

多発性内分泌腺腫症 I 型および原発性上皮小体機能亢進症症例における上皮小体摘除の血清ガストリン値に及ぼす影響について

信州大学第2外科学教室

袖山 治嗣 黒田 孝井 小林 信や
小松 誠 飯田 太

多発性内分泌腺腫症 I 型 (MEN type I) 2 例および原発性上皮小体機能亢進症 (HPT) 10 例において、上皮小体摘除の血清ガストリン値に及ぼす影響、病変を認めた上皮小体の抗ガストリン抗体染色態度を検討した。

MEN type I 症例において、上皮小体摘除後血清ガストリン値は著明な低下を示した。HPT 症例において、上皮小体摘除後血清ガストリン値は10例中7例で低下し、平均値は $216.1 \pm 228.3 \text{ pg/ml}$ から $113.1 \pm 51.1 \text{ pg/ml}$ と低下傾向を示したが、有意差はなかった。

MEN type I 症例2例中1例が、HPT 症例10例中6例の上皮小体が抗ガストリン抗体弱陽性に染色された。抗ガストリン抗体染色態度と、上皮小体病変の組織型、術前後の血清ガストリン値との関係を検討したが有意な相関は認められなかった。

Key words: multiple endocrine neoplasia type I, primary hyperparathyroidism, gastrin

緒言

多発性内分泌腺腫症 I 型 (MEN type I) あるいは原発性上皮小体機能亢進症 (HPT) 症例では胃十二指腸潰瘍を合併することが多いことが報告¹⁾²⁾されている。また、上皮小体摘除後、血清カルシウム (Ca) 値の正常化に伴い血清ガストリン値が低下する症例があること^{3)~5)}が知られている。

MEN type I と HPT 症例において、上皮小体摘除の血清ガストリン値に及ぼす影響について検討した。また、摘除した病変を認める上皮小体を抗ガストリン抗体を用いた免疫染色を行い検討した。

対象および方法

対象は1983年以降に信州大学第2外科で手術を施行した MEN type I 症例2例と HPT 症例のうち手術前後に血清ガストリン値の測定を行った10例である。

MEN type I 症例2例は女性であった。以下この2症例を提示する。

MEN type I 症例1: 症例は58歳、女性。主訴は高

Ca 血症、満月様顔貌。1984年11月高 Ca 血症の精査目的で当院内科に入院した。精査の結果、上皮小体機能亢進症、クッシング病、膵ラ島腫瘍を合併する MEN type I と診断され当科に紹介された。1985年1月、上皮小体全摘術、自家移植術を施行した。組織学的検索の結果、1腺は腺腫、他の3腺は正常であった。1985年3月、両側副腎全摘術を施行した。同年5月膵頭十二指腸切除術を施行した。現在、膵腫瘍の転移と考えられる肝腫瘍を認めるが生存中である。

MEN type I 症例2: 症例は60歳女性。主訴は難治性潰瘍。1982年以降、胃潰瘍として治療を続けていた。1983年高 Ca 血症を指摘された。1987年高ガストリン血症を指摘され、当院内科に入院し精査を行い、上皮小体機能亢進症、下垂体プロラクチン産生腫瘍、膵ガストリン産生腫瘍を合併する MEN type I と診断された。1988年10月上皮小体摘除術を施行した。上皮小体は1腺のみ腫大しており他の3腺は正常であった。腫大した1腺を摘除した。組織学的検索の結果は腺腫であった。1989年3月膵体尾部切除術を施行した。下垂体のプロラクチン産生腫瘍は微小腺腫であり、腫瘍による圧迫症状を認めないため手術は行わず現在

<1992年1月8日受理>別刷請求先: 袖山 治嗣
〒390 松本市旭3-1-1 信州大学医学部第2外科

Table 1 Subjects

	No. of cases	Age (years) (mean ± SD)	Sex	Histological type
MEN type I	2	59.0 ± 1.0	Female 2	Adenoma 2
HPT	10	43.4 ± 11.9	Male 2	Adenoma 5
			Female 8	Hyperplasia 5

MEN : multiple endocrine neoplasia.
HPT : primary hyperparathyroidism.

bromocriptine を投与し経過観察中である。

HPT 症例10例の平均年齢43.4 ± 11.9歳で、その内訳は男性2例、女性8例であった。摘出した病変を認める上皮小体の組織型は腺腫が5例、過形成が5例であった (Table 1)。

以上計12症例において手術前後の血清Ca値、c-PTH値、ガストリン値を測定し比較検討した。また、病変を認めた上皮小体を抗ガストリン抗体 (抗ヒトガストリンウサギ抗体, DAKO社) を用いPAP法により免疫組織染色を行い検討した。細胞質が抗ガストリン抗体に顆粒状に染色される細胞を認めた場合を陽性と判断した。免疫組織染色の対照として膵のガストリン産生腫瘍を用いた。

測定値はすべて平均値 ± 標準偏差で表示した。検定は Student's t-test で行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

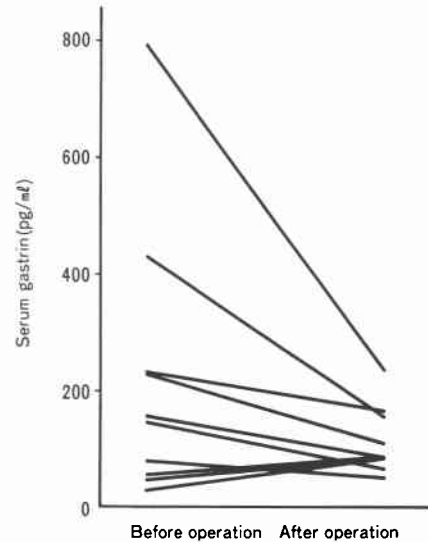
1. MEN type I 症例における上皮小体摘除前後の血清Ca、c-PTH値およびガストリン値の変化

症例1 : 上皮小体摘除術前のCa値は11.8mg/dl, c-PTHは1.63ng/mlであった。術後Ca値は8.4mg/dl, c-PTHは0.18ng/mlと正常化し、これに伴いガストリン値は261pg/mlから193pg/mlと低下した。膵頭十二指腸切除後のガストリン値は52pg/mlであった。

症例2 : 上皮小体摘除術前のCa値は12.3mg/ml, c-PTHは0.89ng/mlであった。術後Ca値は8.8mg/ml, c-PTHは0.22ng/mlと正常化し、これに伴いガストリン値は2,076pg/mlから406pg/mlと低下した。膵体尾部切除後のガストリン値は174pg/mlであった。

以上のごとく、MEN type I 症例2例において、上皮小体摘除による血清Ca値の正常化に伴う血清ガストリン値の著明な低下を認めた。

Fig. 1 Changes in serum gastrin levels, before and after parathyroidectomy. Patients had primary hyperparathyroidism.



2. HPT 症例における上皮小体摘除前後の血清Ca、c-PTH値およびガストリン値の変化

HPT 10症例において上皮小体摘除前の血清Ca値は平均 12.0 ± 1.5 mg/dl, c-PTH値は平均 0.91 ± 0.46 ng/mlであった。上皮小体摘除後血清Ca値は 8.1 ± 1.2 mg/ml, c-PTH値は 0.13 ± 0.09 ng/mlと両者とも有意 ($p < 0.001$) に低下した。これに伴う血清ガストリン値の変動について検討すると、10症例中7症例に術後ガストリン値が低下し、この傾向は術前のガストリン値が高い症例に著明であった。術前のガストリン値の平均は 216.1 ± 228.3 pg/mlで、術後は 113.1 ± 51.1 pg/mlと低下する傾向が認められたが有意差ではなかった (Fig. 1)。

血清ガストリン値の変化を腺腫症例と過形成症例に分け検討した。いずれの症例においてもガストリン値の低下傾向を認めたが、有意差は得られなかった (Table 2)。

3. 上皮小体のガストリン染色所見

膵ガストリン産生腫瘍と上皮小体の抗ガストリン抗体染色所見を Fig. 2 に示した。B は症例6の病変を認めた上皮小体の光顕像であるが、細胞質が顆粒状に染色される抗ガストリン抗体陽性細胞が focal に存在した。弱陽性と判定した。

Table 3 に示すごとく MEN type I 症例2例中1

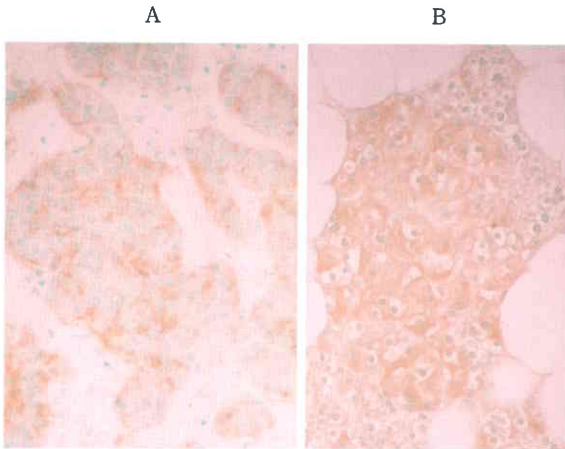
Table 2 Changes of serum calcium, c-PTH and gastrin levels, before and after parathyroidectomy.

	No. of cases	Calcium level (mg/dl)		c-PTH level (ng/ml)		Gastrin level (pg/ml)	
		Before op.	After op.	Before op.	After op.	Before op.	After op.
MEN type I	2	12.1±0.4	8.6±0.3	1.26±0.52	0.20±0.03	1169±1283	299.5±150.6
HPT	10	12.0±1.5	8.1±1.2	0.91±0.46	0.13±0.09	216.1±228.3	113.1±51.1
Adenoma	5	12.4±1.9	7.8±1.3	1.03±0.61	0.15±0.11	161.0±162.6	115.0±42.1
Hyperplasia	5	11.6±0.9	8.3±1.0	0.80±0.28	0.11±0.08	271.2±228.6	111.2±64.0

op. : parathyroidectomy. Values represent mean±SD. * : P<0.001, ** : P<0.01, *** : P<0.05

Fig. 2 Microscopic findings of immunohistochemical staining for gastrin. (×400)

A: Gastrinoma of the pancreas (control). B: Resected parathyroid of the case 6.



例, HPT 症例10例中6例の上皮小体が抗ガストリン抗体に弱陽性に染色された。

さらに, 抗ガストリン抗体染色態度と上皮小体病変の組織型や手術前後のガストリン値との関係を検討したが明らかな相関は認められなかった。

考 察

MEN type I および HPT 症例において消化性潰瘍の合併頻度の高いことが指摘されている。HPT 症例における消化性潰瘍の合併率は9.1%¹⁾から21%²⁾まで

Table 3 The relationship between changes of serum gastrin level, histological type and gastrin immunoreactivity of resected parathyroid.

Case	Age	Sex	Histological type of parathyroid	Serum gastrin level (pg/ml)		Immunoreactivity
				Before op.	After op.	
MEN type I						
1	58	F	Adenoma	261	193	(-)
2	60	F	Adenoma	2076	406	(+)
HPT						
1	58	F	Adenoma	421	157	(+)
2	28	F	Adenoma	222	165	(-)
3	30	F	Adenoma	57	85	(+)
4	52	F	Adenoma	56	84	(+)
5	52	F	Adenoma	49	84	(-)
6	46	M	Hyperplasia	780	216	(+)
7	53	F	Hyperplasia	214	126	(+)
8	24	F	Hyperplasia	149	83	(-)
9	48	F	Hyperplasia	136	76	(-)
10	43	M	Hyperplasia	77	55	(+)

op. : parathyroidectomy. MEN : multiple endocrine neoplasia. HPT : primary hyperparathyroidism. (+) : positive, (-) : negative

の報告がみられる。さらに, 上皮小体摘除による血清Ca値の正常化に伴い消化性潰瘍が自然治癒する症例のあることも報告²⁾されている。Barreras⁶⁾は高Caにより血清ガストリン値が上昇するため胃液分泌量, 胃液酸度, ペプシン分泌量が増加し, その結果として消化性潰瘍の発生頻度が高くなると説明している。

MEN type I の2症例において、下垂体腫瘍や膵ラ島腫瘍の手術に先だてて上皮小体摘除術を施行した。MEN type I 症例においてまず上皮小体機能亢進症に対する手術を施行することは、高ガストリン血症を軽減し、消化性潰瘍の治癒を促進し、術後の潰瘍合併を予防するという意味において有効なことと考えられる⁷⁻¹⁰⁾。また、症例1のようにクッシング病を合併した症例においても上皮小体摘除術は比較的安全に行いえる手術と考えられる。

今回の検討では、上皮小体摘除に伴う血清ガストリン値の低下傾向を認めたが、有意差は得られなかった。上皮小体摘除に伴う血清ガストリン値の変化については、上皮小体摘除に伴い血清ガストリン値は有意に低下する³⁾⁻⁵⁾、低下傾向にあるが有意差ではない¹¹⁾¹²⁾との報告がある。一般に、血清ガストリン値の低下は高Caによるガストリン産生刺激が消失するためと考えられている。しかし、近年、上皮小体よりのガストリン産生の可能性を示唆する報告もみられるようになった。

すなわち、Stremple ら¹³⁾が摘出した上皮小体腺腫内にガストリンの局在を確認できた HPT 症例1例を報告し、上皮小体がガストリンを産生している可能性を示唆して以来、上皮小体のガストリン産生に関するいくつかの報告がみられる。Weber ら¹⁴⁾は病的上皮小体組織片の培養を行い培養液中にガストリンを確認している。Fabri ら¹⁵⁾は HPT 症例11例中4例の上皮小体にガストリンの局在を認めたと報告している。大内ら²⁾も免疫組織学的検討より上皮小体腫瘍内でガストリン産生が行われている可能性を示している。しかし、Wesdorp ら¹⁶⁾は HPT 14症例の検討を行い上皮小体腫瘍中のガストリンを確認できなかったと報告している。

今回の検討では、MEN type I 症例2例中1例、HPT 症例10例中6例が抗ガストリン抗体弱陽性に染色された。しかし、弱陽性に染色された症例の中に上皮小体腫瘍よりガストリンが産生されているため術前の血清ガストリン値が高く、術後に血清ガストリン値が低下した症例があるか否かは不明である。さらに詳しい組織学的検討、組織培養などを用いた検討が必要と考えられる。

稿を終わるにあたり、免疫組織学的検討を御指導いただきました信州大学第1病理学教室伊藤信夫助教授に深い感謝の意を表します。

文 献

- 1) Ostrow JD, Blanshard G, Gray SJ: Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 29: 769-779, 1960
- 2) 大内清則, 亀山仁一, 塚本 長, 他: 原発性上皮小体機能亢進症における血清および組織内ガストリンについて. *日外会誌* 91: 262-265, 1990
- 3) Dent RI, James JH, Wang C et al: Hyperparathyroidism: Gastric acid secretion and gastrin. *Ann Surg* 176: 360-369, 1972
- 4) Zaniewski M, Jordan PH, Bianca Y et al: Serum gastrin level is increased by chronic hypercalcemia of parathyroid or nonparathyroid origin. *Arc Intern Med* 146: 478-482, 1986
- 5) Weltman MD, Diamond TH, Botha JR et al: Serum gastrin response to parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *South African J Surg* 26: 63-65, 1988
- 6) Barreras RF: Calcium and gastric secretion. *Gastroenterology* 64: 1168-1184, 1973
- 7) Gogel HK, Buckman MT, MaCarthy DM: Gastric secretion and hormonal interactions in multiple endocrine neoplasia. *Arch Intern Med* 145: 855-859, 1985
- 8) Norton JA, Cornelius MJ, Doppman JL et al: Effect of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism, Zollinger-Ellison syndrome, and multiple endocrine neoplasia type I: A prospective study. *Surgery* 102: 958-966, 1987
- 9) Macleod AF, Ayers B, Young AE et al: Resolution of hypergastrinaemia after parathyroidectomy in multiple endocrine neoplasia syndrome type I (MEN type I). *Clin Endocrinol (Oxf)* 26: 693-698, 1987
- 10) Turbey WJ, Passaro E: Hyperparathyroidism in the Zollinger-Ellison syndrome. *Arch Surg* 105: 65-67, 1972
- 11) Wilson SD, Singh RB, Kalkhoff RK et al: Does hyperparathyroidism cause hypergastrinemia. *Surgery* 80: 231-237, 1976
- 12) Primrose JN, Joffe SN: Hyperparathyroidism and hypergastrinemia revisited. *Surgery* 96: 1144-1150, 1984
- 13) Stremple JF, Watson CG: Serum calcium, serum gastrin, and gastric acid secretion before and after parathyroidectomy for hyperparathyroidism. *Surgery* 75: 841-852, 1974
- 14) Weber CJ, Fabri PJ, DiBella F et al: C-terminal parathyroid hormone, prostaglandins,

- and gastrin-like immunoreactivity in human parathyroid cultures. *Surg Forum* 33 : 12-14, 1982
- 15) Fabri PJ, Gower WR, Weber C et al: Hyperparathyroid glands contain G-17 and G-34 gastrin. *J Surg Res* 41 : 333-337, 1986
- 16) Wesdorp RCI, Wang CA, Fischer JE et al: Plasma and parathyroid tumor tissue gastrin and hyperparathyroidism. *Am J Surg* 131 : 60-63, 1976

Serum Gastrin Response to Parathyroidectomy for Multiple Endocrine Neoplasia Type I and Primary Hyperparathyroidism

Harutsugu Sodeyama, Takai Kuroda, Shinya Kobayashi, Makoto Komatsu and Futoshi Iida
Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

In 2 patients with multiple endocrine neoplasia type I (MEN type I) and 10 patients with primary hyperparathyroidism (HPT), serum gastrin response to parathyroidectomy and gastrin immunoreactivity of the surgically resected parathyroid were investigated. In the patients with MEN type I, serum gastrin levels were obviously decreased. In the 10 patients with HPT, serum gastrin levels were decreased in 7 patients after parathyroidectomy; the mean gastrin levels were 216.1 ± 228.3 pg/ml before and 113.1 ± 51.1 pg/ml after the operation. Gastrin immunoreactivity was detected in 1 of the patients with MEN type I and 6 of the patients with HPT. There was no correlation between gastrin immunoreactivity, histological type of the resected parathyroid and serum gastrin levels.

Reprint requests: Harutsugu Sodeyama · Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine
3-1-1 Asahi, Matsumoto, 390 JAPAN
