症 例

高ガストリン血症により胃全摘後、大腸癌および その肝転移を手術した1例

日本医科大学第1外科, *同 千葉北総病院

加藤 俊二 恩田 昌彦 徳永 昭 松倉 則夫
田尻 孝 田中 宣威 山下 精彦*

症例は、高ガストリン血症をともなう難治性食道、胃、十二指腸潰瘍で初発、経過中に食道の潰瘍瘢痕狭窄、十二指腸潰瘍穿孔を併発した。穿孔部の大網充填による閉鎖術と胃瘻造設後、H₂レセプター拮抗剤 (ranitidine) およびプロトンポンプ阻害剤 (PPI: lansoprazole) を投与しその効果を全量採取した胃液にて検討したところ、PPIの倍量投与で著明な胃液量の減少と減酸効果を認めた。画像診断や血管撮影によるガストリン値の選択的測定でもガストリノーマの局在を確認できない高ガストリン血症と強度の食道潰瘍瘢痕狭窄に対し、2期的にガストリンの標的臓器である胃を全摘し軽快したが、短期間の経過中にS状結腸ポリープ、1年を経過した段階での左結腸癌の発生、さらに半年後の肝転移と多彩な臨床症状を呈し、さらに臓器摘出後の血清ガストリン値の変動など、高ガストリン血症と悪性腫瘍の関連も注目された。

索引用語: 高ガストリン血症, 大腸癌, プロトンポンプ阻害剤

はじめに

ガストリンは Zollinger-Ellison 症候群における潰瘍性病変のみならず、その胃酸分泌促進作用から十二指腸潰瘍の病因にも関与しているが、最近の研究によってその腫瘍増殖因子様作用も報告され、腫瘍におけるガストリン受容体遺伝子の存在が発見されるなど、その意義について注目されている¹⁾²⁾。今回、食道、胃、十二指腸の多発潰瘍で初発した高ガストリン血症患者で、短期間のうちに大腸癌の発生、さらにそれにつづく肝転移を経験したので報告する。また胃液量や減酸効果に対するプロトンポンプ阻害剤の影響を、胃瘻による胃液全量採取により検討したのであわせ報告する。

症 例

症例: 61歳, 男性。

主訴: 出血性ショック。

既往歴: 高血圧。

現病歴: 平成7年1月13日, 心窩部痛にて近医入院, 第5病日に吐血, 食道, 十二指腸多発潰瘍の診断にて, Famotidine 80mg/day を内服治療中, 42病日に再度吐

血し出血性ショックとなり当院転院となる。

入院時現症: 体格中等度, 栄養やや不良で顔面蒼白, 強度の眼瞼結膜の貧血を認め, 脈拍90/分と頻脈を認めるも不整なし, 腹部は平坦で軟, 季肋部にやや圧痛を認めるも腫瘤は触知せず。

入院時検査所見(表1): 貧血, 低タンパク血症を認め, *Helicobacter pylori* に対する血清 IgG 抗体価陽性, 血清 Pepsinogen I 値の上昇, Pepsinogen I/II 比は7.1と上昇, 血清ガストリン値の上昇が認められた。

入院より十二指腸潰瘍穿孔までの経過(図1): 通算43病日入院, 抗ショック療法として, 輸血, アルブミン製剤, dopamine 製剤の投与を行うとともに内視鏡検査にて EC junction 直上, 食道後壁の潰瘍, 胃角お

表1 主な入院時臨床検査所見

WBC	18,000 /mm ³	H. pylori IgG 抗体価
RBC	209 × 10 ⁴ /mm ³	(正常 <30) 81 U/ml
Hb	6.0 g/dl	Pepsinogen I 114 ng/ml ↑
GOT	11 IU/l	Pepsinogen I/II 比 7.1 *
GPT	5 IU/l	血清ガストリン値 450 pg/ml
BUN	27 mg/dl	(正常 30—150 pg/ml)
T.P.	4.9 g/dl	
Alb.	2.2 g/dl	

1997年6月3日受付 1997年12月4日採用

よび胃前庭部の A₂潰瘍、十二指腸球部大彎側の H₂潰瘍を認め、禁食および Famotidine 80mg/day を静脈内投与した。1 週間後の第50病日の内視鏡検査にて出血は止まるも潰瘍の治癒傾向が少ないため、流動食の開始とともに、Lansoprazole 30mg/day (PPI)、Ecabet-sodium 3g/day 併用療法を開始した。71病日には門歯列より30cm より全周性の易出血性潰瘍と35cm よりの潰瘍瘢痕狭窄、さらに胃十二指腸造影より十二指腸球部の陥凹性病変を認め、PPI 抵抗性の多発潰瘍と考えられた。第72病日から PPI を投与しつつ、流動食および IVH を併用し、計 4 回の食道バルーン拡張術を施行した。逆流性食道炎とその治癒瘢痕狭窄を繰り返した後、第115病日に代謝性アシドーシス性ショックを呈した。さらに118病日に十二指腸潰瘍穿孔

孔、腹膜炎を併発、全身麻酔下にて、穿孔部の大網充填後、胃瘻、腸瘻造設術を施行した。

十二指腸潰瘍穿孔から胃全摘術までの経過(図2)：IVH 管理のもと、Ranitidine 400mg/day の静脈内投与を行った後、経腸栄養を開始し PPI 30mg, 60mg の経腸投与に変更した。食道潰瘍瘢痕狭窄のため経口摂取が不能および高ガストリン血症の標的臓器切除の目的で、第172病日に開胸開腹下部食道全摘術を施行した。術後経過良好にて第210病日に退院した。

大腸ポリープ、大腸癌の発生と肝転移の判明までの経過(図2)：先の入院経過中に S 状結腸に大腸ポリープが判明、160病日にポリペクトミーを施行、高分化型腺癌(腺腫内腺癌)の診断にて退院後の経過観察とした。平成8年8月1日、大腸内視鏡にて下行結腸

図1 十二指腸潰瘍穿孔までの経過

図2 大腸癌、肝転移判明までの経過

に径約3cmの2'型の腫瘍を認め左側結腸切除施行、高分化型腺癌、sm, n₁(+)および孤立性腸間膜リンパ節の転移、stage IIIaの診断であった。外来経過観察中の平成9年3月、肝S8に単発性の腫瘍性病変判明し、平成9年4月21日肝右葉切除術を施行した。病理所見は内分泌細胞由来の組織は認められずガストリン染色も陰性、大腸癌肝転移と矛盾しない組織像の高分化型腺癌であった。いずれの経過中と血清CEA値は上限の2.5ng/ml以下であった。

高ガストリン血症とガストリン産生腫瘍の検索：入院時の血清ガストリン値が高値であることと難治性多発潰瘍を認めたことより、セクレチン負荷テストを施行したが、入院当初に施行した結果は、負荷後15分値では血清ガストリンの上昇は認められなかったが、第113病日に再度採血時間を変えて測定したところ、負荷後5分後に前値の約2.5倍のガストリン値の上昇がみられ、30分後でも高値を維持した(図3)。さらにガストリノーマの局在を調べるためCT, helical CT, 動脈造影を行ったが脾および周囲の組織に腫瘍性病変は認められなかった。ガストリン産生部位を推測するために経皮経肝門脈下大静脈造影およびセクレチン負荷後の各静脈還流血の採取によるガストリン値を測察した(図4)。脾十二指腸静脈にて2,000pg/mlで、右胃大網動脈でも800pg/mlと軽度上昇を認めた。以上より脾、胃十二指腸領域にガストリンを産生する組織の存在が示唆されたが、画像診断では描出されなかった。また胃の全摘標本をガストリン染色ではガストリン陽性細胞は認められなかった。

高ガストリン血症をともなう難治性潰瘍病変に対する抗潰瘍薬の減酸効果：十二指腸潰瘍穿孔時に作成した胃瘻より全量採取した胃液の、量の増減と胃液pHの変動を各3日間以上観察した。Ranitidine, Lansoprazole 30mg, 60mg投与と胃液量、胃液pHの推移を示す(図5)。1日胃液量と平均pHはそれぞれRanitidine 400mg投与では1,821±367ml, pH 1.7±0.9, PPI 30mg投与で1,060±221ml, pH 4.8±2.7, PPI 60mg投与で673±282ml, pH 6.55±0.8と、PPI 60mg投与にて著明な胃液量減少と減酸効果が認められた。

血清ガストリン値の推移：ガストリン値はFamotidine, Lansoprazole長期間投与後でも著変を認めなかったが、胃全摘後および左半結腸切除後に一時的に低下し、その後肝転移判明時には上昇傾向を認めた。さらに肝右葉切除後にも250pg/mlと再度低下

図3 セクレチン負荷テストの経過(第113病日に施行)

図4 経皮経肝門脈下大動脈造影およびセクレチン負荷後の各静脈還流血の採取によるガストリン値の変化：経門脈的に採血して血中ガストリン値を測定した結果、セクレチン負荷後では、脾十二指腸静脈にて、2,000pg/mlと高値を示す一方、右胃大網静脈でも800pg/mlと軽度上昇を認めた。

図5 Ranitidine, Lansoprazole 30mg, 60mg投与と胃瘻よりの全量採取による胃液量, pHの推移

傾向を示している (図 6)。

考 察

ガストリン値の上昇を示す疾患には、萎縮性胃炎や悪性貧血などがあるが、難治性かつ再発性の消化管潰瘍、胃液分泌亢進、膵ラ島非 β 細胞腫瘍を 3 徴とした Zollinger-Ellison 症候群は空腹時血中ガストリン値が 500pg/ml を越え、しばしば 1,000pg/ml 以上を呈するとされる³⁾⁴⁾。しかしながら実際には常に一定量かつ大量のガストリンが腫瘍から放出されるわけではなく、その診断にはセクレチン負荷テストの陽性所見や、腫瘍の局在の証明が必要である。本症例は難治性の消化性潰瘍と胃液分泌亢進を認め、セクレチン負荷テストでは、静脈 1 回投与後 5 分で前値の約 2.5 倍と陽性所見を示す一方 (図 3)、画像診断では腫瘍の存在を示せなかった。しかしながら、経皮経肝門脈血のサンプリングでは、セクレチン負荷後に膵十二指腸静脈で 2,000 pg/ml と、また右胃大網動脈で 800pg/ml と有意なガストリン値の上昇が見られ、膵、胃十二指腸領域にガストリン産生部位が存在する可能性が示唆された (図 4)。膵十二指腸領域のいわゆる microgastrinomas の治療指針には、膵頭十二指腸切除術や十二指腸切開による壁内腫瘍の確認と切除が必須であるとしているが⁵⁾、本症例は、難治性胃十二指腸潰瘍と幽門狭窄様症状のためか、胃内容の逆流と酸による潰瘍、修復、瘢痕の反復を経過中呈したものと思われ、食道潰瘍瘢痕部位の狭窄が 4 回のバルーン拡張術にもかかわらず改善しないことで開胸術ともなう下部食道胃全摘術を必要とした点と、十二指腸潰瘍穿孔、腹膜炎術後の体力の低下や癒着が高度である点などを考慮に入れ、ガストリンの標的臓器の 1 つである胃を狭窄部の食道とも

に切除したにとどめた。プロトンポンプ阻害剤の開発で難治性潰瘍の治療成績は格段に進歩したが⁶⁾、従来までその胃液分泌亢進の制御に大量の H_2 レセプター拮抗剤を必要とした Zollinger-Ellison 症候群をはじめとする高ガストリン血症に対しても⁷⁾、その有用性を示す報告が見られるようになった⁸⁾。特に局在のわからない症例には有用であり、しかも最近の症例では倍量投与の有効性が報じられるようになった⁹⁾。通常の潰瘍に対して Lansoprazole 30mg 投与と 60mg 投与では、治癒率、副作用ともに有意な差はないとされている。しかしながら、Zollinger-Ellison 症候群に関しては 60mg 投与が有効との報告があり、本症例では胃酸分泌抑制が不十分のため 60mg 投与を試みた。腸瘻からの薬物全量投与、胃瘻からの胃液全量採取による結果より (図 5)、Ranitidine 400mg では胃液量の減少効果はほとんどみられず、胃液 pH の変化も少ない。一方、Lansoprazole 30mg 投与では胃液量や減酸効果は強力であり、通常の潰瘍の治療には充分であるものの、60mg 投与でみられる著明な胃液量の減少と減酸効果とは差を認め倍量投与の治療効果の有用性を示すものと考えられた。本症例は、高度な食道狭窄をととなった手術を施行したが、高ガストリン血症をとともなう難治性多発潰瘍に対して、その強力な減酸効果よりプロトンポンプ阻害剤の倍量投与も考慮すべきと思われる。

本症例は、潰瘍治療の経過中に腺腫内腺癌を含む S 状結腸ポリープを内視鏡的に切除したが、約 1 年の短期間に下行結腸に大腸進行癌の発生をみた。両腫瘍ともガストリン染色では陰性であったが、胃全摘術後を含めて、切除後一過性にガストリン値の低下を認めた。

図 6 血清ガストリン値の推移

外来経過観察中のガストリン測定ではガストリン値の上昇とともに大腸切除後7カ月で肝転移が判明しその切除を行っている。さらに興味深いことに肝右葉切除後のガストリン値は低下傾向を示して現在に至っている(図6)。

ヒトにおいてA型胃炎やMENタイプIをともなったZollinger-Ellison症候群などの高ガストリン血症例に胃カルチノイドが生じることは知られており¹⁰⁾、特にガストリン受容体遺伝子が発現されているという興味ある事実が報告されている¹¹⁾。一方、いくつかの大腸癌にはガストリン受容体遺伝子の存在が認められており、実際にガストリン投与で増殖が促進される細胞株も報告されている¹¹⁾。本症例とガストリン受容体遺伝子の関連は不明であるが、高ガストリン血症を示す難治性消化管潰瘍に、急速な伸展や肝転移を認める大腸癌を合併した手術症例で、その生物学的活性や分子生物学的特性を今後解析するとともに、嚴重な外来フォローアップで大腸癌再発や他の癌の発生の早期発見に努め、原因となるガストリノーマに対する外科的処置も考慮したい。

なお、本論文の要旨は第83回日本消化器病学会総会において発表した。

文 献

- 1) Taniguchi T, Matsui T, Ito M, et al: Cholecystokinin-B/gastrin receptor signaling pathway involves tyrosine phosphorylation of p125FAK and p42MAP. *Oncogene* 9: 861—867, 1994
- 2) Kopin AS, Lee YM, McBride FW, et al: Expression cloning and characterization of the canine parietal cell gastrin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 3605—3609, 1992
- 3) Fox PS, Hoffman IW, Wilson SD, et al: Surgical management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am* 54: 395, 1974
- 4) 今村幹雄, 亀山仁一, 佐々木巖他: 消化管ホルモンの面よりみた Zollinger-Ellison 症候群 4 手術例の検討. *日消病会誌* 81: 1181—1190, 1984
- 5) Thompson NW, Vinik AI, Eckhauser FE: Microgastrinomas of duodenum, a cause of failed operation for Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 209: 396—405, 1989
- 6) Maton PN, Vinayek R, Frucht H, et al: Long-term efficiency and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective study. *Gastroenterology* 97: 827—836, 1989
- 7) Howard JM, Chremos AN, Collen MJ, et al: Famotidine, a new, potent, long-acting histamine H₂-receptor antagonist: Comparison with cimetidine and ranitidine in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 88: 1026—1033, 1985
- 8) 高石雅章, 小林研介, 水野嘉夫他: プロントンポンプ阻害薬が有効であった Zollinger-Ellison 症候群の1例. *治療学* 28: 441—445, 1994
- 9) Hirschowitz BI, Mohnen J, Shaw S: Long-term treatment with lansoprazole for patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 10: 507—522, 1996
- 10) Solcia E, Rindi G, Silini E, et al: Enterochromaffin-like (ECL) cells and their growths: Relationship to gastrin, reduced acid secretion and gastritis. *Baillieres Clinical Gastroenterology* 7: 149—165, 1993
- 11) Matsushima Y, Kinoshita Y, Nakata H, et al: Gastric receptor gene expression in several human carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 85: 819—824, 1994

A PATIENT WITH HYPERGASTRINEMIA WHO PRESENTED WITH MULTIPLE
ESOPHAGO-GASTRODUODENAL ULCER AND WAS OPERATED OF FOR
COLONIC CANCER AND ITS HEPATIC METASTASIS
AFTER TOTAL GASTRECTOMY

Shunji KATO, Masahiko ONDA, Akira TOKUNAGA, Norio MATSUKURA,
Takashi TAJIRI, Noritake TANAKA and Kiyohiko YAMASHITA*

First Department of Surgery, Nippon Medical School

*Nippon Medical School, Chiba Hokusyo Hospital

A patient who presented with multiple esophago-gastroduodenal ulcer associated with hypergastrinemia developed a stricture of the esophagus due to cicatrization of the ulcer and perforation of duodenal ulcer. An impregnation of the greater omentum into the perforation site and gastrotomy were performed, and then a H₂ receptor antagonist (ranitidine) and a proton pump inhibitor (lansoprazole: PPI) were administrated when the effects were evaluated on the total volume of gastric juice collected. A significant decreasing effects of gastric juice and pH were obtained when PPI was administrated at double dose. For hypergastrinemia in which various imagings, angiography, and selective measurement of serum gastrin levels failed to confirm the localization of gastrinoma, and for the severe esophageal stricture, the stomach which is the target organ of gastrin was totally removed in a two-step approach and the patient successfully recovered. However, thereafter, the patient experienced various malignancies in a short period, including a polyp of the sigmoid colon soon after the operation, a left colonic cancer one year later, and its hepatic metastasis 6 months after the colonic cancer. Furthermore, serum gastrin levels varied along with total gastrectomy, resection of the sigmoid colon and hepatectomy. It is noteworthy that there might be some correlations between hypergastrinemia and progression of malignant tumors.