

症例報告

迷走神経性胃酸分泌による難治性吻合部潰瘍をきたした 十二指腸壁内ガストリノーマの1例

新千里病院外科

太田 博文 上田 進久 松永 征一 前浦 義市
秋月 英治 枚本 卓司 富田 和義

十二指腸壁内ガストリノーマの切除後、迷走神経性胃酸分泌が原因の吻合部潰瘍をきたした症例を経験した。50歳の女性、胃潰瘍のため加療中、空腸穿孔をきたし、幽門側広範囲胃切除と空腸部分切除を受けた。術後の血清ガストリン値1,224pg/mlでセクレチン負荷テストが陽性のためガストリノーマと診断された。選択的動脈内セクレチン注入試験で胃十二指腸動脈領域に局在を確認し、平成4年12月に臍頭十二指腸切除を施行した。迅速ガストリンアッセイによる術中セクレチン負荷テストで陰性を確認し、残胃を温存する再建を行ったが、血清ガストリン値が正常にもかかわらず、胃空腸吻合部に潰瘍による狭窄をきたした。迷走神経性胃酸分泌亢進が原因と考え、迷切および狭窄部切除を行い、治癒した。腫瘍局在診断法の発達により胃を温存する術式が選択されつつある今日、術後迷走神経性の吻合部潰瘍の発生の可能性があるため残胃を温存する場合には迷切を考慮すべきであると思われる。

Key words: duodenal gastrinoma, vagal gastric acid hypersecretion, anastomotic ulcer

はじめに

Zollinger-Ellison 症候群 (Zollinger-Ellison syndrome: 以下, ZES) は比較的古くから知られた疾患であり、その原因となるガストリノーマは微小な腫瘍のことが多く、従来からその局在診断は困難であった。しかし、近年、選択的動脈内セクレチン注入試験¹⁾ (selective arterial secretin injection test: 以下, SASI テスト) をはじめとする正確な局在診断法が開発され根治手術が可能となってきた²⁾³⁾。今回、2度にわたる空腸穿孔を生じた ZES に対し、SASI テストで局在を明確にし、術中セクレチン負荷テストにより手術時に腫瘍の遺残のないことを確認したが、術後に迷走神経性の胃酸分泌亢進が原因と考えられる難治性吻合部潰瘍を生じ、吻合部狭窄となった症例を経験した。ZES の原因を除去したにもかかわらず、術後に迷走神経性の吻合部潰瘍をきたした症例は非常に珍しいと思われるので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 50歳, 女性

主訴: 腹痛, 下痢

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和63年より胃潰瘍のため、投薬加療を受けていた。平成3年5月、空腸穿孔のため空腸部分切除を施行した。術後の病理所見は非特異的炎症による潰瘍であり、内視鏡検査では胃前庭部と十二指腸球部に潰瘍を認めた。血清ガストリン値は420pg/ml (正常: 37~172pg/ml) でやや高値であったが、このときは H2 受容体拮抗薬 (H2 blocker) のためのリバウンドと考えられたので、そのまま H2 blocker 投与により外来で経過をみられていた。しかし、平成4年8月17日、突然の腹痛、下痢を伴う急性腹症を生じた。開腹手術の結果、空腸穿孔を認めたので、空腸部分切除と、潰瘍に対する治療としての幽門側広範囲胃切除 (Billroth II 法) を施行した。穿孔部の病理所見は前回と同様、非特異的炎症であった。術後、2か月以上にわたり吻合部潰瘍による縫合不全、および下血をきたしたが、H2 blocker の大量投与と輸血により改善した。この間、血清ガストリン値が1,224pg/ml と高値

<1996年2月14日受理>別刷請求先: 太田 博文
〒565 吹田市山田丘2-2 大阪大学医学部第2外科

Fig. 1 Secretin provocation test. IRG; immunoreactive gastrin

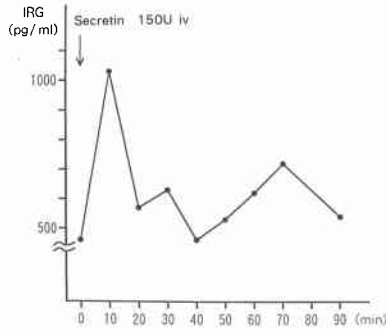
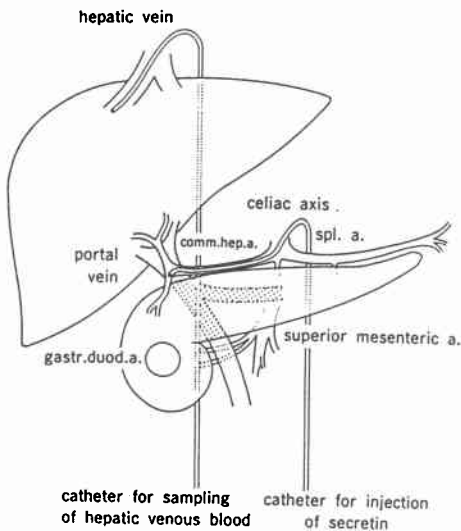


Fig. 2 The method of a selective arterial secretin injection test. comm. hep. a.: common hepatic artery, spl. a.: splenic artery, gastr. duod. a.: gastroduodenal artery, superior mesenteric a.: superior mesenteric artery



で、かつセクレチン負荷テストで陽性を示し、ガストリノーマと診断された (Fig. 1)。しかし、各種の画像検査では腫瘍の存在部位を同定できなかったため、同年12月4日に局在診断のため SASI テストを施行した。

SASI テスト：腹部動脈撮影用のカテーテルの先端を胃十二指腸動脈、脾動脈、上腸間膜動脈に順に留置し、各部位でセクレチン25単位を急速注入し、同時に肝静脈内に採血用として留置しておいたカテーテルから、肝静脈血を前、20、40、60、80、120秒後に採取し、

Fig. 3 Results of selective arterial secretin injection test. Gastroduodenal artery was the feeding artery because IRG level was significantly elevated 40 seconds after injection of secretin into that artery. SMA: superior mesenteric artery, splenic A: splenic artery, gastroduodenal A: gastroduodenal artery

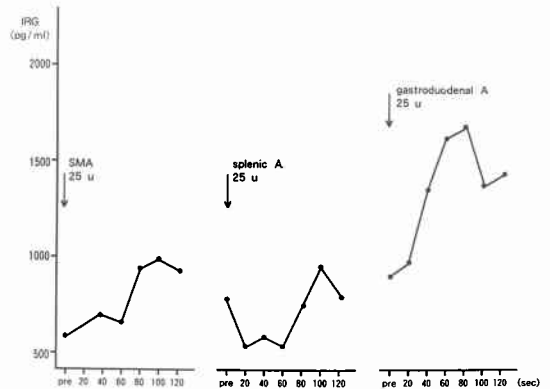
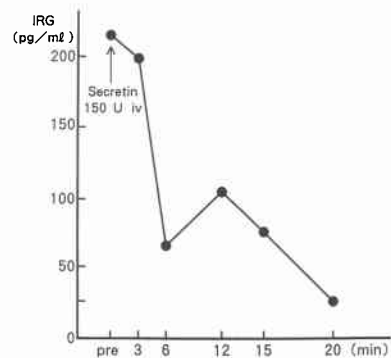


Fig. 4 Intraoperative secretin injection test using radioimmunoassay showed negative response which meant gastrinomas were completely removed.

IRG: immunoreactive gastrin



肝静脈血ガストリン濃度 (immunoreactive gastrin: 以下、IRG) を測定する (Fig. 2)。

SASI テストの成績：胃十二指腸動脈内へセクレチンが注入されたときのみ40秒後に IRG が有意に上昇し、これが栄養動脈であると考えられた (Fig. 3)。以上より、ガストリノーマは臍頭部領域 (十二指腸球部および下行部を含む) に存在することが推定された。

手術：平成4年12月17日、開腹手術を施行した。術中の視診触診や術中超音波検査では腫瘍を発見できなかったが、術前の SASI テストの結果より臍頭十二指腸

Fig. 5 Arrows in the picture of the resected specimen show gastrinomas which appear to be submucosal tumors.

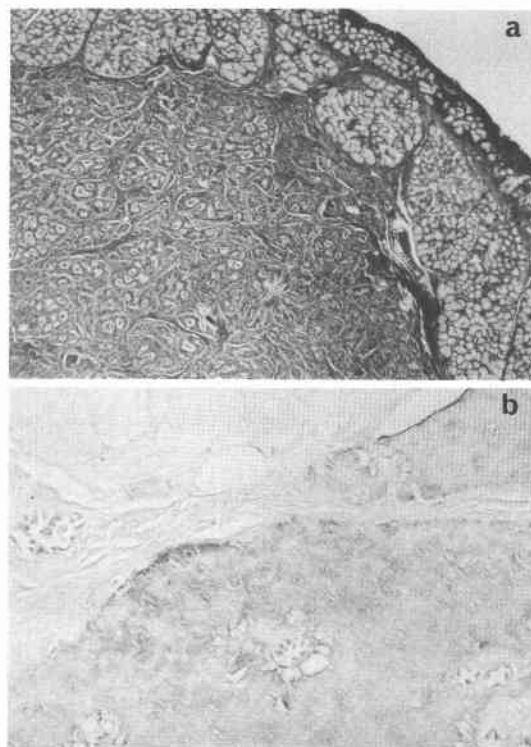


腸切除を施行した。臍頭十二指腸部を切除した後、腫瘍が完全に切除されたか否かの確認のために再建前に迅速ガストリンアッセイ法によるセクレチン負荷テストを行い陰性化を確認した (Fig. 4)。再建は既に、Billroth II の再建をされていた残胃を温存したかたちで行った。

術後病理検査：肉眼的に十二指腸球部に直径1cm大の粘膜下腫瘍と Vater 乳頭の近傍に直径7mm大の粘膜下腫瘍を認めた (Fig. 5)。病理組織学的検索では両方の粘膜下腫瘍は同一の組織像を呈し、ロゼット形成を有する細胞の増殖を認めた。また、Grimelius 銀染色陽性を示すとともにガストリンの免疫組織化学染色でも陽性を示し、組織学的にもガストリノーマが確認された (Fig. 6)。また、臍前部リンパ節 (No. 17) に1か所転移を認めた。以上より、十二指腸粘膜下に生じたガストリノーマと診断された。

ガストリノーマ根治切除後の経過：ガストリン値が正常でシメチジンを1,600mg/day 投与中であつたにもかかわらず、術後12日目に吐血を生じ、胃内視鏡で胃空腸吻合部潰瘍 (Acute Stage) を2か所に認めた。H2 blocker の増量により潰瘍は癒着化した。吻合部癒着性狭窄となり、通過障害をきたした (Fig. 7)。再度セクレチン負荷テストを行ったが陰性であつたので、ガストリノーマに関しては遺残はないと判断した。そして、吻合部潰瘍の原因を迷走神経性の胃酸分泌亢進と考え、平成5年3月30日、狭窄部切除および、全幹迷走神経切離を施行した。術後は H2 blocker の投与なしで順調に経過し、平成6年8月23日の血清ガストリン値は39pg/ml で、セクレチン負荷テストも陰性

Fig. 6 a) Histological findings of the microgastrinoma (H-E stain, $\times 25$). b) Immunohistochemical findings show gastrin which is strongly stained positively in the tumor. ($\times 50$)



である。そして、この患者は現在、社会復帰をしている。

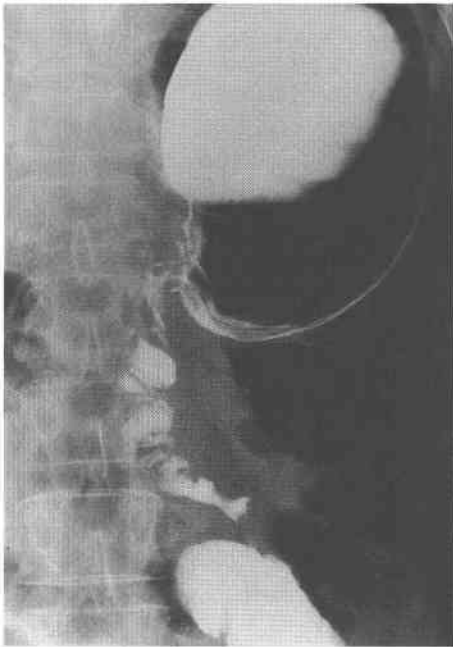
考 察

1955年 Zollinger ら⁴⁾は、“臍島細胞腫瘍に関連した空腸の原発性消化性潰瘍”と題して2症例を報告した。その中で臨床的特徴として十二指腸の下行部および水平部や空腸などの珍しい部位の消化性潰瘍、胃酸分泌過多、臍島細胞腫瘍を3兆候として述べ、翌年に Eiseman ら⁵⁾はこの疾患の概念を Zollinger-Ellison 症候群と各付けた。1960年になり、Gregory ら⁶⁾は臍腫瘍からの分泌物が gastrin であることを証明し、その疾患の本態がガストリノーマであることが判明した。

ガストリノーマの発生部位については諸家の報告⁷⁾⁸⁾では多くが臍原発であるが、8~13%に十二指腸に発生するものとされる。本症例は十二指腸原発であり比較的にまれな症例であつたと思われる。

ガストリノーマの早期の局在診断は CT や超音波検査、あるいは血管造影などの各種画像診断法でも腫瘍

Fig. 7 Radiography showing the anastomotic stenosis due to vagal gastric acid hypersecretion after pancreatoduodenectomy.



が非常に小さいため、困難とされてきた。1985年、今村¹⁾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、術前にガストリノーマの局在診断を行う手法としてSASIテストを開発した。この方法は腫瘍の局在診断を栄養動脈単位で可能とするため切除領域を決定するには有用な検査法である。一方、腫瘍が完全に切除されたか否かを知る上で、術中にセクレチン負荷テストが必要と考えられた。これに対して、服部²⁾はガストリンの迅速アッセイを市販のキットで反応条件を変更することで可能とし、これによって術中に根治性を確認するための迅速術中セクレチン負荷テストが特別な施設以外でも行うことができるようになった。本症例においてもSASIテストによる術前の局在診断や術中のガストリン迅速アッセイによるセクレチン負荷テストにより腫瘍が完全に切除されたか否かの確認が可能であり、両検査ともに非常に有用であった。

ZESの内科的治療としてはH₂ blockerやプロトンポンプ阻害薬(PPI)が有効であるが、注意しなければならないことは多くの場合、H₂ blockerは大量投与が必要となることである。Haward³⁾は、9名のZESの患者にcimetidine, ranitidine, famotidineの各H₂

blockerを経口投与し、正常の胃酸分泌を維持するのに必要な投与量を調べた結果、おのおの平均で7,800, 2,100, 240mg/day要すると報告した。この中で症例によっては常用量の約10倍程度必要となる症例があった。本症例においても吻合部潰瘍による出血に対してcimetidine 7,800mg/dayおよびfamotidine 240mg/dayを投与した時点で改善に向かうようになった。また、本症例は臍頭十二指腸切除術後、常用量よりやや多いcimetidine (1,600mg/day)を投与していたにもかかわらず、胃酸分泌が増加し、吻合部潰瘍を形成した。このことはH₂ blockerの薬剤耐性による可能性が強く示唆され、長期連用の大きな問題点と思われた。

最近、ヒスタミンが胃酸分泌の中心的役割を果たし、胃粘膜のenterochromaffin-like cell (ECL cell) からヒスタミンが放出されこれが壁細胞を刺激し、胃酸分泌を行うというメカニズムが明らかにされている¹¹⁾。そして、ZESのような高ガストリン血症で胃粘膜のECL cellの密度が増加することが報告されている¹²⁾。したがって、本症例のように高ガストリン血症が長期に続き、迷走神経と残胃を温存した症例の場合、迷走神経刺激が残胃粘膜の高密度のECL cellを刺激して胃酸分泌亢進をきたしやすい状態にあったと推測される。しかしながら、切除標本のFontana-MassonおよびGrimelius染色を行った結果、ECL cellの増加や胃底腺の肥厚を確認できなかった。この理由としては、胃酸分泌が薬剤によってコントロールされた状態の胃の標本であったからかもしれない。結局、上で述べたメカニズムは本症例では証明できなかったが、今後、症例を重ねてさらなる検討が必要である。

ガストリノーマの局在診断が発達した今日、QOLを考えて胃を温存する術式が多く選択されるようになれば、本症例と同様の合併症が増加する可能性がある。迷切の必要性の有無に関しては今後の検討課題であると思われる。

本論文の要旨は第42回日本消化器外科学会総会(1993. 7. 23.)において報告した。

文 献

- 1) 今村正之, 峰松荘平, 戸部隆吉ほか: ガストリノーマの局在診断のための工夫—選択的動脈内セクレチン注入法—. 日外会誌 87: 671—679, 1985
- 2) 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に切除しえた1例. 日消外会誌 22: 2305—2308, 1989
- 3) 柴田 近, 佐々木巖, 内藤広郎ほか: 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. 日消外会誌 24 : 2414-2418, 1991
- 4) Zollinger RM, Ellison EH: Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 142 : 709-728, 1955
 - 5) Eiseman B, Maynard RM: A non-insulin producing islet cell adenoma associated with progressive peptic ulceration (The Zollinger-Ellison syndrome). *Gastroenterology* 31 : 296-304, 1955
 - 6) Gregory RA, Tracy HJ, French JM et al: Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumour in a case of Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet* 1 : 1045-1048, 1960
 - 7) 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
 - 8) Hoffmann JW, Fox PS, Wilson SD et al: Duodenal wall tumors and Zollinger-Ellison syndrome. *Arch Surg* 107 : 334-339, 1973
 - 9) 服部泰章, 今村正之, 戸部隆吉: 根治的 Gastrinoma 切除術のための術中 secretin 静注試験—gastrin 迅速測定法—. 日消外会誌 23 : 1094-1101, 1990
 - 10) Howard JM, Collen MJ, Cherner JA et al: Famotidine: An effective, potent H₂ antagonist for the therapy of Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 86 : 1117-1117, 1984
 - 11) Waldum HL, Sandvik AK, Syversen U et al: The enterochromaffin-like (ECL) cell. *Acta Oncol* 32 : 141-147, 1993
 - 12) Lehy T, Mignon M, Cadiot G et al: Gastric endocrine cell behavior in Zollinger-Ellison patients upon long-term potent antisecretory treatment. *Gastroenterology* 96 : 1029-1040, 1989

A Case Report of Duodenal Gastrinoma which Caused Anastomotic Ulcer due to Vagal Gastric Acid Hypersecretion

Hirofumi Ota, Nobuhisa Ueda, Seichi Matsunaga, Yoshiichi Maeura,
Eiji Akizuki, Takuji Sugimoto and Kazuyoshi Tomita
Department of Surgery, Shinsenri Hospital

A 50-year-old woman following gastric ulcer underwent resection of the jejunum and distal gastrectomy as an emergency operation for jejunal perforation in August 1992. After the operation, gastrinoma was suspected because the fasting serum gastrin level was 1224 pg/ml and the secretin provocation test was positive. Ultrasonography and CT scanning failed to reveal the presence of any tumor in the pancreatic region. We performed a selective arterial secretin injection test, and confirmed that microgastrinomas were present in the feeding region of gastroduodenal artery. Pancreatoduodenectomy was performed in December 1992. We confirmed the radicality with an intraoperative secretin provocation test, and carried out reconstruction in a manner that preserved the gastric remnant. Although the serum gastrin level remained normal, the anastomotic stoma became stenotic by anastomotic ulcer. Resection of the stenotic part and truncal vagotomy were performed in order to reduce vagal gastric hypersecretion. Recently a stomach-preserving method has been chosen due to the development of the localization method for gastrinomas. When we select the stomach-preserving operation, we should add truncal vagotomy considering the possibility of anastomotic ulcer due to vagal gastric hypersecretion.

Reprint requests: Hirofumi Ota Department of Surgery II, Osaka University Medical School
2-2 Yamadaoka, Suita, 565 JAPAN