

症例報告

小網原発と考えられたガストリノーマの1例

東北大学生体調節外科学分野, 同 病理部*

神山 篤史 柴田 近 舟山 裕士 福島 浩平
高橋 賢一 上野 達也 小林 照忠 木内 誠
佐々木 巖 森谷 卓也*

ガストリノーマの多くはいわゆる 'gastrinoma triangle' に存在し, 異所性ガストリノーマはまれである. 今回, 我々は小網原発と考えられたガストリノーマの症例を経験した. 症例は74歳の女性で, 2度にわたって十二指腸潰瘍穿孔を繰り返し, 幽門側胃切除術を施行された. 術後に血清ガストリンの高値を認め, さらにグルカゴン負荷試験で血清ガストリン値の奇異性上昇を認めたためガストリノーマの診断となった. 腹部CT, 腹部MRIにて残胃小網内に腫瘤を認め, 動脈内グルカゴン負荷試験で小網内の腫瘤は左胃動脈を栄養動脈とするガストリノーマと判断し, 小網内の腫瘤とともに残胃全摘術を行った. 組織学的検討でも腫瘤はガストリン産生腫瘍であった. 術中・術後に施行したグルカゴン負荷試験はいずれも陰性であり, 術後2年を経過した現在も再発の兆候を認めていない. 小網原発と考えられたガストリノーマの診断・治療にグルカゴン負荷試験は有用であった.

はじめに

ガストリノーマは, 膵内分泌腫瘍としてはインスリノーマに次ぐ頻度であるが, その罹患率は250万人に1人と低い. さらに, ガストリノーマの大多数は十二指腸もしくは膵臓腫瘍として gastrinoma triangle に存在するが, 異所性ガストリノーマと呼ばれる膵外および十二指腸外, リンパ節原発以外のものは, すべてのガストリノーマのわずか5.6%を占めるにすぎない¹⁾. また, インスリノーマと比較して, ガストリノーマは悪性例, 多発例が多く, 微小な腫瘍が多いため²⁾, 腫瘍の局在診断には難渋することも少なくない. セクレチン全身投与後の血清ガストリン濃度の奇異性上昇 (paradoxical increase)³⁾はガストリノーマの確定診断には極めて重要である. さらに, それを応用した選択的動脈内セクレチン注入試験 (selective arterial secretin injection test ; SASI 試験)は, ガストリノーマの局在診断にすぐれ, CT, MRI, 腹

部超音波検査, 血管造影検査でも描出できない微小腫瘍の局在診断にも有用と言われている⁴⁾. しかしながら, 本邦ではセクレチン製剤が製造中止になるなど, セクレチンの入手は困難となりつつある⁵⁾. ガストリノーマにおいて, グルカゴンやカルシウムの静脈内投与によってもガストリンの上昇が誘発されることが知られているが, グルカゴンをセクレチンの代わりに動脈内試験に用いた報告は現在のところない. 今回, 我々は静脈内および動脈内グルカゴン負荷試験が腫瘍の局在診断, 治療に有用であった小網原発と思われたガストリノーマの1例を経験したので報告する.

症 例

症例: 74歳, 女性

主訴: 腹痛

既往歴: 高血圧症

現病歴: 2003年春, 十二指腸潰瘍穿孔の診断で, 近医にて穿孔部縫合閉鎖術を緊急手術で施行された. その後, *Helicobacter pylori* の除菌を行い, ファモチジンの内服治療を行っていたが, その1年後に十二指腸潰瘍が再び穿孔し, 出血性ショッ

<2007年2月28日受理>別刷請求先: 柴田 近
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学生
体調節外科

Table 1 Laboratory data on admission

| | | | |
|---------|-----------|-----------|------------------------------|
| AST : | 20 IU/L | WBC : | 8,200 / μ l |
| ALT : | 25 IU/L | RBC : | 407×10^4 / μ l |
| ALP : | 337 IU/L | Hb : | 11.8 g/dl |
| LDH : | 279 IU/L | Ht : | 36.5 % |
| G-GTP : | 84 IU/L | Plt : | 55.4×10^4 / μ l |
| ChE : | 263 IU/L | Na : | 142 mEq/L |
| S-AMY : | 121 IU/L | K : | 4.7 mEq/L |
| BUN : | 10 mg/dl | Cl : | 104 mEq/L |
| Cre : | 0.6 mg/dl | TP : | 7.3 g/dl |
| Alb : | 3.8 g/dl | Gastrin : | 1,850 pg/ml |
| FBS : | 105 mg/dl | CEA : | 1.1 ng/ml |
| | | CA19-9 : | 32.6 IU/L |

クを併発し、近医にて再び緊急手術となった。出血源である胃十二指腸動脈を結紮した後、幽門側胃切除術 (Billroth II 再建) を施行した。繰り返す潰瘍に対してガストリノーマを疑い血清ガストリン値を測定したところ、異常高値を示したため精査加療目的で当科紹介となった。

入院時現症：身長143cm, 体重42.2kg, 血圧150/90mmHg, 脈拍64回/分・整。上腹部を中心に正中創を認めた。水様性の下痢は認めなかった。

入院時検査成績：空腹時血清ガストリン値が1,850pg/mlと高値を示していたが、低カリウム血症などの異常は認めなかった (Table 1)。術前グルカゴン負荷試験で、前値1,700pg/mlに対して7分値が2,270pg/mlと奇異性上昇を示していた。

入院時画像検査所見：CT, MRI では残胃小網内に境界明瞭な直径約4cmの腫瘤を認めたが (Fig. 1), いわゆる gastrinoma triangle には腫瘤を認めなかった。血管造影検査では左胃動脈造影で同部に腫瘍濃染像を認めた (Fig. 2)。また、総肝動脈から腫瘍へ分岐する枝を認めた。

選択的動脈内グルカゴン負荷試験：上腸間膜動脈, 脾動脈, 総肝動脈, 右肝動脈, 左胃動脈にグルカゴン 30 μ g を one shot で注入し, 投与後20秒, 40秒, 1分, 2分, 3分で肝静脈から採血を行って, 血清ガストリン値を測定した。左胃動脈に注入後, 40秒で血清ガストリン値が基礎値の1,020pg/ml から1,410pg/ml まで上昇した。また, 総肝動脈注入後20, 40秒後に基礎値の1,030pg/ml から1,180pg/ml まで上昇していた。これは, 総肝動

Fig. 1 Magnetic resonance imaging (MRI). MRI revealed 4 cm tumor (arrow) in the lesser curvature of the remnant stomach.



Fig. 2 Lt. gastric arteriography. The tumor in the lesser omentum was stained on left gastric angiography (arrows).



脈から腫瘍へ分布する枝を通じてグルカゴンが腫瘍に到達した影響と思われた。他の動脈内への注入では血清ガストリン値は上昇しなかった。

入院後経過・術中検査所見：以上の所見より, 小網内の腫瘤がガストリノーマであることが明らかになった。画像診断上, 小網内の腫瘤以外に腫瘤を認めなかったことからこの腫瘤が原発巣である可能性が高いと思われたが, 画像上とらえられ

ない小さな原発巣からのリンパ節転移である可能性も否定できなかった。そこで、2004年5月開腹術を行い、十二指腸・膵頭部の触診、術中超音波検査、術中内視鏡検査による精査で小網内の腫瘍以外に異常がないことを確認した。腫瘍が残胃と癒着して剥離が困難であったため、腫瘍とともに残胃全摘を施行した。標本摘出後に術中グルカゴン負荷試験・迅速アッセイを行い、グルカゴン負荷後に血清ガストリン値が上昇しないことを確認して閉腹した。

病理組織学的検査所見：Hematoxyline-Eosine染色では類円形核と顆粒状の細胞質を有する小から中型異型細胞が胞巣状、索状、リボン状に増殖する像を呈しており、endocrine tumorの像であった。また、ガストリン染色も陽性でありガストリノーマとして矛盾しない所見であった (Fig. 3)。

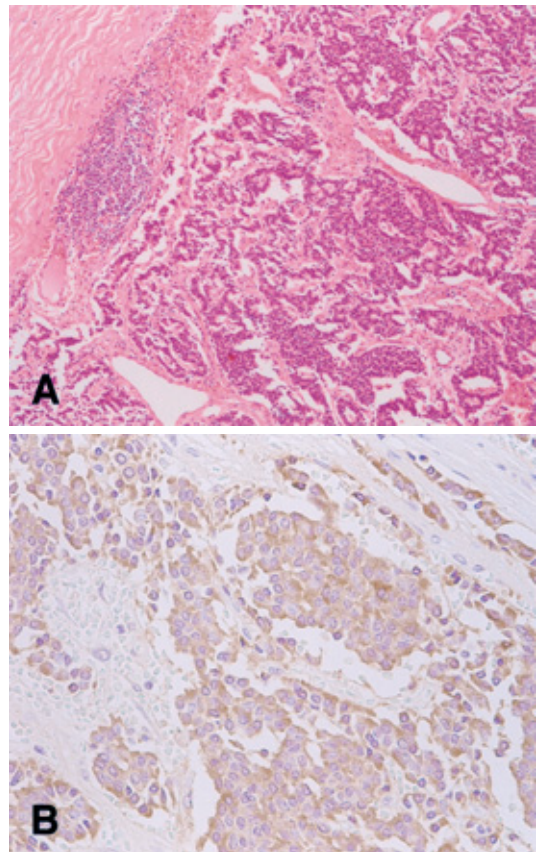
術後経過：術後1, 2, 4, 5日目の血清ガストリン値は、それぞれ188, 99, 89, 87pg/mlと著明に低下した。術後23日目に施行したグルカゴン負荷試験では、基礎値が正常でグルカゴン負荷後の奇異性上昇も認められなかった。術後2年目の血清ガストリン値は118pg/mlと正常範囲内でありCTでも再発の所見を認めなかった。

考 察

Wuら¹⁾は、142例のガストリノーマ患者のうちの8例(5.6%)が膵外・十二指腸外に存在し、リンパ節原発ではない異所性ガストリノーマであり、異所性ガストリノーマの好発部位は肝臓と卵巣であり、小網の異所性ガストリノーマは非常にまれであると報告した。また、Nortonら⁶⁾は、肝外のガストリノーマがリンパ節内のみに見出され、さらに切除後に再発を見ないような症例をリンパ節原発ガストリノーマと定義し、そのような患者が存在していることを報告している。この報告では176例のガストリノーマのうち18例がリンパ節原発と考えられた(平均観察期間 5.4 ± 0.9 年(2~10年))。

小網の異所性ガストリノーマがまれであるとはいえ、我々は小網の腫瘍は以下の理由から転移性ではなく原発性のガストリノーマと考えている。

Fig. 3 Histologic findings. A : Hematoxyline and eosin staining : Histologic examination of the tumor revealed the typical endocrine tumor cells with a ribbon-like arrangement (Original magnification, $\times 100$). B : Anti-gastrin antibody staining : The tumor cells were stained positively with anti-gastrin antibody (Original magnification, $\times 400$).



一つには、術前術後のいかなる検査にも関わらず他のいかなる腫瘍も見つからなかったこと、二つ目として手術時のグルカゴン注入試験の結果が陰性だったこと、最後に、現在まで再発が認められていないことである。さらに、摘出腫瘍の組織学的検討でリンパ節の構造が認められなかったことも我々の考えと矛盾しない。また、リンパ節原発ガストリノーマの平均直径が1~3.5cmであるのに対し⁶⁾、本症例では直径が4cmと非常に大きいこともあり、本症例はリンパ節原発のガストリノーマではないと我々は考えている。しかしながら、切除後5年を超えて再発する可能性もあるた

め⁶⁾、本症例でも経過観察は重要である。

セクレチンは本邦では2004年以降、入手困難な状況にあるため、我々は今回、セクレチンの代わりにグルカゴンを使用した。

静脈内グルカゴンの投与でもガストリノーマ患者で血清ガストリン値の増加が誘発されるとする報告がある一方⁷⁾、グルカゴン静注試験ではガストリノーマの患者の血清ガストリンの増加が必ずしも見られないとの報告もある⁹⁾。カルシウムの静脈内投与もガストリノーマ患者で血清ガストリンを増加させることから、動脈内カルシウム注入試験が腫瘍の局在診断に有用であるとしている¹⁰⁾。しかしながら、静脈内グルカゴンに対する血清ガストリンの上昇はカルシウム投与よりも迅速であり⁸⁾、急速な反応を必要とする動脈内注射試験に使用する薬剤としてはグルカゴンがより適切であると思われたため今回、我々はグルカゴンを使用した。

動脈内グルカゴン注入試験は、Imamuraら¹¹⁾によって提唱されたSASI試験をアレンジした方法である。本症例において、静脈内グルカゴン投与が血清ガストリンの増加を引き起こすことを確認した後、動脈内へのグルカゴン注射試験を行った。その結果、小網の腫瘍がガストリンを分泌していることを明らかにできた。胃十二指腸動脈にグルカゴンを注入しても血清ガストリン値が上昇しないことを確認できていれば、gastrinoma triangleにおけるガストリノーマの存在の可能性を術前に否定できていたと思われる。

今回、我々が使用したグルカゴン(30 μ g)の量は、SASI試験でのセクレチンの投与量に基づいて決定した。しかし、明らかな血清ガストリン値の上昇が動脈内グルカゴン注入試験で得られたとはいえ、この量が適切であるかどうかは今後明らかにして行く必要がある。

Nortonら¹²⁾は、ガストリノーマ症例における膵頭十二指腸領域の術中検査の重要性を報告した。我々も触診、超音波検査と十二指腸鏡検査法を含む手術時の慎重な検査を試みたが、腫瘍を膵頭部と十二指腸で発見することができなかった。Gastrinoma triangleの手術時の入念な検査は、術前検

査でその領域に腫瘍がない患者でも必ず行われるべきであると考える。手術の際、閉腹前に切除の完全性を確認することは非常に重要であり、手術時のグルカゴン試験は本症例では有用であった。

本症例において、手術時のグルカゴン負荷試験の結果、血清ガストリン値の上昇がもし認められていた場合、膵頭十二指腸領域に外科的処置を追加すべきか否かは議論の余地がある。確かに大部分のガストリノーマはgastrinoma triangleの中に存在するが、膵頭十二指腸切除は、ガストリノーマの標準術式としては安易に推奨すべきではないとされており¹³⁾¹⁴⁾、膵頭十二指腸に明らかな腫瘍を同定できない場合の膵頭十二指腸切除術の施行は慎重にするべきである。

なお、文献検索方法はPubmedを用い、検索キーワードを「duodenal ulcer」「gastrinoma」「glucagons」「lesser omentum」に設定し、対象期間を1972～2005年として検索した。

文 献

- 1) Wu PC, Alexander HR, Bartlett DL et al : A prospective analysis of the frequency, location, and curability of ectopic (nonpancreaticoduodenal, nonnodal) gastrinoma. *Surgery* **122** : 1176—1182, 1997
- 2) Kisker O, Bastian D, Bartsch D et al : Localization, malignant potential, and surgical management of gastrinomas. *World J Surg* **22** : 651—657, 1998
- 3) Isenberg JJ, Walsh JH, Passaro E et al : Unusual effect of secretin on serum gastrin, serum calcium and gastric acid secretion in a patient with suspected Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* **62** : 626—631, 1972
- 4) Imamura M, Takahashi K, Isobe Y et al : Curative resection of multiple gastrinomas aided by selective arterial secretin injection test and intraoperative secretin test. *Ann Surg* **210** : 710—718, 1989
- 5) Turner JJ, Wren AM, Jackson JE et al : Localization of gastrinomas by selective intra-arterial calcium injection. *Clin Endocrinol* **57** : 821—825, 2002
- 6) Norton JA, Alexander HR, Fraker DL et al : Possible primary lymph node gastrinoma : occurrence, natural history, and predictive factors. *Ann Surg* **237** : 650—659, 2003
- 7) Korman MG, Soveny C, Hansky J : The effect of glucagon on serum gastrin II : Studies in perni-

- cious anemia and the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut* **14** : 459—461, 1973
- 8) 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. *日消誌* **81** : 1181—1190, 1984
 - 9) Thompson JC, Reeder DD, Villar HV et al : Natural history and experience with diagnosis and treatment of the Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Gynecol Obstet* **140** : 721—739, 1975
 - 10) Wada M, Komoto I, Doi R et al : Intravenous calcium injection test is a novel complementary procedure in differential diagnosis for gastrinoma. *World J Surg* **26** : 1291—1296, 2002
 - 11) 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
 - 12) Norton JA, Alexander HR, Fraker DL et al : Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann Surg* **239** : 617—626, 2004
 - 13) Norton JA, Alexander HR, Fraker DL et al : Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* **234** : 495—506, 2001
 - 14) Thompson NW : Management of pancreatic endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type I. *Surg Oncol Clin Am* **7** : 881—891, 1998

Primary Gastrinoma in the Lesser Omentum : A Case Report

Atsushi Kohyama, Chikashi Shibata, Yuji Funayama, Kouhei Fukushima,
Ken-ichi Takahashi, Tatsuya Ueno, Terutada Kobayashi, Makoto Kinouchi,
Iwao Sasaki and Takuya Moriya*

Division of Biological Regulation and Oncology and Department of Surgery and Department of Pathology*,
Tohoku University Postgraduate School of Medicine

Most gastrinoma occurs in the so-called gastrinoma triangle, and ectopic gastrinoma is rare. We report a case of possible primary gastrinoma of the lesser omentum. A 74-year-old woman who previously suffered twice from the duodenal ulcer perforation and underwent distal gastrectomy was referred for high serum gastrin. Intravenous glucagon injection caused a paradoxical increase in serum gastrin. Computed tomography and magnetic resonance imaging showed a tumor in the lesser omentum close to the gastric remnant. An intraarterial glucagon injection test showed the tumor to be a gastrinoma fed by the left gastric artery. We resected the gastric remnant with the tumor, which was diagnosed histologically as an endocrine tumor secreting gastrin. No increase in serum gastrin was observed in intraoperative or postoperative intravenous glucagon injection tests. The woman shows no signs of recurrence and her serum gastrin is within the normal range in the 2 years since surgery. The glucagon provocative test was thus useful in diagnosis and treatment of possible primary gastrinoma in the lesser gastric curvature.

Key words : gastrinoma, glucagon, lesser omentum

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **40** : 1582—1586, 2007]

Reprint requests : Chikashi Shibata Division of Biological Regulation and Oncology, Department of Surgery,
Tohoku University School of Medicine
1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, 980-8574 JAPAN

Accepted : February 28, 2007