

インスリノーマにおける臨床・病理学的検討

金沢大学第2外科

米村 豊 萩野 茂 小西 孝司
船木 宏美 山崎 軍治 永川 宅和
宮崎 逸夫

福井医科大学第1外科

三 輪 晃 一

THE CLINICAL AND PATHOLOGICAL STUDIES OF INSULINOMA

Yutaka YONEMURA, Shigeru HAGINO, Koji KONISHI, Hiromi FUNAKI,
Gunji YAMAZAKI, Takuwa NAGAKAWA and Itsuo MIYAZAKI

Second Department of Surgery, Kanazawa University, School of Medicine, Kanazawa

Koichi MIWA

First Department of Surgery, Fukui Medical University, School of Medicine

インスリノーマ6例(良性5例・悪性1例)について臨床的・病理学的検討を行った。インスリン分泌刺激試験および抑制試験の併施により診断率は向上した。局在診断向上のためには血管造影, CT スキャン, ERCP などにより総合的に判断すべきものと考えられた。良性の5例には腫瘍を含めた膵尾側切除が施行された。術後, 血糖値, IRI 値, プロインスリン値は正常化し, 再発をみていない。悪性の1例は術後2年6カ月, 肝転移, 副腎転移にて死亡した。免疫組織学的検索ではインスリン以外にグルカゴン・ソマトスタチン・パンクレアテックポリペプチド含有細胞が確認された。

索引用語: インスリノーマ, プロインスリン, グルカゴン, ソマトスタチン, パンクレアテックポリペプチド

ランゲルハンス氏島腫瘍(以下ラ氏島腫瘍と略)の報告は1902年 Nicholls の non-functioning islet cell tumor の報告に始まる¹⁾。1927年 Wilder²⁾ はラ氏島腫瘍抽出物に血糖降下作用のあることを報告したが, 本報告がインスリノーマの世界最初の報告といえる。その後インスリン RIA の確立・普及により多数の症例が報告され, 1974年には世界で1,067例³⁾が, 本邦では1978年に262例⁴⁾の集計がされている。さらに近年の消化管ホルモン研究のめざましい発展により RIA や免疫組織学的研究が急速に進歩し, 多数の消化管ホルモンが測定されるようになった。その結果ラ氏島腫瘍でも多くの興味ある知見が集積され新たな研究段階へ進もうとしている現状である。われわれは過去15年間に6例のインスリ

ノーマを経験したので報告する。

I インスリノーマ6例のわけ(表1)

1) 年齢・性

年齢は35歳から72歳, 平均53.8歳であり, 男女比は4:2であった。

2) 主訴・病悩期間

主訴は全例意識障害であり, Whipple の3主徴を満たしていた。病悩期間は最短4カ月・最長4月であり, 症例2, 5は精神科での治療を受けた既往歴があった。また症例5では中枢神経系の不可逆性障害をみとめた。

3) 腫瘍の発生部位・数・大きさおよび良悪性

腫瘍の発生部位は体部2・尾部4例であり, 単発5, 多発1例であった。大きさは0.7cm から5cm まであ

表1 インスリノーマ6例のうちわけ

症例	年齢	性	主訴	病歴期間	術前合併症	部位	大きさ (cm)	良・悪
1	52	男	意識障害	4年	なし	尾	1.5	良
2	35	男	意識障害	1年3カ月	胃潰瘍	尾	2.0	良
3	44	男	意識障害	4カ月	肥満	尾	1.5, 1.8	良
4	66	女	意識障害	3年9カ月	精神障害	体	1.0	良
5	54	女	意識障害	4年	糖尿病・高血圧	尾	0.7	良
6	72	男	意識障害	6カ月	糖尿病	体	5.0	悪 (リンパ節)

図1 空腹時血糖・IRI・CPR 値における術前・術後の変動

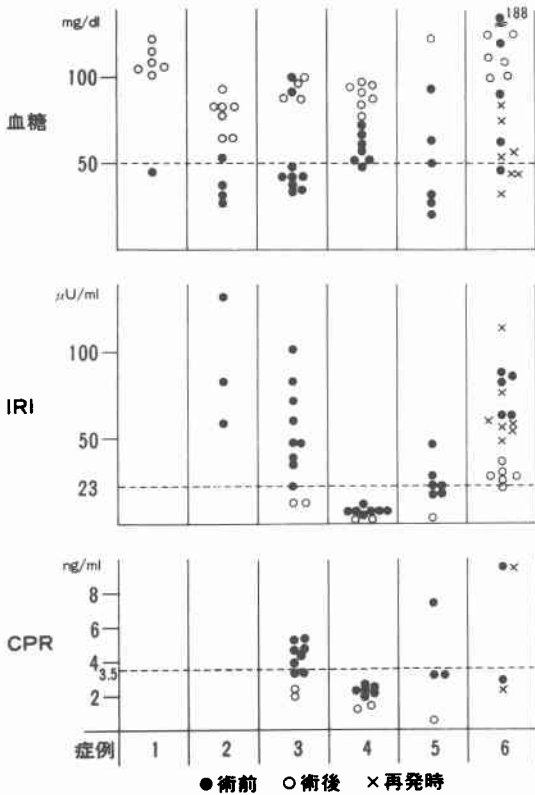
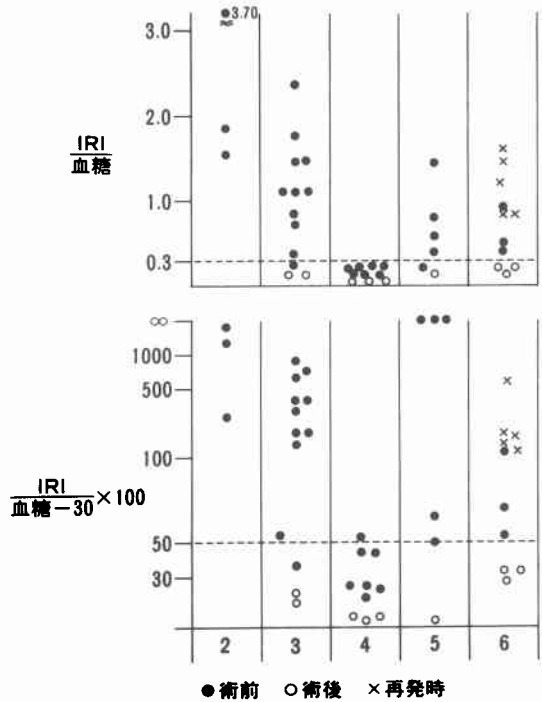


図2 $\frac{IRI}{\text{血糖値}} \cdot \frac{IRI}{\text{血糖値}-30 \times 100}$ における術前・術後の変動



り、5例は2cm以下で良性であった。悪性の1例(症例6)は所属リンパ節転移をともない5cmの大きさであった。

II 検査成績

1) 空腹時血糖・インスリン(以下IRI)、C-ペプチド(以下CPR)値(図1)

空腹時血糖値は自験例では全測定回数のうち50mg/dl

以下を示したのは50%にすぎず、症例6では5回測定のうち4回は50mg/dl以上であった。空腹時血中IRI値、CPR値は6例中5例が異常高値を示したが、症例4では終止正常値であった。

2) $\frac{IRI}{\text{血糖値}} \cdot \frac{IRI}{\text{血糖値}-30 \times 100}$ (図2)

Fajantsの判定基準⁹⁾(IRI/血糖値が0.3以上)で検討したところ、症例4をのぞく5例では22回測定のうち20回(91%)は0.3以上を示した。またTurnerの判定基準⁹⁾(IRI×100/血糖値-30が50以上は疑診、200以上が確診)

表2 各種負荷試験の成績

症例	絶食試験	トルブタマ イド試験	ロイシン 試験	グルカゴン 試験	アルギニン 試験	50g-GTT	IV-GTT	インスリン 抑制試験	アドレナリン プロプラノ ロール試験	ソマトスタ チン試験
1	陽性(8)↑	/	/	/	/	/	/	/	/	/
2	陽性(10)	##*	-	/	/	+	/	/	/	/
3	陽性(12)	##*	-*	##	##	##	##	fish ins.で IRI↑	IRI↓	IRI↓
4	陽性(39)	##*	-	-	/	/	/	CPR↑	IRI↓	/
5	/	/	-	-	-	-	-	/	/	/
6	陽性(9)	+	+	-	+	-	-	/	/	/

↑:() は発作誘発までの時間, * : 低血糖発作を発症したもの
: 基礎 IRI 値より 100 μU/ml 以上増加, # : 100~50 μU/ml 増加
+ : 50~20 μU/ml 増加, - : 20 μU/ml 以下

で検討すると、全測定回数の76%が50以上を示したが、200以上を示したのは48%にすぎなかった。

3) 絶食試験(表2)

本試験は5例に施行したが、39時間以内に全例低血糖発作が発症した。

しかし上記の検査のみでは低血糖を発症する種々の疾患との鑑別が困難なこともあるため、以下に述べるインスリン分泌刺激試験ならびに抑制試験が行われた。

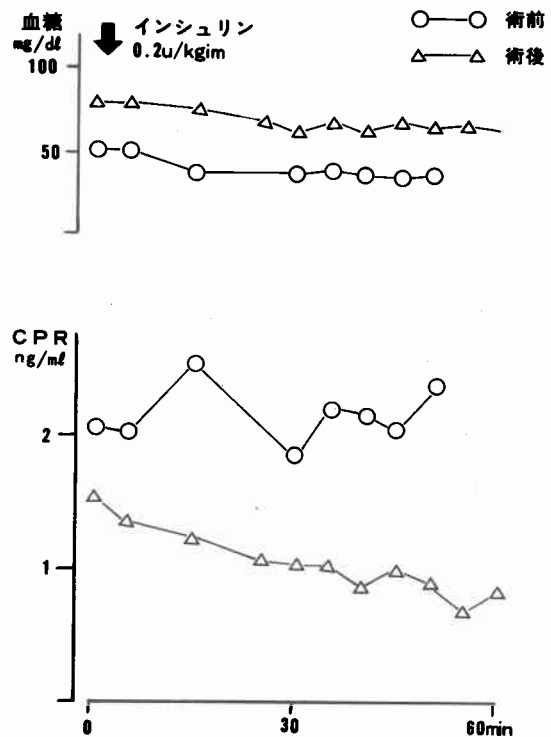
4) インスリン分泌刺激試験(表2)

トルブタמיד試験は4例中3例が陽性であり、投与後15分以内に IRI の著明な分泌をみた。これら3例は15~25分後に低血糖発作を発症した。ロイシン試験では5例中1例、グルカゴン試験は4例中1例、アルギニン負荷試験で3例中1例に IRI 分泌の異常亢進をみとめた。50g-GTT・IV-GTT では各々1例に IRI 分泌の高反応をみた。

5) インスリン分泌抑制試験(表2)

インスリン抑制試験は2例に施行され、2例とも血糖値の低下にもかかわらず IRI, CPR 値の上昇をみとめた。図3は症例4の術前・術後における本試験の結果である。レギュラーインスリン0.1U/kg/hを静注し内因性インスリン分泌を血中 CPR 値で検討した。術前は低血糖時でも CPR は上昇したが、術後は正常人同様 CPR は抑制された。すなわち、インスリノーマでは低血糖時にも内因性インスリン分泌は抑制されない事を示している。アドレナリン・プロプラノール試験の施行された2例は良性例であるが正常人同様 IRI, CPR 値は抑制された。ソマトスタチン試験は1例に行われたが IRI 分泌は抑制された(表2)。

図3 症例4:インスリン分泌抑制テスト



III 局在診断

術前に腫瘍の局在診断を得る目的で血管造影・脾スキャン、ERCP、CT スキャンが行なわれた。血管造影は4例に施行され、うち3例(症例3, 5, 6)は毛細血管相で腫瘍濃染像がみとめられ手術診断と合致した。症例3, 5は超選択的胃・十二指腸動脈および脾動脈撮影

を行った結果、明瞭に腫瘍濃染像を抽出し得た。症例6では直径5cmの腫瘍であったにもかかわらず腹腔動脈造影のみ行われたため淡い濃染像しか得られず retrospective に診断しえた症例である。動脈相では血管の偏位・壁不整等の所見は全例みとめなかった。症例4は大臍動脈・臍尾動脈の拡張蛇行をみとめ毛細血管相・サブトラクションフィルムで臍体部に濃染像をみたが、手術ではこの部位に腫瘍はなく、濃染像はおそらく腸管壁もしくは臍尾部屈曲によるものと考えられた。実際の腫瘍は臍体部にあり血管造影上 retrospective にもこの部の異常は指摘し得なかった。臍スキャンは2例に施行されたが診断不能であった。ERCPは症例6に施行され、体部主臍管の偏位・狭窄をみとめた。CTスキャンは症例5に施行され直径7mmの腫瘍が描出された。この様に局在診断正診率は血管造影のみでは50%であるが、その他の検査を併用する事により80%となった。

IV 治療法および成績

1) 治療法(表6)

全例外科的治療が行われ、良性の5例中4例は腫瘍を含めた臍尾側切除が行われた。良性の1例は術前の局在診断が誤っていたため腫瘍のない臍尾側切除が行われたが、切除標本の階段切片で腫瘍をみなかった。さらに精細に残存臍を検索したところ臍体部に直径1cmの硬い腫瘤を触れたので同部位を周囲臍組織を含めて摘出した。術中迅速病理によりラ氏島腫瘍と診断されたため手術を終了した。悪性の症例6は肉眼的に遠隔転移をみなかったが、臍動脈幹リンパ節の腫大をみとめたためリンパ節を含めた臍体尾部切除が行われた。術中での腫瘍の確認は赤褐色の腫瘤として確認された例4例、白色硬の腫瘤として確認された例2例であった。

2) 腫瘍切除前後の血糖値・IRI値・CPR値

6例の平均血糖値は臍剥離直後122mg/dl、腫瘍切除30分後150mg/dl、60分後167mg/dlと上昇した。しかし悪性の症例6でも不完全な切除にもかかわらず切除60分後には切除前値より50mg/dl上昇した。切除前後の末梢血および門脈血IRI値の測定は3例に行われた。良性の2例では切除1時間後には正常値に復した(図15)。一方、悪性例では切除後血糖値・IRI/血糖値・IRI×100/血糖値-30値は正常化した。24時間後にはIRI値は正常上限を越えていた(図1, 2)。

3) 術後合併症

症例3で一過性の糖尿病を発症した以外合併症をみなかった。

4) 成績

良性の5例は術後最短6カ月、最長15年の現在再発の微なく生存中である。悪性の症例6では術後20カ月後低血糖発作の再発をみとめた。再発時の血糖値は31~72mg/dl, IRI 42~114μU/mlであり腹腔動脈撮影で巨大な肝転移が確認された。低血糖発作の治療にジアゾキサイド・プレドニンが投与されたが無効であった。ストレプトゾトシンを総量5.5gr投与したが効果なく2年6カ月後死亡した。剖検にて肝・副腎・リンパ節再発がみとめられた。

V) 組織学的検索

1) 腫瘍の組織像(表3)

組織像は一般にラ氏島細胞に類似した異型性の乏しい細胞が毛細血管と密に接し増殖していた。Creutzfeldt²⁷⁾は細胞配列を medullary, glandular, trabecular に分類しているが、自験例では medullary pattern 3, glandular pattern 1, trabecular pattern 2例であった。核分裂像は悪性の症例6に極く少数をみとめたのみであった。被膜

表3 組織像

症例	配列	核分裂	被膜	結合織	ラ島過形成
1	med. †	-	-	-	+
2	med.	-	+	+	?
3	gland.	-	-	-	+
4	trab.	-	-	++	+*
5	med.	-	+	-	-
6	trab.	±	+	++	-

* : ductulo-islet neoformation

† : med. → medullary, gland. → glandular, trab. → trabecular

図4 症例3)の組織像、腫瘍は被膜を有する事なく、周囲臍組織へ芽出するごとく増殖する。(アザン染色)

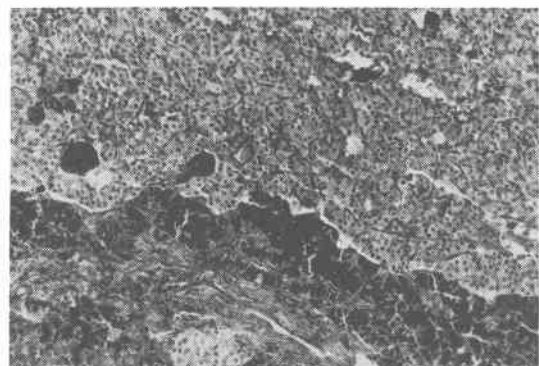


表4 特殊染色及び免疫組織学的検討

症例	特殊染色			蛍光抗体法または酵素抗体法				血中ホルモン値		
	A-F	Grim.	H-H	insulin	glucagon	somatostatin	pancreatic polypeptide	insulin	glucagon	gastrin
1	+	-	-	+	-	+	-	/	/	/
2	+	-	-	+	+R	+R	+R	58~137	/	/
3	+	+	-	+	-	-	+R	23~101	95~325	160
4	+	-	-	+	-	+R	-	7~10	100~250	122
5	+	+	-	+	-	-	/	9~45	54	/
6	+	+	-	+	+	+R	+R	62~85	103	/

A-F: Aldehyde-Fuchsin染色, Grim.: Grimelius銀法
 H-H: Hellman-Hellerström銀法
 +: 大部分の細胞にホルモン活性をみとめるもの
 ⊕: 30~40ヶ, +: 10~20ヶ, +R: 1~2ヶ, -: 0

は3例にみられたが、良性の3例では被膜はなく、境界が不鮮明となり正常腺へ萌出するかのごとく増殖していた(図4)。腫瘍の間質は症例1, 2, 3, 5では結合織の増殖はなかったが、症例4, 6では幅広い結合織をみとめた。なお脈管侵襲・被膜内浸潤は悪性例を含め全例認めていない。

2) 特殊染色(表4)

aldehyde-fuchsin(以下A.F.)染色, Grimelius銀法 Hellman-Hellerström(以下H.H.)銀法, PAS染色, Fontana-Masson染色, azan染色を行った。A-F染色は全例陽性であったが強く青染する例から淡く青染する例など種々であった。Grimelius銀法は6例中3例が陽性であり症例6では多数の陽性細胞がみられた。H-H銀法, PAS, Fontana-Masson染色では全例陰性であった。

3) 免疫組織学的検討(表4)

つぎに抗インスリン・グルカゴン・ソマトスタチン・パンクレアテックポリペプチド(以下PPと略)抗体を用い、蛍光抗体法および酵素抗体間接法により検討した。その結果インスリン活性は6例全例にみられたが、全細胞に強い活性のみられる例や極く少数の細胞に活性のみられる例等があった。症例3(図5)では大部分の細胞にインスリン活性をみとめたが、症例6(図6)ではごく少数の細胞に活性をみるのみであった。前者の腫瘍内インスリン含量は24.4U/gr, weightであったが、後者では0.9U/gr, weightであった。また6例中5例はインスリン以外に数種類のペプチドを産生していることが明らかとなった。すなわちグルカゴン活性は2例, ソマトスタチン活性は4例, PP活性は3例に確認

図5 インスリン活性は大部分の細胞にみとめられる(インスリン蛍光抗体法, 症例3)

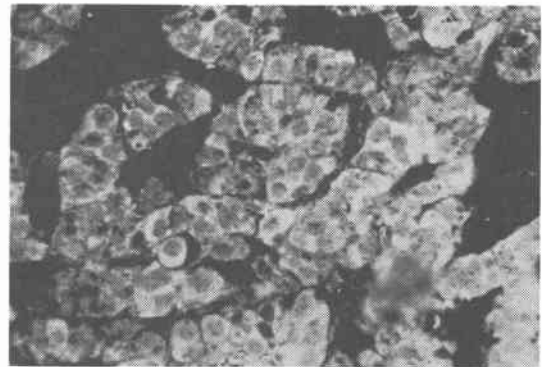
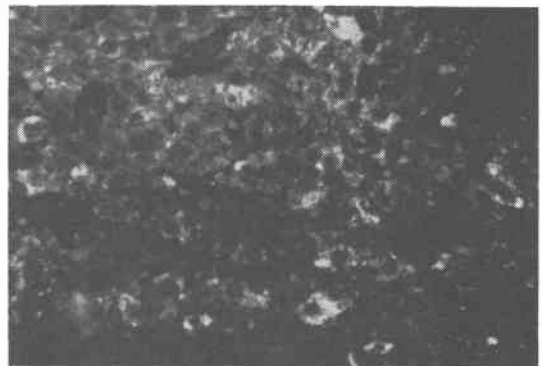


図6 インスリン活性は少数の細胞にみとめられる(インスリン蛍光抗体法, 症例6)



された(図7, 8, 9)。

4) 電顕像・腫瘍内インスリン含量および血中プロインスリン様物質(図10, 11, 表5)

図7 グルカゴン活性を有する細胞 (グルカゴン酵素抗体法, 症例6)

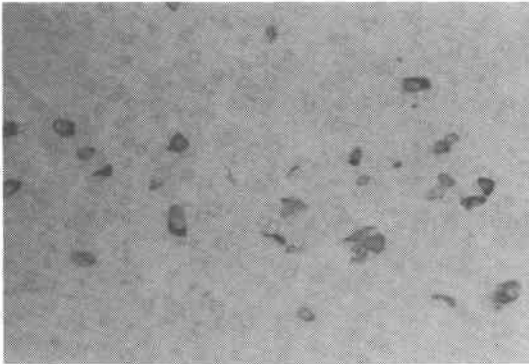


図8 pancreatic polypeptide 活性を有する細胞 (pancreatic polypeptide 酵素抗体法, 症例2)

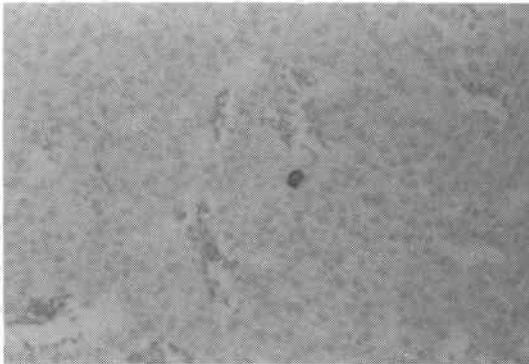


図9 ソマトスタチン活性を有する細胞 (ソマトスタチン酵素抗体法, 症例4)



全例電顕により検索されたが特殊顆粒では典型的β顆粒を有する例2, 典型的β顆粒と異型顆粒の両者を有する例1, 異型顆粒のみ有する例3例であった。典型的β

図10 典型的顆粒を有する細胞が大部分であった症例2の電顕像

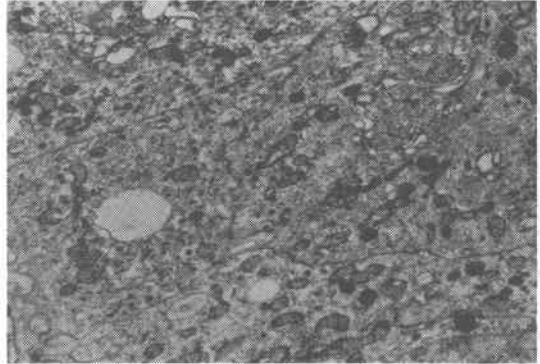
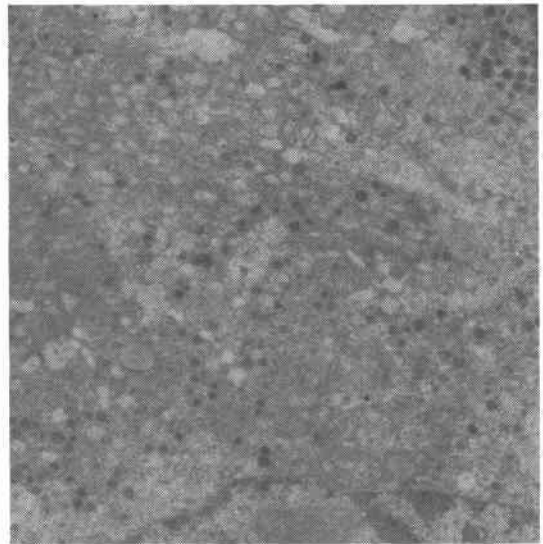


図11 異型顆粒を有する細胞の電顕像 (症例6)



顆粒を有する例でも結晶構造を示す成熟した顆粒えいたるまでの種々な形態の分泌顆粒をみとめた。腫瘍内インスリン含量は4例で測定されたが, 24.4U/gr, weight から0.5U/gr, weigh であったが, 悪性の症例6では腫瘍内インスリン含量は低値を示し, 電顕的には異型顆粒のみ有していた。またプロインスリン様物質を Melani の方法⁹⁾にしたがい抽出し Bio-Gel P-30カラム (1×50 cm, 3M 酢酸で溶出) にて溶出, 各クラクションの IRI を測定する事により検索した。症例3では術前18%であったプロインスリン様物質は切除後0%となった (図12)。

5) ラ氏島過形成 (図13, 14)

自験例では5例中3例にラ氏島過形成をみとめたが,

表5 電顕像, 腫瘍内ホルモン含量および血中プロインスリン量

症例	電 顕 像		腫瘍内* インスリン含量	血 中 プロインスリン量
	特殊顆粒の形態	顆粒数		
1	only typical β granules	多		? \uparrow \rightarrow 0% $\uparrow\uparrow$
2	only typical β granules	多		
3	only atypical granules	中	24.4	18% \uparrow \rightarrow 0% $\uparrow\uparrow$
4	typical and atypical granules	多	12.3	
5	only atypical granules	中	0.5	
6	only atypical granules	中	0.9	

* U/gr. wet weight., \uparrow : 術前, $\uparrow\uparrow$: 術後

図12 血中プロインスリン値の術前・術後の変動 (インスリノーマ: 症例3)

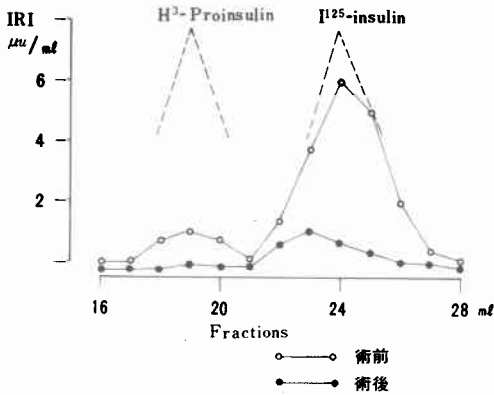
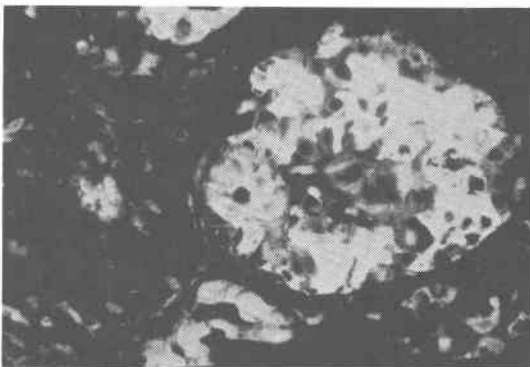


図13 膵管と密接したラ氏島内にみられたインスリン活性を有する細胞群 (インスリン蛍光抗体法, 症例4)



うち1例 (症例4) では膵管と密接したラ氏島がみられ, このラ氏島にはインスリン・グルカゴン活性を有する細胞が認められた。これら3例は術後最短4年・最長15年の経過観察中であるが再発をみとめていない。

図14 グルカゴン活性を有する細胞群 (グルカゴン酵素抗体法, 症例4)

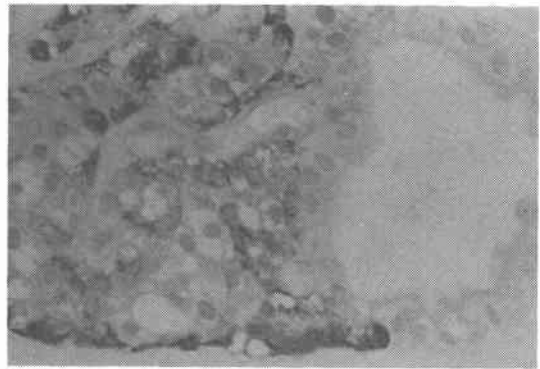


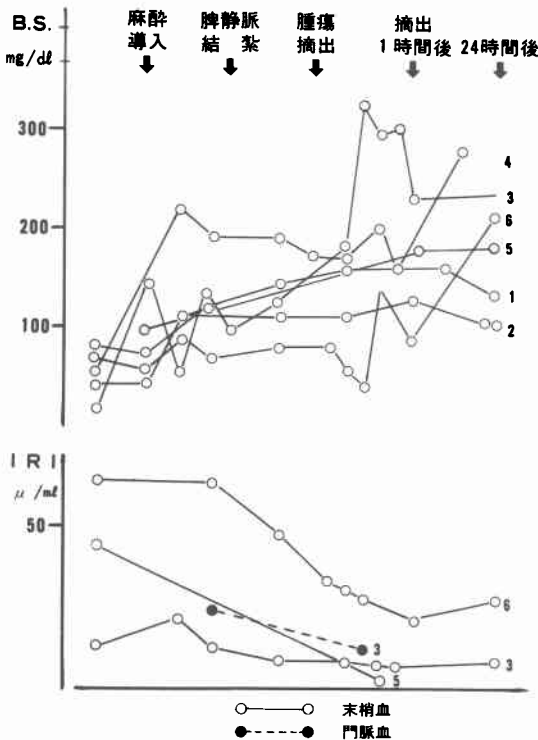
表6 治療法および予後

症例	治療法	術後合併症	予 後
1	膵尾側切除	なし	15年生
2	膵尾側切除	なし	11年生
3	膵尾側切除	糖尿病 (一過性)	4年生
4	腫瘍摘出 膵尾側切除	なし	4年生
5	膵尾側切除	なし	6カ月生
6	膵尾側切除 \rightarrow STZ	なし	2年6カ月死 肝・副腎・リンパ節転移

考 察

近月の RIA や免疫組織学の発展・普及によりインスリノーマをはじめとするラ氏島腫瘍の報告は徐々に増加しているが, その病態や治療法は十分解明されているとはいえない。ラ氏島腫瘍の発生頻度は剖検例の0.5 ~ 1.5%⁷⁾といわれ, なかでもインスリノーマの頻度が最も高いという。インスリノーマの発症年齢は本邦例では4歳から85歳, 平均45.5歳であるという⁸⁾。欧米例

図15 腫瘍摘出前後の血糖および IRI 値



では4歳から85歳，平均45.5歳であるという³⁾。男女比は本邦例で1:1.1⁴⁾，欧米例では1:1.5⁵⁾でやや女性に多い傾向がある。主訴はStefaniniによれば神経精神症状92%と最も多く，その他心血管系症状や胃腸症状等があるが症状発現から診断までに5年以上経過した例が20%もみられ，時には癲癇やうつ病と診断されている例もある³⁾。自験例では最長4年，最短4カ月の病歴期間であるが，症例4ではすでに中枢神経系の不可逆性変性をもとめており，より早期に診断されることが望まれる。インスリノーマの古典的的症状とされるWhippleの3主徴は自験例では6例全例にみられた。しかし低血糖を発症する疾患には多数のものが知られており，インスリノーマとしての診断はインスリン分泌の自律性および腫瘍の局在診断によりなされるべきである。

古来インスリノーマでは空腹時血糖が40~50mg/dl以下を示すとされていたが，Harrisonら⁶⁾は全症例の16%が50mg/dl以上を示したと報告しており，自験例でも全測定回数のうち44%は50mg/dl以上であった。このことからShatneyは少なくとも3回以上は空腹時血糖を測

定する必要があるとしている¹⁰⁾。さらに空腹時IRI値でも高インスリン血症をみとめるのは50%にすぎないとする報告もあり，自験例症例4では終止IRI値は正常値を示していた。この様に空腹時血糖値やIRI値のみでは診断は必ずしも容易でないため大根田はIRI/血糖値が0.3以上，Turnerは $IRI \times 100 / \text{血糖値} - 30$ が200以上を確定診断とする判定基準を提唱している。この判定基準はインスリン分泌の自律性からくる高インスリン血症が低血糖状態でも存在する事に基づく基準といえる。この判定基準でみると自験例の6例中5例が診断し得たが，残る1例では正常値を示していた。さらに確実に診断するため絶食試験・インスリン分泌刺激試験や分泌抑制試験が行われるが，なかでも絶食試験は最も陽性率が高くShatneyは95%が48時間以内に低血糖発作が誘発されたと述べている¹⁰⁾。さらにMerimeeは絶食によりIRI/血糖比が正常人では低下するもインスリノーマでは上昇するとしている¹¹⁾。しかし本試験は患者の負担が大きいことが欠点である。インスリン分泌刺激試験はインスリン分泌刺激物質を投与することによる分泌反応をみるものである。トルブタマイド・ロイシン・グルカゴン・アルギニン・ブドウ糖負荷試験等があるが，トルブタマイド試験が最も陽性率が高いといわれている³⁾。インスリン分泌刺激試験は正常人やある種の内分泌疾患でも異常高値を示す例があり，false positiveあるいはfalse negativeが時に経験される。一方，インスリン分泌抑制試験はインスリン分泌を抑制する刺激を与えても正常人と異なり異常なインスリン分泌を示すことを証明し診断に利用するものである。Turnerはfish insulinを投与し経時的に採血，血糖値・IRI値を測定したところ正常人では血糖値が35mg/dl以下ではIRIは1.5μU/ml以下となりインスリン分泌が抑制されるのに対し，インスリノーマではIRI値は異常な高値を持続するか，かえって上昇する事を報告した¹²⁾。自験例症例3，4で本試験を行ったがIRI値の上昇をみた。症例4では本試験のみが陽性を示したものであった。アドレナリンはα-adrenergic receptorを介しインスリン分泌を抑制するとされている。Turnerは良性インスリノーマではアドレナリン投与により正常人同様インスリン分泌は抑制されるが，良性インスリノーマでもプロインスリン値の高い例や，悪性例では抑制をみとめなかったとしている¹³⁾。Berchtoldtはソマトスタチン・ジアゾキサイド・DPHによる抑制試験を行い未分化なインスリノーマになるにしたがい抑制が欠如してゆく事をみとめ

た¹⁴⁾。この様にインスリン分泌抑制試験はインスリン分泌の自律性を証明する以外に腫瘍の分化度をも診断する可能性がある。上記の各種試験によりインスリノーマの診断は可能となるが、腫瘍の局在診断を得るために血管造影、膵スキャン、ERBP、CT スキャン等が行われている。インスリノーマは小さい腫瘍が多く(1cm 以下が40%⁹⁾) しかも軟らかく膵内に埋もれている例や、多発例が13%にもみられ外科医にとって術前に腫瘍の局在診断を行っておくことは極めて重要である。なかでも血管造影は最も診断が高いといわれている³⁾。インスリノーマの血管造影上の特徴は腫瘍内の拡張したジスノイドとそれを通る血流が遅いため濃染像として造影されることであり¹⁵⁾ Harrison⁹⁾ は45%、Stefanini³⁾ は66%に腫瘍陰影をみとめたとしている。Stefanini は0.5cm のものまで診断しえたというが³⁾、Epstein は2cm でも陰性例があったとしている¹⁵⁾。Fuji¹⁶⁾ は線維化の強い例でも濃染像をみとめたと報告している様に血管構築や腫瘍径よりむしろ撮影条件・造影方法が重要と考えられる¹⁷⁾。因みに Clouse は超選択的血管造影やサブトラクションフィルムにより88%が診断可能となったと報告している¹⁸⁾。しかし膵肥大・腸管との重なり・副脾・側副血行路・リンパ節・ラ島過形成が false positive として造影されることがあり注意を要する。また血管造影で腫瘍が確認された場合でも手術後残させる膵に対し超選択的血管造影を行い多発性腫瘍の有無を確認しておく必要があらう。膵スキャンや ERCP では腫瘍が大きい場合には診断可能であるが、最近導入された CT スキャンは今後検討されるべき検査法といえる。Ingemansson は腫瘍から流出する静脈内にはインスリン含量が多いことに着目し、経皮経肝的に門脈内に挿入したカテーテルから採血しその血中 IRI を測定することにより局在診断を行う経皮経肝門脈カテーテル法を報告した¹⁹⁾。現在のところ腫瘍の局在診断を得るには数種類の上記検査法を組み合わせ総合的に診断するしかない。自験例では血管造影のみでは50%、組み合わせ診断では80%の確診率であった。

ところで Stefanini によると腫瘍の発生部位は頭部32、体部30、尾部34、鉤状突起3、異所性1%でありとくに好発部以はみとめられないと報告している³⁾。さらに多発例を13%にみとめたとしているが、Harrison は35例のインスリノーマのうち3例は肉眼的にみとめられる腫瘍以外に顕微鏡的にのみ確認される microadenoma を合併しており、この様な症例は再発する事が多いとし

ている。この様な症例は MEA-type 1との関連で今後検討されるべきと考えられる。さらに Stefanini は6.5%にラ島過形成をみとめたとしている。このラ島過形成には乳幼児にみられる nesidioblastosis や成人のラ氏島腫瘍に合併する tubulo-islet neoformation および pancreatic polypeptide cell hyperplasia がある²¹⁾。nesidioblastosis は Brown²⁰⁾ 以来10数例が報告されており組織学的に A・B・D細胞の巣状・孤立性増殖をみるというがその本態は十分明らかにされていない。自験例でも3例に腫瘍外の膵にラ氏島過形成をみとめ、うち1例に膵管と密に接した Larsson らのいう tubulo-islet neoformation を確認した。これら3例は術後4年~14年の現在再発の徴なく生存中であり、ラ氏島腫にともなう2次的現象と考えている。

自験例6例の原発巣を免疫組織学的に検索したところ全例インスリン活性をみとめたが、インスリン以外に数種類のホルモン活性を有する症例が5例あった。Larsson²¹⁾ も同様な結果を報告しており、ラ氏島腫瘍は多種ホルモン産生能を有する mixed tumor であるとしている。またインスリン活性は個々の症例間でかなりの相違がみられた。Creutzfeldt はインスリン含量が1.0u/gr. weight 以下ではインスリン活性は免疫組織学的に陰性となり、この様な症例では電顕上特殊顆粒のない agranular cell となるが、典型的β顆粒を有する例ではインスリン含量も多くインスリン活性を有する細胞も多いと報告している⁷⁾。すなわち、インスリン合成から放出にいたる種々の過程に異常があり、しかも個々の症例により異常部位が異なるためこの様な結果を生ずるものと考えられる。

治療法には内科的治療・外科的治療があり、内科的治療法には、1) インスリンアンタゴニスト(グルカゴン²²⁾、ステロイドホルモン²³⁾)、2) インスリン分泌抑制剤(ジアゾキサイド²³⁾)、3) β細胞障害物質(アロキサ²³⁾・ストレプトゾトシン²⁴⁾) 投与がある。しかし、いずれも1時的寛解を得る目的で用いられるものである。Stefanini は低血糖による脳障害が発生する前に早急に外科的治療を行うべきこととしている。外科的治療上最も問題となるのは術中での腫瘍の確認であり、腫瘍の発見率をみてみると初回手術では76.3%、2回以降で16.7%であり腫瘍が確認できなかった例は7%といわれている³⁾。発見の困難な理由は腫瘍が小さいこと、膵頭部などに埋もれている場合、腫瘍が軟らかく膵小葉との鑑別が困難なこと、膵外性腫瘍などがある。Harrison⁹⁾に

よると腫瘍は白色硬および赤褐色軟なる腫瘤を形成する2型があり、後者では深部にある場合は触診上わかりにくいと述べている。われわれの経験した6例では前者2、後者4例であり、いずれも初回手術時腫瘍が確認され根治術が施行された。しかし腫瘍が確認されない場合は膵尾部から頭側へ段階的に膵を切除する blind distal pancreatectomy が行われる。この方法で腫瘍が切除される率は22~34%²³⁾と低く、Moss, Mengoli²⁵⁾によれば門脈直上の膵尾側切除では膵頭部に18~50%腫瘍が残存したとしている。このことから Brooks は90~95%膵尾側切除を、Macdonald は blind pancreaticoduodenectomy を提唱しているが十分な手術成績をあげているとはいえない²⁾。そこで開腹後は膵受動・被膜切離により腫瘍の確認に努め、術中迅速病理、さらには膵外性腫瘍の可能性も考え膵周囲を十分検索する事が肝要である。Shatney¹⁰⁾は腫瘍が深部にある場合、大きい時、多発性の場合には膵切除を、小さい単発例では郭出術を行い良好な成績を得たとしている。Stefanini³⁾は郭出術では嚢胞・瘻孔形成等の合併症が発生することがあるため腫瘍が膵尾側にある時は膵尾側切除を、頭部にある時は郭出術を行っているとして述べている。Shatney は被膜のない例では郭出術が困難な例があると述べているが、自験例の6例中3例は被膜がなく、周囲膵組織へ芽出するかのごとく増殖している例もあった。このことから腫瘍を含めた膵切除または周囲膵組織を含めた郭出術が望ましいと考えている。また腫瘍の完全切除の判定に術中での血糖モニターが行われており、青野ら²⁰⁾は摘出後急激なIRIの低下とそれにやや遅れて血糖が上昇すると述べている。Harrison は単発例では切除後29mg/dl/hで血糖値が上昇したが、腫瘍が残存した例でも24mg/dl/hで血糖の上昇をみたとして報告し、術中血糖モニターは必ずしも指標とならないとしている⁹⁾。一方、Shatneyらは多発例や blind distal pancreatectomy が行われる場合は連続血糖測定の意義は大きいと述べている¹⁰⁾。自験例の良性5例では切除30分後で血糖は28mg/dl、1時間で45mg/dlの上昇をみた。悪性の症例6では切除後血糖の上昇をみ腫瘍の完全切除が行われたと思われたが2年6カ月後肝転移死した。このように術中ではエピネフリン等の増加によりインスリン分泌が抑制されること、膵切除による影響、輸液等の因子が血糖値に影響を与える可能性があり、血糖値のみで判定する事は危険でありインスリン値も併せ測定する事が必要と思われる。とこ

ろで症例6のような悪性インスリノーマの頻度は5~16%³⁾⁴⁾²⁷⁾といわれている。Mackintoshも原発巣の組織学的検索で良性とされた例が数年後肝転移を来たした例を報告しており²⁹⁾、腫瘍の形態から良悪性を判定することは困難な例が多い。悪性例の転移部位は肝・リンパ節に多いが、有転移例でも長期間生存する例も稀でない。その予後について Broader は平均生存日数386日と述べている²⁴⁾。Mackintosh は肝転移部位を切除する事により14年生存した例を報告している²⁹⁾。すなわち、悪性といえども腫瘍の増殖が遅いため cytoreductive surgery やストレプトゾトシン等の化学療法剤の併用により長期生存も期待しうるものと考えられる。

まとめ

インスリノーマ6例について臨床的・病理学的検討を加え報告した。

文 献

- 1) Nicholls, A.G., et al.: Simple adenoma of the pancreas arising from an islands of dangerhans, *J. Med. Res.* 8 : 385, 1902.
- 2) Wilder, R.M., et al.: Carcinoma of the isladds of the pancreas. *J.A.M.A.* 30 : 348—355, 1927.
- 3) Stefanini, P., et al.: Beta-islet cell tumors of the pancreas. *Surg.* 75 : 597—609, 1974.
- 4) 森岡恭彦, 他: Insulinoma. *外科診療*, 6 : 659—666, 1979.
- 5) Pajants, S.S., et al.: The differential diagnosis of spontaneons Aypoglycemia. *Endocrinology and Diabetes. The 13th Hahnemaun symposium.* pp. 453—460, Kryston New, York, 1975.
- 6) Turner, R.C., et al.: Control of basal insulin secretion, with special reference to the diagnosis of insulinomas. *Brit. Med. J.* 2 : 132—134, 1971.
- 7) Creutzfeldt, W.: *Endocrine tumors of the pancreas. The diabetic pancreas*, ed. (Volk, B. W. Wellmann, K.F.) Plenum Press, New York. 1977, pp. 551—590.
- 8) Melani, F., et al.: Proinsulin secretion by pancreatic beta-cell adenoma. Proinsulin and c-peptide secretion. *New Engl. J. Med.* 283 : 713—717, 1970.
- 9) Harrison, T.S., et al.: Current surgical management of functioning islet cell tumor of pancreas, *Ann. Surg.* 178 : 485—495, 1973.
- 10) Shatney, C.H. et al.: Diagnostic and surgical aspects of insujinoma. *Amer. J. Surg.* 127 : 174—184, 1974.
- 11) Merimee, T.J., et al.: Hypoglycemia in man. *Diabetes*, 26 : 161—165, 1977.

- 12) Jurner, R.C., et al.: Diagnosis of insulinomas by suppression test. *The Lancet*, 27 : 188—190, 1974.
- 13) Turner, R.C., et al.: Suppression of basal insulin secretion by adrenalin in normal man and in patients with insulinoma. *Piabetologia*, 13 : 19—23, 1977.
- 14) Berchtold, P. et al.: Suppressibility of serum insulin in patients with insulinomas by somatostatin, diazoxide and DPH. *Diabetologia*, 11 : 332—333, 1975.
- 15) Epstein, H.Y., et al.: Angiographic localization of insulinomas, *Annals of Surg.* 5 : 349—354, 1969.
- 16) Fujii, K. et al.: Arteriography in insulinoma. *Am. J. Roentgenol.* 120 : 634—647, 1974.
- 17) Pulton, R.E., et al.: Preoperative angiographic localization of insulin-producing tumors of the pancreas. *Am. J. Roentgenol.* 123 : 367—377, 1975.
- 18) Clouse, M.E., et al.: Subselective angiography in localizing insulinoma of the pancreas. *Am. J. Roentgenol.* 128 : 441—446, 1977.
- 19) Ingemansson, S., et al.: Portal and pancreatic vein catheterization with radioimmunologic determination of insulin, *S.G.O.* 141 : 705—711, 1975.
- 20) Brown, R.E., et al.: A possible role for the exocrine pancreas in the pathogenesis of neonatal leucin-sensitive hypoglycemia. *Am. J. Dig. Dis.* 15 : 65—73, 1970.
- 21) Larsson, L-I., et al.: Mixed endocrine pancreatic tumors producing several peptide hormones. *Am. J. Pathol.* 79 : 271—281, 1975.
- 22) Landau, B.R., et al.: Prolonged glucagon administration in a case of hyperinsulinism due to disseminated islet-cell carcinoma. *N. Eng. J. Med.* 7 : 286—288, 1958.
- 23) Brunschwig, A., et al.: Alloxan in the treatment of insulin producing islet cell carcinoma of pancreas. *J.A.M.A.* 22 : 212—216, 1944.
- 24) Broder, L., et al.: Pancreatic islet cell carcinoma. Clinical feature of 52 patients. *Ann. Int. Med.* 5279 : 101—109, 1973.
- 25) Mengoli, L., et al.: Blind pancreatic resection for suspected insulinoma: A review of the problem, *Brit. J. Surg.* 54 : 749—756, 1967.
- 26) 青野一哉, 他: Hyperinsulinism の手術期における耐糖能およびインスリン分泌の変動. *糖尿病*, 18 : 591—599, 1975.
- 27) Creutzfeldt, W., et al.: Biochemical and morphological investigations of 30 Human insulinomas. *Diabetologia*, 9 : 217—231, 1973.
- 28) Pearse, A.G.E.: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J. Histochem. cytochem.* 17 : 303—313, 1969.
- 29) McIntosh, H.W., et al.: Functioning islet-cell carcinoma of the pancreas with metastasis and prolonged survival. *Arch. Surg.* 80 : 1021—1028, 1960.