

# インスリノーマの臨床と病理

東北大学第1外科

齋藤 洋一 寒沢 貢治  
 宮川 菊雄 佐藤 寿雄  
 青森県五戸町立病院外科  
 佐藤 秀樹

## CLINICOPATHOLOGICAL STUDY ON INSULINOMA

Yoich SAITO et al.

First Department of Surgery, Tohoku University.

**論文要旨** インスリノーマは特有な臨床症状を呈するため諸施設から多くの報告があるが、一施設における多数例の経験がないため臨床像、組織像を系統的に観察したものは少ない。今回東北大学第1外科において経験したインスリノーマ13例、ラ島過形成2例、非活動性ラ島腫瘍6例を中心として各種生化学的検査、組織像を対比しつつ、一部では組織計測的処理を行いホルモン産生腫瘍における術前後の動態の一端について言及した。また本腫瘍を取扱つて行く際問題となる、(1) 腫瘍発見困難な場合、(2) hyperplasia、(3) インスリン自己免疫症候群、(4) 悪性化の問題などについても症例を中心として考察を加えた。

低血糖を発現する膵ラ島腫瘍(インスリノーマ)はWhippleの3徴と呼ばれる特有な臨床症状を有し、しかも腫瘍の摘除により症状が著明に改善するもので、わが国においては1930年角尾<sup>1)</sup>の報告以来黒田<sup>2)</sup>の集計によると122例が報告されている。しかし、一施設における多数例の経験がないため臨床像、組織像を系統的に観察した報告はとほしく、また臨床的にみても診断確定や腫瘍の発見に困惑したり、hyperplasia、自己抗体出現、術前後の内分泌能の動態など興味ある問題が数多くみられている。今回、著者らはこれらの諸点について東北大学第1外科において経験したインスリノーマ症例について、非活動性ラ島腫瘍と対比しながら考察を加え、さらにホルモン産生腫瘍における機能と形態との関連性の一端についても若干の検討を加えてみた。

### I 自験例について

#### 1) 臨床像について

対象症例は表1に示すように昭和38年7月以降今日まで東北大学第1外科で経験したインスリノーマ13例、ラ島過形成2例、および非活動性ラ島腫瘍6例、計21例である。患者の年齢は19才から75才まででインスリノーマの平均年齢は45.2才、非活動性腫瘍の平均年齢は43.8才であった。性別にみると男性5例、女性16例でとくに非活動性腫瘍の6例はすべて女性であった。

i) 臨床症状 インスリノーマと過形成のものは低血糖発作として意識障害が全例にみられており、その発生頻度はまちまちであるがいずれの症例も入院時意識障害の頻度が高くなってきていることを認めている。そのほか脱力感を認めているもの3例、発汗2例、めまい2例

表1 検索症例

症例	年齢	性別	主訴	発症期間	施行術式	腫瘍部位	大きさ	予後
1	19	♂	意識障害 めまい	5ヶ月	膵尾側切除	尾	1.5×1.5	3年5月 健
2	22	♀	意識障害 振戦	7ヶ月	膵尾側切除	尾*	5.0×5.0	年10月(死)
3	24	♂	意識障害	9ヶ月	膵尾側切除	尾*	1.2×1.0	6月 健
4	28	♀	意識障害	5ヶ月	膵尾側切除	尾	0.8×0.9	3年 健
5	30	♀	意識障害 だるさ	2年	膵尾側切除	(-)	(-)	2年3月 健
6	34	♀	意識障害 発汗	7ヶ月	膵尾側切除	体	1.0×1.0	1年7月 健
7	40	♀	意識障害	3ヶ月	膵尾側切除	尾*	3.5×3.0	10月 健
8	41	♂	意識障害 発汗	6年	膵尾側切除 → 膵全摘	頭	0.8×0.8	5年9月 健
9	51	♀	意識障害 脱力感	2ヶ月	膵頭切除	(-)	(-)	2年5月 健
10	56	♀	意識障害 脱力感	1ヶ月	膵尾側切除	尾	1.7×1.7	3年3月 健
11	62	♂	意識障害 めまい	5ヶ月	膵尾側切除	体	1.5×1.5	3年2月 健
12	66	♀	意識障害	6ヶ月	膵尾側切除	体	1.4×1.4	10年(死)
13	65	♀	意識障害	6年	膵尾側切除 → 膵全摘	頭	2.0×1.6	6月 健
14	70	♀	意識障害	1年	膵尾側切除	尾	1.5×1.5	6年5月 健
15	70	♂	意識障害	4年9月	膵尾側切除	体*	2.2×2.0	3年7月 健
16	20	♀	季節性腹痛(上腹部)	3年	膵尾側切除	尾	1.0×0.9	10年 健
17	30	♀	腹部腫瘍	8ヶ月	膵尾側切除	尾	10.0×10.0	10年 健
18	38	♀	腹部腫瘍	1年	膵尾側切除	体*	2.0×2.0	2月 健
19	43	♀	腹部腫瘍 胸やけ	1年	膵頭切除	頭*	15.0×15.0	15日 死
20	57	♀	上腹部痛	1年7ヶ月	膵尾側切除	尾*	11.0×11.0	2年6月 健
21	75	♀	腹部腫瘍	5ヶ月	腫瘍摘出術	頭	7.0×7.0	1年2月 健

\*悪性腫瘍

などで、さらに精神活動に異常があると家人に指摘されていたものも3例あり、前医として神経科医を訪問していたものが5例みられた。非活動性腫瘍例は全例腹部腫瘍を主訴としており、そのほか上腹部不快感、上腹部充満感を訴えるものであつた。病悩期間は1月から6年で平均1年4月であり、これはインスリノーマと非活動性腫瘍の両者において差はみられず最長病悩期間6年の症例はインスリノーマ例であつた。

ii) 臨床検査成績

a) 空腹時血糖値 空腹時血糖はインスリノーマ13例において測定しているが、30~39mg/dlのものは9例(症例1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 13), 40~49mg/dlのものは4例(症例8, 10, 14, 15), 60~69mg/dlのものは2例(症例5, 9)で腺腫を形成していた13例は全て空腹時血糖が50mg/dl以下であつたが、過形成の2例のみが50mg/dl以下であつた。また非活動性腫瘍は全て80mg/dl以上であつた。

b) 50gブドウ糖負荷試験 低反応型(血糖値の増加の少ないもの)8例(症例2, 3, 6, 7, 8, 11, 13, 15), 正常型3例(症例1, 5, 10), 遅延型(2時間値の回復が不良で耐糖能の低下を示すもの)4例(症例4, 9, 12, 14)で過形成の2例は正常型と遅延型を示していた。

c) トルブタミド試験 インスリノーマ14例に行われているが、昏睡の誘発されたもの3例(症例2, 11, 14)また昏睡に至らないがトルブタミド投与後30分以内に血糖値が25mg/dl以下となつたものは3例(症例4, 7, 10)の計6例が陽性と判定された。

d) グルカゴン試験 グルカゴン試験はインスリノーマ10例に施行され、4例(症例4, 6, 8, 13)において投与後90~180分の血糖値が39mg/dl, 38mg/dl, 39mg/dl, 39mg/dlといずれも40mg/dl以下を示して陽性と判定された。他の6例(症例2, 3, 7, 10, 12, 15)では血糖値は30分以内の上昇はみられたが90~180分には40mg/dl以下とならず陰性と判定された。

e) ロイシン試験 ロイシン試験はインスリノーマ5例に施行し4例(症例1, 3, 4, 8)に昏睡が誘発され陽性と判定された。陰性の1例(症例14)は投与後の最低血糖値は50mg/dlであり昏睡も誘発されなかつた。

f) 各種刺激に対する内分泌反応の相関 50gブドウ糖, 1.0gトルブタミド, 30gアルギニン, 1mgグルカゴンなどに対する反応をIRI0~19 $\mu$ /mlを(-), 20~49 $\mu$ /mlを(+), 50~99 $\mu$ /mlを(++) , 100 $\mu$ /ml

表2 各種刺激に対するインスリン反応

症例	1	2	3	6	7	8	10	11	13	14	15
50g GTT	+	++	+	+	+	++	+	+	++	+	+
1.0g(i.v.)ラスチノン	+	++	++	++	++	++	-	++	++	+	++
30g(i.v.)アルギニン		++	++	++		+	++	++	++		
1mg(i.v.)グルカゴン		++	++	+	+	+	+	+	++	++	++

- : <20 $\mu$ /ml  
 + : 20~50  
 ++ : 50~100  
 +++ : >100

Insulinoma における各種刺激に対するインスリン反応

以上を(++)と表現すると表2のようにインスリノーマは一樣に反応はするものの必ずしも同程度の反応は示さず、とくに症例10では他の刺激には反応がみられるもののトルブタミドでは陰性との結果が得られた。

g) セクレチン試験 セクレチン試験は9例に施行され5例(症例1, 6, 8, 10, 11)が正常, 症例15が軽度障害, 症例14が中等度障害, また症例13, 19が高度障害であつたが前者はすでに隣尾側切除を受けており、後者は隣頭部に手拳大の腫瘍を有する非活動性腫瘍であつた。

h) 胃液検査 胃液検査はインスリノーマの12例に施行され低酸が3例(症例5, 9, 14), 正常2例(症例8, 15), 高酸7例(症例2, 3, 4, 10, 11, 13, 20)であつた。高酸の7例は低酸, 正酸の群に比べて空腹時血糖も低く臨床的にも発作の頻度が高い傾向がみられた。

本症は特徴的な症状から疑診のおかれることが多いが、病悩期間の長いものでは性格異常や記憶低下などが前面に出ている場合があり教室例でみるようにまず神経科医を訪れることが少なくない。

Conn<sup>9)</sup>は本症の症状を発汗、動悸、脱力などの自律神経症状と異常行動、痙攣、昏睡などの中中枢神経症状とに分けて、前者は急速な血糖低下によるアドレナリンの放出によるもので、後者は緩徐な血糖低下の際に生じるものであるとしている。いずれにしろこれらの症状が早朝空腹時に出現し、しかも次第に頻発するようになる。

インスリノーマの際の低血糖発作は古来より血糖値50mg/dl以下との基準があるが、Marks<sup>4)</sup>は血糖値40mg/dl以下または末梢血中インスリンが40 $\mu$ /ml以上と規定するのが妥当であると述べている。しかし、Marks<sup>4)</sup>や黒田ら<sup>2)</sup>が指摘しているように同一症例でも空腹時血糖は日により大巾な変動がみられるので1回のみ測定でこれ

を否定することは危険と思われる。したがってこの両者の関連も考慮して Grunt<sup>5)</sup> は血糖/IRI の比の低下 (2.5以下) を、また大根田ら<sup>6)</sup> は IRI/血糖の比の上昇 (5.0以上) を診断の指標として提唱している。教室例において両者の測定された10例中8例がこれらの基準に該当していた。

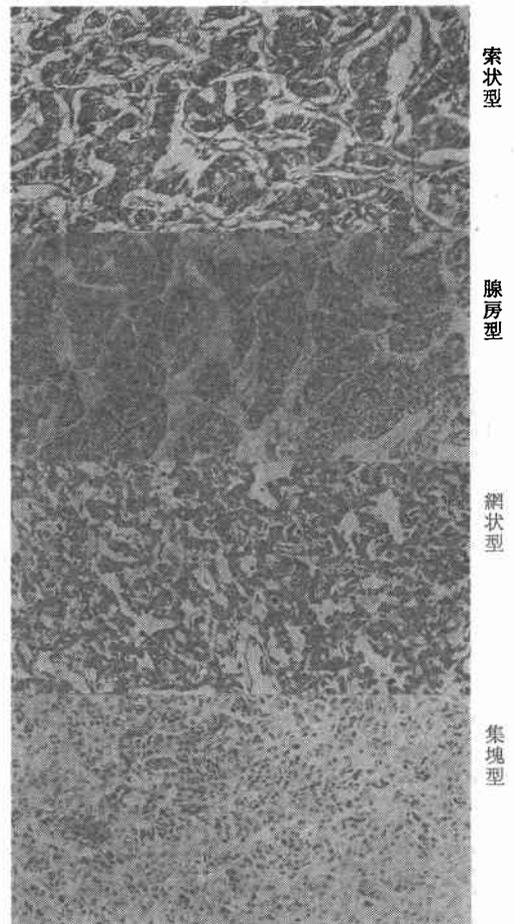
正常ラ島とインスリノーマのインスリン分泌機序が同一様式であるか否かは極めて興味のもたれるところである。すなわち一般にインスリン分泌過程は合成、貯蔵、放出の3過程を経て行われるが、最初に合成されるプロインスリンはインスリンとしての生物学的活性が極めて低いことが知られている<sup>7)</sup>。また正常人における血中プロインスリンは20%以下であるのに対してインスリノーマの患者では30—90%と高値を示すことが指摘されている<sup>8)-12)</sup>。今回の検索でも測定された6例中1例が11%であったが他の5例は29—62%と高値を示した。Sherman<sup>13)</sup>はむしろプロインスリンの測定が本症診断の決め手であるとすら極言しており、また Gutmann<sup>8)</sup> や Pearson<sup>12)</sup> はとくに悪性インスリノーマではプロインスリンが高くなることから、術前にプロインスリンを測定することにより悪性を予知することも可能であるとも述べている。生体においてインスリン分泌を調節するもつとも重要な生理的因子は血中ブドウ糖濃度であるが、インスリン基礎分泌、追加分泌はともにブドウ糖により促進されといわれている。この点から Conn<sup>9)</sup> は耐糖曲線からインスリノーマを鑑別し得ると報告している。しかし今回の検索では耐糖曲線には種々のパターンがみられインスリノーマ特有のパターンが存在するとは考えられなかつた。また50g糖負荷試験で低反応を示すものが必ずしも50 $\mu$ u/ml以上のインスリン濃度を示さず、さらに遅延型を示す症例でも50 $\mu$ u/ml以上を示すものがあり血糖濃度とインスリン濃度との間に必ずしも相関関係がみられなかつた。このような血糖濃度とインスリン濃度との解離現象はその他の Secretagogue による負荷試験においてもみられており症例9はインスリン濃度が20 $\mu$ u/ml以下でも血糖値の低下がみられトルブタマイド試験陽性と判定されている。しかしトルブタマイド試験は負荷試験の中で最も陽性率が高いとされ、Fajans<sup>14)-15)</sup> は55例中50例が陽性であり投与後血糖は著明に低下し3時間後に至るも前値の70%以下を保つのが特徴であると述べている。またこの際のIRI測定では投与後15分以内に著明に上昇し、以後高値を維持することが特異的で、この点から他の血糖低下を来たす疾患との鑑別に有用であるとして

いる。一方、アミノ酸の Secretagogue としての働きを利用して Arginine, Leucine などの負荷が行われるが、成人においては Leucine 負荷時に血糖低下と30 $\mu$ u/ml以上のインスリン分泌がみられれば本症が疑われ、その陽性率は70%と報告されている<sup>15)</sup>。初期の血糖上昇とインスリノーマに特異的な二次性血糖低下を認めることから類似の他疾患との鑑別に用いられるグルカゴン試験は約70%の症例に陽性であるとされているが今回の検索では8例中3例が陽性であつた。

セクレチン試験による外分泌能の検索では少数例ながら内外分泌能の相関を肯定するような成績は得られなかつたが、胃液検査においては高酸例が約半数にみられており内因性ワゴトニーの影響を疑わしめる結果が得られた。

## 2. 組織像について

図1 組織型



索状型

腺房型

網状型

集塊型

組織学的検索<sup>16)</sup>には H-E 染色, Masson 染色, Mallory 染色, Aldehyd-Fuchsin 染色, Aldehyd-Fuchsin-Toluidin blue 染色, Hellerström Hellman 染色, Hellman 染色, Chromalaum Hematoxylin Phloxine 染色, Congo red 染色, Bodian 染色などを行い, 組織計測<sup>17)</sup>に当つてはこれら標本を point counting method, line sampling method により処理した.

i) 組織型について: 細胞配列構造から索状型, 腺房型, 網状型, 集塊型, その他(図1)と分けると, インスリノーマでは索状型5例(症例1, 2, 12, 14, 15), 腺房型5例(症例4, 6, 7, 8, 11), 網状型1例(症例14), 集塊型1例(症例15), その他1例(症例10)となり, 腫瘍細胞の大きさから大型細胞型, 中型細胞型, 小型細胞型に分けると大型細胞型は3例(症例2, 7, 10), 中型細胞型は3例(症例8, 11, 15), 小型細胞型は5例(症例1, 4, 6, 12, 14)である(表3).

ii) 特殊染色に対する染色性: 特殊染色はインスリノーマ8例, 非活動性腫瘍2例に行われているが, 表

表3 細胞配列型, 細胞の大きさとβ顆粒タイプ

症例		1	2	4	6	7	8	10	11	12	14	15
細胞配列のタイプ	索状型	○	○							○	○	○
	腺房状型			○	○	○	○	○				
	網状吻合型										○	
	集塊型											○
	その他							○				
細胞の大きさ	大型		●			●		●				
	中型						●		●			●
	小型	●		●	●					●	●	
β顆粒のタイプ	Typical				○		○	○				○
	Atypical					○						
	Mix	○									○	

表4 特殊染色による染色態度

染色	症例	2	4	6	7	10	11	12	15	18	19
アルデヒド・フクシン		-	±	+	-	±	±	±	±	±	±
アルデヒド・フクシン・トルイジンブルー		-	-	-	-	-	-	-	-	-	±
クロム明或ハマトキサンフロキサン		+	-	-	±	±	±	±	±	-	±
コンゴレッド		+	±	+	+	±	±	±	±	±	±
ヘラシュトレームヘルマン		-	-	-	±	±	-	-	-	-	-
ボディアン		+	-	-	-	-	±	±	-	-	-

+: 染色されたもの  
±: 一部染色されたもの  
-: 染色されないもの

4のように Aldehyd-Fuchsin に親和性あるもの3例, Aldehyd-Fuchsin-Truisin に親和性あるもの1例, Chromalaum-Hematoxylin Phloxine で染色されたもの3例, Congo red で染色されたもの6例, Hellerström で一部が染色されたもの2例, Bodian で染色されたもの1例などであつた. このように各種染色剤に対する親和性は極めて多様であり, またこの親和性の態度は臨床所見や生化学的検査成績との間には一定の関連性はみられなかつた.

iii) 組織計測学的検索(表5): a) 腫瘍中細胞成分占拠率 インスリノーマ11例, 非活動性腫瘍4例において計測されているが, インスリノーマでは55.6±8%,

表5 組織計測学的検索(その1)

症例	腫瘍の大きさ	腫瘍内細胞成分占拠率	腫瘍内血管腔占拠率	腫瘍周囲の微細血管分布密度	脾実質内の微細血管分布密度
1	1.5×1.5	42.7±11%	29.9±9.9%		
2	5.0×5.0	42.7±13.2	17.2±10	21.8±6.5	2.3±1.9
4	0.8×0.8	79.6±4.9	16.8±2.5	10.4±7.9	2.3±2.3
6	1.0×1.0	60.5±7.4	4.5±3.7	8.4±4.3	3.2±2.5
7	3.5×3.0	86.6±5.9	18.8±1.4	6.5±2.7	1.4±1.1
8	0.8×0.8	63.0±13			
10	1.7×1.7	31.0±15	4.2±2.5	8.4±4.2	1.9±2.2
11	1.5×1.5	33.2±6.4	4.4±0.4		6.2±9.2
12	1.4×1.4	73.6±6.2	6.4±3.0	13.1±8.2	9.7±5.0
14	1.5×1.5	79.1±3.7	17.1±4.1		1.8±1.0
15	1.2×1.2	29.9±6.7	5.5±1.9	5.0±1.7	0.9±1.5
16	9.0×9.0	81.6±8.0	25.1±19.2		
17	10.0×10.0	60.0±12.6	20±5.6		
18	15.0×15.0	86.8±3.0	5.3±2.5		
19	17.0×17.0	63.5±19	8.0±9.2	1.7±2.0	2.2±1.3

腫瘍中細胞成分占拠率, 血管腔占拠率および腫瘍周囲の微細血管分布密度と脾実質中の微細血管分布密度

表5 組織計測学的検索(その2)

症例	ラ島分布密度	ラ島の大きさ	ラ島細胞数	ラ島α,β比(β/α)
1	18.4±5.0	84.0±22	35.4±9.5	
2	4.9±1.3	88.0±28	38.3±14.0	5.3±2.6
4	17.0±4.1	88.5±35	31.8±14.0	6.4±2.2
5	19.1±5.7	94.5±44	35.2±14.7	8.4±1.8
6	6.8±3.5	101.0±30	34.9±11	5.0±1.6
7	12.8±1.1	114.0±29	64.0±16.3	11.4±3.2
8	10.4±2.0	89.0±25	45.0±11.8	
9	4.2±2.4	79 ±17	36.5±8.2	3.5±0.6
10	15.6±4.4	100 ±25	40.9±12	9.1±4.5
11	8.4±3.0	103 ±22	35.4±10.6	4.9±1.4
14	5.0±2.0	95.0±22.5	42.3±14	
15	7.7±2.5	81.0±25	20.4±9.4	9.4±2.2
19	7.0±2.4	108 ±39	47.1±18	

腫瘍外脾組織中のラ島分布密度大きさ, 細胞数α,β比

非活動性腫瘍では $72.0 \pm 10\%$ で前者がやや少ない。また悪性腫瘍では $61.7 \pm 8\%$ 、良性腫瘍では $60.4 \pm 7\%$ で両者に差は認められていない。さらに索状型では $53.6\%$ 、腺房型では $64.4\%$ 、網状型では $79.1\%$ 、集塊型では $30\%$ 、混合型 $31\%$ で網状型が最も細胞成分が多くみられており、大型細胞型では $53\%$ 、中型細胞型では $42\%$ 、小型細胞型では $67\%$ であった。

b) 腫瘍内血管腔占拠率 インスリノーマ10例、非活動性腫瘍4例において計測されたが、 $20\%$ 以上は3例(症例1, 16, 17),  $10 \sim 19\%$ は4例(症例2, 4, 7, 14),  $10\%$ 以下は7例(症例6, 10, 11, 12, 15, 18)であり、良性のインスリノーマでは $12.4\%$ 、悪性のインスリノーマでは $13.6\%$ 、良性非活動性腫瘍では $22.5\%$ 、悪性非活動性腫瘍では $6.5\%$ と悪性非活動性腫瘍が最も低い血管腔占拠率にあつた。また索状型 $15.2\%$ 、腺房型 $10.1\%$ 、網状型 $17.1\%$ 、集塊型 $5.5\%$ 、混合型 $4.2\%$ 、大型細胞型 $13.4\%$ 、中型細胞型 $4.9\%$ 、小型細胞型 $12.6\%$ であった。

c) 腫瘍周辺の微細血管分布密度と脾実質中微細血管分布密度 この両者の測定はインスリノーマ7例、非活動性腫瘍1例に行われたが、平均 $9.4$ と $2.9$  ( $P < 0.01$ )であるがいずれの症例においても腫瘍周辺の微細血管分布密度が高く、腫瘍が血管系と深い関係にあることを示している。

d) 腫瘍外脾組織中ラ島分布密度 腫瘍外脾実質中のラ島分布密度は $252 \mu^2$ 内の個数として表現したが対象例の平均は $10.5 \pm 3.0$ であった。一方、胃疾患例における対照群の平均は $7.2 \pm 2.1$ であったが、インスリノーマの平均は $10.7 \pm 2$ 、非活動性腫瘍は $7.0 \pm 2.4$ 、良性腫瘍 $11.6 \pm 3.3$ 、悪性腫瘍 $6.5 \pm 1.2$ である。すなわち、非活動性のは対照群とほぼ近い測定値が得られたが、活動性のは非活動性、対照群と比較して高い測定値が得られた。

e) 腫瘍外脾組織中ラ島の大きさ ラ島の大きさは平均 $94.5 \pm 55 \mu$ であったが、対照群の平均は $110 \pm 35 \mu$ であり、インスリノーマの平均は $93 \pm 24 \mu$ 、非活動性のは $108 \pm 39 \mu$ 、良性の平均は $92.6 \pm 26 \mu$ 、悪性の平均は $97.7 \pm 3.0 \mu$ で対照群より共にやや小さい。すなわち、インスリノーマの場合には前項の成績と相俟つてラ島の新生が著明との結果を得ている。

f) 腫瘍外脾組織中ラ島の細胞数 ラ島細胞数は平均 $39 \pm 12$ と巾があるが、対照群のものは $37.1 \pm 17$ 、インスリノーマでは $38.3 \pm 11$ 、非活動性腫瘍は $47.1 \pm 18.5$ 、良

性腫瘍では $37.4 \pm 10$ 、悪性腫瘍では $42.2 \pm 14$ となり有意の差はみられなかつた。したがつて前項の成績から活動性腫瘍においては小型のラ島とともに小型のラ島細胞の存在を意味するものといえる。

g) 腫瘍外脾組織中ラ島の $\alpha, \beta$ 細胞比、ラ島の $\beta/\alpha$ は $3.5 \pm 0.6 \sim 11.4 \pm 3.2$ の巾がみられ平均 $7.0 \pm 2.2$ であったが、対照群の平均は $4.1 \pm 1.7$ 、良性腫瘍の平均は $6.2 \pm 1.7$ 、悪性腫瘍の平均は $8.7 \pm 2.6$ であり、インスリノーマにおいては腫瘍外ラ島の $\beta$ 細胞は $\alpha$ 細胞の数に比較して多くなつている。

摘出標本の腫瘍内インスリン含有量は症例1が $5.7 \mu\text{g}$ 、症例2が $7.0 \mu\text{g}$ 、症例6が $18.1 \mu\text{g}$ 、症例7が $10.5 \mu\text{g}$ 、症例8が $18.6 \mu\text{g}$ 、症例10が $10.4 \mu\text{g}$ 、症例11が $17.3 \mu\text{g}$ 、症例14が $15.6 \mu\text{g}$ 、症例15が $10.5 \mu\text{g}$ であり、腫瘍中細胞占拠率との間には相関がみられず、したがつて各腫瘍細胞が一様にインスリンを貯蔵しているとの結果は得られなかつたが、腫瘍の推定インスリン貯蔵量(腫瘍内インスリン含有量と腫瘍体積との積)を比較すると空腹時血糖 $40 \text{mg/dl}$ 以上群と $40 \text{mg/dl}$ 以下群とでは明らかな差があり前者が後者の約2倍となつている。また術前糖負荷試験におけるパターンと腫瘍インスリン量との関連性はみられなかつたが、平均腫瘍外ラ島分布と平均ラ島細胞数の積との比較では低反応型は227、正常型では530と明らかな差がみられた( $P < 0.01$ )。このように臨床像と組織像との関連性が認められる部分もあるが、特殊染色に対する親和性にみられるように各症例の分泌態度は必ずしも一定しているもののように思われなかつた。

### 3. 外科的治療

自験例において腫瘍の形成がみられた19例における腫瘍の位置は脾頭部4例、脾体尾部15例で、インスリノーマにおいては13例中11例が、体尾部に発見されている。腫瘍の大きさは最小 $0.8 \times 0.8 \text{cm}$ 、最大 $17.0 \times 17.0 \text{cm}$ であり、インスリノーマでは直径 $1.0 \text{cm}$ 以下のものが3例、 $1.0 \sim 2.0 \text{cm}$ のものが8例、 $2.0 \sim 3.0 \text{cm}$ のものが2例、非活動性腫瘍では $5.0 \sim 10.0 \text{cm}$ のものが3例、 $10.0 \sim 20.0 \text{cm}$ のものが2例あつた。

施行された術式は脾尾側切除が21例中17例と最も多く、脾頭部切除2例、腫瘍摘出術2例、脾全摘術1例(脾尾側切除後再手術)などである。

### II 腫瘍発見困難な症例について

腫瘍形成型においては腫瘍の全摘術により症状が全く消失することが期待できるわけであるが、その際腫瘍が発見されない場合にはいろいろな問題を生じてくる。

症例 8 41才 男

主訴 早朝空腹時の意識障害

現病歴 5~6年前より倦怠感を時折訴えていたが半年程前から早朝空腹時に意識障害に陥ち入ることがあることを家人に指摘されていた。

検査成績 空腹時血糖53mg/dl, 50gブドウ糖負荷試験低反応型, トルプタマイド試験陰性, ロイシンテスト陽性

手術ならびに術後経過 開腹により腫瘍が発見されなため盲目的臍体尾部切除を施行したところ, 術後も空腹時低血糖をきたし昏睡に陥ち入ることがあつた。すなわち術後食事直後は過血糖状態にあることもあつたが, 早朝は血糖値が20mg/dlとなり昏睡が発現している。再度行つた選択的腹腔動脈撮影にて静脈相で臍頭部に造影剤の集中がみられ(図2), 再開腹により臍全摘術を施行し

図2 症例8の選択的腹腔動脈撮影像



静脈相で造影剤に濃染する部分あり

たところ臍頭部実質中に 0.8 x 0.8cmの腫瘍が発見された。

症例 13 65才 女

主訴 意識障害

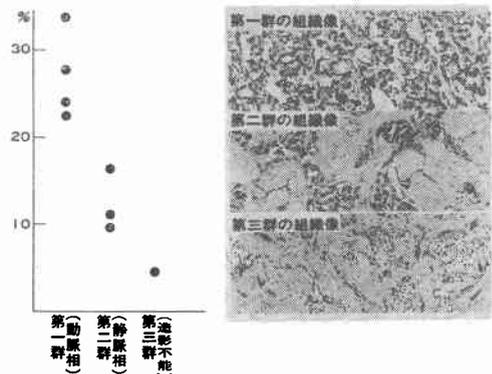
現病歴 5年6月前, 夕食前突然空腹感および脱力感とともに痙攣, 意識消失があり脳卒中として治療を受け30分程で回復した。その後1年間に3回, さらにその後の1年間に12回と同様の発作があり, 3年6月前に某大学精神科に入院精査を受けたがてんかんに特徴的な所見のないこと, ブドウ糖投与により発作の消失することなどから本症が疑われ外科に転科し手術が行われた。開腹時腫瘍は発見されず臍体尾部切除を受けたが, 術後7日目頃より再び発作が出現, Diazoxide の投与を受けて発作回数は減少した<sup>17)</sup>ものの第1回の手術後4年目頃より

頻回となつてきた。

検査成績 空腹時血糖は46, 52, 36, 36, 90, 37, 22, 33mg/dlと変動はあるものの40mg/dl以下となることがしばしばあり, トルプタマイド試験, アルギニン試験, グルカゴン試験いずれも陽性であるため再開腹の上, 十二指腸授動術を施行し臍頭部を精査したところ 2.0 x 1.6cmの腫瘍が発見された。患者の年齢ならびに低肺機能にあることを考慮し腫瘍摘出術のみを施行した。再手術直後は呼吸器系合併症の管理に苦勞したが全治し, 術後低血糖発作はみていない。

術前に腫瘍形成の有無あるいは腫瘍の位置を知ることが困難なことであるが, 近年臍疾患の診断に用いられている選択的腹腔動脈撮影により術前にこれらを知ることが可能となつている<sup>19)</sup>。すなわち, 教室におけるインスリノーマ15例中11例に腫瘍濃染像を認めているが, うち4例は動脈相でまた7例は静脈相で得られた。このような造影の可否は腫瘍の血管に対する位置関係も関与するものと思われるが, 組織像とも深い関連性がある<sup>20)</sup>。すなわち, line sampling method によつて算定した腫瘍内血管腔占拠率が高いもの程造影率が良くなつている(図3)。したがつて血管腔占拠率の低下が予想される悪性腫

図3 腫瘍造影率



腫瘍の血管腔の占める割合と造影時期

瘍においては造影不能のものが多くなることが考えられる。しかし, 前述の組織計測によると良性, 悪性にかかわらず腫瘍周辺部では腫瘍周辺以外に比較して微細血管の分布密度が高くなるので, 術前明らかな腫瘍濃染像が得られなくともある程度造影剤の集中している部分に焦点をしばつて精密に検索することが許されるかもしれない。

Filipi<sup>21)</sup> によれば1018例中異所性腫瘍はわずかに20例

であり、しかもこれらの大部分は膵周辺に存在していたとのことで腫瘍が簡単に発見されない場合でも極力膵内およびその周辺の探索に努力すべきものと思われる。またインスリノーマの膵内分布は本邦例についてみると膵体尾部に多いとされているが<sup>2)</sup>、Filipi<sup>21)</sup>の集計では頭部 300例、体部 263例、尾部 332例とはほぼ均等にみられたとしている。したがって従来 Moss<sup>22)</sup>によると blind distal pancreatectomy によつて22%の腫瘍切除率が得られ、かつ腫瘍の切除が明らかに認められない場合でも約半数の症状の消失や軽快が得られたとして、腫瘍が発見されない場合の本術式の採用を推奨していたが、Filipi<sup>21)</sup>の結果によると必ずしも満足すべき結果が得られないことが予測される。すなわち、症例1, 2のように遂には膵全摘に至つたり、発作の再発に苦しまれる症例も少なくないことが予想される。Stefanini<sup>40)</sup>らの、自験12例を含めた世界の集計1067例の観察によれば腫瘍が発見できなかった症例の54%ではインスリノーマは頭部にあつたとしている。体尾部インスリノーマは表在性にみられるのに対し、頭部のそれは膵実質の深部にみられることが多いからである。Fonkalsrud<sup>23)</sup>は occult tumor は頭部に存在することが多いのであるからこのような場合

にはまず膵頭切除術を行うべきであるとし、また Mengoli<sup>24)</sup>も本法によつて約50%の腫瘍切除可能性があることを指摘している。しかし手術侵襲の点や腫瘍形成型でなく hyperplasia でも同様の症状が発現することがある点なども配慮し術中切除時の血糖変動の変化を1つの指標として判定が行われている。すなわち、図4は術中腫瘍摘除時の血糖およびインスリン量の典型的な変動を示したもので、これら血糖値の変動を観察しながら尾側から次第に頭側に向つて切除を追加して行く staged right to left pancreatectomy<sup>25)</sup> や95%膵切除術<sup>26)</sup>などが行われている。いずれにせよ良性の場合には膵切除量を極力控え目にするためにも十分に膵周辺を剝離し、前後面より詳細に探索して腫瘍の発見に努力しなければならない。

III 膵ラ島の過形成による低血糖

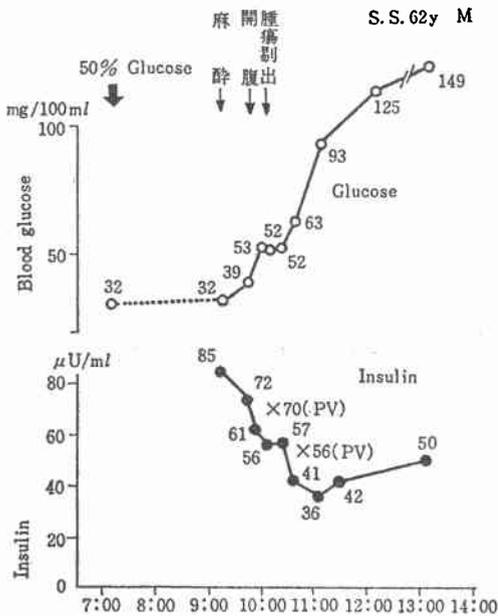
黒田<sup>2)</sup>らの集計によれば distal pancreatectomy を受けた症例で hyperplasia と診断されたものが 122例中11例にみられたという。従来 blind pancreatectomy に hyperplasia よつて腫瘍が発見されない場合でも症状が消失すればとして報告されたものが多く、Moss<sup>22)</sup>の統計でも 165例中42例、25%に hyperplasia があつたとしている。このように hyperplasia そのものに対する診断基準が極めてあいまいであるところに問題が存在するが、Bloodworth<sup>27)</sup>はラ島の径が 250 $\mu$ 以上となり、その数が増加している場合には hyperplasia と診断されると規定している。

症例5 30才女

主訴 意識障害

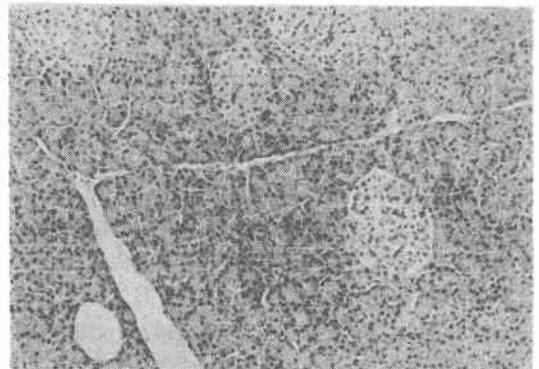
現病歴 2年前出産直後から疲労感を訴えていたが、

図4 術中血糖変動(症例11)



Insulinoma 剔出前後の血中インスリン

図5 症例5の組織像



大型のラ島の増生が目立つ

約1年前より目がかすんだり、手肢にしびれ感など不定の症状を認めている。1月前の夜間に脱力感と左偏頭痛が発現した後意識障害に陥り入った。

検査成績 空腹時血糖50mg/dl, 糖負荷試験低反応型, トルブタミド試験で60分後血糖34mg/dl, アルギニン試験で15分後 300 $\mu$ u/ml, グルカゴン試験で30分後 138 $\mu$ u/dl, 胃液検査低酸, P S 試験正常, 選択的腹腔動脈撮影にて膵体尾部にやや濃染する部分を認めた。

手術および経過 開腹したところ腫瘤なく盲目的膵尾側切除を行った。組織学的検索では図5のように大型のラ島が数多く散在するのが認められたのみであつた。術後糖負荷試験で遅延型を示すもののトルブタミド試験では正常となり、以後健全な日常生活を送っている。

#### IV インスリン自己免疫症候群

低血糖発作があり、耐糖能の低下、過インスリン血症とともに血中インスリン抗体を確認した症例を1970年に平田<sup>29)</sup>が報告しているが、教室でも低血糖昏睡を主訴として来院し、高インスリン血症を示し、インスリンノーマとして手術したが膵ラ島腫瘍が発見できずインスリン自己免疫症候群と思われる症例を経験している<sup>29)</sup>。

##### 症例 9 52才 女

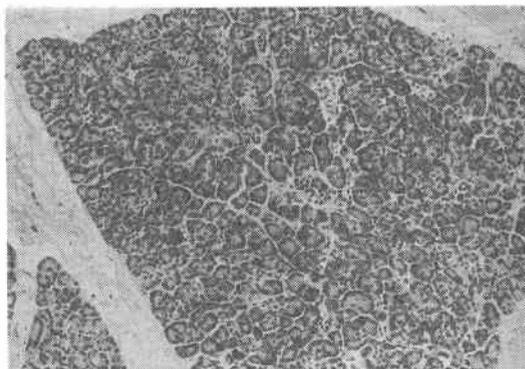
##### 主訴 意識障害

現病歴 約4月前より食欲が亢進し体重が3月間に7kgも増加し、この頃から早朝に異常な空腹感や発汗がみられるようになった。早朝に食物を摂取しなかつたところ朦朧状態となり、歩行は不能となり次第に応答も不明瞭となった。某医の往診を受け脳卒中の疑いと診断されたが、刺戟に対する反応は存在し麻痺もなかつた。その後も眠りつけ応答も全く消失し呼吸困難が出現してきたため救急患者として仙台市赤病院に入院した。入院時血糖は33mg/dlで10%ブドウ糖 500ml の点滴で意識は回復した。入院後も同様の発作が2回ありインスリンノーマの診断の下に転科してきた。

検査成績 50gブドウ糖負荷試験では糖尿病型, トルブタミド負荷試験では昏睡は誘発されないが60分で血糖42mg/dlと最低となり血糖の回復は遅延していた。アルギニン試験では空腹時47mg/dlが投与後50分で 102mg/dlと上昇した。グルカゴン試験では血糖は前値80mg/dlより45分後に 208mg/dlと増加した。また選択的腹腔動脈撮影では定型的ではないが膵頭部に濃染像がみられたので膵頭部のインスリンノーマを疑って開腹した。

手術所見および術後経過 術中の検索で腫瘍が確認できなかつたが、術前の所見では膵頭部に腫瘍の存在が強

図6 症例9の組織像



小型なラ島が散在している

く疑われたので膵頭切除術が行われた。術後の糖負荷試験およびトルブタミド試験の成績はいずれも術前の成績に比べて改善され正常に近いパターンを示した。切除膵のインスリン含有量は 3.8 $\mu$ g であつた。組織学的には巨大なラ島はみられず、とくに小型のラ島の増加がみられた(図6)。

本症例は空腹時 1,500 $\mu$ u/ml と正常人の約60倍にも相当するインスリンが証明されているにもかかわらず、空腹時血糖が50~80mg/dlと余り低くなく、またトルブタミド試験においても昏睡が誘発されなかつた。したがって血漿中インスリンの生物学的活性の検索中にインスリン抗体の存在が明らかとなつてきた症例である。これらの検索は本学山形内科大根田博士らの手になるものであるが要約するとつぎの通りである。すなわち、インスリンに結合する血漿蛋白部分が存在する。この結合する蛋白部分は $\gamma$ -globulin である。この血漿蛋白部分とインスリン結合はpHが酸性になると解離する。またこの血漿蛋白部分の抗原抗体反応はウシ、ブタ、ヒトのインスリンのうちヒトインスリンに反応が最も強く、ヒトインスリンとの最大結合能を求めると血清1mlにつき約 5,600 $\mu$ u のインスリンを結合することが可能であると判明した。これらの所見はこの蛋白部分がインスリン結合抗体であることを示すものといえる。外因性インスリンを投与された患者に抗体が出現することは良く知られているが、本症例ではインスリン注射の既往歴がないこと、また入院観察中の8月間インスリンを全く投与していないにもかかわらずインスリン抗体価の低下がないことなどから、このインスリン抗体は外因性インスリンにより産生されたものではなく内因性インスリンにより産

図7 症例2の選択的腹腔動脈撮影像



生されたものであることが示唆されている。

自己のインスリンに対して抗体が作られる機序としては抗原側の異常と抗体産生組織の異常が考えられるが、Páv<sup>30)</sup>らはインスリンを使用したことのない糖尿病患者でインスリン抗体を証明したことに対して、潜在的膵炎による組織の破壊の結果としてインスリンが変性し、これが抗原性をもつたものと想定している。本症例は proinsulin のような大きな分子のインスリンがとくに増加しているとの成績は得られていないが、インスリノーマにおいては一般に前述のように Proinsulin の増加をみる症例が多く、Proinsulin の存在がかかる抗原性を有してくる可能性も考えねばならず、また平田<sup>29)</sup>の報告例でも膵ラ島の肥大、再生がみられることなどから今回のインスリノーマの組織計測的検索結果とも相俟つてインスリノーマのインスリンの動態、血糖の変化、抗体の存在など今後多くの興味ある問題を残しているものと思われた。

#### V 悪性化について

Howard<sup>31)</sup>らはインスリノーマを benign adenoma, suspiciously malignant adenoma, metastasizing malignant adenoma の3群に分け、第2群では被膜の欠陥、血管内への腫瘍の侵入、細胞異型、核分裂などはみられるが、転移のないもので臨床的には予後が良好であるとしている。しかし、Kemen<sup>32)</sup>, Marshall<sup>33)</sup>はそれぞれかかるタイプの腫瘍5例および9例中に各1例、また Lopezy<sup>34)</sup>は10例中2例において遠隔時転移がみられたと報告し必

ずしも予後良好と断定できないとしている。教室においてもこれら第2群に相当するものが2例(症例3, 7)および肝に転移のみられたもの(症例2)、近接するリンパ節に転移のみられたもの(症例15)各1例を経験している。

症例 2 22才 女

主訴 意識障害

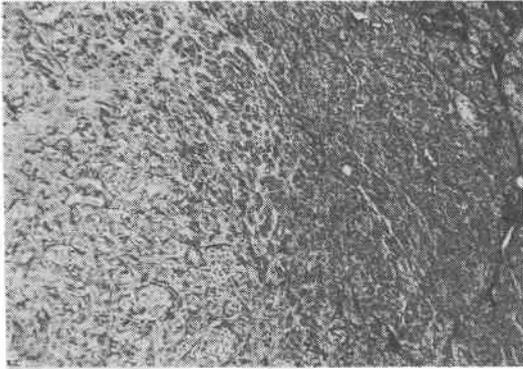
現病歴 約7月前より空腹時に手指震顫に気付いていた。3月前の昼食直前に意識障害に陥ち入り救急車にて某医に担送されブドウ糖液の投与で回復し、入院まで同様の発作が3回程みられインスリノーマの診断の下に転科してきた。

検査成績 空腹時血糖 35mg/dl, 糖負荷試験にて低反応型、トルブタマイド試験で25分後に昏睡に陥ち入った。セレクトチン試験正常、胃液検査正酸、選択的腹腔動脈撮影にて膵尾部に腫瘍濃染像と A. lienalis の狭窄像、肝に無数の濃染像がみられた(図7)。

手術および経過 膵尾部に 1.8×1.8cmの腫瘍があり、その周辺から脾門部にかけてリンパ節転移がみられた。肝は左右両葉に鳩卵大から小指頭大の多数の転移がみられた。腫瘍を含めて膵尾側切除が行われたが、術後も低血糖発作の発現がみられ種々の化学療法剤の投与も無効で術後8月目に低血糖発作中に死亡した。組織像は図8のように明るい細胞が被膜を越えて膵実質中に浸潤し核分裂像も著明に認められた。

本症例のように明らかな転移巣のみられるものでは問

図8 症例2の組織像



明るい腫瘍細胞が被膜を越えて膵実質中に浸潤している。

題とならないが、Hanno<sup>35)</sup>、Porter<sup>36)</sup> にも述べているように腫瘍細胞そのみの組織像で良性、悪性を判定することは極めて困難である。したがって教室では Marshall<sup>33)</sup> にも提唱しているところの膵尾部に腫瘍がみられる場合には原則として腫瘍を含めた膵尾側切除によって処理している。また本症例のように転移が存在しても de Peyester は<sup>36)</sup>、原発巣が活動性でも転移巣が非活動性のことがあり、このような場合には原発巣を除去することによってインスリン分泌量が減少して薬物療法の効果を期待し得るとしている。本症例もかかる点をねらって手術を行ったものであるが十分な効果は得られていない。外科的療法のほかには本症例でも使用した streptozotocin 投与による治験例の報告がみられている<sup>37)</sup>。

#### VI 手術ならびに術後の問題について

インスリンーマの手術々式は腫瘍の所在部位、良性か悪性か、あるいは患者の全身状態の如何などによって決定される。Stefanini<sup>40)</sup> らの集計によれば手術の対象となつたもので記載の明らかな1012例の手術々式をみると、腫瘍摘出術は体尾部では34%の症例に行われているのに対し、頭部のインスリンーマでは68%の多数に行われていたという。これに反し、膵切除術は頭部では8%に行われているに過ぎないのに対し、体尾部では64%にこれが行われているという。これらのうち直接死亡は11%で、その死因をみると急性膵炎(37%)、腹膜炎(23%)、呼吸不全(14%)などであるという。手術後の特異な合併症としては膵瘻が多かつたが、体尾部切除術では4.5%の発生率であるのに対し、腫瘍摘出術では12%の多数にみられたとしている。著者らのインスリンーマの症例では

直接死亡例はないが、合併症として頑固な上気道感染をおこし、その管理に難渋した1例があつた。インスリンーマで腫瘍が発見されない場合には、blind pancreatectomy<sup>22)</sup>、staged pancreatectomy<sup>25)</sup> が行われることがあることは前述したところである。教室例でこのような形式で行われたものは4例あるが、再手術時に残存膵に腫瘍が発見されたものが2例、他の2例は過形成の症例であつた。これら手術効果の判定には現在では術中の血糖値の推移からみているが図4はその典型的な1症例で腫瘍部分の摘除により明らかな血糖値の上昇がみられている。しかし過形成例などにおいては必ずしもこの症例のような明確な推移を示さず判定に困惑する場合もある。腫瘍摘出術は手術侵襲も少なく Moss<sup>22)</sup> の統計でも475例中332例に行われているが、前述の如く膵手術の際合併症として頻発する膵瘻形成はこの型の術式に多くみられており、また前述の悪性化の判定の問題との関連からも本術式の選択に当つては慎重に期すべきものと考えている。Mayo clinic における膵全摘例は30年後も健在であると報告<sup>38)</sup> されているが、教室の第8例にみられるように術後の管理面で幾多の難問題をかかえており適応には慎重であらねばならない。一般的に腫瘍切除後の過血糖は1週間以内に正常化するが、教室例の術後および遠隔時の耐糖能をみると表6のように10例中7例において遅

表6 術前後の糖負荷試験

	術前	術後
1	正常型	遅延型
4	遅延型	遅延型
5	正常型	遅延型
6	低反応型	遅延型
7	低反応型	正常型
9	遅延型	正常型
10	正常型	正常型
11	低反応型	遅延型
14	遅延型	遅延型
15	低反応型	遅延型

延型を示している。またこの群と正常型を示した群の間で腫瘍外膵組織のラ島分布密度、ラ島の大きさなどを比較してみると、両群の間には差がみられ前者では後者に比較して小さなラ島で、分布密度も低くまたラ島内細胞数も少ないとの結果が得られている。

一方、遠隔時成績をみると膵の部分切除が行われたものでは遅延型や糖尿病型を示すものが多く、これは Dunn<sup>39)</sup> らが手術後長期追跡例には糖尿病の発生が多い

との報告と一致する。術後耐糖能の低下をきたすメカニズムやその際の選択術式の配慮などが今後の問題としてとり上げられよう。

#### おわりに

インスリノーマ15例について非活動性ラ島腫瘍6例と対比しながら生化学検査および組織学的検査を行いつぎのような結果を得た。

1) 空腹時血糖はインスリノーマ13例で50mg/dl以下、過形成の2例では60~69mg/dlまた非活動性腫瘍では全て80mg/dl以上であった。ブドウ糖負荷試験ではインスリノーマにおいては低反応型8例、遅延型4例に異常がみられた。トルブタミド試験ではインスリノーマ14例中6例に陽性、グルカゴン試験ではインスリノーマ10例中6例に陽性、ロイシン試験では5例中4例に陽性であった。インスリノーマに対する各種刺激の反応態度は極めて多彩であることが確認された。

2) 組織学的には細胞配列構造から索状型、腺房型、網状型、集塊型に、また腫瘍細胞の大きさから大型細胞型、中型細胞型、小型細胞型に分けられるが臨床像と直接の関連性は認められなかった。

3) 特殊染色に対する親和性も極めて多様である。

4) 組織計測的に腫瘍中細胞成分占拠率、腫瘍内血管腔占拠率、腫瘍周囲微細血管分布密度、腫瘍外腺組織中ラ島分布密度、ラ島の大きさ、細胞数、 $\alpha$ 、 $\beta$ 細胞比などを求め正常群、インスリノーマ群、過形成群、非活動性腫瘍群において対比したが、悪性のものでは細胞成分が増加し血管腔の占拠率が減少していた。さらに微細血管分布密度は正常群に比較して高く、またインスリノーマにおける腺組織においては小型の細胞を有する小型のラ島の増生が見立つた。

5) 外科的処置は膵尾側切除術が17例、膵頭十二指腸切除術が2例、腫瘍摘出術が2例、膵全摘術が1例に行われた。いずれの症例においても術後耐糖能の低下がわかれた。

6) 腫瘍発見困難な場合、hyperplasia、インスリン自己免疫症候群、悪性腫瘍などにおける問題点を自験例を中心として解説を加えた。

#### 文 献

- 1) 角尾 晋, 中村英夫: インスリン分泌過多症に就て. グレンツゲベート, 4, 1089, 1930.
- 2) 黒田 慧ほか: インスリノーマ. 日本臨床, 31, 620—633, 1973.
- 3) Conn, J.W. et al.: Spontaneous hypoglycemia Am. J. Med., 19, 460—478, 1955.
- 4) Marks, V. et al.: Diagnostic tests for evaluating hypoglycemia, Proceedings of the sixth congress of the international diabetes federation, Excerpta Med. Fondation, Amsterdam, 1969.
- 5) Grunt, J.A. et al.: Blood sugar serum insulin and free fatty acid interrelationships during intravenous tolbutamide testing in normal young adults and in patients with insulinoma, Diabetes, 19, 122, 1970.
- 6) 大根田昭: 膵ランゲルハンス氏島腫瘍. 臨床科学, 9, 716—728, 1973.
- 7) 山形敏一ほか: Insulinoma の3例. 総合臨床, 19, 154—166, 1970.
- 8) Gutmann, R.A. et al.: Circulating proinsulin like material in patients with functioning insulinomas. New Eng. J. Med., 284, 1003—1008, 1971.
- 9) Gorden, P. et al.: Circulating insulin: The proinsulin like properties of "big" insulin in patients with islet cell tumors. J. Clin. Invest., 50, 849—858, 1971.
- 10) Lindall, A.W. et al.: Proinsulin and insulin content of subcellular fractions from an islet adenoma. J. Clin. Endocr., 34, 718—729, 1972.
- 11) Lazarus, N.R. et al.: Synthesis and release of proinsulin and insulin by human insulinoma tissue. J. Clin. Endocr., 30, 273—281, 1970.
- 12) Pearson, M.J. et al.: "Big" insulin and the treatment of an islet cell carcinoma with streptozotocin. Metabolism, 21, 551—558, 1972.
- 13) Sherman, B.M. et al.: Plasma proinsulin in patients with functioning pancreatic islet cell tumors. J. Clin. Endocrinol. Metab., 35, 271—280, 1972.
- 14) Fajans, S.S. et al.: The diagnostic value of sodium tolbutamide in hypoglycemic states. J. Clin. Endocr., 21, 371—386, 1961.
- 15) Fajans, S.S. et al.: Harrison's principles of internal. Medicine, McGraw-Hill, 542, 1970.
- 16) 金井 泉: 臨床検査法提要, 24版, 金原出版, 1967.
- 17) 諏訪紀夫: 器官病理学. 朝倉書店, 東京, 1968,
- 18) 岡山敏賢ほか: Diazoxide が有効であったインスリノーマの1例. 信州医誌, 20, 199—205, 1972.
- 19) Epstein, H.Y. et al.: Angiographic localization of insulinomas. Ann. Surg., 169, 349—354, 1969.
- 20) 佐藤寿雄, 斉藤洋一: 膵島腫の組織像と臨床像. 癌の臨床, 16, 864, 1970.

- 21) Filipi, C.J., Higgins, G.A.: Diagnosis and management of insulinoma. *Amer. J. Surg.*, 125, 231—239, 1973.
- 22) Mass, N.H. & Rhoads, J.E.: *Surgical diseases of the pancreas*. Lippincott Co. Philadelphia, 1960.
- 23) Funkalsrud, E.W. et al.: Insulin secreting tumors of the pancreas. *Ann. Surg.*, 159, 730—741, 1964.
- 24) Mengoli, L. & Quesne, L.P.: Blind pancreatic resection for suspected insulinoma: a review of the problem. *Brit. J. Surg.*, 54, 749—756, 1967.
- 25) Karlie, H. & White, T.T.: Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia: experience in 14 Seattle hospitals. *Ann. Surg.*, 175, 326—335, 1972.
- 26) de Peyster, F.A.: Planning the appropriate operations for islet cell tumors of the pancreas. *Surg. Clin. N. Amer.*, 50, 133—146, 1970.
- 27) Bloodworth, J.M.B. et al.: The histochemistry of pancreatic islet cell lesions. *J.A.M.A.*, 183, 1011—1015, 1963.
- 28) 平田幸正ほか：インスリン自己免疫を示す低血糖症について。日内会誌, 61, 28—36, 1972.
- 29) 大根田 昭ほか：インスリンの自己抗体によると思われる低血糖症, 糖尿病, 16, 39—49, 1973.
- 30) Pav, J. et al.: Insulin antibodies. *Lancet*, 2, 221—222, 1963.
- 31) Howard, J. et al.: Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas: with 398 recorded tumors. *Internat. Abstr. Surg.*, 90, 417—455, 1950.
- 32) Kernen, J.A. et al.: Long survival with islet cell carcinoma of the pancreas. *Amer. J. Clin. Path.*, 39, 137—147, 1963.
- 33) Marshall, S.F.: Islet cell tumors of the pancreas producing hypoglycemia. *Surg. Clin. N. Amer.*, 38, 775—784, 1958.
- 34) Lopez-Kruger, R. et al.: Tumors of the islets of Langerhans. *Surg. Gynec. Obstet.*, 85, 495—511, 1947.
- 35) Hanno, H.A. et al.: Islet cell carcinoma of the pancreas with metastasis. *Ann. Surg.* 117, 437—449, 1943.
- 36) Porter, M.R. et al.: Tumors associated with hypoglycemia pancreatic and extrapancreatic. *Amer. J. Med.* 21, 944—961, 1956.
- 37) Cunningham, G.R. et al.: The use of insulin dynamics in the evaluation of streptozotocin therapy of malignant insulinomas. *J. Clin. Endocr.*, 33, 530—536, 1971.
- 38) ReMine, W.H. et al.: Total pancreatectomy. *Ann. Surg.*, 172, 595—604, 1970.
- 39) Dunn, D.C. et al.: Diabetes after removal of insulin tumors of pancreas: a longterm follow up survey of 11 patients. *Brit. Med. J.*, 2, 84—87, 1971.
- 40) Stefanini, P. et al.: Recent advances regarding islet cell tumors of the pancreas. *Chir. Gastroent. (Engl. Ed.)*, 7, 169—178, 1973.