

## 術中迅速 IRI 測定により局在を確認したインスリノーマの 1 例

大阪大学第 1 外科

伊豆蔵 正明    宮田 正彦    浜路 政靖    橋本 創  
田中 康博    中村 正廣    中場 寛行    森田 実  
津森 孝生    中尾 量保    川島 康生

### INTRAOPERATIVE LOCALIZATION OF INSULINOMA BY QUICK INSULIN RADIOIMMUNOASSAY-A CASE REPORT

Masaaki IZUKURA, Masahiko MIYATA, Masayasu HAMAJI,  
Tsukuru HASHIMOTO, Yasuhiro TANAKA, Masahiro NAKAMURA,  
Hiroyuki NAKABA, Minoru MORITA, Takao TSUMORI,  
Kazuyasu NAKAO and Yasunaru KAWASHIMA  
First Department of Surgery, Osaka University Medical School

索引用語：インスリノーマ，インスリノーマの術中局在診断，迅速 IRI 測定

#### はじめに

インスリノーマの外科的治療において最も重要な点は、腫瘍を完全に除去することである。そのためには腫瘍の局在を術前に十分検索するだけでなく、術中に正確に腫瘍を確認することが必要である。われわれは従来より、術中の血糖値の変動を指標として腫瘍の局在ならびに切除の確認を行ってきた<sup>1)</sup>。今回血糖値のモニタリングに加え、術中に血中インスリン(以下 IRI と略す) 値を迅速に測定することにより、腫瘍の局在を確認した 1 例を経験したので報告する。

#### 症 例

患者：73歳，女性。

主訴：意識消失発作。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和55年12月より食前空腹時に、発汗，意識障害が認められ，摂食により軽快していた。昭和58年7月30日，発汗，両手の痙攣をともなう意識消失発作がおこり某院に入院し，低血糖発作と診断された。同年9月20日，精査のため当院に転院した。

入院時現症：身長145cm，体重50kg，栄養状態は良好で，理学的所見に異常は認めなかった。

入院時検査成績：空腹時血糖は41mg/dl と低値であり，IRI 値は24 $\mu$ U/ml であった。数回測定した IRI/血糖は0.52~0.82 と高値を示した。絶食試験では26時間で低血糖発作が出現した。各種負荷試験では，グルカゴン，カルシウム，トルブタマイドによりインスリン過分泌や認められ，インスリノーマが疑われた。

超音波検査所見：膵体部に直径12mm の均一な腫瘍エコーを認めた。

CT 検査所見：膵体部に直径12mm の腫瘤を認め，造影剤により enhance された。

血管造影所見(図1)：背側膵動脈の超選択的造影に

図1 背側膵動脈造影。13×14mm の腫瘍濃染像が認められる。



<1985年6月19日>別刷請求先：伊豆蔵正明

〒553 大阪市福島区福島1-1-50 大阪大学医学部第1外科

て13×14mmの腫瘍濃染像を認めた。

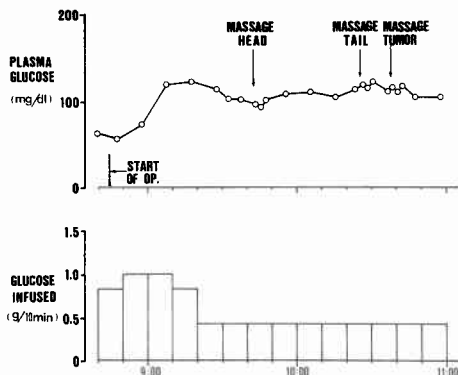
以上の画像診断により膵体部に位置する単発性の腫瘍と考えられた。しかし腫瘍からのインスリン過分泌を直接証明する方法として行っている経皮経肝門脈カテーテル法(以下PTPCと略す)による門脈枝血中IRI値の測定は、高齢のため施行できなかった。したがって術中、門脈にカテーテルを挿入し、門脈血のIRI値を迅速に測定することにより、腫瘍の局在を確認することとした。

IRI測定法: IRIの測定はCIS製インシュリン-I・125-キットを用いて行った。第1インキュベーション時間を規定の90分から15分に短縮することにより、測定に要する時間を約1時間とした。なお標準曲線の最高濃度と最低濃度の結合率差は25%であった。

手術所見: 上腹部正中切開で開腹した後、中結腸静脈の分枝よりカテーテルを挿入し、先端が門脈本幹に位置するように留置した。触診により膵体部上縁に14×13×12mm大の腫瘍を触知したが、これは術前の画像診断に一致すると考えられた。また膵頭部にも拇指頭大の硬い部分を触知した。次いで膵頭部、膵尾部、膵体部腫瘍の順にそれぞれ用手的マッサージを1分間行い、経時的に門脈血および末梢血を採取した。腫瘍マッサージ10分後まで採血を行い、IRI値の測定を開始した。

術中は5%グルコースの輸液を行い、一定量の注入下で血糖値が安定した時点において膵各部位のマッサージを施行した(図2)。血糖値は100~110mg/dlに安定しており、マッサージによる変動は明らかではなかった。迅速測定した末梢血IRI値は、手術開始後約1時間は12~25μU/mlを示したが、膵頭部マッサージ

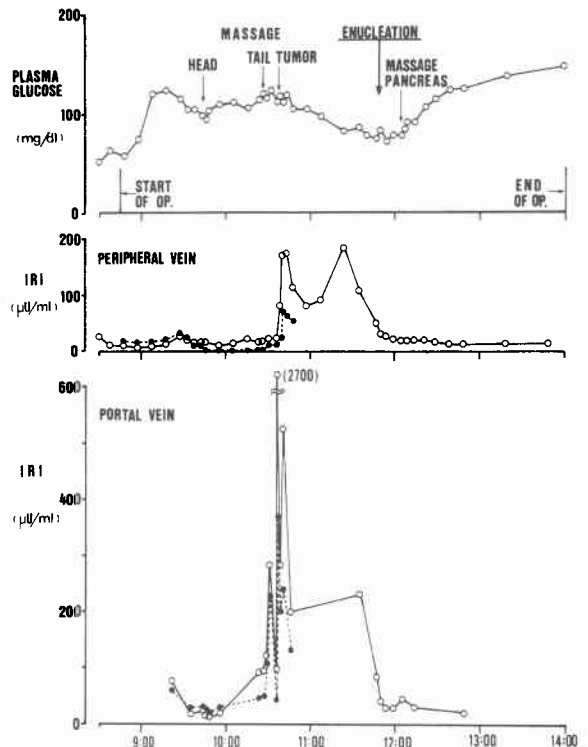
図2 術中における血糖値の変動。膵各部位のマッサージによる変動は認められない。



後も変動なく、その後測定感度以下に低下した(図3)。膵尾部のマッサージにより10μU/mlに復した後、膵体部腫瘍のマッサージ後には最高74μU/mlにまで上昇した。一方門脈血IRI値は膵頭部マッサージでは20~25μU/mlと変動せず、膵尾部のマッサージにより235μU/mlまで上昇した。再び45μU/mlに低下した後、腫瘍部マッサージにより380μU/mlと頂値を示した。術中の門脈血および末梢血IRI値の変動より、膵頭部の硬化した部分はインスリン過分泌を示さず、膵体部の腫瘍のみがインスリン過分泌に関与するものと判断した。なお膵尾部マッサージによる門脈血IRI値の上昇は、腫瘍が膵尾部近傍に存在し、尾部の操作の影響が及んだためと考えた。

手術は膵体部腫瘍の核出術を施行した。腫瘍核出後に膵全体のマッサージを施行したが、血糖値は徐々に上昇を示し、腫瘍の残存はないと判断して手術を終えた。術後に標準法を用いて測定したIRI値は、末梢血、門脈血ともに術中迅速測定により得た値と同様の変動

図3 術中におけるIRI値の変動。腫瘍部のマッサージにより末梢血および門脈血IRI値は著明に上昇している。(●---●:術中迅速測定法, ○---○:標準測定法)



を示していた(図3)。また腫瘍核出後は末梢血ならびに門脈血 IRI 値はすみやかに低下を示し、腫全体のマッサージにても全く変動を認めず、腫瘍の摘出が完全であったことが確認された。

術後経過：術後は4.3%グルコース輸液を行い、血糖値が200mg/dl以上に上昇したため、約3時間にわたり1.5単位のインスリンを投与した。その後、早朝空腹時血糖は90~105mg/dl、IRI/血糖は0.05~0.12と正常範囲を示した。またカルシウムおよびグルカゴンの負荷に対し、インスリン過反応は認められなかった。

病理組織所見：腫瘍は Aldehyde-Fuchsin 染色に陽性、Grimerius 染色に陰性を示す islet cell tumor であり、電顕所見でも  $\beta$  顆粒を認め、インスリノーマと診断された。

### 考 察

インスリノーマは比較的小さな腫瘍が多く、膵の各部位に同様に分布し、多発例が7~13%に見られる<sup>2)3)4)</sup>。さらに腫瘍が軟らかく膵実質内に埋もれている例や、膵外性腫瘍もあることなどより、術中に腫瘍の確認が困難な症例も多い。Stefanini<sup>2)</sup>は初回手術時の腫瘍発見率は76.3%にすぎず、最終的に7%の例で発見不能であると述べている。したがってインスリノーマ症例においては、腫瘍発見率の向上ならびにインスリノーマ確認のために術前に多種の検査がなされている。

なかでも血管造影は最も有効な診断方法とされており、われわれも6例中5例に腫瘍濃染像を認めている。その診断率は subtraction 法や超選択的造影を用いることにより75~88%に上昇すると言われている<sup>4)</sup>が、濃染像を示さない例や、false positive 例もあり、かならずしも良好な正診率は得られていない。そのほかCT スキャン、超音波検査なども行われるが、診断率は血管造影より劣り、腫瘍が大きい場合および悪性例の肝転移巣の検出に有用であるにすぎない<sup>5)</sup>。

PTPC による門脈血 IRI 測定は Ingemansson<sup>6)</sup>の報告以来、血管造影で診断不能な腫瘍の局在診断にも有用な方法として普及してきており、診断率の向上をもたらしている<sup>7)</sup>。従来の諸検査が腫瘍の局在を画像上認識するだけであったのに対し、本検査法は、腫瘍が分泌するホルモンおよび分泌量を明確にするという特徴を有する。したがっていわゆる“occult tumor”の症例においては、本法が唯一の局在診断の根拠となる。インスリノーマには多発例が多く、他のラ氏島腫瘍を合併する例もあり、画像診断上認められた腫瘍のみが

インスリン過分泌に関与しているとは限らず、術前に本検査を行う意義は大きいと考えられる。しかし本法においても検出できない例や、false positive 例も報告されており、Daggett<sup>8)</sup>は術前の局在診断は不要であるとまで述べている。

以上のようにインスリノーマの術前局在診断はいまだ満足すべきものではなく、術中の判断にゆだねられることも多い。

術中に最も留意すべき重要なことは、腫瘍の局在の確認ならびに腫瘍の完全切除の判定であり、そのために種々の試みがなされている。腫瘍の局在の確認法として、われわれは従来より一定量のグルコース注入下で血糖を80~100mg/dlに保ち、膵各部のマッサージを施行した際の血糖値の変動を指標として、腫瘍の局在を内分泌学的に確認してきた<sup>1)</sup>。しかし本症例では血糖値の著明な変動は認められなかった。その機序は不明であるが、インスリンの分泌量あるいは生物活性などの違いによるものと考えられる。このような症例が存在するため、他の指標として今回 IRI 値の術中迅速測定を追加した。

術中迅速 IRI 測定は1978年 Turner<sup>9)</sup>が50分で測定した報告を初めとして、Zick<sup>10)</sup>は45分で、Teichmann<sup>11)</sup>は60分で測定する方法をインスリノーマの術中に応用している。すなわち門脈にカテーテルを挿入し、PTPCと同様に各部位で採血を行い、迅速 IRI 測定により局在診断するものである。Teichmann は本法を用いることにより危険をとまなう術前のPTPCを避けられると述べている。しかし門脈血 IRI 値に有意な差が認められない例もあり、インスリン分泌を刺激する方法を必要とする場合もあると考えられる。PTPC時にカルシウム負荷を行った報告もあるが<sup>12)</sup>、われわれはマッサージという物理的刺激を与えることによりインスリン過分泌を促している。本症例においては、腫瘍部位のマッサージにより門脈血 IRI 値が著明に上昇しており、きわめて有用であったと考えている。今回迅速測定した IRI 値は標準法で測定した値と比べ、低濃度域および高濃度域において若干の差異が見られる。これは迅速測定法ではインキュベーション時間を短縮することにより、低濃度域では感度が少し低下したためと考えられる。また高濃度検体に関しては、希釈を行わずに測定し、標準曲線の延長上で読み取った値もある。したがって後日、教室での標準測定法にて正確な値を求めるとともに、血中インスリン値の変動を再確認した。インスリノーマでは高濃

度域における変動が重要であるため、今後は希釈の必要性も考慮している。しかし最も重要な点は、IRI 値の相対的変動を手術中に短時間で知ることであり、希釈方法も簡便にすべきであると考えている。

一方腫瘍の完全切除の判定には、血糖値のモニタリングが簡便かつ有用であり<sup>13)14)</sup>、切除後30分以内に血糖値の上昇が見られる<sup>1)</sup>。しかし数時間後に上昇した例<sup>15)</sup>や、腫瘍残存例で一旦上昇した報告<sup>16)</sup>もあり、より確実な方法として術中 IRI 測定の併用が望まれる。本症例においては、時間的制約のため IRI 測定は腫瘍切除前の検体についてのみ行い、切除の判定には応用しえなかった。腫瘍切除後まで測定した報告<sup>17)18)</sup>もあるが、インスリノーマでは核出術あるいは膵体尾部切除術を行うことが多く、切除後閉腹までの時間が短いことから、術中に切除後の IRI 値の変動を確認するには至っていない。今後、測定時間の短縮などさらに検討を要する問題と考えられる。

#### 結 語

インスリノーマ症例の術中に迅速 IRI 測定を行い、膵各部位のマッサージによる門脈血 IRI 値の変動が腫瘍の局在確認に有用であった1例を報告した。

#### 文 献

- Miyata M, Sakaguchi H, Hashimoto T et al: Diagnostic monitoring of plasma levels of glucose and insulin during surgery for insulinoma. *Jpn J Surg* 13: 285-295, 1983
- Stefanini P, Carboni M, Petrassi N et al: Beta-islet cell tumors of the pancreas: Results of a study on 1067 cases. *Surgery* 75: 597-609, 1974
- 森岡恭彦, 笠原小五郎, 天目純生: Insulinoma. *外科診療* 21: 659-666, 1979
- Clouse ME, Costello P, Legg MA et al: Sub-selective angiography in localizing insulinomas of the pancreas. *AJR* 128: 741-746, 1977
- Dunnick NR, Long JA, Krudy A et al: Localizing insulinomas with combined radiographic method. *AJR* 135: 747-752, 1980
- 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
- Pedrazzoli S, Feltrin G, Dodi G et al: Usefulness of transhepatic portal catheterization in the treatment of insulinomas. *Br J Surg* 67: 557-561, 1980
- Daggett PR, Goodburn EA, Kurtz AB et al: Is preoperative localisation of insulinomas necessary? *Lancet* 1: 483-486, 1981
- Turner RC, Lee ECG, Morris PJ et al: Localisation of insulinomas. *Lancet* 1: 515-518, 1978
- Zick R, Hammer A, Otten G et al: Rapid radioimmunoassay for insulin and its application in localizing occult insulinomas by intraoperative pancreatic vein catheterization. *Eur J Nucl Med* 7: 85-87, 1982
- Teichmann RK, Spelsberg F, Heberer G: Intraoperative biochemical localization of insulinomas by quick radioimmunoassay. *Am J Surg* 143: 113-115, 1982
- 小西一郎, 藤村 隆, 渡辺俊雄ほか: カルシウム負荷 PTPC により局在診断がなされたインスリノーマの1例. *胆と膵* 5: 1295-1299, 1984
- Schwartz SS, Horwitz DL, Zehfus B et al: Continuous monitoring and control of plasma glucose during operation for removal of insulinomas. *Surgery* 85: 702-707, 1979
- Tutt GO, Edis AJ, Service FJ et al: Plasma glucose monitoring during operation for insulinomas: A critical reappraisal. *Surgery* 88: 351-356, 1980
- De Peyster FA: Planning the appropriate operations for islet cell tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am* 50: 133-146, 1970
- Harrison TS, Child CG, Fry WJ et al: Current surgical management of functioning islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 178: 485-495, 1973
- 野村武則, 小田桐玲子, 出村黎子ほか: Quick IRI-RIA-インスリノーマ摘出術中の IRI 測定への応用一. *胆と膵* 5: 45-52, 1984
- Yao CZ, Zeng XJ, Niu ZP: Rapid assay of insulin in portosplenic blood for insulinoma. *Chin Med J* 97: 57-60, 1984