

インスリノーマ切除後7年目に残膵に発生した多発 インスリノーマの1例

東京女子医科大学消化器外科

畑中 正行 今泉 俊秀 羽鳥 隆
中迫 利明 原田信比古 秋山 和宏
片桐 聡 羽生富士夫 高崎 健

症例は45歳の女性。1987年に低血糖症状を認め、他医にてインスリノーマの診断で膵体尾部切除術が施行された。その後、経過良好であったが、1994年8月頃より再び低血糖症状を認めるようになりUS, CT, 血管造影で、残膵の膵頭部(φ5mm)と膵体部(φ15mm)に計2個のhypervascularityを示す腫瘍を認めた。PTPS法で同部のIRI値のstep upを認めたため、残膵に発生した多発インスリノーマと診断し、術前診断しえなかった膵頭部の小腫瘍(φ3mm)も含め、計3個の腫瘍を摘出した。術中US, 術中Quick IRI法にて腫瘍の完全摘出を確認した。12か月経過した現在、低血糖症状の再発はみられていない。本例は、インスリノーマ切除後7年間の長期間経過した後に残膵に発生した異時性多発インスリノーマに対し、再切除しえた症例であり、きわめてまれであると思われた。

Key words: multiple insulinomas, percutaneous trans hepatic portal vein sampling, intra-operative Quick IRI monitoring

はじめに

インスリノーマは機能的膵内分泌腫瘍の中で最も頻度が高く、本邦報告例も800例を超えているが、多発例は約10%を占めるとされている。今回、われわれはインスリノーマにて膵体尾部切除後7年目に残膵に発生し、完全摘出しえた多発インスリノーマの1例を経験したので自験例も含め、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

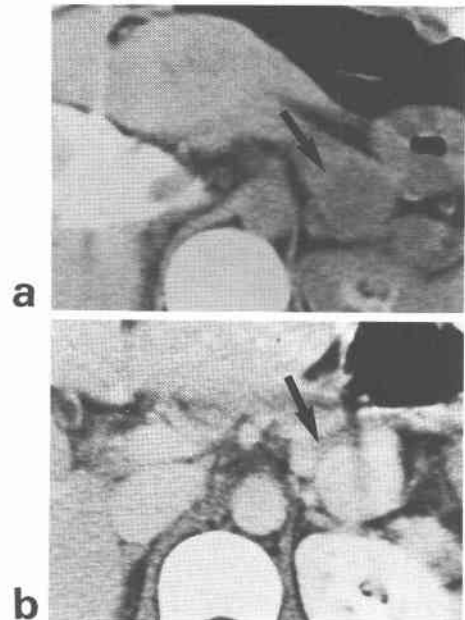
症例：45歳、女性

主訴：食後の嘔気、動悸

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1987年5月、低血糖および意識障害を主訴に近医を受診し、腹部CTにて膵体部に内部が均一に濃染される径20mm大の腫瘍を認め、インスリノーマと診断された(Fig. 1)。同年8月5日、手術を施行したが、腫瘍は膵体尾部に径20mm、膵尾部に径15mmの計2個認めたため膵体尾部切除術が施行された。組織学的には良性だった。その後症状なく経過していたが、

Fig. 1 a: Plain CTscan shows low density tumor at the pancreatic body. (arrow)
b: The tumor is enhanced by contrast CT. (arrow)



<1996年7月10日受理>別刷請求先：畑中 正行
〒103 新宿区河田町8-1 東京女子医科大学付属
消化器病センター外科

Fig. 2 a: Plain CT scan shows low density tumor, 15mm diameter, at the pancreatic body. (arrow)
 b: The tumor is strongly enhanced at the early phase of contrast CT. (arrow)
 c: At the late phase of contrast CT, the tumor is slightly enhanced in comparison with surround pancreatic tissue. (arrow)

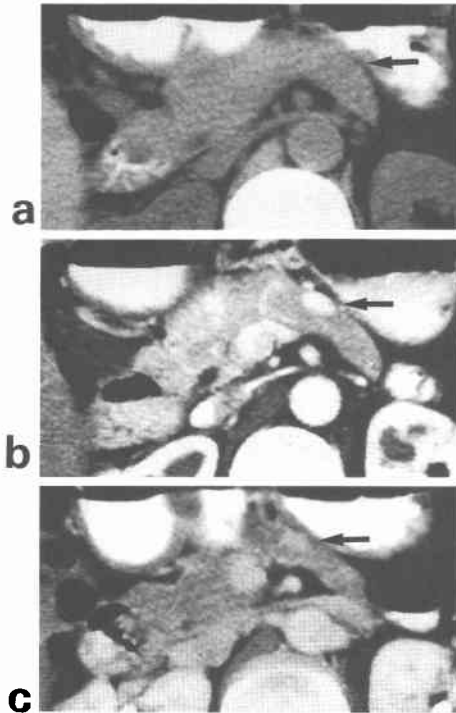


Fig. 3 Celiac angiography shows two hypervascular tumors of the pancreatic head and body. (arrows)



約7年後の1994年7月頃より食後の嘔気、動悸を自覚するようになり血糖値の低下も認めたため、精査加療目的に本年4月当科へ入院となった。

Fig. 4 The IRI levels were stepped up at point ③④⑦⑧⑨⑩ by Percutaneous transhepatic portal vein sampling (PTPS). It was considered that tumors were located at the pancreatic head and body.

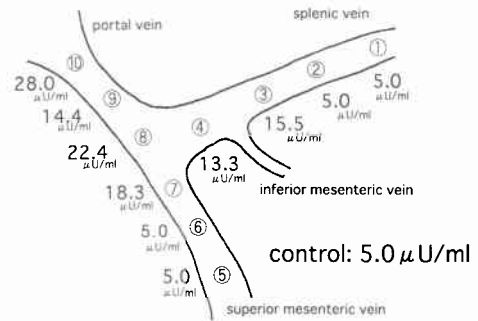
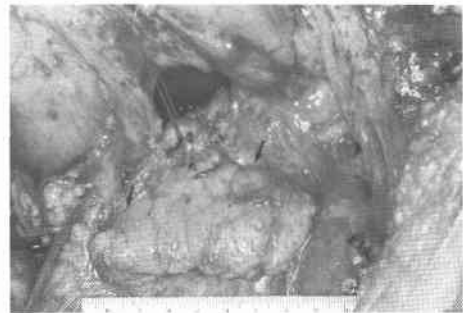


Fig. 5 Two tumors are detected at the subcapsule of the pancreatic head and body macroscopically. (arrows)



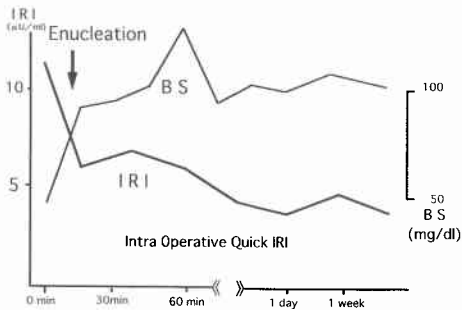
入院時現症：身長155cm，体重52kg 体格栄養中等度，腹部は上腹部に前回の手術瘢痕を認める以外は特記すべきことはなかった。

入院時検査成績：空腹時血糖は51mg/dlと低く，空腹時IRIは11.5μU/ml，CPRは1.6ng/mlと軽度上昇していた。他の血液生化学検査に異常を認めず，腫瘍マーカーもすべて正常範囲内だった。75gOGTTを施行したところ，糖負荷6分後に血糖値が52mg/dlとなり低血糖が誘発された。

腹部 computed tomography (CT)：単純CTにて膵体部に径15mm大の low density を示す腫瘤を認め，造影CTの early phase において腫瘤は強い濃染像を示した。また late phase においても，腫瘤は周囲の膵組織に比較し high density を示した (Fig. 2)。

選択的腹腔動脈造影：膵体部に背側膵動脈より栄養される径15mm大の腫瘍濃染像を認め，膵頭部にも径5mm大の腫瘍濃染像を認めた (Fig. 3)。

Fig. 6 Serum IRI levels were decreased after tumor enucleation and rebound hyperglycemia was observed 60 minutes later by intra operative Quick IRI monitoring.



経皮経肝門脈採血 (PTPS) : ③④⑦⑧⑨⑩で IRI 値が, control 値の 3 倍以上と高値を示し, 膵頭部および膵体部に病変が存在することが示唆された (Fig. 4).

内視鏡的逆行性膵管造影 (ERP) : 膵体尾部切除術による主膵管の途絶を認める以外は特記すべき所見は認められなかった。

以上より残存の膵頭部および膵体部に発生した多発インスリノーマと診断し, 1995年4月20日手術を施行した。

手術所見 : 上腹部中切開にて開腹すると, 膵頭部と膵体部の被膜下に術前診断で指摘した淡紅色の腫瘍を認めた (Fig. 5)。また触診および術中超音波検査 (IOUS) にて膵頭部の腫瘍のさらに深部に径3mm 大の小腫瘍を認めたが, 主膵管とは離れていたため3か所とも腫瘍核出術を施行した。なお, 術中に Quick IRI 法¹⁾²⁾を用いて IRI 値をモニターした。IRI 値は3個の腫瘍を摘出した後, 急速に低下を認め, 血糖値も切除60分後に150mg/dl と rebound hyperglycemia を呈した後, 正常値となったため完全摘出と判断し手術を終了した (Fig. 6)。

病理組織像 : 摘出した腫瘍は3個とも hematoxylin-eosin (HE) 染色にてシート状および胞巣状構造を示し, グリメリウス染色は陽性, インスリン染色にて弱陽性を示したためいずれもインスリノーマと診断した (Fig. 7)。

術後経過 : 12か月経過した現在, 再発の徴候なく, 順調に経過している。

考 察

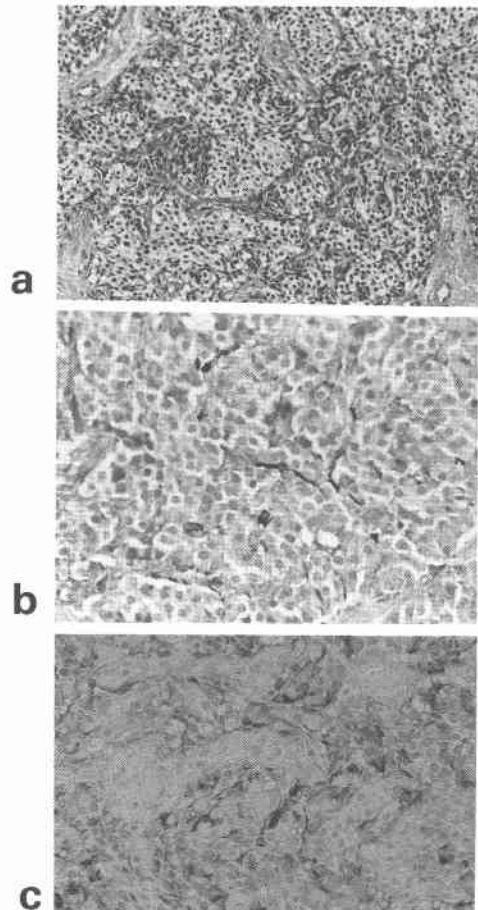
インスリノーマの本邦報告例はわれわれの検索しえた限りでは, 1993年まで794例あり, 世界では2,000例

Fig. 7 Microscopic findings in the enucleated tumors.

a : HE staining shows the tumor is composed of ill defined nest of small cells.

b : Tumor cells show positive staining by grimelius staining.

c : immunohistochemical staining shows that the cytoplasm of all of three tumors cells were semipositive for insulin antibody.



以上が報告され, 発生頻度は人口10万人に対して1以下であった³⁾⁴⁾。その中で多発インスリノーマの頻度は全症例中の約10%を占めていた。単発例に比較して多発例に特徴的な臨床所見は認められていないが, 腫瘍数は2個の症例がほとんどであり, 8個存在していた症例も報告されていた⁵⁾。教室では現在までに18例のインスリノーマの手術例を経験しているが, うち多発例は本症例のみであり, 5.5%にあたる (Table 1)。

多発例の成因に関しては, 本症例の場合, すでに初

Table 1 Insulinomas in our institute

case	age/sex	complaint	localization	size(mm)	operation	benign/malignant	prognosis
1	47M	disturbance of consciousness	tail	8	DP	benign	13Y2M
2	53M	disturbance of consciousness	head	15	E	malignant	16Y2M
3	12M	disturbance of consciousness	tail	10	E	benign	21Y11M
4	63M	disturbance of consciousness	tail	26	DP	benign	20Y11M
5	53M	disturbance of consciousness	tail	7	DP	benign	13Y2M
6	55M	somnolence	body	12	E	benign	10Y9M
7	47M	dysesthesia of legs	unknown	unknown	DP	benign	13Y3M
8	44F	abnormal behavior	body	7	E	benign	13Y3M
9	65M	dysesthesia of legs	tail	15	DP	benign	7Y4M
10	56M	abnormal behavior	head	15	E	benign	7Y5M
11	60M	dysesthesia of legs	head	13	E	benign	6Y8M
12	62M	disturbance of consciousness	head	10	SR	benign	3Y
13	65M	disturbance of consciousness	tail	13	DP	benign	2Y2M
14	14M	dysesthesia of legs	head	15	E	benign	2Y
15	24M	abnormal behavior	unknown	unknown	unresectable	malignant	6M Death
16	43M	disturbance of consciousness	head	15	E	benign	1Y
17	53M	disturbance of consciousness	body	13	DP	benign	11M
18	45F	nausea, palpitation	head, body	15, 5, 3	E	benign	12M

DP: distal pancreatectomy, E: enucleation, SR: segmental pancreatectomy of the pancreas

回手術時に存在していた微小病変がその後発育して顕性化したり、異時性に新たに発生した可能性などが考えられる。また、悪性例においては脾内に転移した可能性なども考えられるが、それらを示唆する報告例は見当らず成因が明らかにされていないのが現状である。なお、Maioliら⁹⁾は14歳時と33歳時の2回手術を施行した異時性インスリノーマを報告しているが、2回目の手術は悪性例に対して行われたものであり、異時性多発インスリノーマの報告例は、われわれが検索しえた限りではなかった。

腫瘍の局在は一般的に体尾部に多く、報告例では69%の症例が体尾部に発生しており³⁾、自験例においても59%の症例が体尾部に発生していた。一方、腫瘍の大きさは2cm以下の症例がほとんどであり、自験例において腫瘍の局在が明らかな16症例18結節の平均腫瘍径は1.3cmであった。良悪性に関しては約90%が良性と報告されており³⁾、自験例においても症例2と局在が不明で切除できず、6か月で死亡した症例15を除く16症例、88%が良性であった。

インスリノーマの画像診断では、典型的には hyper-vascular tumor であるため、US、CT、血管造影で診断可能であるが、腫瘍が小さい場合や腫瘍濃染像を示さない場合には腫瘍の局在診断が困難なこともある。本症例でも術前に診断しえなかった腫瘍1個を脾頭部に認めた。

インスリノーマの局在診断法として経皮経肝門脈血採血法(PTPS)は、腫瘍のインスリン産生に基づく診断法であり本例のように多発例の診断には有用であるが、いくつかの問題点も残されている。その1つは、IRI値の上昇をどの位から有意ととるかであり、われわれは黒田ら⁷⁾、上野ら⁸⁾の主張するように200 μ U/ml以上の上昇例を陽性と判断している。また第2の問題点は本例のように、IRI値が200 μ U/ml未満の場合はcontrol値との比較により判断されるが、その際の評価に対して基準がいまだないことである。われわれは末梢血IRI値をcontrol値とし、その3倍以上のIRI値を示した場合に有意な所見と判断し、良好な結果を得ている⁸⁾。本例においてもPTPSにて3倍以上のstep upを認めた部位と、腫瘍の局在とは一致していた。

また、最近ではPTPS法と同様の機能的検査法として選択的動脈内カルシウム注入法が報告されている⁹⁾。この検査法は脾を栄養する主要動脈より選択的にカルシウムを負荷した後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り、PTPS法より侵襲が少なく、信頼性もあるため、PTPS法にとってかわりつつある。

一方、術中においては、IOUSを施行し、腫瘍の局在診断や主脾管と腫瘍との位置関係、また術前に診断しえなかった腫瘍の同定などを行い、術式を決定してい

る。さらに術中 Quick IRI 法を用いて末梢血の IRI 値をモニターし腫瘍の完全摘除に努めている。なお、本症例においても3個の腫瘍核出術を施行後 IRI 値は急速に低下を認め完全摘出と判断した。

インスリノーマの治療の原則は外科的切除であり、自験18例の術式の内訳をみても、広範な腹膜播種により非切除となった症例15を除くと、腫瘍核出術9例、膵体尾部切除術7例、膵頭部横断切除術1例、となっていた。インスリノーマは良性例がほとんどであることから、できるだけ腫瘍核出術で対応することとしており、われわれは腫瘍が膵に局限し、腫瘍径が2cm未満で、表在性かつ膵管の前方に位置し、3個程度までなら核出術が可能であると考えている。¹⁰⁾

文 献

- 1) 野村武則, 小田桐玲子, 黎子ほか: Quick IRI-RIA—インスリノーマ摘出中の IRI 測定への応用—。胆と膵 5: 45—52, 1984
- 2) 吉井克己, 今泉俊秀, 鈴木 衛ほか: Quick IRI 法にて術中完全摘出が確認された Insulinoma の1例。日臨外医会誌 52: 155—159, 1991
- 3) 曾我 淳, 鈴木 力, 八鉄靖子ほか: 消化管ホルモン産生腫瘍, 統計学的事項。Endocr Surg 10: 299—305, 1993
- 4) 石井裕正, 伊藤 貴, 森谷 晋ほか: インスリノーマ—本邦の1976—1990年における443例の臨床統計的観察—。日臨 51: 199—205, 1993
- 5) 佐久間文隆, 渡辺力夫, 安島裕之ほか: 多発インスリノーマの1例。臨放線 36: 275—278, 1991
- 6) Maioli M, Ciccarese M, Pacifico A et al: Familial insulinoma—description of two cases. Acta Diabetol 29: 38—40, 1992
- 7) 黒田 慧, 森岡恭彦, 笠原小五郎ほか: インスリノーマ。ホルモンと臨 32: 118—127, 1984
- 8) 上野恵子, 磯部義憲, 今里雅之ほか: 画像診断法によるインスリノーマの局在診断についての検討。日消病会誌 86: 2434—2443, 1989
- 9) 山崎道夫, 高橋竜太郎, 宮下由佳ほか: 選択的動脈内カルシウム注入法により局在診断しえたインスリノーマの1例。臨放線 37: 293—296, 1992
- 10) 羽生富士夫, 中迫利明, 今泉俊秀ほか: 膵内分泌腫瘍の診断と手術療法。外科診療 11: 1445—1452, 1992

A Case of Multiple Insulinomas of the Residual Pancreas after Distal Pancreatectomy for Insulinomas 7 years Ago

Masayuki Hatanaka, Toshide Imaizumi, Takashi Hatori, Toshiaki Nakasako,
Nobuhiko Harada, Kazuhiro Akiyama, Satoshi Katagiri,
Fujio Hanyu and Ken Takasaki

Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical College

A 45-year-old woman underwent distal pancreatectomy for benign insulinomas of the pancreatic body and tail in 1987. In August 1994, she complained of nausea or palpitation after meals and her blood sugar on fasting was very low (51 mg/dl). Ultrasonography revealed two tumors of the residual pancreas with diameters of 15 mm (body) and 5 mm (head) Both tumors were enhanced by dynamic CT and were found to be hypervascular by angiography. IRI levels of the portal system in the pancreatic head and body were shown to be elevated by percutaneous transhepatic portal vein sampling. We enucleated three insulinomas of the residual pancreas (one was detected by intraoperative US) that occurred at different times. Intraoperative Quick IRI monitoring was very useful for confirmation of tumor excision. All three tumors were diagnosed as insulinomas by pathological findings obtained by immunological staining. She has been followed up for 12 months without hypoglycemia.

Reprint requests: Masayuki Hatanaka Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical College
8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 JAPAN