

画像上2つの異なった所見を呈した膵多発性 insulinoma の1例

名古屋市立大学医学部第1外科, 愛知県厚生連知多厚生病院外科*

早川 哲史 品川 長夫 岩井 昭彦*
岡田 祐二* 水野 裕支* 由良 二郎

Insulinoma は外科的切除が原則であるが, 多発性発生の症例もあり, 外科的切除を困難なものとしている。今回われわれは, 異なった画像所見を呈した多発性 insulinoma の1例を経験したので報告する。症例は26歳女性で, Wipple の3徴にて insulinoma と確診し, 局在部位を検索した。腹腔動脈造影では膵体部に局在が疑われた。しかし, 腹部超音波検査, 超音波内視鏡では膵頭部に局在が疑われた。このため, Ca 負荷経皮経肝門脈採血法を施行し, 膵体部と膵頭部に多発性の insulinoma が疑われた。膵頭部, 膵体部の多発性 insulinoma の可能性を考慮し, 開腹術を施行した。腫瘍は膵頭部, 膵体部ともに認められ切除した。組織診では膵頭部, 膵体部両腫瘍とも insulinoma であり, 膵体部の insulinoma は血管に富んでおり, 膵頭部の腫瘍は強度の硝子様変性を認めていた。画像上の相異は, この組織像の相違によるものと考えられた。

Key words: insulinoma, multicentric insulinoma, percutaneous transhepatic portal venous sampling

はじめに

Insulinoma の治療は外科的切除が原則であるが, 局在診断が不確実であったり, 多発性症例もあり, 外科的切除を困難なものとしている¹⁾²⁾。今回われわれは, 異なった画像所見を呈し局在診断が困難であった, 膵多発性 insulinoma を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 26歳, 女性。

主訴: 空腹時意識消失。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 22歳時十二指腸潰瘍。

現病歴: 昭和62年7月初めより空腹時の傾眠状態が時々あり, 経口摂取にて軽快していた。昭和62年7月23日午前5時, 完全な意識消失, 尿失禁状態にて当院受診した。来院時糖質輸液にて意識状態の改善を認めた。内科にて insulinoma と診断されるも, 患者の強力な結婚希望により, 結婚式のため一時退院した。退院期間中は食事指導のみにより, 低血糖症状は認めず, 昭和62年11月9日手術目的で再入院となった。

初診入院時現症: 身長156cm, 体重56.3kg, 体格中等度, 眼瞼結膜に貧血を認めなかった, 血圧120/82

mmHg, 脈拍72/min, 胸腹部に理学的異常所見認めず。

初診入院時検査成績: 血糖値27mg/dl と低値を示した。白血球数の軽度上昇を認め, CPK 915IU/L と高値を示した。腫瘍マーカーは正常域内であり, 再入院時の血中, 尿中ホルモン検査では異常値を認めず (Table 1)。

6日間連日の, fasting blood sugar (FBS) 値, immunoreactive insulin (IRI) 値, IRI/FBS 値, amend-

Table 1 Laboratory features of the patient

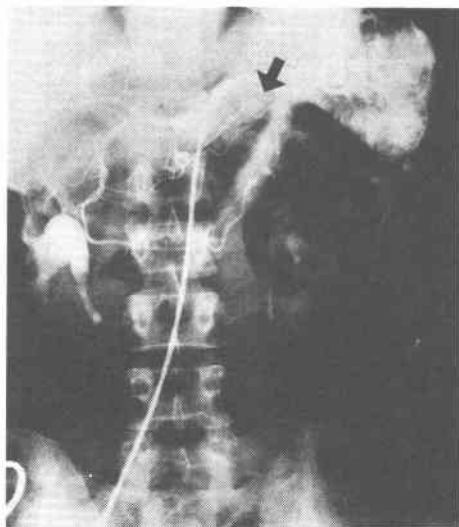
WBC	10300	T.P	6.8	g/dl
Hb	13.2	Alb	4.2	g/dl
RBC	425x10 ⁴	ZTT	5.2	KU
Ht	39%	GOT	43	IU/L
Plt	11x10 ⁴	GPT	17	IU/L
		LDH	352	IU/L
glucose	27mg/dl	T.B	0.7	mg/dl
		BUN	14.6	mg/dl
CEA	1.1	Cre	0.7	mg/dl
AFP	2	Na	136	mEq/L
CA19-9	35	K	3.9	mEq/L
		Cl	104	mEq/L
(serum)				
GH	1.8	T ₃	52	ng/dl
LH	5.0	T ₄	6.1	mcg/dl
FSH	6.1	TSH	1.00	mcU/ml
gastrin	41			
ACTH	33	(urine)		
PTH-C	0.29	17-OHCS	3.7	mg/24H
HCG	1.0	17-KS	4.3	mg/24H

<1990年5月9日受理> 別刷請求先: 早川 哲史
〒476 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1 名古屋市立
大学第1外科

Table 2 Sequential FBS, IRI, IRI/FBS and amended IRI/glucose ratio

DAY	11/10	11/11	11/12	11/13	11/14	11/16
FBS (mg/dl)	<u>25</u>	72	64	44	42	<u>25</u>
IRI (μU/ml)	39	52	15	11	28	17
IRI/FBS	<u>1.56</u>	<u>0.7</u>	0.23	0.25	<u>0.67</u>	<u>0.68</u>
Amended IRI/glucose ratio	<u>-780</u>	<u>126</u>	44	<u>78</u>	<u>233</u>	<u>-340</u>

Fig. 1 Arterial phase of a Celiac angiography, showing a vascular mass (arrowhead)



ed IRI/glucose ratio にて高度の異常を認めた (Table 2)。また、75g-GTT では、low flat curve を示した。

グルカゴン負荷試験にて IRI 5 分値495μU/ml と高値を示し、90分後より血糖値は30mg/dl 以下に低下した。以上の諸検査と臨床症状より insulinoma と確診し、腫瘍の局在部位を検索した。またこの時点で、内分泌学的検査上異常値を認めず、multiple endocrine adenomatosis I型は否定した (Table 1)。

腹腔動脈造影：膵体部に10×8mm の hyper vascular area (tumor stain) を認めた (Fig. 1)。

内視鏡的逆行性膵管造影：腹腔動脈造影にて tumor stain が認められた部位に一致し、主膵管の圧排、狭窄所見を認めた (Fig. 2)。

腹部超音波検査：膵頭部で上腸間膜動脈の右側で、主膵管にはほとんど接して high echo level の腫瘍を

Fig. 2 Endoscopic retrograde cholangiopancreatography showing the common pancreatic duct stenosis (arrowhead)

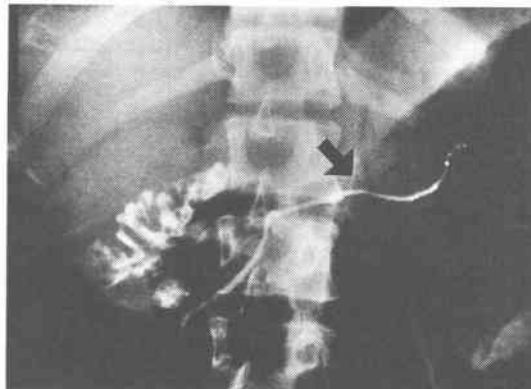
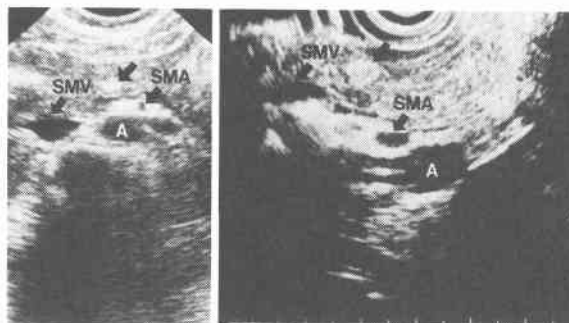


Fig. 3 A, Real-time ultrasound scan of the pancreas, showing a hyperechoic tumor (arrowhead) in the pancreas head. B, Endoscopic ultrasound scan of the same area showing a same hyperechoic tumor (arrowhead).

A : aorta, SMA : superior mesenteric artery, SMV : superior mesenteric vein

A B



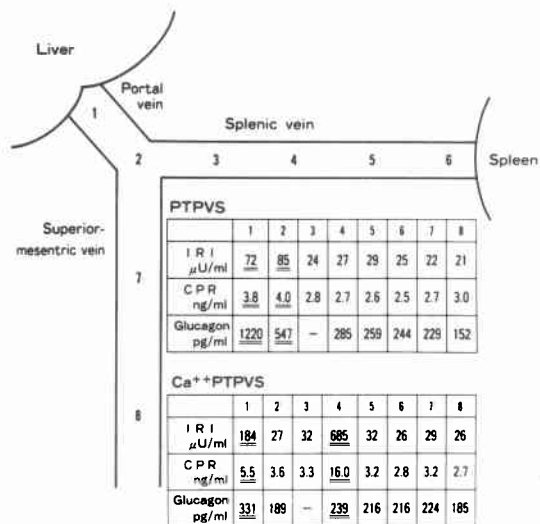
認めた。超音波内視鏡でも同部位に腫瘍陰影を認めた (Fig. 3)。

腹部 computed tomography (CT) : 単純、造影、dynamic CT にても腫瘍は描出されず。

以上の諸検査にて、腹腔動脈造影にて tumor stain として描出された腫瘍と、腹部超音波検査で high echo level に描出された腫瘍と、2つの腫瘍が認められた。腫瘍局在部位をより正確に診断するために、経皮経肝門脈採血法 (percutaneous transhepatic portal venous sampling : PTPVS) を施行した。

PTPVS 法 : Table 3 のごとく IRI, C ペプチド、

Table 3 Pancreatic hormone levels in portal vein, superior mesenteric vein and splenic vein by PTPVS



グルカゴン濃度を門脈、脾静脈、下腸管膜静脈の8か所で測定し、(1)、(2)の部位で高値を認めた。この結果より膵頭部に腫瘍の局在を疑った。次にCa 負荷 PTPVS 法を施行した。Ca 負荷後は(1)、(4)の部位でかなりの高値を示した。この結果より、膵体部にも腫瘍の存在を疑った。

以上すべての検査結果より、膵頭部および膵体部の多発性腫瘍の可能性を十分考慮し、手術を施行した。

開腹手術所見：術前の超音波検査にて腫瘍として描出された膵頭部表面に、硬い白色の小豆大の腫瘍を認めた。膵を脱転すると、血管造影にて tumor stain として描出された部位に一致して、膵背側に小指頭大と小豆大の2つの類円形腫瘍を認めた。脾温存、膵体尾部切除術を施行し、膵頭部腫瘍に対しては核出術を施行した。

術前より5%グルコース輸液にて、血糖値を50mg/dl 前後に維持し麻酔の導入を開始したが、血糖値が測定不能まで低下したため、50%グルコースを40ml 静注した。このため一時的に血糖値の上昇を認め、その後は腫瘍摘出後まで糖質を含まない輸液を使用した。血糖値の低下は見られなかった。同時に測定した血中インスリン濃度も、腫瘍摘出と同時に低下し正常化した (Table 4)。

病理組織学的所見：膵頭部の核出した腫瘍の組織像は、毛細血管はほとんど認められず、ラ島腫の存在は

Table 4 Levels of blood glucose and plasma immunoreactive insulin during operation

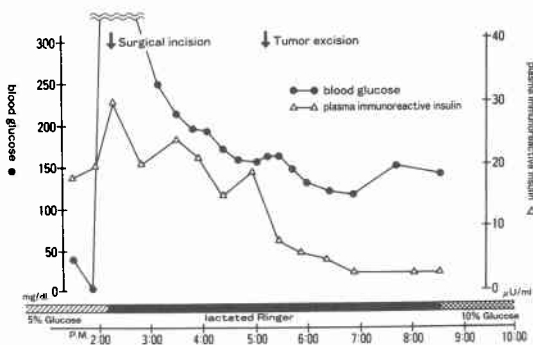
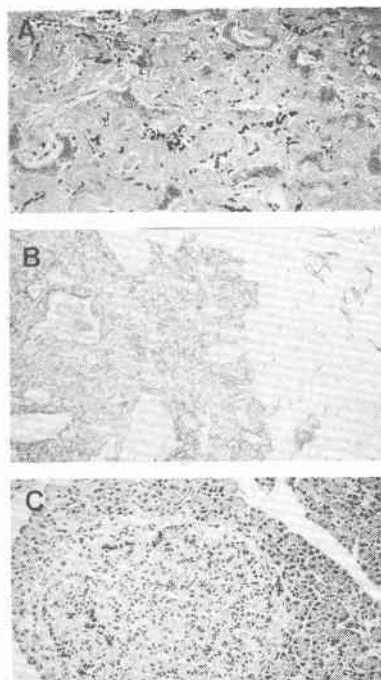


Fig. 4 A: the enucleated pancreatic head tumor. Hematoxylin and Eosin stain. Original magnification ×100

B: the resected pancreatic body tumor. Hematoxylin and Eosin stain. Original magnification ×40

C: the micro islet cell tumor in the pancreas body. Hematoxylin and Eosin stain. Original magnification ×200



認められたが、石灰沈着を伴う強度の硝子様変性、脂肪組織の増生置換を認めた。膵体部の腫瘍は、毛細血管に富むラ島腫であり、核分裂像はほとんどなく、異

型性、多型性は軽度で皮膜を有し、一部皮膜穿破を認めた。また、膵体部連続切片の中に、ラ島内に micro islet cell tumor と考えられるラ島腫を認めた (Fig. 4)。Peroxidase-antihorseradish peroxidase (PSP) 法では、腫瘍細胞はヒトインスリンに対して部分的に弱陽性であったが、ほとんど染色されなかった。

考 察

Insulinoma の確定診断は、Whipple の3徴とうの臨床症状と、腫瘍の局在部位を確定することにより行われる。腫瘍は一般に小さく、10%に多発性、15%に悪性が認められ、局在診断が困難なこともある。現在最も有力な診断法は血管造影であり、その正診率は16~88%が可能と報告^{9)~11)}されている。超音波検査では、20%前後の正診率である。最近のCTの進歩により、2.5cm以下の微小 insulinoma に対し、静脈内への bolus injection を施行し、膵を5mm間隔で scan する dynamic CT にて診断可能であったとする報告¹²⁾や、CT arteriography にて初めて診断された報告⁸⁾がある。自験例では、dynamic CT、CT arteriography を施行したが、腫瘍は描出されなかった。血管造影にて膵体部に tumor stain, pooling を認めたが、超音波検査にて膵頭部にも別の腫瘍像が描出された。近年、超音波の導入により、PTPVS法による門脈ならびに脾静脈領域よりの採血がより安全に施行できるようになり、単発症例では100%に近い正診率が、本邦で報告されている⁹⁾。insulinoma の10%は多発例であり、多発例の診断が比較的困難な場合がある。自験例においては多発性の可能性があり、PTPVS法を施行した。また、 β 細胞からのインスリン分泌はグルカゴンによる cyclic-AMP を介する系以外に、 Ca^{2+} 増加をシグナルとする系が存在し、 $10^{-6}M$ 以上の Ca^{2+} 存在下で分泌顆粒と細胞膜の融合および分泌顆粒の放出を起こすとされている¹⁰⁾。このことを利用し、Kaplanら¹¹⁾の使用量より少し多い6mg/kg/hの Ca^{2+} を60分間注入するCa負荷PTPVS法を施行した。採血は負荷30分後より開始した。血中IRI値は有意に上昇し、血中Ca値は軽度上昇したが正常範囲内であった。Ca負荷PTPVS法により、画像診断の異なった2つの腫瘍が、ともに insulinoma であると診断し手術にのぞむことができた。PTPVS法はインスリン分泌刺激を負荷すること、samplingをより精密にすることにより、単発例のみでなく多発例においても、十分正確な局在診断が可能であると考えられた。

自験例の insulinoma は、部位により組織像が異

なっていた。膵頭部の腫瘍はラ島腫自体が点在しており、毛細血管がほとんどみられず、石灰沈着を伴う高度の硝子様変性を認め、これにより超音波検査にて high echo level の腫瘍として描出された。また、膵体部の腫瘍は毛細血管に富んでおり、これが血管造影にて hyper vascular な腫瘍として描出された。この異なる組織像が局在診断を困難とした。しかし、この組織像の相違はいかにして起こったのか。自験例の場合、膵体部の腫瘍は皮膜を有する完全なラ島腫であり、その近傍の連続切片内には micro islet cell tumor の存在するラ島、つまり、これからラ島腫となるラ島を認めていた。膵頭部の腫瘍は硝子様変性、糖尿病性変化を起こした古いラ島腫と考えられ、新旧混在した同時性多発性の腫瘍であると考えられた。このことは、ホルモン産生腫瘍が経過途中で機能的に退化し、ホルモンの分泌活性を失う可能性も示唆しており、また転移によるものでなく同時性多発性腫瘍が発生する可能性も十分あることを示唆している。したがって、ホルモン産生腫瘍の手術後の経過観察には、十分な注意が必要であると考えられた。

自験例でもう一つの疑問点は、PAP法にて腫瘍細胞がヒトインスリンに染色されなかったことである。insulinoma の IRI 含有量は一般に5~25unit/gの範囲内に入る報告が多い¹²⁾が、なかには正常膵レベル(2~3unit/g)以下の症例も報告されている¹³⁾。自験例では術前低血糖状態となり、50%glucoseの静注を施行しており、これにより切除時に腫瘍より十分なインスリンが分泌されてしまっており、腫瘍内のIRI含有量が少なかったと考えられる。Insulinoma ではインスリン保持力、蓄積量によって、低血糖症状の程度も異なり、さまざまな病態を示しうると考えられる。

本症例の要旨は第33回日本消化器外科学会総会において報告した。

文 献

- 1) 黒田 慧, 森岡恭彦: 膵島外科(インスリノーマの診断と治療)。ホルモンと臨 31: 991-1000, 1983
- 2) 永田松夫, 浅野武秀, 佐藤 博ほか: Dynamic computed tomographyにより診断しえた Insulinoma の1例。日消外会誌 18: 825-828, 1985
- 3) Srefanini P, Carboni M, Patrassi N et al: Beta-islet cell tumors of the pancreas: Results of a study on 1067 cases. Surgery 75: 597-609, 1974
- 4) Pedrazzoli S, Feltrim G, Dodi G et al: Usefulness of transhepatic portal vein catheterization

- in the treatment of insulinoma. *Br J Surg* 67: 557-561, 1980
- 5) 野島信治, 平岡 博, 江里健輔ほか: 腹腔動脈造影により術前に局在診断しえたインスリノーマの2治験例. *日臨外医学会誌* 50: 1022-1026, 1989
 - 6) 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
 - 7) Gunther RW, Klose KJ, Ruckert K et al: Islet-cell tumors: Detection of small lesions with computed tomography and ultrasound. *Radiology* 148: 485-488, 1983
 - 8) 小林伸行, 小野山靖人, 佐藤守男ほか: 脾インスリノーマ診断におけるCT arteriography (造影剤動中下CT) の有用性. *日医放線会誌* 42: 643-647, 1982
 - 9) 小野仁志, 木村 茂, 吉田愛知ほか: 経皮経肝門脈カテーテル法(PTPC法)にても術前局在診断の困難であったインスリノーマの1例. *日臨外医学会誌* 45: 1495-1499, 1984
 - 10) Schubart UK, Fleischer N, Erlichman J: Ca^{2+} -dependent protein phosphorylation and insulin release in intact hamster insulinoma cells. *J Biol Chem* 255: 11063-11066, 1980
 - 11) Kaplan EL, Rubenstein A, Evans R et al: A new provocative test for insulinomas. Calcium infusion. *Ann Surg* 190: 501-507, 1979
 - 12) 大根田昭, 堀米 賢, 佐藤栄一: インスリノーマにおけるインスリン分泌試験と形態学的所見の対比. *最新医* 29: 2293-2294, 1974
 - 13) 米村 豊, 荻野 茂, 小西孝司ほか: インスリノーマにおける臨床, 病理学的検討. *日消外会誌* 14: 1088-1091, 1981

A Report of Multiple Insulinoma with Different Image Findings

Tetsushi Hayakawa, Nagao Shinagawa, Akihiko Iwai, Yuji Okada*, Hiroshi Mizuno* and Jiro Yura
 The First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School
 *Department of Surgery, Chita Kousei Hospital

Insulinoma is generally an indication for surgery, but it is sometimes multiple in origin, making exact resection difficult. We have recently experienced a case of multiple insulinoma appearing in different locations according to various examinations. The patient is a 26-year-old woman who presented with Whipple's triad, suggesting an insulinoma. Its location was shown to be at the body of the pancreas by celiac arteriography, and at the head of the pancreas by ultrasonography and ultraendoscopy. Ca^{2+} -loading percutaneous transhepatic portal venous sampling (Ca^{2+} -PTPVS) gave results suggestive of its presence at both the head and the body of the pancreas. At laparotomy, tumors were found in both of these regions, and they were resected. Histological examination confirmed that both tumors were insulinomas, and the one at the body was rich in vessels, in contrast to the one at the head which showed strong vitreous degeneration. The different image diagnoses obtained before and after the operation seem to have been responsible for this histological difference.

Reprint requests: Tetsushi Hayakawa The First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School
 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya, 467 JAPAN