症 例

十二指腸 GASTRINOMA の 1 例

倉敷中央病院外科

嶋 田 裕	片 山 哲 夫	門 田 一 宣
平 野 鉄 也	小笠原 敬 三	場 田 浩 二
鈴 岡 正 博	大 林 瑞 夫	高 三 秀 成
藤 岡 十 郎		

A CASE OF DUODENAL GASTRINOMA

Yutaka SHIMADA, Tetsuo KATAYAMA, Kazunobu MONDEN, Tetsuya HIRANO,
Keizo OGASAWARA, Koji BADA, Masahiro SUZUOKA, Mizuo OBAYASHI,
Hidenari TAKASAN and Juro FUJIOKA
Department of Surgery, Kurashiki Central Hospital

Zollinger-Ellison 症候群において膵以外の臓器における腫瘍の報告例はきわめて少ない。我々は本邦文献上 6 例目と思われる十二指腸壁内腫瘍による Zollinger-Ellison 症候群の 1 例を経験した。症例は 55 歳の女性で腫瘍は十二指腸球部の前壁に存在し、酵素抗体法間接法でガストリン含有細胞が証明され、本症例は Zollinger-Ellison 症候群と同定された。腫瘍切除後もセクレチン負荷にてガストリン抑制が見られず、腫瘍の残存が考えられたが確認できず Cimetidine 投与にて厳密な follow up 中である。

緒 言

Zollinger-Ellison 症候群（以下 ZES と略す）は 1955 年の Zollinger と Ellison の報告以来欧米では 1,000 例を越す症例が集積されている¹⁾。本邦でも 100 余例が報告されているが膵以外の臓器の腫瘍の報告例は少ない。最近我々は、十二指腸球部の腫瘍による ZES の 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：55 歳，女。

主訴：空腹時心窩部痛。

家族歴：特に潰瘍歴なし。

既往歴：約 2 年前より胃潰瘍の再発を繰り返す。

現病歴 約 4 カ月間他院入院にて胃潰瘍の治療を受けるも難治性にて当科紹介され、疼痛の為準緊急にて幽門側胃切除（Billroth I 法）を施行した。術前胃液検査では BAO 32mEq/h MAO 24mEq/h と高酸を示した。

術中所見：胃角部に大きな陥凹を有する潰瘍を認め

また写真 1 の如く十二指腸前壁粘膜下に小豆大の腫瘍を認め、これを合併切除したが他に肝、十二指腸、膵及び腸間膜には特に著変は認められなかった。

術後経過：胃酸分泌過多及びコーヒー残査様吐物を認め、表 1 の如く胃液検査では BAO 8.72mEq/h, MAO 10.92mEq/h, BAO/MAO=0.8 であり、血中ガ

写真 1 切除標本（矢印がガストリノーマ）

表 1

血中ガストリンの推移		胃液検査の推移			
	ガストリン (pg/ml)		BAO (mEq/h)	MAO (mEq/h)	BAO/MAO
シメチジン投与前	405	術 前	32.0	24.0	> 1.0
45 日目	250	術後 1W	8.72	10.92	> 0.7
70 日目	132	術後90日	5.44	1.63	> 1.0
150 日目	180				
180 日目	170				
210 日目	153

写真 2 腫瘍部組織像 (HE 染色)×400

写真 3 腫瘍部組織像 (電顕写真)

ストリン測定にて405pg/mlの高値が得られた。セクレチン負荷にて血中ガストリンの抑制を認めず逆に亢進が認められた。以上の結果より ZES と診断し術後14日目より Cimetidine 800mg/day の投与を開始した。

組織検査：潰瘍は ul IV, 十二指腸の腫瘍は組織学的にはカルチノイドが疑われた。HE 染色では微細な毛細血管網を伴う胞巣状増殖を呈し、ロゼット形成が散見され円形ないし卵円形の濃染する核と淡い好酸性の胞体を有する腫瘍細胞が認められる。筋層内での浸潤はあるが細胞の異型は認められなかった(写真2)。電顕像では分泌顆粒を散見するがホルマリン固定後であり標本状態が悪く、分泌顆粒がガストリンと確定できない(写真3)。ガストリンの酵素抗体法で腫瘍細胞内にガストリンを認めた。褐色に染まっているのが腫瘍細胞内のガストリンである(写真4)。以上の結果にてガストリノーマと確診した。

その後の経過：全身状態の改善が遅れたので残胃の摘除(予防的胃全摘)を行わず、Cimetidine 800mg/day の継続投与により経過観察した。Cimetidine 投与

写真 4 腫瘍部組織像 (酵素抗体法, 間接法)×400

開始後2週までは出血性胃炎並びに食道炎を併発したが、これらは徐々に改善された。表1の如く血中ガストリン値は Cimetidine 投与開始後45日目には250pg/ml, 70日目には132pg/mlと明らかな改善を認めており、胃液検査でも改善傾向にあるが BAO/MAO は1.0 以上で依然として高値を示し、図1, 2の如くセクレ

図 1 シメチジン投与開始後45日目

写真 5 内視鏡検査 (吻合部潰瘍瘢痕)

シメチジン投与開始後72日目

シメチジン投与開始後70日目

図 2

チン負荷にて血中ガストリンは依然抑制されず, Ca 負荷では亢進が見られている。全身状態改善後全身の内分泌検査を行なった, Ca 5.8mEq/l とやや高値であったが PTH は正常であり, その他の内分泌異常も認めなかった。十二指腸の腫瘍の切除後もガストリン高値が認められたので, ガストリノーマの残存を考え, 腹部血管造影, 腹部 CT, 腹部超音波診断等を行なったが, 腫瘍を確認できなかった。術後内視鏡検査で吻合部付近の潰瘍を認めたが, Cimetidine 投与開始後90日で写真 5 の如く瘢痕化消失した。以上本症例では十二指腸壁内ガストリノーマの摘除と胃部分切除が行なわれたが, 術後も胃酸分泌亢進と血中ガストリン値の上昇が持続した事よりガストリノーマが残存しているものと思われた。これに対し, Cimetidine 投与を行なっ

図3

表 2 十二指腸原発の Gastrinoma 本邦症例

報告者 (年次)	年齢 (初回手術時)	主 訴 (初回手術時)	初回手術 (術式)	経過	胃酸検査	血 中 ガストリン (pg/ml)	手術 回数	最終手術 (術式)	腫 瘍				転 帰	シメチジン 使 用
									性状	部位	大きさ	組 織		
吉永・森田 (1966)	51 ♂	上腹部痛 下血、穿孔	胃 切	腹 痛 タール便	過酸		4	胃全摘 迷 走 切 腫瘍摘出	悪 転移 (+)	第一部 壁 内	約 7mm	β細胞性 悪性ラ氏島腫瘍 脾リンパ節転移	死 肺炎 (8日自)	
山 口 (1968)	65 ♂	穿 孔 (十二指腸)	胃 B-I 切	嘔 吐	MAO = 130 BAO/MAO = 0.77		2	胃全摘 (B-I) 腫瘍摘除	悪	第二部 粘膜下	大豆大	非β細胞癌	生	
福 井 (1980)	33 ♀	心窩部痛 背部痛	胃全摘 B-II	嘔 吐	BAO/MAO = 0.60	586 ~ 1080	2	胃全摘 (B-I) 迷 走 切	良	粘膜下	0.7 × 0.9 × 0.4cm	ラ氏島腫瘍	生	
小 堀 (1981)	75 ♀	下痢、下血	十二指腸 空腸切除		BAO = 32.4 BAO/MAO = 0.86	800 以上	1		良	第四部 粘膜下	3.5 × 2.5cm	カルチノイド	生	
古 賀 (1981)	65 ♂	心窩部痛 吐 血	胃 B-I 切	嘔 吐	BAO/MAO = 0.16	208	3	胃全摘 肝転移巣切除 脾臓体尾部切除	悪	第一部 粘膜下	2.9 × 3.0cm	カルチノイド	生	+
自 験 (1982)	55 ♀	心窩部痛	胃 B-I 切	嘔 吐	BAO/MAO = 0.8	405	1		良	第一部 粘膜下	小豆大	カルチノイド	生	+ 800mg/dy

たが上昇した血中ガストリン値の低下及び胃酸分泌亢進の低下が認められた。このため Cimetidine が胃酸分泌のみならず亢進したガストリン分泌自体にも抑制的な効果を示した事は興味ある知見と考えられたが、セクレチン負荷テストにて血中ガストリン値が上昇するものの33~48%程度の上昇であり、偽陽性ではないか(腫瘍の残存はないのではないかと)とも疑っている。

考 察

ZES の本邦報告例は100余例で、そのうち十二指腸原発腫瘍は本症例も含めて6例にすぎない^{2)~6)}。欧米では Hofmann⁷⁾らによる800例の統計によれば、十二指腸原発の腫瘍は103例(13%)で、① 十二指腸の単独腫瘍(47%)、② 十二指腸腫瘍と転移のあるもの(25%)、③ 十二指腸腫瘍と脾腫瘍の合併(23%)、④ 十二指腸腫瘍と脾島過形成の合併(5%)の4型に分類している。また ZES を呈する十二指腸のガストリノーマのうち24%が多発性内分泌腫瘍を伴うとされ、悪性度については38%であると報告している。

本邦十二指腸ガストリノーマ6例の集計(表2)では腫瘍の存在部位は十二指腸第一部粘膜下に多く、腫瘍の大きさは0.7~3.5cm 大である。初発症状としては疼痛が3例と多く(50%)穿孔が2例(33%)経過中吻合部潰瘍を4例に認めている。BAO/MAOは60%以上が大部分でガストリン値は208~1,000pg/ml以上と幅がある。2回以上の多手術が4例で1例に胃全摘がなされているが最近の症例は Cimetidine によるコントロールが加えられている。明らかに悪性と認められたものは3例である。ガストリノーマと同定される前の組織検査で3例がカルチノイドと診断されその後ガストリノーマと同定されたものである。死亡例は現在の所1例を認めるのみである。多発性内分泌腺腫の合併はまだ報告されていないが、福井ら⁴⁾の症例

では Somatostatin の分泌が認められている。

ZES の診断は高ガストリン血症、胃酸分泌過多、特異な X 線像、内視鏡所見などによるが比較的偽陽性が少なく副作用のない診断法としてセクレチン負荷テストが最近重要視されている⁸⁾⁹⁾。通常外因性セクレチンは血清ガストリン値を低下せしめる生理作用を有する。これは正常人にとどまらず、胃十二指腸潰瘍や血清ガストリン値が高値を示すといわれる悪性貧血患者でも見られる。一方、ZES では逆にセクレチン負荷により血清ガストリン値が増加する現象が見られる。これが診断に利用されるがその説明として、Isenberg¹⁰⁾らはセクレチンにより血清カルシウムが増えその作用によりガストリンが増加するのではないかと想定していたが、現在では支持されていない。セクレチンとガストリンの関係については、ZES においては高ガストリン血症のみならず高セクレチン血症もきたすことが知られ¹¹⁾、またガストリノーマ培養細胞にセクレチンを滴下すると培養液中へ急速なガストリン放出が認められガストリノーマ細胞膜上にセクレチン受容体が存在することが知られている¹²⁾。

以上のようなセクレチンとガストリンの関係よりセクレチン負荷テストは ZES の本態をあらわしているものといえるが、最近偽陽性が時に見られることよりセクレチン負荷に対するガストリン値の上昇率に応じて判断しようとする報告がみられる。本症例について Cimetidine 投与下にガストリンとセクレチンを連続的に測定してみると図3の様で、セクレチンは正常域内で特にガストリン値との相関は認められない様であった。

治療については Fox ら¹³⁾によれば胃全摘が他の手術にまさり、転移のはっきりしている症例についてもそれ以上の成績をあげている。さらに少数だが胃全摘

後ガストリノーマが完全に退化して治癒したと思われる症例¹⁴⁾¹⁵⁾や急性胃炎により胃腺窩構造が破壊された症例で本症の寛解をみた症例¹⁶⁾¹⁷⁾などが報告され、Friesen¹⁸⁾は gastric feedback effect 説を述べ Bradley III⁹⁾らは胃全摘により小腸内の酸化が不可能となるため内因性セクレチンの放出が抑制され、ガストリノーマの退化をもたらすものと説明している。以上の如く従来はガストリノーマの治療は胃全摘が主流であったが、これに対し最近 H₂ resepter antagonist である Cimetidine にてガストリノーマのコントロールを行なう様になってきている^{19)~23)}。Cimetidine はその強力な胃酸分泌抑制作用により潰瘍をコントロールする事ができるが、ZES におけるガストリン値に与える影響についてはほとんど変化を与えないで胃酸分泌を低下させるという報告やガストリン値の上昇をみたものや逆に低下をみたものがあり一定していない様である。これは潰瘍の消長によりガストリン値が左右されている為ではないかとも考えられたが、本症例における Cimetidine によるガストリンの低下については Cimetidine が胃酸分泌をおさえこれにより高セクレチン血症であったものが正常に復し、このため結果的には悪循環であったセクレチンによるガストリノーマ刺激の減少となってガストリンが低下するのではないかと推察される。

腫瘍をすべて摘出し得たか否かをセクレチン反応が消失することにより判定できるか否かに関しては Bradley²⁴⁾らは間接的に判定可能であるとしている。これによると本症例においては腫瘍は残存していると考えられ厳密な follow up が必要と思われる。

結 語

本邦第 6 例目と思われる十二指腸壁内ガストリノーマの 1 例を報告した。ガストリノーマは酵素抗体法にて同定された。腫瘍切除後もセクレチン負荷テストにてガストリンの抑制が見られず逆に亢進するため、ガストリノーマの残存が考えられこれに対して Cimetidine にてコントロールを行ない、ガストリン値の低下を認めた。

本論文の要旨は第 19 回日本消化器外科学会総会（前橋市 1982 年 2 月）において発表した。

文 献

- 1) Zollinger, R.H. and Ellison, E.H.: Primary ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the Pancreas. *Ann. Surg.*, 142: 709—727, 1955.

- 2) 吉永徹夫: Zollinger-Ellison 症候群, *臨床科学*, 2: 907—921, 1966.
- 3) 山口迪哉, 平松正服: Zollinger-Ellison 症候群の 1 例, *日本臨床外科*, 29: 351, 1968.
- 4) 福井次夫, 斉藤久雄, 西崎 統他: 十二指腸 Gastrinoma による Zollinger-Ellison 症候群の 1 例, *胆と膵*, 1(5): 603—609, 1980.
- 5) 小堀恭裕: 十二指腸 Gastrinoma の 1 例, *日本臨床外科医学会雑誌*, 42(5): 560—567, 1981.
- 6) 古賀安彦: 十二指腸カルチノイド腫瘍による Zollinger-Ellison 症候群の 1 例, *胃と腸*, 16(7): 795—801, 1981.
- 7) Hofmann, J.W., et al.: Duodenal wall tumors and the Zollinger-Ellison Syndrome *Arch. Surg.*, 107: 334—339, 1973.
- 8) Thompson, J.C., Reeder, D.D., Bunchman, H.H., et al.: Effect of secretin on circulating gastrin. *Ann. Surg.*, 176: 384—393, 1972.
- 9) Bradley, E.L. III. and Galambos, J.T.: Diagnosis of gastrin by the secretin suppression test. *S.G.O.*, 143: 784—788, 1976.
- 10) Isenberg, J.I., Walsh, J.H., Passaro, E.Jr., et al.: Unusual effect of secretin on serum gastrin, serum calcium, and gastric acid secretion in a patient with suspected Zollinger-Ellison Syndrome. *Gastroenterology*, 62: 626—631, 1972.
- 11) Straus, E. and Yalow, R.S.: Hyper secretinemia associated with marked basal hyperchlorhydria in man and dog. *Gastroenterology*, 72: 992—994, 1977.
- 12) 今村正之: 消化管ホルモン産生腫瘍と膵島ホルモン産生腫瘍の病態とその治療 (I), *外科治療*, 41(2): 195—202, 1979.
- 13) Fox, P.S., Hofmann, J.W., Decasse, J.J., et al.: The influence of total gastrectomy on survival in malignant Zollinger-Ellison tumors. *Ann. Surg.*, 180: 558—566, 1974.
- 14) Friesen, S.R.: Effect of total gastrectomy on the Zollinger-Ellison tumor. Observations by second look procedures. *Surgery*, 62: 609—613, 1967.
- 15) Davis, C.E. Jr. and Vansant, J.H.: Zollinger-Ellison Syndrome. Spontaneous regression of advanced intra abdominal metastases with 20 year survival. *Ann. Surg.*, 189: 620—626, 1979.

- 16) Wiersinga, W.M. and Tytget, G.N.: Clinical recovery owing to target parietal cell failure in a patient with Zollinger-Ellison Syndrome. *Gastroenterology*, 73: 1413—1417, 1977.
 - 17) Desai, H.G. and antia, F.P.: Spontaneous achlorhydria with atrophic gastritis in the Zollinger-Ellison Syndrome. *Gut*, 10: 935—939, 1969.
 - 18) Friesen, S.R.: A gastric factor in the pathogenesis of the Zollinger-Ellison Syndrome, *Ann. Surg.*, 168: 483—501, 1968.
 - 19) 白鳥敬子: Zollinger-Ellison 症候群 (multiple endocrine adenomatosis type 1) の 1 例 (とくにその難治性潰瘍に対する Cimetidine の効果について), *日本消化器病学会雑誌*, 76: 1350—1357, 1979.
 - 20) 西村幸喜: Zollinger-Ellison Syndrome (MEA type 1) の 1 例, *診療と新薬*, 17(6): 249—254.
 - 21) 上野 光: Cimetidine 投与が有効であった Zollinger-Ellison 症候群の 1 例, *診療と新薬*, 17(6): 255—264.
 - 22) McCarthy, D.M.: Report on the United States experience with cimetidine in Zollinger-Ellison Syndrome, and other hypersecretory states. *Gastroenterology*, 74: 453, 1978.
 - 23) Deveney, C.W., Deveney, K.S. and Way, L.W.: The Zollinger-Ellison Syndrome 23 years later. *Ann. Surg.*, 188: 384—393, 1978.
 - 24) Bradley, E.L.: Failure of a secretin feedback loop in Zollinger-Ellison Syndrome?, The gastric factor revisited *Am. J. Dig. Dis.*, 17: 939, 1972.
-