

超音波内視鏡検査によって診断できた インスリノーマの1例

長岡赤十字病院 糖尿病・内分泌・代謝内科¹⁾、消化器内科²⁾、放射線科³⁾、消化器外科⁴⁾
三井田 秀¹⁾、古川 和郎¹⁾、三ツ間 友里恵¹⁾、吉岡 大志¹⁾、
吉川 成一²⁾、高木 聡³⁾、皆川 昌広⁴⁾

A Case of Insulinoma Diagnosed by Endoscopic Ultrasound

Suguru Miida¹⁾, Kazuo Furukawa¹⁾, Yurie Mitsuma¹⁾, Taishi Yoshioka¹⁾,
Seiichi Yoshikawa²⁾, Satoshi Takaki³⁾, Masahiro Minagawa⁴⁾

Department of Endocrinology and Metabolism, Nagaoka Red Cross Hospital¹⁾,
Department of Gastroenterology, Nagaoka Red Cross Hospital²⁾,
Department of Radiology, Nagaoka Red Cross Hospital³⁾,
Department of Gastrointestinal Surgery, Nagaoka Red Cross Hospital¹⁾.

Key word: インスリノーマ、低血糖、超音波内視鏡検査、ダイナミック CT、同種減衰型
Insulinoma, Hypoglycemia, Ultrasound endoscope, Dynamic CT, Isoattenuating type

Abstract

Insulinomas are the most common hyperfunctioning pancreatic endocrine tumors. It is often difficult to make the diagnosis because most tumors are solitary and small in size. The basic treatment is surgical excision, and presurgical localization of the tumor is essential for surgical planning. We presented the case of a 45 year-old woman who was taken to our hospital due to loss of consciousness with severe hypoglycemia. A fasting blood test found inappropriately elevated insulin levels during hypoglycemia and increased C-peptide levels in line with insulin levels. Anti-insulin antibodies were negative. These results suggested the presence of insulinoma. Nevertheless, dynamic computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and transabdominal ultrasonography did not detect a pancreatic tumor. In contrast, endoscopic ultrasound (EUS) confirmed a hypoechoic welldefined mass in the head of the pancreas. Histologic analysis of a fine-needle aspiration biopsy was compatible with neuroendocrine neoplasia (NET) G1, insulinoma. The patient underwent successful resection of the tumor, and her symptom showed complete resolution. The findings of this case suggested that EUS is useful for identifying the pancreatic tumor to patients with hypoglycemia suspected of insulinoma.

I. はじめに

インスリノーマはランゲルハンス島の膵β細胞由来の機能性腫瘍であり、血糖値の変化に応じたインスリン分泌調整がみられない。そのため血糖値が低下してもインスリンを分泌し続ける結果、持続する

空腹状態や運動によって低血糖症状をきたす。低血糖症状は動悸、手指振戦等の交感神経症状と、昏睡、痙攣等の中枢神経症状に大別され、低血糖を頻繁に繰り返すことによって、無自覚低血糖による意識障害を認めることがある。本症例は慢性的な低血糖の持続により明らかな交感神経症状を認めず、意識障害を主訴に救急搬送された。高インスリン性低血糖

超音波内視鏡検査によって診断できたインスリノーマの1例

の所見からインスリノーマを疑ったが、経腹超音波検査、ダイナミック CT 検査、MRI 検査では腫瘍は指摘できず、超音波内視鏡検査（Endoscopic Ultrasonography；EUS）にて腫瘍が指摘され、インスリノーマの診断に至った。通常の上部内視鏡検査では消化管の表面のみの観察に留まることに対し、超音波内視鏡検査では組織内部の観察が可能であり、病変の深達度診断も可能である。また膽道系疾患に対しては、体表より近くから観察が行えるため、より詳細に病変の情報収集が可能である。今回インスリノーマの診断における超音波内視鏡検査の有用性を、ダイナミック CT 検査では病変が指摘できなかった理由の検討を含めて報告する。

II. 症 例

症 例：45 歳女性

主 訴：意識障害

既往歴：虫垂炎術後、子宮筋腫

家族歴：特記事項なし。

現病歴：毎年健康診断を受けており、2016 年より 40mg/dl 台の低血糖を指摘されていたが、医療機関を受診しなかった。2018 年 3 月頃から月経の際に、朝方や夕方に意識が朦朧とすることがあった。2018 年 9 月夕食前に意思疎通が困難となったため家族により救急要請された。救急車で血糖値 20mg/dl と低血糖を認め、ブドウ糖静注により血糖、意識レベルは回復した。低血糖の精査、加療目的に当院に搬送された。

当院受診時現症：身長 159.1cm、体重 62kg、BMI 24.5kg/m²、血圧 131/93mm Hg、脈拍 94/分、体温 37.2℃、GCS E4V5M6、意識清明。眼瞼結膜に軽度貧血を認め、甲状腺腫大は認めなかった。胸部は呼吸音清、心雑音は聴取せず、腹部は平坦、軟、腸蠕動音は正常であった。両側四肢に浮腫を認めなかった。

検査所見（表 1）：HbA1c が 4.6% と低値であり、インスリン（insulin；IRI）22.4IU/ml と高インスリン血症を認めたことに加え、鉄欠乏性貧血を認めた。その他は特記すべき所見を認めなかった。

入院後経過：持続血糖測定器を装着し、血糖の日内変動を観察した。夜間をとおし血糖 < 50mg/dl で推移し、日中は食後の一時的な血糖上昇を認めたが、2、3 時間後には血糖 50mg/dl 以下への低下が認められた。低血糖時の血液検査では、血糖値 41mg/dl で C-ペプチド（C-peptide immunoreactivity；CPR）2.77ng/ml、IRI 6.1IU/ml と高インスリン血症性低血糖を認めた。低血糖を起こしうる薬剤の内服歴はなく、コルチゾール、ACTH の基礎値は正常であり、インスリン抗体も陰性であった。

入院中の低血糖が頻発したため、10%ブドウ糖液 500ml の点滴投与を夜間に行い、朝と眠前に経腸栄養剤を摂取することとしたが、低血糖を完全に防ぐことは困難であり、ほぼ夜間から朝にかけて血糖 < 70mg/dl で経過した。

絶食試験（表 2）において高インスリン血症性低血糖を認め、グルカゴン負荷後に血糖上昇を認めたことから、インスリノーマが疑われた。血液検査で

表 1 臨床検査所見

入院時検査所見

【血算】			【生化学】			
WBC	5610	/μl	AST	20 IU/l	Fe	66 μg/dl
Neut	62.9	%	ALT	12 IU/l	UIBC	346 μg/dl
Lym	26.9	%	ALP	159 IU/l	Ferritin	<3 ng/ml
Mono	9.1	%	LDH	174 IU/l	【糖代謝】	
Eosino	0.7	%	CHE	246 IU/l	血糖	94 mg/dl
Baso	0.4	%	γ-GTP	23 IU/l	HbA1c	4.6 %
RBC	441 × 10 ⁴	/μl	BUN	11.2 mg/dl	IRI	22.4 IU/ml
Hb	10.7	g/dl	Cre	0.65 mg/dl	s-CPR	5.41 ng/ml
Ht	34.6	%	UA	3.6 mg/dl	U-CPR	66.4 μg/day
MCV	78.5	fl	Na	141 mEq/l	IRI 抗体	
MCH	24.3	pg	K	3.0 mEq/l	結合率	<0.4 %
MCHC	30.9	g/dl	Cl	107 mEq/l	濃度	<125 nU/ml
Plt	27.5 × 10 ⁴	/μl	Ca	8.9 mg/dl	【尿検査】	
			IP	4.1 mg/dl	尿糖	(-)
			TP	6.5 g/dl	尿タンパク	(-)
			Alb	3.9 g/dl	尿ケトン	(-)
			CRP	<0.05 mg/dl		

ケトン体が抑制されており、これもインスリノーマを示唆する所見であった。腫瘍の局在診断目的にダイナミック CT (図1) および MRI 検査 (図2)、経腹超音波検査を施行したが、明らかな膵腫瘍は指摘されなかった。精査のため消化器内科で超音波内視鏡検査 (図3) を施行し、膵頭部に 11 × 9 mm 大の軽度低エコー腫瘍を認めた。腫瘍は膵内門脈に接し、膵頭部の頭側に突出し、ドップラーでは血流が豊富であった。ソナゾイドエコーでは早期より濃染が見られた。穿刺吸引細胞診で顆粒状のクロマチンで比較的均一な類円形核を有する細胞が集塊から散在性に認められ、膵島腫瘍を疑う所見であった。組織学的には、免疫組織化学的にインスリン陽性の細胞が多数採取され、核分裂像 1 個未満 / 10HPF、Ki-67 指数 1% であり、Insulinoma NET G1 疑いの診断となった。

また経過から、若年発症のインスリノーマが疑われたため、多発性内分泌腺腫症 (Multiple Endocrine Neoplasia ; MEN) 1 型の可能性も考慮し、精査を行ったが下垂体前葉ホルモンは基準値内であり、下垂体 MRI でも明らかな腫瘍は認められなかった。頸部超音波検査で副甲状腺腫大は認められず、Ca、PTH-intact 値は基準値内であり、家族歴がないことから MEN1 型は否定的と考えた。

以上のことから散発性のインスリノーマと考えた。退院後、後日再入院とし、インスリノーマの局在診断のため放射線科より選択的動脈内刺激薬注入法 (Selective Arterial Secretagogue Injection ; SASI) テスト (図4) を施行した。前上膵十二指腸動脈、後上膵十二指腸動脈、背側膵動脈、脾動脈の4つの動脈より検体を採取した。血管造影検査では明らかな腫瘍造影は認めず、上腸間膜動脈から

表2 絶食・グルカゴン負荷試験

	前値	10分後	20分後	30分後
PG (mg/dl)	46	69	81	72
IRI (μU/ml)	15.6	36.8	36.4	34.7
CPR (ng/ml)	3.40	3.34	4.65	4.54

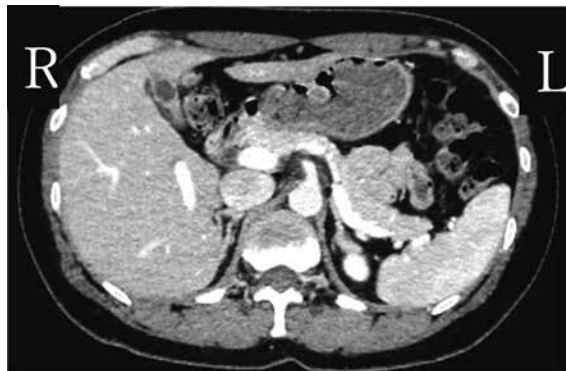


図1 腹部ダイナミック CT 検査

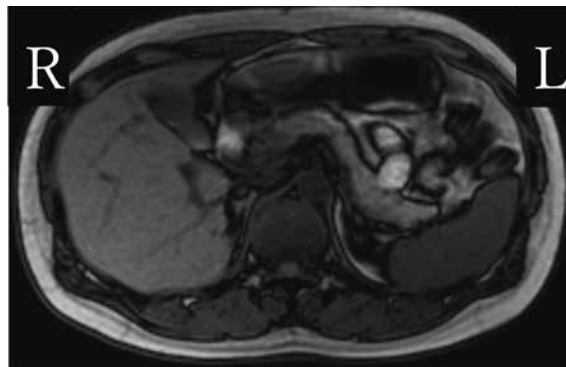


図2 腹部 MRI 検査

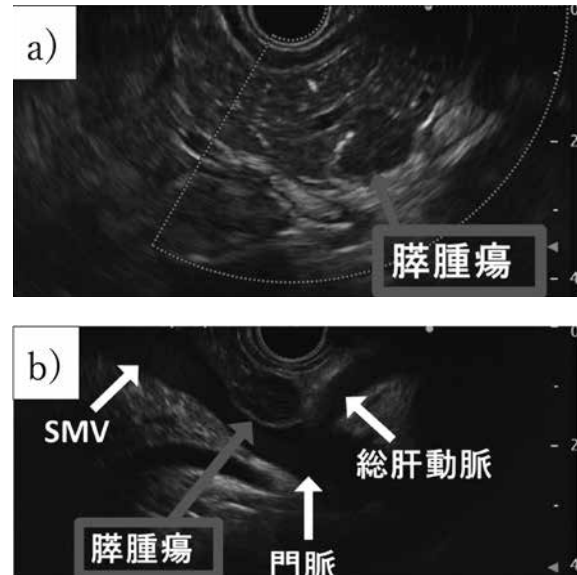


図3 超音波内視鏡検査

SMV : 上腸間膜静脈

a,b) 膵頭部に 11 × 9 mm 大の軽度低エコー腫瘍を認めた。腫瘍は膵内門脈に接し、膵頭部の頭側に突出しており、血流が豊富であった。

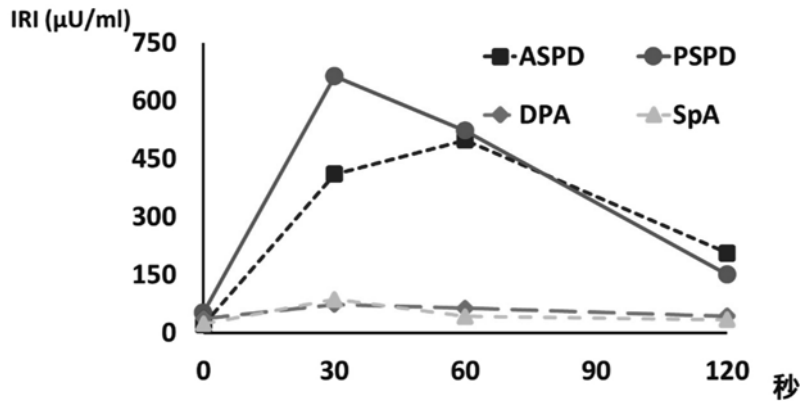


図4 選択的動脈内Ca注入試験 (SASI test)

ASPD：前上臍十二指腸動脈、PSPD：後上臍十二指腸動脈、DPA：背側臍動脈、SpA：脾動脈

SASI test で明らかな腫瘍への流入血管は指摘できなかったが、臍頭部の栄養血管である ASPD および PSPD で著明なステップアップを認めた

臍へ向かう血管は認めなかった。前上臍十二指腸動脈および後上臍十二指腸動脈で確実な前値からの step up を認めたため、臍頭部単発のインスリノーマと考えた。

外科で腹腔鏡下臍腫瘍切除術を施行した。術中超音波検査で腫瘍および臍管、血管の位置を確認しながら核出に近い形で臍腫瘍を摘出した。術前に内視鏡で留置した経鼻臍管ドレナージチューブよりインジゴカルミンを随時注入してリークテストを行い、主臍管の損傷がないことを確認した。大きな問題なく手術は終了した。病理診断ではクロモグラニンA、シナプトフィジン、インスリン染色はいずれも陽性、核分裂像 0/10HPF、Ki-67 指数 1% であり、Insulinoma 10 × 9mm NET G1 の診断であった。術後経過は良好であり、術後は低血糖となることなく経過している。

Ⅲ. 考 察

本例はもともと間食が多く、以前の健康診断データを参照すると 2016 年の空腹時血糖値が 45mg/dl であり、数年前から慢性的な低血糖があるものと考えられた。検査上、Hb 10.7g/dl と軽度の貧血下であるが HbA1c 4.6% と低く、自覚症状として動悸、冷感、発汗など低血糖による交感神経症状（警告症状）は認められず、以前より慢性的な低血糖状態が存在していることが示唆された。

血清グルコース値が 41mg/dl で CPR 2.77 ng/ml と高値であることはインスリン自律性分泌を示唆するものと考えられ、IRI 6.1 IU/ml は典型的なインスリン自己免疫症候群のような著明な高値ではなかつ

た。インスリン抗体が陰性であり、グルカゴン負荷後に血糖上昇を認めたことから、インスリノーマを疑った。

インスリノーマは、非糖尿病成人患者における内因性高インスリン血症性低血糖症の最も一般的な原因である。完全な外科的切除がインスリノーマの唯一の根治的治療であるため、正確な術前局在診断が外科的介入を計画する上で最も重要である¹⁾。しかし、インスリノーマの 90% 以上が径 2cm 以下と小さく、画像検査の感度は経腹超音波検査が 65%、CT 検査が 80%、MRI 検査が 70% と低い²⁾。一方で、超音波内視鏡検査の感度は 80% から 94% と高く、超音波内視鏡穿刺吸引法は、CT や MRI では検出されないインスリノーマの診断により有用である可能性がある³⁾。

本例はダイナミック CT や MRI で腫瘍の位置の特定ができず、SASI テストおよび超音波内視鏡検査で臍頭部に腫瘍があることが確認された。SASI テストは、臍臓の各領域を支配する動脈からグルコン酸カルシウムを注入後、肝静脈血 IRI 値を測定し、その上昇幅より腫瘍の局在を判定する検査である。肝静脈血 IRI 値が基礎値の 2 倍以上に上昇した場合に、その血管支配領域にインスリノーマが存在している可能性が高いと判定される⁴⁾。本例の血管走行を確認し、臍頭部を栄養していると考えられた前上臍十二指腸動脈および後上臍十二指腸動脈で前値の 5 倍以上の確実な step up を認めたことは、臍頭部単発のインスリノーマに矛盾しない所見であった。

超音波内視鏡検査においては、主臍管と腫瘍の距離は最短で 1.2mm、最長では 6.9mm であった。術式選択について、臍・消化管神経内分泌腫瘍 (NET)

ガイドライン（以下、ガイドライン）上では直径2cm以下で核出術が検討されるが、主膵管との距離が3mm以下の場合には主膵管損傷の可能性が高く、膵切除が推奨されている⁵⁾。本例は膵頭部の腫瘍であるため、術式は膵頭十二指腸切除術が一般的と考えられたが、患者自身の低侵襲手術の強い希望があり、腹腔鏡下膵腫瘍切除術を施行した。大きな問題なく手術は終了、術後は低血糖となることなく良好に経過しており、根治を得ることができた。

本例において、ダイナミックCTでインスリノーマの検出ができなかった。この点について、インスリノーマの約20%にはダイナミックCTで造影効果が弱い Isoattenuating type が存在することが報告されており⁶⁾、このタイプのインスリノーマは腫瘍内と近傍とで血流量の差がなく、ダイナミックCTでの検出は困難⁷⁾とされ、本例もこの Isoattenuating type のインスリノーマであった可能性が考えられた。また、インスリノーマにおいてダイナミックCT時の造影剤注入後の撮像タイミングの最適なフェーズは腫瘍により差があるとされている。Van Hoe らの報告⁸⁾では、63例の散発性インスリノーマにおいて、61.9%の腫瘍で造影剤注入後より持続的な造影効果を示したのに対し、30.2%の腫瘍では一過性の造影後、造影剤の wash out は非常に速かった。造影剤注入後からインスリノーマが造影され始める時間も腫瘍により多様であることを考慮すると、本例は撮像タイミングによってはダイナミックCTにより腫瘍が検出できた可能性も考えられた。

IV. 結 語

ダイナミックCT、MRIで検出されず、超音波内視鏡検査によって診断に至ったインスリノーマを経験した。超音波内視鏡検査は空間分解能に優れるため小病変の検出に対して感度が高い。CTやMRIといった非侵襲的検査で検出されない例においては、超音波内視鏡検査が有用であると考えられた。本症例は、NETガイドライン上では膵頭十二指腸切除術が推奨されるケースであったが、超音波内視鏡検査で正確に腫瘍と血管の位置関係を術前に評価できたことで、より低侵襲の腹腔鏡下膵腫瘍核出術で根治を達成することができた。

V. 文 献

1) Sampanna Jung Rayamajhi, et al. Abdom Radiol. 2017 ; 42 : 531-543.

- 2) Joseph AJ, et al. Endor Pract. 2013 ; 19 : 602-8.
- 3) Hijioka S, et al. J Gastroenterol. 2016; 51: 923-30.
- 4) Imamura, M. : Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol. 2010 ; 16 (36) : 4519-4525.
- 5) 日本神経内分泌腫瘍研究会（JNETS）膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン作成委員会編：膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン第1版 金原出版, 東京, 2015.
- 6) Fidler JL, et al. AJR Am J Roentgenol. 2003 ; 181 : 775-80.
- 7) Liang Zhu, et al. Eur Radiol. 2016 ; 26 : 3697-3705
- 8) Van Hoe L, et al. AJR Am J Roentgenol. 1995 ; 165 : 1437-1439