

グルカゴノーマ併存膵インスリノーマの1切除例

社会保険下関厚生病院外科, 同内科*

杉原 重哲 江上 哲弘 鶴崎 成幸
綾目 秀夫* 中井 一彰*

症例は意識障害を主訴とする73歳の女性。内分泌学的検査上、インスリノーマが疑われたが、検査では胆石・胆嚢炎が指摘されたもののインスリノーマを診断しえなかった。さらに、胆石症に対して手術が施行された際の術中検査にても腫瘍は確認できず、経過観察となった。4か月後、意識障害にて再入院となった。MRI および選択的動脈内カルシウム注入後肝静脈採血法にて局在診断できたので手術を施行した。術中超音波検査で近接した2個の腫瘍が描出され共に核出した。臨床的にはインスリノーマのみが疑われ、血中グルカゴン値も正常であったが、切除標本の免疫組織学的検索ではこの2個の腫瘍は、インスリン産生腫とグルカゴン産生腫の異なる2腫瘍であった。インスリノーマおよびグルカゴノーマの2つの膵島細胞腫瘍が併存した非常に興味深い症例と考えられた。

Key words: insulinoma, glucagonoma

はじめに

インスリノーマの根本的治療は、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magnetic resonance imaging (MRI) 検査および選択的動脈内カルシウム注入後肝静脈採血法 (arterial stimulation and venous sampling : 以下, ASVS 法) により局在診断し手術を行い、術後の免疫組織学的検索にてグルカゴノーマが併存していたインスリノーマの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: 73歳, 女性

主訴: 意識障害 (もうろう状態)

現病歴: 平成6年1月3日自宅で意識がもうろう状態にいるのを家人に発見され、本院に入院となった。入院中低血糖発作を数回認め、絶食試験、グルカゴン負荷試験によりインスリノーマが疑われたが、腹部超音波、CT など画像検査ではインスリノーマを思わせる腫瘍は認めなかった。胆石による急性胆嚢炎を起したため、1月28日緊急手術を施行し、胆嚢を摘出した。その際術中超音波などで探索するもその局在を確定できず手術を終了した。術後も時折低血糖発作を認

めたが角砂糖の摂取などでおさまっていた。5月28日意識障害にて本院内科に再入院した。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 平成6年1月, 軟口蓋麻痺・右顔面神経麻痺

入院時現症: 身長150cm, 体重45kg, 体格中等度で皮膚病変は認めず, 体温36.2°C, 血圧130/80mmHg, 脈拍78/min, 眼球結膜に黄疸, 眼瞼結膜に貧血はなく, 胸腹部に理学的所見を認めなかった。

入院時検査成績: 血液生化学では異常なく, 空腹時血糖は43mg/dl と低値, 血中 IRI は15 μ U/ml と高値を示し, IRI/FBS は0.35, IRI/(FBS-30)×100は1.15と高値であった。内分泌学的検査ではグルカゴン負荷により IRI 値が反応性に上昇した。ホルモン定量では特に異常を認めず, 血中グルカゴン値は100pg/ml と正常域であった (Table 1)。

以上より, 本症例の低血糖症はインスリノーマによるものと診断した。

腹部超音波検査: 膵の内部エコーは尾部まで均一で占拠性病変は認めなかった。

腹部 CT 検査: 明らかな腫瘍病変は認めなかった。

MRI 検査: 膵頭部と体部の境界付近の腹側下部に1.0×1.0cm の T2WI にて high intensity を呈する病変を認め, T1WI では膵実質と isointensity で, Gd-DTPA にて同部は enhance された (Fig. 1)。

腹部血管造影: 膵内動脈枝に異常所見を認めず, 静

<1995年9月13日受理>別刷請求先: 杉原 重哲
〒750 下関市上新地3-3-8 社会保険下関厚生
病院外科

Table 1 Endocrinological data

Hormone					
HGH	<0.3 ng/ml	TSH	1.3 μ U/ml		
Somatostatin	7.2 pg/ml	T ₃	1.6 pg/ml		
Prolactin	9.7 ng/ml	T ₄	1.5 ng/dl		
Glucagon	100 pg/ml	ACTH	22 pg/ml		
Gastrin	74 pg/ml	LH	17 ml/ml		
Cortisol	14 μ g/ml	FSH	59 ml/ml		
75g OGTT					
	pre	30 min	60 min	90 min	120 min
BS (mg/dl)	69	91	112	117	123
IRI (μ U/ml)	11	25	54	29	28
Glucagon (1 mg) tolerance test					
	pre	3 min	5 min	10 min	20 min
BS (mg/dl)	65	76	83	90	103
IRI (μ U/ml)	14	38	39	51	41

Fig. 1 Magnetic resonance imaging of the upper abdomen shows a high signal intensity mass, 1×1cm in size on T2 weighted images at the head-body of the pancreas.

脈相でも異常は認めなかった。

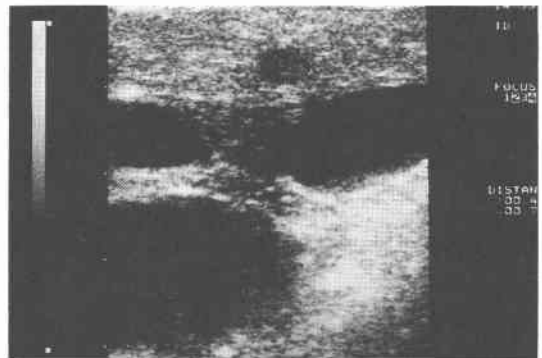
ASVS法：血管造影と同時にASVS法を施行した。上腸間膜動脈、胃十二指腸動脈、固有肝動脈、脾動脈にそれぞれグルコン酸カルシウム0.025mEq/kgを動注し右肝静脈に別に挿入したカテーテルよりグルコン酸カルシウム注入後0, 30, 60, 120秒にて静脈サンプリングを施行した。胃十二指腸動脈の灌流域での著明なIRI, CPRの上昇を認めた (Table 2)。

以上より、膵頭部と体部の境界付近に存在するインスリノーマとの診断のもとに、平成6年8月1日手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹した。膵頭部か

Table 2 IRI and CPR levels in hepatic vein

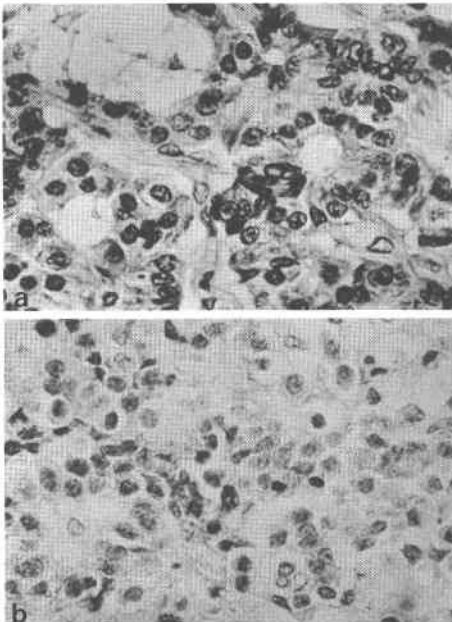
Superior mesenteric artery				
	pre	30 sec	60 sec	120 sec
IRI (μ U/ml)	37	44	39	70
CPR (ng/ml)	4.5	4.9	4.9	6.3
Gastroduodenal artery				
	pre	30 sec	60 sec	120 sec
IRI (μ U/ml)	45	2,400	1,300	640
CPR (ng/ml)	4.0	120	19	16
Proper hepatic artery				
	pre	30 sec	60 sec	120 sec
IRI (μ U/ml)	20	21	33	65
CPR (ng/ml)	3.2	3.1	4.6	5.8
Splenic artery				
	pre	30 sec	60 sec	120 sec
IRI (μ U/ml)	46	56	56	66
CPR (ng/ml)	5.7	6.4	6.5	5.8

Fig. 2 Intraoperative ultrasound scan shows hypochoic mass (4×7mm) in the pancreas

ら尾部にかけて視・触診上異常を認めなかった。そこで術中超音波検査を行ったところ、膵頭部と体部の境界付近に4×7mmの低エコーレベルの腫瘤像 (以下、腫瘍1とする) が描出され (Fig. 2)。またその部位は術前のMRIで所見を得た部位に一致していたため、本症と診断した。また同部より1横指尾側にも4×4mmの低エコーレベルの腫瘤像 (以下、腫瘍2とする) が描出され、それぞれの腫瘤を核出した。この間血糖値およびIRI値を経時的に測定したが、腫瘤摘出直後は血糖値には有意に変動はなかったが、摘出1時間後には193mg/dlに達した。摘出1時間後のIRI値は3.8

Fig. 3 Immunohistochemical examinations.

a. tumor 1: positive immunoreactivity for glucagon. b. tumor 2: positive immunoactivity for insulin.



$\mu\text{U/ml}$ であった。そこで腫瘍は完全に摘出しえたと判断し、手術を終えた。

摘出標本：腫瘍1はその表面はほぼ平滑で薄い被膜で被われ、断面は黄白色均質性であり、その大きさは $4\times 6\text{mm}$ であった。腫瘍2は表面は暗赤色であったが、割をいれると薄い被膜で被われた黄白色の腫瘍を認め、その大きさは $3\times 3\text{mm}$ であった。

病理組織学的所見：腫瘍1、2とも腫瘍細胞が索状に配列し、その間に毛細血管を有する結合織が認められた。個々の腫瘍細胞は立方ないし円柱状で、異型性はみられなかった。免疫組織化学的(PAP法)には腫瘍1は抗グルカゴン抗体にて茶褐色に染まったグルカゴンが胞体内に散在性に確認され、抗インスリン抗体にては陰性だった(Fig. 3a)。腫瘍2では逆に抗インスリン抗体陽性、抗グルカゴン抗体で陰性だった(Fig. 3b)。以上の所見よりグルカゴノーマとインスリノーマの併存症と診断された。

術後経過：術後経過は順調でIRI値は術後低値を持続し、低血糖発作も起こさなかった。同年8月24日退院となった。

考 察

膵内分泌系腫瘍は比較的にまれな疾患であるが、このうちインスリノーマは75%を占めもっとも多く、グルカゴノーマは1~2%と報告されている¹⁾。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が、1~2cm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、そのため外科手術においては局在診断が極めて重要である。膵内分泌腫瘍の局在部同定を含めた診断法には、血管造影²⁾、CT、超音波、経皮経肝的門脈採血法³⁾などがある。本症例は、内分泌学的にインスリノーマと診断されたが、腹部超音波検査、腹部CT、選択的腹腔動脈造影検査では、腫瘍は発見されなかった。

ASVS法は膵島細胞腫に対する機能的検査法に属し、今村ら⁴⁾がZollinger-Ellison症候群で、セクレチン負荷によるASVS法がガストリノーマの検出に有効であったことを報告した。Doppmanらのインスリノーマに対するカルシウム負荷によるASVS法⁵⁾はその変法と考えられ、上腸間膜動脈は膵鉤・膵頭下部、脾動脈は膵体尾部、胃十二指腸動脈は膵頭上部、固有肝動脈は肝転移巣を主に栄養すると仮定して、おのおのの血管からカルシウムを選択的負荷したのちに肝静脈採血を施行しそのインスリン濃度により局在診断を行う方法である。本症例においては初回入院時は画像診断をすすめている途中で急性胆嚢炎を起こし緊急手術を施行したため、腹部血管造影を行わなかったが、2回目入院時ではこのことを利用し、 0.025mEq/kg の Ca^{++} を注入するASVS法を施行し、膵頭部と体部の境界に局限するインスリノーマと診断した。

次に、手術の際の入念な腫瘍探査が必要であるが、術中超音波検査が有用との報告がある⁶⁾。本症例の初回手術時では急性胆嚢炎の緊急手術であり、十分な検索ができなかったこともあるが、2回目手術時には術中超音波検査にて5mm前後の近接する2つの腫瘍を認めた。術前の局在診断では膵頭部と体部の境界に1つと考えられたが、2つの腫瘍は近接しており、MRI検査で10mmの1つの腫瘍と判定されたのかもしれない。MRIに関しては、大友ら⁷⁾が初期の報告で膵島細胞腫5例中3例に描出がみられたが、15mm以下のインスリノーマはいずれも描出されなかったとしている。

免疫組織学的検索では、2か所の腫瘍がそれぞれグルカゴン産生性とインスリン産生性という異なった所見を呈し、グルカゴノーマとインスリノーマの併存と最終診断した。一般にグルカゴノーマは、進行が緩や

かで著明な症状に乏しいとされ、耐糖能低下、皮膚病変などが報告されている⁹⁾が、本症例では臨床的にはインスリノーマが主体であり、グルカゴノーマは5mmほどと小さく、血中グルカゴン値も正常であったため、臨床症状は全く認められなかった。インスリノーマとグルカゴノーマの合併例は非常に少なく、しかも大部分が単一の腫瘍が複数のホルモンを産生しているという報告で、Larssonら⁹⁾は膵島細胞腫瘍は多種ホルモン産生能を有する mixed tumor であるとしているが、本症例のようにインスリノーマと別個にグルカゴノーマを認めた症例はきわめてまれである。しかし単一のホルモンの産生する膵島細胞腫と診断された後、他のホルモンを産生する腫瘍の発生をみたという報告¹⁰⁾もあり、今後の詳しい検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Friesen SR, Tomita T: The APUD concept of the pathology of islet cell tumors. Edited by Howard JM, Jordan GL, Reber HA. Surgical diseases of the pancreas. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, p803-813
- 2) Fulton RE, Sheedy PF, McIirath DC et al: Preoperative angiographic localization of insulin-producing tumors of the pancreas. Am J Roentgenol 123: 367-377, 1975
- 3) Ingermansson S, Lunderquist A, Lundquist I et al: Portal and pancreatic vein catheterization

- with radioimmunologic determination of insulin. Surg Gynecol Obstet 141: 705-711, 1975
- 4) 今村正之, 峯松壮平, 戸部隆吉ほか: ガストリノーマの局在診断のための工夫—選択的動脈内セクレチン注入法. 日外会誌 87: 671-679, 1986
 - 5) Doppman JL, Miller DL, Chang R et al: Insulinomas: Localization with selective intraarterial injection of calcium. Radiology 178: 237-241, 1991
 - 6) Gunter RF, Klose KJ, Ruckert K et al: Localization of small islet cell tumors; preoperative and intraoperative ultrasound, computed tomography, arteriography, digital subtraction angiography, and pancreatic venous sampling. Gastrointest Radiol 10: 145-152, 1985
 - 7) 大友 邦, 板井悠二, 吉川宏起ほか: 膵島細胞腫のMRI—超伝導装置による初期経験—. 臨放線 31: 551-553, 1986
 - 8) Mallison VN, Bloom SR, Warin AP et al: A glucagonoma syndrome. Lancet 2: 1-5, 1974
 - 9) Larsson LI, Grimelius L, Hakanson R et al: Mixed endocrine pancreatic tumors producing several peptide hormones. Am J Pathol 79: 271-281, 1975
 - 10) Catherine MD, Sissay A, George DW et al: Metastatic insulinoma with long survival and glucagonoma syndrome. Ann Intern Med 100: 233-235, 1984

A Case of Small Insulinoma Associated by Clinically Silent Glucagonoma

Shigenori Sugihara, Tetsuhiro Egami, Shigeyuki Tsurusaki,
Hideo Ayame* and Kazuaki Nakai*

Department of Surgery, Department of Internal Medicine*, Shimonoseki Kousei Hospital

A 73-year-old woman was hospitalized with the chief complaint of episodes of unconsciousness. Endocrinological tests suggested insulinoma. During surgery for cholecystectomy, however, meticulous exploration did not detect any tumor. Four months later, the patient was readmitted. Magnetic resonance imaging (MRI) and arterial stimulation and venous sampling (ASVS) showed a tumor of 10 mm in diameter at the middle of the pancreas. Laparotomy was again performed. Intraoperative ultrasonography visualized two 5 mm tumors as low echoic masses at the middle of the pancreas, and these tumors were enucleated. Immunohistological examination for insulin, glucagon, gastrin and somatostatin gave the interesting result that one was insulinoma, and the other glucagonoma.

Reprint requests: Shigenori Sugihara Department of Surgery, Shimonoseki Kousei Hospital
3-3-8 Kamishinchi, Shimonoseki, 750 JAPAN