

症 例

Diazoxide が有効であったインスリノーマの1例

岡山敏賢 渡辺知之 峯村 直 石和 衛
矢崎善則 大町桂子 小沢利明

信州大学医学部第二内科学教室 (主任: 小田正幸教授)

A CASE OF INSULINOMA, PRESENTED THERAPEUTIC EFFECT WITH DIAZOXIDE

Toshitaka OKAYAMA, Tomoyuki WATANABE,
Tadashi MINEMURA, Mamoru ISHIWA,
Yoshinori YAZAKI, Keiko OOMACHI and
Toshiaki OZAWA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
University of Shinshu
(Director: Prof. Masayuki ODA)

Key words: insulinoma, diazoxide

インスリノーマの症例で、Pancreatectomy 後、低血糖発作の再発した症例にたいし、Diazoxide 投与を行い、良好な成績を得たので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症 例: 荒尾 文, 64才, ♀, 主婦。
主 訴: てんかん様発作。
家族歴: 父親 80才糖尿病にて死亡。
妹 甲状腺腫。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和43年9月, 61才のとき, 夕食前突然空腹感及び脱力感とともに, 痙攣, 意識消失発作を認められ, 脳卒中として治療をうけ30分程で回復。以後, 翌44年3回, 45年12回同様の発作があった。発作はいつも朝食前か夕食前にあり, めつきがどんよりうるみ, 話しかけても返事があいまいとなり, 振戦が出現し苦しうに体をもたえ, 平均2時間続いた。興味あるのは, 45年8月, 夕方, 顔つきがかわったので家族が無理して食餌をとらせたとこ, 5分程で回復していることである。同年9月, てんかんを疑われ, 精査のため信大精神科へ入院。脳波所見で空腹時中心前頭

に slow α wave の混入をみとめられている。てんかんに特徴的な所見のないこと及びブドウ糖投与により発作の消失することよりインスリノーマの疑診がもたれ外科に転科。⁷⁵Se-メチオニンによる際シンチグラム及び血管造影上, はっきりした異常所見がみとめられず試験開腹が行われ, 膵尾部試験切除にて Adenoma のみとめられたため, Beina distal pancreatectomy により膵 $\%$ を切除。術後7ヵ月目より, 再び頻回の低血糖発作をみとめたため, 47年2月当科へ入院。

入院時所見では, 身長 147.5cm, 体重 70kg, 肥満度 +47%, 脈拍数 90/分整, 血圧 162/98 意識障碍なく, 貧血, 黄疸いずれも認められない。心濁音界は左方に軽度拡大し, 腹部や膨隆, 上腹部に手術痕をみとめる。肝2横指触知, 腫腫はみられない。下肢に軽度の浮腫を認める。肥大性肺性骨関節症, 甲状腺腫, 腹部腫瘍はなく, 神経学的には, 時折 Chorea atetotic movements のみられる他には, 異常所見を認めない。

手術前及び入院時検査成績を表1にしめす。BUN 及びアルカリフォスファターゼは軽度上昇しリン及びアミラーゼは低下。血中電解質はリンをのぞいて正常

表 1 検 査 成 績

	手 術 前	手 術 後 (入院時)
末梢血液		
血 赤 球 数	416×10^4	410×10^4
血 色 素 量 (g/dl)	13.9	12.8
ヘマトクリット (%)	41	41
白血球数	6500	5100
血小板数	32.6×10^4	—
尿		
蛋 白	(±)	(-)
糖	(-)	(-)
ウロビリノーゲン	(正)	(正)
血 清		
総 蛋 白 量 (g/dl)	7.2	6.8
ア ル ブ ミ ン (g/dl)	3.8	4.5
総 コ レ ス テ ロ ール (mg/dl)	195	185
アルカリ・フォスファターゼ (K. A 単位)	10.6	14.0
黄 疸 指 数	4	—
Z T T (Kunkel 単位)	8.7	8.2
T T T (S-H 単位)	2.5	2.7
G O T (Karmen 単位)	13	19
G P T (")	7	19
B U N (mg/dl)	14.5	21.0
N a (mEq/l)	142	140
K (")	4.3	4.0
C l (")	104	102
P (")	2.4	2.7
ア ミ ラ ー ゼ (Somogyi単位)	50	57
内 分 泌 機 能		
B E I ($\mu\text{g/dl}$)	6.0	3.7
ト リ オ ソ ル プ (%)	—	31.7
尿 17-OHCS (mg/day)	6.4	—
尿 17-KS (")	3.6	—
尿 カ テ コ ール ア ミ ン ($\mu\text{g/day}$)	—	—
ア ド レ ナ リ ン	—	18.7
ノ ル ア ド レ ナ リ ン	—	78.3

であり、ナトリウム、カリウム、カルシウム及びビリンの尿中排泄量も正常であった。

パングレオザイミンセクレチン試験では3項目中2項目、volume 及びアミラーゼ output の低下がみとめられている。

胰岛機能では(図1)、ブドウ糖、D-860、L-ロイシン、グルカゴンいずれに対しても血中免投インスリン(IRI)上昇をみとめ、インスリン分泌反応は、D-860>

ブドウ糖>L-ロイシンの順序に大であった。胃十二指腸レ線像及び低緊張性十二指腸造影所見では特記すべきことなく、レ線上、トルコ鞍、正常。

胸部レ線上、軽度の心肥大がみられ、心電図上、頻脈及び左房左室の拡張期及び収縮期負荷がみとめられる。

入院後の経過を図2に示す。入院後、Diazoxide 投与前の平均空腹時血糖は $61 \pm 21\text{mg}\%$ であり、投与後

Diazoxide が有効であったインスリノーマの1例

(100mg/日), 1600 cal の食餌で空腹時血糖 (FBS) は 85~120mg% の間に維持され発作の消失をみとめている。

投与後, 5週目に, glucose intolerance をみとめ, 7週目の FBS が 145mg% となったため Diazoxide 100mg に減量したところ, 血中 IRI の上昇及び FBS

の低下を再びみとめたため, 投与量 200mg に増量し, 現在, 維持量 150mg で良好な成績を得ている。

血中 IRI は, Diazoxide 投与後, 低下傾向をしめし, 投与量 50mg 時, 増加をみとめる。以前にも時おり出現していた下腿浮腫が, Diazoxide 投与により, 軽度増強し体重の軽度増加 (2kg) をみとめる以外には, 特に副作用はみられなかった。

図3に, ブドウ糖, グルカゴン及び D-860 投与時の血糖及び血中 IRI をしめす。

ブドウ糖負荷時の耐糖曲線は, Diazoxide 投与後, 日を経るにつれて糖尿病型になり, かつ, 血中 IRI 反応は, ほぼ完全に抑制されている。D-860 及びグルカゴンに対して, 血中 IRI は著明な増加をしめす。

グルカゴン静注後 2 分で血糖は一過性に低下し, 20 分で前値より 25mg% の増加をしめしている。

考按ならびに結語

本症例では, 同一家系内に糖尿病と甲状腺癌がみとめられてをり, 文献上り, msulinoma と糖尿病や甲状腺腫との合併が報告されている (表2)。現在, 同胞の検索未施行のため, msulinoma の家系内発症に関しては不詳であるが, この症例で血中リン値の低下及びアルカリフォスファターゼの軽度上昇をみとめ, したがって副甲状腺腫の存否に関しては十分経過観察の必要があると思われる。

ラ氏島インスリン分泌性腫瘍はしばしば, その臨床症状より, てんかん, ヒステリーなどの精神神経性疾患や器質性脳疾患と誤診され, 適切な治療をうけられぬものが少ない⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾。本症例も当初, てんかんをうたがわれ精神科を受診している。しかし, 発作の発現が, いつも朝食前か夕食前であり, 時に, 強制的に食餌をとらせることにより発作の消失をみとめ, インスリノーマが疑われた。低血糖の証明, Whipple の

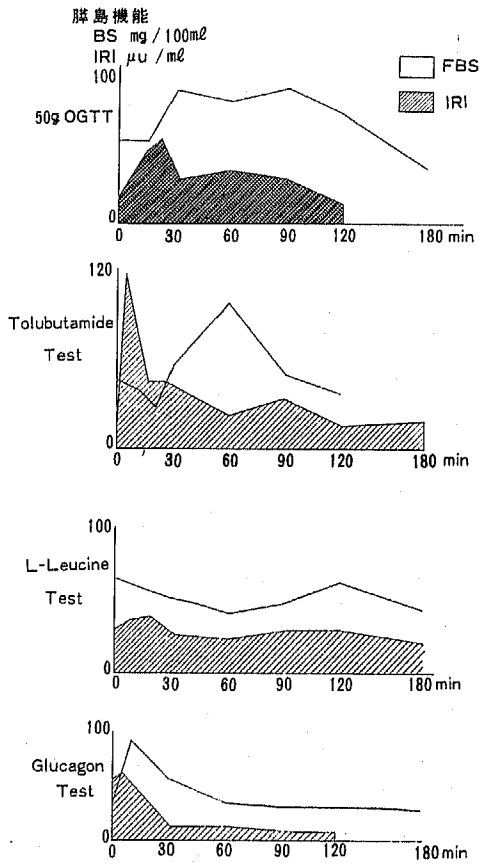


図1 膵島機能

表2 Frequency of adenomata of multiple origin⁽¹⁰⁾

	Single islet cell tumour	Multiple islet cell tumours
Number of cases	743	106
Adenoma of the pituitary	10 (1.3%)	8 (7.5%)
Adenoma of the adrenal cortex	5 (0.7%)	6 (5.7%)
Adenoma of the parathyroid	3 (0.4%)	7 (6.6%)
Goitre and adenoma of the thyroid	21 (2.8%)	4 (3.8%)

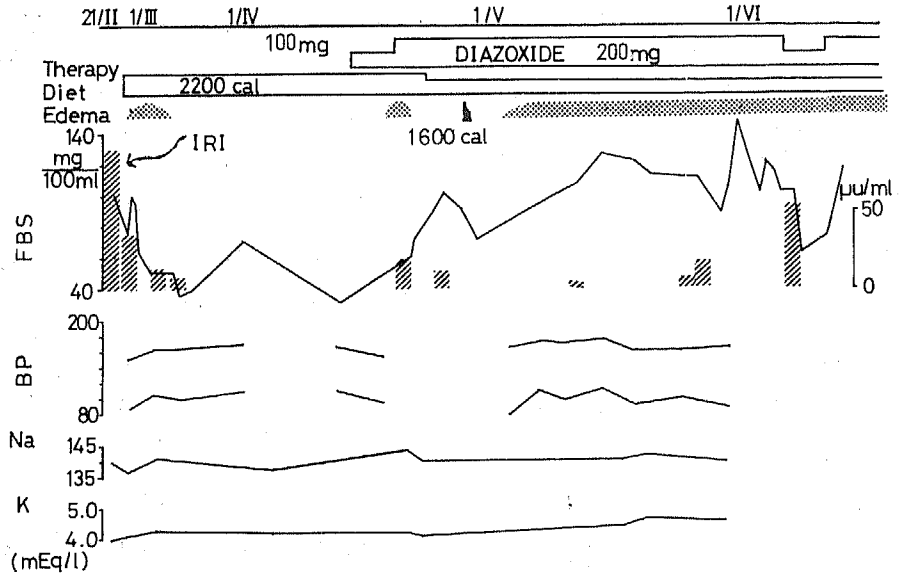


図 2 入院後経過

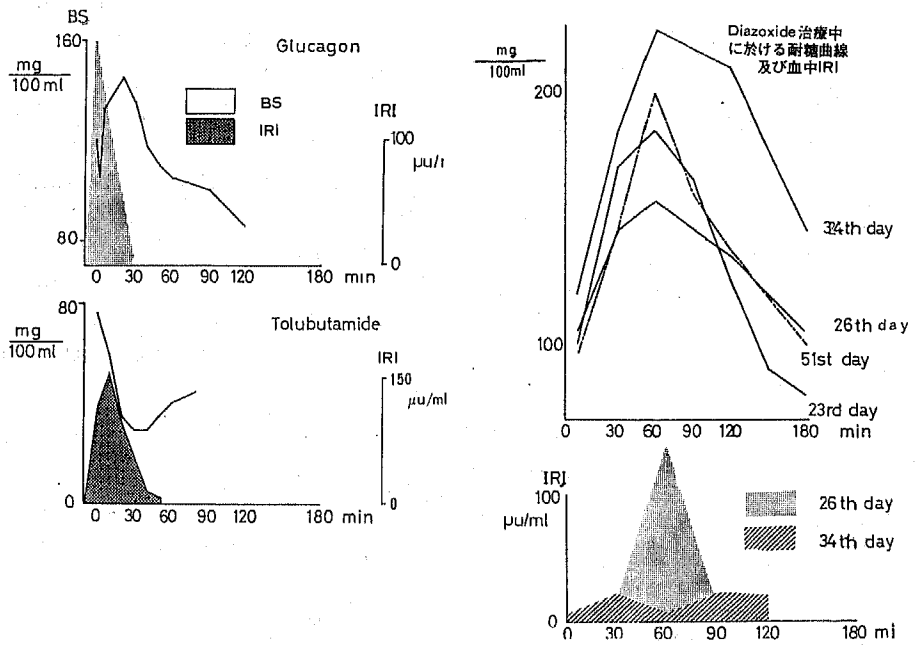


図 3 Diazoxide 治療中に於ける耐糖曲線及び血中 IRI

trias⁶⁾にくわえて、血中 IRI の高値を認める場合には、インスリノーマの存在はほぼ確実といわれる⁶⁾、がしかしながら、IRI の上昇を認めない場合にも、インスリノーマの存在を否定し得ず(表3)、本症例の IRI 値も、ほぼ正常値の2倍以下であったが、時おり、100 μ U/ml 以上の高値をしめしている。Epididymal fat を用いた ILA 値も予想に反し、軽度の高値をしめすのみである(46 μ U/ml)。

インスリノーマに特徴的なインスリン反応をしめすとされる⁷⁾ トルブタミド試験で本症例は過敏反応をしめし、負荷後20分で血糖値は40mg%から20mg%に下降し、低血糖発作をみとめ、血中 IRI は10分後、10 μ U/ml から115 μ U/ml に増加している。L-ロイシン試験で、血糖の20mg%以上の下降、IRI の30 μ U/ml 以上の上昇をもってロイシン sensitive であるとすれ

ば⁶⁾ 本症例は血糖値において、25mg%の下降、IRI は8 μ U/ml の上昇をしめしており、血糖値をパラメーターとすれば、ロイシン sensitive であるといえるが、血中 IRI 上昇は、30 μ U/ml 以下であり、完全に、ロイシン sensitive であるとはいきれない。

Floyd ら⁹⁾によれば、insulinogenic stimuli に対するインスリン反応が正常者では、ブドウ糖>D-860>L-ロイシンの順であるが、インスリノーマでは、D-860>ブドウ糖>L-ロイシンの順になり、本症例でもこのような異常インスリン反応をみとめている。

組織学的にみて、本症例は、Nesidioblastosis を背影とする直径3~4mm の粟粒大の多発性の β -細胞の adenoma で良性と診断されているが(図4)、IRI と悪性度との関係は表4のごとくである、良性の場合、IRI は悪性の場合よりも高値をとることが多いといわ

表 3 Values of Fasting blood-insulin levels in subjects with hypoglycemia-inducing adenomas compared with controls¹⁰⁾

Blood-insulin levels (μ U/ml)	Islet cell tumours	Controls
>200	23	—
100 — 199	33	—
60 — 99	46	1
40 — 59	32	8
<39	9	414

表 4 Part played by the nature of the tumour (N=normal value)¹⁰⁾

Blood-insulin level	Malignant	Benign	Adenomatous	Beta type uncertain
<N 2	6	6	1	2
>N 2	1	1	1	3
<N 4	3	11	1	4
>N 4	3	11	1	4

表 5 Part played by the size of the tumour (N=normal value)¹⁰⁾

Blood-insulin level	1—10mm	>10mm
<N 2	2	5
>N 2	1	2
<N 4	3	6
>N 4	3	6

れる¹⁰⁾。adenoma の大きさと血中 IRI との関係は表5の如く、その間には一定の関係がみられない。

Diazoxide の血糖上昇作用のメカニズムに関しては、インスリン分泌を抑制するものや¹¹⁾¹²⁾、交感神経系及びカテコールアミンを介して作用するものなど¹³⁾¹⁴⁾いろいろあり見解の一致をみない。さらに、Diazoxide のインスリン分泌抑制面について D-860 とインスリン分泌について equimolar level で拮抗するとする意見や¹¹⁾、Diazoxide 投与時、D-860 に対するインスリン反応が、投与しない場合に比らべ大とする Anderson ら¹²⁾の見解など、Diazoxide のインスリン分泌におよぼす作用についても、もちろん、それらの実験条件の違いを考慮に入れても、あい反する成績が報告されている。

Diazoxide のインスリン、血糖及び血中 FFA に対する作用とカテコールアミンのそれらに対する作用との類似性や¹⁵⁾、その他の基礎的実験¹³⁾¹⁶⁾からカテコールアミンの Diazoxide 血糖上昇作用における重要な役割が推定されるが、直接それを証明するためには、血中カテコールアミンの測定をおこなわなくてはならない。

本症例では、Diazoxide 投与により血中 IRI の低下、血糖値の上昇が認められ、Diazoxide 100mg に減量して、血糖値の低下とともに血中 IRI の増加がみられ、Diazoxide のインスリン分泌、血糖におよぼす作用の可逆性であることが推定された。Diazoxide 治療中、ブドウ糖に対するインスリン反応はほとんど完全に抑制されているのたいし、D-860 にたいするイ

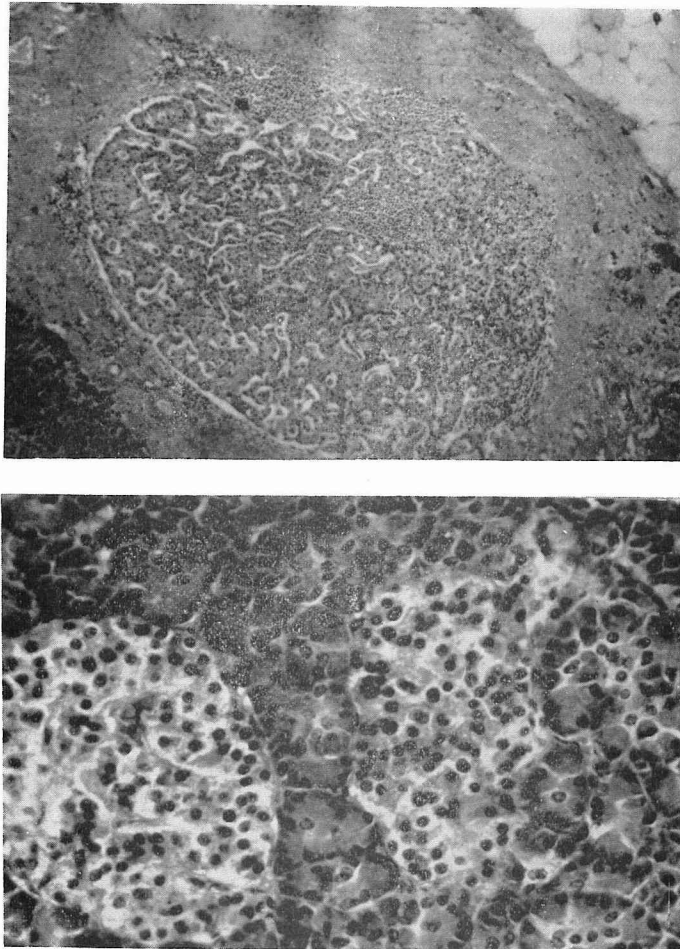


図 4

ンスリン反応は投与前に比べむしろ増強したグルカゴンに対するインスリン反応も良好であり、ブドウ糖によるインスリン反応との間に解離をみとめた。尿中カテコールアミンは、エピネフリン $18.7\mu\text{g}/24\text{hours}$ 、Norepinephrine $78.3\mu\text{g}/24\text{hours}$ で、正常値に比しやや高値をしめしている。Diazoxide の血糖上昇作用については、現在検索中でありおって報告する予定である。

最近、インスリン自己抗体による低血糖症例がしばしば報告されている¹⁷⁾。本症例でインスリン自己抗体の検索は未施行であるが、インスリン自己免疫をしめす低血糖症例の多くが、ブドウ糖負荷試験で糖尿病型をしめし、FBS が $40\text{mg}\%$ 以下になることが少ない点、本症例の臨床症状とかなり異ったニュアンスをもつ。したがって本症例がインスリン自己抗体によるとする可能性はかなり少ないと考えられる。

以上、若干の文献的考察をくわえて、Diazoxide で良好な成績を得たインスリノーマの1例について報告した。

文 献

- 1) J. Laurent, G. Debry, J. Floquet, Hypoglycaemic Tumours, Excerpta Medica pp. 11, 1971
- 2) Urteaga, Ballon, O. and Peralta A., A proposito de los casos de adenomas de los islotes de Langerhans, Arch. peru. Pat. Clin., 8; 337, 1954
- 3) Lundvall, O. and Johnsson, S., Insulom behandlat med diazoxidum. Nord. Med., 73; 33, 1965
- 4) Smyth, G. A., Shields, T. W. and Carroll, W. W., Functioning insulinoma superimposed on idiopathic epilepsy, Quart. Bull. Northw. Univ. Med. Sch., 28; 129, 1954
- 5) Boudin, G., Leger, L., Canivet, J., Lauras, A. and Labet, R., Adénome langerhansien révélé par une encéphalopathie hypoglycémique, Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 75; 1001, 1959
- 6) 平田幸正, Insulinoma, 臨床科学, 6; 11, 1670
- 7) Fajans, S. S. and Conn. J. W., New Engl. J. Med., 261, 832, 1961
- 8) Whipple, A. O., New Engl. J. Med., 226; 515, 1942
- 9) Floyd, J. C., Jr, et al., J. Clin. Endocr., 24; 747, 1964
- 10) J. Laurent, G. Debry, J. Floquet, Hypoglycaemic Tumour, Excerpta Medica pp 45, 1971
- 11) J. C. Basabe, M. D., N. L. Lopez, M. D., J. K. Viktora, Ph. D., and F. W. Wolff, M. D., Insulin secretion Studied in the Perfused Rat Pancreas, Diabetes 20; 1971
- 12) J. H. Anderson, Jr., Gerald W. Byrd, and William G. Blackard, Hyperresponsiveness to Tolbutamide of Dogs Pretreated with Diazoxide, Metabolism 20; 11, 1971
- 13) Donald C. Kvam, Ph. D., and Hubert C. Stanton, Ph. D., Studies on Diazoxide Hypoglycemia. Diabetes 13; 6, 1964
- 14) Staquet, M., Yabo, R., Viktora, J., and Wolff, F., An adrenergic Mechanism for Hyperglycemia induced by Diazoxide, (Metabolism Clin. Exp.) 14; 1000, 1965
- 15) Alan L. Graber, M. D., Daniel Porte, Jr., M. D., and Robert H. Williams, M. D., Diabetes 15; 319, 1966
- 16) Tabachnick, I. I. A., Gulbenkian, A., and Seidman, F., The effect of a benzothiadiazine, diazoxide on carbohydrate metabolism, Diabetes 13; 408, 1964
- 17) 平田幸正, 他, インスリン自己免疫を示した自発性低血糖の1例, 糖尿病, 13; 4, 1970

(1972. 7. 26 受稿)