

嚢胞性グルカゴノーマを発症した 多発性内分泌腺腫症 I 型の 1 例

猿井 宏*¹ 奥村昇司*¹ 嘉村正徳*¹ 宅野 洋*¹
 石塚達夫*¹ 安田圭吾*¹ 鷹尾博司*² 梅本敬夫*²
 深田代造*² 下川邦泰*³ 吉本勝彦*⁴

*¹岐阜大学医学部第三内科

*²同 第二外科

*³同 臨床検査医学

*⁴徳島大学医学部臨床分子栄養学

はじめに

グルカゴノーマは、膵ランゲルハンス島ホルモンの過剰産生を伴う腫瘍で、特徴的な症候を呈し glucagonoma syndrome として知られている。比較的稀な疾患であり、なかでも嚢胞性グルカゴノーマは、木原ら¹⁾の集計では世界で6例の報告があるのみである。また、多発性内分泌腺腫症(以下MEN) type I の膵病変としても極めて稀である。グルカゴノーマの診断における各種負荷検査の有用性に対しても、様々な意見があり一定の見解は得られていない^{2,3)}。今回我々はMEN type I にて経過観察中に、嚢胞性グルカゴノーマを発症し、また、その診断に各種負荷検査が有用であったと考えられた1例を経験したので報告す

る。

症 例

症 例 52歳、男性

既往歴 特記すべきことなし

家族歴 特記すべきことなし

現病歴 昭和48年(31歳時)両耳側半盲を自覚し、下垂体腺腫を指摘され、同年6月下垂体腺腫切除術を施行。視野は正常となったが、術後1年頃より性欲低下、性毛の減少、下肢のむくみに気付き、昭和51年(34歳時)3月、精査、治療目的にて当科入院。術後性下垂体機能低下症と診断され、補充療法開始。その後、当科外来で経過観察していたが、昭和60年(42歳時)、特に自覚症状はなかったが、血清Ca 11.4 mg/dl と高

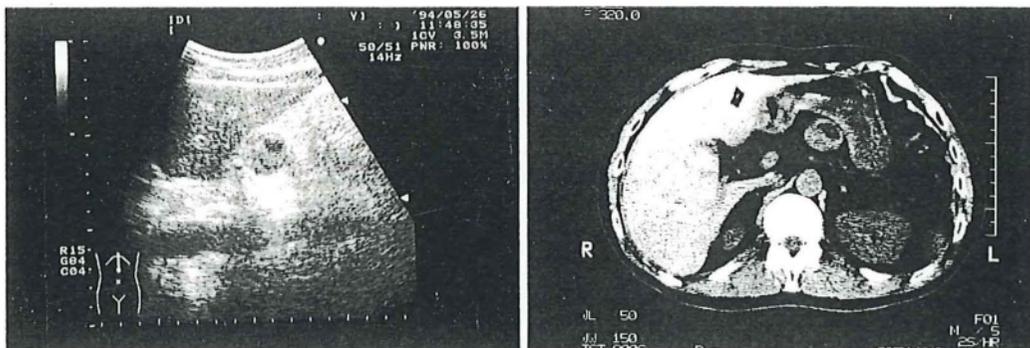


写真1 腹部超音波検査, 腹部CT検査

Ca血症を指摘され、頸部超音波検査にて左副甲状腺腫瘍を認め当科再入院。MEN type I, 左副甲状腺腺腫による副甲状腺機能亢進症と診断され、同年6月副甲状腺腺腫切除術を施行。その後、血清Caは正常化。特に自覚症状を認めなかったが、平成6年2月、腹部超音波検査にて臍体部に腫瘤を認めたため、精査、加療目的にて3月当科入院。

入院時身体所見 身長156 cm, 体重56 kg, 血

圧106/76 mmHg, 脈拍72/分 整, 皮疹は認めず, 舌正常・甲状腺腫触せず。胸腹部に異常所見を認めず。神経学的所見に異常認めず。下腿浮腫認めず。

入院時検査所見 末梢血, 生化学検査に異常は認めず, 尿酸, Znも正常。内分泌学的検査では, ガストリン, インスリンは正常。グルカゴンの軽度高値を認めた(表1)。また, 血中アミノ酸分

表1 入院時検査所見

Na	141	mEq/l	RBC	474×10 ⁴	/mm ³
K	4.1	mEq/l	Ht	43.2	%
Cl	105	mEq/l	Hb	14.5	g/dl
BUN	13.1	mg/dl	WBC	5500	/mm ³
Cr	0.7	mg/dl	Plt	21.6×10 ⁴	/mm ³
T-prot	6.4	g/dl			
Alb	3.8	g/dl	Amylase	130	IU/l
T-bil	0.4	mg/dl	FBS	72	mg/dl
GOT	17	IU/l	CEA	0.1	ng/ml
GPT	23	IU/l	DUPAN-II	17.2	U/ml
LDH	267	IU/l	エラスターゼ1	204.2	ng/dl
ALP	220	IU/l	CA 19-9	10.6	U/ml
T-chol	179	mg/dl			
TG	54	mg/dl	TSH	0.1	μU/ml
UA	3.6	mg/dl	F-T ₃	2.8	pg/ml
Ca	4.6	mEq/l	F-T ₄	1.27	ng/dl
P	2.3	mg/dl			
Zn	94	μg/dl(65~110)			
ガストリン	25.1	pg/ml(200以下)	インスリン	6.1	μU/ml
グルカゴン	280	pg/ml(40~180)	ソマトスタチン	12	pg/ml(1.0~12)
セクレチン	56	pg/ml(60~120)	ADH	1.8	pg/ml(0.3~3.5)

表2 血中アミノ酸分析

アミノ酸名	術前(nmol/ml)	術後(nmol/ml)	基準値	アミノ酸名	術前(nmol/ml)	術後(nmol/ml)	基準値
Taurine	59.5	81.7	40~93	Valine	148.1	227.2	150~310
Urea	3517.3	4439.8	2600~6600	Cystine	26.5	36.8	29~49
Aspartic acid	2.4	3.1	3.0以下	Methionine	15.2	23.7	19~40
Threonine	48.5	197.3	67~190	Isoleucine	43.4	62.2	40~110
Serine	75.4	136.4	72~160	Leucine	91.5	98.7	78~180
Asparagine	43.9	93.5	45~97	Thyrosine	39.2	53.5	40~90
Glutamic acid	29.7	57.3	12~63	Phenylalanine	49.5	51	43~76
Glutamine	263.9	589.6	420~700	Histidine	59.2	59.5	59~92
Proline	70.8	192	78~270	l-Methylhistidine	5.7	Trace	23以下
Glycine	150	298.1	150~350	Tryptophan	45.2	57.1	37~75
Alanine	169.3	554.2	210~520	Ornithine	33.1	177.8	30~110
Citrulline	20.4	36.6	17~43	Lysine	97.5	182.4	110~240
α-Aminobutyric acid	5.0	13.8	8.~27	Arginine	32.4	105	54~130

析では26種類中12種類のアミノ酸の低下を認めた(表2)。

画像診断 腹部超音波およびCT(写真1)では、膵体部に径2cmの辺縁比較的平滑な、内部に一部嚢胞性変化を疑わせる充実性腫瘤を認め、造影効果はほとんどなく、尾側膵管の拡張も認めなかった。超音波内視鏡(写真2)では、膵体部に径約2cmの周囲にhaloを伴う腫瘤を認め、内部に嚢胞性変化を認めた。ERCPでは、膵管の狭窄、断裂はなく、体部の分枝膵管に軽度の外方性の圧排を疑わせる所見を認めた。血管造影は造影剤アレルギーのため施行しなかった。

内分泌学的負荷検査(図1) アルギニン負荷試験ではグルカゴンは頂値1500 pg/mlと過大反応を示し、75g OGTTでも頂値700 pg/mlと増

加反応を示した。

手術所見 以上の検査所見よりグルカゴノーマと診断し、同年6月手術施行。術中超音波検査では、膵体部の腫瘤の他に、膵尾部に径約1cmお

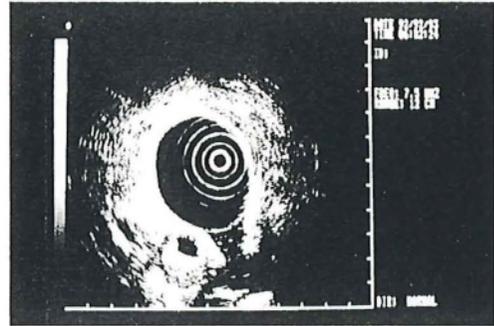


写真2 超音波内視鏡検査

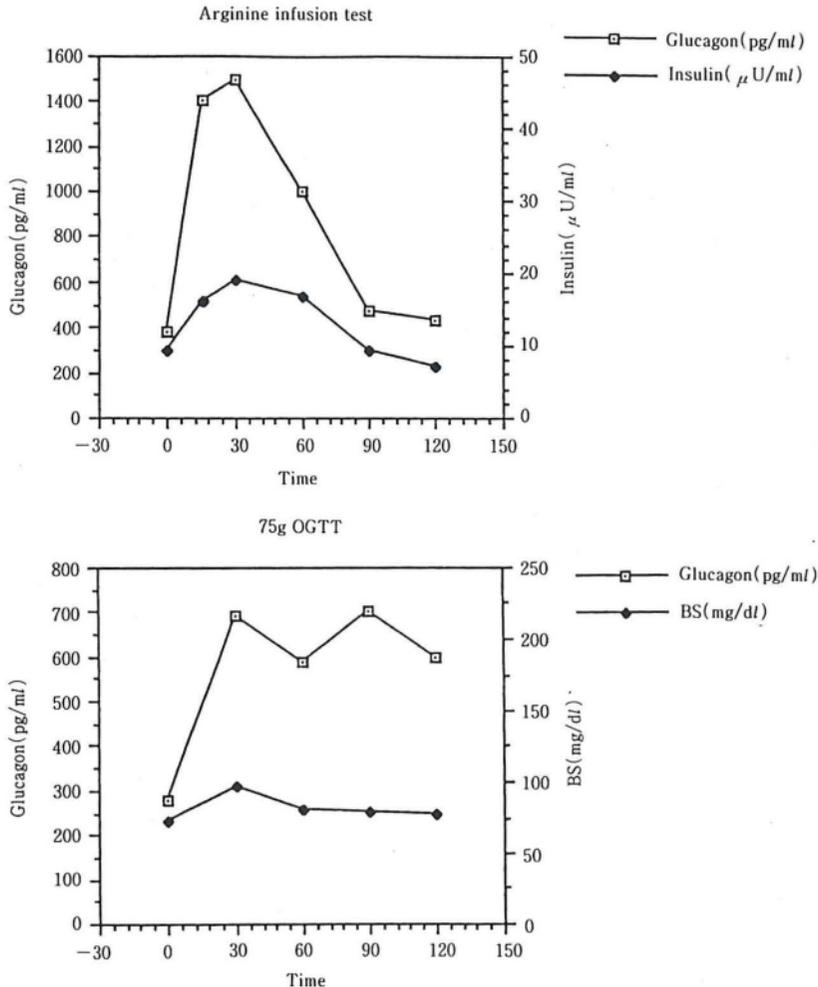
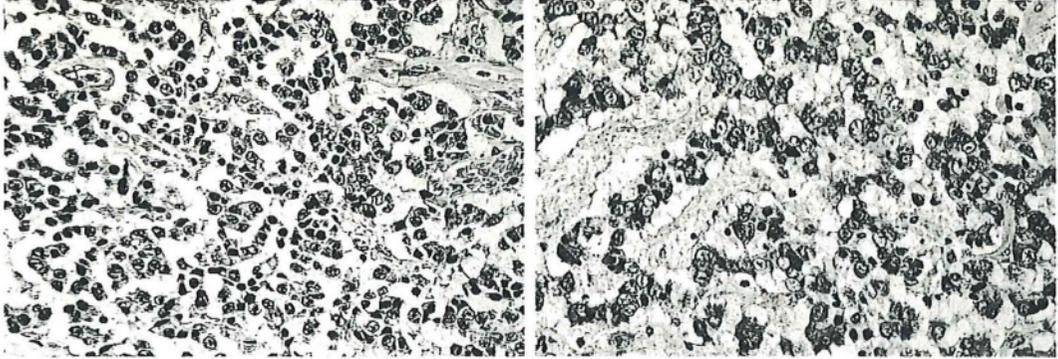


図1 術前負荷検査



Neoplastic epithelial cells with rounded nuclei form cords or ribbon-like arrangement (original magnification $\times 400$ hematoxylin eosin)

Immunohistochemically, most tumor cells shows positive staining for glucagon (original magnification $\times 400$)

写真3 膵腫瘍組織像

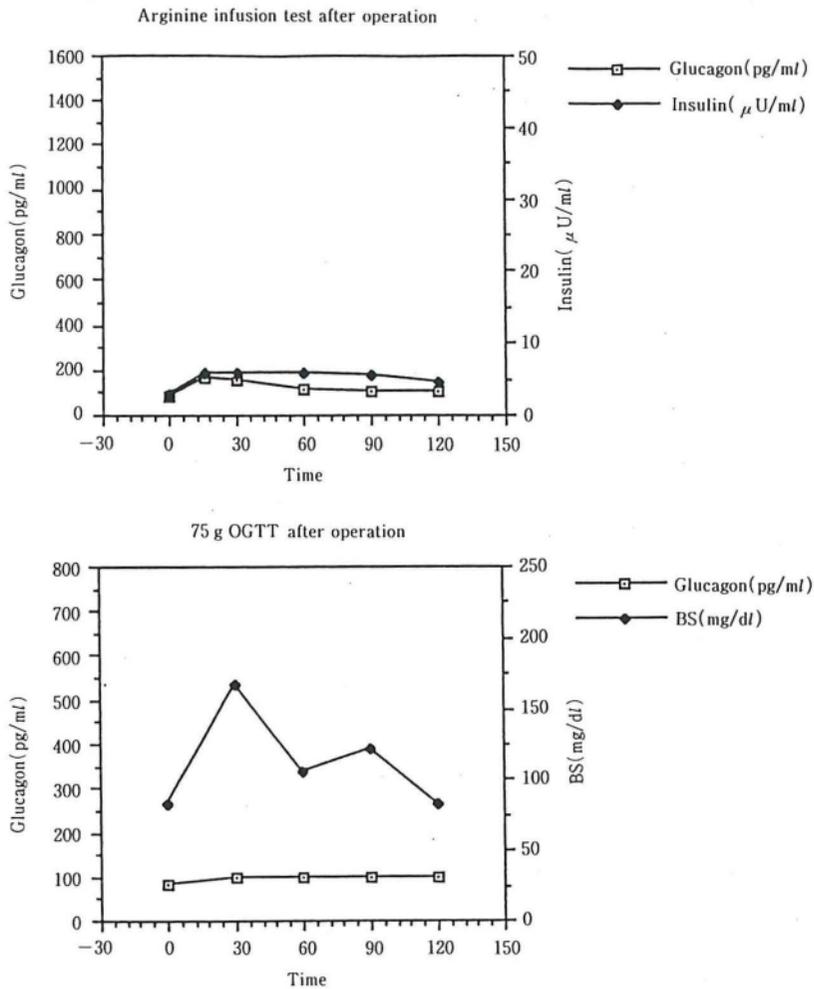


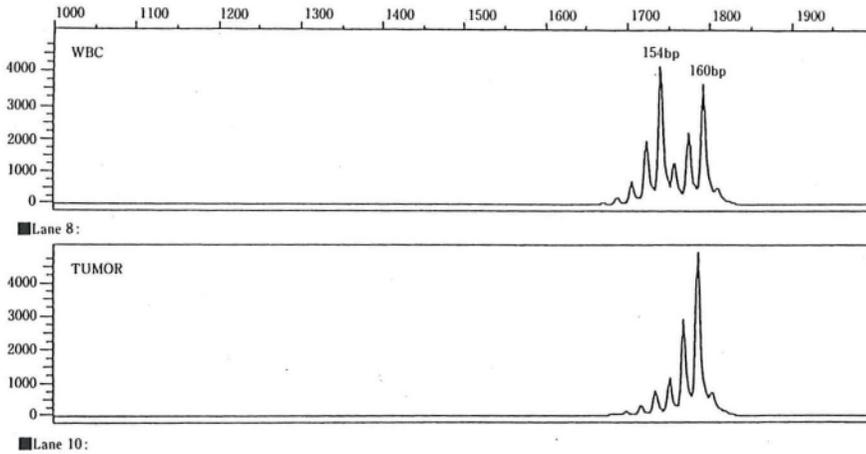
図2 術後負荷検査

D 11 S 527(11 q 13.5)

Applied Biosystems
Model 672
672 Ver. 1.0

Results... 8B, 10B, 12B, 14B, (Tiled)
Run Date: 11/4/1994
Gel File: MYCROSATERITE 08169 Gel

Points 1000 To 2000
Unknown
Unknown
Date: 9/7/1994
Page 1 of 1



D 11 S 35(11 q 22)

Applied Biosystems
Model 672
672 Ver. 1.0

Results... 1B, 2B, 4B, 6B, (Tiled)
Run Date: 11/4/1994
Gel File: Okumura-micro 2 Gel

Points 1000 To 2000
Unknown
Unknown
Date: 9/7/1994
Page 1 of 1

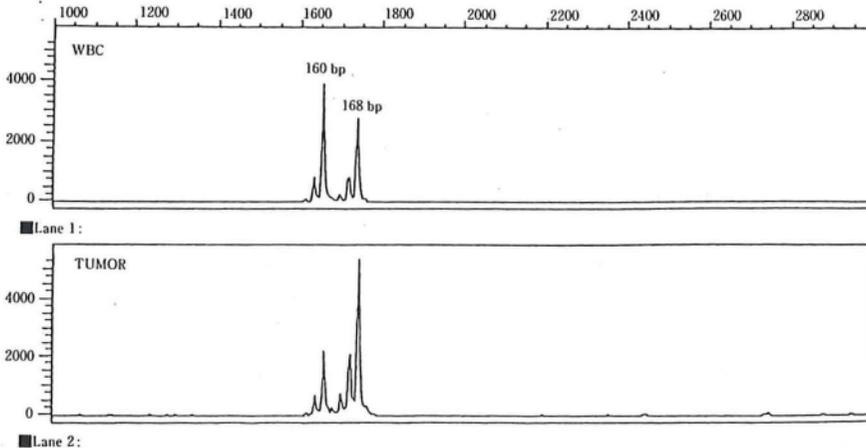


図3 DNA自動シーケンサーによるD11S35およびD11S527座位のマイクロサテライト解析

よび0.5 cmの腫瘤を認めた。臍体部に、赤褐色の被膜に包まれ、内部に嚢胞を有する腫瘤を認め、嚢胞内腔には茶褐色の内容液が存在した。臍尾部にも充実性の小腫瘤を2個認めた。リンパ節あるいは他臓器への転移は認めなかった。

病理組織学的所見 (写真3) HE染色では腫瘍細胞は索状配列およびリボン状配列を示し、グリメリウス染色で陽性、免疫組織染色では3個の腫瘍ともグルカゴンが陽性であったが、インスリン、ガストリン、ソマトスタチンは陰性であった。

術後経過 アルギニン負荷試験および75 g OGTT (図2) では、グルカゴンは基礎値および反応共に正常化した。また血中アミノ酸分析も正常化した(表2)。術後約10カ月を経過した現在も、血中グルカゴンは正常であり、明らかな転移も認めていない。

分子遺伝学的検索 腫瘍細胞を用い、PCR法によるマイクロサテライト分析(図3)を行った。D11S527(11q13.5)では154bpのバンド、およびD11S35(11q22)では160bpのバンドが

腫瘍細胞では loss しており、MEN type I の原因遺伝子座位の近傍に loss of heterogeneity (LOH) を認めた。

考 案

グルカゴノーマは、1942年 Becker ら⁴⁾によって初めて報告され、臨床的には皮疹、体重減少、口内炎、正色素性貧血、耐糖能異常、低アミノ酸血症を伴う膵ラ氏島腫瘍である。Stacpoole の診断基準²⁾によると、1) 腫瘍が直接あるいは画像診断上確認できる。2) 腫瘍細胞が免疫組織学的にグルカゴン陽性であるか、腫瘍組織中のグルカゴン濃度が高値である。3) 血中グルカゴン濃度が高値である。4) a) 皮疹、b) 耐糖能異常、c) 低アミノ酸血症のうち少なくとも1つが存在する。の4項目すべてを満たすものがグルカゴノーマ確診例と定義している。本症例は上記の4項目をすべて満たしており、確診例と考えられた。本疾患は比較的悪性例が多く、常見ら⁵⁾によれば約63%に転移を認め、根治手術と考えられたのは約26%であったと報告している。したがって、早期発見がその治療に重要と考えられる。本邦では1994年までに約60例の報告があるが、血中グルカゴン濃度は平均2300 pg/ml であり、500 pg/ml 以下の症例は約10%にすぎない。血中グルカゴン濃度は、糖尿病、肝硬変、腎不全、その他強いストレス下では200~500 pg/ml 程度まで上昇することがあり、本症例のように基礎値が比較的低値の場合には、それらとの鑑別が必要となる。本疾患におけるグルカゴン分泌に関しては、基礎値以外にもさまざまな薬剤に対する反応性が検討されたが^{2,3)}、一定の見解は得られていない。本症例での、ブドウ糖負荷試験による奇異性上昇、アルギニン負荷試験による過大反応を示し、腫瘍切除による反応の正常化を認めたことは、本疾患における負荷検査の有用性を示唆するものと考えられた。グルカゴノーマはほとんどが充実性腫瘍であり、嚢胞を形成したグルカゴノーマは、木原

ら¹⁾の集計では世界でも6例の報告があるのみである。本症例での超音波内視鏡における、周囲に halo を伴う腫瘍の描出なども、画像診断上興味深いものと考えられた。MEN type I における膵病変としても、グルカゴノーマはきわめて稀で、我々が調べた限りでは、Stacpoole の診断基準を満たすものは本邦では1例のみであった。また、MEN の膵病変は多発性のことが多く⁶⁾、本症例においても、術中超音波検査にて膵尾部に2個の小腫瘍を認め、MEN の膵病変における術中超音波の必要性が示唆された。1988年、Larsson ら⁷⁾により、MEN type I の原因遺伝子が第11染色体(11q12-13)に位置し、MEN type I 患者のインスリノーマに、遺伝子の欠失の指標となるヘテロ接合性の消失(LOH)が第11染色体全体に認められることが報告された。その後、吉本ら⁸⁾をはじめ、世界の数グループにより、下垂体腫瘍、副甲状腺過形成、および膵内分泌腫瘍に原因遺伝子部位を含む第11染色体のLOHが確認された。本症例においても同様にLOHを認め前述の病因論を支持するものであった。

おわりに

MEN type I にて経過観察中に嚢胞性グルカゴノーマを発症した1例を経験した。本症例の診断に、各種負荷検査および術中超音波が有用であった。また、腫瘍における分子遺伝学的検索にて第11染色体にヘテロ接合性の消失を認めた。

文 献

- 1) 木原康之, 他: 睪腺, 9: 245, 1994.
- 2) Stacpoole, P.W.: Endocrinol. Rev., 2: 347, 1981.
- 3) Stacpoole, P.W.: Am. J. Med., 70: 1017, 1981.
- 4) Becker, S.W.: Arch. Dermatol. Syph., 45: 1069, 1942.
- 5) 常見幸三, 他: 日消誌, 85: 748, 1988.
- 6) 吉本勝彦, 他: 日内分泌会誌, 67: 764, 1991.
- 7) Larsson, C.: Nature, 332: 85, 1988.
- 8) Yoshimoto, K.: Cancer Res., 49: 2716, 1989.