

症例報告

大動脈周囲リンパ節への著明な跳躍転移を認めたガストリノーマの1例

国立がんセンター中央病院肝胆膵外科

井上 昌也 佐野 力 島田 和明
阪本 良弘 奈良 聡 小菅 智男

大動脈周囲リンパ節への著明な跳躍転移を認めたガストリノーマの1例を経験したので報告する。症例は56歳の女性で、多発性十二指腸潰瘍の診断で経過観察されていたが、水様性下痢が出現し、改善傾向なく近医を受診した。腹部CTで膵頭部に25mm大の腫瘤を指摘され当院に紹介となった。ホルモン検査で血中ガストリンが異常高値で、膵頭部のガストリノーマと診断した。亜全胃温存膵頭十二指腸切除術中に大動脈周囲リンパ節への転移を確認したため、後腹膜リンパ節郭清を併施した。病理組織学的検査では、ガストリン染色陽性の膵内分泌腫瘍であり、ガストリノーマと診断した。腫瘍周囲の所属リンパ節への転移を認めなかったが、大動脈周囲リンパ節への著明な跳躍転移を認めたまれな症例と考え、若干の考察を加え報告する。

はじめに

Zollinger-Ellison 症候群 (以下, ZES) は, 高ガストリン血症による難治性消化性潰瘍, 水様性下痢を来す疾患として知られるが, その頻度は500万人に2人との報告があり, 比較的まれと考えられる¹⁾。今回, 膵ガストリノーマで, 所属リンパ節への転移を認めず, 大動脈周囲リンパ節への転移, いわゆる跳躍転移を認め, ZES を呈した1例を経験した。まれな病態と考え, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 56歳, 女性

主訴: 水様性下痢

家族歴: 特記すべき事項なし。

既往歴: 46歳, 右乳腺症。51歳, 左乳腺症。

現病歴: 平成15年2月より, 多発性十二指腸潰瘍の診断で lansoprazole 30mg による内服治療を受けていた。平成16年5月頃より下痢が出現し, 改善傾向がないため, 前医を受診した。腹部超音波検査および腹部CTで膵頭部に径25mm大の腫瘤を指摘され, 精査加療目的で当院紹介受診と

なった。

入院時現症: 身長150.6cm, 体重44.8kg。眼瞼結膜に貧血, 黄疸を認めない。腹部は平坦, 軟で圧痛はなく, 肝, 脾臓を触知しない。

入院時検査所見: 血液生化学検査に異常を認めなかった。ホルモン検査では血清ガストリン値は1,850pg/ml (正常値: 30~150pg/ml) と異常高値であった。CEA, CA19-9などの腫瘍マーカーは正常範囲内であった。

上部消化管内視鏡検査: 十二指腸球部から下行脚にかけて線状の浅い潰瘍を多数認めた (Fig. 1)。

腹部超音波検査: 膵頭部に腹側へ突出する径24mm大の膵実質と等エコー均一な腫瘤を認めた。

腹部CT: 膵頭部尾側, 上腸間膜静脈右側に約25mm大の境界明瞭な腫瘤を認めた。腫瘤は, 単純相でやや低濃度で, 造影により内部が不均一に造影され膵由来の内分泌腫瘍もしくは腫大したリンパ節と診断された。また, 大動脈周囲にも径10mmまでの淡く造影される腫大したリンパ節を複数個認めたが, 転移陽性の確定診断には至らなかった (Fig. 2)。

腹部MRI: 膵頭部腹側から尾側へ突出するように25mm大の境界明瞭な腫瘤を認め, T1強調

<2007年5月30日受理>別刷請求先: 佐野 力
〒104-0045 中央区築地5-1-1 国立がんセンター
中央病院肝胆膵外科

で低信号, T2 強調で高信号を示し, 膵頭部内分泌腫瘍が第 1 に考えられた。

腫瘍は円形で一部膵外に突出する形態を示し, リンパ節との鑑別が問題となった。また, 悪性リンパ腫の可能性も否定できず, 確定診断を得るために, 平成 17 年 2 月経皮的針生検を施行した。病

Fig. 1 Upper gastrointestinal endoscopy showed multiple linear ulcers at the second portion of the duodenum.



理組織学的検査の結果, endocrine cell carcinoma, low-grade と診断した。

血管造影検査: 膵頭部に約 25mm 大の腫瘍濃染を認めた。また, 腫瘍周囲の血管に明らかな狭小化を認めなかった (Fig. 3)。

以上の所見より, 膵頭部に発生したガストリノーマと診断し, 平成 17 年 3 月手術を施行した。

上腹部正中切開で開腹した。腹水, 肝転移を認めなかった。膵頭部に約 2cm 大の腫瘍を認めた。大動脈周囲リンパ節を検索したところ, 硬く腫大したリンパ節を腹部大動脈分岐部まで認めた。術中迅速病理組織学的検査で, ガストリノーマの転移と診断した。大動脈周囲リンパ節郭清を伴う亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 (以下, SSPPD) を行い, Child 変法で再建した。

切除標本: 十二指腸球部を中心として粘膜は, 点状の発赤を認め, やや浮腫状であった。腫瘍は, 径 22mm 大, 全周性に薄い被膜を有し, 周囲との境界が明瞭な類円形で内部は褐色調充実性であった。膵臓より突出するように存在し, 約 1/4 が膵

Fig. 2 Abdominal enhanced CT showed a slightly enhanced mass in the head of pancreas (A), (B) and small para-aortic lymph nodes less than 1cm in diameter (C), (D).

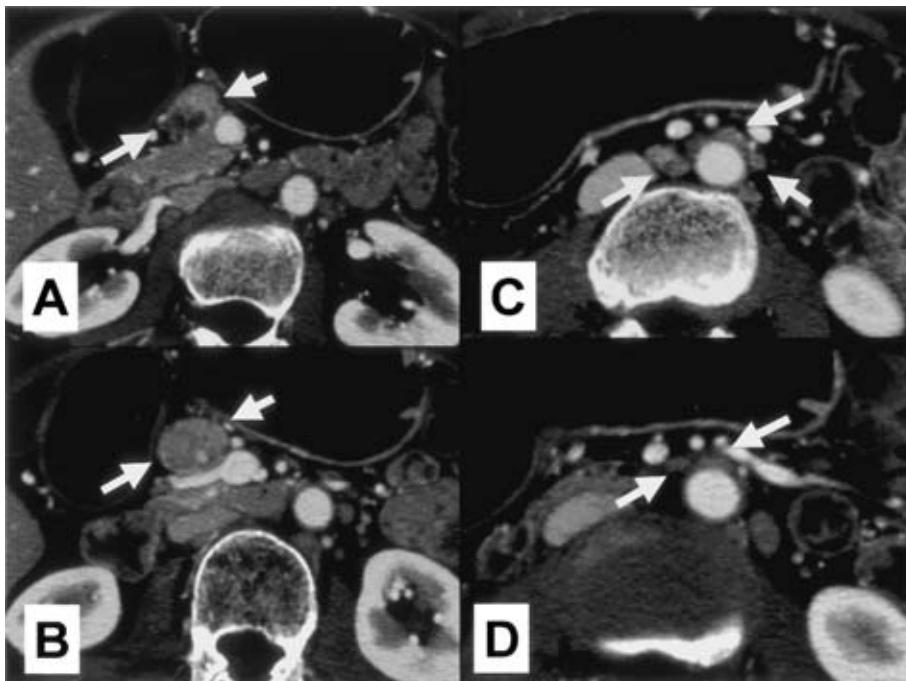


Fig. 3 Abdominal angiography showed the tumor stain of 2.5cm in diameter in the head of pancreas.

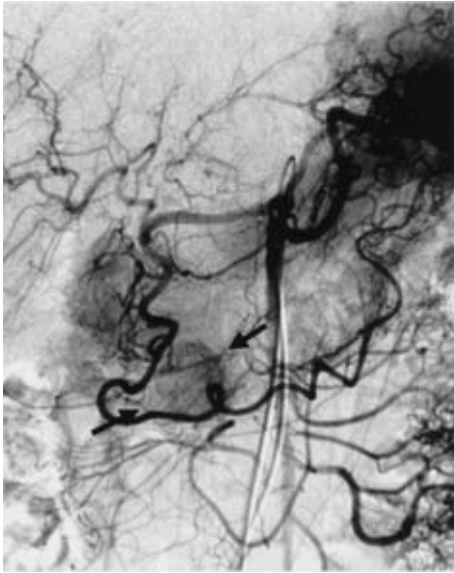
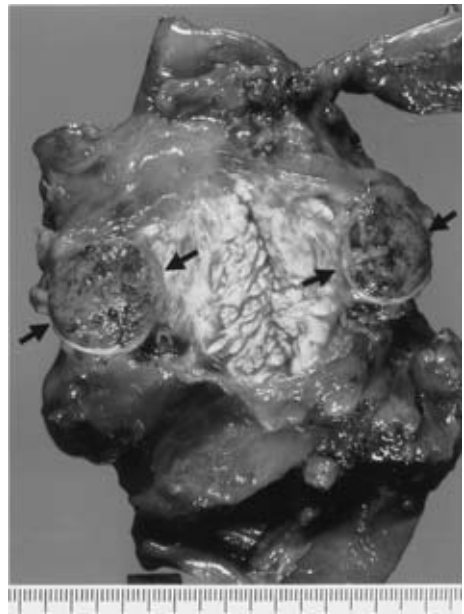


Fig. 4 Resected specimen revealed a round-shaped tumor on the head of pancreas (measuring 2.2cm in diameter).



実質と接していた (Fig. 4).

病理組織学的検査所見：比較的小型の核とくすんだ好酸性の顆粒を容れた細胞質を有する腫瘍細胞が、豊富な血管間質とともに胞巣状、シート状に増殖し内分泌腫瘍と診断した。被膜を超え周囲臓器への進展は認めなかった。ホルモン系のマーカーは、ガストリンが弱陽性を示し、ガストリノーマと診断した (Fig. 5)。腫瘍周囲にある1群リンパ節 (No.12b2 : 0/2, 12c : 0/1, 13a : 0/3, 13b : 0/3, 17a : 0/8, 17b : 0/5)²⁾への転移は認めなかったが、大動脈周囲リンパ節への著明な転移 (19/54) を認めた。

術後経過：術後経過は良好であり、血清ガストリン値は第6病日には107pg/mlまで低下し、第23病日に退院した。

術後2か月後の血清ガストリン値が54pg/mlであったのが、術後5か月には174pg/mlまで上昇し、術後6か月の腹部CTで、左腎静脈の頭側にリンパ節の腫大を認め、リンパ節再発と診断した。当院肝胆膵内科で、塩酸ゲムシタピンによる化学療法を3コース施行し、再発と思われるリンパ節の増大はなく、また血清ガストリン値も147pg/mlと変化なく、術後18か月現在化学療法継続中

である。

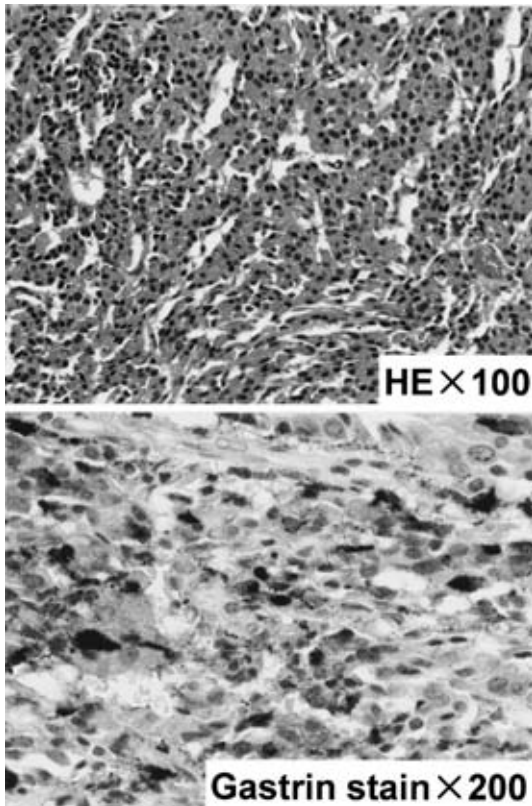
考 察

ZESは、ガストリン産生腫瘍による高ガストリン血症のため、胃酸分泌過多、難治性消化性潰瘍、膵ラ島非β細胞腫瘍を3主徴とし^{3)~5)}、その発生頻度は500万人に2例とされている¹⁾。本邦では1965年から1991年までに岸本ら⁶⁾が213例を報告しているが、比較的にまれな疾患である。しかし、近年血清のガストリン値の測定が簡便になったことよりZESの確定診断に至る症例が増加傾向にある⁶⁾。

膵原発のガストリノーマで腫瘍周囲の所属リンパ節には転移を認めず、大動脈周囲リンパ節に著明な跳躍転移が存在するという報告はなかった (「ガストリノーマ」「大動脈周囲リンパ節転移」「所属リンパ節転移」「リンパ節」「転移」を keyword とした組み合わせで医中誌にて1983~2006年において検索、および「gastrinoma」「skip metastasis」「lymph nodes metastasis」を key word とした組み合わせでPubMedにて検索)。膵頭部から大動脈周囲リンパ節へのリンパ流は主に、膵頭後部

Fig. 5 Microscopic findings (HE stain×100, Gastrin stain×200)

Histological finding reveal oncocyte growth and uniform pattern (A), and positive reaction with immunohistochemical stain for gastrin (B).



リンパ節 (No.13), 上腸間膜動脈周囲リンパ節 (No.14) および腓頭前部リンパ節 (No.17) を通り^{2)7)~9)}, 大動脈周囲リンパ節に流入すると考えられている。腓頭部の浸潤性膵管癌で所属リンパ節に転移を認めず, 大動脈周囲リンパ節のみに転移を認める頻度は3%と報告されており¹⁰⁾, 自験例はまれな症例であると考えられた。

腫瘍の局在は, 膵原発が60.7%, 膵および十二指腸原発が1.9%, 膵外組織原発が17.5%, 原発巣不明が19.8%と報告されている¹¹⁾。また, 約85%が, 上縁は三管合流部, 下縁は下十二指腸角, 内側は膵頭・体部境界を結んだいわゆる gastrinoma triangle 内に存在するとされている¹²⁾。しかし, 多発病変や十二指腸原発では, 膵原発に比べ小さな病

変が多く, 1cm以下のものでは画像で認知することが困難であり, 腫瘍の局在診断が問題となる¹³⁾。

自験例では, 膵頭部の腫瘍が, 膵原発と診断するか, もしくは微小な十二指腸ガストリノーマが存在し, そのリンパ節転移が膵頭部に存在するか画像所見上鑑別できなかった。そのため, 十二指腸および膵頭部を含めた切除およびリンパ節郭清を行う方針とし, 十二指腸を温存せずSSPPDを施行した。術前腹部CTで, 大動脈周囲リンパ節の軽度腫大を認めたが, 手術適応と判断したのは, 大きさが10mm程度と小さく, 画像診断からはリンパ節転移の確定診断ができなかった。さらに, 腫瘍を切除することによりガストリン放出を抑え, 症状の緩和を期待したためである。切除後, 血中ガストリン値は正常化し症状の緩和が得られたと考えている。

ガストリノーマはその約40%が悪性である。膵原発症例では肝転移の頻度が高く, 診断時すでに約30%の症例に肝転移が認められ, その多くは腫瘍径3cm以上である¹⁴⁾¹⁵⁾, とされている。また, リンパ節転移に関しては, 膵原発および十二指腸原発で差がなく, 約50%に所属リンパ節転移を認める¹⁵⁾¹⁶⁾ため, 根治切除の際には, リンパ節郭清の併施が原則である。予後に関しては, Weberらは, 肝転移のない膵および十二指腸原発のガストリノーマの10年生存率は100%, 94%とほぼ差を認めず, 肝転移のある症例の10年生存率は30%で肝転移の有無が最も重要な予後決定因子であるとしている¹²⁾¹⁷⁾。自験例では, 大動脈周囲のリンパ節再発を認めるものの, 現在肝転移は認めていない。リンパ節再発に対し化学療法を行い, 病変の進行はないが, 今後慎重な経過観察が必要であると考えている。

外科的に切除不可能な症例, 肝転移例, 再発症例に対しては, streptozocin に doxorubicin, fluorouracilなどを組み合わせた化学療法が試みられているが¹⁸⁾¹⁹⁾, 奏効率は20~50%程度と良好とは言えず, 可能なかぎり根治切除を念頭におき加療することが重要であると考えられる。自験例で大動脈周囲リンパ節再発に対し塩酸ゲムシタピンによる化学療法を行ったのは, 他臓器の内分泌腫

瘍(甲状腺髄様癌²⁰⁾,小細胞肺癌²¹⁾)で有効性が報告されており,膵内分泌腫瘍でも抗腫瘍効果を期待しうると考えたためである.膵内分泌腫瘍に対する標準的な全身化学療法のコセンサスが,いまだ得られておらず,早期の治療の標準化が待たれるところである.

文 献

- 1) 山際健太郎,川原田嘉文:膵内分泌腫瘍.外科治療 **82**:887—896,2000
- 2) 日本膵癌学会編:膵癌取扱い規約.第5版.金原出版,東京,2002
- 3) Zollinger RM, Ellison EH: Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumor of the pancreas. *Ann Surg* **142**:709—728, 1955
- 4) Eiseman B, Maynard RM: A non-insulin-producing islet cell adenoma associated with progressive peptic ulceration. *Gastroenterology* **31**:296—304, 1956
- 5) 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
- 6) 岸本真也,梶山悟郎,三好秋馬:Zollinger-Ellison症候群.日臨 **51**(増刊):241—246, 1993
- 7) Kayahara M, Nagakawa T, Kobayashi H et al: Lymphatic flow in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* **70**:2061—2066, 1992
- 8) Nagakawa T, Kobayashi H, Ueno K et al: Clinical study of lymphatic flow to the paraaortic lymph nodes in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* **73**:1155—1162, 1994
- 9) Nagai H: An anatomic and pathologic study of autopsy material on metastasis of pancreatic cancer to para-aortic lymph nodes. *Jpn J Surg* **88**:308—317, 1987
- 10) Sakai M, Nakao A, Kaneko T et al: Para-aortic lymph node metastasis in carcinoma of the head of the pancreas. *Surgery* **137**:606—611, 2005
- 11) 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
- 12) Howard IJ, Passaro E Jr: The current status of the surgical and medical treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* **22**:93—106, 1990
- 13) Thom AK, Norton JA, Axiotis CA et al: Location, incidence, and malignant potential of duodenal gastrinomas. *Surgery* **110**:1086—1093, 1991
- 14) 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
- 15) Weber HC, Venzon DJ, Lin J et al: Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome. A prospective long-term study. *Gastroenterology* **108**:1637—1649, 1995
- 16) Kisker O, Bastian D, Bartsch D et al: Location, malignant potential, and surgical management of gastrinomas. *World J Surg* **22**:651—658, 1998
- 17) Ellison EC: Forty-year appraisal of gastrinoma: back to the future. *Ann Surg* **222**:511—518, 1995
- 18) von Schrench Howard JM, Doppman JL et al: Prospective study of chemotherapy in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* **112**:1016—1023, 1992
- 19) Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S et al: Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil, chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* **326**:519—523, 1992
- 20) Dadan J, Wolczynski S, Sawicki B et al: Preliminary evaluation of influence of gemcitabine (Gemzar) on proliferation and neuroendocrine activity of human TT cell line: immunocytochemical investigations. *Folia Histochem Cytobiol* **39**:187—188, 2001
- 21) Cormier Y, Eisenhauer E, Muldal A et al: Gemcitabine is an active new agent in previously untreated extensive small cell lung cancer (SCLC). A study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* **5**:283—285, 1994

A Case of Gastrinoma Presented Marked Skip Metastasis to the Para-Aortic Lymph Nodes

Masaya Inoue, Tsuyoshi Sano, Kazuaki Shimada,
Yoshihiro Sakamoto, Satoshi Nara and Tomoo Kosuge
Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Division, National Cancer Center Hospital

We report a case of gastrinoma presented with Zollinger-Ellison syndrome associated with skip metastasis to the paraaortic lymph nodes. A 56-year-old woman with a two-year history of medical treatment for multiple duodenal ulcer and presented with watery diarrhea. Computed tomography (CT) revealed a mass 20mm in diameter in the head of the pancreas. Hormonal examination showed elevation of serum gastrin level, suggesting gastrinoma. She underwent subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy with retroperitoneal lymph node clearance due to the paraaortic lymph nodes metastasis confirmed by intraoperative frozen section. A pathological diagnosis for primary pancreatic gastrinoma was made using a positive immunohistochemical staining for gastrin, and showed not regional but skip metastasis to the paraaortic lymph nodes. This case is highlighted a gastrinoma with skip metastasis to the paraaortic lymph nodes that is an extremely rare situation and, to our knowledge, no such previous case has been reported.

Key words : Zollinger-Ellison syndrome, gastrinoma, skip metastasis

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 1904—1909, 2007]

Reprint requests : Tsuyoshi Sano Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Division, National Cancer Center Hospital
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, 104-0045 JAPAN

Accepted : May 30, 2007