parenchyma through periphery of the pancreatic body and tail. b) A mass with internal calcification and denaturation becomes manifest in the pancreas tail.

**Fig. 2** Abdominal angiography

Angiography reveals a hyperdense tumor of the pancreatic tail supplied by pancreatic caudal artery accompanied marked vascularization (gray arrow). A group of masses are visible in the pancreatic body to the tail, partially assuming a ring-like shape (white arrow), although the entire view of the tumor is not visible.

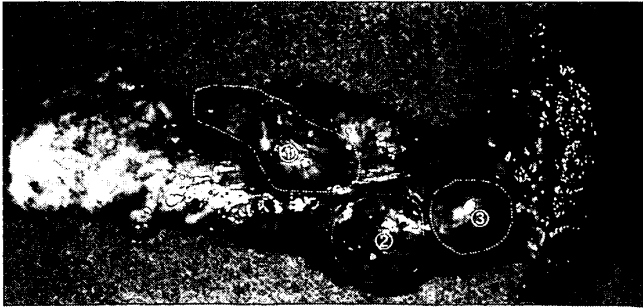


白色、弾性硬の腫瘍で、大きさはそれぞれ① 6.0 × 3.0 × 2.4cm ② 2.7 × 2.0 × 2.0cm ③ 2.5 × 2.6 × 2.0cm であった (Fig. 3).

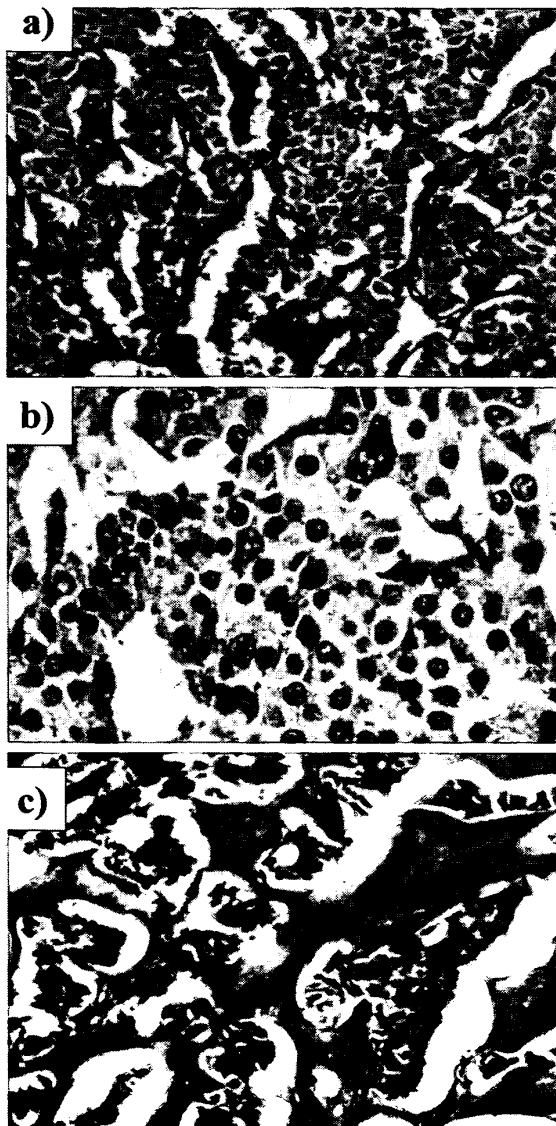
病理組織学的検査所見：いずれの腫瘍も間質の硝子様変化を伴い円形の比較的均一な細胞が索状、リボン状あるいは小胞巣を形成して増生していた (Fig. 4). 腫瘍周囲のリンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲を認めたため悪性と診断した (Fig. 5). また、非腫瘍部の膵島に hyperplasia はなく、A 細胞の分布異常も認

Fig. 3 Removed tissue

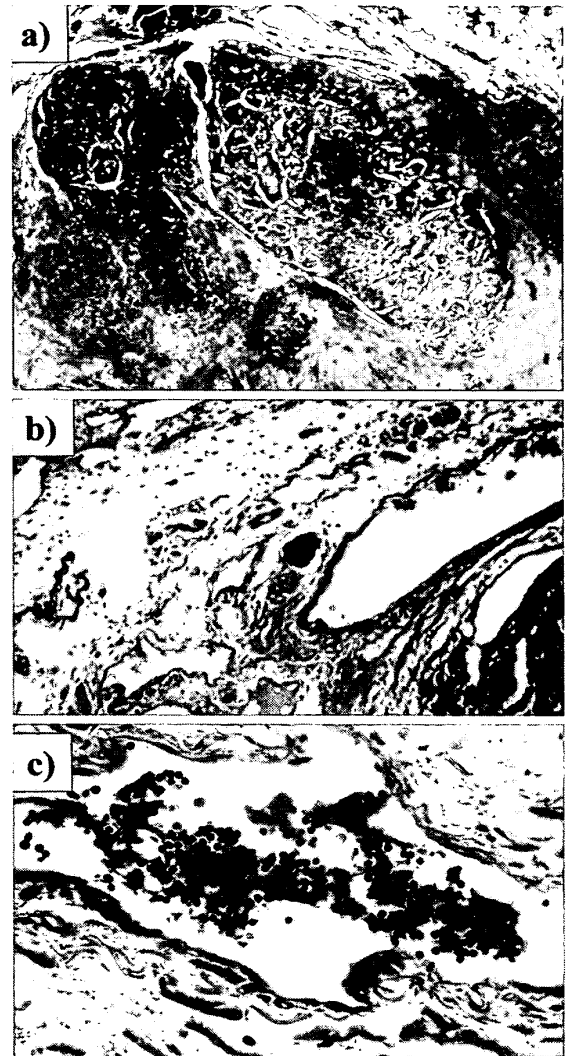
Three tumors resected from the pancreatic body or tail were all covered with a whitish well-demarcated, filled, yellowish white, elastic and hard, with dimensions of $6.0 \times 3.0 \times 2.4\text{cm}$ ①, $2.7 \times 2.0 \times 2.0\text{cm}$ ②, $2.5 \times 2.6 \times 2.0\text{cm}$ ③.

**Fig. 4** Histopathological findings (1)

a) b) All tumors were composed of a restiform, ribbon-shaped or focal arrangement of homogenous circular cell (a : HE, $\times 100$ b : HE, $\times 200$) c) All tumor showed hyaline change of the stroma (HE, $\times 100$)

**Fig. 5** Histopathological findings (2)

a) Lymph node metastasis was seen (HE, $\times 40$), b) Lymphoduct invasion was seen (HE, $\times 40$), c) Venous invasion was seen (HE, $\times 100$)



められなかった。

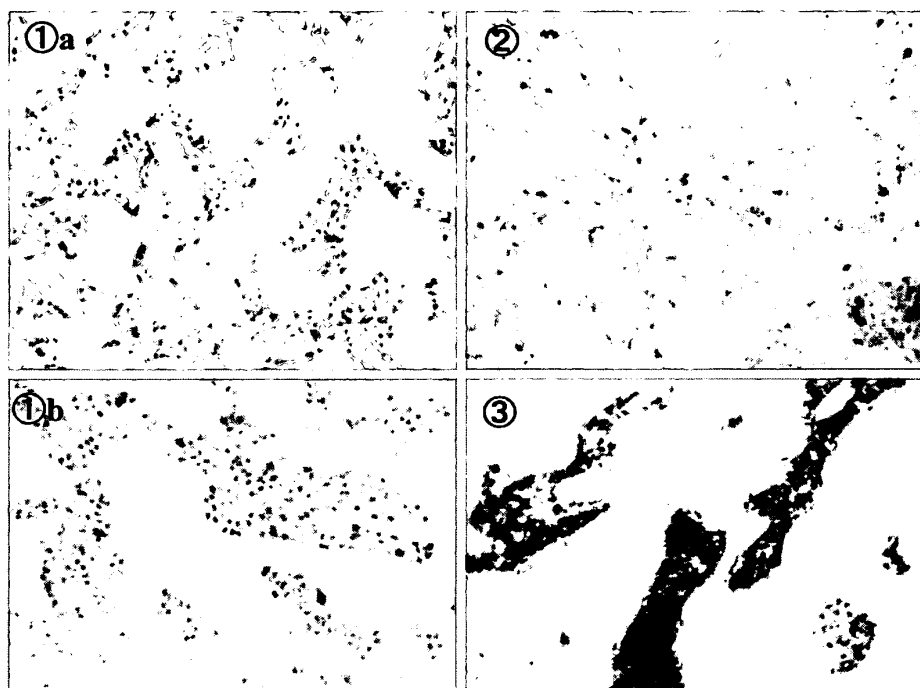
免疫組織化学染色：腫瘍①はグルカゴン陽性，膵ポリペプチド陽性，他の膵ホルモン（インスリン，ソマトスタチン，以下同）陰性，腫瘍②はグルカゴン弱陽性，他の膵ホルモン陰性，腫瘍③はグルカゴン強陽性，ほかの膵ホルモン陰性であった（Fig. 6）。

以上より，いずれの腫瘍もグルカゴンを産生しているが，ホルモン産生に差異があるため膵内転移というよりはむしろ，多中心性発生した悪性グルカゴノーマが疑われた。

術後経過：血中グルカゴンは術直後より著明に減少し，術後1日目には 50pg/ml と完全に正常化し，その後も正常範囲内で推移している。術12か月後の現在，

Fig. 6 Immunohistochemistry

① Tumor No. 1 tested positive in immunostaining for both glucagon (a) and pancreatic polypeptide (b). ② Tumor No. 2 weakly positive for glucagon. ③ Tumor No. 3 strongly positive for glucagon. All 3 tested negative for other pancreatic hormones.



再発徴候もなく健在で、外来にて経過観察中である。

考 察

グルカゴノーマは膵内分泌腫瘍のうち1~2%を占める極めてまれな腫瘍¹⁾²⁾として知られている。本邦でのグルカゴノーマまたはグルカゴン産生腫瘍は、我々が調べた限りでは本症例も含め143例(医学中央雑誌1986~2001)であった。

臨床症状は、高グルカゴン血症、耐糖能異常、体重減少、壊死性遊走性紅斑、正球性正色素性貧血、低アミノ酸血症などがあり、グルカゴノーマ症候群と呼ばれている²⁾³⁾。本症例では、皮膚病変はみられなかったが、血中グルカゴン値が1,510pg/dと高値で、耐糖能異常、体重減少を伴ったため術前よりグルカゴノーマと診断された。

画像所見ではグルカゴノーマは、膵内分泌腫瘍の中でも比較的大きな腫瘍として発見されやすく、境界明瞭で、約20%に石灰化を伴い、腫瘍が大きくなるに従い変性を来す⁴⁾⁵⁾といわれるが、本症例もほぼ典型的な所見を呈していた。

腫瘍径と転移の関係をみると、腫瘍径の増大とともに転移の確率も増し、Sogaら¹⁾によると、転移を来していたのは、原発巣が20mm以下で8.8%、21~50mm

で47.7%、51mm以上で66.7%であった。転移の部位としては、肝(80%)、リンパ節(38%)が多く、その他骨、腸間膜、肺、副腎などが報告されている。本症例では、脾動脈幹リンパ節(11番)に3個転移を認めた。

グルカゴノーマの発生臓器は大部分が膵で、腫瘍は膵体部から尾部に好発する傾向が見られ、これは正常膵におけるA細胞の分布状態と一致する⁶⁾。また、インスリノーマなどの膵内分泌腫瘍は、ほとんどが単発⁷⁾⁸⁾なのに対し、グルカゴノーマはSogaら¹⁾によると多発例が11.8%と報告している。本邦で、多発したと報告されているのは143例中2例のみであった⁶⁾⁹⁾。

本症例は膵体尾部に3個の腫瘍を認めたが、成因として、①多中心性発生、②膵内転移、③1つの腫瘍が近傍のリンパ節に転移し、そのリンパ節が増大し、膵に直接浸潤した、などの可能性が考えられた。病理検索にて3個の腫瘍はいずれも膵内に存在しており、リンパ節転移からの増大、浸潤は否定的であった。また、膵内転移とした場合、腫瘍がimmatureな段階で転移し、増大したものと考えられるが、切除標本で3個以外に転移と思われる小さい腫瘍が全くみられないこと、また、腫瘍のheterogeneityということ considering

も、個々の腫瘍間のホルモン産生にかなり差異があることから膵内転移も否定的であり、多中心性発生した可能性が最も高いと考えられた。

本邦において、多発したグルカゴノーマ（本症例を除く）2例を検討したところ、2例とも、腫瘍は膵全体に多発しており、大きさは10mm前後で、10個以上存在していた。そのうち1例は、多発性内分泌腺腫瘍症1型（Multiple endocrineneoplasia Type 1；以下、MEN）を合併していた。MEN1 随伴率は5～10%と報告されている^{9)~11)}。2例とも多中心性発生か膵内転移かなどの記載はなく、また、症例数も少ないことから詳細な検討は出来ないが、グルカゴノーマが多発する場合、A細胞の分布にかかわらず膵全体に発生しており、血液検査、CT、超音波検査などにて厳密な経過観察が必要と思われた。

文 献

- 1) Soga J, Yakuga Y : Glucagonomas/daibiti-codermatogenic syndrome (DDS) : A statistical evaluation of 407 reported cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 5 : 312—319, 1998
- 2) 西田暁史, 佐々木 誠, 古川正人ほか : 多発性内分泌腫瘍を伴った悪性グルカゴノーマの1例. *胆と膵* 21 : 927—932, 2000

- 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ン産生腫瘍. *胆と膵* 17 : 33—42, 1996
- 4) Bueton PC, Parrino TV, Buck JL et al : Pathologic-imaging correlation among size, necrosis and cysts, calcification, malignant behavior, and functional status. *Am J Roentgenol* 165 : 1175—1179, 1995
- 5) 堀 雄三, 森 宣 : 内分泌臓器画像診断とその進め方. *画像診断* 18 : 1258—1267, 1998
- 6) 勝見康平, 小林邦生, 久保田英嗣ほか : 膵全体に浸潤した多発性悪性グルカゴノーマの1例. *名古屋病紀* 23 : 33—36, 2000
- 7) 小原 剛, 西野徳之, 藤井常志ほか : グルカゴノーマ. *肝胆膵* 38 : 981—985, 1999
- 8) Abe, Kubota, Noie et al : A rare combination consisting of primary hyperaldosteronism and glucagonoma. *Am J Gastroenterol* 94 : 1397—1401, 1999
- 9) 伊豆蔵正明, 高井新一郎, 芝 英一ほか : MEN1における膵内分泌腫瘍. *胆と膵* 17 : 61—65, 1996
- 10) 曾我 淳, 鈴木 力, 八鍬靖子 : 消化管ホルモン産生腫瘍 *内分泌外科* 10 : 299—305, 1993
- 11) Mignon M, Ruzsiewicz P, Podevin P et al : Current approach to the management of gastrinoma and insulinoma in adults with multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 17 : 489—497, 1993

A Case of Malignant Glucagonoma of Multicentric Occurrence

Kunihisa Shiozawa, Hirohisa Kitagawa, Keishi Nakamura,
Genichi Nishimura, Takashi Fujimura, Masato Kayahara, Kouichi Shimizu,
Tetuo Ota, Kouichi Miwa and Akitaka Nonomura*

Department of Gastroenterological Surgery and Department of Pathology*, Kanazawa University.

A 49-year-old, man diagnosed with hyperglycemia during a physical checkup in 1990 began losing weight in April 2000, dropping 5 kg in 6 months. He was diagnosed elsewhere with a pancreatic tumor and was referred to our department and admitted. On admission, we noted oxyhyperglycemia and hyperglucagonemia. Computed tomography (CT) showed multiple tumors in the pancreatic body and tail. Angiography showed hyperdense masses, suggesting tumors in the same lesion. Based on these findings, he was suspected of glucagonoma and underwent resection of the pancreatic body and tail. Three tumors detected in the pancreatic body and tail were removed tissue and vascular invasion was seen pathologically around the tumors, which were judged to be malignant. Tumor No. 1 tested positive in immunostaining for both glucagon and pancreatic polypeptide, Tumor No. 2 weakly positive for glucagon, Tumor No. 3 strongly positive for glucagon. All 3 tested negative for other pancreatic hormones. Although all were glucagon-producing, they differed in the production of other pancreatic hormones, and were thought as multicentric malignant glucagonoma. The postoperative course was uneventful, and blood glucagon normalized after surgery.

Key words : glucagonoma, multicentric onset

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 35 : 1788—1792, 2002]

Reprint requests : Kunihisa Shiozawa Department of Gastroenterological Surgery, Kanazawa University
13-1 Takaramachi, Kanazawa, 920-8641 JAPAN