症例報告

膵局所解剖で明らかになった Nesidioblastosis の 1 例

大荷 澄江¹⁾ 生沼 利倫¹⁾ 杉谷 雅彦¹⁾ 知念 詩乃²⁾
 藤田 英寿²⁾ 金丸 浩²⁾ 牧本 優美²⁾ 細野 茂春²⁾
 鮎沢 衛²⁾ 浦上 達彦³⁾ 湊 通嘉²⁾ 岡田 知雄²⁾
 麦島 秀雄²⁾ 根本 則道¹⁾

¹⁾ 日本大学医学部病態病理学系病理学分野

²⁾ 日本大学医学部小児科学分野

³⁾ 駿河台日本大学病院小児科

A Case of Nesidioblastosis Diagnosed by Pancreatic Autopsy

Sumie OHNI¹⁾, Toshinori OINUMA¹⁾, Masahiko SUGITANI¹⁾, Shino CHINEN²⁾,
 Hidetoshi FUJITA²⁾, Hiroshi KANAMARU²⁾, Masami MAKIMOTO²⁾, Shigeharu HOSONO²⁾,
 Mamoru AYUSAWA²⁾, Tatsuhiko URAGAMI³⁾, Michiyoshi MINATO²⁾, Tomoo OKADA²⁾,
 Hideo MUGISHIMA²⁾ and Norimichi NEMOTO¹⁾

¹⁾ Department of Pathology, Nihon University School of Medicine

²⁾ Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine

³⁾ Surugadai Nihon University Hospital, Pediatrics

Nesidioblastosis is rare, however it commonly causes severe hypoglycemia that is resistant to medical treatment in infants. Herein, we report local autopsy of a case of nesidioblastosis. The patient was born by emergency cesarean section, and was in a persistent state of hyperinsulinemic hypoglycemia. Ultimately, he died as a result of heart failure and infection. Histopathological examination of the pancreas showed a so-called ductulo-insular complex. In the future, this case will be important for investigating the pathological state and treatment of nesidioblastosis.

Key words: Nesidioblastosis, infant, local autopsy

膵島細胞症，新生児，局所解剖例

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2009; 68 (4): 247-251)

要旨 新生児の内科治療に反応しない重篤な低血糖の原因として，稀ではあるが，膵島細胞症が知られている．我々は緊急帝王切開で出生後，持続性高インスリン血症性低血糖症を呈し，心不全と感染症を併発，死亡後，膵局所の剖検が行われた症例を経験した．病理組織学的には ductulo-insular complex 像を呈していた．このような経過をとる症例の病態機序を明らかにし，治療を考える上で重要であると考え報告する．

はじめに

新生児の内科治療に反応しない重篤な低血糖の原因として，膵島細胞症 (以下 Nesidioblastosis と記載) が知られている．Nesidioblastosis は，1938 年に Laidlaw¹⁾ が提唱した疾患であり，膵臓の β 細胞のびまん性増殖による高インスリン血症のため，難治性低血糖症を引き起こすとされる．内科的治療が無効なことが多く，外科的手術が行われることが多い．

今回われわれは，出生直後より低血糖を認め，臨床経過的に持続性高インスリン血症性低血糖症 (以下 PHHI と

記載) を呈した Nesidioblastosis の膵局所病理解剖例を経験したので報告する．

I. 症 例

症 例：在胎 30 週 3 日の男児

現病歴：母親は糖尿病の既往はないが，妊娠高血圧症候群であった．出生体重 958 g で，子宮内胎児発育遅延ならびに胎児仮死を認め，緊急帝王切開で出生した．

入院時現症：出生時仮死状態，Apgar score 4/7，呼吸不整，全身チアノーゼ (+)，全身浮腫 (+)，身長 33 cm，体重 958 g.

入院時経過 (Table 1, Fig. 1)：出生直後より低血糖を認め，グルコース輸液，ステロイドおよびグルカゴンの静注治療が行なわれ，血糖は一過性に上昇した．インスリンが高値であり，臨床的に PHHI と診断された．その後，オクトレオチドの持続静注治療，ジアゾキサイドによる治療が行なわれ，インスリン値は低下し，血糖コントロールは比較的良好であったが，日齢 9 より心不全症状が出現した．心エコーでは後壁と心尖部の心筋肥厚が

Table 1 Laboratory data

<p>< 日齢 0 > 末梢血 : WBC 5300/l, Hb 15.0 g/dl, RBC 4.02×10^7/l, PLT 92000/l Na 137 mmol/l, K 4.6 mmol/l, Cl 96 mmol/l, Ca 10.2 mg/dl, P 5.0 mg/dl, TP 3.7 g/dl, BUN 9.6 mg/dl Cre 0.79 mg/dl T-Bil 2.24 mg/dl, AST 80 U/l, ALT 23 U/l, LDH 1643 U/l, ALP 901 U/l, CPK 663 U/l Glucose <10 mg/dl, 測定不能 CRP 0.12 mg/dl 血ガス : pH 7.133, PCO₂ 60 mmHg, PO₂ 40.9 mmHg, HCO₃ 16.3 mmol/l 尿検査 : 糖 (-) 蛋白 (-) ケトン体 (-) 心エコー : 出生時 動脈管開存 3.8 mm</p> <p>< 日齢 14 > 心エコー : 動脈管閉鎖, 後壁と心尖部の心筋肥厚, MR</p> <p>< 日齢 34 > 末梢血 : WBC 8400/l, Hb 7.1 g/dl, RBC 2.02×10^7/l, PLT 17000/l Na 148 mmol/l, K 5.8 mmol/l, Cl 99 mmol/l, Glucose 33 mg/dl CRP 12.55 mg/dl 血ガス : pH 7.273, PCO₂ 25.1 mmHg, PO₂ 44.0 mmHg, HCO₃ 13.8 mmol/l</p>
--

Fig. 1 Clinical course of serum glucose and insulin and therapeutic progress.

著明であり, 重度の僧帽弁逆流が見られた. さらに, 日齢 33 には感染症を併発し, 日齢 34 で死亡した. 膵臓のみの局所解剖を行なった.

病理解剖所見: 身長 37.5 cm, 体重 1225 g, 外表奇形なし. 膵臓重量は 3 g で軽度硬く, 肉眼的には腫瘤形成はなく, 出血や壊死も明らかではなかった (Fig. 2).

病理組織学的所見: HE 標本 (Fig. 3, Fig. 4a) では膵外分泌細胞と Langerhans 島が混在して分布し, Langerhans 島の数の増生と Langerhans 島を構成する細胞数の増加による過形成が見られた. 膵管や膵外分泌組織は本来の構造を保持していた. Grimelius 染色ならびに chromogranin A 染色陽性の Langerhans 島が多数見られ (Fig. 5a), また, 弧在性の内分泌細胞がびまん性に多数認められた. Langerhans 島には Insulin 陽性の Insulin 保有細胞が多数見られ, また, 膵外分泌細胞間に孤立性の陽性細胞がび

まん性に多数認められた (Fig. 5b). いわゆる, ductulo-insular complex 像 (Fig. 4b) に相当し, Nesidioblastosis に矛盾しない所見であった. 膵周囲組織には一部に好中球浸潤やリンパ節の腫大が認められた. 敗血症の所見が示唆された.

II. 考 察

Nesidioblastosis は, 1938 年に Laidlaw¹⁾ が提唱した疾患であり, 膵臓の β 細胞のびまん性増殖による高インスリン血症のため, 難治性低血糖症を引き起こすとされている. その後, 本邦でも症例報告されるようになってきた¹⁻⁵⁾.

Laidlaw は膵腺管上皮細胞は腺房, 膵管, 膵島のいずれにも分化しうる潜在能力を有し, 島細胞をつくる細胞を島芽細胞 Nesidioblast, これよりなる腫瘍を島細胞腫

Fig. 2 Macroscopic findings of pancreas, 3 g weighing, and elastic hard without tumor nodule, hemorrhage and necrosis.

Fig. 3 Microscopically, increased numbers of irregular shaped and various sized islets are scattered in the pancreas (H&E staining, $\times 20$).

a

b

Fig. 4a and 4b Histological findings of pancreas. Complexed distribution of exocrine gland and islet cells (left) (H&E staining, $\times 200$). Ductulo-insular complex (right) ($\times 400$)

a

b

Fig. 5a and 5b Immunohistochemistry of pancreas, numberless single cell and islets of Langerhans were positive for chromogranin A (a) and Insulin (b) ($\times 200$, each).

Nesidioblastoma, びまん性増生を島細胞症 Nesidioblastosis と命名した。Nesidioblastosis の病理組織像は、膵管上皮から内分泌細胞が新生・出芽し、孤在性や小集塊を形成あるいはランゲルハンス島から小腺管が形成される、いわゆる島細胞の増生と膵管細胞との連続像とされ、これらは、ductulo-insular proliferation⁶⁾ や ductulo-insular complex⁷⁾ などと表現されている。加地ら⁵⁾ は、広汎な Nesidioblastosis の新生児剖検例を報告しており、びまん性に腫大した膵臓は病理組織学的に内分泌細胞がびまん性に増生し、線維性間質により画され、島細胞集塊をなし、辺縁部にある膵管の膵管細胞と島細胞とは直接に連続し移行していると報告している。新生児剖検例である本症例においても、膵外分泌細胞と Langerhans 島が混在して分布し、いわゆる ductulo-insular complex 像に相当していると考えられた。

臨床的な点では、高インスリン血症による臓器肥大が知られているが、加地ら⁵⁾ の報告例では原因不明としているものの、胎生皮質増殖性疾患である副腎巨大細胞症を合併している。また、PHHI 新生児の約 1/3 は胎生期における高インスリン血症の影響を受けて巨大児を呈する。本症の成因は不明であるが、高インスリン血症のほか、膵ソマトスタチンの低下⁸⁾ や成長ホルモンの高値^{5,9)} が報告されている。心肥大をもたらす内分泌・代謝異常ではカテコールアミン、レニン、成長ホルモンが挙げられており、本症例はインスリン以外には増加は見られなかったが、経過中に肥大型心筋症類似の心不全を合併した。心肥大を惹起する因子として、神経因子であるノルアドレナリン、血管作動物質であるアンジオテンシン II やエンドセリンに加え、インスリンは細胞増殖因子として挙げられている。本症例は断定困難ではあるが、インスリン高値により、心肥大が惹起された可能性も考えられる。

本疾患は内科的治療が無効なことが多く、外科的手術が行われることが多いものの、内科的治療では K_{ATP} チャンネルアゴニストであるジアゾキサイドやソマトスタチン誘導体による治療が行なわれることが多い。ジアゾキサイドはチャンネルを開口させることにより、インスリン分泌を抑制するとされ、PHHI の薬物療法の第一選択薬とされている。また、ソマトスタチン誘導体は K_{ATP} チャンネル活性化やインスリン開口分泌の阻害などを介して、インスリン分泌の低下を促すと考えられている。本症例もグルコース、グルカゴン、ステロイド治療により改善傾向にあったが、再び低血糖が出現し、難治性を示したため、ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドによる治療が行なわれ、ジアゾキサイドが入手出来た時点で投与を開始された。最近では外科的手術が行われた症例が報告⁹⁻¹¹⁾ されており、田口ら⁹⁾ は日齢 4 の女児の症例でジアゾキサイドやソマトスタチンアナログの投与を行うも難治性を示し、日齢 64 で 95%膵全摘術

が行われた症例を報告しており、手術検体の病理組織所見では膵臓の小葉内と小葉間に膵島細胞集団の過形成を認めたと報告している。伊藤ら¹⁰⁾ のまとめた本邦報告例では 46 例中 22 例が内科的治療のみがなされ、他 24 例については外科的治療がなされたとされている。新生児や乳児の外科的手技は困難であるが、ジアゾキサイドなどの内科的治療でのコントロール困難症例については、膵全摘術を考慮する必要がある。本症例においては入院中、心不全ならびに感染症の合併が見られたため、外科的治療を考慮するまでに至らなかったが、場合によっては手術を考慮しなければならなかった可能性が考えられる。

本症例を含め、文献上では、Nesidioblastosis 症例は新生児での報告が多くを占めるが、近年では成人発症例¹²⁻¹⁴⁾ も報告されており、胃バイパス術後に発症した例などの報告がある。今後、新生児のみならず、成人例についても低血糖を呈した症例に関しては、Nesidioblastosis が一態である可能性を念頭におく必要があると思われる。Nesidioblastosis は急性低血糖症に加え、乳児突然死の原因としてもあげられており¹⁵⁾、また、死を免れた症例でも診断の遅れにより、高度の脳障害を残すこともあり¹⁶⁾、早期の診断と治療が要求される。今後、このような経過をとる症例では、低血糖の早期の治療を行ない、病態機序を明らかにし、外科的治療を含めた治療を考慮することが重要であると考えられる。

結 語

出生直後より低血糖を認め、臨床経過的に PHHI を呈した Nesidioblastosis の膵局所病理解剖例を経験した。新生児の高インスリン血症性低血糖症を呈した症例については、Nesidioblastosis を念頭におき、早期診断・治療に努めるべきであると思われる。

なお、本論文の要旨は、第 54 回日本臨床検査医学会総会 (2007, 11 大阪) において発表したものである。

文 献

- 1) Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol* 1938; **14**: 125-134.
- 2) 大山宜秀, 皆川公夫, 興水 隆, 他. Nesidioblastosis による高インスリン血症の一乳児例. *日本小児科雑誌*, 1976; **80**: 458-463.
- 3) 泉 達郎, 青才文江, 滝田誠司, 他. 新生児機能性膵島細胞症の一例. *日本小児科雑誌*, 1976; **80**: 651-654.
- 4) 西尾久英, 桜井 隆, 梅沢芳弘, 他. 新生児膵 Nesidioblastosis の 1 例. *日本小児科雑誌*, 1984; **88**: 276-282.
- 5) 加地利雄, 室 博之, 山田和克, 他. 症例 Nesidioblastosis. *病理と臨床*, 1984; **2**: 538-546.
- 6) Heitz PU, Kloppel G, Hackl WH, et al. Nesidioblastosis, the pathologic basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infants. *Diabetes* 1977; **26**: 632-642.
- 7) Karnachow PN. Nesidioblastosis in adults without insular hyperfunction. *Am J Clin Pathol* 1982; **78**: 511-513.
- 8) Bishop AE, Polak JM, Chesa PG, et al. Decrease in pancreatic

- somatostatin in neonatal nesidioblastosis. *Diabetes* 1981; **30**: 122–126.
- 9) 田口順教, 岩村美佳, 清水達也, 他. Nesidioblastosis の1例. 日本新生児学会雑誌, 1999; **35**: 824–828.
- 10) 伊藤有里, 寺田喜平, 小林嘉一郎, 他. Diazoxide が著効した nesidioblastosis と思われた高インスリン血症の1乳児例と本邦報告例における予後因子について. 小児科診療, 1996; **59**: 411–415.
- 11) 今泉了彦, 平田彰業, 野沢博正, 他. 新生児期に膵垂全摘を行った Nesidioblastosis の1例. 産婦人科の実際, 1986; **35**: 1247–1251.
- 12) Sempoux C, Guiot Y, Jaubert F. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. *Am J Surg Pathol* 2005; **29**: 524–533.
- 13) Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005; **353**: 249–254.
- 14) Tadashi Arao, Yosuke Okada, Akiko Hirose, et al. A Rare Case of Adult-onset Nesidioblastosis Treated Successfully with Diazoxide. *Endocrine Journal* 2006; **53** (1): 95–100.
- 15) Polak JM, Wigglesworth JS. Islet-cell hyperplasia and sudden infant death. *Lancet* 1976; **2**: 570–571.
- 16) 山田恵介, 神崎 晋, 三宅真砂子, 他. 新生児膵島細胞症の1例. 小児科診療, 1991; **54**: 1868–1872.
-