症例報告

術前低血糖管理にオクトレオチド皮下注射が有用であった
インスリノーマの1例今村 一步¹⁾ 橋本 敏章¹⁾ 山口 泉¹⁾ 伊藤 裕司²⁾
古井純一郎¹⁾¹⁾長崎県五島中央病院外科²⁾純真学園大学保険医療学部医療工学科

症例は78歳の女性で、意識消失のため近医に救急搬送され、低血糖発作と診断された。腹部造影CTと選択的動脈内カルシウム注入試験で、膵鉤状突起に径17mmの単発性の腫瘍を認めインスリノーマと診断された。術前低血糖管理のためブドウ糖点滴を試みるも、認知症のため自己抜去を繰り返し管理困難であった。オクトレオチド皮下注射に変更したところ血糖値は100~250 mg/dlで推移し低血糖発作は認めなかった。術中造影超音波で腫瘍の局在を確認し、腫瘍核出術を行った。術後血中インスリン値は基準値内となった。インスリノーマによる低血糖症状に対してはブドウ糖点滴、経口摂取で対応がなされるが、認知症例では血糖管理困難な場合も存在する。オクトレオチド皮下注射は患者負担の軽減につながり、術前の低血糖管理に有用と考えられた。

キーワード：インスリノーマ、オクトレオチド、術前管理

はじめに

膵神経内分泌腫瘍（pancreatic neuroendocrine tumor；以下、pNETと略記）は産生するホルモンの種類によりさまざまな臨床症状を呈する。2005年に行われたNeuroendocrine Tumor Workshop Japanによる膵・消化管NETの全国実態調査で、インスリノーマは膵機能性腫瘍の中では最も頻度が高いことが報告されている¹⁾。インスリノーマはインスリン過剰分泌による低血糖症状を引き起こし、血糖管理に難渋する症例も存在する。今回、我々は認知症のため経口・点滴での術前低血糖管理困難症例に対し、ソマトスタチンアナログ製剤であるオクトレオチド皮下注射が有用であったインスリノーマの1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：78歳、女性

主訴：意識消失

家族歴・手術歴：特記事項なし。

既往歴：8年前から記憶障害、見当識障害といった中核症状を認める認知症。

現病歴：2~3年前より歩行時のふらつき、転倒を認めていた。2013年7月に意識消失のため近医へ救急搬送された。血糖値が29 mg/dlと低血糖を認め、インスリノーマが疑われ当科紹介となった。

Fig. 1 Enhanced CT shows a round-shaped mass (arrow) that was 17 mm in size in the uncinate process of the pancreas.

入院時現症：Performance status：Grade 1. 身長 152.5 cm, 体重 56.6 kg, BMI 24.2 kg/m², 体温 36.6°C, 血圧 133/65 mmHg, 脈拍数 68 回/分, 頭頸部・胸部に異常所見なし.

入院時血液検査所見：空腹時血糖値 25 mg/dl と低値を示し, 血中インスリン値 (rapid immunoassay of insulin; 以下, IRI と略記) は 39.5 μ U/ml (基準値: 0.9~12.1 μ U/ml) と上昇していた.

HbA1c は 3.8% と低下していた. 血中ガストリン値は 49 pg/ml (基準値: 200 pg/ml 以下) と基準値内であった.

腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) は基準値内であった.

頭頸部・胸部 CT 所見：下垂体, 副甲状腺を含め, 明らかな異常所見は認めなかった.

腹部造影 CT 所見：臍鉤状突起に径 17 mm の円形で, 強い造影効果がみられる腫瘍を認めた (Fig. 1).

上部消化管内視鏡所見：食道・胃・十二指腸内に異常は認めなかった.

腹部血管造影所見：選択的動脈内カルシウム注入試験 (selective arterial calcium injection test; 以下, SACI 試験と略記) を施行した. 上腸間膜動脈, 左右肝動脈, 脾動脈, 胃十二指腸動脈および下臍十二指腸動脈から造影を行い, 上腸間膜動脈造影時に下臍十二指腸動脈を栄養血管とする腫瘍濃染像を認めた. 肝内を含め, 他部位に明らかな腫瘍濃染像は認めなかった (Fig. 2). SACI 試験の結果は, 上腸間膜動脈刺激 60 秒後に IRI 値は 23.1 μ U/ml から 608.3 μ U/ml と上昇した.

術前低血糖管理：ブドウ糖持続点滴を行ったが, 認知症のため輸液の自己抜去を繰り返し輸液管理が困難であった. 経口摂取も安定せず低血糖発作を繰り返したため, 緊急で血糖値補正の必要性和病状の説明を家族へ行い, 同意を得た上でオクトレオチド皮下注射による血糖管理を試みた. オクトレオチド 50 μ g/日を, 夜間の低血糖予防のため 18 時に皮下注射を行い, 血糖値測定を 10・14・20・22 時に行った. オクトレオチド開始後の血糖値は 100~250 mg/dl で推移し (Fig. 3), 低血糖症状を起こすことなく経過した.

以上, 単発性の臍鉤状突起に存在するインスリノーマの術前診断にて手術を施行した.

手術所見：上腹部正中小開腹の後, 上腸間膜静脈のテーピングを行い, 臍鉤状突起を展開した. 術中造影超音波で, 臍鉤状突起に境界明瞭な円形の外縁が造影される低エコー腫瘍影が認められた. 脾実質と腫瘍被膜の間を結紮・剥離しながら核出術を行った. 腫瘍核出後, IRI 値は 11.3 μ U/ml から 1.50 μ U/ml と低下した.

病理組織学的検査所見：摘出標本の断面は充実性で白色調 (Fig. 4a), 被膜形成を認め (Fig. 4b), 硝子

Fig. 2 (a) The tumor (arrow) was visualized via the superior mesenteric arteriography. (b) The inferior pancreaticoduodenal artery was the tumor feeding vessel (arrow).

Fig. 3 Chronological changes of blood glucose level. Arrows indicate subcutaneous injections of octreotide at six p.m.

化傾向を示す間質を伴うクロマチンに富んだ類円形の核と淡明な胞体を持つ細胞が、索状・リボン状に増殖し (Fig. 4c), インスリノーマと診断された。MIB-1 陽性率は 1%未満で、新 WHO 分類では G1 と判定された。

術後経過：術後 7 日目より経口摂取が安定し、食後 2 時間の血糖値は 100～120 mg/dl で低血糖症状は認めなかった。血液・生化学検査で、IRI は 4.0 μ U/ml, HbA1c は 5.6%と基準値内となった。術後 4 か月の現在外来経過観察中であるが、低血糖症状含め明らかな再発の徴候は認めていない。

考 察

機能性の pNET では、ホルモン過剰分泌によるさまざまな症状の出現が問題となる。インスリノーマはインスリン自律性過剰分泌による低血糖症状を呈し、症状が慢性化すると記憶障害や認知機能低下、過食

Fig. 4 The pathological findings of the cut face of the resected specimen (a). A capsule is detected (b). The tumor cells consist of chromatin-rich nuclei with a rosette-like appearance (c).

による肥満を認めるとされる。局在診断は機能性腫瘍の中で最も難しく²⁾、長期間誤診されている症例も存在するため、低血糖症状を来す患者では注意深い診察が必要とされる。自験例では Whipple の三徴（空腹時の意識消失発作、発作時血糖が 50 mg/dl 以下、ブドウ糖投与による症状改善）が認められたことがインスリノーマ精査のきっかけとなった。

インスリノーマの単発例は 82%と報告され、部位は膵頭部 38.1%、体部 31.5%、尾部 32.9%と差を認めていない³⁾。腫瘍径は 2 cm 以上あれば超音波検査、腹部造影 CT による画像検査で局在診断が可能であるが、5 mm 以下では描出困難とされ局在が特定できない場合もある。機能性腫瘍は 5 mm 以下でも症状を呈することがあり、切除範囲決定に難渋することから、機能的局在診断として SACT 試験の有用性が報告されている⁴⁾⁵⁾。自験例では CT 所見と SACT 試験の結果、膵鉤状突起に存在する単発性の腫瘍と診断した。

切除不能・遠隔転移症例や、手術までの低血糖コントロールにオクトレオチドの使用例が報告^{6)~8)}されている。ソマトスタチンアナログ製剤はソマトスタチン受容体 (somatostatin receptors; 以下、SSTR と略記) と結合し、ホルモン過剰分泌による症状を緩和する。SSTR には五つのサブタイプが存在し、オクトレオチドは SSTR2 に結合し消化管・膵島からのホルモン分泌を抑制するとされる⁹⁾。pNET の大部分は SSTR2 の発現を認めるが、インスリノーマにおいては約 50%と報告されており¹⁰⁾¹¹⁾、症例によってはオクトレオチドが無効な場合もある。使用量について、22~150 µg/日、投与方法は分割投与などさまざまであり^{6)~8)}、血糖値の推移により投与量・方法は適宜調整する必要があると思われた。高容量のオクトレオチドが必要な場合にはグルカゴン分泌も抑制され、重症低血糖をじゃっ起した報告もあり⁹⁾¹²⁾、オクトレオチド開始後は低血糖出現の有無を確認する必要がある。

自験例のオクトレオチド使用量は 50 µg/日で、夜間の低血糖予防のため 18 時の皮下注射を行い、低血糖

を予防できた。皮下注射は患者の負担軽減につながり、低血糖の改善に伴い意識状態や食事摂取量も安定し、術前管理に有効であった。ただし、オクトレオチドのインスリノーマに対する使用は国内未承認であるため（2014年3月現在）、臨床所見よりインスリノーマと診断され、経口摂取・ブドウ糖補液での血糖値補正が困難である症例において、患者・家族への説明・同意の上で検討されるべきと考える。自験例では家族へ緊急で血糖値の補正が必要であることを説明し、同意を得た上でオクトレオチドを使用した。

インスリノーマの外科治療では残存腫瘍有無の判定が重要で、術前の局在診断に加え、術中の詳細な観察・確認が必須である。方法としては、術中造影超音波¹³⁾やIRI測定¹⁴⁾の有用性が報告されている。インスリノーマの多くは多血性であることから、造影超音波検査で腫瘍の造影効果が認められると報告されている¹⁵⁾。自験例では、腫瘍外縁が造影され、術中の局在確認に簡便・有用であった。IRIは腫瘍核出後には低下し、残存腫瘍はないと判断した。オクトレオチド投与が術中IRI測定に与える影響について、半減期が1.8時間⁷⁾であること、自験例での核出前後値を踏まえるとその影響は少なく、前日まで投与可能であると考えられた。

インスリノーマによる低血糖症状に対してはブドウ糖点滴、経口摂取での対応がなされるが、認知症例では血糖管理困難な場合も存在する。自験例で施行したオクトレオチド皮下注射は患者負担の軽減につながり、術前の低血糖管理に有用と考えられた。

利益相反：なし

文献

- 1) Ito T, Tanaka M, Sasano H, Osamura YR, Sasaki I, Kimura W, et al. Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *J Gastroenterol*. 2007 Jun;42(6):497-500.
- 2) Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2010 Sep;16(36):4519-25.
- 3) Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura YR, Sasaki I, Kimura W, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol*. 2010 Feb;45(2):234-43.
- 4) Imamura M, Shimada Y, Kato M, Doi R, Okada N, Hashimoto M. Usefulness of selective arterial calcium injection test and secretin test in patients with insulinoma. *J Hep Bil Pancr Surg*. 1994;1:530-4.
- 5) Turner JJ, Wren AM, Jackson JE, Thakker RV, Meeran K. Localization of gastrinomas by selective intra-arterial calcium injection. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:821-5.
- 6) 福岡 一貴, 松下 まどか, 村瀬 孝司, 山守 育雄. 少量のオクトレオチドが奏効したインスリノーマの1例. *日本内科学会雑誌*. 2007;96:2786-8.
- 7) Okamoto M, Kishimoto M, Takahashi Y, Osame K, Noto H, Yamamoto-Honda R, et al. A case of malignant insulinoma: successful control of glycemic fluctuation by replacing octreotide injection with octreotide LAR injections. *Endocr J*. 2013;60(8):951-7.
- 8) Tanaka Y, Funahashi H, Imai T, Naruse T, Suzumura K, Oda Y. The effectiveness of administering a minimal dose of octreotide long-term prior to surgery for insulinoma: report of a case. *Surg Today*. 2000;30(6):541-3.
- 9) 高野 幸路. 膵内分泌腫瘍におけるソマトスタチン受容体とオクトレオチド. *膵臓*. 2008;23:710-5.
- 10) Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol*. 2004 Jun;15(6):966-73.
- 11) Lamberts SW, Krenning EP, Reubj JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocr Rev*. 1991 Nov;12(4):450-82.
- 12) 五十嵐 久人, 河邊 顕, 伊藤 鉄英. 膵内分泌腫瘍の診断と内科的治療-1. インスリノーマ. *膵臓*. 2008;23:676-84.
- 13) Grant CS, van Heerden J, Charboneau JW, James EM, Reading CC. Insulinoma. The value of intraoperative ultrasonography. *Arch Surg*. 1988 Jul;123(7):843-8.
- 14) 宗岡 克樹, 塚田 一博, 黒崎 功, 佐藤 好信, 大竹 雅広, 青野 高志, ほか. インスリノーマの術中局在診断. *日本消化器外科学会雑誌*. 2001;34:150-4.
- 15) D'Onofrio M, Mansueto G, Vasori S, Falconi M, Procacci C. Contrast-enhanced ultrasonographic detection of small pancreatic insulinoma. *J Ultrasound Med*. 2003 Apr;22(4):413-7.

CASE REPORT

An Insulinoma in which Glycemic Fluctuation was Successfully Managed Preoperatively by Octreotide Subcutaneous Injections

Hajime Imamura¹⁾, Toshiaki Hashimoto¹⁾, Izumi Yamaguchi¹⁾, Yuji Itoh²⁾ and
Junichiro Furui¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Goto Central Hospital

²⁾Department of Medical Engineering, Faculty of Health Sciences, Junshin Gakuen University

A 78-year-old woman with dementia was transferred to our hospital with hypoglycemia. Insulinoma in the uncinate process of the pancreas was diagnosed based on the findings of enhanced abdominal CT, angiography and the clinical symptoms. We managed the hypoglycemia with an intravenous drip of glucose for preoperative management. This was difficult, because the patient repeatedly removed the intravenous drip herself. We therefore administered subcutaneous injections of octreotide as an alternative method, which was effective in managing her hypoglycemia. We performed enucleation of the tumor, the location of which was confirmed by intraoperative ultrasonography. A rapid insulin immunoassay was used to intraoperatively monitor the patient to confirm the absence of any remnant tumor. After surgery, the hypoglycemia disappeared and the patient has remained symptom-free. This case of insulinoma with preoperative hypoglycemia was successfully managed by subcutaneous injections of octreotide. This appears to be an effective treatment in cases difficult to manage by intravenous drip.

Key Words: insulinoma, octreotide, preoperative management

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2014;47(10):596-601]

Reprint requests: Hajime Imamura Department of Surgery, Goto Central Hospital
205 Yoshikugi, Goto, 853-0031 JAPAN

Accepted: April 16, 2014