

臨床経験

インスリノーマの術中局在診断

新津医療センター外科¹⁾, 富山医科薬科大学第2外科²⁾, 新潟大学第1外科³⁾
 宗岡 克樹¹⁾ 塚田 一博²⁾ 黒崎 功³⁾ 佐藤 好信³⁾
 大竹 雅広³⁾ 青野 高志³⁾ 畠山 勝義³⁾

インスリノーマの外科治療に関しては、常に腫瘍の多発性を念頭において、腫瘍を摘出する事とその確認が重要である。過去11年間に新潟大学第1外科にて切除された膵のインスリノーマ症例8例(含11病変)を対象に、術前画像診断および percutaneous transhepatic portal vein sampling (以下、PTPVS とする) による腫瘍の局在診断、術中における腫瘍完全摘出度の判定について検討した。術前画像診断による腫瘍の局在診断は血管造影検査で65%、CT および超音波検査はおのおの55.5%であった。PTPVS による局在診断は81.8%であった。腫瘍摘出前後の血糖値の推移のみでは1例で完全摘出が確認できなかったが、最近の症例では腫瘍摘出時の血糖測定に門脈血中の IRI を測定することで完全摘出の確認が容易となった。全例で低血糖発作の再現や腫瘍の再発は認められず、術中の局在診断、腫瘍の完全摘出の判定は適切と思われた。

はじめに

一般にインスリノーマの外科治療においては、その良悪性の質的診断を除くと、腫瘍の局在診断と残存腫瘍の有無の判定が最大の要点である。術前画像診断および percutaneous transhepatic portal vein sampling (以下、PTPVS 法と略記) による局在診断の正診率は数多く報告されているものの¹⁾、腫瘍が完全に摘出できたか否かの検討は経時的血糖測定法のみで判定されてきた²⁾。本研究では腫瘍数の診断を含めた術前局在診断の正診率を評価し、さらに従来の血糖測定法および血中インスリン値 (以下、IRI と略記) の経時的測定法を用いた残存腫瘍の有無の判定結果について検討を加え、その意義について考察を加えた。

対象および方法

1986年より1996年の11年間に新潟大学第1外科および関連施設で経験したインスリノーマ切除例8例を対象とした。術前と術中との局在診断を比較し、正診率を求めた。また、術前に発見できなかった腫瘍は術中超音波で詳細に検索し、多発腫瘍が疑われた最近の2例では腫瘍摘出前後で術中 IRI 測定を行った。術中回腸静脈より上腸間膜静脈内にカテーテルを挿入し、脾静脈合流部付近に先端をおき、腫瘍摘出前後に経時

的に採血した。術中に IRI 血糖値 (以下、BS と略記) を採血後測定し、腫瘍残存の有無を判定した。術後完全摘出できたか否かは、術後3か月以後に低血糖発作のないこと、末梢血 IRI の正常化で判断した。また可能な症例においては CT、MRI など画像所見で確認した。

結果

1) 年齢, 性差, 術式

平均年齢は47歳 (21歳~73歳) で男性2例, 女性6例であった (Table 1)。術式は腫瘍摘出術が3例, 部分切除術が1例, 膵尾側切除術が3例, 腫瘍摘出術兼膵尾側切除術が1例であった (Table 2)。最長観察期間は術後118か月で全例生存していた。

2) 術前局在診断

術前局在診断による腫瘍の存在部位は頭部3例, 体尾部5例であった (Fig. 1, 2)。これを摘出標本の局在と比較すると, 8例中6例で腫瘍の局在診断が一致した。しかし, 2例ではインスリノーマは3個, 2個存在し, これらを含め計11個の腫瘍は, CT では6個が確認可能であった (正診率55.5%)。超音波検査では6個を確認でき正診率は55.5%だったが, CT で確認された腫瘍と必ずしも同一ではなかった。PTPVS による正診率は81.8%であった。11個の腫瘍のうち, 画像所見と術中所見とが合致したものは8個 (72%) であり, CT と超音波のいずれでも指摘できなかった腫瘍は3個であった。一方, 血管造影では hypervascular に造影され

<2000年11月29日受理>別刷請求先: 宗岡 克樹
〒951-8510 新潟市旭町通一番町757 新潟大学第1外科

Table 1 Clinical feature and prognosis of patients with insulinoma

| Case | Age | Sex | Symptom | FBS(mg/dl) | IRI(uU/ml) | Multiplicity | Prognosis |
|------|-----|-----|---------|------------|------------|---------------|------------|
| 1 | 21 | M | Syncope | 31 | 8.0 | 1 | alive 118M |
| 2 | 64 | F | - | 35 | 8.8 | 2(Benign) | alive 100M |
| 3 | 73 | F | Syncope | 52 | 19.4 | 1(Malignancy) | alive 97M |
| 4 | 57 | F | Syncope | 28 | 31 | 1 | alive 74M |
| 5 | 62 | F | Syncope | 41 | 20 | 1 | alive 59M |
| 6 | 38 | F | Syncope | 57 | 30 | 1 | alive 15M |
| 7 | 30 | F | Syncope | 46 | 7.9 | 2 | alive 3M |
| 8 | 30 | M | Syncope | 33 | 20 | 1 | alive 9M |

FBS : Fasting blood sugar; IRI : Immuno reactive insulin

Table 2 Pre-operative angiography findings and operative localization and treatment of insulinoma

| Case | Location (Size) | Angio | PTPVS(max) (uU/ml) | Operation | BSChange (mg/dl) |
|------|-------------------------------|-------|-----------------------|-------------------------|---------------------|
| 1 | Tail (15mm) | - | 119.1 | Extirpation | 82 - 238 |
| 2 | Tail Body (54mm 38mm 24mm) | Hyper | 30 | Distal pancreatectomy | 102 - 157 |
| 3 | Tail (15mm) | Hyper | 130 | Distal pancreatectomy | 60 - 250 |
| 4 | Head (17mm) | Hyper | 104 | Extirpation | 61 - 171 |
| 5 | Tail (13mm) | Hyper | 110 | Distal pancreatectomy | 119 - 156 |
| 6 | Head (10mm) | Hyper | 300 | Partial resection | 44 - 201 |
| 7 | Tail Body (10mm 20mm) | Hyper | 300 | Extirpation | 40 - 120 |
| 8 | Head (15mm) | Hyper | 180 | Extirpation distal panc | 106 - 157 |

PTPVS : Percutaneous transhepatic portal vein sampling ;
BS : Blood sugar ; distal panc : distal pancreatectomy**Fig. 1** Preoperative localization of diagnostic imagings and actual site of tumor

IRI (uU/ml) levels are in the portal venous blood (case 1~4)

○ : Actual site of tumor △ : US abnormality

□ : Angiogram abnormality + : CT scan abnormality

* : PTPVS peak (uU/ml)

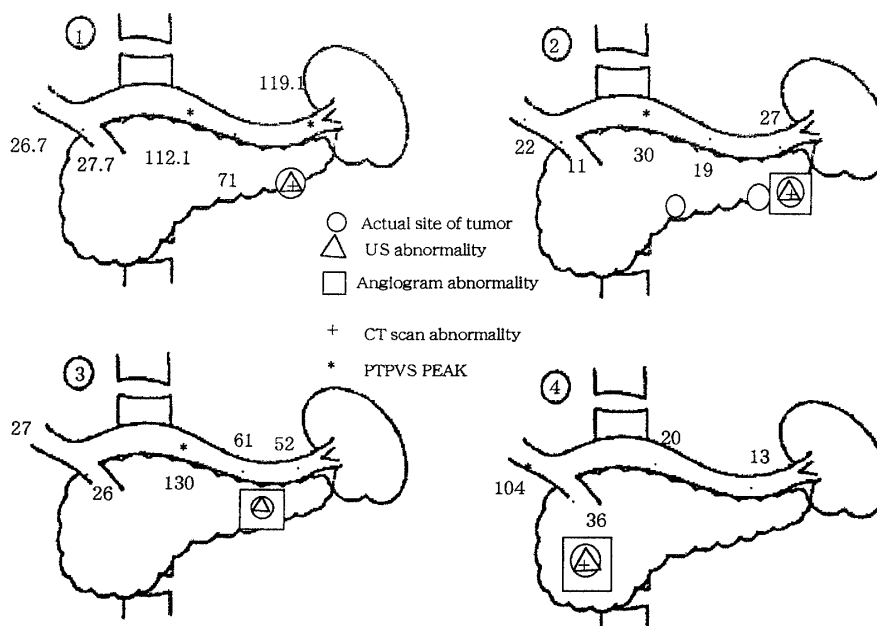


Fig. 2 Preoperative localization of diagnostic imagings and actual site of tumor
IRI (uU/ml) levels are in the portal venous blood (case 5~8)

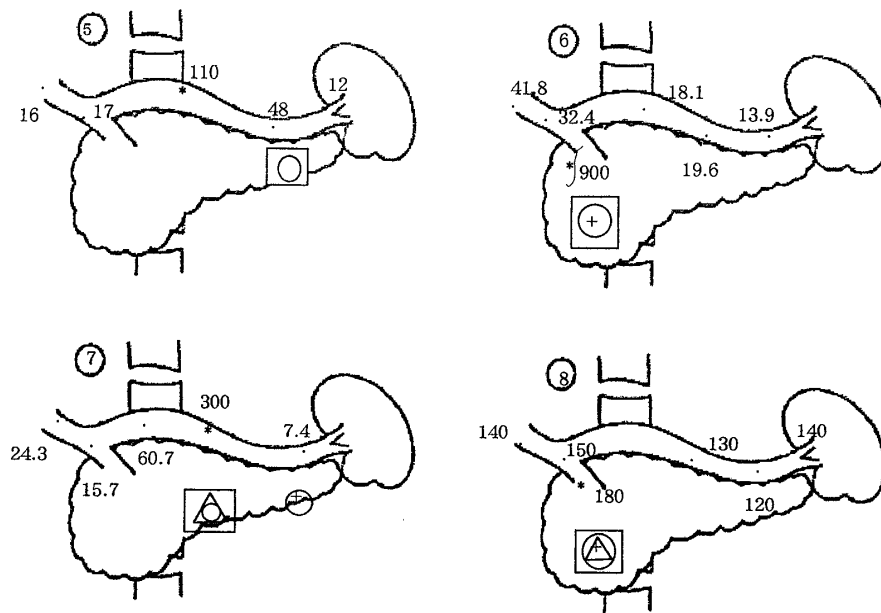


Fig. 3 Plasma glucose monitoring during operation (Case 2)

Pre anesth : Pre anesthesia ; Post anesth : Post anesthesia ;
Pre distal panc : Pre distal pancreatectomy ;
Post distal panc : Post distal pancreatectomy ;

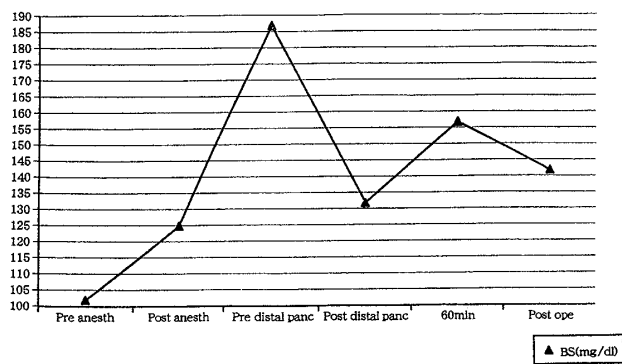
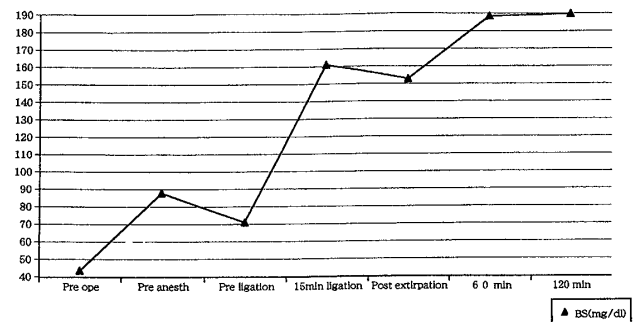


Fig. 4 After ligation of ASPDV plasma glucose level was stepped up from 70 to 160 mg/dl. (Case 6)

Pre ligation : Pre ligation of ASPDV
15 min ligation : 15 minutes after ligation of ASPDV



た症例は7例で(**Table 2**), hypervascular の部位には手術時全例とも腫瘍は存在した。

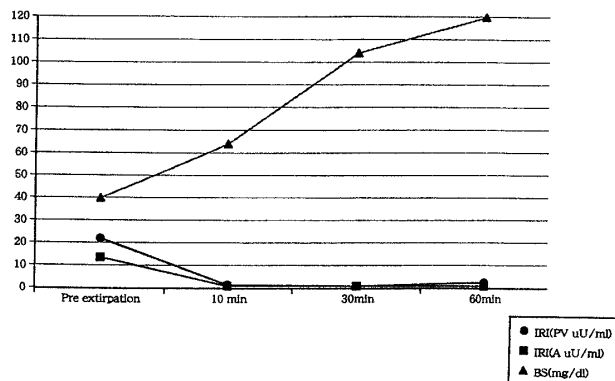
3) 摘出の判定と術中の有無, IRI の変化

症例1では術前の PTPVS では2か所で step up を認めましたが, 腫瘍は1個であった。症例2は MEN type I の症例で3個腫瘍が認められた症例である。画像診断では径5cmの尾部の腫瘍は確認されていたが, 体部の2個の腫瘍は術中の触診とUSで発見された。症例2の膵体尾部切除前後における血糖値の変動を **Fig. 3** に示した。切除前に比較して切除後に血糖値が低下し

ているが, これは出血に対する急速輸液と輸血によるものであった。血糖値が修飾され完全摘出の判定が困難であったが, 結果的には現在無症状無再発で術後8年経過している。今回検討した8例の内腫瘍摘出後血糖低下を認めたのはこの症例のみであった。症例6は術前の PTPVS で前上膵十二指腸静脈(以下, ASPDV と略記)での IRI の上昇を認め, 腫瘍からの drainage vein と考えられた。術中の血糖測定では ASPDV 結紮15分後には急激な血糖上昇を認めた(**Fig. 4**)。症例7, 8は術中に門脈血を採血しその後に IRI を測定した2症例である。症例7は初回術後, 低血糖が持続し, 10か月後に再手術を行った症例である。初回手術は他院で行われているが, 術中の血糖測定も IRI 測定も行わ

Fig. 5 BS and IRI level change in portal and artery blood during operation (Case 7)

After removal of pancreas tumor, IRI level was decreased within normal level and plasma glucose was increased gradually.



れていなかった。再手術では腫瘍の残存を防ぐために、摘出前後で門脈血、動脈血の IRI および血糖を測定し、完全摘出を確認した (Fig. 5)。症例 8 は術前の画像診断で指摘された膵頭部の腫瘍に対して腫瘍摘出術を施行したが、膵尾側で PTPVS の step up が認められたため、膵尾部切除を施行した。CT, 術中 US などでも腫瘍としては同定できなかったが、過形成の可能性も考えて尾部切除を追加した。術後の病理検査では膵頭部はインスリノーマであったが、膵尾部にはインスリノーマも過形成の所見も認められなかった。摘出後の IRI CPR (C peptide radioimmunoassay) は低下し、血糖は上昇しているため腫瘍は摘出できたと判断した (Fig. 6)。

4) 遠隔成績

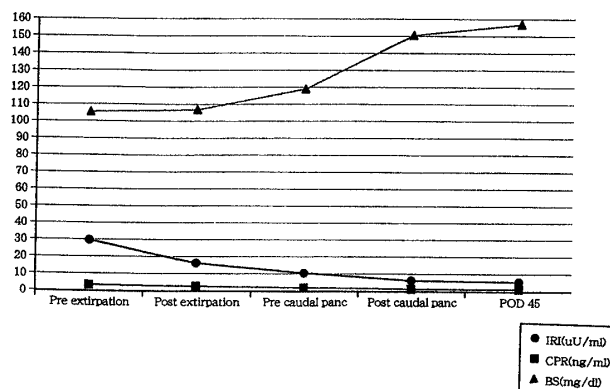
最長 9 年 10 か月の追跡調査で全例低血糖症状もなく健在であり、また悪性インスリノーマの 1 例も再発徴候もなく健在である。

考 察

インスリノーマの外科治療成績は、術前の画像診断による局在診断の信頼性の向上により、腫瘍摘出のみで完治する症例が増加していると言われている³⁾。術中の血糖値は麻酔や手術侵襲による血液中の epinephrine, cortisol, glucagon などのホルモンの変化に影響を受けるため、血糖値の変動のみで完全摘出できたと判断するのは早計である⁴⁾。症例 2 では腫瘍摘出前よりも摘出後の血糖値が低下していた。症例 2 は腫瘍が 3 個存在した症例であり、腫瘍の遺残が血糖値の変動から疑われたが、術後 100 か月の現在画像上も再

Fig. 6 The changes in peripheral blood for BS and IRI and CPR Rebound hyperglycemia was observed. (Case 8)

Pre caudal panc : Pre caudal pancreatectomy ;
Post distal panc : Post distal pancreatectomy ;
POD45 : 45 days after operation
CPR : C peptide radioimmunoassay



発は認められていない。したがって腫瘍切除時の出血のため急速な輸液と輸血が行われた結果と思われる、血糖のみのモニターでは不十分であることが示された⁵⁾。本症例中、術中採血した門脈血 IRI の測定は最近の 2 例で施行され、血糖の動きと比較検討することにより、2 例ともインスリノーマの完全摘出が確認された。今回術中の quick IRI (迅速ラジオイムノアッセイ) は施行できず、摘出後の IRI は術後 1 週間で判明したため、症例 8 では over surgery となってしまったが、膵頭部腫瘍摘出後に、quick IRI を施行すれば膵尾側切除は回避できた可能性はあると考えている⁶⁾⁷⁾。インスリノーマの多発の頻度としては 10% 前後と言われている⁸⁾⁹⁾。今回検討した 8 例中多発例は 2 例で 25% であったが、手術の際にはかならず多発病変をも念頭において 1 個の腫瘍を摘出したから完全ではなく、詳細に触診と術中超音波で確認しさらに摘出後の血糖と IRI で完全摘出を確認することが重要と思われた。しかし、症例 7 のように、初回手術時術中超音波で発見できずに門脈血中 IRI の低下が認められない場合に、術式が問題になると思われる。現在正診率をもっとも高いといわれる ASVS を施行して、脾動脈や上腸間膜動脈や胃十二指腸動脈からの Ca の注入で IRI の上昇を認めても、膵臓の切離線をどうするかは確定できない¹⁰⁾。現在のインスリノーマの手術の術前術中診断の一番の問題点であると考えられる。

今回の経験より術中に腫瘍を完全摘出し、それを確認することで全例で症状が改善し、腫瘍の再発が認め

られず良好な成績が得られた。ただ手術後7年目に再発したインスリノーマも報告されているため¹¹⁾、嚴重な follow up が必要と思われた。

文 献

- 1) Daggett PR, Goodburn EA, Kurtz AB et al : Is preoperative localization of insulinomas necessary? *Lancet* **28** : 483—487, 1981
- 2) Katz LB, Aufses AH, Rayfield E et al : Preoperative localization and intraoperative glucose monitoring in the management of patients with pancreatic insulinoma. *Surg Gynecol Obstet* **163** : 509—512, 1986
- 3) 相原 司, 初瀬一夫, 青木秀樹ほか : 術中超音波およびCUSAにより完全に摘出しえた膵頭部深在性インスリノーマの一例. *日臨外医会誌* **58** : 1616—1620, 1997
- 4) Tsagarakist S, Kaskarelis J, Malagari C et al : Regionalization of occult pancreatic insulinomas with the arterial stimulation venous sampling (ASVS) technique. *Clin Endocrinol* **47** : 753—757, 1997
- 5) 石村 健, 谷内田真一, 岡野圭一ほか : 選択的カルシウム動注法を施行したインスリノーマの一例. *日臨外医会誌* **58** : 192—195, 1997
- 6) Proye C, Pattou F, Carnaille B et al : Intraoperative insulin measurement during surgical management of insulinomas. *World J Surg* **22** : 1218—1224, 1998
- 7) 笹隈富治子, 長谷川恭一, 石川 治ほか : 血中インスリンの迅速測定法の開発とインスリノーマ摘出術における局在診断への応用. *臨病理* **38** : 1267—1272, 1990
- 8) 伊佐地秀司, 加藤憲治, 谷川寛自 : 膵内分泌腫瘍の診断と外科的治療. *臨病理* **42** : 150—159, 1994
- 9) Soga J, Yakuwa Y : Pancreatic endocrinomas : A statistical analysis of 1857 cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **1** : 522—529, 1994
- 10) 成田和広, 村上雅彦, 平塚研之ほか : 選択的動脈内Ca注入後肝静脈採血が診断に有用であった low-grade malignant insulinoma の1例. *日消外会誌* **30** : 111—115, 1997
- 11) 畑中正行, 今泉俊秀, 羽鳥 隆ほか : 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. *日消外会誌* **29** : 2299—2303, 1996

Intraoperative Localization of Pancreatic Insulinoma and IRI Monitoring of Portal Vein

Katsuki Muneoka¹⁾, Kazuhiro Tsukada²⁾, Isao Kurosaki³⁾, Yoshinobu Sato³⁾,
Masahiro Ohtake³⁾, Takashi Aono³⁾ and Katsuyoshi Hatakeyama³⁾

¹⁾Department of Surgery, Niitsu Medical Center Hospital

²⁾Second Department of Surgery, Toyama Medical and Pharmaceutical University

³⁾First Department of Surgery, Niigata University School of Medicine

Eight patients with a total of 11 insulinomas were examined by ultrasonography (US), computed tomography (CT), angiography, and percutaneous transhepatic portal vein sampling (PTPVS) preoperatively. We discussed preoperative diagnostic accuracy and intraoperative localization. Tumor localization was achieved by US in 55.5%, CT in 55.5%, and angiography in 65%. Three patients underwent tumor extirpation, and 4 distal pancreatectomy. One patient received extirpation and distal pancreatectomy. The surgical strategy for insulinoma is complete resection of the tumor, so not only exact pre- and intra-operative localization but also certification of complete removal of the tumor are important. After excision of the insulinoma most patients exhibited a definite early hyperglycemic rebound but intraoperative IRI monitoring of the portal vein was useful for confirmation of tumor excision. All the patients were alive without hypoglycemia or tumor recurrence. The incidence of patients with multiple tumors and malignancy was 25% (2/8) and 12.5% (1/8) respectively.

Key words : insulinoma, intraoperative IRI monitoring, multiple and malignant insulinoma

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **34** : 150—154, 2001]

Reprint requests : Katsuki Muneoka Department of Surgery, Niigata University School of Medicine
1-757 Asahimachi-dori, Niigata City, 951-8510 JAPAN