

症例報告 (第26回若手奨励賞受賞論文)

TIA 様症状を契機に診断されたインスリノーマの1例

吉川 紘平¹⁾, 金子 遥祐²⁾, 辻 誠士郎²⁾, 河田 沙紀²⁾, 川原 綾香²⁾,
森 建介²⁾, 遠藤 ふうり²⁾, 原 倫世²⁾, 倉橋 清衛^{2,3)}, 吉田 守美子^{2,3)},
黒田 暁生^{2,4)}, 明比 祐子^{2,4)}, 遠藤 逸朗^{2,5)}, 船木 真理^{2,6)}, 福本 誠二^{2,7)},
安倍 正博³⁾, 松久 宗英^{2,4)}

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾同 内分泌・代謝内科

³⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学

⁴⁾徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター

⁵⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部生体機能解析学分野

⁶⁾徳島大学病院糖尿病対策センター

⁷⁾徳島大学先端酵素学研究所藤井節郎記念医科学センター

(令和3年11月9日受付) (令和3年11月24日受理)

症例は67歳の女性。4ヵ月前から食前にふらつきや一過性の右眼の見えにくさなどの一過性脳虚血発作(TIA)を疑う症状が出現した。2週間前に昼食前に意識障害を認め、31 mg/dLの低血糖を指摘され、その後も低血糖を繰り返すため当科に紹介された。随時血糖値49 mg/dLに対し、IRI 14.0 μU/mL, CPR 1.83 ng/mLとインスリン分泌は抑制されていなかった。造影CTで膵鉤部に17 mm大の早期濃染を示す腫瘤を認め、膵神経内分泌腫瘍が疑われた。選択的動脈カルシウム注入試験でも膵頭部にインスリノーマの局在を示す結果が得られ、膵頭十二指腸切除術を施行した。術後は高血糖となり、インスリノーマは切除できたと考えられた。本症例は自律神経症状を認めずTIA様症状を呈したため、診断までに時間を要した。インスリノーマでは低血糖の自律神経症状を欠き中枢神経症状が前面に立つことがある。また中枢神経症状は多彩であることから、原因不明の中枢神経症状ではインスリノーマを鑑別に挙げる必要がある。

インスリノーマはインスリンの過剰分泌によって低血糖症状をきたす膵神経内分泌腫瘍である。年間新規発症者数は1~3人/人口100万人とまれな疾患だが、膵の機能性内分泌腫瘍のうちでは最も頻度が高い¹⁾。好発年齢

は50歳代でやや女性に多く、5~10%が多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)に合併するとされる^{1,2)}。インスリノーマの古典的な診断基準としてWhippleの3徴候があり、空腹時の中枢神経症状を伴う低血糖発作、発作時に50 mg/dL以下の低血糖、ブドウ糖投与による症状の改善、が知られている³⁾。代表的な症状は、中枢神経症状(傾眠傾向、視力障害、異常行動、意識障害、痙攣)、自律神経症状(発汗、心悸亢進)、慢性的低血糖による症状(体重増加、記憶障害、知能低下)と多彩である⁴⁾。今回、ふらつきや片側の視野異常など一過性脳虚血発作(TIA)を疑う症状を初発症状とするインスリノーマの症例を経験したので報告する。

症 例

【症例】67歳女性。

【主訴】ふらつき、右眼の見えにくさ。

【既往歴】57歳から高血圧と脂質異常症、逆流性食道炎に対し近医で治療中。糖尿病の指摘はなし。消化管の手術歴はなし。

【現病歴】半年前から原因不明の嚥下困難感により摂取量が減少し、半年間で体重が4 kg減少した。4ヵ月前

から食事前にふらつきや一過性の右眼の見えにくさを自覚した。頭部 CT や MRI で脳に明らかな異常は指摘されなかったが、症状を繰り返すためアスピリンの内服を開始した。2週間前の昼食前に意識障害を認め前医に救急搬送され、随時血糖値31 mg/dL であり前医に入院した。入院中も食前や夜間に簡易血糖測定器で40 mg/dL 台の低血糖を頻回に認め、随時血糖値125 mg/dL に対して血中インスリン濃度 (IRI) 16.8 μ U/mL, 血中 C ペプチド (CPR) 2.35 ng/mL であり、当院に紹介された。

【嗜好歴】 飲酒なし、喫煙なし。

【家族歴】 父が高血圧と肝臓癌。膝疾患はなし。MEN1 を示唆する疾患の既往はなし。

【内服薬】 アジルサルタン 20 mg/日, インダパミド 1 mg/日, ピタバスタチン 1 mg/日, ボノプラザン 10 mg/日, アスピリン 100 mg/日。その他健康食品などの摂取はなし。

【身体所見】 意識清明。身長 152.2 cm, 体重 60.0 kg, BMI 25.9 kg/m²。体温 36.9°C, 脈拍 92回/分・整, 血圧 150/81 mmHg。頭頸部：眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし, 頸部リンパ節腫脹なし, 甲状腺腫大なし。胸部：呼吸音正常, 心音整で雑音なし。腹部：平坦・軟, 圧痛なし, 腸雑音正常, 肝脾腫触知せず, 腫瘤触知せず, 下腹部正中に帝王切開手術痕あり。下肢：下腿浮腫なし。皮膚：正常湿潤, 皮疹なし。神経学的所見：失語なし, 構音障害なし, 眼瞼下垂なし, 眼球運動障害なし, 対座法で視野障害なし, 顔面神経麻痺なし, 挺舌異常なし, カーテン徴候なし, 筋力低下なし, 感覚障害なし, 指鼻試験陰性, 膝踵試験陰性。

経 過

血液検査所見を表 1 に示す。随時血糖値 (PG) が 49 mg/dL にもかかわらず, IRI 14.0 μ U/mL, CPR 1.83 ng/mL とインスリン分泌は抑制されていなかった。しかし, インスリン自律分泌に関してこれまでに提唱されている各種指標は, Fajans の指標 : IRI/PG=0.29 (陽性判定基準 >0.3), Grunt の指標 : PG/IRI=3.5 (陽性判定基準 <2.5), Turner の指標 : [(IRI×100)/(PG-30)]=73.7 (陽性判定基準 >200) といずれも基準を満たさなかった。トランスアミナーゼが軽度高値であったが, 画像検査も含め肝硬変ではなく, 低血糖の原因になるものではないと考えられた。内分泌学的検査では, ACTH とコルチゾールは基準値内で, 迅速 ACTH 負荷試験のコルチゾールの頂値 26.5 μ g/dL であり副腎皮質機能低下症は否定された。低血糖に反応して GH が上昇していた。インスリン自己免疫症候群の原因となるインスリン抗体 (IAA) は検出されなかった。また, 血清カルシウムと intact PTH より原発性副甲状腺機能亢進症を認めず, 家族歴もなかったことから, MEN1 は否定的であった。

前医では, 図 1 に示すように, 十分に経口摂取を行っている状況下でもフラッシュグルコースモニタリングおよび簡易血糖測定器により 40 mg/dL 台の低血糖を頻回に認めていた。当院入院後は 2000 kcal/日の食事に加え, 10%ブドウ糖液を 60 mL/h で持続投与を行ったが, 夜間は 70 mg/dL 台, 毎食前や食後 2 時間には 50 mg/dL 台の低血糖を頻回に認め, 1 日に何回もブドウ糖による血糖補正を要した。アンギオテンシン受容体拮抗薬は薬剤性低血糖をきたす可能性が報告されており, 入院後すべての内服薬を中止したが低血糖は改善しなかった。絶

表 1 血液検査結果

【血算】		BUN	12 mg/dL	PRL	13.99 ng/mL
WBC	6400 / μ L	Cre	0.59 mg/dL	LH	38.2 mIU/mL
RBC	378 × 10 ⁴ / μ L	Na	142 mEq/L	FSH	67.9 mIU/mL
HGB	12.1 g/dL	K	4.2 mEq/L	ガストリン	32 pg/mL
HCT	36.3 %	Cl	103 mEq/L	グルカゴン	12.4 pg/mL
MCV	95.9 fl	Ca	9.2 mg/dL	intact PTH	48 pg/mL
PLT	246 × 10 ³ / μ L	随時血糖	49 mg/dL	インスリン抗体	<125.0 nU/mL
				結合率	<0.4 %
【生化学検査】		【内分泌学的検査】		Fajansの指標	0.29
TP	7.1 g/dL	IRI	14.0 μ U/mL	Gruntの指標	3.5
Alb	4.3 g/dL	CPR	1.83 ng/mL	Turnerの指標	73.7
AST	37 U/L	TSH	3.00 μ IU/mL		
ALT	50 U/L	FT4	0.71 ng/dL		
γ -GTP	33 U/L	FT3	2.9 pg/mL	【腫瘍マーカー】	
ALP	66 U/L	GH	4.86 ng/mL	CEA	0.6 ng/mL
T-Bil	0.3 mg/dL	ソマトメジンC	94 ng/mL	CA19-9	<1 U/mL
LDH	201 U/L	AGTH	20.0 pg/mL	DUPAN-2	≤25 U/mL
AMY	63 U/L	コルチゾール	8.7 μ g/dL	Span-1	<3 U/mL
CK	64 U/L	DHEA-S	45 μ g/dL		

食試験では、開始から3時間半後に46 mg/dLの低血糖とふらつきの増悪を認め試験を終了した。血糖値46 mg/dL時点のIRI 6.5 μU/mL (>6), CPR 0.98 ng/mLとインスリン分泌は抑制されておらず、グルカゴン1 mg負荷後に血糖値73と25 mg/dL以上の上昇を認め、絶食試験は陽性であった。

腹部ダイナミックCTでは膵鉤部に早期造影効果を示す17mm大の腫瘍を認め、膵神経内分泌腫瘍が疑われた(図2の白で囲んだ部分に腫瘍が存在)。他に膵頭部に9 mm大の嚢胞性腫瘍を認め膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)が疑われた。超音波内視鏡検査では、膵鉤部腫瘍は血流が豊富で造影剤で早期濃染される16×9 mm大のややlow echoic なmassとして描出され、膵神経内

分泌腫瘍に矛盾しない所見であった(図3, A-C)。さらに膵頭部～体部にかけて8 mmまでのlow echoic なmass数個を認めたが、造影所見より分枝型IPMNが疑われた(図3, D)。インスリノーマの確定診断のために、選択的動脈内カルシウム注入試験を施行した。図4に示すように、グルコン酸カルシウム投与後に胃十二指腸動脈と上腸間膜動脈でIRIが前値の2倍以上に上昇し、脾動脈では上昇を認めず、膵頭部にインスリノーマの局在が示唆される結果を得た。

治療は、腫瘍と膵管の距離が近いため、腫瘍核出術ではなく膵頭十二指腸切除術を選択した。病理所見では、synaptophysin, insulinoma-associated protein 1 (INSM1), chromogranin Aが陽性、核分裂像6.4/10HPF, Ki-67陽

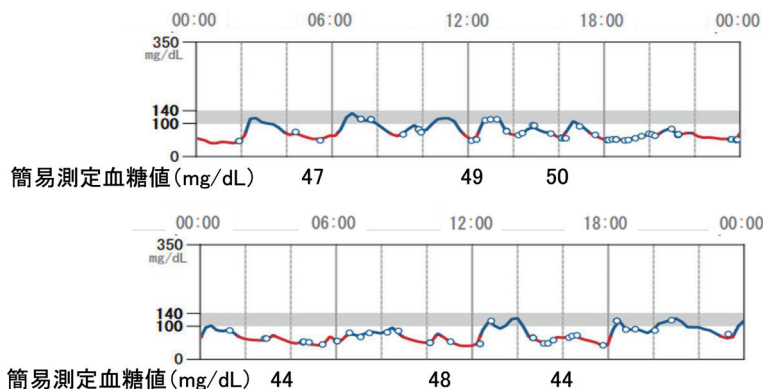


図1 フラッシュグルコースモニタリングおよび簡易測定血糖値結果
前医での代表的な2日間のフラッシュグルコースモニタリングによる血糖変動と簡易測定血糖値の結果を示す。赤は70未満のグルコース値を表す。

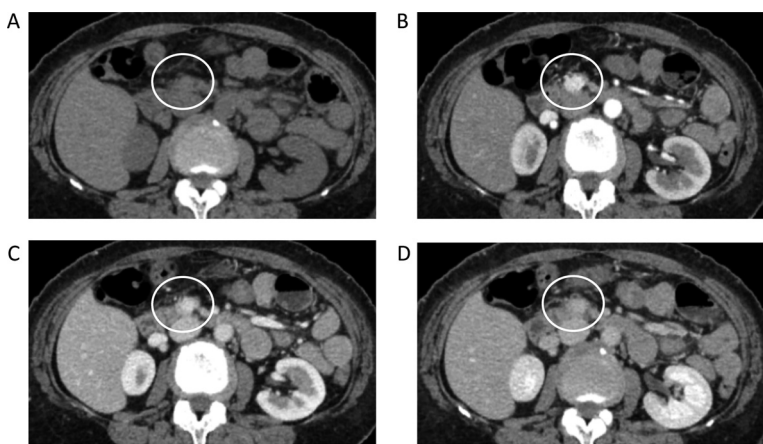


図2 腹部CT
A 単純, B 動脈相, C 門脈相, D 静脈相。白丸で囲んだ部分に早期造影効果を示す17mm大の膵鉤部腫瘍を認める。

性率2.1%より neuroendocrine tumor G2と診断され、リンパ節転移は認めなかった。臍頭十二指腸切除術後より低血糖は消失し、インスリノーマは切除されたと判断した。逆に相対的なインスリン分泌低下によると考えられる高血糖を認め、一時期インスリン治療を要したが、術後1ヵ月後には離脱できた。

考 察

本症例は典型的な自律神経症状を認めず、ふらつきや片側の視野異常などTIA様の症状を呈したため、診断までに時間を要した。インスリノーマでは、中枢神経症状に前駆して自律神経症状が起こることが多いが、ない

場合もある。特に低血糖発作を繰り返す場合は自律神経症状を欠くことがある⁵⁾。一般的に、低血糖症状は血糖値が55 mg/dL付近まで低下すると自律神経系の症状が起こり、さらに50 mg/dL以下になると中枢神経系の症状が出現する。しかし低血糖を繰り返すと、インスリンへの拮抗応答が減弱し⁶⁾、低血糖の閾値が低下し低血糖関連自律神経不全をきたし⁷⁾、特徴的な自律神経症状が消失することがある。反復低血糖により低血糖に対する閾値が低下する原因として、脳の毛細血管に発現している glucose transporter 1 (GLUT1) の発現量が増加するために脳内への糖取り込みが維持されることが関与しているとの報告がある⁸⁾。本症例では低血糖を繰り返していたために自律神経症状を欠き、中枢神経症状が前面に

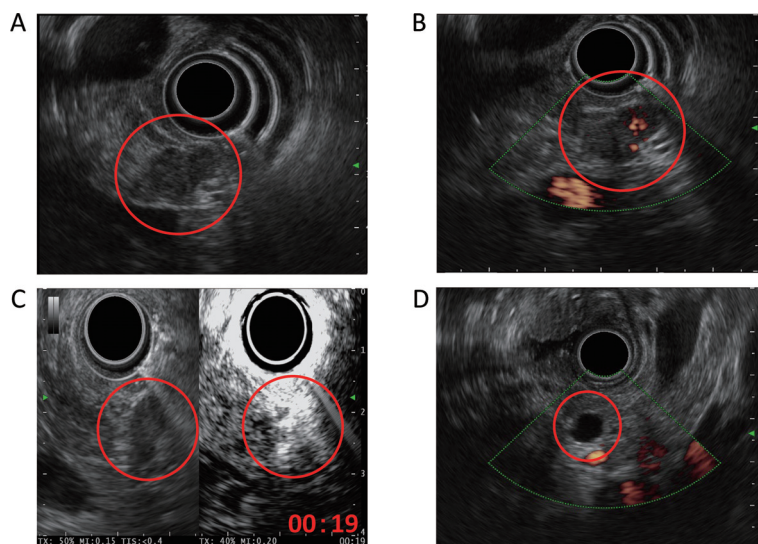


図3 超音波内視鏡検査

A. B 臍鉤部の16×9 mmのややlow echoic な分葉状のmass。内部に血流を認める。
C 臍鉤部の16×9 mmのmassはベルフルプタン造影で早期より濃染される。
D 臍頭部～体部にかけて、8 mm 大までのlow echoic なmassを数個認める。主膵管の拡張は認めない。

①胃十二指腸動脈、②上腸間膜動脈、③脾動脈のそれぞれにグルコン酸カルシウムを投与し、投与前と投与後20秒、40秒、60秒、90秒、120秒の総肝静脈のIRI値を測定した。



図4 選択的動脈内カルシウム注入試験検査方法の概要と結果を示す。

出ていた可能性が考えられた。インスリノーマの低血糖による中枢神経症状では、意識障害、昏睡、健忘症、視覚異常、性格変化、てんかんなど多様な症状が報告されており、本症例のような視覚異常はまれではない^{4,9)}。Mayo Clinic からの報告では、インスリノーマの症状出現から診断までの期間は平均4年(50ヵ月)以上と、診断の遅れが指摘されている¹⁰⁾。これはインスリノーマの低血糖症状が自覚されにくく、非典型的で多彩な症状を呈することに起因すると考えられる。従って、原因不明の中枢神経症状を呈する場合には、インスリノーマの低血糖を鑑別に挙げるのが重要である。

また、本症例では体重減少を認めたのも非典型的であった。インスリノーマでは典型的には体重増加や肥満を呈するとされている。これは低血糖を避けるために食事摂取が頻回になることや、インスリンによる脂肪蓄積作用によると考えられている^{10,11)}。一方で、体重増加を認めるのはインスリノーマ全体の25~42%の症例に過ぎないと報告されている^{9,12)}。本症例では、嚥下困難感により摂取量が低下したことが体重減少の原因と考えられた。嚥下困難感は器質的な異常を認めず、インスリノーマと関連した症状かどうかは不明のままであるが、入院後嚥下困難感が消失した。体重減少はインスリン抵抗性を低下させ、無症候性インスリノーマの症状出現までの期間を早めるとの報告があり¹³⁾、体重減少後にTIA様症状の出現を認めた本症例の経過とも一致していた。

結 語

ふらつきや片側の視野異常などTIAを疑う症状を初発症状とするインスリノーマの症例を経験した。インスリノーマの低血糖による中枢神経症状は多彩であることから、原因不明の中枢神経症状を呈する場合には、インスリノーマを鑑別に挙げる必要がある。

謝 辞

検査と手術を担当していただきました、徳島大学病院消化器内科および消化器外科の先生方に感謝申し上げます。

著者のCOI (conflict of interest) 開示：特になし

文 献

- 1) de Herder, W. W., Niederle, B., Scoazec, J. Y., Pauwels, S., *et al.*: Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology.*, **84**: 183-188, 2006
- 2) Falconi, M., Eriksson, B., Kaltsas, G., Bartsch, D. K., *et al.*: ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.*, **103**: 153-171, 2016
- 3) Cryer, P. E., Axelrod, L., Grossman, A. B., Heller, S. R., *et al.*: Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*, **94**: 709-728, 2009
- 4) Metz, D. C., Jensen, R. T.: Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.*, **135**: 1469-1492, 2008
- 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第2版作成委員会編: 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン2019年【第2版】。金原出版株式会社, 東京, 2019, pp. 24-27
- 6) Segel, S. A., Paramore, D. S., Cryer, P. E.: Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes.*, **51**: 724-733, 2002
- 7) Cryer, P. E.: The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes.*, **57**: 3169-3176, 2008
- 8) Simpson, I. A., Appel, N. M., Hokari, M., Oki, J., *et al.*: Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited. *J Neurochem.*, **72**: 238-247, 1999
- 9) Dizon, A. M., Kowalyk, S., Hoogwerf, B. J.: Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med.*, **106**: 307-310, 1999
- 10) Grant, C. S.: Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, **19**: 783-798, 2005
- 11) Kokkoris, P., Pi-Sunyer, F. X.: Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, **32**: 895-914, 2003
- 12) Prídavková, D., Samoš, M., Kyčina, R., Adamicová, K.,

- et al.*: Insulinoma presenting with postprandial hypoglycemia and a low body mass index: A case report. *World J Clin Cases.*, 8 : 4169-4176, 2020
- 13) Prelicpean, M. S., O'Neil, P. J., Bell, D. S. : Hyperinsulinemic hypoglycemia precipitated by weight loss. *South Med J.*, 98 : 726-728, 2005

Insulinoma with symptoms of suspected transient ischemic attack : A case report

Kouhei Yoshikawa¹⁾, Yousuke Kaneko²⁾, Seijirou Tsuji²⁾, Saki Kawata²⁾, Ayaka Kawahara²⁾, Kensuke Mori²⁾, Fuuri Endo²⁾, Tomoyo Hara²⁾, Kiyoe Kurahashi^{2,3)}, Sumiko Yoshida^{2,3)}, Akio Kuroda^{2,4)}, Yuko Akehi^{2,4)}, Itsuro Endo^{2,5)}, Makoto Funaki^{2,6)}, Seiji Fukumoto^{2,7)}, Masahiro Abe³⁾, and Munehide Matsuhisa^{2,4)}

¹⁾*The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Diabetes Therapeutics and Research Center, Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

⁵⁾*Department of Chronomedicin, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

⁶⁾*Clinical Research Center For Diabetes, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

⁷⁾*Fujii Memorial Institute of Medical Science, Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

SUMMARY

We report the case of a 67-year-old woman who had symptoms suggestive of a transient ischemic attack (TIA), such as lightheadedness and transient visual changes before meals for 4 months. She experienced altered consciousness before lunch and was taken to the emergency room 2 weeks ago. She had repeated hypoglycemia with a blood glucose level of 31 mg/dL. Insulin secretion was not suppressed, with an immunoreactive insulin level of 14.0 μ U/mL and connecting peptide immunoreactivity of 1.83 ng/mL for occasional blood glucose levels of 49 mg/dL. Dynamic CT revealed a 17-mm mass enhanced during the arterial phase in the pancreatic uncinate process, suggestive of a pancreatic neuroendocrine tumor. A selective arterial secretagogue (calcium) injection test revealed the localization of insulinoma in the head of the pancreas. Therefore, pancreatoduodenectomy was performed. Hyperglycemia occurred after the surgery, and it was judged that the insulinoma was resected. This case showed TIA-like symptoms without signs of sympathetic overdrive associated with hypoglycemia. Thus, the diagnosis was delayed. Insulinoma may present with symptoms of neuroglycopenia but not autonomic activity due to hypoglycemia. Insulinoma should be distinguished in patients with unknown neurological symptoms since neuroglycopenia caused by insulinoma is diverse.

Key words : Insulinoma, Hypoglycemia, Neuroglycopenia, Transient ischemic attack