

# 胰島素瘤：十五年之臨床經驗

陳重助 林錫泉 王蒼恩 高進祿 周孫衍 施壽全

馬偕紀念醫院 胃腸肝膽科

## 摘 要

胰島素瘤 (Insulinoma) 是一種罕見的胰臟腫瘤，生長速度緩慢，通常小於10-20 mm；因此，臨床上難以確定其真正位置。本篇文章主要探討胰島素瘤的特性、臨床症狀、診斷方法，以提高其診斷率與開刀治療率。

從1984年7月到1999年7月，在這15年期間，凡是曾經被懷疑為胰島素瘤之患者共34位。經嚴格篩選後，完全符合臨床症狀與生化診斷者，共19人。再進一步探討各種影像學之診斷率：傳統腹部超音波為2/19(11%)，腹部電腦斷層掃描為3/14(21%)，核磁共振影像為1/2(50%)，高度選擇性動脈攝影為5/10(50%)，內視鏡超音波 (EUS) 為2/3(66.7%)，手術中超音波 (IOUS) 為2/3(66.7%)。

最後，建議應將EUS & IOUS列為例行性診斷工具；並參考其他文獻，提出胰島素瘤的診斷與治療流程圖。惟有以積極的態度去應用適當的影像學檢查，才能對胰島素瘤做出最精確的定位。此外，又提出兩項呼籲：不要將胰島素瘤誤診為神經精神疾病；對於無法開刀之患者仍應積極使用內科療法（如:Diazoxide、Octreotide），以減少低血糖所造成的危害。

**關鍵字：胰島素瘤 (Insulinoma)**

## 引 言

胰島素瘤 (Insulinoma) 是一種非常罕見的疾病，其年發生率約百萬分之一～四<sup>1,2</sup>；其臨床重點在於如何診斷，並精確的定位，以利於開刀切除。然而現有的非侵襲性影像學檢查(如腹部超音波、CT、MRI)，其診斷率僅有10-40%<sup>1</sup>。此外，又因為病程緩慢，且低血糖之症狀又不一定會持續出現，因此病人開刀的意願相當低。本篇文章在於研究本院胰島素瘤的臨床表現、診斷率、開刀率；並介紹各種先進之檢查技術，提出診斷&治療流程圖，以提高臨床醫師之警覺性，並安排適當的檢查以期早日治療。

## 材料及方法

回溯整理1984年7月到1999年7月，15年間在本院曾經被懷疑為胰島素瘤之病患共34位。經篩選分析後，排除詐病、肝腎衰竭、營養不良，腦下腺、腎上腺、甲狀腺功能低下，口服降血糖藥物或施打胰島素；凡符合兩次Whipple's triad (血糖濃度小於45mg/dl, 因而產生低血糖之症狀，且補充葡萄糖後可明顯而迅速恢復者)，且發作時合併Insulin > 6  $\mu$ U/ml & Insulin/Glucose (I/G)比值>0.3者，則被設定為胰島素瘤<sup>6</sup>。再進一步統計各種症狀、影像學檢查等相關資料。

## 結 果

本研究最後收集19位病人；男性6位，女性13位。在臨床&

生化診斷為胰島素瘤的同時，其年齡層從4歲至70歲，中位數為48歲，而平均值為 $47.44 \pm 10.28$ 。發生低血糖症狀時，其血糖、胰島素、I/G比值、C-peptide 濃度分述如下：

- (1) 血糖值為13~45mg/dl (中位數為31，平均值為 $1.52 \pm 5.82$ )。
- (2) 胰島素濃度為17.1~160 $\mu$ U/ml (中位數為41.9, 平均值為 $55 \pm 25.92$ )
- (3) I/G比值為0.314~6.143 (中位數為1.298，平均值為 $1.917 \pm 1.313$ )
- (4) C-peptide為1.66~28.4ng/ml (中位數為6.61，平均值為 $9.76 \pm 7.15$ )

(註：C-peptide於飯前之正常值為0.8~4.0)。

接受72小時空腹測試者有8人，均在6~36小時的測試期間產生低血糖症狀，其中位數為16小時，平均值為 $17.63 \pm 6.13$ 。從開始有症狀到就診之期間，從1個月到10年、41年不等，除去10年&41年之兩位病人，其中位數為6個月，平均 $7 \pm 4$ 個月。其症狀分析統計如表一，其中以失去神智、昏厥、冒冷汗較常見；各種影像學檢查之結果如表二。合併各種影像學檢查於術前之定位率 (location) 只有5/19 (26%)，若含術中超音波 (IOUS) 也只有6/19 (32%)。其腫瘤大小從7~30mm (中位數為16mm，平均值為 $15.67 \pm 6.16$ )。在這6個患者中，共找出8顆腫瘤 (有2個人各有2個胰島素瘤)；其於胰頭、體，尾部之分佈分別為4、1、3個腫瘤，且均是良性，無MEN-I之情形。其中有一婦人拒絕開刀，因此在一年內連續發生2次車禍、骨折而入院；另一人則因為風濕性心臟病合併心衰竭而無法開刀。因此，只有4個人進行手術切除。所有不開刀或無法開刀之患者，均無使用內科療法 (如Diazoxide & Octreotide)；其中有一病人出院不到一個月就因為猝死，送回本院急診。

## 討 論

胰島素瘤其分佈年齡由嬰兒到80歲，均有可能發生；但以

40~50歲為高峰期，男女比率均等或女性稍多。85~90%為良性且單一腫瘤<sup>2,3,4</sup>。生長速度緩慢，通常小於10~20mm<sup>1,3,5</sup>，且99%長在胰臟內<sup>3</sup>，並均勻分佈於頭、體、尾部（各佔1/3）。5~15%為惡性<sup>6,7,8</sup>（含MEN-I），其診斷標準乃非病理切片，而在於是否有侵犯鄰近組織、血管、淋巴結與肝臟<sup>6</sup>，且通常大於25mm，發現時已有5~10%會轉移到肝臟及鄰近之淋巴結<sup>3,9</sup>。產生低血糖之症狀的機率並非決定於腫瘤之大小<sup>1</sup>；而且胰島素瘤分泌胰島素時不受迴饋抑制，所以反覆無常、無法預測。因此，低血糖症狀出現之時刻不一定，但通常好發於空腹時（早餐前&傍晚）、運動後<sup>18</sup>。由於生長速度緩慢，且低血糖症狀並非持續發生，因此有些病人甚至能忍受30年之久<sup>10</sup>；本院之病人甚至於18歲發病，59歲才確定診斷，並接受開刀切除。但一般而言，由症狀發生到診斷、開刀切除，平均約2年<sup>10</sup>。其臨床症狀除了典型的低血糖性神經症狀（neuroglycopenic syndrome，神智不清、意識障礙、頭暈、健忘、人格異常、言行怪異等），與代償性交感神經症狀（adrenergic syndrome，如心悸、冒冷汗、顫抖），其他如因為進食可以改善症狀而養成常吃東西的習慣，因此約30~50%的患者體重會增加<sup>6,10</sup>；另外20~39%以癲癇發作，8%以精神病來表現<sup>10,11,12</sup>，因此常被誤診為神經精神病。此外，因為腫瘤僅10~20mm，於術前定位的成功率僅40~60%<sup>1,7,9,13,14</sup>；最近配合EUS & ASVS(後述)，其成功率約80~90%<sup>3,9,15,16</sup>。既使剖腹探查併用觸診與手術中超音波（IOUS），仍有5%無法找到胰島素瘤之位置<sup>1,7,13,16,17</sup>。推究本院術前無法定位胰島素瘤之原因，不外乎無法充分利用EUS（僅用於3人）；積極性不夠，14位患者經影像學檢查後仍無法定位，但僅有1人施行剖腹探查併用IOUS。所以在此參考各類文獻以探討其診斷方法，並提出診斷流程與治療方針，如附圖一。

#### (1) 隔夜禁食測試（overnight fasting test）

觀察其臨床症狀，測量血糖、胰島素& C-peptide之濃

度。對正常人而言，發生低血糖時，會產生迴饋性抑制，使胰島素濃度小於3~5 $\mu$ U/ml。若病人血糖濃度降到45mg/dl以下，而胰島素濃度仍高於6 $\mu$ U/ml，或I/G比值大於0.3，就應該高度懷疑，其準確性高達90%<sup>6</sup>。

#### (2)長時間禁食測試 (72 hrs fasting test)

每6小時抽血檢測血糖、胰島素濃度、I/G比值、C-peptide，直到產生低血糖之症狀為止。若是胰島素瘤之患者，於24、48、72小時產生低血糖之敏感性分別為71%、92%、98%<sup>6</sup>。因此，若呈陽性反應，必須做更進一步的影像學檢查。

#### (3)腹部超音波

其診斷率約7~30%<sup>5,8,15,16,17</sup>；但若腫瘤大於2公分時，可達60~65%。

#### (4)腹部電腦斷層掃描 (CT scan)

其診斷率約11~40%<sup>5,8,9,11,13</sup>；但螺旋轉動式 (spiral dynamic) CT可使診斷率提高。

#### (5)核磁共振影像 (MRI)

其診斷率與CT相近，又因為價錢昂貴，有些學者不建議使用。

#### (6)Somatostatin Receptor Scintigraphy (SRS)

其診斷率約14~60%<sup>5,8,19</sup>。因為胰島素瘤具有Somatostatin receptor，據此原理而用放射性元素<sup>111</sup>In結合於Somatostatin以標示出其位置。然而胰島素瘤之接受器屬於subtype 2 & 5，所以診斷性大受影響。若應用於胃泌素瘤 (Gastrinoma) & 類癌 (Carcinoid)，反而有較高的準斷率 (80~90%)。臨床上不建議使用，除非真的找不到或用於評估是否有遠處轉移。

#### (7)高度選擇性動脈攝影

較具侵襲性，其診斷率約36~64%<sup>2,3,8,9,11</sup>。係利用胰島素瘤本身為高血管密度來定位。

(8)ASVS (動脈刺激、肝靜脈血液採樣術)

( Arterial stimulated venous sampling )

較具侵犯性，其診斷率約88~100%<sup>1,8,9,15,16</sup>。1991年由Doppman等人利用Ca<sup>2+</sup>可直接刺激胰島素的分泌，因此在胰臟動脈攝影的同時，分別由胃十二指腸動脈&上腸繫膜動脈(以上兩者負責胰臟頭部之血流)、脾動脈(負責胰臟體、尾部之血流)、固有肝動脈( proper hepatic a.負責肝臟部分血流，代表是否有肝轉移)等，直接注入Ca gluconate (0.00625~0.025meq/kg)。分別於注射前、注射後30、60、90、120、180秒測量右肝靜脈(hepatic v.)的胰島素濃度。若採集的濃度大於基礎值的2倍，可由該動脈負責之血流區域來間接判斷位置。一般而言，所刺激的胰島素濃度，在60秒時最高，於120秒時回到原點。其優點在於診斷率與胰島素瘤之大小無關，而僅與胰島素之分泌能力有關。所以對於隱晦性(occult)胰島素瘤，如太小、β-cell hyperplasia、adenomatosis、nesidioblastosis(胰島母細胞增殖)尤為有效<sup>1,3,20</sup>。有些學者甚至列為例行性檢查，以徹底切除胰島素瘤<sup>2,20</sup>。

(9)THPVS (皮下穿肝之門靜脈血液採樣術)

( Transhepatic portal venous sampling )

最具侵襲性之方法，其診斷率約67~90%<sup>9,11,13,15,16</sup>。其操作係經由皮下穿肝進入門靜脈、脾靜脈&上腸繫膜靜脈，在X-光透視下每間隔1公分採取靜脈血液，並測量每段胰島素之濃度，以間接判斷位置。其操作困難度最高、最耗時、昂貴，同時因為穿肝易導致腹內出血、膽汁外漏形成腹膜炎，且診斷率比EUS & ASVS還低，目前已不建議使用<sup>1,7,15</sup>。

(10)EUS (內視鏡超音波)

稍具侵襲性，其診斷率約70~90%<sup>1,3,5,9,17</sup>。典型的胰島素瘤在超音波下呈現均勻之低回音（homogeneous, hypoechoic）。因為侵襲性較低，準確性高，且能直接確認位置、大小，被公認為最基本之例行性檢查<sup>3,9</sup>。其缺點為小於1公分或長在尾部時的敏感性較低（約40%）<sup>1</sup>，且有時無法分辨周圍之淋巴結而造成偽陽性<sup>21</sup>。此外，對β-cell hyperplasia、adenomatosis、nesidioblastosis之敏感性也不盡理想<sup>9</sup>。

#### (11) IOUS（手術中超音波）

（Intra-operative ultrasound）

其診斷率約86~100%<sup>2,8,13,19</sup>。若併用有經驗的觸診，可達95~100%<sup>1,17,19</sup>。此外，又可釐清胰管、膽管、血管等之相關位置；因此IOUS已被公認為手術中的例行性檢查，以期徹底切除所有腫瘤，並可確認相關之解剖位置，以減少併發症的產生。

#### (12) 手術中靜脈血液採樣術（IOVS）

（Intra-operative venous sampling）

切除腫瘤後20~30分鐘，測量門靜脈&周邊靜脈之胰島素濃度是否有明顯降低，或血糖是否有升高，以確定腫瘤是否完全切除<sup>1,2</sup>。本院曾於手術前、腫瘤摘除後15 & 30分鐘測量周邊血糖濃度，分別為85、239、234mg/dl。

基於上述之簡介、文獻之報導與本院之經驗，應該將EUS & IOUS列為例行檢查工具；而且最好於手術完成時順手作一下IOVS，以確定胰島素瘤之完全切除。

在治療方面，良性的胰島素瘤可經由外科切除而治癒；即使是惡性合併遠處轉移，若手術危險性不高，亦應儘量切除以減少低血糖之發生率。約有5~10%的病人，在剖腹探查後仍找不到胰島素瘤，此時應以內科療法為主，勿盲目切除胰臟。若效果不佳，只好根據ASVS之資料採取盲目遠端胰臟（約2/3）切

除術 (blind distal pancreatectomy)，其成功率約25~50%<sup>1</sup>。若失敗，則再考慮全胰臟切除術。對於肝臟轉移，TAE (經肝動脈栓塞術) 仍有相當不錯之療效<sup>22</sup>。化學輔助療法以Streptozocin + 5-Fu較有效，而Doxorubicin亦有不錯之療效。

對於不適合開刀或無法開刀之患者 (如腫瘤無法定位、身體太虛弱、已有轉移等)，才考慮內科療法。常用的藥物如Diazoxide, Somatostatin analogue (如Octreotide，其商品名為Sandostatin)，Verapamil，Phenytoin等。Diazoxide可使59%的病人完全免於低血糖之威脅，使38%的病人減少發作次數；惟其副作用較高 (47%)，以水份滯留 (可輔以Thiazide)、多毛症、腸胃不適為主，但通常是輕微而可以忍受的<sup>23</sup>。Octreotide之副作用較低，對65%的病人而言，能明顯抑制胰島素的分泌<sup>6,7,24,25</sup>，惟其價錢相當昂貴且一天必須皮下注射2-3次，所以實用性大減。至於其他長效型的Somatostatin analogue，如Lanotride (商品名為Somatuline)可14天肌肉注射一次<sup>26,27</sup>，而Octreotide-LAR (long-acting release)可28天由臀部肌肉注射一次，在臨床使用上更為經濟方便；惟其療效尚待進一步之評估。本院對於拒絕開刀或無法開刀之患者，均無嘗試內科藥物治療，可能與一位病人在一年內發生2次車禍，另一病人之猝死有關。因此，對這些患者仍須積極使用內科療法，以減少低血糖之發生率。

## 參考文獻

1. Philippe L. Pereira et al. Insulinoma and islet cell hyperplasia: Value of the calcium intraarterial stimulation test when

- findings of other preoperative studies are negative. *Radiology*. March 1998; 206(3): 703-709.
2. Charles Proye, Francois Pattou, Bruno Carnaille et al. Intraoperative insulin measurement during surgical management of insulinomas. *World J Surg*. 1998; 22: 1218-1224.
  3. Rajiv Bansal, William Tierney, Steven Carpenter et al. Cost effective of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1999; 49(1):19-25.
  4. L. Defreyne, K. Konig et al. Modified intra-arterial calcium stimulation with venous sampling test for preoperative localization of Insulinomas. *Abdominal Imaging*. 1998; 23:322-331.
  5. T Zimmer, U Stolzel, M Bader et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinoma. *Gut*. 1996; 9:562-568.
  6. Service FJ. Hypoglycemia. In: DeGroot L, ed. *Endocrinology*. Vol. 2. 3<sup>rd</sup> ed, Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1995; 1612-1616.
  7. Dietmar Simon, Achim Starke, Peter E. Goretzki et al. Reoperative surgery for organic hyperinsulinism: indication and operative strategy. *World J. Surg*. 1998; 22:666-672.
  8. Charles K. Brown, David L. Bartlett et al. Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. *Surgery*. Dec 1997; 122(6): 1189-1194.
  9. Norman W. Thompson, Peter F. Czako, Lori L. Fritts et al. Role of endoscopic ultrasonography in the localization of

- insulinomas and gastrinomas. *Surgery*. Dec 1994; 116(6): 1131-1138.
10. Ana Marie Dizon, Stephan Kowalyk, Byron J. Hoogwerf. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinoma. *Am J Med*. 1999; 106:307-310.
  11. Chung-Yau Lo, King-Yin Lam, Ahnie W.C. Kung et al. Pancreatic insulinoma: A 15-year experience. *Arch Surg*. Aug 1997; 132:926-930.
  12. Peplinski GM et al. Results of a prospective strategy to diagnosis, localize and resect insulinoma. *Surgery*. 1991;110: 989-997.
  13. Jian-Cun Huai, Wei Zhang, Hai-Ou Niu et al. Localization and surgical treatment of pancreatic insulinomas guided by intraoperative ultrasound. *Am J Surg*. Jan 1998; 175:18-21.
  14. Milana P. Boukhman, John H. Karam, John Shaver et al. Insulinoma-experience from 1950 to 1995. *West J Med*. Aug 1998;169(2):98-104.
  15. John L. Doppman, Richard Chang, Douglas L. Fraker et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Ann Intern Med*. Aug 1995; 123(4):269-273.
  16. Nikolay M. Kuzin, Aleksey V. Egorov, Sergey A. Kondrashin et al. Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of insulinomas. *World J. Surg*. June 1998; 22(6):593-598.
  17. Lloyd Axelrod. Insulinoma: cost-effective care in patient with a rare disease. *Ann Intern Med*. Aug 1995; 123(4): 311-312.
  18. Nancy Berman, Pauline Genter, Hsu-Fang Chou et al. Erratic oscillatory characteristics of plasma insulin concentration in patient with insulinoma: mechanism for unpredictable

- hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(9):2899-2903.
19. Charles Proye, Philippe Malraux, Francois Pattou et al. Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Surgery.* Dec 1998; 124(6): 1134-1144.
  20. S.Tsagarakist, J. Kaskarelis, C. Malagari et al. Regionalization of occult pancreatic insulinomas with the ASVS technique. *Clin Endocrinology.* 1997; 47:753-757.
  21. B.Schumacher, H.J. Lubke, T. Frieling et al. Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy.* 1996; 28:273-276.
  22. Winkelbauer FW. Nierderle B. Malignant insulinoma: permanent hepatic artery embolization of liver metastases. *Cardiovascular & Interventional Radiology.* Nov-Dec 1995; 18(6): 353-9.
  23. GV Gill, O Rauf, MacFarlane. Diadoxide treatment for insulinoma : a national UK survey. *Postgrad Med J.* 1997; 73: 640-641.
  24. Maton,P.N.:Use of Octreotide acetate for control of symptoms in patient with islet cell tumors. *World J.Surg.* 1993;17:504.
  25. Meier, R.F.: Gastroenteropancreatic endocrine tumors: effect of Octreotide treatment. In:*Pancreatic Disease : New Horizons*, M.W. Buchler, F.Halter, W.Uhl, editors. Karger Verlag, Basel, 1995, p.461.
  26. Tomassetti P. Migliori M. Gullo L. Slow-release lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. *Am J Gastroenterology.* Sep 1998 ; 93(9): 1468-71.
  27. Eriksson B. Renstrup J. et al. High-dose treatment with

lanreotide of patient with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Ann Oncology*. Oct 1997;8(10): 1041-4.

## **Insulinoma : A 15-year Experience**

Chung-Chu Chen , Shee-Chan Lin , Tsang-En Wang, Chin-Roa Kao,  
Sun-Yen Chou, Shou-Chouan Shih

**Gastrointestinal Division, Department of Internal Medicine,  
Mackay Memorial Hospital, Taipei , Taiwan**

Insulinoma is a relatively rare tumor, which occurs predominantly in the pancreas. The majority of insulinomas are benign and grow slowly, but have profound effects on the patient. However, the conventional imaging techniques usually do not detect the insulinoma preoperatively. The purpose of this study is to discuss the clinical manifestations of the insulinoma and the preoperative localization by current techniques.

During the past 15 years (1984-1999), 34 patients were suspicious for insulinoma by medical records. Nineteen patients were included in the present study based on the criteria of clinical symptoms ( Whipple's triad ) and biochemical studies. The sensitivity of the imaging studies was as follows: 2/19 ( 11% ) with transabdominal ultrasound, 3/14 ( 21% ) with abdominal computed tomography ( CT ) scan, 1/2 ( 50% ) with magnetic resonance imaging ( MRI ), 5/10 ( 50% ) with super-selective arteriography, 2/3 ( 66.7% ) with endoscopic ultrasound ( EUS ), and 2/3 ( 66.7% ) with the intra-operative ultrasound ( IOUS ). The result suggested that the EUS & IOUS should be done as routine

examination. We proposed an algorithm for the diagnosis and the management of insulinoma. It should be addressed with that the insulinoma needs to be differentiated from neuropsychiatric disorders and the hypoglycemic attack needs to be prevented by medication, such as Diazoxide and Octreotide .

表一 胰島素瘤之症狀分析

病人數目(百分率)

低血糖神經症狀 (Neuroglycopenia)	共19 (100%)
失去神智、知覺	11 (58%)
昏厥	10 (53%)
虛弱或頭暈	3 (16%)
飢餓感	3 (16%)
體重增加	3 (16%)
癲癇發作	3 (16%)
噁心	2 (11%)
譫妄	1 (5%)
代償性交感神經症狀	共10 (53%)
冒冷汗	8 (42%)
心悸	6 (32%)
手腳震顫	2 (11%)

表二 各種影像學檢查之結果

檢 查 工 具	檢 查 病 人 數	診 斷 率 (%)
腹部超音波	19	2/19 (11%)
CT	14	3/14 (21%)

MRI	2	1/ 2 ( 50%)
選擇性動脈攝影	10	5/10 ( 50%)
THPVS	1	0/ 1
EUS	3	2/ 3 ( 67%)
IOUS	3	2/ 3 ( 67%)

註： THPVS：皮下穿肝之門靜脈血液採樣術  
 EUS：內視鏡超音波 IOUS：手術中超音波

