

選択的動脈内 secretin 注入試験と術中 secretin 負荷試験により 根治切除を行えた十二指腸壁内悪性 gastrinoma の1例

東北大学医学部第1外科, 同 心療内科*, 同 第1医化学**

柴田 近 佐々木 巖 内藤 広郎 舟山 裕士
神山 泰彦 高橋 道長 福島 浩平 瀬上 秀雄
土井 孝志 岩附 昭広 大谷 典也 古川 徹
松野 正紀 野村 泰輔* 海野 倫明** 岡本 宏**

症例は35歳の女性で悪心・嘔吐を主訴とし、空腹時血漿ガストリン値が高値、セクレチン負荷試験陽性で Zollinger-Ellison 症候群と診断された。腹腔動脈造影にて膵頭部に腫瘍濃染像を認め、選択的動脈内セクレチン注入試験により胃十二指腸動脈が栄養動脈と判断された。術中所見として、膵頭部に3個の腫瘤を認め、うち1個は術前の血管造影時の腫瘍濃染像と一致すると思われた。手術は膵頭十二指腸切除を施行し、腫瘍切除後の術中セクレチン負荷試験では陰性であることを手術終了前に確認した。組織学的検索にて、ガストリノーマ原発巣は直径5mm大で十二指腸粘膜下に存在し、術中に認めた腫瘤はそのリンパ節転移と診断された。術後5か月目のセクレチン負荷試験でも陰性であった。本症例では選択的動脈内セクレチン注入試験と術中セクレチン負荷試験の併施により腫瘍の完全切除を行いうると考えられた。

Key words: Zollinger-Ellison syndrome, selective arterial secretin injection test, pancreatoduodenectomy

はじめに

Zollinger-Ellison 症候群 (以下 ZES) の治療としては従来は胃全摘術が中心であり、当教室においても過去4例の ZES に対して胃全摘兼膵尾側切除術を施行している^{1)~3)}。今回、選択的動脈内セクレチン注入試験 (selective arterial secretin injection test: 以下 SASI test) による部位診断の下、膵頭十二指腸切除術を行い完治しえた十二指腸原発の ZES の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 35歳, 女性。

主訴: 頻回の悪心・嘔吐。

既往歴: 幼少時より von Recklinghausen 病を指摘されている。また、昭和62年6月に胆嚢炎にて胆嚢摘除術を施行された。

現病歴: 昭和63年1月ころより悪心と嘔吐が出現するようになり入院を頻回に繰り返していたが、器質的疾患は指摘されていなかった。心因性嘔吐の診断で

当院心療内科を紹介受診・入院したが、同科での精査にて ZES の診断となり、手術目的で当科転科となった。嘔吐にはファモチジンが著効していた。

入院時現症: 身長148.5cm, 体重42kg, 腹部に多数の cafe' au lait spot と胆嚢摘除後の右肋弓下切開の手術創を認めた。また、神経繊維腫と思われる弾性軟な腫瘤を腹部の皮下に触知するが、肝・脾、そのほか腫瘤は触知されず、圧痛も認められなかった。

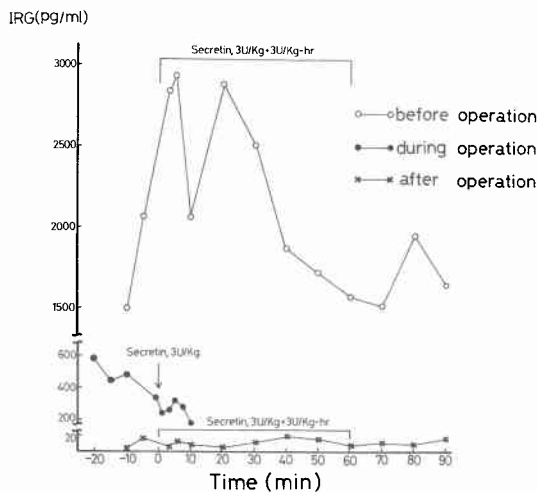
入院時検査所見: 末血検査では貧血を認めず、肝機能にも異常はなかった。血清アマラーゼは正常で、carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 も正常範囲内であった (Table 1)。空腹時血漿ガストリンは1,500pg/ml と高値で、セクレチン負荷試験 (Fig. 1)、グルカゴン負荷試験ともに陽性であった。なお、血漿ガストリン値の測定は従来の方法と同様に Dainabot 社の Gastrin RIA キットを用い、RIA 法で行った。ガストリン刺激による胃液検査では基礎酸分泌 (BAO) 6.4, 最大酸分泌 (MAO) 26.1, 最高酸分泌 (PAO) 61.6mEq/hr と高酸状態であったが、BAO/MAO 比は0.25で ZES の診断基準を満たしてはいなかった。

<1991年5月8日受理> 別刷請求先: 柴田 近
〒980 仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学医学部
第1外科

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	3.3×10 ³ /ul	LDH	252 IU/l
RBC	399×10 ³ /ul	TP	6.3 g/dl
Hb	12.0 g/dl	BUN	15 mg/dl
Hct	35.9 %	Cr	0.5 mg/dl
PLT	207×10 ³ /ul	Amy	268 IU/l
T-Bil	0.5 mg/dl	Na	140 mEq/l
GOT	12 IU/l	K	4.0 mEq/l
GPT	9 IU/l	Cl	110 mEq/l
ALP	86 IU/l		
Carcinoembryonic antigen (CEA)	1 ng/ml		
Carbohydrate antigen (CA) 19-9	14 U/ml		

Fig. 1 Results of secretin test before, during and after operation



入院時画像所見：腹腔動脈造影では脾の anterior arcade の右方に直径約20mm の腫瘍濃染像を認めた (Fig. 2)。内視鏡的逆行性膵管造影では主膵管が軽度に拡張していたが、正常範囲内と思われた。腹部超音波検査と computed tomography では明らかな腫瘤を指摘できなかった。上部消化管内視鏡では、十二指腸球部に潰瘍の癒痕を認めたが、胃潰瘍は認められなかった。

SASI test の成績：SASI test は今村らの方法⁴⁾に従って行った。肝静脈におけるガストリンの基礎値は 5,580pg/ml と高値を示し、脾動脈内へセクレチン25単位を注入したがガストリン値は全く上昇しなかった。胃十二指腸動脈、上腸間膜動脈へのセクレチン注入前のガストリン値はそれぞれ11,294, 15,655pg/mlであったが、セクレチン注入40秒後にそれぞれ16,355,

Fig. 2 Gastroduodenal angiographic appearance. Arrows indicate the tumor outline observed at the pancreas head (right to the anterior arcade of the pancreas).

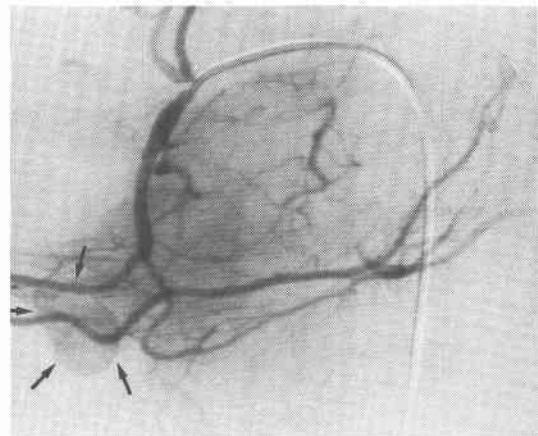
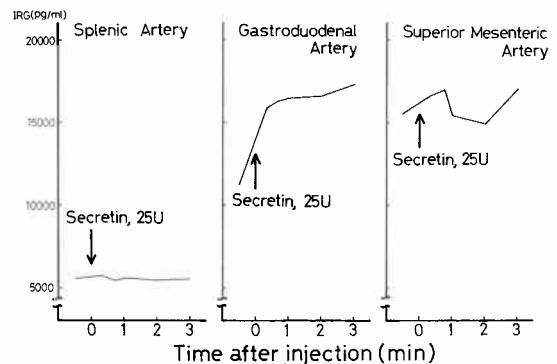


Fig. 3 Result of selective arterial secretin injection test



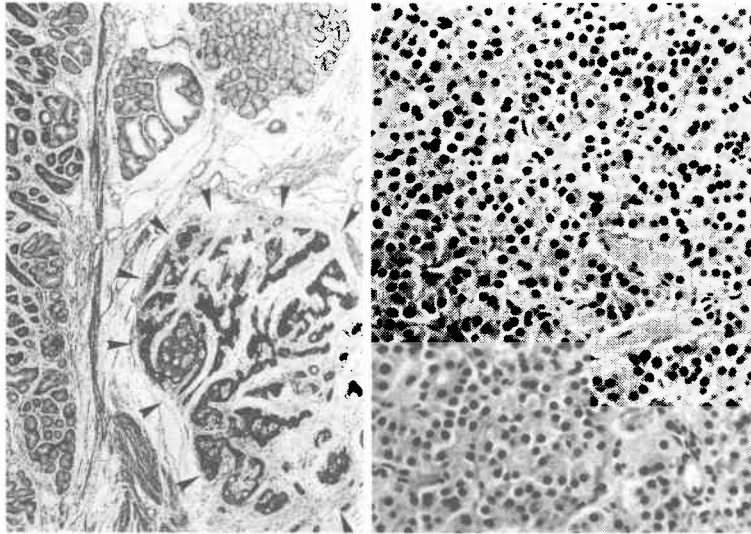
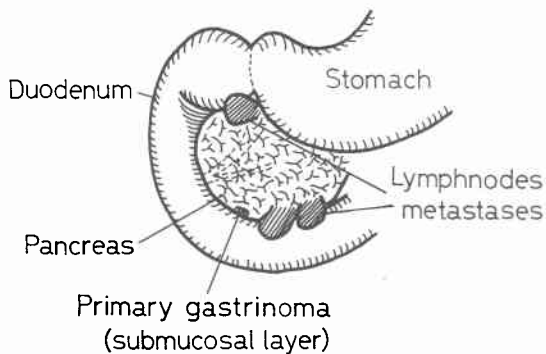
17,098pg/ml まで上昇した (Fig. 3)。注入後40秒で基礎値から80pg/ml、かつ20%以上に上昇したのは胃十二指腸動脈のみであったことから、同動脈が栄養動脈と判定された。また、血漿ガストリン基礎値が段階的に上昇していたのは前回に注入されたセクレチンが再循環するためと考えられた。

以上の所見から、胃十二指腸動脈を栄養動脈とするガストリノーマと診断され、脾頭十二指腸切除術を施行することとした。原発部位としては、脾頭部が最も強く疑われた。

術中所見：脾頭部下端付近に脾後面から脾外へと突出する弾性硬の腫瘤を2個認めた。大きさは2.0×3.0, 1.5×1.5cm であり、大きい方の腫瘤が術前の動脈造

Fig. 4 Microscopic finding

Left: Arrows indicate the primary tumor found in the submucosal layer of the duodenum. The tumor existed aborad to the Vater's papilla and its size was about 5mm in diameter (H-E stain, $\times 40$). Right: Histological appearance of the tumor observed at the pancreatic head during operation. The tumor was the lymphnode metastasis of the gastrinoma (H-E stain, $\times 400$).

**Fig. 5** Schema showing the site of primary gastrinoma and its lymphnodes metastases.

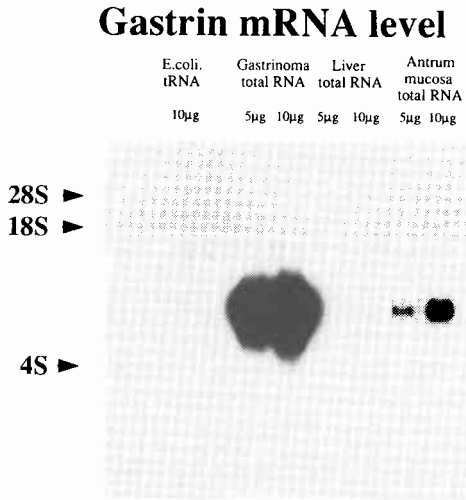
影で認められた腫瘍濃染像と一致すると思われた。また、そのほか膵頭部上端にも同様の性状の腫瘤を1個認めた。膵実質には異常所見を認めず、胃十二指腸にも潰瘍などの所見を認めなかった。膵頭十二指腸切除術を予定通り施行した。標本摘出後に術中セクレチン負荷試験を行い、直ちに血漿ガストリン値を rapid assay により測定した。血漿ガストリン基礎値が低下していること、セクレチン負荷試験陰性となったことを閉腹前に確認した (Fig. 1)。

病理組織所見：標本を全割して組織学的検索を行ったところ、乳頭部から20.6mm 肛門側に膵に接する十二指腸粘膜筋板内または直下に、直径5mm のリボン状パターンを呈する細胞の増殖像が認められた (Fig. 4)。免疫染色ではガストリン陽性、インスリン、グルカゴン、ソマトスタチンはすべて陰性であり、十二指腸原発のガストリノーマと診断された。術中に膵頭部上端と下端に認められた腫瘤はリンパ節であり、ガストリノーマのリンパ節転移と考えられた (Fig. 4, 5)。また、膵実質には腺房、ラ島ともに異常がなかった。

RNA 解析所見：ガストリンの塩基配列に相補的な60塩基の合成 oligodeoxy-ribonucleoide を probe とし、組織よりえた RNA を用いて northern blot analysis を行った。腫瘍組織の gastrin messenger RNA の発現は正常胃幽門粘膜に比べて著明に増加していた。遺伝子レベルでガストリンの発現が増加していることが明らかとなった (Fig. 6)。

術後経過：手術翌日の空腹時血漿ガストリン値は測定限界以下となり、術後3日で22.8pg/ml、術後6日には17.0pg/ml と正常値に復した。また、セクレチン負荷試験にても陰性となった (Fig. 1)。術後5か月経過した時点で再発の徴候はなく、嘔吐も軽快した。セク

Fig. 6 Picture showing the result of messenger RNA analysis. Total messenger RNA level in the gastrinoma tissue was significantly elevated compared to that in the normal antral mucosa tissue.



レチン負荷試験にても陰性であった。

考 察

ZESの臨床症状としては消化性潰瘍による上腹部痛が89%と最も多く、以下、吐血45%・下痢36%・嘔吐26%と続いている⁹⁾。本症の診断は、胃液分泌亢進(BAO>5mEq/hr, BAO/MAO比0.6以上)、空腹時高ガストリン血症、各種負荷試験におけるガストリンの奇異性上昇の証明が重要である。

自験例は、悪心・嘔吐というZESでは比較的まれな症状を上部消化管に器質的異常を認めないまま、長期間に渡って訴えていたことが診断を困難にしていた。しかし、空腹時血漿ガストリンの異常高値が契機となり、胃液検査ではZESの診断基準を満たさなかったものの、セクレチン、グルカゴン負荷試験により確定診断を得ることができた。

ZESに対する内科的治療としてはH2-受容体拮抗剤やproton pump阻害剤が有効で、酸分泌の制御が可能であった症例が報告されている¹⁰⁾。自験例においてもファモチジンが臨床症状の改善には効果的であった。ZESの外科的治療法としては、ガストリンの標的臓器である胃の全摘術が従来は中心であり⁸⁾、当教室においても過去4例のZESに対して胃全摘術兼膵尾側切除を施行してきた¹¹⁻¹³⁾。しかし、悪性例が全体の30~70%を占めることを考慮すると⁹⁾、腫瘍の完全切

除が最も理想的な治療法と思われる。ガストリノーマの原発部位は膵が約80%、十二指腸が約10%と⁹⁾ほとんどがこの領域とはいえ、ZESの存在診断がついても腫瘍が小さく局在診断に難渋する症例、膵内多発症例や肝転移症例、が少なくないことが腫瘍の完全切除が治療の中心とは成りえなかった背景に挙げられる。

Imamuraら¹⁰⁾はガストリノーマからのガストリン放出はセクレチンの直接作用によることを応用し、ZESの局在診断に有用なSASI testを考案した⁴⁾。この方法は腫瘍の局所診断を栄養動脈単位で可能とするため、完全切除を行う上で必要不可欠の検査と考えられる。自験例では原発巣は十二指腸に存在し、術前に膵頭部に認めていた腫瘍はそのリンパ節転移であることが術後の組織学的検索で初めて明らかになった。SASI testはこのような術前の画像診断で描出困難な微小なガストリノーマの局在診断さえも可能とし⁴⁾、高い局在診断率が報告されている¹¹⁾。膵内多発症例であっても局在診断に有用と思われる。

また一方では、腫瘍が完全に切除されたか否かを知る上で、術中セクレチン負荷試験を行いその結果を手術終了前に判定することは重要と考えられる。今回、われわれはgastrin assayの時間短縮を行うために、incubationの方法をあらかじめ考察し、検体のgastrin assayを行った。この方法で2時間以内に測定結果を手術場に報告でき、術中に腫瘍を完全に切除しえたかどうかを判断できた。

SASI testと術中セクレチン負荷試験のquick assayを併施することによりガストリノーマの根治的切除術を行いえた症例の報告もされており¹¹⁾¹²⁾、今回の症例も両者の併施によりガストリノーマの根治的切除が可能ながあることを示唆していると考えられた。

肝転移のある症例のSASI testについてはまだ報告されていないが、注入されたセクレチンが門脈を介して肝へ入るために反応が増強されて全ての動脈で陽性になるなど、腫瘍の局在診断に影響すると予想される。自験例では肝転移を認めなかったので推測の域を出ないが、今後検討を要する点と考えられる。

文 献

- 1) 伊藤賢司, 渡部忠信, 鈴木克彦ほか: Zollinger-Ellison 症候群の1例. 消化管ホルモン研究会編. 消化管ホルモン(III). 医学図書出版, 東京, 1986, p369-376
- 2) 成井英夫, 亀山仁一, 佐々木巖ほか: 胃空腸横行結

- 腸瘻および結腸潰瘍のみられた Zollinger-Ellison 症候群の1例. 胃と腸 19: 83-87, 1984
- 3) 今村幹雄, 亀山仁一, 佐々木巖ほか: 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
- 4) Imamura M, Minematsu S, Suzuki T et al: Usefulness of selective arterial secretin injection test for localization of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 205: 230-239, 1987
- 5) 佐々木巖, 今村幹雄, 佐藤寿雄: Zollinger-Ellison 症候群. 白鳥常男編. 胃・十二指腸の外科治療. 医学教育出版社, 東京, 1986, p180-189
- 6) 長町幸雄: Zollinger-Ellison 症候群に対する Omeprazole の臨床効果. 薬理と治療 16: 239-246, 1988
- 7) 柏木秀幸, 青木照明, 秋元博ほか: 十二指腸 gastrinoma の1例とその酸分泌の調整について. 日消外会誌 22: 1871-1874, 1989
- 8) 杉山 貢: 消化管ホルモンと消化性潰瘍, 特に Zollinger-Ellison 症候群. 北島政樹, 中村紀夫, 三崎文夫 編. 消化性潰瘍の新しい展開. 蟹書房, 東京, 1986, p281-298
- 9) 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. へるす出版, 東京, 1989, p137-148
- 10) Imamura M, Adachi H, Takahashi K et al: Gastrin release from gastrinoma cells stimulated with secretin. Dig Dis Sci 27: 1130-1135, 1982
- 11) 今村正之, 戸部隆吉: 膵内分泌腫瘍に対する膵頭十二指腸切除術の適応と意義. 内分泌外科 6: 505-509, 1989
- 12) 柴田信博, 渡瀬 誠, 野口貞夫ほか: 選択的動脈内セクレチン注入法によりガストリノーマを完全切除しえた1例. 日消外会誌 22: 2305-2308, 1989

A Completely Resected Case of Intraduodenal Malignant Gastrinoma by Utilizing Selective Arterial Secretin Injection Test and Intra-operative Secretin Test

Chikashi Shibata, Iwao Sasaki, Hiroo Naito, Yuji Funayama, Yasuhiko Kamiyama,
Michinaga Takahashi, Kohei Fukushima, Hideo Segami, Takashi Doi,
Akihiro Iwatsuki, Noriya Ohtani, Tooru Furukawa, Seiki Matsumo,
Taisuke Nomura, Michiaki Unno and Hiroshi Okamoto

First Department of Surgery, Department of Psychosomatic Medicine and Department of Biochemistry,
Tohoku University School of Medicine

The patient was a 35-year-old woman, whose chief complaints were nausea and vomiting. Her illness was diagnosed as Zollinger-Ellison syndrome by a high serum level of gastrin in the fasting state and by a paradoxical increase in serum gastrin induced by a secretin test. A tumor outline at the pancreatic head was observed on the celiac angiogram. The gastroduodenal artery was found to be the artery feeding the tumor by using a selective arterial secretin injection test. Three tumors were found at the head of the pancreas during surgery, one of which was considered to correspond to the tumor stain observed on the angiogram. Pancreatoduodenectomy was performed and completeness of the resection was assured by an intra-operative secretin test. Histological examination revealed that a 5-mm primary gastrinoma was present in the submucosal layer of the duodenum and that the three tumors found during the operation were its metastases. A secretin test performed after the operation was negative. This case indicates the possibility of resecting the primary tumor completely by performing both a selective arterial secretin injection test and an intra-operative secretin test in patients with Zollinger-Ellison syndrome.

Reprint requests: Chikashi Shibata First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine
1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, 980 JAPAN