

## 膵のインスリン産生腫瘍の診断と治療 — 当教室における15例の検討 —

九州大学第1外科

古賀 明俊 城戸 英希 藤堂 省  
川上 克彦 中山 文夫

### DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INSULIN PRODUCING TUMOR OF THE PANCREAS. REVIEW OF 15 CASES

Akitoshi KOGA, Hideki KIDO, Satoru TODO, Katsuhiko KAWAKAMI  
and Fumio NAKAYAMA

Department of Surgery I, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

15例の膵のインスリン産生腫瘍を報告した。12例はインスリノーマでこのうち1例は異所性で、すべて単発性で、良性であった。2例は過形成、1例は組織学的に異常所見はなかった。全例に Whipple の三主徴があり、血中高インスリン値、種々の誘発試験を組み合わせることにより診断が確実になる。選択的血管造影は72.7%に陽性であった。逆行性膵管造影も間接的診断法になる。手術は膵尾部切除2例、膵体尾部切除2例、膵頭十二指腸切除1例、異所性腫瘍摘出1例、腫瘍核出術9例である。術中血糖値の測定は腫瘍摘出成功の判定に有効で、30分以上の持続的上昇を確認する必要がある。手術成績は14例が治癒し、1例は術後肝不全で死亡した。

索引用語：インスノーマ、膵のインスリン産生腫瘍、膵腫瘍、内分泌腫瘍

#### I はじめに

最近膵島細胞腫瘍に対する関心が非常に高まり、インスリノーマ、Zollinger-Ellison 症候群<sup>1)</sup>、WDHA 症候群<sup>2)</sup>、グルカゴノーマ<sup>3)</sup>、ソマトスタチノーマ<sup>4)</sup>など膵島細胞から発生する腫瘍の報告が相次いでいる。なかでもインスリノーマは1927例 Wilder<sup>5)</sup>により発見され、2年後 Graham<sup>6)</sup>により摘出に成功された膵のホルモン産生腫瘍のなかでも最も歴史の古い疾患である。インスリノーマは現在世界で1,000例以上<sup>7)</sup>、本邦でも100例以上<sup>8)</sup>の報告があるとはいえ、稀な疾患である。本論文では1961年から1978年までの17年間に当教室で経験した15例のインスリン産生腫瘍(表1)を報告するとともに、本疾患に関する診断と治療につき述べる。

#### II 症 状

過インスリン血症の症状はその大半は低血糖による二次的なものである。われわれの教室症例における初発症

状をみると(表2)、意識消失11例(73%)、朝目覚が悪い8例(53%)、頭がぼんやりしている8例(53%)、けいれん7例(47%)、記憶喪失6例(40%)、一過性運動麻痺6例(40%)、意識混乱(33%)、その他脱力疲労感、奇行、失禁、言語障害、視力障害、発汗、振戦、頭痛、胸内苦悶、四肢冷感などがみられた(表2)。これらは全て低血糖による症状であるが、大別すると単なる低血糖症状は全症例中87%、急激な血糖低下に対するアドレナリン分泌による交感神経興奮症状が60%、脳細胞のグリコーゲン減少による精神・神経症状が93%である。これらの症状は早朝空腹時あるいは運動負荷後に出現する。これらの症状の内、精神・神経症状が前面に出てくるため精神病とまちがえられ8例(53%)に精神・神経科での入院あるいは治療歴を有している。15例中8例に脳波の異常が記録されている。異常群と病愾期間との関連はほとんどなく、症状の強さ、すなわち低血糖の程度

表1 インスリン産生腫瘍15例の総括

症例	年齢・性別	発症期間	精神科での治療歴	Whippleの三主徴	空腹時血糖値	空腹IRI	Glucose IRI	Tolbutamide test	Glucagon test	腫瘍の部位・大きさ	診断	手術方法	術後併発症	Follow up
1	33男	5年	(+)	(+)	32(mg/dl)			(±)		尾部・2cmφ	インスリノーマ	尾部切除	(+)	16年8ヶ月 糖尿病(+)
2	37男	2年	(-)	(+)	44			(+)		頭部・1.5×1.0cm	インスリノーマ	脾臓十二指腸切除	(+)	14年7ヶ月 無症状
3	20男	8ヶ月	(+)	(+)	35			(+)		ラ島過形成	ラ島過形成?	体尾部切除(盲目的)	(+)	4年 無症状
4	42男	4年	(+)	(+)	36			(+)		ラ島過形成	ラ島過形成	体尾部切除(盲目的)	(+)	9年5ヶ月 糖尿病(+)
5	68女	4年	(-)	(+)	48	92(μU/ml)	0.52	(+)		ラ島過形成	ラ島過形成	尾部切除(盲目的)+摘出	(+)	8年8ヶ月 無症状
6	72女	2年	(+)	(+)	38			(+)		尾部・1cmφ	インスリノーマ	核出術	(+)	8年3ヶ月 無症状
7	59女	3年	(+)	(+)	45	12	3.75	(+)		尾部・1cmφ	インスリノーマ	核出術	(+)	2年2ヶ月 脳出血で死亡
8	10男	4年	(-)	(+)	40	42	1.20	(+)		尾部・1.8×1.5×1.5cm	インスリノーマ	核出術	(+)	6年5ヶ月 無症状
9	46男	3ヶ月	(-)	(+)	48	13	3.69	(+)		尾部・2×2×2cm	インスリノーマ	核出術	(+)	5年7ヶ月 無症状
10	45男	4年	(+)	(+)	25	14	1.79	(+)		頭部・1.5×1.3×1.3cm	インスリノーマ	核出術	(+)	3年3ヶ月 無症状
11	58女	7年	(+)	(+)	39	86	0.45	(+)		頭部・1.5×1.3×1.3cm 実所性(Lig.phrenico-licale内)	実所性インスリノーマ	Lig.phrenico-licale 摘出+体部切除	(+)	4年 糖尿病(+)
12	57女	5年	(+)	(+)	29	35	0.83	(-)		体部・1.5×1.2×1.0cm	インスリノーマ	脾臓切除	(+)	3ヶ月 肝不全で死亡
13	22男	2年	(-)	(+)	34	12	2.83	(+)		頭部・2×1.7×1.5cm	インスリノーマ	核出術	(+)	1年5ヶ月 無症状
14	64女	4年	(+)	(+)	30	19	1.58	(+)		体部・1.5×1.2×1cm	インスリノーマ	核出術	(+)	1年 無症状
15	56女	4年	(+)	(+)	28	38	0.74	(+)		頭部・1×1×1cm	インスリノーマ	核出術	(+)	5ヶ月 無症状

表2 インスリン産生腫瘍(15例)の臨床症状

症状	例数	%	全症例中%
(1) 低血糖症状			87
朝目覚が悪い	8	53	
頭がぼんやりしている	8	53	
脱力感・疲労感	4	27	
(2) 精神症状			93
意識消失	11	73	
記憶喪失	6	40	
意識混乱	5	33	
奇行	3	20	
(3) 神経症状			80
けいれん	7	47	
一過性運動まひ	6	40	
失禁	3	20	
言語障害	2	13	
視力障害	2	13	
(4) 交感神経興奮症状			60
発汗	4	27	
振戦	3	20	
頭痛	3	20	
胸内苦悶	2	13	
四肢冷感	2	13	

との関連が示唆されている。

年齢分布は10歳から72歳までで、平均46歳である。性別では男性8、女性7例で男女差はない。症状の発現から手術までの病愴期間は3ヵ月~7年で平均41ヵ月である。7年の病愴期間中3回手術を受け、3回目で初めて治療した異所性インスリノーマの1例もある(表1)。

### III 診断

#### (1) 空腹時血糖と Whipple の三主徴

Whipple の三主徴<sup>9)</sup>はインスリノーマの臨床的診断法の1つとされており、1) 絶食あるいは運動により誘発される低血糖発作、2) 空腹時血糖低下(50mg/dl以下)、3) 経口的あるいは経静脈的グルコース投与による症状軽快、よりなり本報告全症例にその存在が確認されている。最低空腹時血糖値は25~50mg/dlで、25~30mg/dlが3例、30~40mg/dlが7例、40~50mg/dlが5例であり、平均37.4mg/dlである(表1)。

#### (2) 空腹時 IRI 値とインスリン血糖値比

空腹時血中インスリン濃度は15例中10例に測定されている。インスリン値は10~20μU/mlが5例、30~40μU/mlが2例、40~50μU/mlが1例、80μU/ml以上が2例で12~92μU/mlとばらつきがみられる。血糖値/インスリン値は3.75~0.45で、2.5以下は7例で、残りの3例は各々3.75、3.69、2.83であった。すなわち Gruntら<sup>10)</sup>のいう2.5以下は70%で、30%は彼らのインスリノーマの診断基準には入らなかった(表1)。

#### (3) トルブタマイド負荷試験

トルブタマイドはβ細胞のインスリン分泌を刺激し、

長時間続く著明な低血糖をひき起こす<sup>11)</sup>。正常人でもトルブタミド静注後急激なインスリンの上昇とともに血糖の低下が起こるが、90分から120分には血糖値の回復がみられる。これに反しインスリノーマの患者では極度な低血糖のため試験を中止しなければならない場合が多い。本報告では15例中10例に施行されているが、本試験が陽性であったのは8例で、陽性率は80%であった(表1)。3時間経過を追跡できたのは10例中わずか3例で、残りの7例は低血糖発作出現のため試験を中断せざるを得なかった。低血糖発作はトルブタミド静注後早いものでは30分後に、おそくとも90分後には出現している。中断例、非中断例における血中 IRI の上昇をみると、両者間の最高インスリン値、インスリン上昇比には何ら差がみられなかった。即ち最高 IRI が121, 190, 128 $\mu$ U/ml, インスリンの上昇%が各々572, 955, 885の症例が中断例で、他方最高 IRI が1,280, 166 $\mu$ U/ml, 上昇%が102, 696が非中断例の如くである。最高 IRI はほとんどの症例で静注後5分以内に達せられる。

(4) グルカゴン負荷試験

グルカゴンは $\beta$ 細胞のインスリン放出を刺激するとともに、同時に Glycogenolysis と Gluconeogenesis を刺激する<sup>12)</sup>。従って血糖値を上昇させ、トルブタミド試験にみられる低血糖発作を誘発しない利点がある。われわれの症例では15例中8例に本試験を施行したが、7例(88%)に陽性であった(表1)。すなわちグルカゴン1mg 静注すると急激に血中 IRI の上昇がみられ、静注後5分~30分でその最高値に達する。その最高値は320~50 $\mu$ U/ml に分布しており、正常例と比較し有意の上昇がみられた。この値は Kumar ら<sup>13)</sup>の130 $\mu$ U/ml 以上を陽性としている値と比較して低値であるが、インスリン測定基準の差によるものであろう。

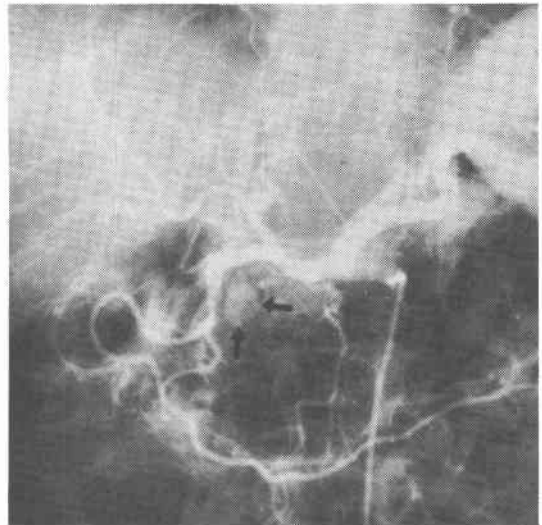
(5) L-ロイシン負荷試験, C-ペプチド, プロインスリンの測定

本報告では数例にこれらは施行されているにすぎない。

(6) 選択的血管造影

腹腔動脈あるいは上腸間膜動脈からの選択的血管造影はインスリノーマの部位診断には不可欠の方法であり、インスリノーマは血管に富むため“blush”と呼ばれる腫瘍陰影として描出される(図1)。われわれの教室にても1969年以降10症例に本法を施行したが10例中7例に診断が適中し、false negative 2例(20%), false positive 1例(10%)であった。この false negative 症例は上腸間

図1 選択的腹腔動脈造影



球状の“blush”と呼ばれる腫瘍陰影が抽出されている(矢印)。

膜動脈撮影で臍体~尾部にかけて3個の約1.5cm 直径の腫瘍陰影があると考え開腹したが、腫瘍はなく hyperplasia であったもので、retrospective にみると腸管壁の毛細血管による合成像であった。腫瘍の部位別診断率は頭部3例中3例(100%), 体部4例中2例(50%), 尾部2例中1例(50%)で頭部が良いようであるが数が少ないのではっきりしたことは言えない。血管造影で診断できた Lig. phrenicocolienale 内に存在した異所性インスリノーマの1例もある。腫瘍の大きさと診断陽性を検討すると腫瘍の大きさが1cm 以上は診断可能であったが、直径2cm の腫瘍に false negative が1例あった。臍は支配血管が複雑なため造影血管によって腫瘍陰影の描出に差が生じる。腫瘍陰影陽性7例中腹腔動脈、上腸間膜動脈どちらとも腫瘍陰影が陽性であったものは1例にすぎない。腹腔動脈のみ陽性3例、上腸間膜動脈のみ陽性

表3 インスリノーマの血管造影と逆行性膵管造影による診断

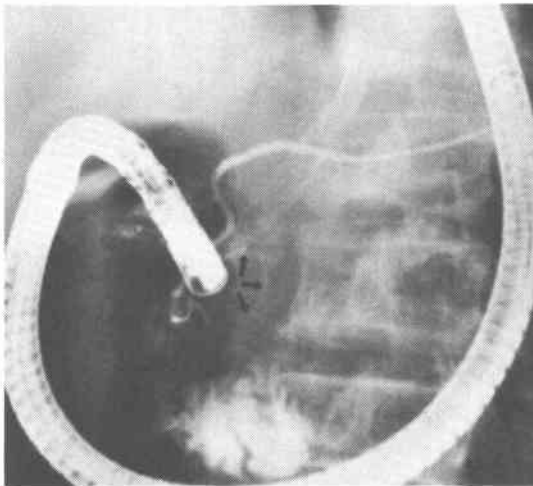
Angiography 10例	ERCP 4例
Positive 7/10 (70%)	膵管の異常所見 3/4 (75%)
Celiac & Superior mesenteric ..... 1	(3例とも頭部腫瘍)
Celiac ..... 1	二次膵管の圧縮、伸展 ..... 3
Superior mesenteric ..... 1	微細膵管陰影の球状欠損 ..... 1
Superselective inferior ..... 1	
Paucopancreatic (nodular)	異常所見なし 1/4 (25%)
Superselective common	(体上部腫瘍)
Hepatic	
False Negative 2/10 (20%)	
False positive 1/10 (10%)	

1例であった。両動脈とも陰性であったが、超選択的に下膵十二指腸動脈、総肝動脈にカニューレションし初めて腫瘍陰影の描出に成功した症例がおのおの1例ずつあり、超選択的血管造影が診断率向上につながると考えられる(表3)。

(7) 逆行性膵管造影

逆行性膵管造影は1974年以降4例に施行され、3例(75%)に膵管像の異常がみられた。その異常所見は二次膵管の圧排、伸展あるいは微細膵管陰影の球状欠損である(図2)。異常像を示した3例はともに頭部の腫瘍

図2 逆行性膵管造影



二次膵管の圧排、伸展がみられる(矢印)。

であった。異常所見のなかったのは膵体上部腫瘍であった。通常の血管造影では腫瘍を証明できず、本法により頭部の腫瘍が疑われ、上述の超選択的下膵十二指腸動脈撮影により初めて腫瘍陰影の描出に成功した症例もある。逆行性膵管造影は腫瘍の間接的的部位診断として有効な手段となるであろう(表3)。

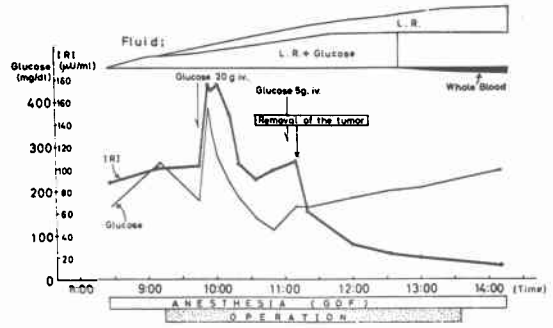
(8) 膵シンチグラフィ

1969年以降の11例中9例に本法を施行したが、腫瘍を診断することは全く不可能であった。これは諸家の成績と一致する。

IV 術中血糖値・末梢血 IRI 値

術中血糖値の持続的測定は術中腫瘍を manipulation することによる重篤な低血糖発生の危険を防ぐためにも、腫瘍が完全に摘出されたことを確認するためにも必要である<sup>14)15)</sup>。われわれの症例の中で術中血糖値、IRI 値ともに測定された典型的な血糖値、IRI 値の変動を紹介

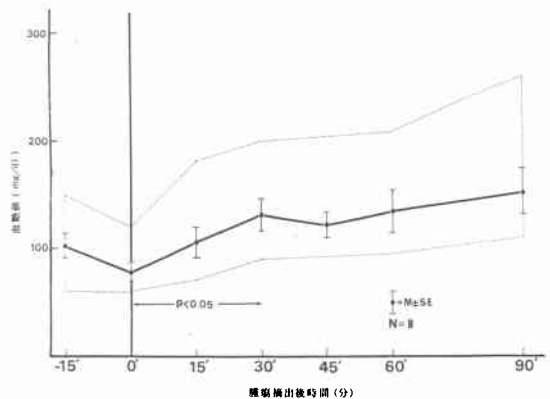
図3 術中血糖値と末梢血 IRI の変動



症例11にみられた典型的な血糖値と IRI の逆転を示す。腫瘍摘出とともに血中インスリン値は急激に下降し、血糖値は持続的に上昇する。

する(図3)。麻酔導入前に血糖値 163mg/dl, IRI 87μU/ml, 腫瘍摘出前各々 112mg/dl, 98μU/ml であったものが、摘出後30分で血糖値 164mg/dl, IRI 61μU/ml, 1時間後のおのおの 185mg/dl, 34μU/ml となり、摘出後2時間では糖質を全く含まない輸液で維持されているにもかかわらず、血糖値は上昇し続け 207mg/dl となり、他方インスリン値は 19μU/ml と持続的に低下した。腫瘍摘出を境として血糖曲線と IRI 曲線とは逆転した。腫瘍摘出後血糖値が持続的に上昇することが腫瘍摘出に成功したことを示唆するが、腫瘍摘出後どれほどの期間血糖値を追跡し、その持続的上昇を確認すれば腫瘍摘出に成功したと言えるかが問題となってくる。われわれの15例中腫瘍摘出前の血糖値がうまく control されていた8

図4 術中血糖値の変動



点線は各症例の術中血糖値をプロットしたもの。腫瘍摘出時を0分とすると、有意差をもって血糖値の上昇がみられるのは摘出後30分である。

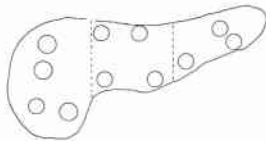
例について術中血糖値の変動を統計処理し、血糖上昇と時間との有意差検定を行った。腫瘍摘出時を0分とし、この時の血糖値と15分、30分、45分後の各時間における血糖値の上昇との有意差検定を行うと、15分では各値の間にばらつきが大きいため有意差はなく、30分で初めて有意差が出現した ( $p < 0.05$ ) (図4)。このことは腫瘍摘出後30分～1時間は血糖値を測定し、その持続的上昇をみる必要があることを示唆する。

**V 腫瘍の部位ならびに数**

腫瘍の存在部位を確認できたのは15例中12例で、頭部4例(33%)、体部4例(33%)、尾部3例(25%)、異所性1例(8%)であった。3例では腫瘍の存在部位が判明せず、盲目的脾体尾部切除が施行されている(図5)。腫瘍の確認できた症例は全て単発であった。

図5 インスリン産生腫瘍の部位と病理

異所性 1例(8%)  
(Lig. phrenicocolienale内)  
インスリノーマ



頭部 4例 (33%)  
体部 4例 (33%)  
尾部 3例 (25%)

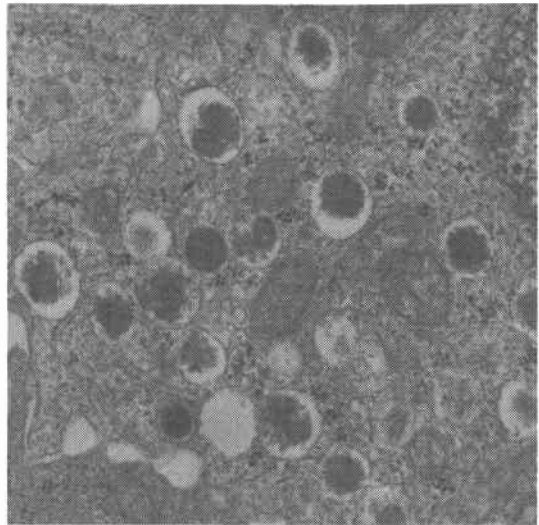
**病理**

Islet cell tumor, benign	11例
Ectopic islet cell tumor, benign	1例
Hyperplasia and hypertrophy of islets	2例
Hyperplasia of islets?	1例

**VI 腫瘍の病理**

異所性で Lig. phrenicocolienale の脂肪組織内に存在したものを除いて、腫瘍は被膜におおわれており、球型であった。腫瘍の大きさは直径1cm 3例、1~2cm 5例、2cm 3例で大部分は1~2cmであった。12例がβ細胞由来の adenoma で全例が良性であった。組織像では腫瘍細胞が trabecular, cord-like あるいは alveolar pattern に配列しているものが多い。3例に腫瘍が切除脾体尾部の組織学的検索で確認できなかった。このうち2例では Langerhans 島の大小不同が著明で、やや肥大した島もみられ、hyperplasia という診断がなされている。残る1例は異常な所見は見出されず、正常脾という組織学的診断であった(図5)。

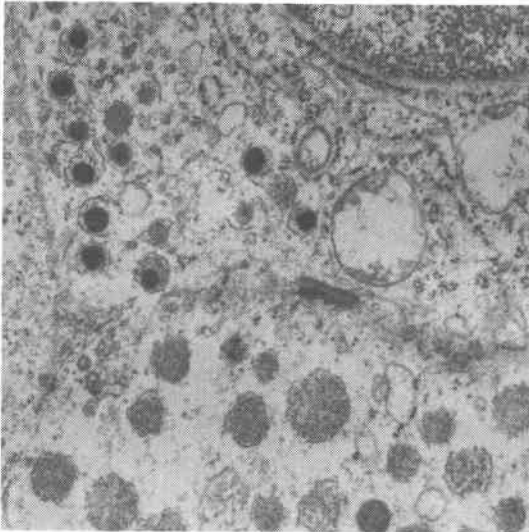
図6 腫瘍細胞の電顕像(1)



I型(成熟顆粒型)の細胞を示す。顆粒の形態は正常β細胞のそれとほぼ同じである。×26,400

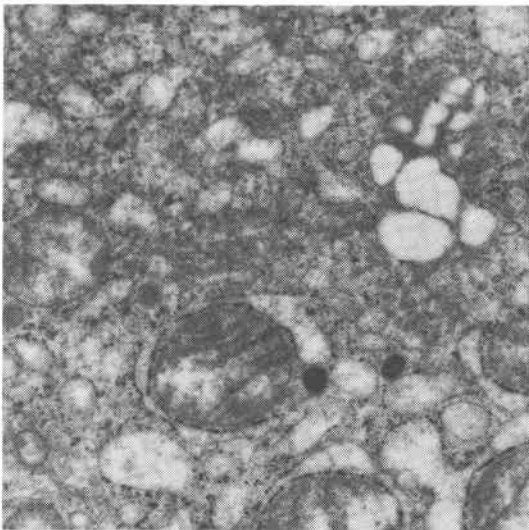
インスリノーマの腫瘍細胞ではインスリン産生分泌機序が正常β細胞とは異なっていることはもちろんであるが、各症例の間でも著しく異なっていることが報告されている<sup>16)</sup>。われわれは8例に電顕的観察を行い、腫瘍細胞の分泌顆粒の微細構造学的特徴により腫瘍を次のI~IV型に分類し、これとインスリン動態とを比較検討した。I型(成熟顆粒型)：顆粒の形態は正常β細胞とほぼ同様で、顆粒は限界膜に囲まれ、内に結晶構造がみられるか、あるいは顆粒内物質が濃縮され限界膜との間に隙間(halo)が存在するもの(図6)。II型(未熟顆粒型)：顆粒の限界膜がはっきりしなかったり、顆粒内物質と限界膜との間にhaloのないもの。III型(混在型)：I型とII型の顆粒の混在(図7)。IV型：顆粒が非常に少ないもの(図8)。この様に分類するとI型4例、II型1例、III型2例、IV型1例であった。これとインスリン動態を比較検討すると、顆粒の数が多きもの程腫瘍中 IRI は高値を示す。インスリン・修正血糖値比、糖に対するインスリン反応は顆粒の数、腫瘍中 IRI とも相関しない。インスリン分泌刺激剤のトルブタマイドに対する反応は顆粒形成型腫瘍では強く反応するが、顆粒形成のないIV型ではほとんど反応がみられない(表4)。これらのことよりインスリノーマでは正常β細胞とは異なったインスリン産生分泌機序が存在するものもあると考えられる。

図7 腫瘍細胞の電顕像(2)



Ⅲ型(混存型)の細胞を示す。写真上方の細胞の顆粒は成熟型を示すが、下方の細胞の顆粒は未熟型顆粒を示す。×20,000

図8 腫瘍細胞の電顕像(3)



Ⅳ型細胞を示す。この細胞では顆粒形成はほとんどられない。×17,600

**VII 治療**

(1) 手術方法

15症例に対して16回の開腹が行われており、手術所見と手術々式の総括は表5にあげた如くである。11症例で

表4 分泌顆粒の形態学的特徴によるインスリノーマ(8例)の分類とインスリン動態の比較

群	形態学的特徴	症例番号	顆粒の数	粗面小胞体の発達	顆粒中のインスリン濃度	インスリン修正血糖値	腫瘍に対するインスリン反応	トルブチマイドに対するインスリン反応
I	成熟顆粒を主とするもの(4例)	8	(++)	(+)	26.7	118	(±)	(H)
		9	(+)	(+)	-	71	(+)	(H)
		10	(+)	(+)	-	185	(H)	(H)
		13	(H)	(+)	11.3	300	(H)	(H)
II	未熟顆粒を主とするもの(1例)	12	(±)	(+)	-	210	(±)	(H)
III	成熟顆粒と未熟顆粒の混在(2例)	11	(H)	(+)	20	955	(H)	(H)
		14	(H)	(+)	70	86	(±)	(H)
IV	顆粒が非常に少ないもの(1例)	15	(±)	(+)	4.8	266	(H)	(±)

表5 手術所見と手術々式の総括

(1) 初回手術時に腫瘍が確認されたもの		
腫瘍核出術	8	(11例)
膵契状切除	1	
膵尾部切除	1	
膵頭十二指腸切除	1	
(2) 初回手術時に腫瘍が確認されなかつたもの		
盲目的膵体尾部切除	2	
盲目的膵尾部切除+摘脾	2*	
(3) 2回目の開腹により腫瘍が確認されたもの		
		(1例, 異所性)*
Lig. phrenicocolienale 摘出		
+膵体部追加切除	1	

は初回手術時に腫瘍が視診的、触診的に発見され、腫瘍核出術が8例に、腫瘍を含めた膵体部の膵契状切除、膵尾部切除、膵頭十二指腸切除がそれぞれ1例ずつ行われている。初回手術時に腫瘍が発見されなかつたものが4例あり、盲目的膵体尾部切除が2例に、盲目的膵尾部切除+摘脾が2例に施行されている。このうち1例は術後すぐ症状が再発し diazoxide による内科的治療を受けていたが、5年後再入院し血管造影で胃大網動脈と短胃動脈の末梢に腫瘍陰影をみとめ、開腹より Lig. phrenicocolienale 内の異所性インスリノーマと判明し同組織を摘出することにより治癒した。残る3例の盲目的膵切除例では切除後術中血糖値の上昇をみたので手術を終っている(表5)。

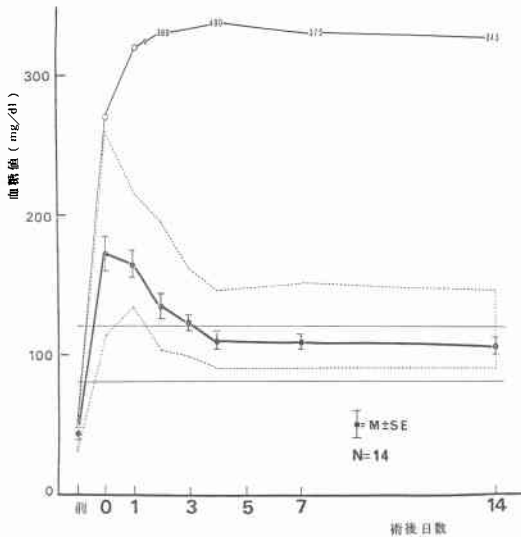
(2) 術後合併症

15例に出現した術後合併症は表6に示す。腫瘍摘出後には正常β細胞機能が抑制されていたため、血糖値が上昇し尿糖が出現する。すなわち糖尿病の状態となる。通常尿糖は2~3日で消失するが、血糖値は3~4日高値を続け症例によって5~6週持続することもある。われわれの15症例中術後血糖値が追跡できたのは14例であるが、大半の症例で3~4日で血糖値は正常に復し、イン

表6 術後合併症

糖尿病	15	<	一過性	13
			長期	2
脾炎 軽症	7			
出血性脾炎	1			
脾 瘻	3			
肝 炎	1			
横隔膜下膿瘍	1			
malabsorption syndrome	1			
肺 炎	1			

図9 術後空腹時血糖の変動



点線は各症例の術後血糖値をプロットしたもの。細い実線は術後異常な高血糖を示した1例(症例11)を示す。ほとんどの症例は術後3日目には正常血糖値にもどる。

スリン投与を必要としなかった(図9)。ただ1例に高度の糖尿病が出現したのでインスリン投与を行ったが、この場合でもインスリンの量は尿中に ketone body が出現しない程度の最低量にとどめた。

術後脾炎は決してまれなものではなく、時として非常に重篤なこともある。経時的に血中ならびに尿中アミラーゼが測定された12例中8例に高アミラーゼ血症と尿中アミラーゼの上昇をみた。脾炎の自覚症状はほとんどの症例でみられなかったが、血中、尿中アミラーゼの異常は術後1週間から長いものは3週間持続した。1例に重篤な出血性脾炎から術後③カ月目に死亡した症例がある。この症例は脾体部下縁に腫瘍があり、脾組織を一部腫瘍につけて脾契状切除を施行した。術後2日目より38°C

の発熱とともに腹部の圧痛が増強し腹部全体に *défense* が認められるようになり、白血球増多、血中、尿中アミラーゼの非常な高値を示した。保存的治療で改善が全くみられなかったので術後10日目に再開腹を行った。開腹すると血性の腹水が貯溜し、大網が脂肪壊死に陥り、石灰沈着が多数みられた。脾組織は脾体尾部にかけて暗褐色であった。ドレナージ手術を施行し、術後一時快方に向ったが、以前からの肝硬変による肝機能障害のため、DIC が出現するとともに急激に肝不全に陥り術後3カ月で死亡した。この症例が手術に起因すると思われる唯一の死亡症例である。

脾瘻が3例にみられた。1日 200ml 前後の脾液がドレーンより流出した症例もある。脾瘻のため再手術を施行した症例はなく、全例自然に閉鎖した。

脾頭十二指腸切除症例に malabsorption syndrome が出現したが内科的治療で治癒した。その他ドレナージ手術で治癒した横隔膜下膿瘍1例、肺炎、肝炎各1例がある。

(3) 手術成績

術後5カ月から16年8カ月の follow up では前述の手術死1例、脳出血で2年2カ月に他死した症例以外は無症状で生存している。生存中の13例中2例に軽度の糖尿病を認めたが、インスリンを使用することなく、食事療法で control を行っている(表7)。

表7 外科治療の成績(5カ月~16年 follow up)

1) 腫瘍核出術あるいは脾切除による	
インスリノーマの摘出 (12例)	
良好	10
晩期死	1(脾炎→DIC→肝不全)
他死	1(脳出血)
2) 盲目的脾切除 - 腫瘍不明 (3例)	
良好	3

VIII 考 察

Whipple の三主徴はインスリノーマに特異的なものではなく低血糖症状をきたす疾患一般にあてはまるものであるが、診断をつけるにあたりまず1935年<sup>9)</sup>に最初に記載された如く、この事実に留意すべきである。

インスリノーマの診断には絶食時の血糖と血中インスリンの測定が不可欠であり、長時間絶食による低血糖と高インスリン血症の証明が本疾患の診断に最も重要である<sup>17)</sup>。トルブタマイド<sup>10)</sup>、グルカゴン<sup>12)13)</sup>、L-ロイシ

ン<sup>18)</sup>などによるインスリン分泌誘発試験が行われているが、いずれも単独では診断率は70~80%であり、各誘発試験を組み合わせたと診断率が高くなるといわれる。インスリノーマのなかには必ずしも血中インスリン値が高くない症例がある。これらではプロインスリン値が高値を示したという報告もあり<sup>19)</sup>、プロインスリンの測定は症例によっては必要となる。

Olsson<sup>20)</sup>により初めてインスリノーマが血管造影によって診断されて以来、インスリノーマ診断、特に部位、個数、大きさの診断には選択的血管造影が不可欠のものとなっている。インスリノーマは血管に富み、球形をしているため血管造影上“blush”と呼ばれる鮮明な腫瘍陰影を生じる。諸家の報告では診断率は40%<sup>21)</sup>、75%<sup>22)</sup>、86%<sup>23)</sup>と差はあるものの、全て血管造影の有効性を指摘している。現在までの報告によれば直径5mmの腫瘍でも造影に成功したとの報告もあるが、大多数の症例は直径1cm以上の腫瘍である。我々の症例での診断率は70%であったが、2症例では通常の選択的腹腔動脈、上腸間膜動脈造影では描出できず、超選択的血管造影を行ない、初めて腫瘍陰影の描出に成功しえた。膵外のLig. phrenicocolienale内に存在した異所性インスリノーマの術前診断に成功した1例もあり<sup>24)</sup>、血管造影はインスリノーマの診断には重要な手段である。

逆行性膵管造影は種々の膵疾患に有効であり日常の診断に使用されているが、インスリノーマの部位診断にも有効なことが本研究で判明した。特徴的所見は二次膵管の圧排、伸展と微細膵管陰影の球状欠損である。4例に施行したが3例に上記所見がみられた。選択的血管造影で腫瘍陰影の描出に成功しなかった症例に本法を施行し、頭部uncinatusに腫瘍が存在することが示唆され、超選択的血管造影を施行し初めて腫瘍陰影の描出に成功した症例がある。まだ症例が少ないので結論的なことは述べられないが、本法は間接的ではあるが有効な診断法と考えられる。

インスリン産生腫瘍の病理学的所見を文献的にみると、Larocheら<sup>25)</sup>の報告では高インスリン血症で手術を受けた154例中86%がislet cell tumorであり、腫瘍が組織学的に発見できなかったもの(彼らは正常膵と記載しているが)が14%である。腫瘍は89%が良性腫瘍で11%が悪性であった。腫瘍は94%が単発で6%が多発であった。腫瘍の存在部位は膵頭部、体部、尾部にはほぼ均等に分布している。

術中に腫瘍が発見できず盲目的膵切除を施行し、その

後の病理学的検索でも腫瘍を発見できなかった症例がHowardら<sup>26)</sup>は398例中81例(20%)、Larocheら<sup>25)</sup>は154例中22例(14%)、Stefaninいら<sup>7)</sup>は1,067例中70例(6.5%)集計している。これらの組織像はほとんどが正常膵組織だったとするもの<sup>25)</sup>、正常膵組織症例もあったが、ラ島の過形成、肥大の所見が存在したとするもの<sup>26)</sup>、大多数はラ島の過形成がみられたとするもの<sup>7)</sup>などがある。われわれの症例でも腫瘍が発見できなかった症例の3例中2例にラ島の大小不同を伴う過形成と肥大が組織学的にみられたが、他の1例は正常膵組織であった。ラ島のび慢性の過形成(diffuse hyperplasia)は糖尿病を有する母親の子供に起こり、空腹時の低血糖発作を生ずることは知られているが<sup>27)</sup>、成人において実際にラ島の過形成、肥大が存在し、これが低血糖発作を生じせしめるという証明はインスリン自己免疫症候群以外にはなされていない。

インスリン自己免疫症候群はわれわれの第4症例で世界に初めて平田<sup>28)29)</sup>により報告された症例である。これは症状として自発性低血糖、組織学的にはラ島の肥大と過形成を特徴としているが1970年から1975年まで世界で16例しか報告がない稀な疾患であるが、前述のラ島の過形成、肥大を全てこれに入れてしまうことはできず、将来検討を要する問題であろう。

術中に腫瘍摘出に成功したか否かを知るには術中血糖値を測定することが有効である<sup>14)15)</sup>。図3に示す様に腫瘍摘出により血糖値は上昇しそれ以後は持続的に上昇し過血糖の状態となる。他方末梢血の血中インスリン値は腫瘍摘出を境にして下降する。血糖の上昇は諸家の報告によると腫瘍摘出後30分以内に起こり、これは血中インスリンの半減期にほぼ相当すると言われる<sup>30)31)</sup>。われわれの多数例の統計処理をみても腫瘍摘出後30分以上血糖値の上昇が持続すれば有意差があるようである。しかし術中血糖の追跡に問題がないわけではない。腫瘍が残っているにも拘らず過血糖反応が生じることもある<sup>31)</sup>、血糖上昇が術後数時間して起こったという偽陰性の結果も報告されているが<sup>32)</sup>、われわれは現時点では術中血糖値の測定が一番便利で有用な方法と考えている。

腫瘍が確認された症例では腫瘍核出術あるいは腫瘍を含めたdistal pancreatectomyが行われ問題は少ないが、術中いかに検索しても腫瘍を発見できないことがある。このような場合以前はインスリノーマのほとんどは尾部に存在すると考えられていたので<sup>9)</sup>、盲目的膵体尾部切除が行われた。Larocheら<sup>25)</sup>は術中に腫瘍が発見で



きなかった症例に盲目的膵体尾部切除を行ったところ、33例中15例に小さな adenoma を発見できたと述べている。また彼らは切除膵の組織学的検索で腫瘍が発見できなかった22例を follow up すると25%に治癒がみられ、残りの75%は症状が再発あるいは死亡したと述べている。Howard の集計<sup>26)</sup>でもこの様な患者の40%、また Mongoli<sup>33)</sup> は57%に治癒がみられたという。これらの症例では microscopic insulinoma<sup>21)34)</sup> が存在していた可能性は残るが、その理由ははっきりしない。従って術中に腫瘍が全く発見できない時はまず段階的膵体尾部切除を行ない、直ちに連続凍結切片を作製し病理学的検索をするとともに術中血糖値の測定を行う。これで陽性所見が得られない時には80%~90%と段階的に膵切除を行う<sup>21)35)</sup>。このような方法により85%~90%の触知不能の腫瘍が除去される可能性があるという<sup>36)</sup>。

膵全摘あるいは膵頭十二指腸切除は現在ではあまり施行されていない。これらの術式では術後合併症ならびに手術死亡が高率であるばかりでなく、膵機能不全が不可逆性となるからである。

インスリノーマは異所性のものが約2%<sup>36)</sup>存在することを念頭に入れてその好発的異所部位を丹念に検索しなければならぬ。われわれの症例でも他施設の手術を入れて3回目に初めて Lig. phrenicocolienale 内の異所性インスリノーマの摘出に成功した1例もある。

術後合併症は一般的にみられるものの他に膵外科に特有な、仮性嚢腫、急性膵炎などがある<sup>7)35)</sup>。膵瘻は膵切除例(4.5%)よりも腫瘍核出術例(12%)により高頻度に起こり、仮性嚢腫は核出術のみにもみられ膵切除例にはみられない<sup>7)</sup>。これは被膜にそって腫瘍を核出する時に恐らく微細な膵管を結紮しなかったり、あるいは膵管を損傷することにより起こるものであろう。われわれの症例でも仮性嚢腫はみられなかったが、一時的膵瘻が3例にみられた。

急性膵炎も少なからず出現する。これは手術死の原因の最大のものであり、死因の47%を占める<sup>7)</sup>。膵頭十二指腸切除例で特に発生が高い。われわれの症例12例中8例に尿中、血中アマラーゼの高値をみたが、1例では出血性膵炎が引き金となって死亡している。

術後一過性の糖尿病はほとんどの症例にみられるが3~7日で正常に復す。Stefanini らの集計<sup>7)</sup>によると長期 follow up で10%の患者に糖尿病がみられたという。われわれの症例でも2例に糖尿病がみられたが、インスリンは使用せず食事療法で control している。

## IX まとめ

われわれの教室で経験した15例のインスリン産生腫瘍の診断と治療ならびにその成績について報告した。Whipple の三主徴が本疾患診断の第一歩である。診断には絶食時の血糖と血中インスリンの測定が不可欠であり、種々の誘発試験を組み合わせることにより診断を高めることが可能である。選択的血管造影は本症の診断には必須の技法であり、超選択的血管造影を施行することにより診断率を向上させることができる。逆行性膵管造影は腫瘍部位の間接的診断法として有用である場合もある。

腫瘍が術中に確認された時には腫瘍核出術あるいは遠位膵切除術が行なわれ成績は良好であるが、腫瘍が発見できない時には段階的遠位膵切除を施行し、術中血糖値の変動を調べ、切除膵の連続凍結切片による病理学的検索を行う。血糖値の上昇もなく、迅速標本で腫瘍が発見できない時には80~90%膵切除を行う。この場合異所性インスリノーマの存在を先ず念頭に入れておかねばならない。術後合併症は膵外科に特有のものが出現する。膵炎、仮性嚢腫、膵瘻である。このなかでも膵炎は死因の第1であるので注意が必要である。

## 文 献

- 1) Zollinger, R.M. and Ellison, E.H.: Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann. Surg.*, **142**: 709—728, 1955.
- 2) Verner, J.V. and Morrison, A.B.: Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am. J. Med.*, **25**: 374—380, 1958.
- 3) McGavran, M.H., et al.: A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *N. Engl. J. Med.*, **274**: 1408—1413, 1966.
- 4) Larsson, L.I., et al.: Pancreatic somatostatinoma. *Lancet* **1**: 666—668, 1977.
- 5) Wilder, R.M., et al.: Carcinoma of the islets of the pancreas: Hyperinsulinism and hypoglycemia. *J.A.M.A.*, **89**: 348—355, 1927.
- 6) Graham, R.R.: Quoted in Howland, G. et al.: Dysinsulinism: Convulsions and coma due to islet-cell tumor of the pancreas with operation and cure. *J.A.M.A.*, **93**: 674—679, 1927.
- 7) Stefanini, R., et al.: Beta-islet cell tumor of the pancreas: Results of a study on 1067 series. *Surgery*, **75**: 597—609, 1974.
- 8) 黒田 慧他: インスリノーマ. *日本臨床*, **31**: 620—633, 1973.

- 9) Whipple, A.O. and Frantz, V.K.: Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. *Ann. Surg.*, **101**: 1299—1335, 1935.
- 10) 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. *Djabetes*, **19**: 122—126, 1970.
- 11) Fajans, S.S., et al.: The diagnostic value of sodium tolbutamide in hypoglycemic states. *J. Clin. Endocrinol.*, **21**: 371—386, 1961.
- 12) Marks, V. and Samols, E.: Glucagon test for insulinoma, a chemical study in 25 cases. *J. Clin. Pathol.*, **21**: 346—352, 1968.
- 13) Kumar, D., et al.: Diagnostic use of glucagon-induced insuline response. *Ann. Inter. Med.*, **80**: 697—701, 1974.
- 14) Getzen, L.C. and Sode, J.: Rapid detection of hyperglycemic rebound in insulinoma surgery. *Surgery*, **61**: 868—872, 1967.
- 15) Landor, J.H., et al.: Continous monitoring of blood glucose during operation for islet cell adenoma. *Ann. Surg.*, **171**: 394—399, 1970.
- 16) Creutzfeld, W., et al.: Biochemical and morphological investigations of 30 human insulinomas. *Diabetologia*, **9**: 217—231, 1973.
- 17) Service, F.J., et al.: Insulinoma: Clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin. Proc.*, **51**: 417—429, 1976.
- 18) Floyd, J.C., et al.: Plasma insulin in organic hyperinsulinism: Comparative effects of tolbutamide, leucine and glucose. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **24**: 747—760, 1964.
- 19) Alsever, R.N., et al.: Insulinoma with low circulating insulin levels: The diagnostic value of proinsuline measurements. *Ann. Inter. Med.*, **82**: 347—350, 1975.
- 20) Olsson, O.: Angiographic diagnosis of an islet cell tumor of the pancreas. *Acta Chir. Scand.*, **126**: 346—351, 1963.
- 21) Harrison, T.S., et al.: Current surgical management of functioning islet cell tumors of the pancreas. *Ann. Surg.*, **173**: 485—495, 1973.
- 22) Ferris, D.O., et al.: Recent advances in management of functioning islet cell tumor. *Arch. Surg.*, **104**: 443—446, 1972.
- 23) Alfidi, R.J., et al.: Arteriography and hypoglycemia. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **133**: 447—452, 1971.
- 24) 古賀明俊 他: 異所性インスリノーマの1治験例. *日消誌*, **76**: 279—284, 1979.
- 25) Laroche, G.P., et al.: Hyperinsulinism: Review of 154 cases. *Arch. Surg.*, **96**: 763—772, 1968.
- 26) Howard, J.M., et al.: Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas. *Internat. Abstr. Surg.*, **90**: 417—455, 1950.
- 27) Helwig, E.B.: Hypertrophy and hyperplasia of islands of Langerhans in infants born of diabetic mothers. *Arch. Int. Med.*, **64**: 221—239, 1940.
- 28) 平田幸正 他: インスリン自己免疫を示した自発性低血糖症の1例. *糖尿病*, **13**: 312—320, 1970.
- 29) Hirata, Y., et al.: Elevated insulin-binding capacity of serum proteins in a case of spontaneous hypoglycemia and mild diabetes not treated with insulin. *Tohoku J. Exp. Med.*, **107**: 277—286, 1972.
- 30) Berson, S.A., et al.: Insulin --I-metabolism in human subjects. *J. Clin. Invest.*, **35**: 170—190, 1956.
- 31) Boucher, B.J., et al.: Rate of disappearance of endogenous insulin from the circulation after removal of insulinomas. *Brit. Med. J.*, **1**: 535—537, 1970.
- 32) DePeyster, F.A.: Planning the appropriate operations for islet cell tumors of the pancreas. *Surg. Clin. North Am.* **50**: 133—144, 1970.
- 33) Mengoli, L. and Le Quesne, L.P.: Blind pancreatic resection for suspected insulinoma: A review of the problem. *Brit. J. Surg.*, **54**: 749—755, 1967.
- 34) Franz, V.K.: Adenomatosis of islet cells with hyperinsulinism. *Ann. Surg.*, **119**: 824—844, 1944.
- 35) Kavlie, H. and White, T.T.: Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia. *Ann. Surg.*, **175**: 326—335, 1972.
- 36) Filipi, C.J. and Higgins, G.A.: Diagnosis and management of insulinoma. *Am. J. Surg.*, **125**: 231—239, 1973.