少量の酢酸オクトレオチドが奏効したインスリノーマの1例

名古屋第一赤十字病院内分泌内科

福岡一貴 松下まどか 村瀬孝司 山守育雄

概要 症例は60歳女性、3年前より意識消失発作を認めており、近医で低血糖を指摘されて当科紹介となった。インスリノーマと診断したが、腫瘍の局在は特定できず、侵襲的検査・治療に同意を得られなかったため、内科的治療を開始した。酢酸オクトレオチド50μgの単回皮下注射にて、著明な高血糖が出現。同7μg、5μg、10μgの3回/日分割投与で血糖値は安定した。酢酸オクトレオチドの少量投与で低血糖発作が消失しており、インスリノーマの内科的治療を考える上で貴重な症例と考えられた。

〔日内会誌 96: 2786~2788, 2007〕

Key words : Insulinoma, Octreotide acetate, Diazoxide

症 例

患者：60歳女性。主訴：意識消失発作。既往歴：先天性弱視、緑内障（10歳）、臍ヘルニア（40歳）。家族歴：糖尿病（母）、耐糖能異常（兄）、胃癌（弟）。現病歴：3年前より時折意識消失発作があり、解離性障害として経過観察されていた。最近症状が頻回となり、近医を受診。低血糖を指摘され、当科紹介となった。受診時HbA1c 3.5%、随時血糖 92mg/dl、immunoreactive insulin (IRI) 211μU/ml。インスリノーマを疑い入院とした。入院時現症：身長 138.5cm、体重 57.8kg。意識清明、vital sign異常なし。両眼手動弁。頭頸部・胸部異常なし。腹部平坦、軟、臍ヘルニアあり。視力障害の他神経学的所見異常なし。一般検査所見：血算異常なし。生化学検査にてLDH 254IU/l、TG 27mg/dl、抗インスリン抗体陰性、Fajans指数 2.3、Turner指数 340。絶食試験開始1時間後、血糖 62→44mg/dlの時点でIRI 13.6mU/ml、C-peptide immunoreactivity (CPR) 2.7ng/mlと高値。また、他日血糖 44mg/dlにてイ

ンスリン濃度 158.4pmol/l、intact proinsulin (IPI) 79.7pmol/l、IPI/インスリンmol比 0.5といずれも高値であった。経過：インスリノーマと診断し、局在精査をすすめた。上腹部造影CT、MRI、腹部超音波、超音波内視鏡で脾に異常なし。選択的肝静脈血サンプリングを考慮したが、侵襲的検査・治療に同意を得られず、インフォームドコンセントの上、内科的治療を選択した。ベラパミル 80mg/日内服で血糖値変化なし。高度視力障害のため、長時間作用型オクトレオチド (LAOCT) 月1回投与への切り替えを念頭に、酢酸オクトレオチド (OCT) 皮下投与を行った。有効性検討のため、まずOCT 50μg使用前後で75gOGTTを施行（表1）。OCTによりCPR、IRIともに速やかに抑制されたが、投与180分後を頂値に著明な高血糖を呈した。OCTの少量分割投与が適当と判断し、投与量と投与時間を検討した（表2）。25μg/日の1回投与（9時）では昼に高血糖、夜間・早朝に低血糖を認め、9時、21時各10μgの2回投与で深夜の低血糖は改善した

〔2006年10月7日 第200回東海地方会推薦〕

Insulinoma effectively controlled with low dose of octreotide acetate.

Kazuki Fukuoka, Madoka Matsushita, Takashi Murase and Ikuo Yamamori : Department of Endocrinology and Metabolism, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya.

表 1. 75g OGTT の成績

A : OCT 非投与						
	負荷前	30 分	60 分	120 分	180 分	240 分
血糖 (mg/dl)	40	118	111	95	67	37
CPR (ng/ml)	2.4	9.6	6.9	6.2	3.7	2.9
IRI (mU/ml)	21	341	163	112	41.4	18.4
B : OCT 50 μ g 1 時間前皮下投与						
	負荷前	30 分	60 分	120 分	180 分	240 分
血糖 (mg/dl)	32	99	199	412	428	381
CPR (ng/ml)	1.8	2.1	2.3	1	4.6	6.7
IRI (μ U/ml)	0.9	0.9	0.8	1.1	0.9	1.2

表 2. OCT 投与法別の血糖値日内変動 (mg/dl)

注射時刻 (量) \ 時刻	0 : 00	3 : 00	8 : 00	12 : 00	18 : 00
9 : 00 (25 μ g)	70	49	36	187	98
9 : 00 (10 μ g) 21 : 00 (10 μ g)	107	61	44	175	92
6 : 00 (7 μ g) 14 : 00 (7 μ g) 22 : 00 (7 μ g)	104	72	109	97	132
6 : 00 (7 μ g) 14 : 00 (5 μ g) 23 : 00 (10 μ g)	—	103	111	98	118

が、未明から早朝の低血糖が持続した。6 時, 14 時, 22 時各 7 μ g の 3 回投与で概ね良好となったが、依然未明に低血糖が散見された。7 時 7 μ g, 14 時 5 μ g, 23 時 10 μ g の不均等 3 回投与で低血糖・高血糖とも消失した。退院とし、在宅にて OCT 皮下注射継続。視力障害のため、介護サービスを利用した。

考 察

手術不能インスリノーマの内科的治療としてジアゾキサイド内服、OCT 皮下注射、ベラパミル内服などが挙げられる^{1, 2)}。過去の報告例では、OCT の使用量は 150~500 μ g/日、1 日 2~3 回分割投与と様々で、ソマトスタチン sst2A 受容体を発現する腫瘍で特に有効性が高いとされる³⁾。本邦では末端肥大症に対する治療に準じた使用量が多い^{4, 5)}。本症例同様、少量の OCT で高血糖を呈した例もみられた⁶⁾。LAOCT 使用例も少数報告があり、OCT 10~200 μ g/日に対し LAOCT 20 mg/月を使用していた^{7, 8)}。LAOCT 20mg/月を 3 カ月間使用した場合の定常状態は OCT 50 μ g $\times$

3/日の皮下注射を行った場合のピーク値に相当する⁹⁾。本症例では 22 μ g/日と少量で低血糖が消失し、それ以上では高血糖となることから、LAOCT への切り替えは困難と考えられた。QOL を考慮し、今後利便性に優れるジアゾキサイド内服への変更を予定している。視力障害のため継続使用が困難ではあったが、少量の OCT にて内科的治療が行えた一例であり、今後インスリノーマの内科的治療を考える上で貴重な症例と考えられる。

文 献

- 1) Masharani U : Hypoglycemia due to pancreatic B cell tumors. McPhee SJ, et al, eds. Current medical diagnosis and statistics 2007, McGraw-Hill, New York, 2007, 1260-1263.
- 2) Gerich JE : Hypoglycemia. DeGroot LJ, et al, eds. Endocrinology, Elsevier, PA, 2006, 1214-1218.
- 3) Vezzosi D, et al : Octreotide in insulinoma patients. Eur J Endocrinol 152 : 757-767, 2005.
- 4) 粉紅睦男, 他 : ソマトスタチン・アナログが低血糖に対して奏功したインスリノーマの一例. 糖尿病 35 : 843-848, 1992.

- 5) 井上 薫, 他: 低血糖に対してソマトスタチン誘導体octreotideが著功したインスリノーマ疑いの一例. 臨と研 70:167-170, 1993.
 - 6) 小野寺力, 他: オクトレオチド投与により高血糖をきたし, 少量に減少し病態の改善をみたインスリノーマの一例. 糖尿病 49:429-434, 2006.
 - 7) 青木 豪, 他: 悪性インスリノーマ多発肝転移に対しオクトレオチドにて長期生存を得られている一例. 脾臓 21:224, 2006.
 - 8) 臼倉幹哉: Octreotide LARの長期投与が有効であった高齢者insulinomaの一例. 日内分泌会誌 80:639, 2004.
 - 9) ノバルティスファーマ社 社内資料.
-