症 例

減量切除が有用であった血糖制御不能な悪性インスリノーマの1例

東京医科歯科大学肝胆脾外科学

松 井 聡 伴 大 輔 工 藤 篤
田 中 真 二 田 邊 稔

症例は71歳の男性で、2014年5月頃から意識障害が頻回に出現し、低血糖発作のため緊急入院し、脾尾部原発の多発肝転移を伴う神経内分泌腫瘍、悪性インスリノーマと診断された。根治切除不能であり、ジアゾキサイドによる血糖コントロールを行ったが、副作用による血小板減少をきたし継続不能となった。内科的治療で制御不能となったため、血糖コントロール目的で原発巣および最大の転移巣である肝S6病変を含む減量手術を施行した。病理組織学的検索にて脾尾部腫瘍はインスリノーマに矛盾しない所見で、Ki-67 index 41%と高値であり、肝転移巣も同様の所見であった。術後、低血糖発作をきたすことなく自宅退院となった。退院後、残存腫瘍の増大と低血糖発作が再燃したため、スニチニブによる治療を開始した。集学的治療により血糖コントロール良好で外来加療を継続していたが、術後1年4カ月に原疾患増悪に伴う肝性脳症を発症し死亡した。

索引用語：脾神経内分泌腫瘍、インスリノーマ、減量手術

緒 言

脾神経内分泌腫瘍は脾腫瘍の中の1～2%を占め、比較的まれな疾患であるがその罹患率は近年増加している。インスリノーマは機能性脾神経内分泌腫瘍の約20%を占める。悪性インスリノーマは遠隔転移とリンパ節転移を認める場合と定義され、インスリノーマの10%前後に認める比較的まれな疾患である^{1)~3)}。今回われわれは、内科的に血糖コントロールが困難であった悪性インスリノーマに対して症状緩和目的に減量手術を施行した。一般的に、悪性腫瘍において減量切除の利点は限られている。本症例のような特殊な病態を示す神経内分泌腫瘍は、症例ごとに個別の対応が必要となることが多い。本症例は生命予後に寄与するかどうかは不明だが、減量手術によって血糖コントロールが可能となりQOLを保つことができた。有症状の神経内分泌腫瘍に対する治療選択肢を呈示する有益な症例を経験したため、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：71歳、男性。

2018年1月19日受付 2018年3月19日採用

〈所属施設住所〉

〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

主訴：意識障害。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：胆嚢腺筋腫症（開腹手術）、狭心症（PCI後）、舌癌（手術）、高血圧症、高尿酸血症、腎機能障害。

現病歴：2014年5月頃から意味のわからない発語と興奮状態が頻回に出現した。前医を受診し、血糖40 mg/dl、血中インスリン値57 μ U/mlであり、画像所見と併せて多発肝転移を伴う脾神経内分泌腫瘍（インスリノーマ）に伴う低血糖発作が疑われ当院へ紹介された。血糖コントロール目的にジアゾキサイド225mg

Table 1 Laboratory data on admission.

WBC	7,900 / μ l	γ -GTP	242 U/l
Hb	11.6 g/dl	AMY	82 U/l
Plt	15.5 $\times 10^4$ / μ l	BUN	27 mg/dl
PT (%)	74.3 %	Cre	1.20 mg/dl
APTT	29.1 sec	Na	141 mEq/l
TP	6.7 g/dl	K	4.9 mEq/l
Alb	3.7 g/dl	Cl	106 mEq/l
T-Bil	0.5 mg/dl	FBS	68 mg/dl
GOT	51 U/l	HbA1c	5.3 %
GPT	73 U/l	IRI	58.6 μ U/ml
ALP	170 U/l	CPR	5.3 ng/ml
LDH	313 U/l	Insulin-ab	125 nU/ml

Fig. 1 Abdominal dynamic CT scan showed a pancreatic tail tumor and multiple liver metastases. The pancreatic tail tumor was 28 mm in size and was enhanced in the arterial phase (a), then washed out in the portal vein phase (b) and equilibrium phase (c) (arrow).

d : Multiple bilobular liver metastases were enhanced in the arterial phase.

a	b
c	d

($\approx 3 \text{ mg/kg}$) /日の投与を開始された。2014年6月上旬に精査加療目的に当科を受診した。

入院時現症：身長165cm, 体重78.2kg, BMI 28.7kg/m²下腿に浮腫を認めた。腹部は膨満、軟で腫瘤を触知しなかった。

血液検査所見：空腹時血糖 (FBS) が68mg/dlと低値を示し、血中インスリン値 (IRI) は58.6 $\mu\text{U/mL}$ と上昇していた。IRI/BSは0.86と高値であった。尿中Cペプチド (CPR) も5.3ng/mlと上昇していた。抗インスリン抗体は125nU/mlと陰性で、インスリン自己免疫症候群は否定的であった。以上から空腹時高インスリン血症が示唆された (Table 1)。

腹部造影CT所見：膵尾部に最大径28mm大の、動脈相で辺縁優位に正常膵実質と同等に濃染し、後期相でwash outされる結節を認めた (Fig. 1a-c)。肝両葉に大小不整の辺縁優位に造影される多血性腫瘍を無数に認め、肝S6に最大径88mm大の腫瘍と、他は両葉に1～2cm大の無数の腫瘍が肝全域を占拠するため根治的な肝切除は困難であった (Fig. 1d)。

入院後経過：ジアゾキサイドの投与量を400mg (5

mg/kg) /日まで漸増させ、内科的治療による血糖コントロールを継続したが低血糖症状は増悪し高カロリー輸液の持続投与が必要となった。さらに、ジアゾキサイドの副作用と考えられる血小板減少 (最低値：1,000/ μL) をきたし、投与継続困難となり、高カロリー輸液からの離脱が不可能となった。高カロリー輸液治療中も血糖値40mg/dl以下の昏睡症状を伴う致命的となりうる低血糖発作を頻回に認め、その都度グルコース静注で対応した。内科的治療による低血糖予防は困難であり、一方で根治的な外科切除は不可能であるが、症状緩和目的に低血糖発作からの離脱を目的に減量切除術を試みる方針とした。上記の減量手術の効果の不確実性に関しても十分にインフォームドコンセントを行って、2014年6月下旬に原発巣および最大の転移巣である肝S6病変を含む減量手術を施行した。

手術所見：正中および両季肋下切開 (Mercedes切開) にて開腹した。肝臓はやや黄色で辺縁が鈍であり脂肪肝の所見であった。肝S6に最大10cm大の腫瘍を認め、他大小無数の肝腫瘍を認めた。原発巣である膵尾部腫瘍は背側に浸潤していたため、Gerota筋膜も

Fig. 2 Resected specimens : Pancreatic tail tumor was white and solid, measuring $4.7 \times 3.1 \times 2.4$ cm in size (a). Cut surface of the resected liver (S6) showed a white and well demarcated tumor contained hemorrhage inside of it, measuring $4.7 \times 3.1 \times 2.4$ mm in size (b).

$\frac{a}{b}$

Fig. 3 Pathological findings of the pancreatic tumor.

(a) Hematoxylin & Eosin ($\times 200$) staining showed solid, nested, trabecular, or ribbon-like/gyriform, tubulo-acinar/pseudoglandular and mixed patterns. (b) Immunohistologically, the tumor cells were positive for chromogranin. (Chromogranin stain $\times 200$) (c) Immunohistologically, the tumor cells were positive for synaptophysin. (Synaptophysin stain $\times 200$) (d) Immunohistologically, the tumor cells were positive for insulin. (Insulin stain $\times 200$) (e) Ki-67 staining revealed high proliferation status. (Ki-67 stain $\times 200$)

Fig. 4 Immunoreactive insulin before and after the operation.

含めて脾体尾部切除を施行した。肝転移巣に関しては肝部分切除（S2, S3, S6：3箇所）を施行した。減量手術を企図して、原発巣に加えて肝S6部分切除、肝S3部分切除、肝S2部分切除の3箇所の部分切除でほとんどの肝転移巣を切除することが可能であったため、腫瘍容量として90%以上は切除できていると考えられた。術中に肝S6腫瘍を切除したところ、それまで130-150mg/dlであった血糖値が直後から400mg/dl台にまで急上昇した。

切除標本肉眼所見：脾尾部の原発巣は $4.7 \times 3.1 \times 2.4$ cm大の境界明瞭な白色腫瘍性病変であり、脾静脈に腫瘍塞栓を認めた（Fig. 2a）。肝臓転移巣はいずれも白色腫瘍性病変で境界明瞭であり、最大のS6転移巣は中心部に出血を認めた（Fig. 2b）。

病理組織学的検査所見：原発巣では周囲組織の線維化を伴っており、部分的に壊死組織を認めた。腫瘍細胞は淡好酸性～好酸性の細胞質を有し、リボン状・不規則胞巣状・管状・個細胞状の構造を形成していた。腫瘍は腫瘍細胞の核は類円形～多角形であった。不規則胞巣状の成分では核は大型かつ形状不整著明で核小体も明瞭だが、一方でリボン状の成分を主体としてN/C比がやや高く核が小型の成分も認められ神経内分泌腫瘍に矛盾しない所見であった（Fig. 3a）。免疫染色では、chromogranin A・synaptophysin陽性（Fig. 3b, c）であり、神経内分泌腫瘍の確定診断となった。インスリンによる免疫染色では陽性の腫瘍細胞が散在しインスリノーマに合致する所見であった（Fig. 3d）。その他の消化管ホルモン（グルカゴン、ソマトスタチン）は陰性であった。核分裂像は21/10hpf、

Ki-67指数は41.6%（Fig. 3e）で神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma；以下、NECと略記）の診断となった。肝S2, 3, 6転移巣も同様の所見であった。

術後経過：術後は薬剤による血糖コントロールを必要とせず、IRIは $20 \mu\text{U/ml}$ 以下、血糖値は100-200mg/dlで経過した。概ね経過良好で19日目に自宅退院となった（Fig. 4）。術後1カ月のCTにて残存する肝転移の増大を認め、術後3カ月で低血糖症状が再燃した。原疾患に対する治療により症状緩和を目指す方針とし、肝左葉のインスリノーマ多発多血性肝転移に対してTrans-Arterial Embolization（TAE）を施行し、また同時期よりsunitinib内服を開始した。治療後1カ月のCTで肝転移巣は縮小し、それに伴い低血糖症状の改善も認めた。以降、朝方に血糖値40mg/dl前後の低血糖発作を時折認めることもあったが、自宅療養が可能であった。術後11カ月に手足症候群やsunitinibを被疑薬とする薬剤性腎障害を認めたためsunitinibの投与を中止、everolimusの投与を開始した。その後も血糖コントロール良好で外来通院を継続していたが原疾患が徐々に進行、術後1年3カ月で肝性脳症、肝不全に至り、死亡した。

考 察

脾神経内分泌腫瘍は脾腫瘍の1～2%を占め、比較的にまれな疾患であるが、その罹患率は増加傾向にある。Itoらの報告によると、本邦の2005年1年間の脾神経内分泌腫瘍の受療者数は約2,850人、人口10万人当たりの有病者数は約2.2%と推定されている²⁾。

脾神経内分泌腫瘍は、2000年のWHO分類においてKi-67指数・血管浸潤・腫瘍径などの病理所見を基準

に、高分化型神経内分泌腫瘍・高分化型神経内分泌癌・低分化型神経内分泌癌に分類された。その後、細胞分裂数またはKi-67指数が神経内分泌腫瘍全般の予後に相関があることから欧州神経内分泌腫瘍学会がグレード分類を提唱し、2010年WHO分類では細胞分裂数またはKi-67指数によって神経内分泌腫瘍をG1・G2・神経内分泌癌（NEC, G3）に分類した。本症例は切除標本の病理組織学的所見でKi-67指数は41.6%でインスリノーマの診断であった。

膵神経内分泌腫瘍の約50%が機能性内分泌腫瘍とされている。インスリノーマは本邦では膵神経内分泌腫瘍の20.9%を占める最多の機能性内分泌腫瘍であり³⁾、約90%が良性かつ単発とされている。Sogaによると、インスリノーマの14.2%に悪性を認め、遠隔転移を7.2%にきたす。そして、遠隔転移の中で肝転移は70.2%、リンパ節転移は50.9%と報告している⁴⁾。

良性かつ単発が多いインスリノーマの場合は、膵温存術式も含めて腹腔鏡手術などの縮小手術が推奨され、リンパ節郭清も不要とされている⁵⁾。一方で、本症例のようにインスリノーマであっても遠隔転移を伴うこともあるため、一般的にインスリノーマに対する治療方針をどのように考えたら良いか、一律に扱うことには疑問が残る。例えば、小さい非機能性膵神経内分泌腫瘍は一般的に縮小手術が推奨されるが、われわれは一見境界明瞭に見える場合でも腫瘍の被膜形成が得られているのは半数に満たず、縮小手術は慎重に考える必要があることを報告した⁶⁾。インスリノーマの場合、大規模な臨床病理学的な検討も存在しないため、郭清範囲などの至適術式を決定することは難しいが、現状では縮小手術ではなく、リンパ節郭清も含めて切除を標準とするべきであると考えている。

肝転移を伴うインスリノーマは、単発または区域・片葉に限局している根治切除可能な場合では積極的切除の対象となる⁷⁾。根治切除が不可能なび慢性の肝転移や遠隔転移、腹膜播種などを伴うインスリノーマの場合でも、減量手術によって生命予後の延長やホルモン症状の改善が期待される場合には原発巣を含めた手術が許容される場合がある。機能性膵神経内分泌腫瘍では90%以上の病変が摘出できれば予後の改善が認められるとされており、内科的治療などを組み合わせた集学的治療としての減量手術も検討に値する⁸⁾⁹⁾。本邦の膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドラインでは肝転移に対する外科治療はR0手術を目指して行いが、R0とならなくても腫瘍がほぼ切除でき

ていればR0手術と予後に差が認められなかったという報告もある^{10)~12)}。一方、多発肝転移巣が原発巣と同様のホルモン産生がない場合もあるため、カルシウムを用いた選択的動脈内刺激薬注入試験（SASI test）を行い、ホルモン産生に関して局在を診断した上で切除術式を検討するべきであるとされる¹³⁾。

多発肝転移例におけるホルモン過剰症に対しては、症状緩和を目的として減量手術・TAE・薬物療法などの治療が挙げられる。減量手術はTAEや薬物療法と比較して迅速なホルモン分泌量の減少が期待でき、本症例のようにホルモン産生の減量によってホルモン症状からの離脱が期待できる。しかし、切除に伴う相応の侵襲があり、適応は慎重を期さなければならない。盲目的な肝切除を避けるために、切除予定部位がホルモン産生の責任部位であることが術前検査で明らかとなっている方が望ましい。TAEは比較的低侵襲な治療であるが、確実性は乏しい。多発例や腫瘍量が多い場合に虚血域が大きくなり、肝膿瘍や肝不全などの重篤な合併症を招く可能性がある。薬物療法は緊急性のある症例には不向きであるが、治療効果を確認する猶予がある場合は第一選択となるであろう。本症例においても、減量手術後のホルモン症状にsunitinibが有用であった。

本症例では薬物による内科的治療では血糖コントロールが不可能であり、また副作用による血小板減少もきたしていた。致命的な低血糖発作を頻回に繰り返しており、持続的な中心静脈栄養による高カロリー輸液が必要な状態で入院加療を余儀なくされ、自宅療養も不可能であった。IRIも著明な上昇を認め、血糖のコントロールは極めて不良であった。血小板減少によって化学療法も施行できなかった。TAEも症状緩和の治療として候補として検討したが、腫瘍量が多く虚血域が広すぎるため断念した。以上より症状緩和を目的に減量手術を施行した。手術後はIRIも著明な減少を示し低血糖症状は著明に改善し、血糖は正常化した。その後の病勢の進行に対しては本文中に示したように、残念ながら術後3カ月で再び低血糖を認めたが、糖分の内服によって対応可能であり自宅療養が可能な程度であった。術前の致命的な低血糖発作と比較すると重篤度は大幅に改善され、QOLの改善に大きく寄与したと思われる。また、IRIの推移からも機能性のインスリン分泌は術前よりも制御することができた。減量手術を行うことで術前は考えられなかったTAEや、sunitinibなどの治療機会を得ることができたことも

総合的に予後の延長につながったと考えている。

結 語

機能性神経内分泌腫瘍に対する減量手術は症状緩和に有効である場合がある。個々の症例で慎重に検討する必要があるが、他に治療がない場合の選択肢として有用と思われたので、今回われわれの経験した症例を呈示した。今後、症例を蓄積し更なる議論が必要と考える。

なお、本文の要旨は第70回日本消化器外科学会総会(2015年7月、浜松)において発表した。

利益相反：なし

文 献

- 1) 五十嵐久人：膵内分泌腫瘍の診断と内科的治療。膵臓 2008；23：676-684
- 2) Ito T, Tanaka M, Sasano H, et al : Preliminary results of Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. J Gastroenterol 2007；42：497-500
- 3) 伊藤鉄英：膵・消化管神経内分泌腫瘍の疫学の動向。日内分泌・甲状腺外会誌 2014；31：279-283
- 4) Soga J : Pancreatic endocrinomas : A statistical analysis of 1857 cases. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1994；1：522-529
- 5) Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al : ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms : functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology 2012；95：98-119
- 6) Katsuta E, Kudo A, Akashi T, et al : Macroscopic morphology for estimation of malignant potential in pancreatic neuroendocrine neoplasm. J Cancer Res Clin Oncol 2016；142：1299-1306
- 7) 江崎秀和：膵神経内分泌腫瘍の外科診療。胆と膵 2012；33：641-647
- 8) Ito T, Igarashi H, Jensen RT : Therapy of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) : recent insights and advances. J Gastroenterol 2012；47：941-960
- 9) Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al : ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system : well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. Neuroendocrinology 2012；95：120-134
- 10) Elias D, Lasser P, Ducreux M, et al : Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors : a 15-year single center prospective study. Surgery 2003；133：375-382
- 11) Glazer ES, Tseng JF, Al-Refaie W, et al : Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases. HPB (Oxford) 2010；12：427-433
- 12) Saxena A, Chua TC, Sarkar A, et al : Progression and survival results after radical hepatic metastasectomy of indolent advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) supports an aggressive surgical approach. Surgery 2011；149：209-220
- 13) 土井隆一郎, 阿部由督, 中村直人他：膵神経内分泌腫瘍に対する外科的療法。膵臓 2013；28：699-706

A CASE OF MALIGNANT INSULINOMA WITH UNCONTROLLED BLOOD GLUCOSE LEVEL
WHERE A DEBULKING SURGERY WAS USEFUL

Satoshi MATSUI, Daisuke BAN, Atsushi KUDO,
Shinji TANAKA and Minoru TANABE

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Graduate School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

A 71-year-old man who had frequent bouts of unconsciousness since around May 2014 was emergently admitted to our hospital because of hypoglycemic attack, and was diagnosed as having a malignant insulinoma, a neuroendocrine tumor, of the pancreatic tail with multiple hepatic metastases. Radical resection was impossible. Control of the blood glucose level with diazoxide had to be discontinued by thrombocytopenia, an adverse side effect of diazoxide. Since internal treatment failed to control the blood glucose, we performed a debulking surgery of the primary lesion and hepatic metastases including the maximum metastatic nest in the S6, for blood glucose level control. Histopathologically the pancreatic tail tumor showed findings compatible with insulinoma. The Ki-67 index was as high as 41%. The hepatic metastatic lesions also showed similar findings. After the operation he did not develop hypoglycemic attack and was discharged from our hospital to home. After discharge, the tumor remnant began to increase in size and he had recurrence of hypoglycemic attack, so that treatment with sunitinib was started. His intensive treatment favorably controlled the blood glucose level and he was maintained on the treatment in the clinic, however, he developed hepatic encephalopathy associated with exacerbation of the primary disease and passed away.

Key words : pancreatic neuroendocrine tumor, insulinoma, debulking surgery