

症例報告

## 多発内分泌腺腫 I 型に合併した Zollinger-Ellison 症候群に多発胃 カルチノイドを発症した 1 例

東京慈恵会医科大学外科学講座

高橋 直人 柏木 秀幸 小村 伸朗  
坪井 一人 矢永 勝彦

我々は十二指腸潰瘍穿孔を契機に Zollinger-Ellison 症候群 (以下, ZES) と診断し, 選択的胃迷走神経切離, 幽門洞切除術を施行した症例の術後に, 腫瘍再発に伴う高酸分泌を認め, それに対して Proton pump inhibitor の長期投与が有用であった症例を経験した. しかし, 本症例でその 11 年後, MEN I 型合併による残胃の Enterochromaffin-like cell 細胞由来カルチノイド腫瘍を生じた. それに対して残胃全摘, 臍前面リンパ節摘除, 回結腸間置術および右副甲状腺摘出術を施行した. 病理組織学的検査免疫染色でガストリン陽性の十二指腸ポリープと臍頭リンパ節転移がみられ, gastrinoma の再発および転移と診断した. 多発残胃ポリープはガストリン陰性, Grimelius および Chromogranin A 染色陽性のカルチノイドであった. 残胃ポリープは高ガストリン血症による ECL 細胞のカルチノイド化が推測された. 最終手術より約 9 年 (初発から約 20 年) 経過した現在ガストリン値は高いながら, 遠隔転移なく生存中である.

### はじめに

かつて, Zollinger-Ellison 症候群 (以下, ZES) 治療の主流は gastrin の標的器官である胃の全摘であったが, H<sub>2</sub> receptor antagonist (以下, H<sub>2</sub>RA) や Proton pump inhibitor (以下, PPI) の使用により胃全摘を回避できる症例も散見される. 我々は十二指腸潰瘍穿孔を契機に発見された MEN I 型随伴 ZES 症例に対し, 選択的迷走神経切離, 幽門洞切除術, ついで十二指腸腫瘍摘出術を施行した. その後, gastrinoma 残存例の管理に PPI が有用であったことを報告した<sup>1)</sup>. その後, 本症例が初回手術から 11 年後, 残胃に Enterochromaffin-like cell (以下, ECL 細胞) 由来のカルチノイド腫瘍を生じたため, 残胃全摘, 回結腸間置術と副甲状腺腺腫に対する右副甲状腺摘出術を施行した. 術後約 9 年 (初発から約 20 年) 経過した現在, 血中ガストリン値は高いものの, 遠隔転移なく生存中である. MEN I 型合併による, 高ガストリン血症から胃の

ECL 細胞由来カルチノイド腫瘍を生じた点と ZES の治療変遷について考察し報告する.

### 症 例

患者: 43 歳, 女性

主訴: なし

家族歴: 母, 胃潰瘍出血で死亡.

既往歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 昭和 55 年 (25 歳) 頃より近医にて十二指腸潰瘍と診断され加療を受けていた. 昭和 60 年 12 月右季肋部激痛が出現し, 近医にて軽快しないため, 当科受診し緊急入院となった. ショック状態で胸腹部単純 X-P にて腹腔内遊離ガス像を認めたため, 穿孔性腹膜炎の診断で緊急手術となった. 開腹するに十二指腸球部前壁の穿孔を認めたため, 大網充填術と腹腔洗浄, ドレナージ術を施行した (Table 1). 術後の胃液検査と血清ガストリン値より ZES と診断した. しかし, 超音波検査, 腹部造影 CT, 腹部血管造影検査で gastrinoma の局在は指摘できなかった. 血液検査で高カルシウム, 低リン血症と高 PTH 血症がみられ, 副甲状腺機能亢進症と診断したが, 下垂体腫瘍と下垂体

<2007 年 5 月 31 日受理>別刷請求先: 高橋 直人  
〒105-8471 港区西新橋 3-25-8 東京慈恵会医科大学外科学講座

Table 1 Clinical course and the change of serum gastrin

| Time     | Diagnosis                         | Operation/medication                        | Serum gastrin (pg/ml) |
|----------|-----------------------------------|---|-----------------------|
| 1986 Dec | parforated duodenal ulcer         | omentopexy                                  | 858                   |
| 1987 Jan |                                   | selective proximal vagotomy with antrectomy |                       |
| 1987 Feb |                                   | ranitidine 150mg/day                        | 156                   |
| 1987 Sep |                                   | famotidine 20mg/day                         |                       |
| 1988 Jun |                                   | omeprazole 20mg/day                         | 267                   |
| 1990 Nov | duodenal wall tumor               | tumor resection                             | 12,438                |
| 1991 Jan |                                   |   | 2,248                 |
| 1997 Feb | carcinoids of the remnant stomach | remnant gastrectomy                         | 4,850                 |
| 1997 Nov |                                   |   | 57                    |
| 2004 Jul |                                   |   | 500                   |
| 2007 Jan | present                           |   | 1,500                 |

機能異常は認められなかった。以上より、多発内分泌腺腫症（multiple endocrine neoplasia；MEN I型）と診断した。

昭和61年1月、第2回目手術として選択的迷走神経切離、幽門洞切除術を施行した。その際、十二指腸球部後壁の粘膜下に7×5×4mm大の白色卵型硬の腫瘤を認め、病理組織学的検査でwell differentiated endocrine cell carcinomaと診断され、免疫染色でgastrin染色陽性であった。幽門下リンパ節に転移を認めた。術後血清ガストリン値は156.4pg/mlと低下したが、ranitidine 150mg/dayの内服投与を行い退院した。昭和61年9月上腹部鈍痛がみられたためfamotidine 20mg/dayに変更した（Table 1）。昭和62年6月患者の同意を得たうえでH<sub>2</sub>RAより当時治験薬のPPI omeprazole 20mg/dayへ変更した。その後、腹部症状なく経過していたが、血清ガストリン値は12,438 pg/mlと異常高値を呈したため、平成2年11月再発部検索のため再入院のうえ、十二指腸壁腫瘤核出術を施行した。術後血清ガストリン値は726pg/mlまで低下したものの正常化しなかった。術後、H<sub>2</sub>RAを使用、PPIが保険適用になってからは切り替えて高ガストリン血症に対応していたが、残胃潰瘍などみられず、外来で経過観察となった。

平成7年2月上旬消化管内視鏡検査（以下、GIF）にて残胃十二指腸吻合部の十二指腸側に山田2型の小隆起を認め、同部生検でカルチノイドと診断された。さらに、同年10月のGIFで残胃の小隆起病変もカルチノイドと診断され、高ガスト

リン血症による残胃ECL細胞のカルチノイド化と推察した（Fig. 1）。なお、ヘリコバクターピロリの感染はウレアーゼ試験にて陰性であった。手術を推めたが患者の手術拒否にて外来で、omeprazole 10mg/dayで経過観察し、腹部症状なく経過していた。血清ガストリン値は4,850pg/mlと高値を示したが、腹部CT、超音波検査では膵腫瘤、肝転移は認めず、頸部超音波検査で右副甲状腺の腫大を認めた。

平成9年5月残胃全摘、右副甲状腺摘出術を施行し、43歳とまだ若く、術後胃切除障害を最小にするために再建は回結腸間置で行った。この際、十二指腸壁に接する形で膵頭部前面に示指頭大腫瘤を認め摘出した。摘出標本（Fig. 2）では、残胃十二指腸の粘膜ひだは保たれ、不規則な腫大傾向がみられた。残胃全体に数mm大の小ポリープが多発していた。十二指腸胃吻合部には最大26×23×20mm大の比較的大きいポリープが多発集簇し全周性に結節集簇様病巣を形成していた。病理組織学的には、胃十二指腸吻合部のポリープは表層上皮の過形成、腺の嚢胞状拡張、胃底腺過形成からなり反応性病変と考えられた。残胃ポリープ98個（すべてのポリープではない）および十二指腸の微小な4個のポリープに比較的均一な小円形の核を有する腫瘍細胞が索状、充実性に配列していた。残胃ポリープはChromogranin A染色、Grimelius染色に陽性、ガストリン染色陰性で胃カルチノイドと診断した（Fig. 3）。腫瘍径は比較的小さく、深達度はsmで脈管侵襲はなかった。膵

Fig. 1 Endoscopic finding showing multiple gastric polyps in the remnant stomach.

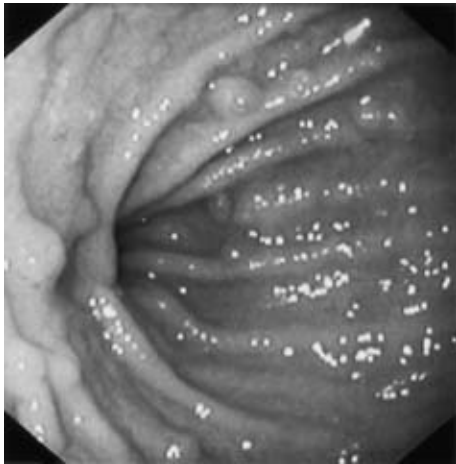
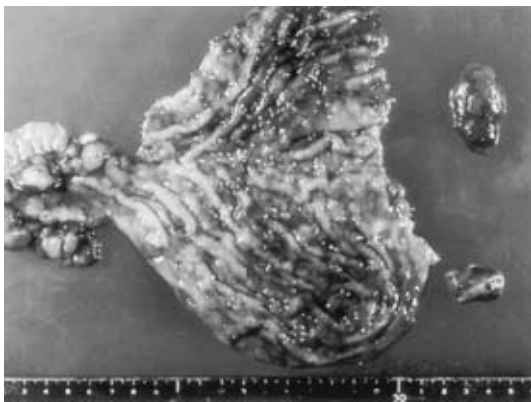


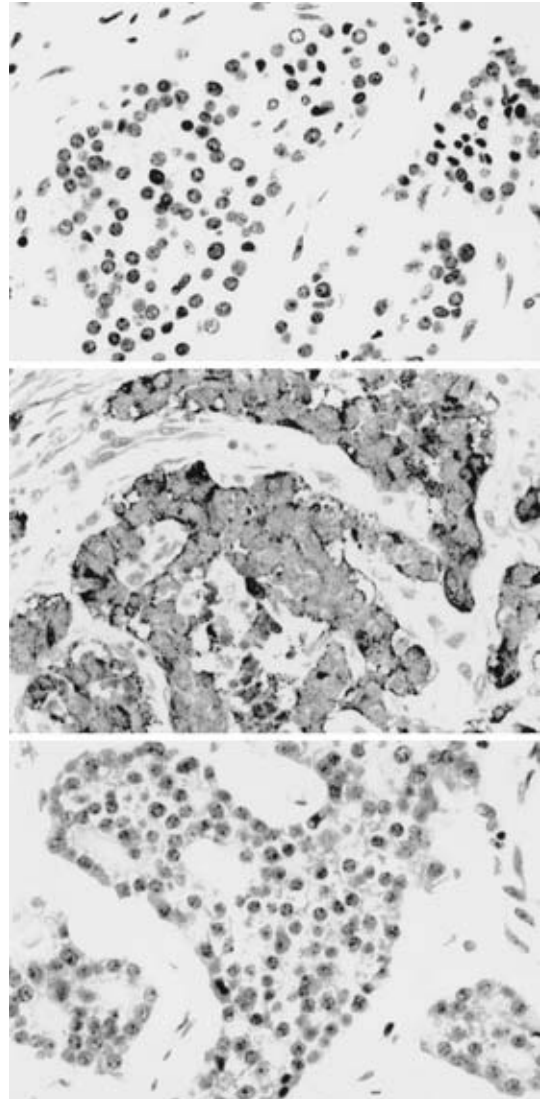
Fig. 2 The resected specimen showing numerous tiny elevated lesions in the remnant stomach, a Yamada's type III polypoid lesion around the anastomosis and a small Yamada's type II polypoid lesion in the duodenum.



頭部前面の腫瘍はリンパ節で、カルチノイドの転移陽性であった。十二指腸カルチノイドと転移リンパ節カルチノイドはガストリン免疫染色陽性で、gastrinoma およびその転移と考えられた。摘出した副甲状腺は hyperplasia であった。

術後経過は良好で、平成9年11月の血清ガストリン値は57.3pg/mlと正常化した。術後約9年(初発から約20年)経過した現在、ガストリン値は1,500pg/mlと高いものの、再発所見なく健在である。

Fig. 3 Microscopic examination showing carcinoid cells in the polypoid lesion of the remnant stomach, which were positive for Chromogranin A (upper) and Grimelius (middle), and negative for gastrin (lower).



### 考 察

かつてはZESの治療の主流はガストリンの標的臓器である胃を外科的に全摘することであったが、H<sub>2</sub>RAやPPIを使用することで胃全摘およびそれに続発する胃切除症候群が避けられる症例も出現してきた<sup>23)</sup>。本症例はそのような時代的背景から胃全摘を避け、H<sub>2</sub>RAやPPIを併用してきた。

Table 2 Type II gastric carcinoid reported in Japan Tumor clinicopathologic type

| Case      | Age | Gender | Serum gastrin (pg/ml) | Macroscopic type | Follow-up (month) | Status | Ref. |
|-----------|-----|--------|-----------------------|------------------|-------------------|--------|------|
| 1         | 78  | F      | 2,290                 | small/multiple   | 36                | alive  | 7    |
| 2         | 70  | F      | 749                   | small/multiple   | —                 | —      | 8    |
| 3         | 53  | M      | —                     | small/multiple   | 36                | alive  | 13   |
| This case | 43  | F      | 12,438                | small/multiple   | 240               | alive  |      |

ZES 再発による高ガストリン血症にもかかわらず、選択的迷走神経切離と幽門洞切除術と H<sub>2</sub>RA, PPI による薬物療法で潰瘍再発はなく、特に副作用もみられなかった。本症例は当初 gastrinoma の局在が諸検査で指摘できず、結果的には多発十二指腸 gastrinoma であった。特に、MEN I 型の gastrinoma は十二指腸粘膜下に存在することが多いとされており<sup>3)~5)</sup>、より慎重な検索と対応が必要であった。しかし、本症例が胃全摘や隣頭十二指腸切除に伴う臓器欠落症状なく、11 年間 quality of life が高い生活が送れ、合併症なく経過したことは興味深い。

本症例の第 2 の特徴は、長期の高ガストリン血症により胃カルチノイドが発症した点である。胃カルチノイドは Rindi ら<sup>6)</sup>により 3 種類に分類され、Type I と II は高ガストリン血症を伴い、Type I は A 型胃炎、Type II は ZES および MEN I 型を伴うもので、Type III は散発性である。本邦報告の高ガストリン血症による胃カルチノイドは、A 型胃炎の報告例が多く、A 型胃炎を伴わない胃カルチノイドは少ない<sup>7)~13)</sup>。医学中央雑誌にて、「胃カルチノイド」「ガストリノーマ」「多発内分泌腺腫 I 型」「Type II 胃カルチノイド」をキーワードとして、1983 年から 2007 年まで検索した結果、該当報告例は 0 件で、知りえたかぎり、本症例は本邦 4 例目の高ガストリン血症を伴う ZES/MEN I 型による Type II 胃カルチノイドである<sup>7)8)13)</sup>。海外では症例報告を含め Type II 胃カルチノイドの報告は本邦より多く、Cadiot ら<sup>14)</sup>は、MEN I 型に合併した ZES の 29.5% に胃カルチノイドの合併がみられたが、sporadic な ZES に胃カルチノイドの合併はみられなかったと報告している。Type II は胃カルチノイドの 5~6% とされ、腫瘍は通常 1~2cm 以下と小さく多発する。転移のリスクは

10~30% とされ、腫瘍関連死は 10% 未満とされている<sup>15)</sup>。本症例ではすでに幽門洞切除術がなされていたため、残胃全摘を施行したが、胃カルチノイドの治療方針は腫瘍の大きさを基準に、内視鏡治療、局所切除、胃全摘が選択される<sup>16)~18)</sup>

Modlin ら<sup>19)</sup>は、ECL 細胞のカルチノイド化には、400pg/ml 以上の高ガストリン血症とその暴露期間に加えて、遺伝子変異が重要としている。本症例は十数年にわたって増殖因子であるガストリンが非常に高い血中レベルで曝されるとともに、MEN I 型の遺伝的素因の存在によって、残胃の ECL 細胞がカルチノイド化し、多発胃カルチノイドが生じた可能性が推察される。

## 文 献

- 1) 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節について。日消外会誌 22 : 1871—1874, 1989
- 2) Bonfils S, Mignon M, Gratton J : Cimetidine treatment of acute and chronic Zollinger-Ellison syndrome. World J Surg 3 : 597—604, 1979
- 3) McArthur KE, Collen MJ, Maton PN et al : Omeprazole : effective, convenient therapy for Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology 88 : 939—944, 1985
- 4) Zollinger RM, Ellison EH et al : Primary peptic ulcerations of 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) Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M : Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma : a clinicopathologic study. Gastroenterology 104 : 994—1006, 1993
- 7) 三木隆史, 大村昌夫, 斉藤 淳ほか: 副甲状腺腫, 副腎癌, 胃カルチノイドと高ガストリン血症を伴う多発生内分泌腺腫症の 1 例。ホルモンと臨 43

- (増) : 124—126, 1995
- 8) 鈴木美穂, 波多野雅子, 八木慎次ほか : 上部消化管出血中に多発内分泌腺腫症1型(MEN 1), カルチノイド症候群と診断し得た1例. 日内分泌会誌 **81** : 108—112, 2005
  - 9) 佐藤博文, 小島道久, 高井昌彦ほか : 多発性内分泌腺腫症1型を伴った残胃カルチノイドの1例. 癌の臨 **32** : 421—425, 1986
  - 10) 三ツ橋雄之, 荒川和清, 吉野さくらほか : 胃カルチノイド・副腎皮質過形成・髄膜腫を合併した多発性内分泌腺腫症1型の1剖検例. 信州医誌 **42** : 61—67, 1994
  - 11) 樋下徹哉, 海崎泰治, 細川 治ほか : A型胃炎をともなわない高ガストリン血症に合併した, 微小多発胃カルチノイドの1例. 日消誌 **102** : 1275—1280, 2005
  - 12) Hosoya Y, Fujii T, Nagai H : A case of multiple gastric carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia type 1 without hypergastrinemia. *Gastrointest Endosc* **5** : 692—695, 1999
  - 13) 海崎泰治, 細川 治, 藤井文士ほか : 胃神経内分泌腫瘍(カルチノイド, 神経内分泌癌)の遺伝子異常 MEN 1 遺伝子を含む. 胃と腸 **35** : 1355—1364, 2000
  - 14) Cadiot G, Lehy T, Mignon M : Gastric endocrine cell proliferation and fundic argyrophil carcinoid tumors in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Acta Oncol* **32** : 135—140, 1993
  - 15) Delle Fave G, Capurso G, Annibale B et al : Gastric neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* **80** (Suppl 1) : 16—19, 2004
  - 16) Norton JA, Melcher ML, Gibril F et al : Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment. *Surgery* **136** : 1267—1274, 2004
  - 17) Richards ML, Gauger P, Thompson NW et al : Regression of type II gastric carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1 patients with Zollinger-Ellison syndrome after surgical excision of all gastrinomas. *World J Surg* **28** : 652—658, 2004
  - 18) Raut CP, Kulke MH, Glickman JN et al : Carcinoid Tumors. *Curr Probl Surg* **43** : 383—450, 2006
  - 19) Modlin I, Tang L : The gastric enterochromaffin-like cells : an enigmatic cellular link. *Gastroenterology* **111** : 783—810, 1996

### Multiple Carcinoid of the Remnant Stomach with Hypergastrinemia in a Patient with Zollinger-Ellison Syndrome with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1

Naoto Takahashi, Hideyuki Kashiwagi, Nobuo Omura,  
Kazuhito Tsuboi and Katsuhiko Yanaga  
Department of Surgery, Jikei University School of Medicine

A 43-year-old woman undergoing vagotomy and antrectomy for Zollinger-Ellison syndrome (ZES) 11 years earlier exhibited postoperative serum gastrin level exceeding 1,000pg/ml, for which H<sub>2</sub> receptor antagonist (H<sub>2</sub>RA) or proton pump inhibitor (PPI) was administered. In October 1995, endoscopic examination showed numerous tiny elevated lesions in the remnant stomach and around the anastomosis, for which endoscopic biopsy showed carcinoid cells. We suspected that hypergastrinemia triggered ECL-cells to hyperplasia or carcinoids of the remnant stomach. In May 1997, we conducted remnant gastrectomy. Histological examination of the resected specimen showed carcinoids of the remnant stomach. The woman remains well 20 years after her first operation.

**Key words** : duodenal gastrinoma, multiple endocrine neoplasia, gastric carcinoid

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **40** : 1893—1897, 2007]

**Reprint requests** : Naoto Takahashi Department of Surgery, The Jikei University  
3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, 105-8471 JAPAN

**Accepted** : May 31, 2007