

[症例]

皮疹を契機に発見された膵グルカゴノーマの1例

中 尾 圭太郎 関 秀 一 岡 裕 之 星 本 相 浩
窪 田 賢 輔 工 藤 卓 也 国 吉 孝 大久保 裕 司
庄 古 知 久¹⁾ 尾 崎 正 彦¹⁾

(2000年6月9日受付, 2000年8月8日受理)

要 旨

壊死性遊走性紅斑の出現からグルカゴノーマが疑われ、確定診断・外科的治療に至った膵グルカゴノーマ及び肝転移の1例を経験した。腫瘍の切除により血中IRGは速やかに正常化し、臨床症状も徐々に軽快した。

グルカゴノーマの特徴的症狀は皮膚病変、耐糖能異常、体重減少であるが、皮膚病変の出現率は本邦では40%と比較的少なく、その他の症状及び臨床・画像検査で早期診断に努める必要があると思われた。

Key words : グルカゴノーマ, 症候性膵島細胞腫, 壊死性遊走性紅斑

I. 緒 言

グルカゴノーマは膵島内分泌腫瘍の一つであるが、インスリノーマに比しその報告例が少ない稀な疾患である。その大多数が悪性で、かなり進行してから診断されることが多いため、一般に予後不良とされている。今回我々は特徴的な皮疹を契機に発見され、外科的治療を施行した膵グルカゴノーマの1例を経験し、貴重な症例と考えここに報告する。

II. 症 例

患 者 : 57歳, 男性。

既往歴 : 特記すべきことなし。

家族歴 : 兄, 尿崩症の疑い。

主 訴 : 全身倦怠感, 体重減少, 全身の発疹。

現病歴 : 平成7年より全身に皮疹が出現, 次第に増悪し当院皮膚科で壊死性遊走性紅斑と診断された。平成10年1月より全身倦怠感, 体重減少が出現し当科を受診, 腹部超音波, CT, MRI検査にて膵尾部に径2cm, 肝S7に径3cmの腫瘍を認めた。同年4月皮疹・膵腫瘍の原因としてグルカゴノーマが疑われ血中グルカゴン濃度を測定したところ1740pg/mlと高値であったため, 膵グルカゴノーマ及びその肝転移が疑われ, 精査加療目的にて同年5月27日当科入院となった。

入院時現症 : 身長165cm, 体重48kg(4ヶ月で20kg減少), 眼瞼結膜貧血, 黄疸なし。口角炎・舌

横浜労災病院消化器科, ¹⁾ 同・外科

Keitaro Nakao, Hideichi Seki, Hiroyuki Oka, Aihiro Hoshimoto, Kensuke Kubota, Takuya Kudo, Takashi Kuniyoshi, Yuji Ohkubo, Tomohisa Shouko¹⁾ and Masahiko Ozaki¹⁾: A case of pancreatic glucagonoma found out on occurrence of eruptions.

Department of Gastroenterology, Yokohama Rousai Hospital, ¹⁾ Department of Surgery, Yokohama Rousai Hospital, Yokohama 222-0036.

Received June 9, 2000, Accepted August 8, 2000.

(現所属 千葉大学医学部内科学第二講座 Tel. 043-226-2092.)

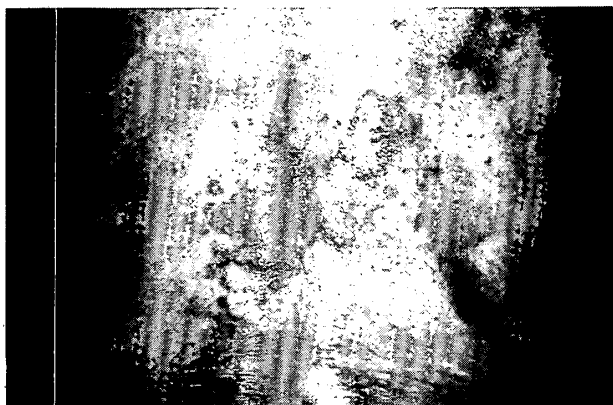


図1 皮膚肉眼所見（躯幹背側）

顔面・躯幹・四肢などほぼ全身に掻痒・小水疱を伴う地図状紅斑が著明に認められた。



図2 皮疹の組織所見

角層下の水疱形成，顆粒層の壊死・融解・核の脱出がみられ，壊死性遊走性紅斑と診断された。

炎あり。胸部聴打診上異常なし，腹部平坦・軟，腫瘤触知せず，肝・脾触知せず。両下腿浮腫軽度。ほぼ全身に掻痒・小水疱を伴う地図状紅斑著明（図1）。神経学的異常所見なし。

皮膚生検所見：表皮上層の壊死融解による水疱形成を認め，壊死性遊走性紅斑と診断された（図2）。入院時検査所見：Hb 6.3 g/dl，Ht 20.5 %と正球性正色素性貧血を認めた。TP 6.1 mg/dl，Alb 2.7 mg/dl，総アミノ酸 886.6 nmol/mlと低蛋白血症・低アミノ酸血症を認め，アミノ酸はほとんどの分画で異常低値であった。CRP 3+，血沈 127 mm/hと炎症反応も認めた。肝・腎機能・電解質はほぼ正常であった。空腹時血糖は77 mg/dlと正常であったが，空腹時尿糖(+)で，75 g-経口ブドウ糖負荷試験では血糖が60分値195 mg/dl，120分値189 mg/dlと境

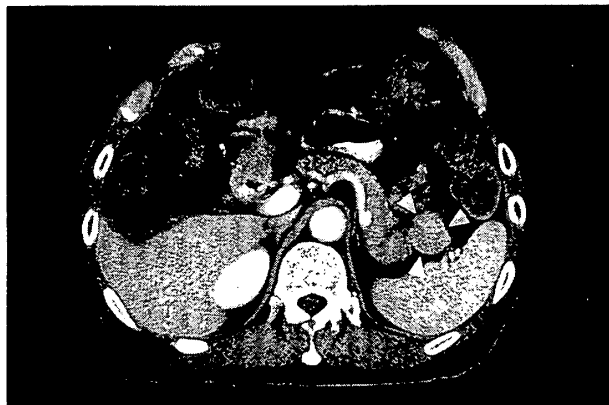


図3 腹部CT検査

膵尾部に単純で低～等吸収腫瘤を認め，辺縁に軽度造影効果が見られた。（造影剤2.5 ml/secで静注開始し約30秒後に撮像）

界型を示し，血中グルカゴン値は抑制されなかった。腫瘍マーカーは，CEA，CA19-9，AFPともに正常範囲内であった。内分泌学的検査では血中グルカゴン 1670 pg/mlと異常高値で酢酸オクトレオチド負荷で抑制された。経皮的門脈穿刺による選択的門脈採血では，脾静脈中のグルカゴンは2590～3200 pg/mlと末梢血よりやや高値，門脈本幹および下腸間膜静脈中のグルカゴンは1070～1390 pg/mlと末梢血とほぼ同程度の値であった。ガストリン，インスリン，下垂体前葉，甲状腺，副甲状腺，副腎皮質・髄質ホルモンはほぼ正常範囲内であった。

上部・下部消化管内視鏡検査：特記所見なし。

腹部超音波検査：膵尾部に境界明瞭な径2 cmの低エコー腫瘤を認めた。肝S7区域に境界不明瞭な径3 cmの低エコー領域を認めた。

甲状腺超音波検査：異常なし。

腹部CT検査：膵尾部に単純で低～等吸収腫瘤を認め，辺縁に軽度造影効果が見られた（図3）。

肝S7区域に単純で低吸収腫瘤を認めた。

頭部CT検査：異常なし。

腹部MRI検査：膵尾部にT1強調，T2強調像ともに低信号腫瘤を認めた。肝S7区域にT1強調像で低信号，T2強調像で高信号を示す腫瘤を認めた。

腹部血管造影：膵尾部に明らかな腫瘍濃染像を認め，（図4）。肝S7区域に淡い腫瘍濃染像を認めた。

内視鏡的逆行性膵管造影：主膵管尾側端の途絶を

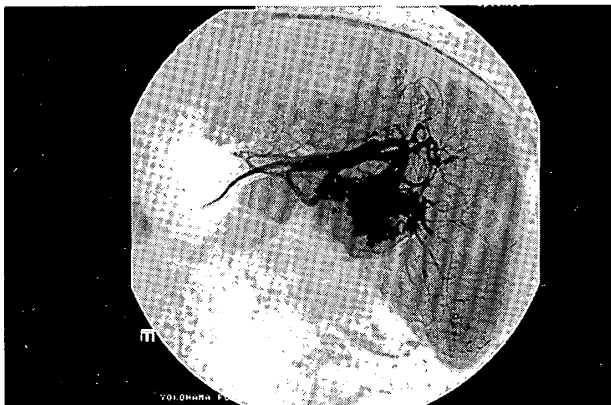


図4 腹部血管造影
膵尾部に腫瘍濃染像を認めた。

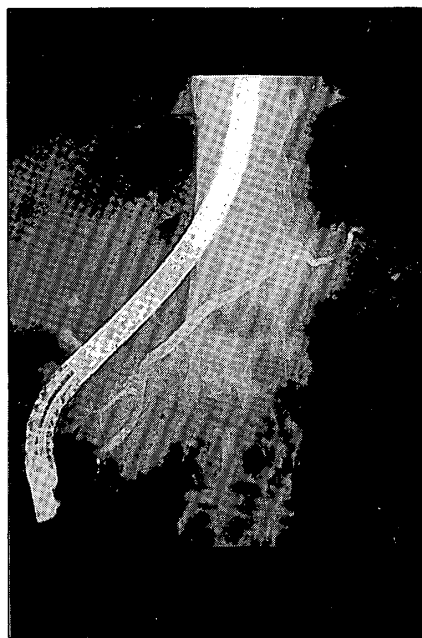


図5 内視鏡的逆行性膵管造影
主膵管尾側端の途絶を認めた。

認めた(図5)。

以上の検査結果より膵グルカゴノーマおよび肝転移との確定診断を得た。その他の内分泌腺に異常を認めなかったことより、多発性内分泌腺腫症(MEN)は否定的であった。入院後低アミノ酸血症に対しアミノ酸製剤の補充を行ったところ、3日目に皮疹は劇的に改善した。原発巣、転移巣に対しては平成10年6月25日当院外科にて膵体尾部・肝部分切除および第1群リンパ節郭清、脾摘術を施行した。手術翌日の血中グルカゴンは69pg/mlと正常化した。その後全身倦怠感や体重減少などの症状も徐々に改善していた。



図6 膵腫瘍の病理組織学的所見(HE染色100倍)
柵状・充実性・腺管状に密に配列した腫瘍細胞が認められた。

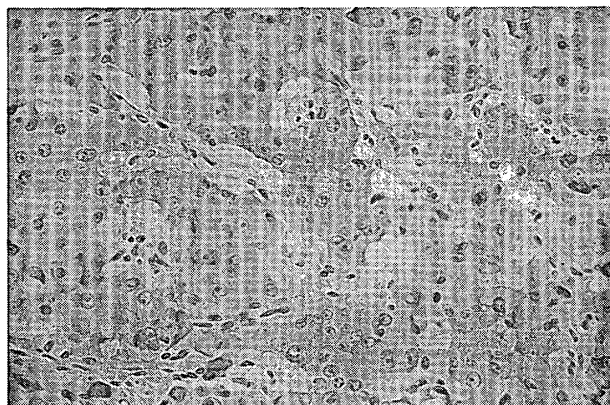


図7 免疫染色(グルカゴン染色80倍)
腫瘍細胞内にグルカゴン染色で染まる部分が認められた。

切除標本所見：膵・肝の病巣はいずれも結節集簇様の腫瘍構造を示し、周囲膵・肝組織への浸潤を認めた。

病理組織学的所見：柵状・充実性・腺管状に密に配列した腫瘍細胞が認められ(図6)、免疫染色では、腫瘍細胞内にグリメリウス陽性の内分泌顆粒を認め、グルカゴン染色も陽性であった(図7)。これらの所見は膵原発巣・肝転移巣ともに同様であった。なお、リンパ節転移は認めなかった。

付記：平成12年2月新たに肝転移が認められ、再び肝部分切除術が施行された。

Ⅲ. 考 察

グルカゴノーマは世界で約300例しか報告がない非常に稀な疾患である。本邦では自験例を含め

33例が報告されている[1-3]。詳細な記載のない報告もあるが、その大多数が悪性で予後不良であり、腫瘍径は平均5.8cmと比較的大きくなってから発見されることが多いが、最小で0.7cmの報告もある[3]。70%は膵体・尾部に発生し、60%に肝転移が認められ、性差はほとんどみられていない。なお、多発性内分泌腺腫症(MEN)を呈したグルカゴノーマは1例のみ報告があった[4]。

グルカゴノーマの臨床症状として重要なものは皮膚病変、耐糖能異常、体重減少である。これらの症状に加え高グルカゴン血症、低アミノ酸血症および膵腫瘍の存在が確認できれば診断は確定するが、アルギニン、エピネフリンなどのグルカゴン分泌刺激試験で著しい過剰反応を示し、経口ブドウ糖負荷試験でグルカゴンが抑制されないこと[5]が確認できれば診断は更に確実となる。

その病態生理は以下のように説明されている。腫瘍細胞から大量に産生されるグルカゴンの作用により、肝のグリコーゲンが分解され、血中にグルコースとして放出されるため、耐糖能異常が出現する。また同様に、アミノ酸からの糖新生も亢進するためアミノ酸が不足し、低アミノ酸血症となる[6]。さらに、低アミノ酸血症が原因となって皮膚では表皮上層の壊死融解が起こり、特徴的な壊死性遊走性紅斑を呈する。この皮膚病変はアミノ酸製剤の投与により改善する。

治療の原則はできるだけ早期に腫瘍を外科的に切除することである。完全に切除できれば血中グルカゴン値は速やかに低下し、臨床症状も軽快する。しかし、完全切除が不能な場合は、ダカルバジン、ストレプトゾトシンなどによる化学療法や、ソマトスタチン誘導体である酢酸オクトレオチド(SMS 201-995)によるホルモン分泌抑制療法が有用である[5, 7]。

本症例は皮疹を契機にグルカゴノーマが発見された。皮膚病変の出現率は67%との報告[4]もあるが、本邦報告例では皮膚病変は40%にしか明記されておらず、耐糖能異常や体重減少および膵腫瘍を認めた場合は、血中グルカゴン値を測定し早期診断に努める必要がある。また画像検査の進歩

により、微小な膵腫瘍を呈した無症候性のグルカゴノーマも今後多く発見されてゆくものと期待される。

なお、本論文の要旨は1998年12月に第252回日本消化器病学会関東支部例会において報告した。

SUMMARY

We reported a case of pancreatic glucagonoma with liver metastasis. In this case, necrolytic migratory erythema (NME) led to the diagnosis of glucagonoma. After resection of the lesions, serum glucagon level normalized immediately and the clinical symptom subsided gradually. A triad of glucagonoma is skin disorder, diabetic disorder, and body weight loss, however, in Japan the skin lesions have been documented in only 40% of this disease.

文 献

- 1) 常見幸三, 山本正博, 奥村修一, 大柳治正, 斉藤洋一, 門脇誠三, 千葉勉. グルカゴノーマの1症例. 日消誌 1988; 85: 748-54.
- 2) 首藤昭彦, 高山伸, 三木浩榮, 泉家久直, 棚橋達一郎, 鈴木博, 竹下利夫, 大宮東生, 鬼島宏. 無症候性Glucagonomaの1例. 日外会誌 1998; 99: 124-8.
- 3) Haga Y, Yanagi H, Urata J, Inada M, Shimada S, Nitahara N, Tanimura M. Early detection of pancreatic glucagonoma. Am J Gastroenterology 1995; 90(12): 2216-23.
- 4) Wermers RA, Fatourech V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome Clinical and pathologic features in 21 patients. Medicine 1996; 75: 53-63.
- 5) 津田謹輔. 消化管ホルモンおよび産生腫瘍. 内分泌・代謝病学, 第3版, 井村裕夫, 他編, 医学書院, 東京. 1993; 489-90.
- 6) 山口健, 阿部薫. 消化管ホルモン. 新内分泌・代謝病学, 第1版, 吉田尚, 他編, 医学書院, 東京. 1984; 270.
- 7) Rosenbaum A, Flourie B, Chagnon S, Blery M, Modigliani R. Octreotide (SMS 201-995) in the treatment of metastatic glucagonoma: report of one case and review of the literature. Digestion 1989; 42: 116-20.