

Dynamic computed tomography により診断しえた Insulinoma の1例

千葉大学第2外科

永田 松夫 浅野 武秀 竜 崇正 有我 隆光
落合 武徳 小高 通夫 佐藤 博
同 第1病理
長尾 孝一 堀江 弘

A CASE OF INSULINOMA DETECTED BY DYNAMIC COMPUTED TOMOGRAPHY

Matsuo NAGATA, Takehide ASANO, Munemasa RYU, Takamitsu ARIGA,
Takenori OCHIAI, Michio ODAKA and Hiroshi SATO,
2nd Department of Surgery, Chiba University School of Medicine
Koici NAGAO, Hiroshi HORIE
1st Department of Pathology, Chiba University School of Medicine

索引用語: Insulinoma, dynamic CT

はじめに

Insulinoma は低血糖発作をきたす膵ラ氏島細胞由来の腫瘍である。本腫瘍は原発巣が小さいにもかかわらず、腫瘍細胞がインシュリンを分泌するために低血糖がひき起こされ、生命および精神活動がおびやかされる危険性をはらんでいる。その根治的治療は、現段階では切除することであるが、術中でも腫瘍の同定が難しく、確実な術前の局在診断が必要とされる。われわれは、術前 dynamic computed tomography 以下 (dynamic CT) 検査により局在診断し、核出術により治癒せしめた Insulinoma の1例を経験したので、若干の文献的考察と診断学上の問題点を加えて報告する。

症 例

患者: 54歳, 男性。

主訴: 空腹感, 精神状態の変調。

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和57年7月頃より、時々空腹時に何か夢見るような感じがあった。昭和58年6月26日朝、無意識に怒ったり泣いたりしているところを家人に発見さ

れ、にぎりめし2ヶを食べて気がついた。翌日近医を受診、強い空腹感とともにもうろう状態となったが、ブドウ糖の静脈内注射により回復した。近医より当院第1内科に紹介され、諸検査により Insulinoma と診断され、昭和58年9月20日当科に入院した。

入院時現症: 身長162cm, 体重89kg, 体格中, 栄養肥満傾向, 血圧134/62, 脈拍84/min, 眼球結膜に黄疸・貧血なく, 胸腹部および神経学的に異常所見を認めなかった。

入院時検査成績: 血液化学では軽度のトランスアミナーゼの上昇を認めるのみであるが、空腹時血糖は44.1mg/dl と異常低値を示している。75g 糖負荷試験では、Immunoreactive Insulin (以下 IRI) 値は前値が65 μ U/ml, 30分値が780 μ U/ml といずれも著しい高値を示し、インシュリンの過剰分泌が認められた(表1)。ホルモン定量では血中 IRI と C-peptide の上昇を見るが、その他のホルモン値には異常を認めなかった(表2)。

腹部超音波検査: 肥満のため膵は頭部~体部の一部しか観察できなかったが、観察可能な範囲では腫瘤は認めなかった。

腹部血管造影: 膵内動脈枝に異常所見を認めず、静脈相でも特に異常を認めなかった。

<1984年12月12日受理> 別刷請求先: 永田 松夫
〒285 千葉県佐倉市江原台2-36-2 国立佐倉病院外科

表1 入院時検査成績

WBC	5600	TTT	4.0u
RBC	563	ZTT	9.0u
Hb	15.8g/dl	Na	140mEq/l
Ht	47.6%	K	3.4mEq/l
Plt	20.9×10 ⁴	Cl	105mEq/l
GOT	44IU/ml	75g OGTT	
GPT	59IU/ml	血糖値(mg/dl) IRI(μU/ml)	
LDH	123IU/ml	前	41.1 65
ALP	39IU/ml	15分	81.6 690
TP	7.1g/dl	30分	102.3 780
Alb	4.1g/dl	60分	103.0 400
BUN	20mg/dl	90分	103.1 360
CRE	1.5mg/dl	120分	66.6 230
T. Bil	1.2mg/dl	180分	46.5 110
D. Bil	0.5mg/dl		

表2 血中・尿中ホルモン定量

[血中]	カルシトニン	100pg/ml
GH	17ng/dl	プロラクチン 9.2ng/ml
FSH	6.6mIU/ml	エリスロポエチン 25mIU/ml
LH	20mIU/ml	ガストリン 55pg/ml
TSH	1.7μU/ml	
T ₃	1.1ng/ml	[尿中]
T ₄	8.8μg/ml	アドレナリン 15.1μg/dl
C-PTH	0.2ng/ml	ノルアドレナリン 125μg/dl
HCG-β	0.23ng/ml	ドーパミン 750.8μg/dl
C-Peptide	8.5ng/ml	VMA 9.3mg/dl
IRI	610ng/ml	HVA 4.2mg/dl

図1 門脈血中 IRI 値

1	220 μU/ml	8	540 μU/ml
2	150 μU/ml	9	900 ↑ μU/ml
3	210 μU/ml	10	900 ↑ μU/ml
4	220 μU/ml	11	360 μU/ml
5	220 μU/ml	12	180 μU/ml
6	220 μU/ml	13	210 μU/ml
7	180 μU/ml	14	650 μU/ml

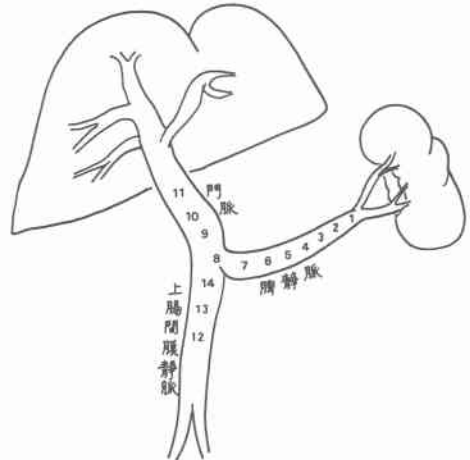
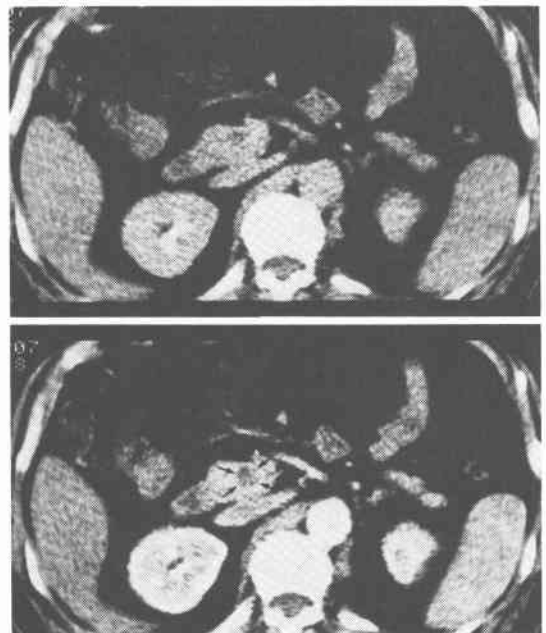


図2 腹部CT像

上の plain CT では腫瘍は不明瞭だが、下の dynamic CT では矢印で示す部位に low density の腫瘍が明瞭となっている。



門脈血中 IRI 値の測定：経皮経肝的に門脈内にカテーテルを挿入し、図1に示す部位にて血液サンプルをとり、IRI 値を調べると、脾静脈領域にくらべ上腸間膜静脈から門脈合流部にかけて異常高値を示した。この所見から、おそらく膵頭部に一致してインシュリン産生性の腫瘍が存在すると考えられた。

腹部 CT 検査：膵鉤部の内側後壁よりに、plainCT ではわずかに low density の領域が認められるが、判然としない。しかし、これをアンギオグラフィン40ml の bolus injection による dynamic CT で見ると、正常膵は濃染するのに対し、同部は非染部として描き出されている(図2)。以上より、膵鉤部に存在する Insulinoma との診断のもとに、昭和58年10月12日手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹する。膵体部～膵尾部は視・触診上異常を認めず、膵頭部を検索すると、膵鉤部の上腸間膜静脈下面に拇指頭大の腫瘍を

図3 摘出標本剖面像

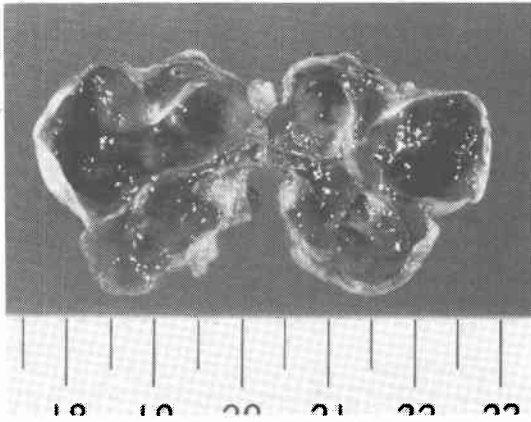
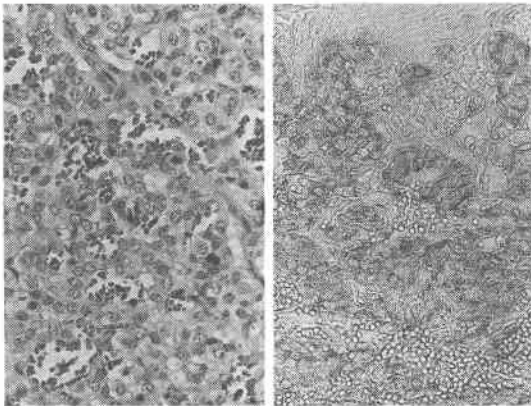


図4 病理組織像
左：HE染色，右：PAP法



認めた。上腸間膜静脈よりの枝を処理し、腫瘤表面を露出し、核出術を施行した。

病理組織学的所見：腫瘍の大きさは $2.7 \times 2.0 \times 2.0$ cmで、その表面はおおむね平滑である。剖面では腫瘍は薄い線維性被膜によって被覆され、その中心部はのう状を呈していた(図3)。組織学的には、腫瘍組織内に膠原線維と毛細血管から成る梁形成が認められた。腫瘍の基質は主として拡張した毛細血管から成り、網状構造を呈している。腫瘍細胞は円形から卵円形で、やや好塩基性を示す豊かな原形質を有している。核は明るく、大小不同なく、核分裂像はほとんど認められない(図4左)。また、腫瘍細胞の被膜への浸潤などの悪性像を思わせる所見は見られなかった。以上の所見から、組織学的にラ氏島由来の腫瘍と診断された。また、SternbergerのPAP法¹⁾によって腫瘍細胞のイン

シュリン産生の有無を検索すると、腫瘍細胞の原形質に明らかな陽性所見がみられ(図4右)。腫瘍細胞のインシュリン産生が示された。

術後経過：術直後より低血糖症状は解消し、空腹時血糖は 94.0 mg/dl 、75g糖負荷試験では、前 94.0 mg/dl (IRI= $16 \mu\text{U/ml}$)、30分 147.5 (39)、60分 177.7 (95)、90分 195.2 (100)、120分 189.1 (170)、180分 150.1 (78)と正常パターンに復した。一時肺炎および脾液瘻を併発したが、保存的に治療、第73病日に退院し、現在社会復帰している。

考 察

Insulinomaは膵ラ氏島細胞のうちB細胞から発生するfunctioning tumorで、APUD-omaの範疇に入るものである²⁾。本腫瘍の90%は単発性、10%は多発性であり、膵以外に異所性に発生する症例は1%に見られると言われる。また、本腫瘍の多くは良性であるが、組織学的に悪性像を示し、肝などの他臓器に転移を認めるものは10~20%と言われる³⁾。本症例は腫瘍は単発性で、組織学的に良性のラ氏島細胞腫であった。一般に、ラ氏島細胞腫は腫瘍細胞の分泌する物質によって種々の名称がつけられている。本症例はPAP法による免疫組織学的検討の結果、腫瘍細胞はB細胞分泌のインシュリンのみに陽性であり、A細胞のグルカゴン、D細胞のソマトスタチンに関しては陰性で、B細胞良性腫瘍すなわちInsulinomaであった。

Insulinomaの最も重要な症状は、低血糖のために発作的に生ずる意識障害である。これに関してはWhippleの三徴は有名であるが⁴⁾、これに加え、高インシュリン血症を確認しておくべきであり、とくに空腹時のglucose (mg/dl) (以下G)とIRI ($\mu\text{U/ml}$)の比(G/IRI)が2.5以下であれば、本症と診断されると言われる⁵⁾。本症例のG/IRIは0.6であり、これらの所見をすべて兼ねそなえていた。

本腫瘍は1~2 cmと小さいものが多く、また潜在するもの、多発するものも少なくなく、そのために外科手術においては局在診断が極めて重要である。Insulinomaは一般に腫瘍の基質が毛細血管に富むものが多く、選択的腹腔動脈造影法により20~70%が描出できるとされているが⁶⁾、間質結合組織の増生が強く、血管に乏しいものや、嚢胞壁に存在するようなInsulinomaでは描出率は低い⁷⁾。嚢胞の形態をとった本症例でも血管造影法では全く異常所見を認めなかった。その他の観血的な検査方法としては、経皮経肝カテーテル法により門脈系の各部位から血液を採取し、

IRI 値を測定することにより Insulinoma の局在を知るという方法が行われる⁹⁾¹⁰⁾。本症例でもこの方法を行い、腫瘍は膵頭部に存在し、これ以外の部位には存在しないことが示唆された。

最近、dynamic CT 検査による Insulinoma の局在診断の有用性について報告がなされている⁶⁾¹¹⁾。Stark ら¹²⁾は、ラ氏島細胞腫に対しては、非侵襲性の検査として CT 検査が第 1 に行われるべき検査であると主張し、2.5cm 以下の微小 Insulinoma に対して、50~100 ml の造影剤を bolus で静脈内投与し、膵を 5mm 巾の section で scan する dynamic CT 検査を行うことにより 4 例中 4 例が診断されたと報告している。また、Günther ら¹³⁾はわずか 7mm の大きさの Insulinoma をも dynamic CT 検査で局在診断しえたと報告している。本症例でも dynamic CT 検査を行ってはじめて正確な局在を知りえた。とくに、血管に富み、vascular blush として描出されるものばかりでなく、本症例のように嚢胞形成を伴い、血管造影で所見のえられないものに対しても dynamic CT 検査は簡便かつ非侵襲性であり、有用であると考えられた。

Insulinoma の根治的治療としては外科的な切除術が唯一のものである。本症例のごとく腫瘍が膵表面近くにある小さな単発性のもの場合には核出術が適切であり、多発性または単発性でも膵実質に深在する場合には膵切除術が必要となる。森岡ら¹⁴⁾の統計によれば、核出術が 62% に行われ、切除術は 11% に行われている。術前に局在診断がつかず、術中の慎重な視触診によっても腫瘍の局在が不明である場合には、まず、胃・十二指腸・空回腸の副膵の検索を行い、それでもなお腫瘍を発見できないときには試験的膵尾部切除術が選ばれている。局在診断技術の進歩によってこれらの blind resection の比率を下げ、Insulinoma の治療をより安全確実なものとするができる。今回有効であった dynamic CT 検査による局在診断法はそのひとつの有力な方法であると推察できる。

まとめ

dynamic CT 検査により術前に局在診断しえた膵頭部原発の単発性 Insulinoma の 1 例を報告した。とくに診断学上の問題点を中心に若干の文献を加えて考察した。

文 献

1) Sternberger LA, Hardy PA, Cuculis JJ, et al:

The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J histochem Cytochem* 18: 315-333, 1970

- 2) Pearse AGE: Cell migration and the alimentary system. *Endocrine contributions of the neural crests to the gut and its derivatives. Digestion* 8: 372, 1973
- 3) 伊藤 漸: 膵島腫瘍. *臨科学* 13: 1370-1377, 1970
- 4) Whipple AO: Present-day surgery of the pancreas. *Engl J Med* 226: 515-526, 1942
- 5) Grunt JA, Pallotta JA, Soeldner JS, et al: Blood sugar, serum insulin and free fatty acid interrelationships during intravenous tolubutamide testing in normal young adults and patients with insulinoma. *Diabetes* 19: 122-126, 1970
- 6) Dunnick, NR, Long JA, Krudy A, et al: Localizing insulinomas with combined radiographic methods. *Am J Roentgenol* 135: 747-752, 1980
- 7) 佐藤寿雄: 膵の外科. *外科* 34: 120-128, 1972
- 8) 杉浦芳章, 島 伸吾, 米川 甫ほか: 膵嚢胞壁にラ島腫瘍を認めた 1 例. *日消外会誌* 17: 1465-1469, 1984
- 9) Ingermansson S, Lunderquist A, Lundquist I, et al: Portal and pancreatic vein catheterization with radioimmunologic determination of insulin. *Surg Gyencol Obstet* 141: 705-711, 1975
- 10) 津田謹輔, 清野 裕, 江口 忠ほか: 門脈系の超選択的採血により術前に局在診断しえたインスリノーマの 1 例. *ホルモンと臨* 29増刊: 114-117, 1981
- 11) 山岡 豊, 海藤 勇, 狩野 敦ほか: CT および逆行性膵管造影により術前診断しえたインスリノーマの 1 例. *内科* 48: 168-171, 1981
- 12) Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, et al: Computed tomography and nuclear magnetic resonance imaging of pancreatic islet cell tumors. *Surgery* 94: 1024-1027, 1983
- 13) Günther RW, Klose KJ, Ruckert K, et al: Islet-cell tumors: Detection of small lesions with computed tomography and ultrasound. *Radiology* 148: 485-488, 1983
- 14) 森岡恭彦, 笠原小五郎, 天目純生ほか: Insulinoma. *外科診療* 15: 659-666, 1979