

非胰島素瘤胰原性低血糖症候群

杜業豐¹ 歐弘毅¹ 吳達仁¹ 黃士銘²

國立成功大學醫學院附設醫院 ¹內科部內分泌新陳代謝科 ²外科部一般外科

摘要

非糖尿病成人低血糖當中最為人熟知的疾病為胰島素瘤 (insulinoma)。非胰島素瘤造成的內源性高胰島素低血糖症在成人則較為少見，其中主要以餐後低血糖表現的稱為非胰島素瘤胰原性低血糖症候群 (noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome; NIPHS)。由於72小時空腹試驗結果常為陰性，因此NIPHS常被延誤診斷，造成病人常在反覆多次發作神經性低血糖症狀後才被診斷。此類症候群的胰臟表現是胰島細胞的肥大，胰島細胞核大而濃染，並可能合併胰島的增生或增大。診斷常需要混合性食物試驗以誘發低血糖，以及選擇性動脈鈣輸注試驗診斷胰島素過度分泌的區域。目前並無標準的治療方式，一般選擇是胰臟亞全切除。術中使用快速胰島素監測，或合併術中選擇性動脈鈣輸注試驗，可能可使開刀範圍更完整。

關鍵詞：低血糖 (Hypoglycemia)
非胰島素瘤胰原性低血糖症候群 (Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome; NIPHS)
選擇性動脈鈣輸注試驗 (Selective intraarterial calcium stimulation test; IACS)
混合性食物試驗 (Mixed meal test)

前言

根據Endocrine Society在2009年發表的低血糖診療指引，診斷非糖尿病人的低血糖疾病，必須先排除使用藥物(胰島素、胰島素刺激劑等等)、重大疾病(肝衰竭、腎衰竭、心衰竭、敗血症、營養不良)、賀爾蒙不足(腎上腺皮質醇、升糖素以及非胰島細胞腫瘤(Non-islet cell tumor))。排除這些因為藥物或重病引起的低血糖之後，在這些看似正常的病人應該要想到的是內源性胰島素過高造成的低血糖¹。

內源性胰島素過高導致的低血糖診斷要件有三：由可靠的檢驗方法證實的血糖過低、同

時合併低血糖症狀、且症狀在補充食物血糖升高後緩解，稱為Whipple's triad²。內源性胰島素過高低血糖症可以是局部性的胰島細胞增生如胰島素瘤所造成，或是瀰漫性的胰島細胞功能亢進所致。在成人是以胰島素瘤為主，而嬰兒和小孩則是以後者為主，稱為先天性高胰島素低血糖症 (congenital hyperinsulinemic hypoglycemia; CHH)。在成人的瀰漫性胰島細胞功能亢進，臨床症候群最著名的是非胰島素瘤胰原性低血糖症候群 (noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome; NIPHS)。另外一些接受過胃繞道手術的病人也有與NIPHS類似的臨床與病理表現 (post gastric bypass syndrome; PGBS)。

NIPHS用以命名一群特殊的病人，以高胰島素低血糖症(hyperinsulinemic hypoglycemia, HH)表現。臨床表現以餐後低血糖為主，影像學檢查未見胰臟腫瘤，但可以用選擇性動脈鈣輸注試驗(selective intra-arterial calcium stimulation test; IACS or SACST)定位³，病理表現為胰島細胞肥大、β胰島細胞核肥大而濃染、合併胰島變大變多或呈分葉狀，並可能合併胰島母細胞增殖(nesidioblastosis)⁴。此症候群自1999年被定義為一獨立疾病以來，在全世界各地有一些零星的個案報告或系列病例報告，其病理特徵、診斷標準、診斷方式、治療方法、致病機轉，也受到廣泛的討論。其中仍存在諸多疑問，包括胰島母細胞增殖的定義及臨床意義。所以本篇文章將針對NIPHS做一完整性的回顧及整理，提供大家對此疾病的認知，在未來遇到此類病人時能提出更周全性的診療計畫，並更致力於了解其致病的機轉。在回顧NIPHS此疾病時，一般內科醫師最需了解的是如何診斷內源性高胰島素低血糖症，並注意現行診療指引雖不再建議以空腹或餐後低血糖做分類，但病人臨床是以空腹還是餐後低血糖為主要表現，仍可提供診斷重要的線索。

臨床表現

NIPHS的臨床表現最顯著的特徵為餐後低血糖。1999年Mayo Clinic第一次認定它為一獨立的新症候群，在他們所發表的一個18人的系列病例報告中，年齡從16到78歲不等，其中70%是男性，症狀主要在餐後2-4小時內發生，僅有少數個案合併空腹低血糖。所有的病人都具有神經性低血糖症，許多人甚至以失去意識或全身性癲癇發作表現^{3,5}。

相反的，胰島素瘤則主要以空腹低血糖表現，雖然也有可能合併餐後低血糖，但以純粹的餐後低血糖表現則是相當罕見^{6,7}。

診斷

診斷NIPHS分為生化學的檢驗，定位的檢驗，以及病理的特徵三大類。

一、生化檢驗

首先是確認有高胰島素低血糖症。診斷要件為在可靠的實驗室檢驗證實有低血糖的情況下(血漿糖 $<55\text{mg/dl}$)，同時檢驗的血漿胰島素濃度大於等於 $3\mu\text{U/ml}$ (18pmol/L)，血漿C-勝鍊(C-peptide)大於等於 0.6ng/ml (0.2nmol/L)，血漿前胰島素(proinsulin)大於等於 5pmol/L ，血漿酮體 $\beta\text{-hydroxybutyrate}$ 小於等於 2.7mmol/L ，以及降血糖藥(sulfonylurea及meglitinide)篩檢陰性¹。

病人若平常以空腹低血糖表現為主，則於隔夜禁食後檢查是否會低血糖，若發生低血糖，則於低血糖時做上述的生化檢驗。若隔夜禁食無法誘發低血糖，則進行72小時空腹試驗，99%以上胰島素瘤的病人可以誘發低血糖，其中大部分在48小時內發生。NIPHS則通常無法被長時間的空腹誘發。因此可以根據72小時空腹試驗做初步的判斷：72小時空腹試驗陽性的病人診斷較可能是胰島素瘤，而72小時空腹試驗陰性的病人，則需考慮NIPHS^{8,9}。

NIPHS的病人通常以餐後低血糖為主要表現，因此目前建議的誘發試驗為混合食物試驗(mixed meal test; MMT)¹。雖然過去有些研究探究哪些固定的食物配方最可能誘發病人餐後低血糖發作，目前共識仍是從病史中詢問病人平常最容易誘發低血糖的食物，以此食物做為MMT的試驗食物，而非提供標準化的混合食物配方，此後密切以上述生化檢驗追蹤5小時。至於過去曾蔚為風行的口服耐糖試驗(oral glucose tolerance test; OGTT)則不再被建議用來做為飯後低血糖的誘發試驗，除了因為10%的正常人會被OGTT誘發低血糖之外¹⁰，OGTT所誘發的低血漿糖與低血糖相關症狀的關連性也不好^{11,12}。從我們現在對先天性高胰島素低血糖症(CHH)的了解也知道，誘發低血糖的管道不一定是透過葡萄糖通道，也可能是對蛋白質過度敏感的高胰島素低血糖症(protein sensitive HH)¹³。因此現在專家學者不再建議純粹以葡萄糖做低血糖誘發試驗，而是以病人自己觀察到容易誘發低血糖的食物為試驗食物。重點在要能更生理性地誘發病人平常發作的低血糖，並確認在此低血糖情況下，胰島素是否不正常的過度分泌。

二、定位檢查

在確定病人有內源性高胰島素低血糖症之後，接下來就要定位造成高胰島素血症的病灶為何。由於大部分的內源性高胰島素低血糖症是胰島素瘤造成，因此影像學的檢查也是朝向胰島素瘤的方向做檢查，包括腹部超音波、三相腹部電腦斷層、核磁共振、腹腔動脈血管攝影、內視鏡超音波等等¹。NIPHS的病人在這些影像學檢查上都找不到胰島素瘤。由於胰島素瘤時常不到1公分¹⁴，難以用影像診斷，影像學陰性不見得代表一定沒有胰島素瘤。因此在NIPHS被認知為獨立診斷的年代以前，有經驗的外科醫師認為即使影像學檢查看不到胰島素瘤，也可以直接剖腹探查，透過術中直接的觸診，或術中超音波的檢查，大部分仍然可以找到胰島素瘤¹⁵。

在可以進行靜脈胰島素濃度測定後，術前對胰島素分泌亢進區塊的認定變得更加容易。首先提出的是經皮穿肝門靜脈採血法(percutaneous transhepatic portal venous sampling; PHVS)，經由直接測定脾靜脈不同段的胰島素濃度，推估分泌過多胰島素的病灶應該位於胰臟的哪個部位^{16,17}，此一方式曾有20年之久廣泛被採用做為診斷內源性高胰島素低血糖症的定位檢查。然而因為胰島素瘤的胰島素過量分泌可能是間歇性的，而脾靜脈不同區段的採血又非同時完成，而是依序進行，因此在依序採血的過程中可能會遇到在病灶附近採血時胰島素瘤並未分泌，但在遠離病灶的部位採血時，恰好胰島素瘤正在大量分泌胰島素，這樣就會造成定位的誤判。後來發現功能亢進的胰島細胞會受到鈣離子刺激而大量分泌胰島素，但正常的胰島細胞卻不受影響，因此發展出了動脈刺激靜脈採血法(arterial stimulation and venous sampling; ASVS)或稱選擇性動脈鈣輸注試驗(IACS)，應用在胰島素瘤的診斷上可以比PHVS定位更加準確，侵入性也較低¹⁸。台灣則在1997年首先應用了此技術，用於診斷非胰島素瘤造成的高胰島素低血糖症¹⁹。

IACS的作法是注入calcium gluconate (0.01~0.025mEq Ca²⁺/kg BW)於供應胰臟的各條血管

(包括脾動脈、胃十二指腸動脈、上腸繫膜動脈)，並在肝靜脈採血驗胰島素。若胰島素濃度在注射鈣離子之後比基準值上升了兩倍以上，則表示該條動脈供應的區塊有分泌胰島素功能亢進的病灶。這項檢查在NIPHS病灶的定位相當重要，而且常常可見是多條動脈都有陽性反應；相反的，胰島素瘤通常是單一動脈有陽性的反應，除非腫瘤是長在兩條動脈都有供應的區域，或是病人有多顆胰島素瘤，散佈在胰臟的許多部位。

三、病理檢查

NIPHS的病理診斷一直是最具爭議性的一個議題。在切下來的胰臟檢體找不到胰島素瘤的情況下，古往今來的學者無不致力於找出此類病人的病理特徵。一開始最受矚目的就是胰島母細胞增殖(nesidioblastosis)的發現。

胰島母細胞增殖這個字是在1938年由George F. Laidlaw所創造。當初Laidlaw以希臘文的字根來組字，nesidia表示胰島，blastos表示芽孢，他以此字根拼出了nesidioblastoma，用以描述當初看到從胰管表皮細胞萌發而出的胰島細胞所形成的瘤，也就是現在統稱的胰島細胞瘤(insulinoma)。他同時也提出了一個想法，也就是當胰管表皮萌發出來的胰島細胞是瀰漫性增生時，應該可以稱為nesidioblastosis(胰島母細胞增殖)²⁰。因此我們可以知道，胰島母細胞增殖一開始應該是個組織學的特徵。而這個名詞在1971年首先被William C. Yakovac應用於嬰幼兒的高胰島素低血糖症之組織學表現，且一度被認為是造成先天性高胰島素低血糖症(CHH)的病理特徵²¹。這樣的組織學發現也同樣可見於有胰島素瘤²²、之前用過胰島素或磺醯尿素類藥物治療²³、有其他胰島細胞瘤(如胃泌素瘤)、多發性內分泌癌第一型、及慢性胰臟炎的病人²⁴。

Paul N. Karnauchow於1982年做屍體解剖時發現從胰管表皮萌發的胰島，又稱ductulo-insular complex(胰管胰島複合體)，也就是Laidlaw口中的胰島母細胞，其實也可以在沒有糖尿病且未曾發生低血糖的30歲以上成人發現²⁵；同樣

的，Victor E. Gould等人於1983年在沒有低血糖的嬰兒屍體解剖時也發現大量的胰島母細胞，因此推論胰島母細胞的存在，可能並非造成非胰島素瘤高胰島素低血糖症的主因²⁶。Willem B. Goudswaard等人於1986年進一步驗證了這個想法，並發現CHH嬰兒的總內分泌細胞面積及β細胞的比例與同年齡未發生低血糖的嬰兒相仿，因此認定造成高胰島素低血糖症的原因並不是因為胰島細胞的增加，或胰島母細胞的多少，而是因為胰島β細胞的功能亢進¹⁵。而I. Ariel等人於1988年進一步提出了功能亢進的證據，也就是CHH病人的β細胞核比較大而濃染且大小不一，並證實這些異常的β細胞有比較高的活性。此後CHH的診斷蓬勃發展，並有許多不同的基因異常被發現，證實它們的功能異常的確來自β細胞核內分子通道的異常^{27,29}。

至於胰島母細胞增殖在成人低血糖病人的發現，則一直停留在主觀認定的角色，沒有真正去定義它怎麼樣算是增生。正因為胰島母細胞增殖可與胰島素瘤一起出現，非胰島素瘤高胰島素低血糖症的臨床表現又像胰島素瘤，因此它一直不被認可為一獨立的症候群，被認為只是沒有詳細的檢查檢體，以至於遺漏了相當小的胰島素瘤。有些報告顯示，當病理科醫師重新做更仔細更全面的病理檢查後，許多檢體後來其實可以找到胰島素瘤¹⁵。一直到以餐後低血糖為主要表現的NIPHS被獨立出來之後^{3,5}，大家才一致同意有這種非胰島素瘤的病灶引起的成人高胰島素低血糖症，而這些病灶都可發現或多或少的胰島母細胞存在。至於這些胰島母細胞的數量是否比正常人顯著多出許多，以及是否有可信服的病理診斷標準，則一直到2005年才由Martin Anlauf等人制定出來。

Martin Anlauf等人以15個成人高胰島素低血糖症的胰臟檢體與15個控制組的成人胰臟檢體，在未告知診斷的情況下，交由六位病理專家記錄胰島及β細胞的變化，據此訂出組織病理的診斷標準，最終以此標準診斷檢體為正常或為高胰島素低血糖症。在病理變化方面最一致的特徵是有許多胰島細胞變得肥大，特別是β細胞核呈現大而濃染，及大小不一多形性的變

化。但胰島數目僅在2/3的病人比控制組多出一個標準差的數量，至於胰管胰島複合體或是從胰管萌發而出的β細胞數量，病人與控制組則無顯著差異⁴。最終診斷分為主要標準與次要標準。主要標準必須完全符合，次要標準則可做為參考。主要標準包括：必須排除胰島素瘤、許多β細胞有大而濃染的核及明顯的細胞質、胰島內的其他細胞有正常的分布、內分泌細胞沒有異常的增生性。次要標準包括胰島變大、胰島變多、胰島呈現分葉狀、以及β細胞有大核仁。以此診斷標準做診斷，特異性達100%，敏感度達87.8%。陽性預測值達100%，陰性預測值達89.1%。這樣的病理發現，與先天性高胰島素低血糖症有極為相似之處⁴。

致病機轉

在成人非胰島素瘤高胰島素低血糖症，當中包含以餐後低血糖表現為主的NIPHS，由於個案數較少，因此只有零星致病機轉的研究，大部分對此疾病的認知，仍然延伸自先天性高胰島素低血糖症(CHH)。迄今已有八個基因突變點被辨識出來與CHH有關¹³，其中最嚴重的是*ABCC8*、*KCNJ11*基因突變，分別會造成胰島β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SUR1及Kir6.2結構異常，進而導致鉀離子通道功能失效和異常關閉，使細胞膜持續處於去極化狀態，導致膜電位控制鈣離子通道的持續開啓，以及胰島素的持續釋放。此類病人通常在幼年時就表現相當嚴重，且以空腹低血糖為主，幾乎不會在成人時才發作。F. John Service等人於1999年首先發表NIPHS時也測試了這兩個基因，並未發現這兩個基因的異常³，後續零星的個案報告未再測試這兩個基因。另外一個值得注意的基因是*GK*，突變後會造成葡萄糖激酶(glucokinase; GK)持續活化，進而加速葡萄糖轉換成葡萄糖-六-磷酸鹽(glucose-6-phosphate; G-6-P)的過程，此為葡萄糖進入細胞後刺激胰島素分泌的速率決定步驟，最後造成β細胞的ATP/ADP比率增加，鉀離子通道的異常關閉。2008年在丹麥報導了一

個帶有 *GK* 突變的家族，發病時間從新生兒到中年不等，症狀可以很輕微至很嚴重，但都是餐後低血糖比空腹低血糖更明顯，且在大量服用寡糖時表現最顯著²⁸。據此推測一些在成人時期才診斷的 NIPHS，可能是因為僅帶有較輕微的突變，因此早年輕微低血糖的症狀並未帶來極大的不適，直到反覆低血糖發作後降低了自主神經反應的閾值，使得最後在成人時才以餐後神經低血糖症狀表現²⁸。

其他尚未在成人報導(通常是因為沒有檢驗)但與 CHH 相關的基因突變包括了 *GLUD1* 突變，造成穀氨酸鹽脫氫酶(glutamate dehydrogenase; GDH)的活化，使得 glutamate 氧化增加，進而增加 β 細胞的 ATP/ADP 比率，增加胰島素的釋放。Glutamate 氧化的增加，也會導致血中氨濃度的升高。與 *GK* 突變造成的反應類似，*GLUD1* 突變造成的是對蛋白質敏感的高胰島素低血糖症。這些會造成 CHH 的基因突變(表一)，可做為診斷成人 NIPHS 病因的參考²⁹。

除了類似 CHH 因為基因突變造成的 β 細胞功能亢進，受寡糖、蛋白質、運動後產生的大量丙酮酸(pyruvate)誘發，或不受任何物質誘發就功能亢進造成的空腹低血糖，其他曾被提出與 NIPHS 相關的致病機轉包括部分生長因子(growth factor)的增加³⁰，以及胰島新生相關蛋

白(islet neogenesis-associated protein, INGAP)在胰管及胰島的增加⁹。由於減重手術，特別是胃繞道手術的增加，有一群病人在術後一年左右發生了餐後低血糖的情況，並無法透過腸胃道的復位獲得改善^{31,32}，這些病人的胰臟檢體與 NIPHS 的病人類似。透過對這類病人的研究，我們也開始間接了解 NIPHS 病人胰臟變化的可能原因。其中包括了胃繞道手術的病人有大量增加的第 1 型類升糖素胜肽(glucagon-like peptide 1, GLP-1)³³，而此腸泌素在老鼠實驗中可以刺激 β 細胞的新生及增生，並抑制 β 細胞的凋亡。NIPHS 病人的 β 細胞新生是否與 GLP-1 有關，目前仍待研究證實。

治 療

由於病人數量並不多，NIPHS 被確認為獨立診斷也僅僅不到 15 年的時間，目前治療的建議大多是參考個案報告或是系列個案報告提出的方法，其中不乏一些是高胰島素低血糖症但以空腹低血糖表現的個案。因為 NIPHS 大部分功能亢進的病灶較為瀰漫性，不像胰島素瘤僅需移除腫瘤即可，目前普遍被接受的方式就是胰臟亞全切除(subtotal pancreatectomy)。至於應該要切除多少，保留多少，才能避免低血糖的復發，減少再次手術的風險，同時又能保留足

表一：先天性高胰島素低血糖症的突變基因、遺傳方式及臨床表現²⁹

基因	轉譯蛋白	影響血糖途徑	臨床特色	基因座	遺傳方式
<i>ABCC8</i>	SUR1	ATP-dependent K channel	隱性遺傳較嚴重 ^{1,3}	11p15.1	隱性或顯性
<i>KCNJ11</i>	Kir6.2	ATP-dependent K channel	隱性遺傳較嚴重 ^{1,3}	11p15.1	隱性或顯性
<i>GCK</i>	Glucokinase	Glucose \rightarrow G6P ²	葡萄糖敏感低血糖症，餐後低血糖 ^{1,3}	7p15-p13	顯性
<i>HNF4A</i>	HNF4a	Nuclear transcription factor	MODY 家族史，成人後轉為糖尿病 ^{1,4}	20q12-q13.1	顯性
<i>GLUD1</i>	GDH	Glutamate \rightarrow α -ketoglutarate ²	高血氨症、蛋白質敏感低血糖 ^{3,4}	10q23.3	顯性
<i>UCP2</i>	UCP2	Mitochondrial uncoupling protein 升糖素分泌缺陷	空腹低血糖 ⁴	11q13	顯性
<i>HADH1</i>	SCHAD	缺乏 SCHAD 時 GDH 活性增加 ²	血漿醃化肉質素過量，蛋白質敏感低血糖 ⁴	4q22-q26	隱性
<i>SLC16A1</i>	MCT1	Plasma membrane pyruvate transporter ²	無氧運動誘發低血糖 ³	1p13.2-p12	顯性

¹ 出生體重較重；² β 細胞內 ATP/ADP ratio 增加；³ 表現輕微的可能在成人才被診斷；⁴ Diazoxide 治療反應好；G6P, Glucose-6-phosphate; GDH, glutamate dehydrogenase; MODY, maturity-onset diabetes of the young-type diabetes.

夠的胰臟外分泌及內分泌功能，避免造成胰島素依賴型糖尿病，則有以下幾種判斷的方法。

(一)、根據過往的經驗。由過往的個案報告整理可知，胰臟切除小於80%容易低血糖復發，胰臟切除大於90%則容易成為胰島素依賴型糖尿病，因此建議切除遠端胰臟80%至90%³⁴。

(二)、根據diazoxide試驗的結果。如果術前使用diazoxide反應良好的人，可以切除遠端胰臟50%至70%即可；如果反應不好，則需切除85%的胰臟³⁵。(三)、根據選擇性動脈鈣輸注試驗的結果。這是目前最被推薦使用的方法，如果只有脾動脈呈陽性反應，則切除遠端胰臟直至上腔靜脈的左方；如果除了脾動脈以外還有另外一條動脈呈陽性反應，則切除遠端胰臟直至上腔靜脈的右方³⁶。但這樣的建議多半還是在經驗法則下進行，若能在術中就決定是否已完全移除功能亢進的胰臟則更好。

當胰島素濃度可以於短時間之內快速檢驗出結果(目前可在8分鐘之內驗出結果)，我們就可以在術中決定開刀的範圍是否足夠，是否需要開得更大。曾有學者在一罹患胰島素瘤的兒童，進行術中快速胰島素(rapid insulin assay)的監測，發現胰島素瘤切除後5分鐘及10分鐘，胰島素濃度有顯著下降，證實此兒童的病灶是胰島素瘤而非瀰漫型的CHH³⁷。另也有學者在一非胰島素瘤高胰島素低血糖症的老人，於術中進行脾動脈鈣輸注，並於30秒後於肝門靜脈採血看胰島素是否上升，用以決定手術是否已完全切除功能亢進的胰臟³⁸。兩個個案皆獲得不錯的治療成效。本院也曾應用術中快速胰島素的監測治療胰島素瘤³⁹及NIPHS的個案。考量異常分泌胰島素的病灶在未受刺激的情況下可能不會分泌大量胰島素，若能於術中進行選擇性動脈鈣輸注試驗(選擇術前陽性反應的動脈注射鈣離子)，並進行肝門靜脈的胰島素採血，同時應用快速胰島素的檢測方法，或許可以在未來更準確治療NIPHS的病人。

其他治療NIPHS的方法，則有零星的個案報告支持。可以應用在不願意開刀，或術後低血糖復發的病人，包括diazoxide^{37,40-42}，octreotide⁴³⁻⁴⁶以及verapamil^{3,34}。

結 論

非胰島素瘤胰原性低血糖症候群(NIPHS)雖然在成人少見，但若病人有不明原因的餐後低血糖，72小時空腹試驗為陰性，影像又找不出胰島素瘤，應考慮NIPHS的可能。此時可以使用混合性食物試驗誘發低血糖，證實餐後高胰島素低血糖症。並以選擇性動脈鈣輸注試驗定位功能亢進的胰臟區塊，據此決定胰臟亞全切除的範圍。術中的胰島素監測，特別是術中選擇性動脈鈣輸注試驗後於肝門靜脈採血測胰島素，則可使開刀更精確與完整。至於致病機轉的研究，*GK*及*GLUD1*突變都是可以考慮檢驗的基因。術後的復發與長期的預後則需要更多個案的經驗累積及更長的追蹤時間來觀察。

附記

所有作者在此聲明沒有接受任何來源之贊助(financial disclosure)，以及利益衝突(conflict of interest)。

參考文獻

1. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 709-28.
2. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of Islet Cells with Hyperinsulinism: A Review. *Ann Surg* 1935; 101: 1299-335.
3. Service FJ, Natt N, Thompson GB, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1582-9.
4. Anlauf M, Wieben D, Perren A, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 524-33.
5. Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: an update in 10 surgically treated patients. *Surgery* 2000; 128: 937-44; discussion 44-5.
6. Fajans SS, Vinik AI. Insulin-producing islet cell tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 45-74.
7. Perry RR, Vinik AI. Clinical review 72: diagnosis and management of functioning islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2273-8.
8. Sumarac-Dumanovic M, Micic D, Popovic V. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia in adults: presentations of

- two cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2328-9.
9. Won JG, Tseng HS, Yang AH, et al. Clinical features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome (NIPHS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 566-78.
 10. Lev-Ran A, Anderson RW. The diagnosis of postprandial hypoglycemia. *Diabetes* 1981; 30: 996-9.
 11. McDonald GW, Fisher GF, Burnham C. Reproducibility of the Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes* 1965; 14: 473-80.
 12. Johnson DD, Dorr KE, Swenson WM, Service FJ. Reactive hypoglycemia. *JAMA* 1980; 243: 1151-5.
 13. Kapoor RR, James C, Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5: 101-12.
 14. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 195-211.
 15. Goudswaard WB, Houthoff HJ, Koudstaal J, Zwierstra RP. Nesidioblastosis and endocrine hyperplasia of the pancreas: a secondary phenomenon. *Hum Pathol* 1986; 17: 46-54.
 16. Ingemansson S, Lunderquist A, Lundquist I, Lovdahl R, Tibblin S. Portal and pancreatic vein catheterization with radioimmunologic determination of insulin. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141: 705-11.
 17. Cho KJ, Vinik AI, Thompson NW, et al. Localization of the source of hyperinsulinism: percutaneous transhepatic portal and pancreatic vein catheterization with hormone assay. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 139: 237-45.
 18. Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA. Insulinomas: localization with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology* 1991; 178: 237-41.
 19. Lee WL, Won JG, Chiang JH, Hwang JI, Lee CH, Tsay SH. Selective intra-arterial calcium injection in the investigation of adult nesidioblastosis: a case report. *Diabet Med* 1997; 14: 985-8.
 20. Laidlaw GF. Nesidioblastoma, The Islet Tumor of The Pancreas. *Am J Pathol* 1938; 14: 125-39.
 21. Yakovac WC, Baker L, Hummeler K. Beta cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr* 1971; 79: 226-31.
 22. Leong AS, Slavotinek AH, Higgins BA. Nesidioblastosis, islet cell hyperplasia, and adenomatosis in a case of metastasizing insulinoma: contribution to the genesis of the islets of Langerhans. *Diabetes Care* 1980; 3: 537-42.
 23. Campbell IL, Harrison LC, Ley CJ, Colman PG, Ellis DW. Nesidioblastosis and multifocal pancreatic islet cell hyperplasia in an adult. Clinicopathologic features and in vitro pancreatic studies. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 534-41.
 24. Sandler R, Horwitz DL, Rubenstein AH, Kuzuya H. Hypoglycemia and endogenous hyperinsulinism complicating diabetes mellitus. Application of the C-peptide assay to diagnosis and therapy. *Am J Med* 1975; 59: 730-6.
 25. Karnachow PN. Nesidioblastosis in adults without insular hyperfunction. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 511-3.
 26. Gould VE, Memoli VA, Dardi LE, Gould NS. Nesidioblastosis and nesidioblastosis of infancy: structural and functional correlations with the syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Pathol* 1983; 1: 7-31.
 27. Ariel I, Kerem E, Schwartz-Arad D, et al. Nesidioblastosis - a histologic entity? *Hum Pathol* 1988; 19: 1215-8.
 28. Christesen HB, Brusgaard K, Beck Nielsen H, Brock Jacobsen B. Non-insulinoma persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia caused by an activating glucokinase mutation: hypoglycaemia unawareness and attacks. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 747-55.
 29. Palladino AA, Stanley CA. Nesidioblastosis No Longer! It's All About Genetics. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 617-19.
 30. Rumilla KM, Erickson LA, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression. *Mod Pathol* 2009; 22: 239-45.
 31. Patti ME, McMahon G, Mun EC, et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 2005; 48: 2236-40.
 32. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 249-54.
 33. Falken Y, Hellstrom PM, Holst JJ, Naslund E. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2227-35.
 34. Witteles RM, Straus IF, Sugg SL, Koka MR, Costa EA, Kaplan EL. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia: an important clinical entity and continuing treatment dilemma. *Arch Surg* 2001; 136: 656-63.
 35. Harness JK, Geelhoed GW, Thompson NW, et al. Nesidioblastosis in adults. A surgical dilemma. *Arch Surg* 1981; 116: 575-80.
 36. Kaczirek K, Niederle B. Nesidioblastosis: an old term and a new understanding. *World J Surg* 2004; 28: 1227-30.
 37. Strong VE, Shifrin A, Inabnet WB. Rapid intraoperative insulin assay: a novel method to differentiate insulinoma from nesidioblastosis in the pediatric patient. *Ann Surg Innov Res* 2007; 1: 6.
 38. Ito K, Takada T, Amano H, et al. Localization of islet-cell hyperplasia: value of pre- and intraoperative arterial stimulation and venous sampling. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004; 11: 203-6.
 39. Chen P-Y, Wu T-J, Ou H-Y, Li M-C, Hu S-C, Huang S-M. Applying Intraoperative Insulin Level Monitoring for Tumor Removal in a Patient With Recurrent Pancreatic Multiple Insulinomas. *J Formos Med Assoc* 2011; 110: 410-4.
 40. Keller A, Stone AM, Valderrama E, Kolodny H. Pancreatic nesidioblastosis in adults. Report of a patient with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Surg* 1983; 145: 412-6.
 41. Bauman WA, Merkle LN, Rachman RA, Mitsuto SM. Hypoglycemia in a diabetes nurse care coordinator. *Diabetes Care* 1984; 7: 88-91.
 42. Martinez Valls JF, Ascaso JF, Ferrandez A, Hernandez

- A, Gonzalez Bayo E, Carmena R. [Hyperplasia of the pancreatic islets or nesidioblastosis in adults? Apropos 2 cases]. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 341-3.
43. Mozell EJ, Woltering EA, O'Dorisio TM, et al. Adult onset nesidioblastosis: response of glucose, insulin, and secondary peptides to therapy with Sandostatin. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 181-8.
44. Garcia JP, Franca T, Pedroso C, Cardoso C, Cid MO. Nesidioblastosis in the adult surgical management. *HPB Surg* 1997; 10: 201-9.
45. van der Wal BC, de Krijger RR, de Herder WW, et al. Adult hyperinsulinemic hypoglycemia not caused by an insulinoma: a report of two cases. *Virchows Arch* 2000; 436: 481-6.
46. Casas Vara A, Fernandez Bereciartua A, Rodriguez Munoz MA, Gonzalez Gonzalez G. [Focal and diffuse nesidioblastosis]. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 199.

Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome (NIPHS)

Ye-Fong Du¹, Horng-Yih Ou¹, Ta-Jen Wu¹, and Shih-Ming Huang²

¹*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine;*

²*Division of General Surgery, Department of Surgery, National Cheng Kung University Hospital*

The most common endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in non-diabetic adult is insulinoma. Non-insulinoma functional β cell disorders are less common in adult. Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia predominantly presented as postprandial hypoglycemia is termed noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (NIPHS). NIPHS was easily delayed diagnosed despite repeated episodes of neuroglycopenia due to negative 72hour fast test. The pathologic features are islet cell hypertrophy, enlarged and hyperchromatic β cell nuclei, sometimes are coexistent with increased islets number or size. Diagnosis is often made when endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia is provoked by mixed meal test. Selective intraarterial calcium stimulation test (IACS) often confirms the presence of endogenous hyperinsulinism and localizes the area of hyperfunctioning β -cells. There is no standard treatment for NIPHS to date. The most acceptable strategy is subtotal pancreatectomy guided by IACS. Application of rapid insulin assay with IACS performed intra-operatively may be more precise in determining the extent and completeness of subtotal pancreatectomy. (*J Intern Med Taiwan* 2013; 24: 181-188)