

Title	選択的動脈内カルシウム注入法によるInsulinomaの局在診断の新しい判定基準
Author(s)	林, 隆元; 本田, 浩; 安森, 弘太郎 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(14), p. 952-956
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17295
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

選択的動脈内カルシウム注入法によるInsulinomaの 局在診断の新しい判定基準

林 隆元¹⁾ 本田 浩¹⁾ 安森弘太郎²⁾ 川嶋 明²⁾ 金子 邦之¹⁾
福谷 龍郎¹⁾ 立志 優子¹⁾ 盧 徳鉉¹⁾ 増田 康治¹⁾

1) 九州大学医学部放射線医学教室 2) 国立福岡中央病院放射線科

Selective Intra-arterial Injection of Calcium for Localization of Insulinomas : Proposed New Criteria

Takamoto Hayashi¹⁾, Hiroshi Honda¹⁾,
Koutarou Yasumori²⁾, Akira Kawashima²⁾,
Kuniyuki Kaneko¹⁾, Tatsuro Fukuya¹⁾, Yuko Tateshi¹⁾,
Tokugen Ro¹⁾ and Kouji Masuda¹⁾

To elucidate whether noninvasive arterial stimulation venous sampling (ASVS) is helpful for localizing insulinomas, calcium gluconate (0.02~0.025 mEq Ca²⁺ + /kg) was injected directly into the gastroduodenal, splenic and superior mesenteric arteries of six patients with episodic hypoglycemia.

In all six patients, there was a greater than 26-fold increase in serum insulin levels in blood samples obtained from the hepatic vein after the infusion of calcium into the artery supplying the tumor. However, in four of the six patients, such an injection into an artery not supplying the tumor resulted in a greater than twofold increase in insulin concentration. Accurate localization of the insulinomas was verified at surgery in all patients.

We believe that these false positive results were caused mainly by the influx of calcium via branches of intrapancreatic anastomoses.

In order to minimize false positive results, we have recommended the following new criteria for ASVS : maximum insulin concentrations exceeding 150 μ U/ml in blood samples obtained from the hepatic vein, and greater than twofold increases in insulin concentration.

We concluded that noninvasive ASVS is helpful in determining the location of insulinomas.

Research Code No. : 515.4

Key words : Pancreas, Neoplasm, Angiography

Received Jul. 6, 1994 ; revision accepted Nov. 2, 1994

1) Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

2) Department of Radiology, National Fukuoka Medical Hospital

はじめに

Insulinomaはその腫瘍径が小さいものが多く、術前の局在診断が困難であり、従来より種々の診断法が試みられた腫瘍である。中でもIngemanssonら¹⁾が報告した経皮経肝門脈採血法 (percutaneous transhepatic portal venous sampling, 以下PTPS法)は他の画像診断法と異なり機能に基づく診断法であり、本法の導入により腫瘍の局在診断能は向上した。しかしPTPS法においてはなお、1)インスリン(IRI)値の評価基準が確立されていない、2)疑陽性・疑陰性例が存在するなどいくつかの問題点が指摘されている²⁾。一方1991年Doppmanらは径2cm以下のInsulinoma 4例に対し、選択的動脈内カルシウム注入後肝静脈採血 (arterial stimulation and venous sampling, 以下ASVS法)を施行し、局在診断し得たことを報告した³⁾。ASVS法は、Insulinomaに対するインスリン分泌刺激物質であるカルシウムを腹腔動脈や上腸間膜動脈領域から選択的に負荷した後に、肝静脈採血を経時的に施行し、そのIRI値の変動によりInsulinomaの存在する領域を診断する方法である。Doppmanらは、カルシウム注入30秒または60秒後のIRI値が注入前の2倍以上上昇すれば、その領域にInsulinomaが存在すると判定して十分と述べている。今回われわれは、6例7結節のInsulinomaに対しDoppmanらと同様のASVS法を施行し、その問題点と判定基準について検討したので報告する。

対象および方法

対象は、1992年8月から1993年7月までの期間に、九州大学医学部附属病院にて臨床的にInsulinomaの存在が疑われASVS法が施行された6例(7結節)である。いずれもその後の手術にてInsulinomaとの病理学的診断が得られている。年齢は30-71歳(平均51歳)で、男性3例、女性3例である。

動脈造影は選択的腹腔動脈と上腸間膜動脈造影のほか全例に超選択的造影とDSA(Digital subtraction angiography)を施行し、必要に応じて斜位撮影や拡大撮影を追加した。

ASVS法は動脈造影に引き続き、Doppmanらの方法に準じ以下の方法で施行した。まず左右肝静脈へカテーテルの先

端を挿入した。ついでカルシウム(0.02-0.025mEq Ca²⁺/kg)を生食で希釈し総量5ccにして、上腸間膜動脈・脾動脈・胃十二指腸動脈の各動脈より注入した。ただし急速な血清カルシウム値の上昇を避けるため、各動脈からのカルシウム注入には15分以上の間隔をとった。採血は、注入前、注入後30、60、90、120、180秒に左右肝静脈よりそれぞれ施行した。IRI値の測定はダイナボット社のインシュリン・リアビーズIIを使用し、カルシウム注入前後のIRI値とそれぞれの比を求めた。ASVS法の判定は、Doppmanらの報告に基づき、カルシウム注入後のIRI値の最高値がカルシウム注入前の2倍以上上昇した動脈の支配領域に存在するとした。

結 果

Table 1に6症例の血管造影所見、ASVSの結果と手術所見を示す。腫瘍径は、4.5cmのものが1結節で、他の6結節はいずれも1.5cm以下であった。動脈造影では7結節中6結節が検出でき、5結節はhypervascularな腫瘍として、残りの4.5cmの腫瘍は中心部がavascularで辺縁部のみ濃染される腫瘍として描出された。体尾部の3結節は超選択的造影法にDSAや斜位撮影を追加することにより、その存在診断が可能であった。動脈造影で描出不能であった症例1は、手術にて脾尾部にその存在が確認された。

ASVS法では、脾尾部に腫瘍が存在していた3例(症例1, 4, 6)において脾動脈から、また脾鉤部に腫瘍が存在していた1例(症例3)においては上腸間膜動脈からのカルシウム負荷により、それぞれ26倍(最高IRI値172 μ U/ml)から115倍(1180 μ U/ml)の著明な肝静脈IRI値の上昇を認めた。ただしそのうちの2例(症例1, 3)では、胃十二指腸動脈と上腸間膜動脈からのカルシウム負荷においても2.1倍(18 μ U/ml, 60 μ U/ml)と6.4倍(13 μ U/ml)のIRI値の上昇が認められた。動脈造影にて脾体部に腫瘍濃染を認めた症例2では、腹腔動脈起始部の著明な狭窄のため、上腸間膜動脈から脾十二

指腸動脈を介する腹腔動脈領域への灌流が見られた。そのため脾動脈と上腸間膜動脈からのみカルシウムを注入し、それぞれ66倍(286 μ U/ml)と18倍(160 μ U/ml)のIRI値の上昇が見られた。動脈造影にて体部と尾部に1cmと0.5cmの2個の腫瘍濃染が認められた症例5では、脾動脈からのカルシウム負荷により851倍(596 μ U/ml)のIRI値の上昇を認めた。胃十二指腸動脈と上腸間膜動脈からの負荷においてもそれぞれ90倍(262 μ U/ml)、12倍(61 μ U/ml)と高いIRI値の上昇を認めたため、同領域内のInsulinomaの存在も疑われたが、手術によりその存在は否定された。なおカルシウム負荷による副作用や本法による合併症は認めず、全例術後低血糖症状は消失し、経過は良好であった。

6症例のInsulinomaに対し延べ17領域からASVS法を施行し、Doppmanらの報告に基づいてわれわれが設定した基準に従い判定した結果と手術所見を対比した。その結果ASVS法によるInsulinomaの局在診断のsensitivityは100%(6/6)と高かったものの、specificityは45%(5/11)、accuracyは65%(11/17)と低い結果であった(Table 2)。一方、カルシウム注入後の肝静脈のIRI値が2倍以上上昇し、かつIRIの最高値が150 μ U/ml以上を示した場合を陽性と判定すると、sensitivityは100%(6/6)、specificityは82%(9/11)、accuracyは88%(15/17)と明らかに向上した(Table 3)。

考 察

Insulinomaは、脾ランゲルハンス島B細胞の腫瘍性増殖により、インスリンが過剰に分泌されるため、低血糖を招来する疾患である。その治療の基本は外科的切除であり、術前に腫瘍の局在を診断することは重要である。中村ら⁴⁾の報告によれば、腫瘍の発生部位は頭部26%、体部31%、尾部35%、体尾部7%、異所性1%と体尾部領域に好発し、腫瘍径は2cm未満のものが76%と多く、多発例9%、悪性例10%である。このようにInsulinomaは腫瘍径が小さく、多発例も

Table 1 Angiographic findings, ASVS tests and surgical results in 6 patients

Case	Age	Sex	Angiographic findings	Increase in Insulin Levels in Hepatic Vein Sample after Calcium Injection (Maximum Insulin Levels after Calcium Injection [μ U/ml])			Surgical Sites	findings Size (mm)
				SPA	GDA	SMA		
1	42	F	not detected	52* (1882)	2.1 (60)	2.1 (18)	tail	10
2	45	F	hypervascular	66 (286)	/	18 (160)	body	8
3	71	M	hypervascular	1.6 (10)	6.4 (13)	98 (761)	uncus	12
4	30	M	peripherally hypervascular	115 (1180)	0.8 (27)	1.1 (10)	tail	45
5	70	F	hypervascular hypervascular	851 (596)	90 (262)	12 (61)	tail body	5 10
6	50	F	hypervascular	26 (172)	1.6 (10)	1.7 (12)	tail	10

SPA: Splenic artery

GDA: Gastroduodenal artery

SMA: Superior mesenteric artery

/: Not performed *: Increase ratio defined as the maximum level after calcium injection divided by the level before calcium injection

存在するため、術前の局在診断は重要であるにもかかわらず必ずしも容易ではない。

Insulinomaの局在診断については、各種画像診断が施行され、その報告例も多数見られる。体外式超音波検査(以下US)は簡便で非侵襲的であるが、その検出率は19~60%^{2), 4), 5)}と必ずしも高くない。その原因として、USでは膵尾部の観察に限界があり、また患者の体型や術者の技量などに左右される可能性が高いことが考えられる。CTによるInsulinomaの検出率は、30~80%^{6), 11)}と報告により差が見られるが、全体的にはやはり低い報告が多い。しかし最近のCT装置の進歩に伴い、造影剤のbolus injection, thin slice scanを用いた報告では72%²⁾と比較的高い報告も見られるようになってきている。

血管造影法は、Insulinomaが血管に富む腫瘍が多いことから、従来より有用な術前検査法と考えられてきた。しかしその検出率は54~85%¹¹⁾⁻¹³⁾と比較的ばらつきがあり、ことに対象症例中小さな腫瘍の割合が多いほどその検出率は低い。自験例においては、比較的小さな腫瘍が多いにもかかわらず、7結節中6結節が血管造影にて検出可能であった。これは、超選択的造影法にDSAや斜位撮影を追加したことに起因すると考える¹⁴⁾。

術中超音波検査は、各種画像診断法の中で最もInsulinomaの検出率が高く、90%以上の報告が多い⁵⁾⁻⁷⁾。Gormanらは、多発症例で最小0.3cmの腫瘍まで診断できたと報告しており⁷⁾、術中時の触診と同様必ず施行されるべき検査法と思われる。

以上のような画像診断法と異なり、PTPS法とASVS法はInsulinomaのインスリン分泌機能を利用してその局在診断に役立つ検査法である。PTPS法は1975年Ingemanssonら¹⁾により開発されたホルモン産生腫瘍に対する局在診断法で、Insulinomaの検出率は90%以上の高い報告が多い^{2), 4), 6)}。

Table 2 Localization of Insulinomas by ASVS tests according to the following criterion (increase ratio ≥ 2)

surgical results		ASVS tests	
		positive	negative
positive	6	6 (100%)	0 (0%)
negative	11	6 (55%)	5 (45%)
		sensitivity	100%
		specificity	45%
		accuracy	65%

Table 3 Localization of Insulinomas by ASVS tests according to our new criteria (increase ratio ≥ 2 and maximum level $\geq 150\mu\text{U/ml}$)

surgical results		ASVS tests	
		positive	negative
positive	6	6 (100%)	0 (0%)
negative	11	2 (18%)	9 (82%)
		sensitivity	100%
		specificity	82%
		accuracy	88%

¹⁵⁾。しかし、1)侵襲性がある、2)IRI値の評価基準が確立されていない、3)疑陽性・疑陰性例が存在する、などの問題点が指摘されている²⁾。

ASVS法は、今村ら¹⁶⁾がZollinger Ellison症候群患者のgastrinomaの局在診断のためにセクレチンを用いて行ったのが最初である。Doppmanら³⁾は、上腸間膜動脈は脾鉤・脾臓下部、脾動脈は脾体尾部、胃十二指腸動脈は脾頭上部、固有肝動脈は肝転移巣を主に栄養すると仮定して、各動脈からカルシウムを選択的に注入したのちに、両側の肝静脈から

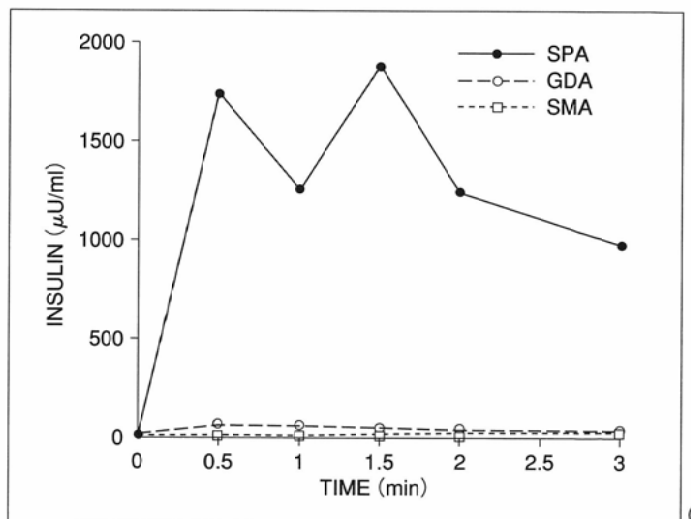
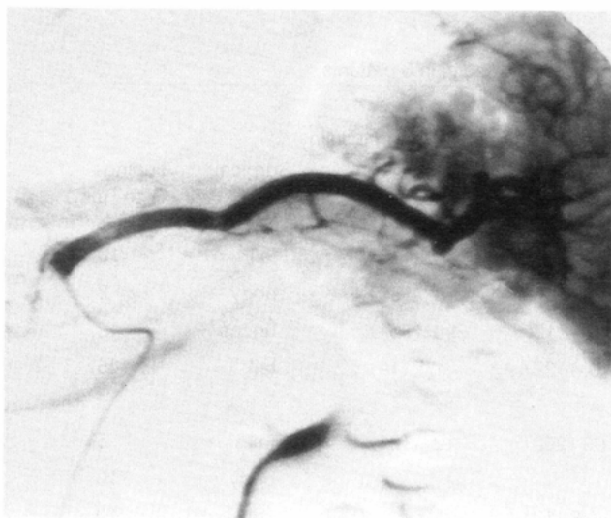


Fig.1 Case 1.

(A) Selective splenic angiogram shows no hypervascular tumor.

(B) Graph illustrates insulin levels after the injection of calcium into the superior mesenteric, gastroduodenal and splenic arteries. The 52 fold increase in insulin level in the splenic artery was obtained, suggesting the insulinoma in the pancreatic body or tail.

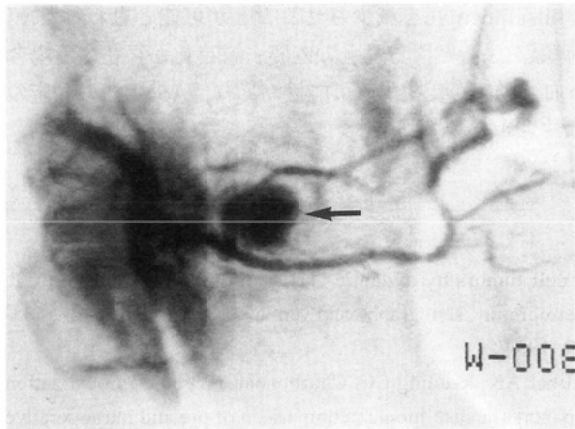
At surgery, insulinoma was found in the pancreatic tail.

ら採血し、そのIRI値の変動によりInsulinomaの局在診断を行うことを提唱した。

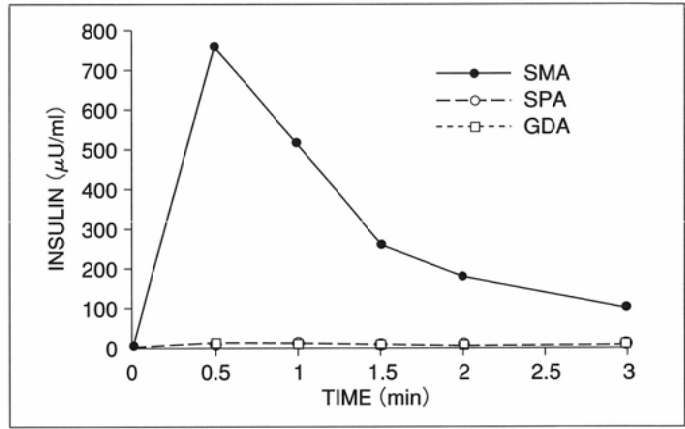
今回われわれが経験した6症例においては、Insulinomaが存在する領域の動脈からのカルシウム負荷により、肝静脈IRI値が26~851倍(最高IRI値172~1882 μ U/ml)と著明な上昇を示したため、その局在診断が可能であった。しかし6例中4例において、Insulinomaが存在しない領域の動脈からのカルシウム負荷でも2.1~90倍(18~262 μ U/ml)の肝静脈IRI値の上昇が認められた。この原因として、カルシウムが膵内の吻合枝を介して注入動脈領域外へ流入した可能性が考えられる。膵頭部と体尾部の血管系の間には吻合枝(prepancreatic arterial arcade)が93.3%も存在するため¹⁷⁾、この膵内の吻合枝を介するカルシウムの流入が腫瘍局在部位以外の領域での肝静脈IRI値の上昇の原因と思われる。また注入時にカルシウムが逆流して他の領域へ流入した可能性もある。さらに膵臓を栄養する動脈の内腔に狭小化が存

在する場合には、血行動態が変化し、この場合には当然のことながら動脈の支配領域が通常と異なってくる。自験例の1例(症例2)においても、腹腔動脈の狭小化による上腸間膜動脈から膵十二指腸動脈を介する腹腔動脈領域への灌流が確認された。これらの事実より、肝静脈IRI値の2倍以上の上昇を陽性とするだけの判定基準では、false positiveを生ずる危険性が高いことが示唆された。

Doppman³⁾の4例報告では、Insulinomaが存在する領域の動脈からのカルシウム負荷により2~9倍(50~440 μ U/ml)の肝静脈IRI値の上昇を認め、自験例に比しその上昇の程度は低い。Insulinoma 30例について、組織学的所見と検査所見を対比したCreutzfeldtらの研究によると、腫瘍の中には豊富な β 顆粒を有し、インスリン含量の多い型から、 β 顆粒をほとんど欠き、インスリン含量の低い型まで種々の型が認められている¹⁸⁾。このため、カルシウム負荷後の肝静脈IRI値の上昇の程度には、腫瘍内のインスリン含量によりかな



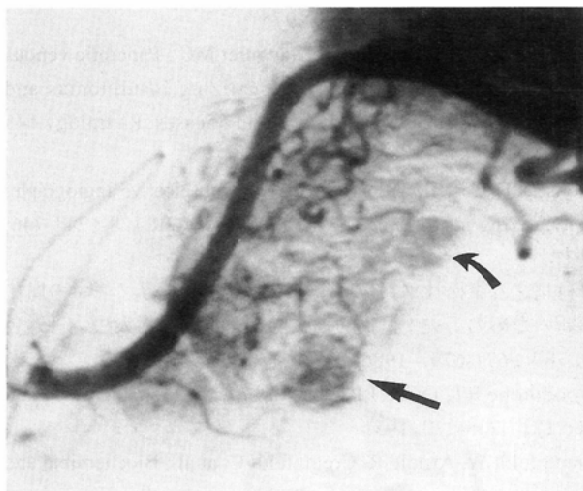
(A)



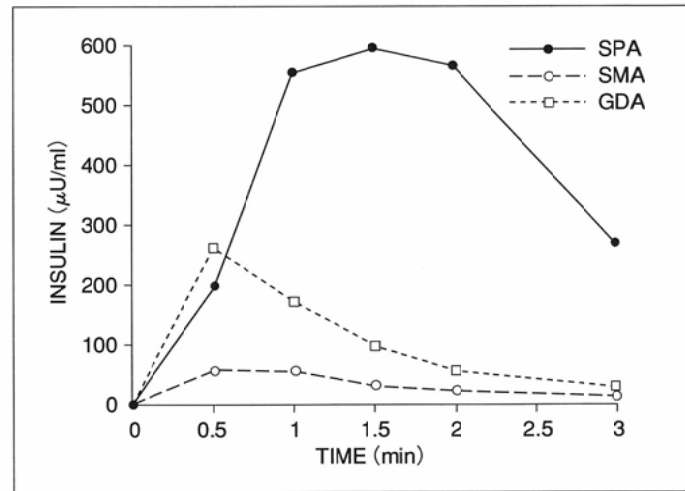
(B)

Fig.2 Case 3.

(A) Selective inferior pancreaticoduodenal angiogram shows a hypervascular tumor, 1.2cm in diameter (arrows), in the uncinus process of the head of the pancreas.
 (B) Graph illustrates insulin concentration in blood samples taken from the hepatic vein. There is a 98-fold increase at 30 seconds after injection of calcium into the superior mesenteric artery.



(A)



(B)

Fig.3 Case 5.

(A) Selective splenic arteriogram shows two hypervascular tumors, 1 cm (straight arrows) and 0.5 cm (curved arrows) in diameter, in the body and tail of the pancreas.
 (B) Graph illustrates insulin concentration in blood samples taken from the hepatic vein. There is a 851-fold increase at 90 seconds after injection of calcium into the splenic artery. Note a 90-fold increase in insulin level in the hepatic vein following injection of calcium into the gastroduodenal artery. At surgery, two insulinomas were found in the body and tail of the pancreas.

りの幅が存在するものと思われる。したがって、IRI値の上昇度の判定基準を高くしすぎると、逆にfalse negativeを生ずる危険性が予想される。自験例6例とDoppmanらの4症例をあわせた10例中8例において、Insulinomaの存在しない領域でのカルシウム負荷により、肝静脈の最高IRI値は150 μ U/ml未満を示していた。すなわち、肝静脈の最高IRI値が150 μ U/ml以上でかつ2倍以上上昇した場合を陽性と判定すれば、false positiveをかなり減少させることが可能と考えられる。この新しい判定基準によりfalse positiveが減少する理由として、以下のことが考えられる。つまり、微量のカルシウムが脾内の吻合枝を介して腫瘍局在部位以外の領域に流入した場合、カルシウム注入前のIRI値が低いと、わずかなIRI値の上昇でも2倍以上に達するが、IRIの絶対値は容易には150 μ U/ml以上には上昇しないためと思われる。

ASVS法では注入したカルシウムが脾内の吻合枝を介して他の領域に流入する可能性が常に存在するため、その局在診断に際しては動脈造影や他の画像診断の所見を参考にしながら慎重に行う必要があると考える。また、背側脾動脈が脾動脈や上腸間膜動脈から分岐している症例では、脾内の広範囲にカルシウムが分布しないよう、さらに超選択的にカテーテルを挿入してカルシウム動注を行う工夫も必要

と思われる。しかしながら、ASVS法はPTPS法と比べ、1) 侵襲性が少ない、2) 疑陰性例がない、3) 通常の動脈造影に引き続いて行えるなどの利点があり、Insulinomaの質的診断のみならず局在診断法としても有用と思われる。ことに術前の画像診断で検出できない小腫瘍に対してその有用性が期待されるが、さらに解決すべき問題点も存在するため、検討を重ねる必要があると考える。

結 語

われわれが経験した6症例をもとに、ASVS法の問題点について検討し、以下の結果を得た。

1. 肝静脈IRI値の2倍以上の上昇を陽性とするだけの判定基準では、false positiveを生ずる可能性が高いことが示唆された。
2. カルシウム注入後の肝静脈の最高IRI値が150 μ U/ml以上でかつ2倍以上上昇した場合を陽性とする判定基準にすれば、false positiveを減少させることが可能と思われた。
3. 脾臓を栄養とする動脈の内腔に狭小化が存在する場合には、血行動態が変化する可能性があり、ASVS法の判定の際には注意が必要である。

文 献

- 1) Ingemansson S, Lunderquist A, Lundquist I, et al : Portal and pancreatic vein catheterization with radioimmunologic determination of insulin. *Surg Gynecol Obstet* 141 : 705-711, 1975
- 2) 上野恵子, 磯部義憲, 今里雅之, 他 : 画像診断法によるインスリノーマの局在診断についての検討. *日消誌* 86 : 2434-2443, 1989
- 3) Doppman JL, Miller DL, Chang R, et al : Insulinomas ; Localization with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology* 178 : 237-241, 1991
- 4) 中村卓次, 笹野伸昭, 黒田 慧 : 第19回日本消化器外科学会総会アンケート調査報告(主題 : 脾島細胞腫瘍) 脾島細胞腫瘍, 中村卓次, 笹野伸昭, 黒田 慧編. 259-265, 1983, 医学図書出版, 東京
- 5) Gunther RW, Klose KJ, Ruckert K, et al : Islet-cell tumors ; Detection of small lesions with computed tomography and ultrasound. *Radiology* 148 : 485-488, 1983
- 6) Gunther RW, Klose KJ, Ruckert K, et al : Localization of small islet-cell tumors ; Preoperative and intraoperative ultrasound, computed tomography, arteriography, digital subtraction angiography and pancreatic venous sampling. *Gastrointest Radiol* 10 : 145-152, 1985
- 7) Gorman B, Charboneau JW, James EW, et al : Benign pancreatic insulinomas ; Preoperative and intraoperative sonographic localization. *AJR* 147 : 929-934, 1986
- 8) Stark DD, Moss AA, Goldgerg HI, et al : CT of pancreatic islet cell tumors. *Radiology* 150 : 491-494, 1984
- 9) Rossi P, Baert A, Passariello R, et al : CT of functioning tumors of the pancreas. *AJR* 144 : 57-60, 1985
- 10) Krudy AG, Doppman JL, Jensen RT, et al : Localization of islet cell tumors by dynamic CT ; Comparison with plain CT, arteriography, sonography and venous sampling. *AJR* 143 : 585-589, 1984
- 11) Galiber AK, Reading CC, Charboneau JW, et al : Localization of pancreatic insulinoma ; comparison of pre and intraoperative US with CT and angiography. *Radiology* 166 : 405-408, 1988
- 12) Dunnick NR, Long JA JR, Krudy A, et al : Localizing insulinomas with combined radiographic methods. *AJR* 135 : 747-752, 1980
- 13) Fulton RE, Sheedy PF, McIlrath DC, et al : Preoperative angiographic localization of insulin-producing tumors of the pancreas. *AJR* 123 : 367-377, 1975
- 14) Roche A, Raisonniere A, Gillon-Savouret MC : Pancretic venous sampling and arteriography in localizing insulinomas and gastrinomas ; Procedure and results in 55cases. *Radiology* 145 : 621-627, 1982
- 15) Clouse ME, Costello P, Legg MA, et al : Subselective angiography in localizing insulinomas of the pancreas. *AJR* 128 : 741-746, 1977
- 16) 今村正之, 峯松壮平, 戸部隆吉, 他 : 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
- 17) Woodburne RT, Olsen LL : The arteries of the pancreas. *Anat Rec* 111 : 255-270, 1951
- 18) Creutzfeldt W, Arnold R, Creutzfeldt C, et al : Biochemical and morphological investigations of 30 human insulinomas ; correlation between the tumor content of insulin and proinsulin like components and the histological and ultrastructural appearance. *Diabetologia* 9 : 217-231, 1973