

## 症例報告

ジアゾキシドにて加療し、持続血糖モニタリングにて  
血糖推移を観察しえたインスリノーマの一例齋藤 新介<sup>1</sup>, 長坂昌一郎<sup>1</sup>, 齋藤奈緒子<sup>1</sup>, 松田 蓉子<sup>1</sup>, 高橋 学<sup>1</sup>, 岡田 修和<sup>1</sup>, 岡田 健太<sup>1</sup>,  
野牛 宏晃<sup>1,2</sup>, 大須賀淳一<sup>1</sup>, 石橋 俊<sup>1</sup><sup>1</sup>自治医科大学内科学講座内分泌代謝学部門 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1<sup>2</sup>水戸協同病院内分泌代謝糖尿病内科

## 要 約

症例は33歳の男性。痙攣発作を主訴に入院した。入院後に低血糖（40～50mg/dl）が頻発し血糖値が46mg/dlの時のCペプチドとインスリンの血中濃度は、それぞれ2.6ng/mlと11.1 μU/mlであったため、インスリノーマと診断した。しかし精神発達遅滞のため安静を必要とする検査を施行できず、インスリノーマの局在を明らかにできなかった。外科的加療は困難であるため、ジアゾキシド内服にて加療し、その経過を持続血糖モニタリングにて観察した。当初ジアゾキシド250mg/日で治療を開始したが、投与1～2日目では低血糖の改善はみられなかった。5日目に375mg/日に増量したところ、翌日から血糖200mg/dlを超えた。そのためジアゾキシド減量を行い、最終的に150mg/日で低血糖を回避できた。インスリノーマ症例のジアゾキシド治療に参考になる症例と考え、報告する。

（キーワード：インスリノーマ，持続血糖モニタリング，ジアゾキシド）

## 諸言

インスリノーマの根治的治療は手術による腫瘍摘出であるが、各種画像検査を行っても局在が明らかにならない症例や年齢等の社会的事情により、外科的治療が困難な症例も存在する。その場合内科的治療としてソマトスタチンアナログ、ストレプトゾトシン、ジアゾキシドなどの薬物があるが<sup>1)</sup>、我が国では保険適応の関係でジアゾキシドが用いられる症例が増えている。

持続血糖モニタリング（Continuous glucose monitoring；以下CGM）は、食後高血糖の検知やインスリン治療患者の低血糖の診断に広く用いられ<sup>2)</sup>、インスリノーマ患者の低血糖や薬物療法の効果判定の有用性<sup>3)</sup>も報告されているが、治療経過の詳細は報告されていない。

今回我々は精神発達遅滞のため安静を必要とする検査を施行できず、局在を特定できなかったインスリノーマ症例に対してジアゾキシドにて加療し、その効果をCGMにて観察しえた症例を経験した。同様の症例の治療上、示唆に富む所見を観察したので報告する。

## 症例

患 者：33歳男性

主 訴：全身痙攣発作

既往歴：1歳9か月で熱性痙攣、3歳で脳性麻痺、29歳で

統合失調症と診断された。33歳で下肢深部静脈血栓に対してワルファリンが開始。

家族歴：母方祖母，父方叔母，父方叔父が糖尿病。

現病歴：2006年（28歳）から暴れたり、不眠・徘徊といった精神運動症状があり、2007年（29歳）に近医精神科に入院し統合失調症と診断されチミペロン3mgの内服が開始、以後2011年の当院入院まで継続された。2007年の時点で体重は65kgであったが、2008年（29歳）より体重増加著明となり、1年で約30kgの体重増加がみられた。糖尿病の家族歴があることから母親が糖尿病を心配し、当院を受診し血液検査を行ったところ随時血糖43mg/dl、HbA1c（NGSP）3.8%であった。この時血中インスリン値は2.1 μU/mlと高値ではなく、インスリン拮抗ホルモンの低下もなく、特に低血糖症状もなかったため経過観察となっていた。2009年（31歳）から脱力発作、全身痙攣発作が起り始め抗てんかん薬を調節された。ミオクロヌス様発作もあったが、野菜ジュースなどを飲ませると良くなったというエピソードがあった。2011年9月（33歳）からは発作が下肢強直発作に変わり発作も1時間以上にわたるようになったため、同年10月29日に近医精神科に入院となった。11月5日からは大発作が頻回となりチオペンタール、フェノバルビタール等で発作は改善しないため、2011年11月8日に当院神経内科に転院となった。神経内科入院後に病棟での簡易

血糖検査で低血糖が頻発していることが判明し、11月14日に低血糖精査目的に当科紹介、その時の採血で随時血糖46 mg/dlの時に血中Cペプチド2.6ng/ml、インスリン11.1 μU/mlとCペプチド及びインスリン高値を認め、インスリノーマが疑われたため12月5日当科転科となった。

**当科転科時内服（1日量）：**カルバマゼピン500mg、ジメチコン120mg、ワルファリンカリウム4mg、酸化マグネシウム990mg、大建中湯®7.5g

**転科時現症：**身長155.6cm、体重91.9kg、BMI 38.0 kg/m<sup>2</sup>、

表1 検査データ

| 【血算】  |            | 【生化】       |              |
|---|------------|------------|--------------|
| WBC   | 5400/μl    | T.P        | 7.4g/dl      |
| RBC   | 394万/μl    | Alb        | 3.5g/dl      |
| Hb  | 12.4 g/dl  | BUN        | 10mg/dl      |
| Plt   | 17.1万/μl   | Cre        | 0.55mg/dl    |
| 【凝固】  |            | AST        | 43mU/ml      |
| PT  | 24.0秒      | ALT        | 93mU/ml      |
| PT-INR  | 2.01       | LDH        | 234mU/ml     |
| APTT  | 38.0秒      | ALP        | 240mU/ml     |
| 【血糖関係】  |            | T.Bil      | 0.60mg/dl    |
| 血糖  | 46mg/dl    | CK         | 444mU/ml     |
| HbA1c (NGSP)  | 3.4%       | Na         | 145mmol/l    |
| グリコアルブミン  | 9.2%       | K          | 3.9mmol/l    |
| 1,5-AG  | 27.2 μg/ml | Cl         | 110mmol/l    |
|   |            | Ca         | 9.5mg/dl     |
|   |            | P          | 2.6mg/dl     |
| 【ホルモン採血】  |            |            |              |
| GH  |            | 0.8ng/ml   |              |
| IGF-1   |            | 124ng/ml   |              |
| ACTH  |            | 33.9pg/ml  |              |
| Cortisol  |            | 15.6 μg/dl |              |
| TSH   |            | 2.35 μU/ml |              |
| F-T4  |            | 0.91ng/dl  |              |
| PRL   |            | 13.3ng/ml  |              |
| intact PTH  |            | 49pg/ml    |              |
| 抗インスリン抗体  |            | 結合率0.4%未満  | 濃度125nU/ml未満 |
| 【低血糖時採血】  |            |            |              |
| 当院神経内科転院時の随時採血  |            |            |              |
| 血糖46mg/dl,CPR2.6ng/ml,IRI11.1 μU/ml                       |            |            |              |
| 当院神経内科入院中の随時採血①   |            |            |              |
| 血糖61mg/dl,CPR1.7ng/ml,IRI7.5 μU/ml,インタクトプロインスリン17.3pmol/l |            |            |              |
| 当院神経内科入院中の随時採血②   |            |            |              |
| 血糖54mg/dl,CPR2.4ng/ml,IRI15.4 μU/ml                       |            |            |              |
| 当科転科時の随時採血  |            |            |              |
| 血糖54mg/dl,CPR1.1ng/ml,IRI6.8 μU/ml                        |            |            |              |

血圧131/54 mmHg、脈拍数82回/分・整、心音は僧房弁領域、肺動脈弁領域でLevine III/VIの収縮期雑音を聴取、肺野にラ音なし、腹部はやや膨隆、軟、腸蠕動音は良好、膝蓋腱反射の亢進や減弱なし。

**検査所見（表1）：**血算には異常なく、凝固ではワルファリン内服によりPT-INRは延長、生化学検査では軽度のAST、ALT上昇を認めた。血糖関係ではHbA1c (NGSP) 3.4%、グリコアルブミン9.2%と低値であり、インスリン拮抗ホルモンの基礎値には異常を認めず、抗インスリン抗体は陰性であった。低血糖時の採血では、随時血糖低値に比して血中インスリン、Cペプチド、あるいはインタクトプロインスリンの高値を認めた。多発性内分泌腫瘍症1型の合併の検査として、その他の下垂体前葉ホルモンの基礎値、血中カルシウム、intact PTHにも異常を認めなかった。

腹部エコーは全体的に描出不良であったが、観察範囲で明らかな異常所見は認めず、心エコーでは僧房弁逸脱症による僧房弁逆流症を認めた。複数回施行した胸腹部造影CTでは脾に異常所見を指摘されなかった（図1）。神経内科入院時の脳波では明らかなスパイクは認めず、脳波に左右差を認めなかった。

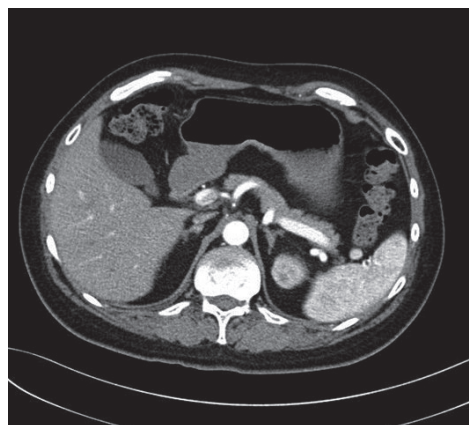


図1 脾ダイナミック造影CT  
脾腫瘍の局在は特定できなかった。

**経過：**低血糖症の鑑別として①胃の手術の既往はなく、また夜間にも低血糖が生じていることから反応性低血糖は否定的、②インスリン抗体陰性でありインスリン自己免疫症候群は否定的、③ホルモン検査値から下垂体前葉機能低下症、副腎皮質機能低下症は否定的であった。

インスリノーマの診断基準として用いられるGruntの基準 [血糖値 (mg/dl) / 血中インスリン値 (μU/ml) が2.5以下]、Fajansの基準 [血中インスリン値 (μU/ml) / 血糖値 (mg/dl) が0.3以上]、Turnerの基準 [血中インスリン値 (μU/ml) × 100 / (血糖値 (mg/dl) - 30) が50以上]<sup>4)</sup>については、3回の低血糖時採血においてTurnerの基準を2回満たした。Serviceの基準 (血中インスリン値 > 6 μU/ml、血中Cペプチド > 0.6ng/ml) は3回とも満たしておりインスリノーマと診断した。

なお各採血は原則朝食前に行っているが、夜間低血糖が頻発にみられており夜間にも経口にてブドウ糖投与が行われた。

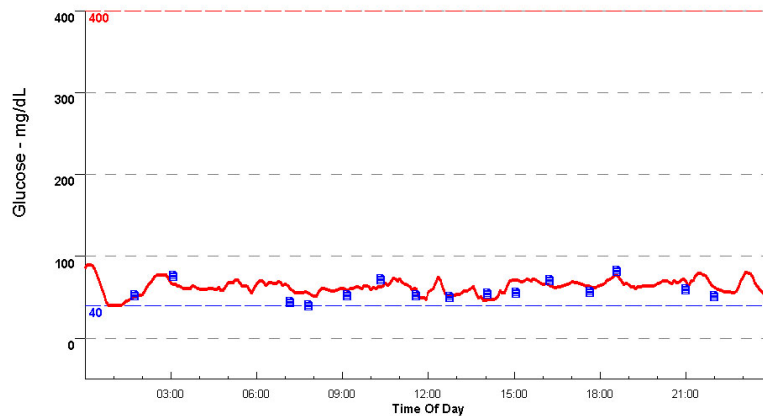


図2 A ジアゾキシド治療前CGM

1日を通して低血糖が持続している (平均血糖63mg/dl, 標準偏差9mg/dl)。

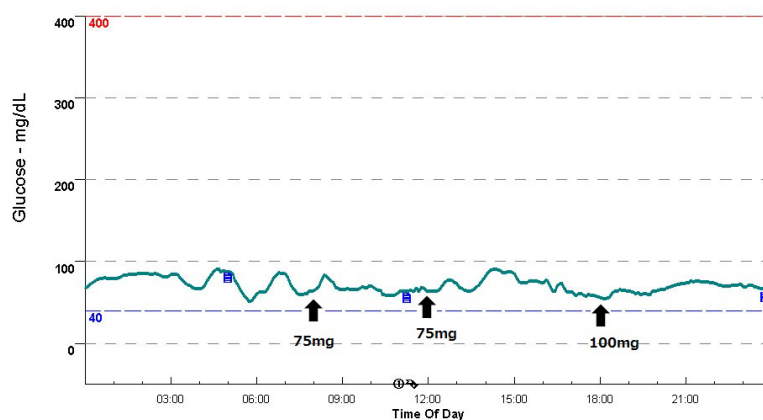


図2 B ジアゾキシド内服開始当日のCGM

矢印はジアゾキシドを投与したタイミングを示す。

内服開始直後では低血糖の改善はみられていない (平均血糖71mg/dl, 標準偏差9 mg/dl)。

インスリノーマの局在診断として膝ダイナミックMRI, 超音波内視鏡, 選択的動脈内カルシウム注入試験 (ASVS) も検討したが, 精神発達遅滞があり安静が保てないことが予想され施行できなかった。

インスリノーマの局在を明らかにできないため外科的治療は困難と考えられ, ジアゾキシドによる内科的治療を行うこととした。ジアゾキシド投与開始にあたり, 家人の同意を得てCGM (Medtronic社 MINIMED CGMS system gold) を腹部に装着し血糖推移の観察を行った。解析ソフトはMiniMed Solution CGMS Sensorを使用した。

まずジアゾキシド開始前には1日を通して低血糖が持続していた (図2 A)。24時間の平均血糖63mg/dlは, 当部門での健常者17名の平均96±9mg/dl (未発表データ) よりも明らかに低値であった。2011年12月16日からジアゾキシド250mg/日 (2.7mg/kg) で投与を開始した。投与タイミングはいずれも食前で朝75mg昼75mg夕100mgとした。投与開始日は平均血糖71mg/dlとやや上昇したが低血糖の十分な改善はみられなかった (図2 B)。その後もほぼ同様の血糖値で経過したため, ジアゾキシド投与開始後5日目に375mg/日 (4.12mg/kg, 朝125mg昼125mg夕125mg) に増量したところ徐々に血糖値は上昇し (図2 C), 翌日には血糖

200mg/dl台となったため再度250mg/日に減量した (図2 D)。最終的には150mg/日 (1.64mg/kg, 朝50mg昼50mg夕50mg) で低血糖を回避でき (図2 E), 2012年1月6日に当科を退院した。なお入院時グリコアルブミンは9.2%であったが, 退院時には15.3%まで改善を認めた。

退院後は外来にてHbA1c, グリコアルブミン値や患者の自覚症状 (空腹時の不機嫌, 不穩の出現, またそれらの症状のブドウ糖摂取による消失) をみて, ジアゾキシドの増量がされている。空腹時や早朝の不機嫌時に簡易血糖測定器で血糖を測定すると血糖は40~50mg/dl台となっており, 2012年2月にHbA1c (NGSP) 3.9%であったため, ジアゾキシド225mg/日に増量, 2012年10月から250mg/日に増量されている。ジアゾキシド開始後1年4か月経過した時点でジアゾキシドの副作用として四肢の多毛がみられたものの浮腫, 痙攣はみられていない。体重は低血糖発作消失とともに徐々に減少し, 87kgとなっている。

### 考察

本症例においては, 夜間低血糖が頻繁にみられており夜間にも経口にてブドウ糖投与が行われた。各採血は原則朝食前に行っているが, 夜間のブドウ糖投与があり厳密な意

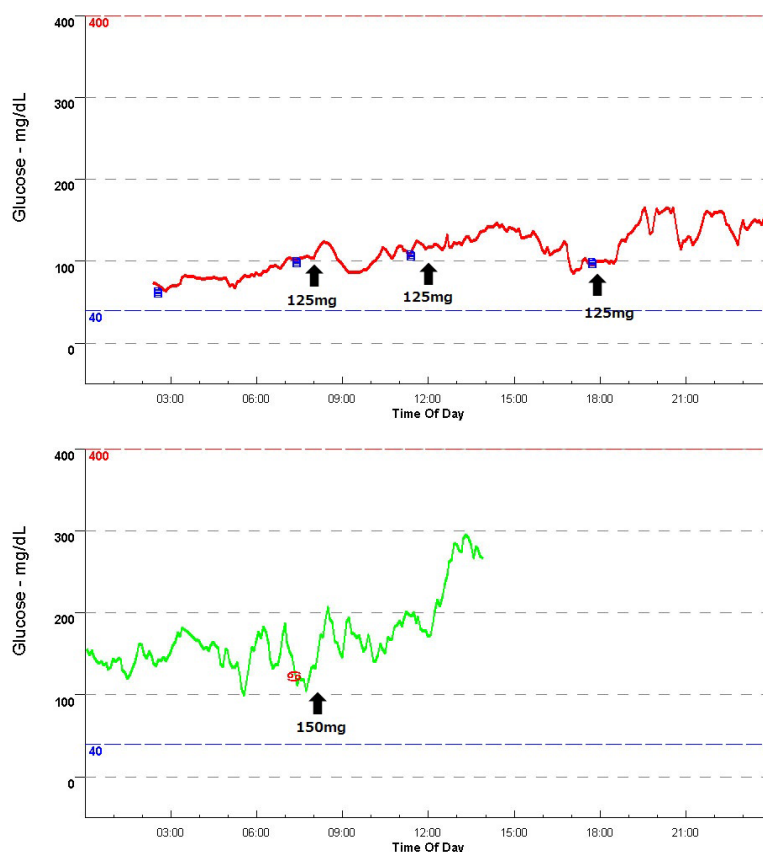


図2 C, D ジアゾキシド内服開始後5日目 (C), 6日目 (D) のCGM  
内服開始6日目は当初375mg/日→500mg/日への増量を予定していたが、  
6日目昼に血糖200mg/dl台となり、同日より250mg/日に減量した。

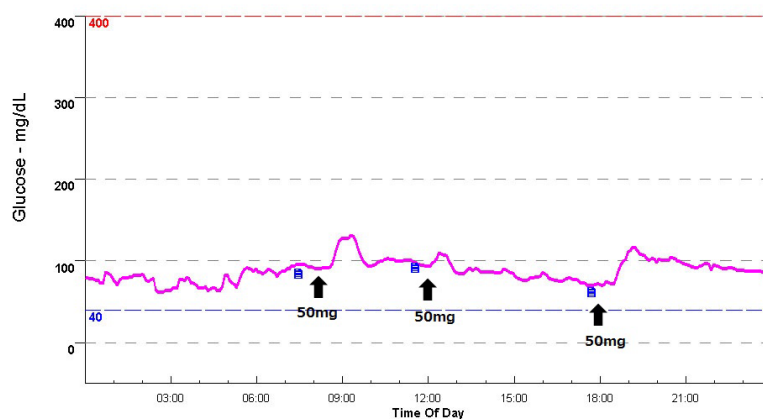


図2 E 退院前のCGM

150mg/日内服で低血糖は回避できている (平均血糖88mg/dl, 標準偏差13mg/dl)。

味での空腹時採血でないため随時血糖と記載をした。本症例では低血糖が食前食後を問わず出現しており、絶食試験により厳密な空腹時血糖を確認することは危険を伴い、このタイミングでの採血をインスリノーマの診断に用いることは問題ないと判断した。

インスリノーマはインスリンを自律的に産生、分泌する膵β細胞腫瘍である。インスリノーマの根治的治療は外科的に腫瘍を取り除くことであるが、大多数が直径2cm以下と小さく、局在診断が困難な症例も少なくない<sup>1)</sup>。また局

在が判明しても患者の状態によって外科的治療に踏み切れない症例も存在し、その場合内科的治療が検討される。本症例においても精神発達遅滞があることから、安静を必要とする検査を施行できず、インスリノーマの局在を特定できなかったため薬物治療を行うことになった。本症例は2007年 (入院の4年前) 頃から統合失調症と判断され、また抗てんかん薬の内服が行われていたが、これらはインスリノーマの低血糖による不穏、痙攣であった可能性が考えられた。ジアゾキシド投与後には痙攣発作はみられていな



いことは、その可能性を示唆する。

インスリノーマの内科的治療としてソマトスタチンアナログやジアゾキシドの投与があるが、本邦で現在保険適応が認められているのはジアゾキシドのみである（高インスリン血症性低血糖症が適応）。ジアゾキシドは膵島β細胞に存在する細胞膜 $K_{ATP}$ チャネルを開口させることにより膜電位を再分極化し、電位依存性 $Ca^{2+}$ チャネルを閉鎖させることにより細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度を低下させ、インスリンの分泌を抑制する<sup>5)</sup>。本邦でもインスリノーマに対するジアゾキシド治療についての症例報告が散見されるが<sup>6,7)</sup>、CGMを用いてその経過を詳細に検討した本邦での文献は、著者らが検索した限りでは見当たらなかった。海外文献においてもMunirらがインスリノーマ患者3例においてジアゾキシドを投与し、CGMで観察した報告<sup>3)</sup>をしているが、投与量と血糖変動について詳細な記載はされていない。

本邦におけるジアゾキシドの用量は1歳以上の幼小児及び成人に対して、1日3～8mg/kgを2,3回に分割投与とされているが、本症例においてはジアゾキシドを250mg/日(2.7mg/kg)から開始した。投与開始後数日間は低血糖の改善が不十分であったため、5日目に375mg/日(4.12mg/kg)に増量したところ明らかに高血糖となった(図2C)。このため投与量を漸減し最終的に150mg(1.64mg/kg)で低血糖を回避することができた。またGillらはインスリノーマに対してジアゾキシドを使用している40症例について解析を行い、ジアゾキシドの平均投与量は $267 \pm 138$ mg/日であり、最も多い処方例は300mg/日であったと報告しているが<sup>8)</sup>、本症例は体重92kg(BMI 38.0kg/m<sup>2</sup>)と肥満であったが、退院時点で150mg/日(1.64mg/kg)と添付文書の記載より少量でも低血糖を回避でき、375mg(4.12mg/kg)では血糖200mg/dl台となっていた。

以上のことからジアゾキシド開始の際は少量より投与を開始することが大切であり、また効果発現には数日以上を要すると考えられ、増量も慎重に行うべきであると思われる。ジアゾキシドの副作用として高血糖性昏睡が報告されており<sup>5)</sup>、治療開始時にはCGMもしくは頻回の血糖測定によりきめ細かく経過観察することが必要である。

従ってCGMはジアゾキシドの治療効果を観察するのに有効な手段と考えられるが、正常血糖時や高血糖時に比べて、低血糖時にはCGM測定結果の信頼性が低下することが報告されており、その点を考慮する必要がある。Zijlstaらは、簡易血糖測定器とCGMの測定値の誤差を検討したが、absolute relative difference [(CGM値 - SMBG値) / SMBG値 × 100%] の平均値は、測定された全血糖範囲では16.7%である一方、血糖70mg/dl以下の時に限れば38.8%と正確性は低下し、実際の低血糖をCGMの低血糖アラートで指摘できた感度は37.5%であったと報告している<sup>9)</sup>。

本症例では長期的な副作用として、投与開始後半年程度経過したところから四肢の多毛がみられた。またジアゾキシドの副作用として体液貯留があり、これによる僧房弁逆流症の悪化も懸念されたがジアゾキシド開始後1年4か月の時点でみられていない。そのほかジアゾキシドの副作用として嘔気、急性膵炎、血小板減少等も報告されている

が<sup>5)</sup>、このような症状も認められていない。ジアゾキシドによる治療はあくまでも機能的なインスリン分泌抑制であり、インスリノーマの根治は期待できない。今後も注意深く観察し、ダイナミック造影CTの再検査にて腫瘍の局在を明らかにしていく必要がある。

本論文の要旨は、2012年5月12日の第587回日本内科学会関東地方会で発表した。

利益相反の開示：著者全員は本論文の報告内容について、報告すべき利益相反を有しません。

## 文献

- 1) Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T, et al Pancreatic insulinoma : current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010 ; 9 : 234-241
- 2) Vaddiraju S, Burgess DJ, Tomazos I, et al Technologies for continuous glucose monitoring : current problems and future promises. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2010 ; 4 : 1540-1562
- 3) Munir A, Choudary P, Harrison B, et al Continuous glucose monitoring in patients with insulinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 ; 68 : 912-918
- 4) 有田好之, 伊藤鉄英 インスリノーマー診断と治療の現況 - . *日消誌* 2004 ; 101 : 359-366
- 5) 笠原英城 アログリセムカプセル25mg. *調剤と情報* 2008 ; 11 : 51-55
- 6) 加藤全 ジアゾキシドが有効であったインスリノーマの一例 (会議録). *糖尿病* 2012 ; 55 : 165
- 7) 丹羽靖浩 外科的切除が施行できず、ジアゾキシド内服にて安定した血糖コントロールが可能となったインスリノーマの一例 (会議録). *日内分泌会誌* 2011 ; 87 : 387
- 8) Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA Diazoxide treatment for insulinoma : a national UK survey. *Postgrad Med J* 1997 ; 73 : 640-641
- 9) Zijlstra E, Heise T, Nosek L, et al Continuous glucose monitoring : quality of hypoglycaemia detection. *Diabetes Obesity Metab* 2013 ; 15 : 130-135

# A case of insulinoma in which the therapeutic efficacy of diazoxide was evaluated with continuous glucose monitoring

Shinsuke Saito<sup>1</sup>, Shoichiro Nagasaka<sup>1</sup>, Naoko Saito<sup>1</sup>, Yoko Matuda<sup>1</sup>, Manabu Takahashi<sup>1</sup>, Nobukazu Okada<sup>1</sup>, Kenta Okada<sup>1</sup>, Hiroaki Yagyu<sup>1,2</sup>, Jun-ichi Osuga<sup>1</sup>, Shun Ishibashi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

<sup>2</sup>Present address : Department of Endocrinology and Metabolism, Mito Kyodo General Hospital, Ibaraki, Japan

## Abstract

A 33-year-old man was admitted to our hospital with convulsions. He displayed hypoglycemia with glucose levels of 40–50 mg/dl on capillary glucose measurement. He was diagnosed with insulinoma, based on biochemical data of elevated serum insulin (11.1  $\mu$ U/ml) and C-peptide (2.6 ng/ml) levels with a concomitant plasma glucose level of 46 mg/dl. Because his mental retardation was so severe that he never stayed still, we were unable to perform magnetic resonance imaging, endoscopic ultrasonography, or selective arterial calcium injection testing to localize the tumor. Medical treatment with diazoxide was started, and efficacy was monitored with a continuous glucose-monitoring device. The initial dose of diazoxide was set to 250 mg/day ; however, glucose levels remained low during the first two days. After the dose of diazoxide was increased to 375 mg/day on day 5, glucose levels were elevated over 200 mg/dl. A 150-mg/day dose was determined as the minimum effective dose to avoid hypoglycemia. In conclusion, continuous glucose monitoring is useful to evaluate the efficacy of diazoxide in a patient with insulinoma.

(Key Words : insulinoma ; continuous glucose monitoring ; diazoxide)