

非胰島素瘤胰臟性低血糖症候群——  
一病例報告及文獻回顧

李亭儀\*,\*\* 楊宏智\*,\*\*\* 王繁芬\* 翁錦興\* 李美芝\* 林宏達\* 鄧錦泉\*

\*台北榮民總醫院暨 內科部新陳代謝科

\*\*台北醫學院附設萬芳醫院 內科部新陳代謝科

\*\*\*衛生署新竹醫院 內科部

## 摘 要

胰島母細胞增殖是指胰臟小島細胞瀰漫或擴散性的增生，造成嬰兒和小孩胰島素分泌過多引致低血糖最常見的原因，但在成人則較為少見，也被稱為非胰島素瘤胰原性低血糖症候群 (Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycemic Syndrome ; NIPHS)。本篇是報告一個 NIPHS 的個案。

一位 75 歲男性因昏迷被送到急診室，檢查發現血糖過低(血漿葡萄糖為 33mg/dl)，此時血清 C-peptide 濃度和胰島素濃度偏高，補充葡萄糖後意識完全恢復。病患沒有糖尿病史，近年常有飯後冒冷汗和全身無力的症狀，住院前也否認吃過任何藥物。病人 72 小時禁食試驗結果正常；C-peptide 抑制試驗發現靜脈注射胰島素後無法抑制 C-peptide 分泌；Glucagon 刺激試驗發現給藥後 5 分鐘 C-peptide 和胰島素濃度上升過高。選擇性動脈鈣輸注試驗發現於脾動脈、上腸系膜和胃十二指腸動脈在注射鈣後，胰島素濃度上升。因高度懷疑是 NIPHS 或胰島素瘤接受手術治療，手術中觸診及超音波並沒有發現腫瘤，進行胰臟尾部切除術，病理診斷確認是胰島母細胞增殖。術後空腹血糖上升到 140mg/dL，經飲食治療後，血糖控制良好，兩年半的追蹤沒有發生低血糖。但不幸病人於 2001 年因慢性阻塞性肺疾病(COPD)在別的醫院去世，死亡原因與低血糖或本疾病無關。

關鍵詞：低血糖 (Hypoglycemia)

非胰島素瘤胰原性低血糖症候群

(Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycemic Syndrome ; NIPHS)

選擇性動脈鈣輸注試驗 (Selective arterial calcium infusion test)

## 前言

低血糖的表現早在 19 世紀就被發現，但病因不明。直到 1920 年代，當胰島素開始被用作糖尿病治療時，才注意到胰島素注射所產生的低血糖現象，也會發生在

非糖尿病無胰島素注射的患者，稱為胰島素過多症 (hyperinsulinism)。Wilder 等人於 1926 年發現惡性胰島素瘤分泌過多胰島素所造成的嚴重性低血糖，而 Howard 等人則於 1929 年首次利用外科手術成功治療胰島素瘤引起的低血糖。後來放射免疫分析法的出現，胰島素濃度的測定證實這類患者的低血糖是胰島素分泌過多所造成<sup>1</sup>。Whipple 和 Frantz 於 1935 年統計文獻上的 75 例及其發現的 6 例手術確認的胰島素過多性低血糖病例，建議胰島素過多症導致低血糖的診斷要件有三：血糖過低、低血糖症狀及補充食物後低血糖症狀緩解，稱為 Whipple's triad。胰島素過多症可以是胰島細胞的異常增殖導致胰島素分泌過多所造成<sup>2,3</sup>，胰島細胞的增殖可以是局部性如胰島素瘤，或是瀰漫或擴散性如胰島母細胞增殖 (nesidioblastosis)。嬰兒和小孩最常見的胰島素過多症為後者<sup>8</sup>，此疾病最早是 Laidlaw 於 1937 年報告<sup>3</sup>，是胰島細胞瀰散或擴散性的增生所引起胰島素分泌過多，佔嬰兒和小孩的胰島素過多症約 50%<sup>4,5</sup>，機轉是與胰島  $\beta$  細胞膜上磺醯尿素接受體 ATP-敏感性鉀離子通道 (sulfonylurea receptor ATP-sensitive potassium channel) 的 Kir 6.2 及 SUR1 基因突變有關<sup>6,7</sup>。但在成人的胰島素過多症則以胰島素瘤為最常見的原因，胰島細胞瀰散或擴散性的增生只佔 0.5 - 5%<sup>2,8,9</sup>。成人的胰島細胞瀰散或擴散性的增生目前尚未發現與 Kir 6.2 及 SUR1 基因突變有關，但是偶爾與 MEN 1 共存<sup>10</sup>。Service 等人於 1995 年報告了 5 例成人的胰島母細胞增殖引致的胰島素過多症，其低血糖發生於飯後四小時內，72 小時長期禁食並無低血糖的發生。各病例所作的腹部超音波，斷層掃描，腹部放射血管照相結果都正常。選擇性動脈鈣輸注試驗結果都呈陽性反應，代表著胰臟  $\beta$  細胞的異常分泌。在胰臟手術中探查、觸摸和術中超音波都沒有發現胰島瘤。但經部分胰臟切除後，病理組織發現有胰臟小島肥大、胰島細胞增殖的特徵。這獨特的臨床特徵和功能試驗的結果，證實是一種擴散性胰島分泌過度的新症候群，故稱為非胰島素瘤胰原性低血糖症候群 (NIPHS; Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycemic Syndrome)<sup>11,12</sup>。在台灣，Chen et al. 及 Lu et al. 曾分別於 1993 年及 2002 年報告過三例成人的胰島母細胞增殖<sup>13,14</sup>。本篇是報告本院發現的一個在術前高度懷疑是 NIPHS 的個案。

#### 病例報告

一位 75 歲男性因昏迷於 1999 年某天上午被送到急診室，急診檢查發現血糖過低 (血漿葡萄糖為 33mg/dL)，補充葡萄糖後意識完全恢復，符合低血糖診斷標準的 Whipple's Triad，臨床臆斷為原因不明的低血糖，於是住院作進一步的檢查。病患主訴近年常有盜汗和全身無力的症狀，但會自行改善，而且每次發生的時間都是在飯後。該病患並無糖尿病病史，住院前也否認吃過任何藥物，當天到急診前已吃過早餐。病人曾於 1991 年因食道癌做過次全食道與胃賁門切除 (subtotal esophagectomy and cardiectomy)。

住院時血壓、脈搏、呼吸都正常，體重 73 kg，身高 168 cm，BMI (body mass index) 26kg/m<sup>2</sup>，理學檢查除胸腹部有手術疤痕外，其他並無特殊發現，生化檢查都在正常範圍，再次確認病人在住院前並無服用或施打任何藥物後，便開始進行一系

列有關低血糖的檢查。由於病人住院後並沒有再發生低血糖，而且急診室低血糖時的血中胰島素和 C-peptide 結果尚未出來。加上病人有食道癌病史，做過胃腸道手術，而且低血糖發生的時間偏向飯後性，所以進行五小時葡萄糖耐受試驗和混合餐試驗，由於沒有低血糖發生，病人進一步接受 72 小時長期禁食檢查，結果也是正常。其他各項檢查包括 ACTH 刺激試驗 (表一)、胃腸內視鏡、超音波、電腦斷層及核醫等癌症追蹤檢查並無發現任何腎上腺功能不足、癌病復發或轉移的跡象。急診室發生低血糖時的 C-peptide 和胰島素報告結果回來顯示在隨機血糖只有 33mg/dl 時，C-peptide 濃度為 3.88ng/ml、胰島素濃度為 23.7  $\mu$ U/ml (I/G ratio : 0.72)，証實是高胰島素性低血糖症。於是作更進一步的檢查：C-peptide 抑制試驗 (C-peptide suppression test)，病患經一晚禁食後，在檢查空腹血糖和 C-peptide 後，慢慢靜脈輸注胰島素 (總量 0.125 U/kg) 持續 60 分鐘，每 10 分鐘偵測血糖至 60 分鐘時同時測量 C-peptide 濃度，發現胰島素給藥 60 分鐘後，C-peptide 無法抑制至該年齡層和 BMI 的標準之下 (表二) 15；Glucagon 刺激試驗 (Glucagon

stimulation test)，病患經一晚禁食後，在檢查空腹血糖和 C-peptide 後，靜脈注射 glucagon 1mg，發現 glucagon 給藥 5 分鐘後，胰島素濃度從 9.6  $\mu$ U/ml 上升到 136.9  $\mu$ U/ml，C-peptide 濃度從 2.07ng/dl 上升到 >5.68ng/ml (表三)。以上兩項試驗更加深病人為高胰島素性低血糖症的可能性，但腹部斷層掃描沒有發現胰臟或其他地方的腫瘤，更讓人懷疑該病人是否罹患成人的胰島母細胞增殖。所以進行選擇性動脈鈣輸注試驗 (selective arterial calcium infusion test)，檢查方法是在脾動脈、上腸系膜動脈、胃十二指腸動脈分別注射 0.025mEq/kg 的鈣，如果右側肝靜脈收集到的胰島素濃度於注射鈣後 30 至 120 秒鐘間較基礎值增加兩倍以上者是為陽性，結果發現於脾動脈、上腸系膜動脈 (superior mesenteric artery) 和胃十二指腸動脈 (gastro-duodenal artery) 在注射鈣後，胰島素濃度都有明顯上升的現象 (表四) 16,17。綜合上述各項發現，臆斷為胰島素瘤或胰島母細胞增殖，進行手術治療。手術中觸診及超音波並沒有發現腫瘤，於是進行了胰臟末端 50% 切除術。胰臟尾部切除約 11 X 2.5 X 2 cm。整件檢體肉眼檢測正常，一連串的切片 (間隔 0.2 - 0.3 cm) 後肉眼檢查也無發現異常或腫瘤。顯微鏡檢查發現胰島大小及數量都增加，有些胰小管中生出胰島，胰島細胞有粗染色質、明顯核仁、增加核質比例 (nuclear-cytoplasmic ratio) 等發育不良的變化 (圖一及二)，病理診斷確認為胰島母細胞增殖。手術後，病人空腹血糖上升至 140mg/dL，出現胰臟部分切除後糖尿病，病人在接受飲食治療後，在兩年半的追蹤期間，平均空腹血糖在 70 至 140 mg/dl，飯後血糖約在 108 至 180 mg/dl，期間並未接受任何降血糖藥物治療，病人也沒有再發生低血糖的現象。但不幸的是，最近在追蹤本個案時意外發現病人於 90 年 3 月因慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 在別的醫院去世，根據瞭解，病人死亡原因並未發現與低血糖或本疾病有任何相關性。

討論

胰島母細胞增殖是 Langerhans 氏島的新生細胞分化 (neodifferentiation)，是嬰兒時發生持續性胰島素分泌過多造成低血糖 (persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy) 的最常見原因。胰島母細胞增殖也被報告過和多發性胰島細胞瘤，第一型多發性內分泌腫 (MEN 1)，Zollinger -- Ellison syndrome 及 Werner-Morrison 症候群病人服用 sulfonylureas 藥物有關 10，但該病人並無上述的相關疾病。

此個案臨床表現和胰島素瘤相似，初步表現為典型的 Whipple's triad：低血糖症狀、低血漿葡萄糖 33 mg/dl 和補充葡萄糖後症狀改善。在低血糖時，血清胰島素和 C-peptide 濃度增高表示低血糖是由胰島素分泌過多所造成。病患低血糖發生於飯後，除了藥物引起和胰島素瘤的可能性外，也要考慮是否為早期糖尿病、胃腸手術和反應型低血糖 (reactive hypoglycemia) 等等的原因 1，但病患口服葡萄糖耐受試驗和混合餐結果都正常，所以並不像是一般飯後性或反應型低血糖所造成。病患患有食道癌開刀的病史，也應排除是否癌症復發所引起的低血糖，但腹部超音波、胸腔斷層掃描、核醫和內視鏡等檢查結果都正常，並無任何癌症復發的證據。此病人 72 小時長期禁食並無低血糖發生，在胰島素瘤較為少見，以該病人的年齡和 BMI 計算，血清 C-peptide 在注射胰島素後無法被抑制到標準值下 15，而 glucagon 注射後胰島素濃度明顯上升，這些都顯示胰島的異常反應及體內胰島素有自主性和過量分泌的現象。影像檢查無法發現腫瘤表示胰島素過多症是由於胰島母細胞增殖或細小的胰島素瘤所造成。由於在胰島素瘤的影像檢查方面，術前或術中超音波的敏感度約 65%，而斷層掃描敏感度也只有 20% - 40% 18。但最近發現選擇性動脈鈣輸注試驗在胰島母細胞增殖或胰島素瘤診斷上，敏感度可高達 94% 19，所以在影像檢查為陰性時，可作選擇性動脈鈣輸注試驗作鑑別診斷。正常人選擇性動脈鈣輸注是不會刺激  $\beta$ -細胞釋放胰島素的，如試驗呈現陽性時，則有可能是胰島母細胞增殖，也可以是胰島素瘤 20。但胰島母細胞增殖的病人，鈣輸注後胰島素分泌的增加屬擴散性，而胰島素瘤的胰島素分泌增加屬局部性，局限在某一區段，所以可作鑑別診斷 8,9,21。胰島母細胞增殖之所以呈陽性的反應，表示  $\beta$  細胞功能異常，可能是因  $\beta$  細胞受損、 $\beta$  細胞反應過度或是因  $\alpha$  細胞的抑制作用降低，機轉至今不明 22。本個案選擇性動脈鈣輸注試驗後，於脾臟動脈、上腸系膜動脈、胃十二指腸動脈注射鈣後均呈陽性反應，表示該胰臟血管區域之  $\beta$  細胞功能異常。在正常的血管解剖位置上，脾臟動脈是供應胰臟頭部和末端，上腸系膜動脈供應居鉤狀和胰臟頸部，胃十二指腸動脈供應胰臟頭部 16,17。本個案病人有三區段血管供應範圍的胰島素濃度上升，表示胰臟從頭部到尾部都有胰島素分泌過多的現象。在手術考量方面，由於必須考慮病人術後的內外分泌功能，盡量避免手術造成的嚴重糖尿病，因此作胰臟尾部 50% 切除。雖然手術後空腹血糖上升到 140mg/dl，但在兩年半的追蹤期間，在未使用任何降糖藥物的情況下，平均空腹血糖約 70-140 mg/dl，飯後血糖約 108-180 mg/dl。

本個案臨床表現與 Lee 等人和 Mayo Clinic 的 Service 等人於 1995-1999 年報告的

11 例非胰島素瘤胰島素分泌過多而導致低血糖的病患十分相似，Service 等人並稱此類病人為 NIPHS (表五) 12,21。此 11 例 NIPHS 病人，年齡分佈從 16 至 78 歲不等，男性較多，女性只佔 30%。低血糖的發生的時間大約在飯後 2 - 5 小時，飯後低血糖似乎是 NIPHS 特徵之一 1。十一例 NIPHS 患者當中，除了二位沒有完成 72 小時長期禁食試驗外，其他 9 位結果皆為陰性 12。相較於 Mayo Clinic 1920-1986 的 224 位胰島素瘤病患的表現是有點不同，後者年齡分佈從 8 至 82 歲不等，平均年齡約 47 歲，59% 為女性，只有一例低血糖發生在飯後，其他都是空腹低血糖，在 178 例接受 72 小時長期禁食試驗的胰島素瘤病人當中，除了一例外，其他都呈陽性結果 1。在影像檢查方面，NIPHS 病人包括腹部超音波、電腦斷層、血管攝影、手術中超音波都無法找到腫瘤。選擇性動脈鈣輸注試驗對鑑別診斷胰島素瘤或 NIPHS 有相當大的幫助，可以定位出異常胰島素分泌的分佈位置。雖然選擇性動脈鈣輸注試驗有不同的反應，一般典型 NIPHS 的異常胰島素分泌是擴散性，而胰島素瘤則是局部性 10,21。

此案例表現典型的胰島母細胞增殖病理組織變化，顯微鏡檢查發覺胰臟小島大小及數量都增加，有些胰小管中生出胰臟小島，小島細胞有粗染色質、明顯核仁、增加核質比例 (nuclear-cytoplasmic ratio) 等發育不良之變化 23。

嬰兒和小孩的胰島母細胞增殖，又稱為嬰兒持續性胰島素過多低血糖。發現是 Kir 6.2 及 SUR1 基因突變所引起的 6,7。Kir 6.2 和 SUR1 是胰島  $\beta$  細胞膜上磺醯尿素接受體 ATP-敏感性鉀離子通道 (sulfonylurea receptor ATP-sensitive potassium channel) 的兩種次單位蛋白，作用是調節胰島  $\beta$  細胞的胰島素分泌。正常的胰島  $\beta$  細胞，在血糖上升時 ATP/ADP 比率增加，導致此鉀離子通道的關閉和胞膜產生去極化，胞膜的去極化將胞膜上的電壓依賴性鈣離子通道 (voltage dependent calcium channel) 打開，鈣離子進入胞內會刺激胰島素的釋出。在嬰兒持續性胰島素過多低血糖，由於 Kir2 及 SUR1 基因的突變，導致此鉀離子通道的功能失效和關閉，細胞膜持續處於去極化狀態，導致鈣離子通道打開和胰島素的釋出。即使 Service 等人發現十位 NIPHS 病患的組織學和 PHII 相似。但報告中的前五位 NIPHS 病患並未發現有類似 PHII 的基因突變，但後來五位 NIPHS 病患並沒有執行基因的分析。因此也不能排除是否有上述基因突變的可能性 8,9。胰臟手術可改善低血糖發生，但也希望盡量避免發生胰臟內外分泌腺不足，手術有多種方式如 70% 部份胰臟切除、50% 末端胰臟切除和 >90% 全部胰臟切除等 8,21,24。Zangen 等人發現老鼠胰臟部份切除後，殘餘胰臟組織葡萄糖運輸器-2 (GLUT-2) 活性和胰島素的分泌會減少 25，這表示胰臟部份切除可能出現此續發效應，因此初步手術應採保守的方式，也就是只作胰臟尾部切除。至於胰臟次全切除或胰臟全部切除，則保留給已作過胰臟尾部切除但效果不佳或低血糖復發的病人。

結論，胰島母細胞增殖雖然在成年人少見，但若病人發生飯後低血糖且檢驗出胰島素分泌過多，而 72 小時空腹試驗是陰性，影像又檢查找不出腫瘤，必須懷疑 NIPHS 的可能性。選擇性動脈鈣輸注試驗是一種值得考慮的鑑別診斷方法，有

經驗的外科手術治療可緩解低血糖的問題，並可進一步確認診斷，至於術後的復發率及預後情形，需更多個案和更長時間的追蹤才有定論。

#### 參考文獻

1. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab North Am* 1999; 28: 501-7.
2. Fajans SS, Vinik AI. Insulin-producing islet cell tumors. *Endocrinol Metab North Am* 1989; 18: 45-74.
3. Laidlaw GF. Nesidioblastosis: the islet tumor of the pancreas *Am J Pathol* 1937; 14: 125-39.
4. Pagliara AS, Karl AE, Haymond M, et al. Hypoglycemia in infancy (part 1). *J Pediatr* 1973; 82: 365-79.
5. Pagliara AS, Karl AE, Haymond M, et al. Hypoglycemia in infancy (part 2). *J Pediatr* 1973; 82: 558-77.
6. Dunne MJ, Kane C, Sheperd RM, et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med* 1997; 336: 703-6.
7. Thomas PM, Cote GJ, Wohlk N, et al. Inactivation of the first nucleotide-binding fold of the sulfonylurea receptor and familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Am J Hum Gen* 1996; 59: 510-8.
8. Fong TL, Warner NE, Kumar D. Pancreatic nesidioblastosis in adults. *Diabetic Care* 1989; 12: 108-14.
9. Harrison TS, Fajans SS, Floyd JC, et al. Prevalence of diffuse pancreatic beta cell disease with hyperinsulinism: Problem in recognition and management. *World J Surg* 1989; 8: 583-9.
10. Campbell IL, Harrison LC, Ley CJ, et al. Nesidioblastosis and multifocal pancreatic islet endocrinology. New York: Academic Press; 1977; 89-100.
11. Service FJ, Nartt N, Thompson GB, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutation in Kir 6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 582-9.
12. Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemic syndrome: an update in 10 surgically treated patients. *Surgery* 2000; 128: 937-45.
13. Chen YL, Chu JS, Chang TC, et al. Nesidioblastosis: an usual cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults. *J Formos Med Assoc* 1993; 1099-103.
14. Lu JY, Huang TS, Wu MZ. Hypopituitarism and nesidioblastosis in an elderly patient with orbital lymphoma. *J Formos Med Assoc* 2002; 101: 68-72.
15. Service FJ, O'Brien PN, Kao PC. C-peptide suppression test: effects of gender, age,

and body mass index: implications for the diagnosis of insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 204-10.

16. Doppman JL, Chang R, Fraker DL, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Ann Intern Med* 1995; 123: 269-73.

17. Doppman JL, Miller DL, Chang R, et al. Insulinoma: localization with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology* 1991; 178: 237-41.

18. Grant CS. Surgical aspects of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocrinol Metab North Am* 1999; 28: 533-54.

19. Brown CK, Barlett DL, Doppman JL, et al. Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinoma. *Surgery* 1997; 122: 1189-93.

20. O'Shea D, Rohrer-Theus AW, Lynn JA, et al. Localization of insulinomas by selective intraarterial calcium injection. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1623-7.

21. Lee WL, Won JS, Chiang JH, et al. Selective intra-arterial calcium injection in the investigation of adult nesidioblastosis: a case report. *Diabetic Medicine* 1997; 14: 985-8.

22. Rahier J. Relevance of endocrine pancreas nesidioblastosis to hyperinsulinemic hypoglycemia. *Diabetic Care* 1989; 12: 164-6.

23. McHenry C, Newll K, Chejfec G, et al. Adult nesidioblastosis: an unusual cause of fasting hypoglycemia. *Am Surg* 1989; 55: 366-9.

24. Harnes JK, Geelhoed GW, Thompson NW, et al. Nesidioblastosis in Adults. *Arch Surg* 1981; 116: 527-80.

25. Zangen DH, Bonner-Weir S, Lee CH, et al. Reduced insulin, GLUT 2, and IDX-1 in  $\beta$ -cells after partial pancreatectomy. *Diabetes* 1997; 46: 258-64.

## Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycemic Syndrome—A Case Report and Review of Literature

Ting-I Lee\*,\*\*, Hong-Jyi Yang\*,\*\*\*, Fan-Fen Wang\*, Ging-Shing Won\*, Mei-Tze Lee\*, Hong-Da Lin\* and Kam-Tsun Tang\*

\*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Veterans General Hospital-Taipei; \*\*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine,

Taipei Medical University Wan-Fang Hospital, Taipei;

\*\*\*Department of Medicine, Provincial Hsin-Chu Hospital, Hsin-Chu, Taiwan

Nesidioblastosis is a diffuse proliferative process of pancreatic islet cells characterized by hyperinsulinemic hypoglycemia. This is a rare cause of hypoglycemia in adults and is presently designated as noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (NIPHS). Here, we report a case. A 75 years old male patient found unconscious was send to our emergency room where inappropriate elevation of C-peptide and insulin level were found during hypoglycemia and his conscious recovered after glucose infusion. He has no history of diabetes and denied taking any medicine. He suffered from cold sweating and weakness recently. Seventy two-hour prolonged fasting was inconclusive, but C-peptide suppression test showed non-suppression of C-peptide 60 min after insulin infusion. Glucagon test showed an enhanced increment in insulin and C-peptide level 5 min after glucagon injection. CT scan of abdomen showed no tumor growth in the pancreas or other organs. Selective arteriography with calcium infusion test showed 2-3 fold increased in insulin level after calcium infusion at the splenic , superior mesenteric and gastroduodenal arteries. Explore laparotomy revealed no tumor in the pancreas and distal pancreatectomy was performed. Diagnosis of NIPHS was confirmed by pathological examination. No hypoglycemic episode was noted during this 2.5 years follow-up. Unfortunately, he died of COPD unrelated to hypoglycemia or NIPHS at other hospital in 2001. ( J Intern Med Taiwan 2002;13: 133-140 )

表 1. 內分泌檢查之結果

Plasma glucose (mg/dl)	33
C-peptide (ng/ml)*	3.88
Insulin ( IU/L)*	23.7
I/G ratioP*	0.7
Insulin Antibody	6%
ACTH test	Normal cortisol response
Mixed meal test	Negative
5 Hour OGTT	No impaired glucose nor DM
72 hour prolonged fasting	Non diagnostic

\*在血糖值 33mg/dl 時所收集之標本



表 2. C-peptide 抑制試驗 (C-peptide suppression test)的結果

	0'	60'
Plasma glucose (mg/dl)	71	20
C-peptide (ng/ml)	1.64	0.87

*Patient's BMI 26kg/m<sup>2</sup>. Abnormal response is <54% suppressed in 60' based on C-peptide suppression test data from O'Brien PC, Kao PC et al: C-peptide Suppression test: Effect of gender age and body mass index: Implication for diagnosis of insulin J Clin Endocrinol Metab 74:204-210, 1992.*

表 3. Glucagon 刺激試驗 (Glucagon stimulation test)的結果

	0'	5'	15'	30'	45'	60'
Plasma glucose (mg/dl)	74	86	110	132	128	116
C-peptide (ng/ml)	2.05	>5.68	>5.68	4.05	3.67	3.3
Insulin ( Uml)	9.6	136.8	72.5	33.1	21.2	13.3

表 4. 選擇性動脈鈣輸注試驗(selective arterial calcium infusion test)的結果

	-30''	0''	30''	60''	90''	120''	180''
Right hepatic artery	8.3	7.3	7.2	8.3	12.0	12.6	10.2
SMA (orifice)	7.0	7.3	13.4	27.9	19.9	15.1	14.7
Splenic artery	6.1	5.7	16.5	32.2	23.1	19.2	11.8
Gastroduodenal artery	6.9	7.3	14.3	14.9	12.9	12.6	10.4

*SMA : superior mesenteric artery*

表 5. 曾報告過的非胰島素瘤胰原性低血糖症候群 (NIPHS)病患者

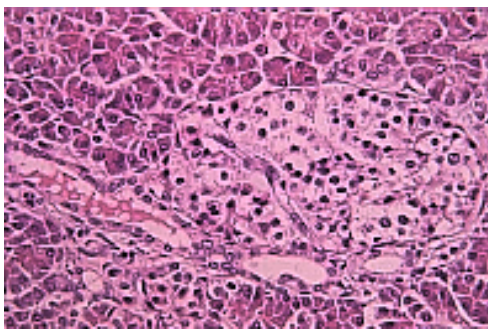
### 之臨床特徵

Pt No	Sex	Age (yr)	Time of Sx	Neuroglycopenia	BS (mg/dl)	Whipple's triad	72-h fast	US pancreas	CT scan pancreas	Celiac Axis arteriography	Selective Ca <sup>++</sup> stimulation test	Recurrence of Neuroglycopenia

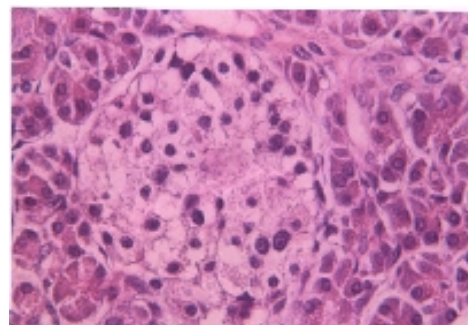
1	M	37	4 h pc	+	56	+	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	No
2	M	16	4 h pc	+	36	+	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	No
3	M	72	3.5 hpc	+	40	+	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	No
4	M	72	4 h pc	+	36	+	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	No
5	F	78	2 h pc	+	40	+	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	Yes*
6	M	64	2.5 h pc	+	30	+	Neg	Neg	ND	Neg	Pos	No
7	M	29	7 h pc	+	42	+	ND	Neg	ND	Neg	Pos	No
8	F	43	1-4 h pc	+	42	+	NC	Neg	ND	Neg	Pos	Yes#
9	M	28	3-5 h pc	+	39	+	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	No
10	F	28	2-4 h pc	+	38	+	Neg	Neg	ND	Neg	Pos	Yes#
Ref 17	M	69	2-4hr pc	+	48	+	Neg	Neg	ND	Neg	Pos	No
Our	M	75	4h pc	+	33	+	Neg	Neg	Neg	ND	Pos	No

case

*Pt No: patient number; Sx: symptoms; BS: blood sugar; US: ultrasound; ND: not done; NC: not completed; Yes\*: for 3 months then complete resolution; Yes#: recurrence of milder symptoms with no documentation. (Data adapted from: Thompson GB, et al. Surgery 2000; 128: 937-45; and Lee WL, et al. Diabetic Medicine 1997; 14:985-988.)*



圖一. 病理組織發現胰臟小管中生出胰臟小島 (Haematoxylin-eosin stain 100X)



圖二. 胰臟切除後，病理組織胰臟小島細胞增殖病理組織變化，小島細胞有粗染色質、明顯核仁、增加核質比例 (Haematoxylin-eosin stain 400X)