

膵ランゲルハンス島過形成の1例

斗南病院外科, 北海道大学医学部第2外科*

坂入 隆人 敷島 裕之 塚田 守雄
松村 道夫 加藤 紘之* 田辺 達三*

膵ランゲルハンス島過形成は低血糖症状を呈する極めてまれな疾患である。今回、われわれが経験した1例に文献的考察を加えて報告する。

症例は31歳の男性で意識消失発作を繰り返し入院。高インスリン血症の診断にて画像検査を行ったが異常所見認めず、percutaneous transhepatic portal vein catheterization (PTC) によるサンプリングにより膵体尾部にIRI値の上昇を認めた。そのため、画像上確認できない膵体尾部にインスリノーマの存在を疑い膵体尾部切除術を施行した。病理組織学的に膵ランゲルハンス島過形成と診断され、術後2年経過するが低血糖発作の症状もなく病変が完全摘出されたものと思われる。膵の切離線の決定にあたり、術前PTCによるサンプリング、術中hyperglycemic reboundの確認が有用であった。

Key words: hyperplasia of the islet cells of Langerhans, hypoglycemia

はじめに

成人において高インスリン血症による低血糖をきたす疾患は、膵ランゲルハンス島（以下、ラ島）腺腫、膵ラ島癌、および膵ラ島過形成などに分類されるが、膵ラ島過形成によるものはきわめてまれである。今回、われわれは低血糖による意識消失発作を主訴に来院し、術前膵ラ島腺腫を疑い膵体尾部切除を施行した結果、病理組織学的検査にて膵ラ島過形成と診断され術後経過良好な1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：31歳，男性。

主訴：意識消失発作。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成1年5月初旬より意識消失発作を繰り返し近医受診し低血糖の指摘をうけ、同年7月15日当院内科に精査目的にて紹介入院となった。

入院時現症：身長165cm，体重57kg，脈拍80回/分整，血圧120/76mmHg。眼瞼結膜に貧血，眼球結膜に黄疸なし。表在リンパ節は触知せず，胸部腹部理学的所見，ならびに神経精神的に異常所見はなかった。

入院時臨床検査成績：血液一般，検尿，血液生化学，電解質，下垂体副腎系ホルモン，インスリン抗体に異常は認めなかった。絶食試験，100g OGTT，インスリン負荷テスト，グルカゴンテスト，L-ロイシンテスト，アルギニンテストの各種内分泌負荷試験でも低血糖は誘発されなかったが，入院中に空腹時低血糖（血糖値31mg/dl）と同時にIRI（223 μ U/ml）とCPR（16.9ng/ml）の異常高値を認めた（Table 1）。

画像検査：腹部超音波，腹部 computed tomography（以下，腹部CT），endoscopic retrograde pancreaticography，腹部血管造影では異常所見は認めないが，percutaneous transhepatic portal vein catheterization（以下，PTC）による9箇所における門脈血のサンプリングの結果，膵体部から尾部にかけて末梢側の約6~10倍の血清IRI値の上昇を認めた（Table 2）。

以上の諸検査より高インスリン性低血糖症の原因として，画像上確認できないものの膵体尾部にインスリノーマの存在を疑い手術を施行した。

手術所見：開腹し膵臓を全長にわたり視診触診，さらに術中超音波を用いて検索したが腫瘍性病変は認めなかった。そのため術前のPTC検査の結果を参考に，脾静脈門脈合流部より末梢側の膵体尾部に小さなインスリノーマの存在を疑い門脈左側縁で膵体尾部切除術を施行したところ，開腹直後46mg/dlであった血糖値

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	4600 /mm ³	Na	137 mEq/l
RBC	446 × 10 ⁴ /mm ³	K	4.0 mEq/l
Hb	14.5 g/dl	Cl	100 mEq/l
Ht	46.0 %	Ca	8.9 mg/dl
Plt	18.4 × 10 ⁴ /mm ³	P	3.3 mg/dl
T.P	6.5 g/dl	ACTH	29 pg/ml
ALB	4.1 g/dl	17-KS	12.5 mg/day
T-Bil	1.42 mg/dl	17-OHCS	4.9 mg/day
GOT	13 IU/l	Cortisol	8.9 μg/dl
GPT	19 IU/l	Insulin-Ab	< 7 %
ALP	118 IU/l		
LDH	205 IU/l		
Ch E	142 IU/l		
FBS	83 mg/dl		
BUN	12.5 mg/dl		
Cre	0.7 mg/dl		

Table 2 PTC. Step up of IRI was recognized in the pancreas body and tail.

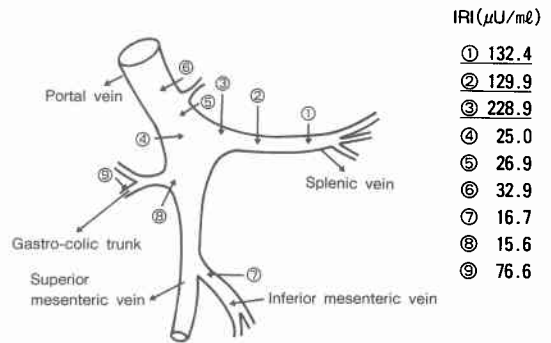
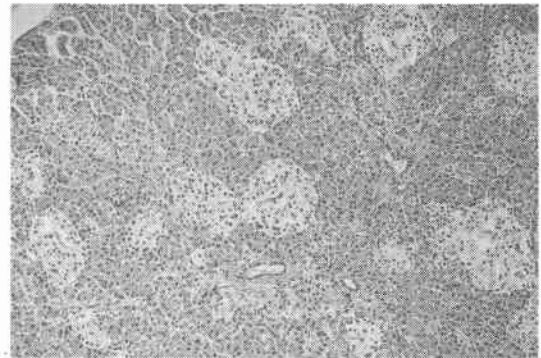


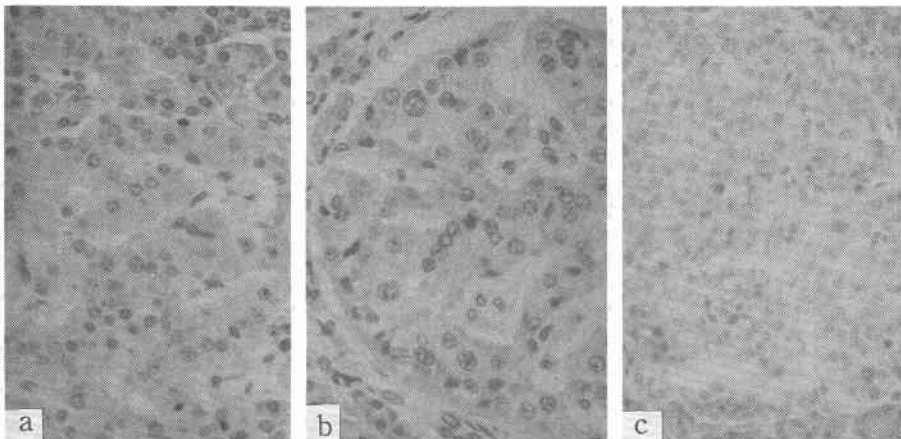
Fig. 1 Microscopic views of the resected pancreas. Increased numbers of islet cells of Langerhans are seen. (H.E. ×40)



が98mg/dlに上昇したため、病巣の完全摘出による hyperglycemic rebound と判断して手術を終了した。

病理組織所見：摘出した膵の2mm 切片を作成して組織学的に観察したが腫瘍病変は認めなかった。病理学的に HE 染色では細胞数が増加したラ島が高密度に存在し、抗インスリン抗体に染色される B cell, 抗グルカゴン抗体に染色される A cell, 抗ソマトスタチン抗体に染色される D cell が認められ、3者の比は正常に近く膵ラ島の過形成と診断された (Fig. 1, 2)。

Fig. 2 Microscopic finding showed B-cells stained by anti-insulin Ab (a), A-cells stained by anti-glucagon Ab(b) and D-cells stained by anti-somatostatin Ab(c). (PAP. ×400) The ratio of the 3 cells was found to be the same as that of normal cells.



術後経過：術後2年経過した現在，外来にて観察しているが，退院後におこなった低血糖誘発試験では異常を認めず，また低血糖発作も日常経験していない。

考 察

成人における自発性低血糖を来す疾患として Conn 等¹¹⁾は，高インスリン血症を膵ラ島腺腫(インスリノーマ)，膵ラ島癌，膵ラ島過形成に分類している。その中で膵ラ島過形成はきわめてまれであり，膵ラ島腺腫が本邦で現在までに262例報告²⁾されているのに対しわずか9例を数えるのみである^{3)~11)} (Table 3)。

その内訳をみると，年齢的には生後3か月から69歳と広く分布し，性別では男4人女5人でほぼ同数である。

臨床症状としては意識消失や痙攣発作で発症することが多いため癲癇と誤診されやすく，診断治療まで長時間を要している例がほぼ半数を占める。

診断については，選択的腹腔動脈造影や腹部CTでも小さなインスリノーマは描出されないことが多いため，本症と同様に低血糖をきたすインスリノーマとの鑑別診断は困難である。自験例も含め，報告例のほとんどがインスリノーマと術前診断され，病理組織学的に抗インスリン抗体による染色法や電子顕微鏡を用いてはじめて膵ラ島過形成と確定診断されている。しかし，病変の局在を推測する手段として，門脈各部位のIRI値を求められるPTCによるサンプリングは術前に不可欠な検査である。

本症の治療について Conn 等¹¹⁾は，低血糖の昏睡や中枢神経系の障害を防ぐために，ラ島腺腫と同様ラ島過形成も早急に病変の切除が必要であると唱えている。膵の切除範囲に関しては一定の見解はないが，Moazam 等¹²⁾は subtotal pancreatectomy では血糖コントロールに不十分で near-total pancreatectomy を推奨している。しかし Porter 等¹³⁾はラ島の形態や分布の個人差は著明なため，術中に腫瘍が発見できないからといってラ島過形成と診断することは危険であり安易に拡大手術にはすることに注意を促している。事実，0.25mm のきわめて小さなインスリノーマの報告も含め，腫瘍の大きさが2cm以下の腺腫は全体の84.7%と大多数を占め，また多発例も9.2%存在する²⁾ことから，ラ島過形成の診断を決定する前に十分な検索が必要である。本症例はPTCによるサンプリングの結果を参考にして膵切離線を決定し，病巣の完全摘出は術中の hyperglycemic rebound によって判断したが，従来インスリノーマの外科治療でおこなわれてきた盲目的膵尾側切除術 (blind distal pancreatectomy) や段階的膵尾側切除術 (staged left to right pancreatectomy) などの手術方法を避けるためにも，術前ならびに術中における病巣の局在診断の確立と遺残病変の有無の確認が膵の切除範囲を決定するために重要であり，上記の検査に加えて血糖モニターと quick IRI 法¹⁴⁾を術中もちいるとさらに根治手術の信頼性が高いといえる。本症においても膵頭部に腺腫が残存す

Table 3 Hyperplasia of the islet cells of Langerhans: Reported cases

No	Authors	Year	Age	Sex	chief complaints	lowest fasting blood sugar (mg/dl)	preoperative diagnosis	Duration	operative method
1	Yoshikawa et al ³⁾	1958	63y	F	unconsciousness	38	insulinoma	6months	pancreatic resection (body, tail)
2	Abe et al ⁴⁾	1963	61y	M	unconsciousness seizure	29	epilepsy + insulinoma	7years	pancreatic resection (body, tail)
3	Kimoto et al ⁵⁾	1964	69y	F	unconsciousness	30	epilepsy + insulinoma	5years 3months*	pancreatic resection (tail) (body)*
4	Okumura et al ⁶⁾	1965	42y	M	unconsciousness	25	insulinoma	6months	pancreatic resection (body, tail)
5	Asano et al ⁷⁾	1970	43y	F	dysarthria limb palsy	36	insulinoma	18years 6months*	pancreatic resection (tail) (body)*
6	Shimoyama et al ⁸⁾	1976	48y	M	unconsciousness	12	epilepsy + insulinoma	3.5years	pancreatic resection (body, tail)
7	Sakai et al ⁹⁾	1983	29y	F	unconsciousness seizure	38	epilepsy + insulinoma	24years	pancreatic resection (tail)
8	Matsui et al ¹⁰⁾	1984	16y	M	unconsciousness	25	insulinoma	1years	pancreatic resection (body, tail)
9	Kameda et al ¹¹⁾	1989	3m	F	hidrosis	45	Nesidioblastosis	2months	pancreatic resection (body, tail)

* reoperation

る可能性も否定できないが、術後2年の間、低血糖症状もなく通常の生活を送っていることから残存膵頭部に腫瘍が存在するとは考えにくく根治手術が可能であった症例と思われる。

なおこの論文の要旨は第38回日本消化器外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Conn JW, Seltzer HS; Spontaneous hypoglycemia. *Am j Med* 19: 460-478, 1955
- 2) 中村卓次: 膵島細胞腫瘍. 笹野伸昭, 黒田 慧 編. 医学図書出版, 東京, 1983, p259-465
- 3) 吉川清彦, 菊地章太郎, 星 昭行ほか: 膵臓ラ氏島の瀰漫性増生による低血糖症. *内科* 2: 584-592, 1958
- 4) 阿部光正, 弥永竜琅, 矢野雅之: わが国における島性低血糖症. *脳と神経* 15: 651-656, 1963
- 5) 木本誠二: Insuloma. *外科診療* 25: 431-445, 1963
- 6) 奥村昌明, 藤掛 馨, 山岡 透ほか: 週インスリン分泌症の3例. *外科治療* 11: 618-622, 1964
- 7) 浅野誠一, 松木 駿, 片岡邦三ほか: 膵ラ島過形成による低血糖の1例. *代謝* 5: 53-58, 1963
- 8) 下山貞雄, 竹内 章, 小林節雄ほか: インスリン異常高値を呈した膵ラ島過形成の1例. *内科* 36: 698-702, 1975
- 9) 酒井義公, 塚原嘉治, 舟本 寛ほか: 膵臓ランゲルハンス島過形成合併妊娠の1症例. *産と婦*, 9: 1495-1498, 1982
- 10) 松井遵一郎, 山崎正明, 水野兼志ほか: 自発性低血糖症を呈した膵ランゲルハンス島過形成の1例. *ホルモンと臨* 29: 1255-1259, 1981
- 11) 亀田柱司, 足立憲昭, 寺嶋秀幸ほか: Islet cell hyperplasia による低血糖症の1例. *小児科診療* 51: 2570-2574, 1988
- 12) Moazam F, Rodgers BM, Talbert JL et al: Near-total pancreatectomy in persistent infantile hypoglycemia. *Arch Surg* 117: 1151-1154, 1982
- 13) Porter MR, Franz VK; Tumor associated with hypoglycemia. *Am j Med* 21: 944-961, 1956
- 14) 羽生富士夫: 膵疾患アトラス. 医学書院, 東京, 1990, p131-133

A Case of Islet Cell Hyperplasia of Langerhans

Takando Sakairi, Hiroyuki Shikishima, Morio Tsukada and Michio Matsumura

Department of Surgery, Tonan Hospital

Hiroyuki Kato and Tatsuzo Tanabe

Second Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

Hyperplasia of the islet cells of Langerhans is a rare disease associated with hypoglycemic episodes. We report a case of this disease. The patient was a 31-year-old man who was admitted to our hospital because of frequent hypoglycemic episodes. He was diagnosed as having hyperinsulinemia, but various imaging examinations did not disclose any neoplasm, although an increase in immunoreactive insulin was detected in the pancreas body and tail by sampling with percutaneous transhepatic portal vein catheterization (PTC). Although a precise preoperative diagnosis was not obtained, distal pancreatectomy was performed under the suspicion of insulinoma in the pancreas body and tail. The final diagnosis was made pathologically as hyperplasia of the islet cells of Langerhans. No hypoglycemic episodes have occurred during the follow-up period of 2 years. For deciding the extent of pancreatectomy, preoperative sampling by PTC and recognition of intraoperative hyperglycemic rebound were useful.

Reprint requests: Takando Sakairi Department of Surgery, Tonan Hospital
W-6 N-1 Chuo-ku, Saoporo, 060 JAPAN