

症例報告

空腸穿孔を伴ったガストリノーマの1例

越谷市立病院外科

高橋 玄 津村 秀憲 松本 文夫 三上 陽史
飯田 義人 五藤 倫敏 徳川 友彦 小西 奈々美

空腸潰瘍穿孔のため緊急手術を行ったガストリノーマの1例を経験した。症例は46歳の男性で、8年前に十二指腸潰瘍穿孔で手術、7年前に副甲状腺腺腫で手術、十二指腸潰瘍に対し内服治療中であったが平成15年6月初旬に消化管穿孔のため緊急手術を施行した。空腸潰瘍の穿孔であった。全身状態が落ち着いた後、セクレチンテスト、腹部血管造影検査、選択的動脈内刺激剤注入試験(SASI test)、血清ガストリン値6,514pg/mlなどでガストリノーマと診断した。平成15年8月中旬に臍頭十二指腸切除術を施行。術後の病理組織学検査で悪性のガストリノーマの診断を得た。ガストリノーマに起因する原発性空腸潰瘍穿孔は比較的まれであった。抗潰瘍薬に抵抗性の患者は血中ガストリン値の測定が必要であると再認識した。

はじめに

ガストリノーマは難治性消化性潰瘍の原因として有名であるが、比較的まれな疾患とされている。消化性潰瘍の起こる部位としては十二指腸、胃の順に多く¹⁾、空腸潰瘍はまれである。今回、空腸潰瘍穿孔を契機に診断したガストリノーマの1例を経験したので、若干の文献の考察を加えて報告する。

症 例

患者：46歳、男性

主訴：腹痛、下痢、嘔吐

家族歴：父親が胃潰瘍。

既往歴：38歳時に十二指腸潰瘍穿孔で大網充填術。39歳時に副甲状腺腺腫で腺腫摘出術。

現病歴：近医にて十二指腸潰瘍の診断でfamotidine 40mg投与中であった。平成15年4月下旬より腹痛と下痢が認められた。5月10日頃より嘔吐が認められ当院内科受診。精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長167cm、体重53kg。腹部には前回の正中切開の手術痕があり、圧痛や筋性防衛は認められなかった。その他身体上問題となる

所見は認められなかった。

入院時血液検査所見：白血球8,300/ μ l、CRP<0.25mg/dlと炎症反応は認められなかった。Hgb15.5g/dlと貧血は認められなかった。ガストリン6,514pg/mlと著明な上昇が認められた。他の消化管ホルモンは測定しなかった。その他には著変は認められなかった。

内科入院後roxatidine 150mg/dayの投与を行っていた。6月初旬、腹膜刺激症状、腹腔内遊離ガス像が認められ、穿孔性腹膜炎の診断で外科転科となり、緊急手術を施行した。

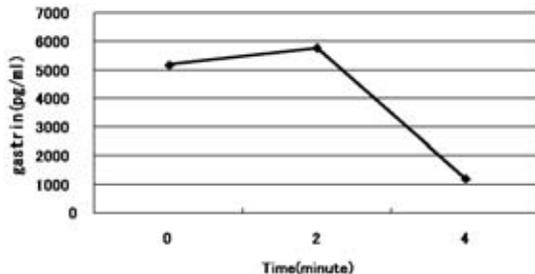
手術所見1：上腹部正中切開で開腹したところ、多量の膿性腹水が認められ、Treitz靱帯直後の空腸起始部に小指頭大の潰瘍穿孔が認められた。胃・十二指腸は前回手術の影響による癒着が認められたが、穿孔は認められなかった。緊急手術であったため、穿孔部を含めた楔状切除と腹腔洗浄ドレナージ術とした。

術後omeprazole 20mg/dayの投与を行っていた。術後6日目と、20日目に大量に吐血・下血が認められ上部消化管内視鏡施行。十二指腸にA1 Stageの出血性潰瘍が認められ、内視鏡的止血術を施行した。

入院時血清ガストリン値(6,514pg/ml)よりガ

<2004年10月19日受理>別刷請求先：高橋 玄
〒343-0023 越谷市東越谷10-47-1 越谷市立病院

Fig. 1 Results of a secretin provocation test showing increases in serum gastrin after secretin provocation. Secretin stimulates directly gastrinoma cells to promote releasing gastrin. Because the half-life of gastrin is about 2-3 minutes, secretin decreases serum gastrin by stimulating directly parietal cells and G cells after about 4 minutes from secretin injection.



ストリノーマと診断。内科的治療に抵抗性であり、今後も吐血・下血・潰瘍穿孔が繰り返すことが予想されたため全身検査を施行した。

腹部CT所見：肝臓、膵臓には腫瘍は認められなかった。

セクレチンテスト：セクレチン100Uを急速静注し、静注前と静注後2分、4分に採血を行い、血清ガストリン値を測定した。負荷前ガストリン5,100pg/mlと比べて2分値で5,900pg/mlと上昇が認められた (Fig. 1)。

腹部血管造影検査所見：十二指腸外側に6mm大の腫瘍濃染像が認められた (Fig. 2)。

Selective arterial secretin injection test (以下, SASI テスト) 所見：腹部血管造影検査に引き続き、膵臓の栄養動脈である上腸間膜動脈 (以下, SMA と略記)、脾動脈 (以下, SA と略記)、胃十二指腸動脈 (以下, GD と略記) に順次カニューレーションを行い、それぞれにセクレチンを30U急速静注し、肝静脈に留置した採血用カテーテルから刺激前および刺激後20秒、40秒、80秒後にサンプリングを行った。刺激後40秒で肝静脈血中ガストリンが上昇した動脈はGD (7,000pg/ml) のみであった (Fig. 3)。

上部消化管内視鏡検査所見：十二指腸球部に潰瘍瘢痕と浅い隆起性病変が認められた (Fig. 4)。

Fig. 2 Celiac angiography showing a hypervascular tumor sized 6 mm in the duodenum.

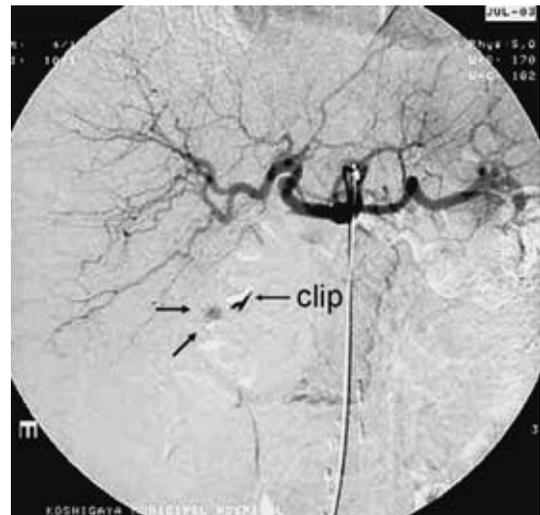
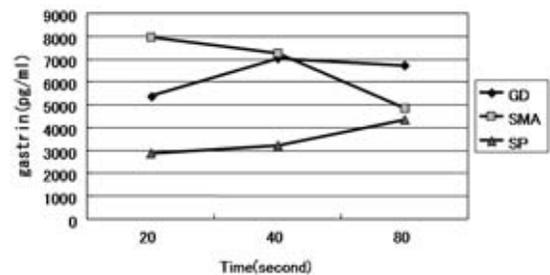


Fig. 3 Results of SASI test showing an increase in serum gastrin after secretin provocation only at gastroduodenal artery.



頭部CT所見：下垂体腺腫など、特記すべき所見はなかった。

以上より膵頭十二指腸領域のガストリノーマの術前診断で8月19日手術施行した。

手術所見2：十二指腸下降脚には触診で、わずかに弾力を持った小さな腫瘍性病変が数個認められた。術中超音波では膵臓に腫瘍性病変は認められなかった。膵頭十二指腸切除術を施行した。

切除標本肉眼所見：十二指腸には潰瘍瘢痕と、粘膜下に多数の腫瘍が認められた (Fig. 5)。

病理組織学的検査所見：十二指腸粘膜には最大径8mmで、4~6mm大の腫瘍が5個認められ、膵

Fig. 4 Upper gastrointestinal endoscopic examination showing an elevated lesion with ulcer formation at the first portion of the duodenum.

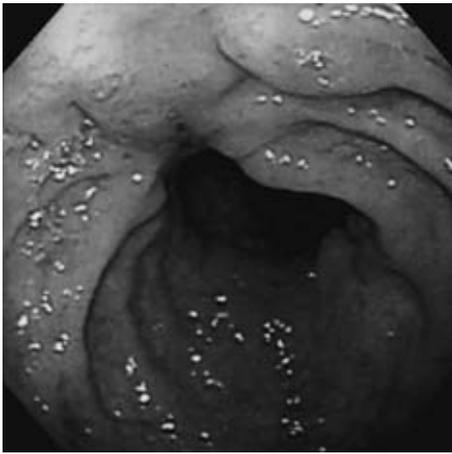


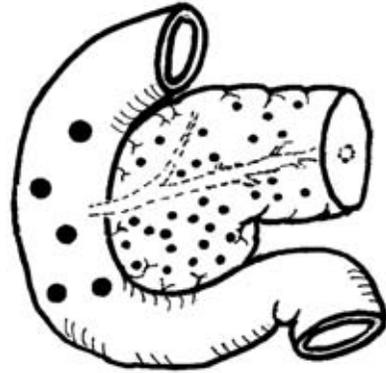
Fig. 5 Macroscopic appearance of the resected specimen with ulcer scars and a lot of submucosal tumors at duodenum.



臓には0.1~2mm大の腫瘍が多数に認められた(標本上30個以上)(Fig. 6). 腫瘍は小型の細胞が腺管, 索状, 充実性に増殖していた(Fig. 7). 免疫染色ではchromogranin-A, NSE (neuron specific enolase), ガストリンが陽性(Fig. 8)で, インスリン, グルカゴン, ソマトスタチンは陰性であったため, ガストリノーマと診断した.

術直後の血中ガストリン値は正常化し(95pg/ml), 術後7病日では24pg/mlであった. 術後6か月の時点で再発徴候は認められていない.

Fig. 6 Histological examination of the resected specimen showing 5 tumors sized 4~6 mm (max 8 mm) at duodenal mucosa and a lot of tumors (about over 30) sized 0.1~2 mm at pancreas.



考 察

1955年 Zollinger と Ellison により膵内分泌腫瘍に伴う空腸潰瘍の2症例が報告された²⁾. その後も同様な症例が報告され Zollinger-Ellison 症候群と呼ばれるようになった. 1960年 Gregory ら³⁾は Zollinger-Ellison 症候群の腫瘍の産生物質が gastrin であることを証明したため, この内分泌腫瘍が gastrinoma の名称を持つようになった. この疾患の頻度は比較的まれであり, 発生頻度は500万人に2例とされている⁴⁾.

ガストリノーマの好発部位は膵頭十二指腸部とされ, その89%が, 上縁は三管合流部, 下縁は下十二指腸角, 内側は膵頭・体部境界を結んだ Gastrinoma triangle と呼ばれる三角形内に存在すると報告されている⁵⁾. 本邦の報告例でも, 膵発生のガストリノーマの発生頻度は膵頭部32.6%, 膵体部11.9%, 膵尾部21.1%で, 膵体尾部に比較し優位に膵頭部に多いとされている⁶⁾.

Zollinger-Ellison 症候群の特異とされる症候は, 通常では見られない部位に発生する潰瘍であるが, 本邦において自験例のような原発性空腸潰瘍の報告は比較的まれであった. しかし, Wilson⁷⁾らの報告では Zollinger-Ellison 症候群の約10%に空腸潰瘍があるとされ, また, 前に述べたように Zollinger ら²⁾の報告した最初の2例も原発性空

Fig. 7 Tumor was found in the head of the pancreas (HE).

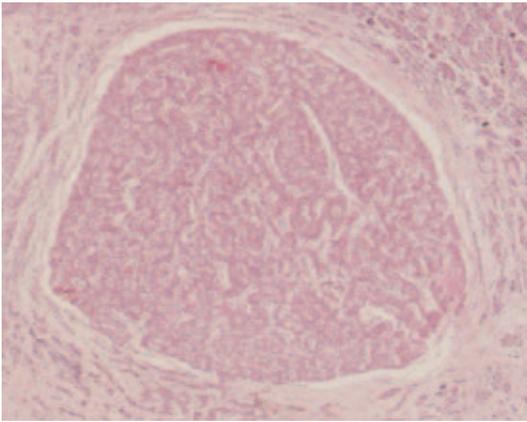
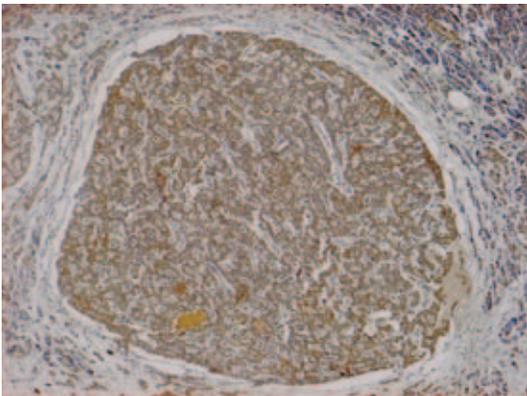


Fig. 8 Immunohistochemical staining showing positive for gastrin (Gastrin).



腸潰瘍であった。

Zollinger-Ellison 症候群では血清ガストリンが常に上昇しており、胃酸分泌の最高濃度に近い状態が常に続いている。そのため十二指腸や上部空腸の粘膜に浮腫や炎症、出血の状態を呈していることが多く、このような部位では絨毛が削剥され、多数の粘膜びらんや深い潰瘍をおこすと Straus⁸⁾ は説明している。本症例においても胃酸分泌過多が結果的に上部空腸の潰瘍と穿孔をおこしたと考えられた。

ガストリノーマの 40~60% は悪性で、転移臓器は肝臓が最も多く、リンパ節、副腎の順に多いと

されている⁹⁾。

ガストリノーマは多発症例が多く、また 1cm 以下の小さな病変が多いことから、治療に関してはその局在診断が問題となる。術前の局在診断の方法として超音波、CT、MRI、腹部血管造影検査などがあるが正診率は 20~68% とされる⁴⁾。画像上描出が困難な小さな病巣に対しては腹部血管造影検査に引き続き SASI テストを行うことで、腫瘍の個数は診断できないが腫瘍の栄養動脈の診断が可能とされている¹⁰⁾¹¹⁾。一方、国外では腫瘍の持つ受容体特性から、somatostatin receptor scintigraphy (SRS) が報告されている¹²⁾。従来の画像診断に比べると感度が高く、特に転移巣の検出に有用であり、検出率は腫瘍径が 1.1cm 以下では 30%、1.1~2.0cm では 64%、2.0cm 以上では 96% と腫瘍が大きくなるほど検出率が増加するとされている。さらに、手術に至った症例では術中超音波、術中内視鏡に加え十二指腸切開を加えることで 95~97% の同定が可能とされている¹³⁾。

治療は、出血や消化管穿孔で緊急手術の対象になる症例を除けば、まず薬物療法を実施。全身状態を回復させ、ガストリン産生内分泌腫瘍の局在診断を行い、腫瘍摘出を目指した治療切除が望まれる。

本症例では、平成 7 年の初回の十二指腸潰瘍穿孔手術の後、常用量のヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤 (以下 H₂RA と略記) が投与されていた。Zollinger-Ellison 症候群を疑って検査をするとともに、高用量の H₂RA を投与するか、もしくは強力な酸分泌抑制作用を持つ proton pump inhibitor を投与することによって今回の空腸穿孔は回避できたのではないかと思われた。

本症例は副甲状腺腺腫を合併していた。遺伝子検索は施行しておらず、家族歴も不明な点があるが、多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia, 以下 MEN) I 型であった。ガストリノーマの 10~25% が MEN I 型を合併しており⁴⁾、本症例のように原発巣が微小で多発することが多い¹⁾。MEN I 型の合併の有無で必ずしも生存曲線に差は見られないとしている¹⁴⁾。

予後は肝転移の有無で大きく分かれ、肝転移が

ない場合15年生存率が83%であるのに対し、肝転移のある例では10年生存率がわずかに30%にすぎない¹⁾。Frakerら¹⁵⁾は肝転移のないガストリノーマ124例を内科的治療群と腫瘍切除群とに分けた検討で、肝転移発生率が内科的治療群で23%(6/26)であったのに対し、腫瘍切除群では3%(3/98)と有意に低かったと報告しており、外科的切除の有効性が示唆される。

肝転移巣に対しては積極的に切除すべきとの意見が多い¹⁶⁾¹⁷⁾が、一定の見解はない。原発巣と肝切除後も再発を繰り返すときはSASI testなどを用い原発巣残存の有無を検索する必要があるとしている¹⁸⁾。

文 献

- 1) 柏木秀幸：Zollinger-Ellison 症候群。日臨 60：614—618, 2002
- 2) Zollinger RM, Ellison EH：Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of pancreas. Ann Surg 142：709—728, 1955
- 3) Gregory RA, Tracy HJ, French JM et al：Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumor in a case of Zollinger-Ellison syndrome. Lancet 7133：1045—1048, 1960
- 4) 山際健太郎, 川原田嘉文：膵内分泌腫瘍。外科治療 82：887—896, 2000
- 5) Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E Jr.：The gastrinoma triangle：Operative implications. Am J Surg 147：25—31, 1984
- 6) Soga J, Yakuwa Y：The gastrinoma/Zollinger-Ellison syndrome：Statistical evaluation of a Japanese series of 359 cases. J Hepatobiliary Pancreat Surg 5：77—85, 1998
- 7) Wilson SD：Ulcerogenic tumors of the pancreas：The Zollinger-Ellison syndrome. Edited by Carey LC. The Pancreas. The C V Mosby Company, Saint Louis, 1973, p295—318
- 8) Straus E：Ulcerogenic endocrine tumors. Edited by Berk JE. Bockus Gastroenterology. vol2. Fourth edition. Saunders, Philadelphia, 1985, p1186—1196
- 9) 小村伸朗, 青木照明：Zollinger-Ellison 症候群。日臨 59：208—213, 2001
- 10) Imamura M, Takahashi K, Adachi H et al：Usefulness of selective arterial secretin injection test for localization of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 205：230—239, 1987
- 11) Doppman JL, Miller DL, Chang R et al：Gastrinomas：localization by means of selective intraarterial injection of secretin. Radiology 174：25—29, 1990
- 12) Alexander HR, Fraker DL, Norton JA et al：Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 228：228—238, 1998
- 13) Norton JA：Intra-operative procedures to localize endocrine tumors of the pancreas and duodenum. Ital J Gastroenterol Hepatol 31：195—197, 1999
- 14) Ruzsniwski P, Podevin P, Cadiot G et al：Clinical, anatomical, and evolutive features of patients with the Zollinger-Ellison syndrome combined with type I multiple endocrine neoplasia. Pancreas 8：295—304, 1993
- 15) Fraker DL, Norton JA, Alexander HR et al：Surgery in Zollinger-Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. Ann Surg 220：320—330, 1994
- 16) Norton JA, Doppman JL, Gardner JD et al：Aggressive resection of metastatic disease in selected patients with malignant gastrinoma. Ann Surg 203：352—359, 1986
- 17) McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK et al：Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. Surgery 108：1091—1096, 1990
- 18) 岡 保夫, 岩本末治, 浦上 淳ほか：肝転移に対し3回の肝切除を施行し、長期生存を得た Zollinger-Ellison 症候群の1例。日臨外会誌 64：3152—3157, 2003

Case Report of Gastrinoma Accompanied by Jejunal Perforation

Makoto Takahashi, Hidenori Tsumura, Fumio Matsumoto, Youshi Mikami,
Yoshito Iida, Michitoshi Goto, Tomohiko Tokugawa and Nanami Konishi
Department of Surgery, Koshigaya Municipal Hospital

We report a case in which a 46-year-old man with gastrinoma underwent emergency surgery for jejunal ulcer and perforation. Surgery had been conducted for duodenal ulcer and perforation 8 years earlier and for a parathyroid tumor 7 years earlier. The patient was taking oral drugs for duodenal ulcer and underwent emergency surgery for gastrointestinal perforation on June 4, 2003, after the perforation was found in a lesion of the jejunal ulcer. After symptoms were relieved, the patient was diagnosed with gastrinoma, based on the results of a secretin test, abdominal angiography, a selective arterial secretin injection (SASI) test, and serum gastrin (6,514pg/ml). On August 19, 2003, he underwent pancreatoduodenectomy. Based on the result of a postoperative histological test, the patient was diagnosed with malignant gastrinoma. This case provides a relatively rare example of primary jejunal ulcer and perforation caused by gastrinoma. We re-recognized that it is necessary for patients who are resistant to the anti-ulcer drugs to measure serum gastrin.

Key words : gastrinoma, jejunal ulcer, Zollinger-Ellison syndrome

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 38 : 336—341, 2005]

Reprint requests : Makoto Takahashi Department of Surgery, Koshigaya Municipal Hospital
10-47-1 Higashikoshigaya, Koshigaya, 343-0023 JAPAN

Accepted : October 19, 2004