日消外会誌　22（7）：1871～1874，1989年

# 十二指腸 gastrinoma の1例とその酸分泌の調節について

東京慈恵会医科大学第2外科，*第2病理

柏木　秀幸　青木　照明　秋元　博　高野　哲　伊藤　顕彦
水永　篤　鳥海弥寿雄　関根　千秋　古賀紳一郎　阿部　貞信
中田　浩二　福地　康紀　柏木　孝仁　下田　忠和*

# A CASE OF DUODENAL GASTRINOMA AND ITS ACID CONTROL

**Hideyuki KASHIWAGI, Teruaki AOKI, Hiroshi AKIMOTO, Satoshi TAKANO, Akihiko ITO, Atsushi MIZUNAGA, Yasuo TORIUMI, Chiaki SEKINE, Shinichiro KOGA, Sadanobu ABE, Koji NAKATA, Yasunori FUKUCHI, Takahito KASHIWAGI and Tadakazu SHIMODA***

Second Department of Surgery and Second Department of Pathology*, Jikei University School of Medicine

**索引用語**：十二指腸 gastrinoma，Zollinger-Ellison 症候群，omeprazole

## I. 緒　言

従来胃全摘術以外では，その酸分泌のコントロールが困難であるとされた Zollinger-Ellison 症候群（以下 ZES）の外科治療は，$H_2$-receptor antagonists（以下 $H_2$-RA）の臨床応用[1)2)]により，腫瘤（gastrinoma）摘出術が優先されるようになってきた[3)]．さらに強力な酸分泌抑制剤である proton pump inhibitor としての omeprazole の出現により ZES における酸分泌のコントロール[4)5)]はより確実なものとなりつつある．

今回，十二指腸潰瘍穿孔を契機として発見された十二指腸 gastrinoma に対し，選択的胃迷走神経切離術（以下選胃迷切術）＋幽門洞切除術を施行し，gastrinoma 残存による酸分泌の調節に対する $H_2$-RA の使用と，omeprazole への変更および8か月にわたる投与を経験したので報告する．

## II. 症　例

症例：31歳，女性．

主訴：右季肋部痛．

家族歴：特記すべきことなし．

既往歴：特記すべきことなし．

現病歴：昭和55年頃より，時々空腹時に右季肋部痛が出現していたが，昭和59年10月ころより右季肋部痛が増強し，悪心，嘔吐も伴ってきたため，近医受診し，内視鏡検査にて十二指腸潰瘍と診断された．内服治療（ranitidine 300mg/day）を受け，症状は改善したが，服薬中止により症状が増悪するため治療を継続していた．治療継続中，昭和60年10月ころより再び右季肋部痛と嘔吐が出現し，体重も2か月間で45kg から37kg まで8kg 減少した．同年12月8日夜，右季肋部の激痛が出現し，近医にて鎮痛剤の投与を受けるも軽減しないために，翌日当科受診し，緊急入院となった．

入院時現症：最高血圧62mmHg（触診），脈拍120/min．とショック状態で，腹部所見としては，上腹部板状硬で腸雑音は聴取せず，胸部・腹部単純 X 線写真にて右横隔膜下に遊離ガス像を認め，穿孔性腹膜炎の診断にて緊急手術となった．

第1回目手術所見：十二指腸球部前壁の直径10×7mm 大の穿孔による腹膜炎で，大網充填術と腹腔洗浄，ドレナージを施行した．

入院経過：術直後より1,000～2,000ml/日の胃液の排出が経鼻胃管より認められ，血清 gastrin 値も858 pg/ml と高値を示した．胃液検査[6)7)]において基礎酸分泌量 basal acid output（以下 BAO）が11.67～24.68 mEq/hr，基礎 gastrin 分泌量 basal gastrin output（以下 BGO）も27,450～10,280pg/ml/hr と異常高値を示し，adrenalin，calcium 負荷試験で最高酸分泌量 peak acid output（以下 PAO）と最高 gastrin 分泌量 peak gastrin output（以下 PGO）がともに高値を示した（図1）．

Secretin 負荷試験では典型的な反応ではないが，血清 gastrin 値が75分で増加し，ZES の診断のもとに，famotidine 40～120mg/day の増量投与による酸分泌の調節と，全身状態の改善を行った．上腹部 computed

＜1989年2月15日受理＞別刷請求先：柏木　秀幸
〒105　港区西新橋3－25－8　東京慈恵会医科大学第2外科

tomography(以下CT)，上腹部超音波検査では，腫瘤性病変は認められず，上部消化管内視鏡検査では，十二指腸球部は高度の狭窄を示し，多発潰瘍のみで明らかな腫瘍性病変は認められなかった．腹部血管造影でも，腫瘍性病変は認められなかったが，腹腔動脈と上腸間膜動脈が共通管を形成し，空腸動脈，回腸動脈は右側に分枝し腸回旋異常の診断を得た．

血液検査では，軽度肝機能障害と，amylase 170U(正常値60～160)，elastase-I 870ng/dl(正常値100～400)，血清 calcium 値4.8～5.8mEq/L（正常値4.0～5.0)，PTH 2.4ng/ml（正常0.5以下)，insulin 30$\mu$U/ml（正常値3.4～11.8)の高値，そして血清燐2.1mg/dl(正常値2.6～4.6）と低値を認めたが，他の内分泌学的検査には異常を認めなかった．副甲状腺機能亢進症と診断されたが，触診，CTにて頸部に腫瘤性病変は認められなかった．また頭部単純X線写真ではトルコ鞍の異常もなく，下垂体ホルモンにも異常は認められなかった．

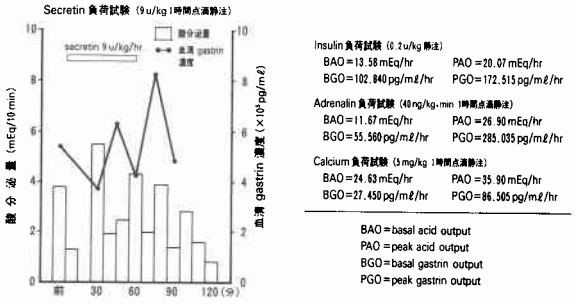
Gastrinomaの局在は術前に診断できなかったが，昭和61年1月13日に再手術を施行した．

第2回目手術所見：回旋欠如型の腸管回旋異常を認めたが，膵体尾部，膵頭部には触診上，指診上，腫瘤は認められなかった．酸分泌の調節，幽門洞 gastrin 細胞過形成症 antral G-cell hyperplasia（以下AGH）との鑑別を目的として，選胃迷切術＋幽門洞切除術を施行した．この時，十二指腸球部後壁の粘膜下に直径7×5×4mm 大の卵型で硬く，白色調の腫瘤を認め，摘出したが，術中病理にて carcinoid tumor の診断を得た．同腫瘤は術後病理検査にて軽度核の大小不同及び核分裂，リンパ管内侵襲がみられ，well differentiated endocrine cell carcinoma の診断がなされた（**図2a**)．またPAP法による免疫染色にて腫瘍細胞内にびまん性の gastrin 陽性所見が得られた（**図2b**)．また術時，腫大の認められた幽門下リンパ節を2個摘出したが，その1つに転移が認められた(**図2c**)．また術後の切除胃の幽門洞 gastrin 細胞数[8]は十二指腸潰瘍症例の44.7±25.0個/mm に対し61.8個/mm と，やや高値を示した．

術後経過：術後血清 gastrin 値は187.8～274.0pg/ml と低下したが，secretin 負荷試験にて刺激前156.4 pg/ml より刺激後477.7pg/ml と，明らかな gastrin 放出反応を認めた．Adrenalin 負荷試験でも BAO＝6.18 mEq/hr，PAO＝11.33mEq/hr と酸分泌の残存を認めるため，ranitidine 150mg/day の内服投与を続け，術後4週目に退院となった．

退院後経過：Ranitidine 150mg/day の内服を続けていたが，昭和61年9月より，上腹部の鈍痛が認められ

図1　穿孔部閉鎖術後の胃液検査




Insulin 負荷試験 (0.2u/kg 静注)
BAO＝13.58 mEq/hr　PAO＝20.07 mEq/hr
BGO＝102.840 pg/mℓ/hr　PGO＝172.515 pg/mℓ/hr

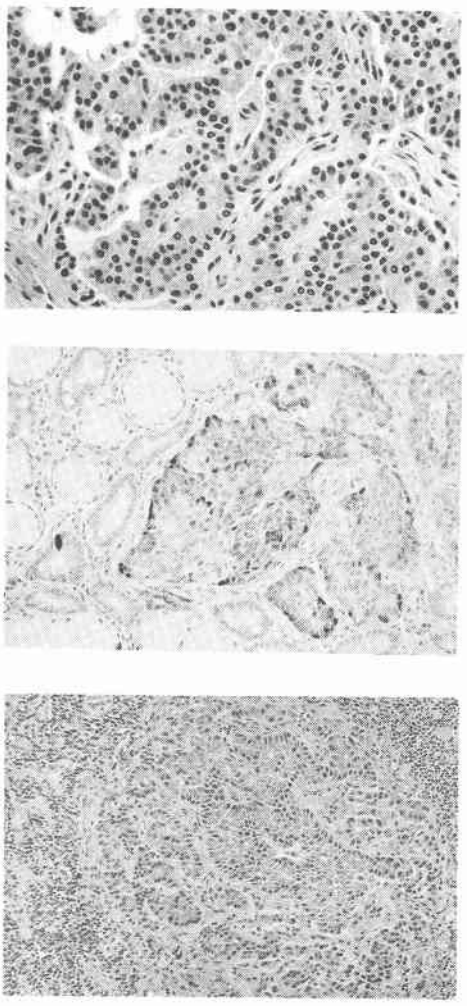
Adrenalin 負荷試験 (40 ng/kg·min 1時間点滴静注)
BAO＝11.67 mEq/hr　PAO＝26.90 mEq/hr
BGO＝55.560 pg/mℓ/hr　PGO＝285.035 pg/mℓ/hr

Calcium 負荷試験 (3 mg/kg 1時間点滴静注)
BAO＝24.63 mEq/hr　PAO＝35.90 mEq/hr
BGO＝27.450 pg/mℓ/hr　PGO＝86.505 pg/mℓ/hr

BAO＝basal acid output
PAO＝peak acid output
BGO＝basal gastrin output
PGO＝peak gastrin output

図2　病理組織像

a．十二指腸 gastrinoma．H.E.染色，×100．b．十二指腸 gastrinoma 酵素抗体法(N-gastrin 34)×66．c．リンパ節．H.E.染色，×50



れ，famotidine 20mg/day に変更後，症状も消失した（表1）．

再入院経過：昭和62年6月16日入院し，患者の同意を得た上でpHモニター観察下にfamotidineよりomeprazoleへの変更を行った．午後9時にfamotidine 20mg内服による胃内pHの日内変動を図3に示す．常にpH 1.0以上で，平均pH 2.36±1.32，平均$H^+$activity 17.42±15.31mEq/L，pH 2.0以上のholding time 587分，pH 4.0以上では180分の値が得られた．図4は午前9時にomeprazole 20mg内服した時の胃内pHの日内変動であるが，午後より著明なpHの上昇があり，平均pH 3.90±1.79，平均$H^+$activity 4.97±8.16mEq/L，holding timeはpH 2.0以上1,152分，pH 4.0以上660分とfamotidine 20mg内服時と比較して十分な減酸が得られ，特に副作用もなく6月23日退院した．

外来経過：退院後もomeprazole 20mg/dayの内服投与を昭和63年2月まで継続したが，腹部の自覚症状は全く発現せず特に問題となる副作用も認められなかった（表1）．また，この間に体重は42kgまで増加した．血清gastrin値は2,000pg/mlまで増加しているが，その後の内視鏡検査でも潰瘍の再発は認められず，上腹部CT検査，超音波検査でも腫瘍性病変，肝転移は発見されていない．

表1　退院後の経過と検査結果

| 経過 | | S61年2月8日退院 | | S61年9月薬剤変更 | | S62年6月再入院薬剤変更 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与薬剤 | | Ranitidine 150mg/day | | Famotidine 20mg/day | | Omeprazole 20mg/day | | |
| 検査日 | | 1/27 | 3/31 | 6/17 | 9/19 | S62.1/12 | 5/28 | 8/31 | 10/13 | S63.3/1 |
| 検査項目 | WBC (6500±2000) | 6200 | 5900 | | 3600 | | | | 5400 | 4800 |
| | RBC ×10⁴ (420±50) | 299 | 365 | | 354 | | | | 402 | 370 |
| | Hb g/dl (13.0±0.5) | 9.4 | 12.0 | | 12.0 | | 14.1 | | 13.4 | 12.7 |
| | Ht % (38±4) | 27.4 | 35.7 | | 34.1 | | 41.7 | | 39.8 | 32.3 |
| | Plate ×10⁴ (25±10) | 41.2 | 27.9 | | 23.2 | | 28.1 | | 33.3 | 27.5 |
| | GOT mU/ml (10~22) | 14 | 11 | | 12 | | 21 | | 25 | 28 |
| | GPT mU/ml (5~28) | 16 | 8 | | 20 | | 20 | | 26 | 22 |
| | LDH mU/ml (160~325) | 201 | 133 | | 174 | | 174 | | 174 | 157 |
| | Al-P BLu/l (0.8~2.9) | 3.4 | 2.4 | | | | | | | 2.6 |
| | BUN mg/dl (8~20) | 10 | 12 | | | | | | | 8 |
| | Creat mg/dl (0.4~0.9) | 0.6 | 0.6 | | | | | | | 0.6 |
| | T.P. g/dl (6.7~8.3) | 7.2 | 6.7 | | | | | | 7.7 | 7.8 |
| | Alb g/dl (3.5~5.2) | 4.2 | 4.4 | | | | | | 5.1 | 5.1 |
| | gastrin pg/ml | 219.2 | 256.4 | 215.5 | | 598.6 | | 2008.0 | 1792.0 | 1933 |
| | 体重 kg | 35 | 37 | | | 42 | 40.5 | | | 42 |

図3　famotidine 20mg（21時）経口内服時の胃内pHの日内変動

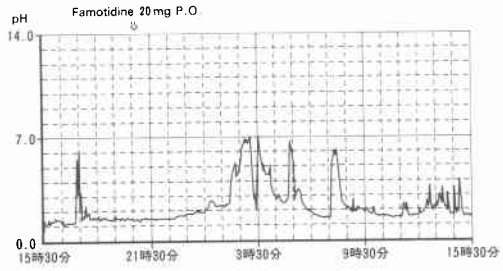
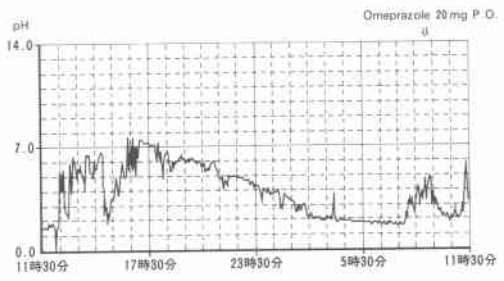



図4　omeprazole 20mg（9時）経口内服時の胃内pHの日内変動




## III. 考　察

ZESの古典的定義[9]によれば，十二指腸gastrinomaは，その範疇からはずれることになるが，通常ZESとして取り扱われ，ZESの13%[10]を占めるといわれる．本例では，副甲状腺機能亢進症を合併し，下垂体病変は認められていないが，多発性内分泌腺腫multiple endocrine neoplasia（以下MEN）I型と考えられる．ZESの15～26%にMEN I型の合併が認められ[3]，MEN I型は常染色体優性遺伝の形をとるが，本例では血縁関係者が少なく，家系内発生は認められていない．さらに本例は回旋欠如型の腸管回旋異常といった先天異常を合併し，MENと因果関係は不明であるが，興味がもたれる点である．もう1つの問題点として$H_2$-RA内服中にも関わらず，十二指腸潰瘍穿孔をきたしたことである．教室では$H_2$-RA内服治療中における十二指腸潰瘍穿孔を2例経験しているが，本例はその1例であり，残り1例は迷走神経性酸分泌の非常に高い症例であったことから，極度に強い酸分泌刺激の存在下では$H_2$-RA投与中であっても穿孔の危険性は存在すると考えられる．

ZESの治療に関しては，その報告が始まった当初，胃全摘術以外にその酸分泌の調節が不可能で，出血，穿孔といった合併症の予防の立場からも胃全摘術が第一選択とされていた．しかし，$H_2$-RAの出現によりZESの酸分泌の調節が可能となってくると，盲目的な胃全摘術の適応に反省もみられ，治療成績向上のために腫瘍の局在診断と外科的切除に加えて全胃を温存する方向にある[3]．しかし，本例のように腫瘍が小さく，発見が困難な症例や切除不能例では，その酸分泌の調節が，より重要な問題となってくる．Cimetidineの長期投与により抵抗性を示すZES症例の報告[11]もあるが，$H_2$-RAの中でもfamotidineの効果が優れてお

り[2]，状況により投与量の増量，pirenzepinの併用[12]，選択的近位迷走神経切離術の併用[13]が有効とされる．しかし，酸分泌の調節に対して適正薬剤投与量を決定するためには，本症例のようにpHモニター管理下に行うのがより理論的かつ安全であると思われる．

Proton pump inhibitorであるomeprazoleはその強力な酸分泌抑制作用より，$H_2$-RA抵抗性のZES症例に対する有効性の報告[14]も認められる．本例ではfamotidine 20mg/dayで潰瘍の再発もなく，酸分泌の調節がされていた状態でのomeprazole 20mg/dayへの変更であった．変更後も酸分泌は良く調節され，血清gastrin値が増加しているにも関わらず，潰瘍再発もなく，特に副作用も認められなかった．

本例で，術後経過とともに，血清gastrin値が増加している点については，通常の消化性潰瘍に対する選胃迷切術＋幽門洞切除術後では，術後経過における空腹時血中gastrin値の変動は少なく[15]，本症例における空腹時血中gastrinの増加はgastrinoma由来のものが考えられる．Omeprazoleの血清gastrin値に及ぼす影響については，ratによる実験[16]ではomeprazole投与後に出現する血清gastrin値の上昇は，減酸のため，feed backによる幽門洞gastrin増加による機序が考えられている．ZES症例における報告[4)5)14)]では血清gastrin値の変動は認められていないことより，本症例において経時的な血清gastrin値の増加は，omeprazoleのgastrinomaに対する直接作用とは考えにくいが，さらに検討を要する必要があると思われる．

## IV. おわりに

十二指腸潰瘍穿孔を契機に発見された副甲状腺機能亢進症，腸管回旋異常を伴う十二指腸gastrinomaの症例に対し選胃迷切術＋幽門洞切除術を施行し，術後gastrinoma残存による高酸分泌の調節として，$H_2$-RAおよびomeprazoleの長期投与を行い，潰瘍再発もなく特記すべき副作用も認められなかった症例を報告した．

本症例に関しての報告は第720回外科集談会（昭和61年3月8日，東京）にて行った．

## 文　献


1) Bonfils S, Mignon M, Gratton J: Cimetidine treatment of acute and chronic Zollinger-Ellison syndrome. World J Surg 3: 597—604, 1979
2) Howard JM, McArthur KE, Cherner JA et al: Comparison of famotidine with ranitidine and cimetidine in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. Digestion 32(suppl. 1): 59—61, 1985
3) Jensen RT, Gardner JD, Raufman J-P et al: Zollinger-Ellison sydrome: Current concepts and management. Ann Int Med 98: 59—75, 1983
4) McArthur KE, Collen MJ, Maton PN et al: Omeprazole: Effective, convenient therapy for Zollinger-Ellison sydrome. Gastroenterology 88: 939—944, 1985
5) Bardram L, Stadil F: Omeprazole in the Zollinger-Ellison syndrome. Scand J Gastroenterol 21: 374—378, 1986
6) 青木照明，柏木秀幸：手術適応の新しい試み．消化性潰瘍—臨床と基礎 6: 217—224, 1987
7) 柏木秀幸，青木照明，秋元 博ほか：Z-E症候群におけるセクレチン負荷試験，カルシウム負荷試験とアドレナリン負荷試験のガストリン遊離効果について．消化管ホルモン研究会編．消化管ホルモン（VII），医学図書出版，東京，1987，p71—78
8) 高野 哲：胃幽門洞G細胞分布とgastrin及び胃酸分泌相関についての臨床的研究．慈恵医大誌 100: 1129—1145, 1985
9) Zollinger RM, Ellison EH: Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. Ann Surg 142: 709—728, 1955
10) Hofmann JM, Fox PS, Wilson SD et al: Duodenal wall tumors and the Zollinger-Ellison syndrome. Arch Surg 107: 334—339, 1973
11) Groarke JF, Haggstrom GD, Hapern NB et al: Zollinger-Ellison syndrome unresponsive to cimetidine. Am J Gastroenterol 72: 168—170, 1979
12) Mignon M, Vallot T, Galmiche JP et al: Interest of a combined antisecretory treatment, cimetidine and pirezepin, in the management of severe forms of Zollinger-Ellison sydrome. Digestion 20: 56—61, 1980
13) Richardson CT, Peters MN, Feldman M et al: Treatment of Zollinger-Ellison syndrome with exploratory laparotomy, proximal gastric vagotomy, and $H_2$-receptor antagonists. A prospective study. Gastroenterology 89: 357—367, 1985
14) Lamers CBHW, Lind T, Moberg S et al: Omeprazole in Zollinger-Ellison sydrome: Effects of a single dose of long-term treatment in patients resistant to histamine $H_2$-receptor antagonists. New Engl J Med 310: 758—761, 1984
15) 杉山 貢，土屋周二：迷切後の諸問題，消化管ホルモンの変化．臨外 36: 1689—1701, 1981
16) Larsson K, Carlsson E, Mattsson H et al: Plasma gastrin and gastric enterochromaffin-like cell activation and proliferation-Studies with omeprazole and ranitidine in intacts and antrectomized rats. Gastroenterology 90: 391—399, 1986