

## Insulin 분비성 췌도세포종 1례\*

포항 선린병원 내과

김 용 송

계명대학교 의과대학 내과학교실

이 인 규·박승국

계명대학교 의과대학 외과학교실

강구정·박영관

### =Abstracts=

#### A Case of Insulinoma

**Yong Song Kim, MD**

*Department of Internal Medicine, Pohang Sunlin Hospital  
Kyung Buk, Korea*

**In Kyu Lee, MD; Soong Kook Park, MD**

*Department of Internal Medicine, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea*

**Goo Jung Kang, MD; Young Gwan Park, MD**

*Department of General Surgery, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea*

The insulinoma, functional beta cell tumor of the pancreas, is characterized by frequent attacks of fasting hypoglycemia, which arise from varying degrees of neuroglycopenia and often lead to misdiagnosis as a neurologic or psychiatric disorder.

Small insulinoma may be undetectable by arteriography or C.T scanning. They can be identified by palpation during laparotomy or by the point at which high insulin levels are detected in the venous effluent sampled at several sites by catheterization of the splenic and portal veins.

We report a case of insulinoma, which preoperatively identified by serial measurement of blood glucose, insulin level and c-peptide suppression test.

\* 이 논문은 1988년도 계명대학교 은진인구미 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

During laparatomy, the tumor was found at a posterior part of head of pancreas, measuring 1.2×0.8cm, tumor resection was performed.

In the follow up study for 8 months, he has had no hypoglycemic symptoms till now.

## 서 론

공복시 저혈당증을 초래하는 주요 원인 중의 하나인 Insulin 종은 폐도(脾島) 베타세포에서 발생하는 비교적 드문 종양으로 Insulin 과다분비로 인한 저혈당과 이에 동반되는 저혈당증상 및 당분섭취 후 이런 증상의 소실을 볼 수 있는 이른바 Whipple's Triad를 그 특징으로 하는 질환이다<sup>1)</sup>.

우리나라에서는 1966년 신 등의 보고<sup>2-12)</sup> 이래 수례의 보고가 있으나 수술전 방사선학적 진단으로 위치확인이 불가능하였던 경우는 없었다.

이 번 본교실에서는 임상적으로나 혈액 검사상 Insulin 종으로 생각되었으나 방사선학적 검사로 그 위치 확인이 불가능하였던 경우에 개복수술을 시행하여 폐장두부에 위치하는 작은 Insulin 종을 확인하고 종양적출출로 치료한 1례를 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

## 증례

환자: 유○○. 남자 23세.

주소: 공복시 잦은 의식 소실, 발한, 무력감.

현병력: 환자는 입원 10개월 전 공복시 발한을 동반한 의식소실이 있어서 도종합병원 응급실에서 저혈당(일당 10mg/dl) 진단을 받고 회복되었으며 그 후에도 공복에 잔혈적인 의식소실 및 심할 때는 경련이 있었고 그 때마다 설탕물이나 병원에서 포도당 주사로 의식을 회복하였다. 그리고 평상시엔 공복감을 자주 느끼는 편이었으나 두통, 어지러움증, 빈맥 등의 증상은 없었고 최근 의식 소실의

빈도가 잦아져 본원 내과에 정밀 검사를 위해 입원하게 되었다.

**과거력 및 가족력:** 입원 2년 전과 1년 전, 과음 후 다음날 아침에 의식 소실이 2차례 있었으나 저절로 회복되었고 다른 만성질병, 당뇨병, 음주 및 약물중독, 두부손상 등은 없었으며 가족력상에서도 특이소견이 없었다.

**검사 소견:** 입원 당시에 말초혈액, 오, 대변, 전해질을 포함한 혈액 화학검사, 흉부 및 두부 X선 검사상에는 이상소견이 없었다. 저혈당의 원인규명을 위해 금식 후 실시한 2시간마다의 일당 검사에서는 금식 20시간만에 심한 저혈당(21mg/dl)과 의식의 혼미를 보였고 이때 50% 포도당 주사액 50cc를 정맥주사한 후 회복되었다. 그리고 동시에 측정하였던 혈당치와 Insulin 치와의 비는 혈당치가 감소된 경우에도 높은 Insulin 치를 보였다. 정상인에서는 Insulin( $\mu$ U/ml)/혈당(mg/dl)의 수치가 0.25 이하이나, 본 증례에서는 0.3 이상인 경우가 많았다

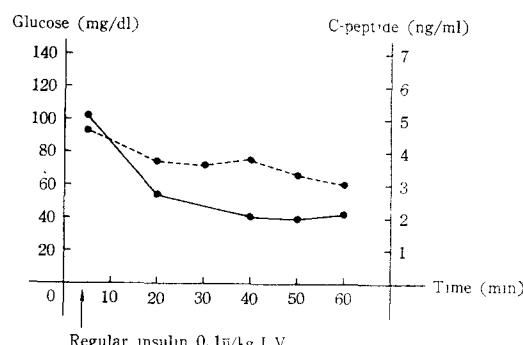


Fig 1. C-peptide suppression test.

Table 1. Insulin, Glucose Ratio and Clinical Symptom

Time(hr)	Plasma glucose (mg/dl)	Clinical sx.	Insulin/glucose ratio
0	102	None	0.14
4	64	None	0.35
8	33	None	0.52
12	30	mild sweating occipital headache	0.79
14	49	None	0.27
16	50	None	0.57
18	21	lethargic severe sweating	2.01

(표 1). 이어서 시행한 C-peptide suppressin test 상에서 낮은 혈당치에도 불구하고 C-peptide의 감소는 거의 볼 수 없었다(그림 1).

**방사선 검사 소견:** 복부 전신화 단층촬영 및 전자적 복장 동반 조영술상 특이한 병소를 찾을 수 없었다.

**치료 및 경과:** 환자는 이상의 검사로서 Insulin 종으로 생각되었으나 정확한 병소를 알 수 없었으므로 일단 뇌수술 후 약 2개월간의 적이요법과 Dilantin으로 내과적 치료를 시행하였다. 그러나 점차 의식 소실의 정도가 증가하였으므로 수술을 위해 2개월 후 재입원하였고 입원 후 반복 시행한 복부 전신화

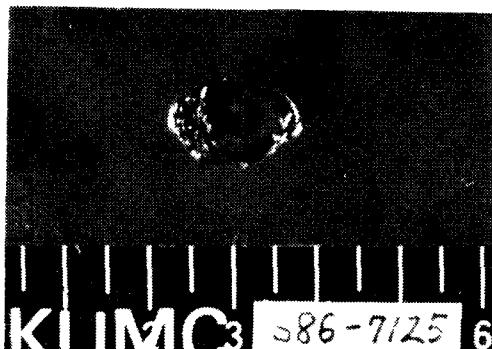


Fig 2.

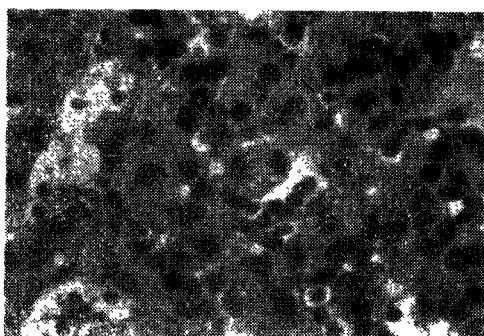


Fig 3.

Table 2. Insulin Concentration in the Pancreatic Artery, the Pancreatic Vein and the Splenic Vein

	Insulin ( $\mu$ U/ml)
Pancreatic artery	35.5
Pancreatic vein	215.5
Splenic vein	75.5

Table 3. Clinical Classification of Hypoglycemia

I. Postabsorptive(fasting) hypoglycemia

A. Drug

1. Insulin(exogenous hyperinsulinism)
2. Sulfonylureas
3. Alcohol
4. Others

B. Endogenous hyperinsulinism

1. Pancreatic  $\beta$ -cell disorders
  - a. tumor(insulinoma)-Solitary adenoma carcinoma, multiple adenomas, microadenomatosis.
  - b. non-tumor
2. Pancreatic  $\beta$ -cell secretagogue(e.g., a sulfonylurea)
3. Autoimmune hypoglycemia
  - a. Antibodies to insulin
  - b. Antibodies to insulin receptor
4. Ectopic insulin secretion

C. Non  $\beta$ -cell tumor

1. Mesenchymal
2. Epithelial
3. Others

D. Hormonal deficiencies

1. Cortisol
2. Growth hormone
3. Glucagon and epinephrine
4. Others

E. Miscellaneous disorders

1. Inanition
2. Hepatic disease
3. Renal disease
4. Cardiac failure
5. Sepsis

F. Hypoglycemias of infancy and childhood

1. Neonatal hypoglycemias
2. Congenital deficiencies of glucogenic enzymes
3. Ketotic hypoglycemias of childhood

II. Postprandial (reactive) hypoglycemia

A. Conenital deficiencies of enzyme of carbohydrate metabolism

1. Galactosemia
2. Hereditary fructose intolerance

B. Alimentary hypoglycemia

C. Idiopathic(functional) postprandial hypoglycemia

단층촬영 및 선백적 Celiac Angiogram 상에서도 특이 소견을 발견할 수 없었으므로 친사개복술(Exploratory laparotomy)을 시행하였다. 수술시 췌장두부에 작은 종괴를 발견하여 종양 적출술을 시행하였다.

종양은 췌장의 두부 후면에 위치하고 있었으며 크기는  $1.2 \times 0.8\text{cm}$  이었고 췌장실질과는 경계가 분명하였고 쉽게 분리할 수 있었다. 종양의 절단면은 적갈색을 띠고 있었으며(Fig 2), 조직학적 소견상(Fig 3)에서 보는 바와 같이 Insulin 종에 합당한 소견을 보여 주었다. 또 수술도중에 채취한 췌장동맥과 정맥 및 비장정맥의 혈액에서 Insulin 농도를 수술후 비교해 본 결과(표 2) 췌장정맥의 Insulin 농도가 높은 것을 알 수 있었다.

이 결과로 보아서 고Insulin 혈증의 원인은 췌장내 종양에 의한 것이었음을 알 수 있었다. 수술후 환자는 저혈당 증세는 없었으나 심한 복통과 함께 serum amylase 치 증가가 동반되어 췌장루 및 췌장염이 의심되었으므로 재개복후 Duodenostomy 와 side to side pancreaticojejunostomy를 시행하였다. 그 후 모든 증상이 호전되었으며, 출후 30일째 되원하였고 현재까지 8개월간 추적조사를 하고 있으나 저혈당증세는 한 번도 나타나지 않았다.

## 고 찰

1869년 Langerhans가 췌장 도세포(脾臟島細胞, pancreas islet cell)를 처음으로 발견하여 보고한 후 췌장의 도세포는 그의 이름을 따서 Langerhans Islet 타 부르고 있다<sup>13)</sup>. 그 후 1902년 Nicolls는 부검시 발견한 췌도 세포선종(pancreas islet cell adenoma)을 최초로 보고하였고<sup>14)</sup>, 1924년 Harris는 어떤 췌도 세포 종양이 Insulin의 과분비를 초래할 수 있다는 가능성을 제시하였으며, 3년 뒤 Wilder 등은 처음으로 고Insulin 혈증과 악성췌도세포종양과의 관계를 기술하였다<sup>15)</sup>. 그러나 이 병의 진단적 기초는 훨씬 뒤인 1935년 Whipple 등이 그의 Triad를 발표함으로써 정립되었다<sup>16)</sup>.

췌장의 Insulin 분비성 도세포 종양은 비교적 발생빈도가 드문 질환으로 Mayo clinic의 발표에 의하면 10,314례의 부검례 중 44례의 도세포 종양을 발견하였으며 그 중 8례가 기능성이 있다고 하고<sup>16)</sup>, Delellis 등의 보고에 의하면 Insulinoma 등의 발생율은 10만명당 1명 정도라고 한다<sup>17)</sup>. 또 Galbut 등의 보고에 의하면 1980년까지 세계적으로

보고된 예는 1,450에 정도라고 하며, 국내에도 10여례 보고되었다<sup>2-12)</sup>.

Insulin 분비성 췌도세포종양은 대부분 양성고립선종이고, 5-10% 정도는 다발성 종양이며, 약 10%는 악성종양으로 알려져 있다<sup>16,18)</sup>. 양성 고립선종은 전췌장에 같은 비율로 분포하고 악성선종은 대부분 췌장의 체부와 미부에 발생하며 전단시 이미 전이된 상태가 대부분이다<sup>19)</sup>. 그리고 다발성 종양은 다발성 내분비성 신생물 제 I형(Multiple Endocrine Neoplasia type I: MEN-I)<sup>20)</sup>에 속하는 경우가 많은데 Service 등의 보고에 의하면<sup>21)</sup>, 60예의 Insulin 분비성 췌도 세포 종양 환자 중에 6명이 다발성 종양환자였으며 이 중 3명에서 MEN-I형을 가지고 있다고 보고하였다. 이 종양의 성비는 남녀가 비슷한 것으로 보고되어 있으며<sup>18,22)</sup> 연령분포는 전 연령층에 다 생길 수 있으나, 30-50대가 가장 흔하다<sup>22,23)</sup>.

임상증상은 본 환자의 경우와 같이 자주 공복감을 느끼며 발한, 심계항진, 무력감과 기억상실이나 의식소실이 동반될 수 있으며 대개 식전에 잘 나타나며 운동 후에 헐저하다고 한다<sup>21)</sup>. 그러나 빌한, 심계항진 등의 특별한 교감신경계 증상(Adrenergic symptom) 없이 의식 소실이나 경련(Seizure) 등의 신경계 증상(Neurologic symptom)만 나타나는 경우가 많아 상당히 오랜 기간동안 정신신경계통의 치료만 받고 전단이 늦어지는 경우가 있다<sup>21)</sup>.

Insulin 분비성 췌도세포종의 진단은 먼저 저혈당증을 유발할 수 있는 다른 질환과 감별을 요한다. 저혈당증의 원인으로는 <표-3>와 같은 것이 있으며<sup>24)</sup>, 이 중 공복시 저혈당증을 유발할 수 있는 인위적 저혈당증 즉 외부에서 Insulin 투여나 저혈당을 유발시킬 수 있는 약제 투여로 인한 것을 먼저 감별해야 하고<sup>25,26)</sup>, Insulin 자가변역 증후군과도 감별을 요하며 그 외에 간, 신장질환, 심한 알콜섭취, 다른 종양으로 인한 것 등도 감별하여야 한다.

본 환자의 경우는 특별한 약물의 복용력이 없고 혈중 C-peptide level이 높지 않았으며 Insulin 자가항체도 없었고, 간, 신장 질환이나 다른 종양의 증거도 관찰되지 않았다.

Insulin증의 진단은 Service<sup>21)</sup> 등에 의하면 첫째로 공복시에 주로 의식소실 등의 신경저혈당 증세(Neuroglycopenia)가 반복적으로 유발되고, 둘째로, 이 때 저혈당(혈당 : 40mg/dl 이하)이 확인되며, 세째로 이 증상은 당분 투여로 소실될 수 있으

며, 베제로, 이 때 동반되는 과Insulin 혈증이 있으면 진단이 가능하다고 했다. Fajans 등에 의하면 공복시 혈당치와 Insulin 농도의 측정 및 이들의 비(ratio)를 관찰해 보는 방법으로 Insulin 총을 진단할 수 있는데, 정상인에서는 공복상태에 혈당치가 낮아지면 Insulin 분비가 증단되어 Insulin 농도와 혈당치의 비율(Insulin/Glucose ratio: I/G ratio)은 0.3 이하를 유지하나 Insulin 분비성 헤도 세포종의 경우는 72시간 급식검사에서 혈당이 낮은 경우에도 Insulin 이 과다하게 분비되어, 이 비율이 0.3 이상으로 증가된다고 한다<sup>27)</sup>. 본 증례의 경우에는 I/G ratio는 0.3을 넘는 경우가 대부분이었다. 그 외에 Insulin분비를 억제시켜 진단하는 방법으로는 Fish Insulin<sup>28)</sup>이나 Adrenalin<sup>29)</sup>을 사용한 방법이 있으며, 혼히 시행하는 C-peptide 억제 검사가 있다. 이 방법은 시간당 몸무게 1kg 당 속효성 Insulin 0.1 단위를 정맥 투여하여 저혈당을 유발하면 정상인에서는 C-peptide 치가 기준치의 50% 이하로 억제되나 Insulin 종에서는 억제되지 않는다고 한다.

그리고 Insulin 분비 유발검사로는 Tolbutamide<sup>30)</sup>, Leucine<sup>31,32)</sup>, Glucagon<sup>33)</sup>, Calcium infusion 을 이용하는 방법이 있고, 혈중 Insulin 농도가 낮게 측정되는 Insulin 분비성 헤도 세포종의 진단을 위해서는 혈중 Proinsulin 을 측정하는 방법이 있는데<sup>34~36)</sup>, Gutaman<sup>37)</sup> 등에 의하면 Insulin 종 환자에서 Proinsulin 치가 평균 23~28% 증가되었다고 한다. 정상인에서는 Proinsulin이 분해되어 동량의 Insulin과 C-peptide 가 형성되나 Insulin 종에서는 Proinsulin 에서 Insulin 으로 전환되는 과정의 효소가 결핍되어<sup>36)</sup> 혈중 proinsulin 치는 낮게 측정되는 한편 Proinsulin 치가 증가되는 경우가 있다. 그러나 이 경우는 심한 저칼리증이나<sup>38)</sup>, 만성 신부전 등에서도 Proinsulin 치의 상승을 볼 수 있으므로 이를과 감별을 요한다<sup>34)</sup>.

그리고 전술한 바와 같이 Insulin 종은 MEN-I 형이 동반되는 경우가 있으므로 이를 감별하기 위해 부갑상선기능검사나 뇌하수체검사도 같이 시행하여야 한다. 본 환자의 경우에는 칼슘이나 인의 농도가 정상이었고 뇌하수체기능의 이상소견도 없었으므로 이를 배제할 수 있었다.

이상의 검사로서 Insulin 종으로 진단이 되면 다음 단계로서 종양의 위치 확인을 위한 방사선학적 검사가 시행되어야 한다<sup>39~40)</sup>. 그러나 대개의 경우 Insulin 종은 크기가 2cm 미만이 80% 정도 되므로

초음파 활영이나 복부 전산화 단층활영으로는 도움이 되지 못하는 경우가 많다<sup>39)</sup>. 그러므로 Insulin 종의 위치확인에 가장 도움이 되는 검사는 선택적 동맥조영술이며, 특히 해십이지장동맥(Pancreaticoduodenal artery)을 통한 선택적 동맥 조영술이 효과적이고 Subtraction 과 Magnification 방법을 같이 적용하면 그 진단율이 70~90% 정도가 된다<sup>40)</sup>.

Insulin 종의 치료는 종양의 의과적 절제술이 가장 좋은 치료방법이다. 그러나 수술전의 검사와 전사개복술(Exploratory laparotomy)을 시행하여도 종양의 위치를 알 수 없는 경우가 있는데, 이 경우 과거에는 원위부 헤장절 제출을 시행해 왔으나 Filipi 등<sup>19)</sup>은 75% 원위부 헤장절 제출을 시행하고 냉동절편(Frozen section) 및 혈당치를 검사하여<sup>41,42)</sup> 병변 절제를 확인하고 만일 병변이 절제되지 않았으면 subtotal pancreatectomy 를 시행하도록 권유하고 있다.

본 환자의 경우는 수술시 헤장의 두부에 작은 종괴를 촉지할 수 있었으므로 종양 적출술을 시행하여 성공적으로 치료할 수 있었다. 만약에 Insulin 종을 발견할 수 없고 환자가 수술을 원치 않거나 악성이어서 완전 절제가 불가능할 때는 내과적 치료를 시도해 보는데, 여기에는 식이요법과 몇 종류의 약물요법이 있다. 식이요법은 매 2~3시간 간격으로 탄수화물이 풍부한 식품을 섭취하게 하는 것이 좋다. 그러나 이 때는 비만이 동반될 가능성이 크고, 정도가 심한 경우는 이것만으로 치료가 불가능하다. 약물요법에는 diazoxide 치료가 비교적 좋은 효과를 나타낸다. Insulin 종 전체환자의 약 50%에서 효과를 볼 수 있으며, 그 기전은 헤장의 베타세포에서 Insulin 을 직접 억제하는데 기인한다. 이 외에도 Dilantin<sup>43)</sup>, Propranolol<sup>44)</sup>, 및 Chloropromazine 을 사용하는 예도 보고되고 있으나 좋은 효과를 기대하기는 힘들다.

악성 종양의 치료로는 Streptozotocin 치료가 가장 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 이는 Nitrosourea antibiotics 로서 헤장의 베타세포를 선택적으로 파괴하는 역할을 한다<sup>45,46)</sup>. 그리고 Streptozotocin 치료에 실패한 환자의 경우 Mithramycin<sup>46)</sup> Adriamycin<sup>47)</sup> 등을 사용하고 있으나 부작용이 심하여 효과는 크게 기대할 수 없다.

## 요약

본교실에서는 임상적으로나 혈액검사상 Insulin

종으로 진단하여 종양적 출출로 치험한 Insulin 종 1례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

1. Whipple DW, Frantz VK: Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. *Ann Surg* 1935; 122: 1299-1335.
2. 신상균, 김학산, 민병철, 민정석: 기능적 췌장 소도 세포선동 1례. 대한의학회지 1966; 9: 21-25.
3. 김상호, 설매위: 췌장에서 발생한 Insulin 분비종양. 대한의학회지 1973; 15: 79-81.
4. 이태희, 강정채: Insulin 분비종 1례 보고. 대한소화기병학회지 1978; 10: 65-68.
5. 정영조, 유성진: Insulin 분비종양에 기인한 경련 발작증 1례. 인체의학 1980; 1-2: 311-315.
6. 최중용, 홍성태, 전정인: Insulinoma, a case report. 대한의학회지 1980; 23: 32-39.
7. 김정현, 이정균, 이홍기, 민현기: Insulin 분비성 혈도세포종 1례 보고. 대한내과학회지 1980; 23: 1076-1082.
8. 김광연, 김용환, 차귀현: 췌장의 기능적 베타 소도 세포종양 3례. 대한의학회지 1983; 24: 40-47.
9. 박대천, 정도영, 김진우, 김광현, 김선우, 최영길: 췌장동맥과 정맥의 Insulin 농도의 차이로 확진된 Insulin 종. 대한내과학회지 1982; 1: 95-102.
10. 이태원, 이정길, 정해천, 김진우, 김광현, 김선우, 최영길: 간 세포암 및 선종성 위 이종을 동반한 혈당 의존성 Insulin 종에서 적혈구 Insulin 수용체 변화 및 전자 현미경 소견에 관한 연구. 대한의학회지 1982; 6: 561-569.
- 11.김장섭, 신영웅, 배광훈, 박종성, 박희두, 나하연: Insulin 종 1례. 대한내과학회지 1982; 11: 1271-1277.
12. 조상용, 정태진, 이원돈, 김옥란, 한성우, 엄석준: 췌장의 Insulin 종 1례. 대한내과학회지 1987; 33: 690-695.
13. Langerhans P: Beitrage zur mikroskopischen Anat. der Bauchspe: Cheldruse, Inaug. Diss. Lange. Berlin, 1869(quoted by 김정현)
14. Nicholls AG: Simple adenoma of the pan-
- creas arising from an island of Langerhans. *J Med Res* 1902; 8: 385-395.
15. Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson HE: Carcinoma of the islands of the pancreas, Hyperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA* 1927; 89: 348-355.
16. Lopez-kruger R, Dockerty MB: Tumor of the islets of Langerhans. *Surg Gynecol Obstet* 1947; 85: 495-511.
17. Delellis RA: Islets cell tumor, current concepts and management. *Ann Intern Med* 1973; 79: 239-257.
18. Laroche GP, Ferris DO, Priestley JT, Scholz DA, Dockerty MB: Hyperinsulinism, Surgical results and management of occult functioning islet cell tumor review of 15 cases. *Arch Surg* 1968; 96: 763-772.
19. Filipi CJ, Higgins GA: Diagnosis and medical management of insulinoma. *Am J Surg* 1973; 125: 231-239.
20. Wermer P: Genetic aspect of adenomatosis of endocrine gland. *Am J Med* 1954; 16: 367-371.
21. Service FJ, Dale AJD, Elerback LR, Jiang NS: Insulinoma, Clinical and diagnostic feature of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 417-429.
22. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A: Beta islet cell tumor of the pancreas, Result of a study on 1067 cases. *Surgery* 1974; 74: 597-609.
23. Galbut DL, Marcowitz AM: Insulinoma, Diagnosis, Surgical management and long term follow up. *Surg Annu* 1980; 139: 682-690.
24. Williams: *Textbook of Endocrinology*, ed 17. Philadelphia, WB Saunders Co, 1985, p 999.
25. Scarlett JA, Mako ME, Rubenstein AM, Brix PM, Goldman J, Horwitz DL, Tager H, Jaspan JB, Stjernholm MR, Olefsky JM: Factitious hypoglycemia, Diagnosis by measurement of serum C-peptide immunoreactivity and insulin binding antibodies. *N Engl J Med* 1977; 297: 1029-1032.

26. Rubenstein AH, Kuzuya H, Horwitz DL: Clinical significance of circulating C-peptide in diabetes mellitus and hypoglycemic disorder. *Arch Intern Med* 1977; 137: 625-632.
27. Fajans SS, Floyd JC Jr: Fasting hypoglycemia in adults. *N Engl J Med* 1976; 294: 766-772.
28. Turner RC, Johnson PC: suppression of insulin release by fish insulin induced hypoglycemia with reference to the diagnosis of insulinomas. *Lancet* 1973; I: 1483-1485.
29. Shen SW: Disordered glucose and insulin metabolic in patients with insulinomas. *Arch Intern Med* 1975; 135: 668-672.
30. Fajans SS, Scheider JM, Schteingart DE, Conn JW: The diagnostic value of sodium tolbutamide in hypoglycemia state. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 371-386.
31. Cochrane WA: Studies in the relationship of aminoacids to influence hypoglycemia. *Am J Dis Child* 1960; 99: 476-488.
32. Fajans SS: Leucine induced hypoglycemia. *N Engl J Med* 1965; 272: 1224-1226.
33. Kumar D, Mehtalia SD, Miller LV: Diagnostic use of glucagon induced insulin response, studies in patients with insulinoma or other hypoglycemic conditions. *Ann Intern Med* 1974; 80: 697-701.
34. Alserver RN, Roberts JP, Gerber JG, Mako ME, Rubenstein AH: Insulinoma with low circulating insulin level, the diagnostic value of proinsulin measurements. *Ann Intern Med* 1975; 82: 347-350.
35. Melani F, Kyan WG, Rubenstein A, Steiner DF: Proinsulin secretion by a pancreatic beta cell adenoma, proinsulin and c-peptide secretion. *N Engl J Med* 1970; 233: 713-719.
36. Taylor SG, Sohwartz TB, Zannini J, Ryan WG: Streptozotocin therapy for metabolic insulinoma. *Arch Intern Med* 1970; 126: 654-657.
37. Gutman RA, Lazalus NR, Penbos JC, Fajans S, Recant L: Circulating proinsulin like material in patients with functioning insulinomas. *N Engl J Med* 1971; 284: 1003-1008.
38. Corden P, Sherman BM, Simopoulos AP: Glucose intolerance with hypokalemia, An increased proportion of circulating proinsulin-like component. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 235-240.
39. Kaplan EL, Lee CH: Recent advances in the diagnosis and treatment of insulinoma. *Surg Clin North Am* 1979; 59: 119-129.
40. Epstein HY, Abrams RM, Beranbaum ER, Localio SA: Angiographic localization of insulinomas, High reported success rate and two additional cases. *Ann Surg* 1975; 169: 349-354.
41. Schnelle N, Molnar GD, Ferris DO, Rosevear JW, Moffitt EA: Circulating glucose and insulin in surgery for insulinomas. *JAMA* 1971; 217: 1072-1078.
42. Tutt GO, Edis AJ, Service FJ, Heerden JA: Plasma glucose monitoring during operation for insulinoma, A critical reappraisal. *Surgery* 1980; 9: 351-356.
43. Hofelt FD, Dippe SE, Levin SR, Karam JN, Blum MR, Forsham PH: Effects of diphenylhydantoin upon glucose-induced insulin secretion in three patients with insulinoma. *Diabetes* 1974; 23: 192-198.
44. Blum I, Doron M, Laron Z, Atsmon A: Prevention of hypoglycemic attacks by propranolol in a patient suffering from insulinoma. *Diabetes* 1975; 24: 535-537.
45. Broder LE, Carter SK: Pancreatic islet cell carcinoma, Result of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med* 1973; 79: 108-118.
46. Kiang DT, Frenning DH, Bauer GE: Mitramycin for hypoglycemia in malignant insulinoma. *N Engl J Med* 1978; 299: 134-135.
47. Eastman RC, come SE, Strewler GJ, Gordon P, Kahn CR: Adriamycin therapy for advanced insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 142-148.