

十二指腸原発 Zollinger-Ellison 症候群の 1 例

旭川医科大学第2外科, *同 第3内科

近藤 啓史 草野 満夫 山下 晃史
棟方 隆 葛西 眞一 江端 英隆
水戸 廼郎 黒川 洋* 原田 一道*

Zollinger-Ellison 症候群(ZES)は本邦では比較的まれな疾患であり, また腭外性の報告例も少なく, 十二指腸原発例の報告例は1989年末までで18例に認められるに過ぎない. われわれは選択的血管造影および経皮経肝の門脈内カテーテル法(PTPC)による門脈採血が局在診断に有用であり, かつ治癒切除と考えられる十二指腸原発 ZES の 1 例を経験したので報告した. 症例は57歳, 男性で胃潰瘍で胃切除を受けている. 主訴は心窩部痛と下血で入院となった. 諸検査により吻合部潰瘍と高ガストリン血症を認め, ZES を疑診した. 選択的血管造影および PTPC による門脈血中ガストリン値により, 十二指腸あるいは膵頭部のガストリノーマと診断し, 原発巣の切除とともに12, 13番のリンパ節郭清を施行した. 病理の結果, 十二指腸原発 ZES でリンパ節転移を伴っていた. 本症例は治癒切除と考えられ, 術後5年の現在, 再発の兆候もなく, 健在である.

Key words : Zollinger-Ellison syndrome, duodenal gastrinoma, lymph node metastasis of gastrinoma

はじめに

Zollinger-Ellison 症候群(ZES)は比較的まれな疾患であり, 本邦では220余例が報告されている¹⁾. これらの中で腭外性の報告例は少なく, 十二指腸原発例は18例(10.8%)とされる¹⁾. われわれは選択的血管造影および経皮経肝の門脈内カテーテル法(PTPC)による門脈採血が局在診断に有用であり, 切除後5年間再発なく経過した治癒切除と考えられる十二指腸原発 ZES の 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

患者: 57歳, 男性.

主訴: 心窩部痛, 下血.

家族歴: 特記すべき事項なし.

現病歴: 昭和58年12月心窩部痛, 下血を訴え某医受診し, 入院となり, 内視鏡検査などにより, 十二指腸下行脚の出血性潰瘍の診断を受け, 胃幽門側切除術(Billroth II)を施行された. しかし, 術後1か月頃より再度心窩部痛が出現, 内視鏡検査, 上部消化管造影の結果, 輸入脚前壁に吻合部潰瘍が発見された. 潰瘍が難治性のため当院第3内科を紹介され, 入院となっ

た. 入院時血清ガストリン値が600pg/ml と高値を示したので, ZES を疑診し, computed tomography(CT 検査), 超音波検査, 血管造影などの画像診断を行ったが, 腫瘍の局在は不明であった. その後 H₂ 受容体拮抗剤投与のもとにて通院治療を行ったが, 治癒傾向を認めないため, 術後1年8か月目に残胃全摘術を目的に第2外科入院となった.

入院時現症: 貧血, 黄疸なく, 心窩部に軽度圧痛を認めた.

入院時検査成績: 一般血液, 生化学検査では Hb が 11.4g/dl と軽度減少しているほか, 特に異常は認めなかった. 内分泌学的検査では早朝空腹時血中ガストリン値は1,595pg/ml と高値を示した. また血中ソマトスタチン値も26pg/ml と軽度高値を示した (Table 1). 腫瘍マーカーはいずれも正常範囲内であった.

負荷試験: セクレチンおよびグルカゴン負荷試験では血中ガストリン値は両者とも前値に比べ上昇する反応を認めた.

画像診断: 上部消化管造影, 内視鏡検査では Billroth II 法の吻合部輸入脚前壁に潰瘍を認めた (Fig. 1). 腹部 CT 検査, 超音波検査では肝胆膵に腫瘍などの異常陰影は認めなかった. 固有肝動脈よりの選択的動脈造影 (第2斜位) を行くと, 静脈相で十二指腸断端の下方, 上十二指腸動脈の末梢側に長径8mm 大の卵

<1991年4月17日受理> 別刷請求先: 近藤 啓史
〒078 旭川市西神楽4線5号 旭川医科大学第2外科

Table 1 Laboratory data on admission

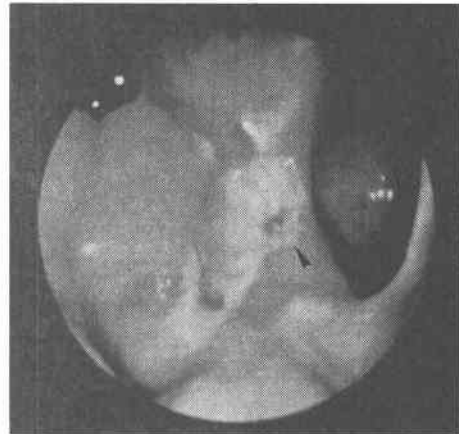
Hematology		Endocrinology	
RBC	408 × 10 ⁴ /mm ³	Gastrin	1595 pg/ml
Hb	<u>11.4 g/dl</u>	Glucagon	103 pg/ml
Ht	35.0 %	Somatostatin	<u>26 pg/ml</u>
WBC	5300 /mm ³	Insulin	17.5 μU/ml
Plt	12 × 10 ⁴ /mm ³	Secretin	< 50 pg/ml
Serum chemistry		Serotonin	181 ng/ml
T.P	6.7 g/dl	TSH	1.5 μIU/ml
Alb	3.7 g/dl	ACTH	20 pg/ml
T.Bil	0.3 mg/dl	GH	0.7 ng/ml
T.cho	202 mg/dl	α-MSH	< 40 pg/ml
GOT	9 K.U	PTH-C	0.23 ng/ml
GPT	7 K.U	T ₃	0.77 ng/ml
ChE	0.65 ΔPH	Cortisol	7.8 μg/dl
Al-P	6.3 K-AU	11-OHCS	9.9 μg/dl
		Tumor Marker	
		CEA	2.2 ng/ml
		AFP	< 5 ng/ml
		CA19-9	17 U/ml

(underlines show abnormalities)

円形の辺縁明瞭な腫瘍膿染像を認めた (**Fig. 2**)。しかし動脈相では腫瘍血管は明らかでなかった。

PTPCによる門脈系よりの血液採取：血中ガストリン値は上腸間膜静脈、脾静脈に比較してこれらの合流部の右側が1,530pg/mlと高値を示した (**Fig. 3**)。

以上の検査結果より十二指腸あるいは膵頭部の

Fig. 1 Endoscopic picture shows a ulcer lesion (arrow) on anterior wall of the jejunum.

ZES と診断し、昭和60年12月20日手術を施行した。

手術所見：膵および十二指腸を中心に検索したが、術中超音波検査にて十二指腸後面にリンパ節2個を発見したのみで腫瘍を同定するに至らなかった。手術は残胃全摘術、腫瘍が存在すると考えられた十二指腸断端切除術(約3cm)、肝十二指腸靭帯および膵頭部周囲リンパ節郭清術を施行した。

切除標本：摘出標本を詳しく検索したところ、切除

Fig. 2 Proper hepatic arteriography.

- a. SD: supraduodenal artery GD: gastroduodenal artery, b. A tumor stain (8×6 mm) is visualized in the duodenum or the head of the pancreas.

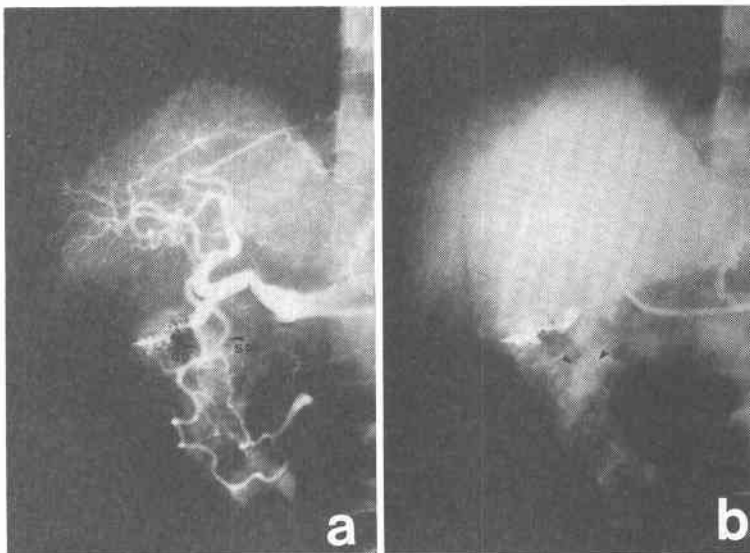


Fig. 3 Gastrin values (pg/ml) in blood samples withdrawn from the superior mesenteric, splenic and portal veins.

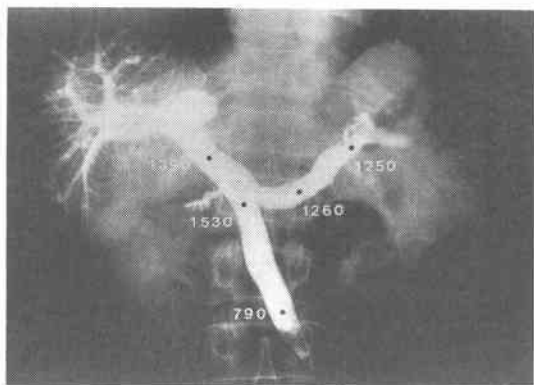
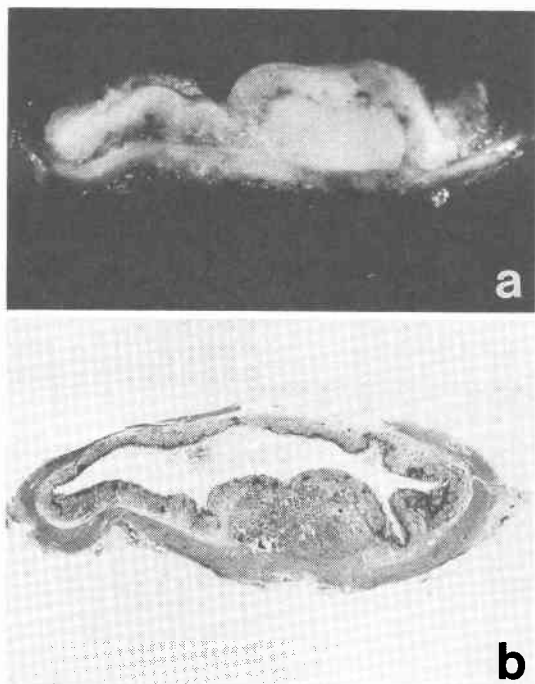


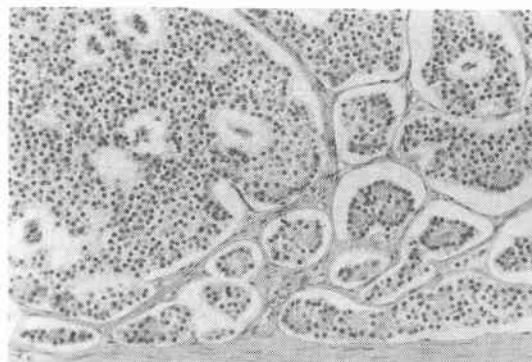
Fig. 4 a. Cross-section view of a submucosal gastrinoma (7×6mm). b. Lupe view of the submucosal gastrinoma.



した十二指腸断端内に腫瘍を触知した。その割面で十二指腸粘膜下に長径7mm大の灰白色腫瘍を認めた (Fig. 4)。

病理組織学的検査：十二指腸部の腫瘍はヘマトキリン-エオジン染色で粘膜深層から固有筋層にわたる

Fig. 5 Microscopic section shows typical neuroendocrine tumor cells (Hematoxylin-Eosine stain: magnification ×400).



内分泌系細胞の腫瘍と診断した (Fig. 5)。また郭清した膵頭部周囲リンパ節3個中2個に転移がみとめられた。また免疫組織化学的検査では酵素抗体法 (PAP法) により腫瘍細胞に一致してガストリン、ソマトスタチン陽性細胞を認めた。

手術後経過：術後は特に合併症もなく順調に経過した。血中ガストリン値およびソマトスタチン値は術直後より正常値域に低下し、その後現在まで5年経過したが、正常範囲内である。セクレチン、グルカゴン両負荷試験にも無反応である。さらに臨床所見および画像診断上も特に転移の所見は認めない。

以上の所見より悪性の十二指腸原発 Zollinger-Ellison 症候群 (gastrinoma) と診断し、再発兆候がないことにより、治癒切除の可能性が高いと考えられた。

考 察

ZES は、杉原によると本邦では1983年末までに143例の報告があり、そのうち十二指腸原発 ZES は11例 (8%) であると報告している²⁾。また1981年以降1989年10月までで ZES の症例数は110例とされ¹⁾、近年増加傾向にある。十二指腸原発例のうちその詳細を公表しているものは、1989年末までで著者が検索したところでは自験例を入れ11例であり³⁾⁻⁵⁾、自験例は9例目のものである。一方欧米では ZES は2,000例以上の報告がみられ、その局在は Hofmann, Fox の報告に詳しい^{6,7)}。その中で十二指腸原発 ZES は比較的まれで、800例中103例 (13%) であり、そのうち十二指腸腫瘍とリンパ節転移例は25%であったと報告している。ZES の診断は難治性潰瘍、再発性潰瘍をもつ患者で、基礎胃酸分泌の亢進、空腹時の高ガストリン血症を認

めることが依りどころとなるが、腫瘍の局在が不明なことも多い。すなわちZES本邦例の集計²⁾では原発巣を術前に発見しえたのは24例(16%)と少なく、また手術しても局在診断がつかないものも多く、欧米でのその率は20~30%とされる⁸⁾⁹⁾。最近は強力に胃酸分泌を抑制するH₂受容体拮抗剤が開発され、胃切除よりもこれらの拮抗剤を第1選択として使用し、この間に各種画像診断法により、局在診断を行なえるようになった。しかし超音波検査、CT検査および通常の血管造影ではZESの小さな腫瘍、腭外性のものを同定するのは難しく、現在選択的、超選択的血管造影、PTPSによる門脈採血などの検査が積極的に施行され始めている¹⁰⁾。Ingemanssonらはガストリノーマに対するPTPSを応用した門脈血採血法の有用性を報告して以来、この検査法は局在診断の決定的方法¹¹⁾として近年行われており、われわれの症例もこの方法は選択的血管造影と同様に局在診断に非常に有用であると考えられた。しかし一方で、小腫瘍および多発性で悪性例の多い本症候群での有用性を疑問視する報告もある。そこで加藤¹²⁾はPTPC下にセクレチン負荷試験を行い、上昇した門脈血中ガストリン値を測定することにより腫瘍の局在を検索する方法を、またImamuraら¹³⁾は選択的に動脈内にセクレチンを投与して肝静脈血中ガストリン値を測定することにより局在を同定する方法を報告しており、今後試みてよい方法と考えられる。

ZESの治療は本症候群が機能性腫瘍およびslow growing malignant tumorとの観点から腫瘍の完全摘除術が根本手術となる。しかしFoxらの統計⁷⁾では60%が悪性で多発例が半数を占め、そのうち80%はすでに転移を伴っており、これらの多くは根治手術にはなっていない。本邦でも116例の手術施行例中根治手術と考えられるものは31例(27%)と少ない²⁾。そこで最近まで原発巣の切除の有無にかかわらず、ガストリンの標的臓器である胃への付加手術が行われていた。現在は前述したようにH₂受容体拮抗剤の使用により、十分に局在、転移の有無が検索され、原発巣および転移巣の手術のみを施行する時代にきたといえる。また同時にリンパ節郭清も重要と考えられる。Stabileら¹⁴⁾は“Gastrinoma triangle”と命名した胆嚢管基部、十二指腸下行・水平部境界、膵の頭・体部境界の3点を結んだ三角内に、36例中32例(89%)にガストリノーマを発見し、また多数のリンパ節転移を認めたとしている。リンパ節転移の詳細な検討のない現在、リンパ節

をどこまで郭清するかについては今後の問題となろうが、この領域のガストリノーマに関しては明らかな転移が認められない場合でも最低12番、13番、可能であれば膵癌取り扱い規約での1、2群リンパ節の郭清が必要と考えられる。

ZESの予後は肝転移例では不良(10年生存率30%前後)とされるが、肝転移のないものでは比較的良好、そのうちリンパ節転移陰性例は10年生存率90%、陽性例60%前後とされる¹⁵⁾。この症例は根治手術と考えられるが、リンパ節転移陽性例であり、今後も厳重なfollow upが必要と考えている。

本論文の要旨は第28回日本消化器外科学会総会(1986年青森)において発表した。

文 献

- 1) 曾我 淳: 消化管ホルモン産生腫瘍。井上一知, 戸部隆吉編。消化器病セミナー37, 消化管ホルモン。へるす出版, 東京, 1989, p137-148
- 2) 杉原 国扶: 膵島細胞腫瘍: ガストリノーマ, Zollinger-Ellison 症候群の診断と治療。日外会誌 85: 1044-1047, 1984
- 3) 嶋田 裕, 片山哲夫, 門田一宣ほか: 十二指腸Gastrinomaの1例。日臨外医会誌 43: 1229-1234, 1982
- 4) 高木 均, 植原政弘, 小島 亨ほか: TAEとOmeprazoleの併用が効を奏したZollinger-Ellison症候群の1例。Gastroenterol Endosc 30: 2306-2313, 1988
- 5) 大井成子, 金子栄蔵, 渡辺文利ほか: 十二指腸壁在ガストリノーマを伴った多発性内分泌腺腫症I型の1例。Gastroenterol Endosc 31: 734-739, 1989
- 6) Hofmann JW, Fox PS, Wilson SD et al: Duodenal wall tumors and the Zollinger-Ellison syndrome. Arch Surg 107: 334-339, 1973
- 7) Fox PS, Hofmann JW, Wilson SD et al: Surgical management of the Zollinger-Ellison syndrome. Surg Clin North Am 54: 395-407, 1974
- 8) Zollinger RM: Gastrinoma: factors influencing prognosis. Surgery 97: 49-54, 1984
- 9) Vogel SB, Wolfe MM, McGaigan JE et al: Localization and resection of gastrinomas in Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 205: 550-555, 1987
- 10) 杉原国扶, 羽生 丕: ガストリノーマ, Zollinger-Ellison 症候群の診断と治療。内分泌外科 2: 439-447, 1985
- 11) Thompson NW, Vinik AI, Eckhauser FE: Microgastrinomas of the Zollinger-Ellison syndrome. a cause of failed operation for the

- Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 209 : 396—404, 1989
- 12) 加藤紘之: 膵島細胞腫瘍の局在診断, 特に PTPC 法の有用性と問題点. 笹野伸昭, 黒田 慧編, 膵島細胞腫瘍, 医学図書出版, 東京, 1983, p64—75
- 13) Imamura M, Adachi H, Takahashi K et al: Usefulness of selective arterial secretin injection test in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 205 : 230—239, 1987
- 14) Stabile BE, Morrow DJ, Passaro EP: The gastrinoma triangle. *Am J Surg* 147 : 25—31, 1984
- 15) Stabile BE, Passaro EP: Benign and malignant gastrinoma. *Am J Surg* 149 : 144—150, 1985

A Case Report of Zollinger-Ellison Syndrome Arising from the Duodenum

Keishi Kondo, Mitsuo Kusano, Akihumi Yamashita, Takashi Munakata, Shin-ichi Kasai, Hidetaka Ebata, Michio Mito, Hiroshi Kurokawa* and Kazumichi Harada*

The Second Department of Surgery, *The Third Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

A case of malignant gastrinoma arising in the duodenum is reported. The patient was a 57-year-old man who underwent subtotal gastrectomy and Billroth II anastomosis following a diagnosis of duodenal ulcer. A month later epigastric pain and hematemesis developed. Because of suspected gastrinoma, he was referred to our hospital for evaluation and treatment. His fasting serum gastrin concentration was 600 pg per ml, and the results of intravenous secretion and glucagon injection tests were consistent with gastrinoma. Ultrasonography and CT scanning failed to reveal the presence of any tumor in the pancreatic region. Selective angiography of the common hepatic artery and percutaneous transhepatic venous sampling of gastrin suggested the presence of an 8-mm mass in the duodenum or the head of the pancreas. At surgery no tumor was found in the duodenum or pancreas, and total gastrectomy, excision of the duodenal remnant and dissection of the lymph nodes behind the head of the pancreas were performed. A tumor was found in the duodenal remnant. Microscopically, the tumor and the lymph node lesions were diagnosed as gastrinoma and metastases. Two days after excision of the tumor and the lymph nodes the serum gastrin level had dropped to 45 pg per ml. The patient is alive without recurrence five years after the second operation.

Reprint requests: Keishi Kondo The Second Department of Surgery, Asahikawa Medical College
4-5, Nishikagura, Asahikawa, 078 JAPAN