日消外会誌　30（1）：111～115，1997年

選択的動脈内Ca注入後肝静脈採血法が診断に有用であったlow-grade malignant insulinomaの1例

城山病院外科，昭和大学第2外科[1]，同　放射線科[2]，同　第1病理[3]
成田　和広　　村上　雅彦[1]　　平塚　研之
鈴木　和雄　　李　　雨元　　相田　貞継[1]
草野　満夫[1]　　橋本　東児[2]　　諸星　利男[3]

選択的動脈内Ca注入（SICI）後肝静脈採血法により局在診断しえたlow-grade malignant insulinomaの1例を経験した．症例は77歳の男性．10年以上前よりてんかんの診断にて抗てんかん薬を服用中，意識消失を主訴に救急車で搬送された．来院時血糖値29mg/dlと低値のため，精査入院となった．腹部造影CT検査にて膵体部に径1cmの腫瘤が描出された．ERP検査では，体部膵管の限局性の圧排狭窄像，尾側膵管の拡張像がみられた．血管造影検査では，明らかな腫瘍濃染像は得られなかったが，脾動脈遠位部でのSICIによる肝静脈内insulin値が負荷前の2倍以上であり，膵体部尾側に発生したinsulinomaと局在診断しえた．手術は膵体尾部切除，脾摘を施行した．術後病理組織診断は，islet cell carcinoma，low grade malignancyであった．

Key words：insulinoma，selective intra-arterial calcium injections，low grade malignancy

はじめに

Insulinomaは臨床的にはWhippleの3徴[1]を呈することで知られているが，臨床症状の多様性もひとつの特徴であり，長期間診断されないこともある．治療は外科的切除が第1選択であり，局在診断が重要である．今回，初期症状から10年以上経過したと思われるinsulinomaの1例を経験し，選択的動脈内Ca注入（selective intra-arterial calcium injections：以下，SICIと略記）後肝静脈採血法によって局在診断しえたので報告する．

症　例

患者：77歳，男性

主訴：意識消失

既往歴：肺気腫，気管支喘息

現病歴：約10年前より意識消失発作が出現．近医でてんかんと診断され，抗痙攣剤を投薬されていた．平成7年2月28日昼になっても寝たきりであり，声をかけても返答なく救急車にて来院．来院時，意識消失（Japan Coma Scale 300），血糖値が29mg/dlと低値のため，糖負荷を行い意識はすぐに回復したが，精査目的のため入院となった．

入院時現症：身長166cm，体重69kg．血圧152/80mmHg，脈拍82/分，整．貧血，黄疸はなく，胸腹部理学的所見にも異常はなかった．神経学的にも異常を認めなかった．

入院後血液検査成績：空腹時血糖30mg/dl，血清カリウム2.6mEq/lと低値，C-peptide 6.2ng/mlと高値であった（**Table 1**）．

75g経口ブドウ糖負荷試験での血糖値は負荷前値25mg/dl，120分値が最高値で110mg/dlであった．immuno reactive insulin/blood sugar比は0.3以上で，insulinomaが疑われた．

腹部ultrasonography（以下，USと略記）検査：膵尾側の主膵管は6.7mmと拡張．体部で主膵管の狭窄がみられたが，腫瘤は同定できなかった．

腹部computed tomography（以下，CTと略記）検査：膵体部に径1cmの比較的enhanceされる腫瘤がみられ，それより末梢の膵管は拡張していた（**Fig. 1**）．

腹部magnetic resonance imaging（以下，MRIと略記）検査：膵尾部の主膵管は8mmと拡張．拡張した主膵管の近位部に径1cmの腫瘤がみられ，造影T1強調像での造影効果は膵体部と同程度であった（**Fig. 2**）．

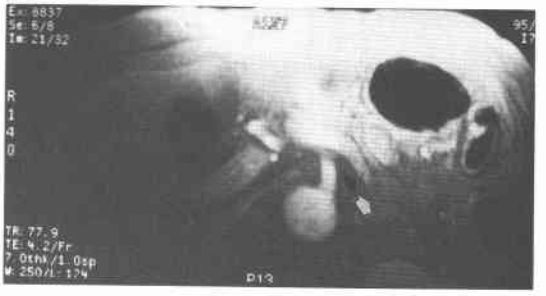
＜1996年9月11日受理＞別刷請求先：成田　和広
〒142　品川区旗の台1－5－8　昭和大学医学部第2外科学教室

Table 1 Laboratory findings

WBC	9,700 /mm³	C-peptide	6.2 ng/ml
RBC	505×10⁴ /mm³	Lipase	62.2 U/*l*
Hb	16.4 g/dl	Trypsin	185 ng/ml
Ht	48.5 %	CEA	1.8 ng/ml
Plt	23.9×10⁴ /mm³	CA19-9	25 U/*l*
TP	7.7 g/dl	Elastase I	194 ng/dl
Alb	4.72 g/dl	DUPAN-2	<25 U/ml
GOT	33 IU/*l*	Insulin antibody binding rate	5.4 %
GPT	25 IU/*l*	Anti-insulin receptor antibody	(−)
T-Bil	0.9 mg/dl	Pancreatic glucagon	47 pg/ml
LDH	366 IU/*l*	GH	1.39 ng/ml
Amy	86 IU/*l*	Cortisol	21.2 μg/dl
BUN	17 mg/dl	ACTH	48 pg/ml
Cr	1.0 mg/dl	Adrenalin	0.15 ng/ml
Na	138 mEq/*l*	Noradrenalin	0.36 ng/ml
K	2.6 mEq/*l*	Dopamine	<0.20 ng/ml
C	194 mEq/*l*		
FBS	30 mg/dl		

Fig. 1 Abdominal computed tomography: It shows an enhanced mass with a diameter of 1cm in the pancreatic body (⇧) and dilatation of the pancreatic duct in the tail (⬆).

Fig. 2 Abdominal magnetic resonance imaging: It shows dilatation of the pancreatic duct in the tail (⇧) and iso signal intensity mass on enhanced T1 weighted imagings (⬆).



Endoscopic retrograde pancreatography (以下, ERP と略記) 検査：膵体部で主膵管の，圧排によると思われる限局性の狭窄像がみられ，遠位の膵管が拡張していた (**Fig. 3**).

血管造影検査では明らかな腫瘍濃染像はみられなかった．続いて局在および質的診断のため SICI を行った．脾動脈遠位，近位，胃十二指腸動脈，固有肝動脈，上腸間膜動脈にそれぞれグルクロン酸カルシウム (0.015mEq Ca^{2+}/kg) を負荷し，注入前，注入後30秒，60秒，180秒，にて右肝静脈に留置したカテーテルより採血し血中 insulin 濃度を測定した．結果は脾動脈遠位部負荷にて著明な insulin 値の上昇を認め (**Fig. 4**)，膵体尾部境界に発生した insulinoma と診断し手術を施行した．

手術所見：膵体尾部境界に辺縁明瞭な直径約1cmで弾性硬の腫瘤を触知した．術中 US 検査で，やや低エコー像を示したが不明瞭であった．また，周囲リンパ節の腫大もなかった．膵体尾部切除術および脾臓摘出術を施行した．

摘出標本：膵体尾部境界に割面で黄白色の弾性やや硬の径1cm の境界明瞭な腫瘤を認めた．腫瘤は主膵管と強固に癒着しており，画像上描出された狭窄部と一致した (**Fig. 5**).

病理組織学的所見：腫瘤内には内分泌細胞がリボン

Fig. 3 Endoscopic retrograde pancreatography: It shows partial stenosis of the pancreatic duct in the body (⬆) and dilatation in the distal pancreatic duct (⇑).

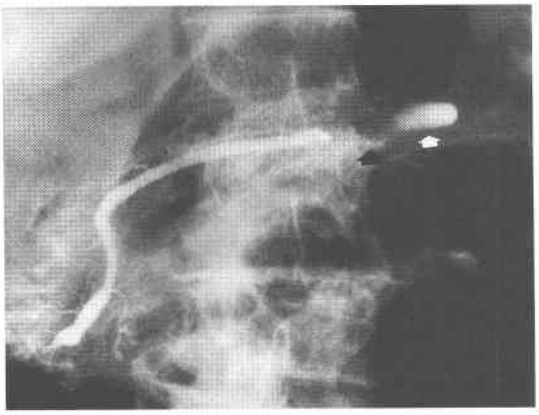
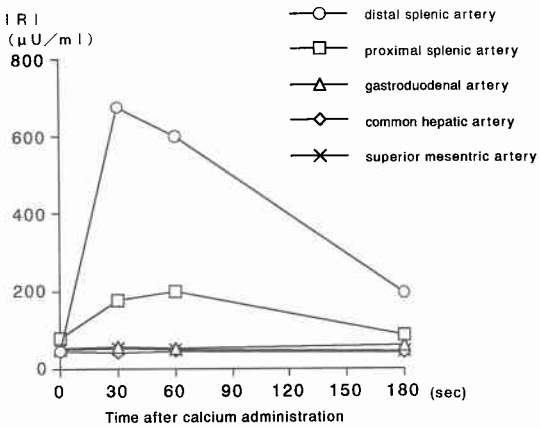


Fig. 4 The changes in blood levels of insulin in hapatic vein



状配列を伴って腫瘍性に増殖し，主膵管を圧排していた．腫瘍は周囲の被膜様結合組織や膵実質，脂肪組織への浸潤像を伴っていた(**Fig. 6**)．免疫組織染色では大部分の細胞は抗 insulin 抗体に陽性であり，neuron specific enolanse，chromogranin A にも陽性であった．glucagon，somatostatin，pancreatic polypeptide には陰性であった．以上より low grade malignancy の islet cell carcinoma，medullary type と診断された．

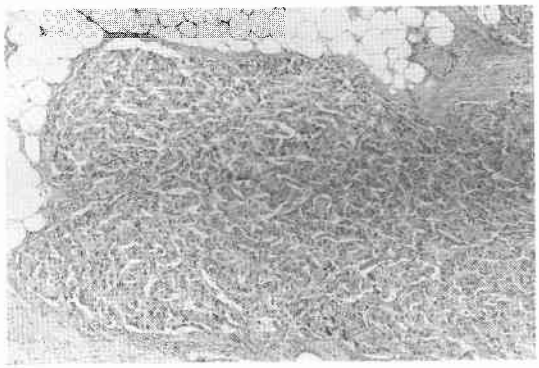
術後経過：術後は，低血糖の再発は認められず，経過良好であり，外来通院中である．

考　察

膵内分泌腫瘍は膵腫瘍全体の1～3％と少なく，中

Fig. 5 Cut surface of the resected specimen: It shows a round yellowish-white mass in the border of the body and the tail of the pancreas (⬇).

Fig. 6 Histological findings showing tumor invasion into peripheral adipose tissue (Hematoxylin and eosin stained, ×200).



でも症候性腫瘍は0.001％以下とされる[2]．insulinoma は症候性腫瘍のうち機能性膵島細胞腫の中で最も頻度が高く70～80％を占め，Whipple の三徴を呈することで知られているが，典型例は少なく臨床症状が多彩に変化するため長期間確定診断されない場合がある．そのため「てんかん」等と診断されている例も少なくない．文献的には本邦における報告例の症状発現から診断までの期間は1年以内が49.8％，5年以上が13.0％[3]であり，25年の長期例もみられた．近年，各種診断法の進歩により短期間に診断される傾向にあるが，診断が困難であることには違いない．本例も10年以上意識消失発作を繰り返し「てんかん」と診断されていたが，insulinoma による症状であったと推測される．理由としては，低血糖状態に慣れ，血糖値が30mg/dl 程度になるまで症状が出現せず，また患者も食事の

摂取により症状が軽快することを身につけて，意識消失を起こす発作が出現せずにいたため，診断が遅れていたものと思われた．

Insulinoma は治療的に外科手術が第1選択とされ，存在診断と同時に局在診断が重要である．しかし，腫瘍の大半は径2cm 以下であり各種画像診断でも検出できないことが少なくない．各種画像検査の術前診断率は US 検査43.8%，CT 検査51.6%，MRI 検査66.7%，ERP 検査22.6%と低く，選択的血管造影検査を併用しても72%である[3]．最近では endoscopic-US, doppler-US, dynamic-CT, angio-CT, dynamic-MRI など各種画像検査が試みられているが依然として診断は困難である．局在診断の現在最も有用な検査法として経皮経肝門脈カテーテル採血（PTPC）法があげられ，診断率は96.1%と高いが，手技的には煩雑で侵襲も大きく，術者，患者への負担が大きい．一方，Doppman ら[4]が報告した SICI は Zollinger-Ellison syndrome に対し gastrinoma を検出するためのセクレチン負荷による arterial stimulation and venous sampling (ASVS) 法[5]を応用したものであり，カルシウムの静注による insulin 分泌の誘発[6]をみるものである．実際的には膵の局在分布を代表する動脈として上腸間膜動脈根部を膵鉤・膵頭下部，脾動脈を膵体尾部，胃十二指腸動脈を膵頭上部，そして固有肝動脈は肝転移巣を主に栄養するものと仮定し選択的にグルクロン酸カルシウム（0.01～0.025mEq Ca^{2+}/kg）を負荷し，肝静脈より採血し insulin 測定を行う方法で，血管造影時にわずかな時間を割くだけで施行できる．insulin 分泌には cyclic-AMP が関与し，その過程で細胞内 Ca^{2+} が必須である．Ca^{2+} の急速投与により細胞内 Ca^{2+} の急速な濃度変化に insulinoma 細胞がより高い感受性を有し，過剰反応のため有用な刺激試験になると考えられるが，明らかな機序は不明である．合併症として，カルシウム負荷後の過剰反応により低血糖発作を誘発する可能性が考えられるが報告例はない．本法による本邦での報告は9例[7]~[13]にすぎないが，偽陽性および偽陰性は報告されていない．

Insulinoma は組織学的に約90%が良性であるとともに約90%が単発性といわれている[3]．しかし，悪性度の診断は組織学的には困難なことが多く，肉眼的浸潤性や転移の有無などで最終診断されることが少なくない．また，良性と悪性のほかに疑悪性という概念があり[14]，組織学的には腫瘍細胞による被膜の破壊，血管への腫瘍細胞の侵入，および腫瘍細胞の強い異型性などを示すが，臨床的には転移は認められない群として取り扱われる．従って転移例を除けば，大部分は手術により腫瘍を摘除することにより完治する．手術法としては，大部分は良性であり進展も遅いことから第1に腫瘍核出術がすすめられるが，膵体尾部の深部または同部で存在部位が不明瞭な時は核出術の方が術後の合併症が多いことから膵体尾部切除術を選択すべきと思われる．また，疑悪性群は時に転移を生じるとの報告もあり[15]，長期の経過観察が必要であると思われた．

文　献

1) Whipple AO: The surgical therapy of hyperinsulinism. J Int Chr 3：237—237, 1938
2) 黒田　彗，内田恵博，森岡恭彦：膵内分泌腫瘍．出月康夫，川島康生，杉町圭蔵ほか編．新外科学大系．第27巻 B〈膵癌の外科II〉．中山書店，東京，1989，p212—257
3) 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(増)：199—206，1993
4) Doppman JL, Miller DL, Chang R et al: Insulinomas: localization with selective intra-arterial infection of calcium. Radiology 178：237—241, 1991
5) 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
6) Galiber AK, Reading CC, Charboneau JM et al: Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre- and intraoperative US with CT and angiography. Radiology 166：405—408, 1988
7) 山崎道夫，高櫻竜太郎，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
8) 山田結佳，岡田雅邦，山田恵三ほか：選択的膵流入動脈 Ca 注入法により診断したインスリノーマの1例．内科　70：1189—1192，1992
9) 林　隆元，安森弘太郎，本田　浩ほか：インスリノーマの局在診断における選択的動脈内カルシウム注入後，肝静脈採血の経験．日血管造影．Intervent Radiol 研究会　8：55—55，1993
10) 大崎浩一，迫　康博，三村和郎ほか：人工膵島および選択的動脈内カルシウム注入法(ASVS)が診断に有用であったインスリノーマの1例．日内会誌　84：130—131，1995
11) 内田　淳，志村和穂，竹中真樹ほか：選択的膵流入動脈内カルシウム注入法が局在診断に有用であったインスリノーマの1例．日消病会誌　92：1320—1326，1995
12) 伊丹　淳，古元克好，前田真理ほか：選択的動脈内カルシウム注入法にて局在診断し得たインスリノ

ーマの1例．日消病会誌 90：2006—2006，1993
13) 中嶋早苗，細谷 亮，桃井寛仁ほか：インスリノーマの局在診断について．日臨外医会誌 54：197—197，1993
14) Moss HN, Rhoads JE: Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas. Edited by Howard JM, Jordan GL, Surgical disieases of the pancreas. Lippincott. Philadelphia, 1990, p321—381
15) 大根田昭：インスリノーマ．上銘外喜夫 編．別冊日本臨床，領域別症候群シリーズ，No. 2，内分泌症候群—関連内分泌病を含めて—．下巻．日本臨床社，東京，1993，p335—338

A Case of Low-Grade Malignant Insulinoma Diagnosed by Blood Samples of Hepatic Vein after Selective Intra-arterial Calcium Injections

Kazuhiro Narita, Masahiko Murakami[1], Kenshi Hiratsuka, Kazuo Suzuki, Ugen Lee, Sadatsugu Aida[1], Mitsuo Kusano[1], Toshi Hashimoto[2] and Toshio Moroboshi[3]
Department of Surgery, Shiroyama Hospital
Second Department of Surgery[1], Department of Radiology[2] and Pathology[3], Showa University School of Medicine

We experienced a case of low-grade malignant insulinoma which was diagnosed by examining blood samples from the hepatic vein after selective intra-arterial calcium injections (SICI). A 77-year-old man who had had a history of epilepsy was treated by antiepileptic drugs for over 10 years. He was admitted to our hospital in an emergency because of unconsciousness. The blood glucose level was extremely low (29 mg/dl) and then the abdominal contrast-enhanced computed tomography showed a mass with a diameter of 1 cm in the body of the pancreas. Endoscopic retrograde cholangiography showed partial stenosis of the pancreatic duct in the body, which seemed to be caused by the extensive mass and dilatation of the pancreatic duct in the tail. However, the massive lesion was not detected by angiography. The serum insulin level in the hepatic vein by SICI into the distal splenic artery was over two times the control level. Therefore, this mass could be diagnosed as insulinoma in the tail of the pancreas. The body and tail of the pancreas were resected along with simultaneous splenectomy. The pathological diagnosis was made as islet cell carcinoma of low-grade malignancy and medullary type.

Reprint requests: Kazuhiro Narita Second Department of Surgery, School of Medicine, Showa University
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, 142 JAPAN