症 例

インスリノーマの3例

東邦大学附属佐倉病院外科 (主任：山口宗之教授)

野 中 杏 栄 山 口 宗 之 北 原 信 三

東邦大学第2外科

畠 山 知 昭 橋 村 千 秋 高 塚 純

同 第1病理

野 中 博 子

われわれは最近、比較的稀な膵内分泌腫瘍であるインスリノーマ3例を経験し、全例切除し治癒し得た。症例1, 2は成人例で経皮経肝門脈血採血法(PTPC)により腫瘍の局在を明確にし得た。そして症例2の切除標本の組織学的診断で、主病変周囲に複数微小な病変が認められていることから、明らかな腫瘍核出のみでなく、一定量の膵切除を要することもあると考えられた。インスリノーマの治療は適切な外科切除であるので局在診断が重要であるが、症例3の如く小児例では局在診断までの術前の内科的血糖調節も必要、かつ重要である。

索引用語：インスリノーマ，経皮経肝門脈採血法

はじめに

膵の内分泌腫瘍は、主として産生、分泌されるホルモンに応じてさまざまな臨床症状が出現する病態で、インスリノーマ、ガストリノーマを代表として種々の症候群が知られている¹⁾。そのうち最も頻度の高いのはインスリノーマで、次いでガストリノーマが多く、その他は極めて稀である²⁾。最近、われわれは膵内分泌腫瘍であるインスリノーマの3症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例は、最近8年間に東邦大学附属大森病院第2外科で手術施行し、組織学的に膵のインスリノーマと診断された3症例であるが、内1例(症例3)はすでに本院の高橋ら³⁾が症例報告した。

症例1：52歳、女性。

主訴：意識障害。

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：昭和63年4月頃より食事時間が遅れると口唇のシビレとふらふら感が出現し、少量の経口摂取で症状軽快していた。8月のある朝、空腹感で覚醒後、意識消失し近医に緊急入院した。その時の血糖値が30

mg/dlであったので精査のため当院内科へ紹介入院となった。

入院時現症および検査所見：身長157cm、体重60kg、一般状態は良好で、胸腹部は特に異常なく、また神経学的にも異常なかった。血糖41mg/dl、血中インスリン濃度(IRI)17.8 μ U/mlの他は各種消化管ホルモンは全て正常であった。入院後しばしば空腹時低血糖発作を繰り返しWhippleの3徴⁴⁾を満たし、インスリノーマが考えられた。腹部の超音波検査(US)、CT検査およびMRIでは異常なかったが、選択的血管造影で横行膵動脈の末梢にやや不規則な濃染が認められた。また経皮経肝門脈採血法(PTPC)で膵尾部にIRI、CPR (C-peptide immunoreactivity)のstep upが認められ、腫瘍の局在を診断した(図1)。

手術所見：膵尾部表面に大きさ径約2cmの腫瘍が認められ、膵尾部切除術を施行した(図2)。その他、肝およびリンパ節への転移などは見られなかった。

病理組織所見：肉眼的に腫瘍は大きさ2×1×1cm、赤褐色を呈した弾性硬の充実性腫瘍であった。組織学的所見では、腫瘍細胞は類円形で微細なクロマチンの核を有し、核小体はあまり目立たなく、そして好酸性細顆粒状の広い細胞質を認めた。主として充実性に配列し、腫瘍間質には血管が豊富であった(図3)。PAP

図1 症例1の経皮経肝門脈採血法による血清 IRI ($\mu\text{U/ml}$)
(): CPR ng/ml

図4 症例2の経皮経肝門脈採血法による血清 IRI ($\mu\text{U/ml}$)
(): CPR ng/ml

図2 症例1の切除標本：矢印：腫瘍

図3 症例1の病理組織所見 (HE 染色, $\times 200$)

染色ではインスリン、ソマトスタチンそしてクロモグラニンが僅かに陽性であった。

術後経過：術後経過良好で、術後5年を経過し、低血糖症状は見られず、元気に日常生活を送っている。

症例2：19歳、男性。

主訴：意識障害。

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：平成元年運送業に就職後、空腹時に突然意識消失し、約30分で回復することが二度あったが放置していた。平成2年1月意識消失したため当院救急外来を受診し、検査で低血糖を指摘され、精査のため当院内科へ入院となった。

入院時現症および検査所見：入院翌朝、意識消失および痙攣発作があり、約10分後にブドウ糖静注で回復した。その際の血糖値26mg/dl、IRI 18.6 $\mu\text{U/ml}$ であり、Whippleの3徴を満たし、また空腹時のIRI/血糖比は全て0.3以上を呈し、血糖値に対する相対的高インスリン血症を示していた。その他の各種内分泌検査は正常であった。腹部US、血管撮影では異常なかったが、CT検査で膵尾部に円形の境界明瞭な低吸収領域が認められた。PTPCでは、腫瘍局在部流域はコントロールに比し約5.7倍のIRI (CPR) のstep upが認められ局在診断した(図4)。

手術所見：膵尾部下縁に径約2cmの突出した腫瘍が認められ、膵尾部切除術を施行した。その他、肝およびリンパ節への転移は認められなかった。

病理組織所見：肉眼的には、膵尾部に赤褐色を呈した腫瘍が一個認められたが、切除臓を7割面にして組織学的に検索を行ったところ5割面に多発性腫瘍結節が認められた(図5)。腫瘍細胞は類円形核と好酸性で広い胞体を有し、分泌物様球状物を多数持つ充実性配列部が大部分で、小結節の一部に腺管様あるいはリボン状配列部がみられた。細胞間質は血管が豊富であった。またPAP染色では、充実性部でインスリンは僅か

図5 症例2の膵尾部切除標本

上：切除標本剖面，矢印：肉眼的に確認された腫瘍，下：組織学的に確認された腫瘍結節部位（斜線）

に陽性，ソマトスタチンは一部に陽性，そしてクロモグラニンは陽性であった。また腺管様配列部でインスリンが僅かに陽性，ソマトスタチンは一部に陽性そしてクロモグラニンは著明に陽性であった。両者間でインスリン，ソマトスタチンの染色性に差は無く，全体に陽性細胞は少なかった。明らかな脈管侵襲像は認められなかった。

術後経過：術後経過良好で，術後約2年5カ月を経過し，低血糖症状は見られず，また再発転移もなく健在である。

症例3：8歳，男子³⁾。

主訴：嗜眠，痙攣。

家族歴：兄は11歳で心室中隔欠損がある。家族に痙攣性疾患はない。

現病歴：6歳4カ月時，朝に約2分間の身体の震えがあった。その後，学校で1カ月に2～3回意識消失するようになり，また痙攣を伴うようになったため当院小児科へ入院した。

入院時現症および検査所見：身長116cm，体重21kg，体格栄養中等度，一般状態良好，胸腹部に異常なく，また神経学的にも異常なく，精神発達は正常であった。血糖は43mg/dlと低値で，また尿中17-OHCSの低値と17-KSの高値が認められたが，その他異常なく，特に電解質，血中コルチゾールは正常であった。

入院後経過：入院後，嗜眠状態となり，その時点の血糖は25mg/dlで，20%ブドウ糖静注により意識は回

復した。すなわち Whipple の3主徴を満たし，インスリノーマが疑われた。

経口ブドウ糖負荷試験では糖負荷前血糖は27mg/dl，IRIは10.8μU/mlで，負荷後30分のIRIは最高値の275μU/mlを示した。グルカゴン負荷試験では負荷前血糖は19mg/dl，IRIは40μU/ml，負荷5分後でIRIは320μU/ml以上に上昇した。10分後血糖は51mgと軽度上昇して最高値を呈し，その後30～180分にわたって48mgから30mg以下の低血糖を示した。腹部US，CT検査および血管撮影では膵の異常所見は認められなかった。以上の臨床経過および各種検査所見よりインスリノーマと考えられたが，腫瘍の局在診断が確定できず，食事および薬物療法で内科的血糖調節で日常生活を送っていた。しかし初診より1年9カ月経ち，空腹時低血糖発作が目立ち，内科的治療の限界と判断し，外科的治療を施行した。

手術所見：膵の視診，触診いずれでも明らかな腫瘍は認められなかったが，腫瘍は膵体尾部に多いことを考慮し，膵尾部を含む亜全摘術を施行した。

病理組織所見：切除標本剖面の膵尾部に径1cmの褐色を帯びた灰白色の腫瘍一個が認められたが，その他の腫瘍は組織学的検索でも認められなかった（図6）。腫瘍はアミロイドの沈着がある硝子化した結合組織により中小の結節を形成し，外分泌腺の導管の残存もみられた。腫瘍細胞は類円形で微細なクロマチンの核と，細顆粒状で広い胞体を有し，索状および充実性に

図6 症例3の膵切除標本(剖面): 矢印: 腫瘍

図7 症例3の病理組織所見(HE染色, ×200)

配列していた。細胞間質は血管が豊富であった(図7)。またPAP染色では、インスリンとグルカゴン含有細胞を少数認めた。腫瘍組織のホルモン分析では、腫瘍組織中のインスリン含有量(IRI濃度)は $1,058 \times 10^4 \mu\text{U/g}$ で、健常組織の450倍近い高値であった。

術後経過: 術後経過良好で、術後8年を経過し、低血糖症状は見られず、元気に日常生活を送っている。

考 察

膵内分泌腫瘍は、血中でのホルモン分泌異常を伴うか否かで機能性と非機能性とに分けられ、さらにホルモン過剰症状を伴うか否かで症候群と無症候性とに分けられる。そして問題となる臨床症候は最も多量に分泌され生物学的活性の強い単一のホルモンの作用によって発現すると考えられている。従って、症候性膵内分泌腫瘍はホルモン産生過剰に伴う臨床症候群が出現している病態である⁵⁾⁶⁾。

インスリノーマは機能性膵内分泌腫瘍のうち最も頻度が高く、またその歴史も古く1927年にWilderら⁷⁾によって発見された。インスリノーマはインスリンを自律的に分泌し、その結果、空腹時低血糖が出現する病態である。本症の診断は従来、Whippleの3徴や空腹時低血糖症の証明などで行われてきたが、1960年以降はインスリンの免疫学的測定法の導入によってインス

リン分泌動態の異常が直接測定できるようになった⁸⁾。本症におけるインスリン分泌異常のうち、最も診断的価値の高いのは空腹時の低血糖状態下における高インスリン血症である。その指標としてFajans⁹⁾、Turner¹⁰⁾そしてRichら¹¹⁾は相対的高インスリン血症を重視している。本腫瘍は一般的に小さく、従来、局在診断は困難とされてきたが、近年、各種画像診断装置の進歩により術前に局在診断される症例が多くなってきた。局在診断に有効な画像診断にはUS、CT、血管撮影そしてERCP、超音波内視鏡¹²⁾さらにMRIとPharmacangiography¹³⁾などがあり、なかでも選択的動脈造影は血管に富むインスリノーマではOlsson¹⁴⁾の報告以来、とくに有用とされてきた。しかし腫瘍径が約1cm以下ではいずれの画像診断をもっても描出率は低かったが、1975年Ingemanssonら¹⁵⁾が行ったPTPCの導入により腫瘍の局在診断が飛躍的な向上が見られるようになった。とくに極めて小さい腫瘍においてはPTPCと術中門脈採血法は欠かせない¹⁶⁾。以上の各種検査法によりインスリノーマと診断されても適切な治療を行うには腫瘍の局在部位、個数を明らかにする必要がある。それには術中の入念な触診と術中超音波検査(IOUS)により正確な部位診断と個数の検索が肝要である¹⁷⁾。またIOUSはoccult tumorの発見に役立つ報告もある¹⁸⁾¹⁹⁾。さらに画像診断では発見できない極めて小さな多発性腫瘍の完全摘出の判断に術中Quick IRI法が有効である報告もある²⁰⁾。

小児、特に乳児例では、繰り返す低血糖発作により二次的な脳波異常や不可逆的中枢神経障害をきたすことがあるので早期発見、早期治療が重要となる。そして治療は成人と同様、適切な外科的切除であるが局在診断と同時に術前の内科的血糖の調節も重要である。高インスリン血症に伴う低血糖症に対し、種々の薬剤が報告されているが、症例3は腫瘍の局在が明らかでなかったため、暫定的にdiazoxideとCa拮抗剤である塩酸diltiazemを使用した。塩酸diltiazem投与下では、インスリンの基礎分泌の低下はないものの、糖負荷による過剰分泌の抑制作用があり低血糖症状の消失が認められた³⁾²¹⁾。

ま と め

以上、比較的稀な膵内分泌腫瘍であるインスリノーマ3切除例を経験したので症例報告した。症例1、2では経皮経肝門脈採血法により腫瘍の局在を明確にし得た。また症例2の摘出標本剖面では、一つの腫瘍のみであったが、組織学的検査では腫瘍の周囲に複数

の微小な病変が認められており、明白となっている腫瘍核出のみでなく、一定量の膵切除を要することもあると考えられた。

本稿の要旨は第54回日本臨床外科医学会総会(1992, 11, 東京)にて発表した。

文 献

- 1) 山口 建, 阿部 薫: ラ島腫瘍, 内藤聖二編, 膵臓の研究, 同文書院, 東京, 1983, p856—871
- 2) 黒田 憲, 木村 理, 和田祥之: 膵内分泌腫瘍, 森岡恭彦, 森 亘監修, 齊藤 建他編, 消化器外科病理学, 医学書院, 東京, 1989, p177—184
- 3) 高橋玲子, 田口めぐみ, 小原 明他: インスリノーマの1治験例—血糖および血中IRIにおよぼす塩酸Diltiazemの影響—, 日小児誌 90: 2156—2163, 1986
- 4) Whipple AO: The surgical therapy of hyperinsulinism. J Int Chir 3: 237—276, 1938
- 5) 山口 建, 阿部 薫: 膵内分泌腫瘍の臨床内分泌学的分析, 病理と臨 2: 467—480, 1984
- 6) 黒田 憲, 森岡恭彦: 分泌性島腫—インスリノーマ, 内藤聖二編, 膵臓の研究, 同文書院, 東京, 1983, p810—835
- 7) Wilder RM, Allan FN, Power MH, et al: Carcinoma of the islands of the pancreas; hyperinsulinism and hypoglycemia. JAMA 89: 348—355, 1927
- 8) Bloom SR, Polak JM, Pearse AGE: Vasoactive intestinal peptide and watery-diarrhea syndrome. Lancet 2: 14—16, 1973
- 9) Fajans SS, Floyd JC Jr: Fasting hypoglycemia in adults. New Engl J Med 294: 766—771, 1976
- 10) Turner RC, Oakley NW, Nabarro JD: Control of basal insulin secretion, with special reference to the diagnosis of insulinomas. Brit Med J 2: 132—134, 1971
- 11) Rich RH, Dehner LP, Okinaga K, et al: Surgical management of islet-cell adenoma in infancy. Surgery 84: 519—526, 1978
- 12) 今泉 弘, 木田光広, 坂口哲章他: 超音波内視鏡が有用であったインスリノーマの3例, 消内視鏡の進歩 38: 413—417, 1991
- 13) 葛西恭一, 粉川隆文, 青木眞一他: Pharmacangiography およびMRIが部位診断に有用であった insulinoma の1例, 臨画像 7: 98—103, 1991
- 14) Olsson O: Angiographic diagnosis of an islet cell tumor of the pancreas. Acta Chir Scand 126: 346—351, 1963
- 15) Ingemansson S, Lunderquist A, Lundquist I, et al: Portal and pancreatic vein catheterization with radioimmunologic determination of insulin. Surg Gynecol Obstet 141: 705—711, 1975
- 16) 杉林正章: PTPCにより部位確定診断可能となったインスリノーマの1例, ホルモンと臨 37: 202—204, 1989
- 17) 植木 隆, 千々岩一男, 中山文夫: インスリノーマの術前術中局在診断と外科治療, 胆と膵 12: 911—915, 1991
- 18) 宮川菊雄, 山内英生, 久野弘武他: 典型的なインスリノーマ, 病理と臨 2: 494—498, 1984
- 19) 福井博行, 羽生富士夫, 中村光司他: 局在診断に術中超音波検査が有用であった Insulinoma の1例, 胆と膵 5: 769—774, 1984
- 20) 吉井克己, 今泉俊秀, 鈴木 衛他: Quick IRI法にて術中完全摘出が確認された Insulinoma の1例, 日臨外医会誌 52: 155—159, 1991
- 21) Taniguchi H, Murakami K, Morita S, et al: Calcium antagonist (diltiazem) for reversal of hypoglycaemic symptoms in insulinoma. Lancet 2: 501, 1977

THREE CASES OF INSULINOMA

Kyoei NONAKA, Muneyuki YAMAGUCHI, Shinzo KITAHARA, Tomoaki HATAKEYAMA*,
Chiaki HASHIMURA*, Jun TAKATSUKA* and Hiroko NONAKA**

Department of Surgery, Sakura Hospital, Toho University School of Medicine

*Second Department of Surgery, **First Department of Pathology, Toho University School of Medicine

Recent experience with three successfully resected cases of insulinoma, a relatively rare pancreatic endocrine tumor, is presented here. Cases 1 and 2 were adults. Tumors in these cases were localized by percutaneous transhepatic portal catheterization (PTPC). Post-surgical histological examination of the specimens from Case 2 revealed the presence of multiple microlesions around the main lesion, which suggested that the excision not only of the apparent tumor but of a certain amount of pancreatic tissue might also be necessary in some cases. Because the treatment of choice for insulinoma is adequate resection, localization is important. In pediatric cases such as Case 3, preoperative medical management for the regulation of blood sugar, preceding localization, is necessary and not less important.