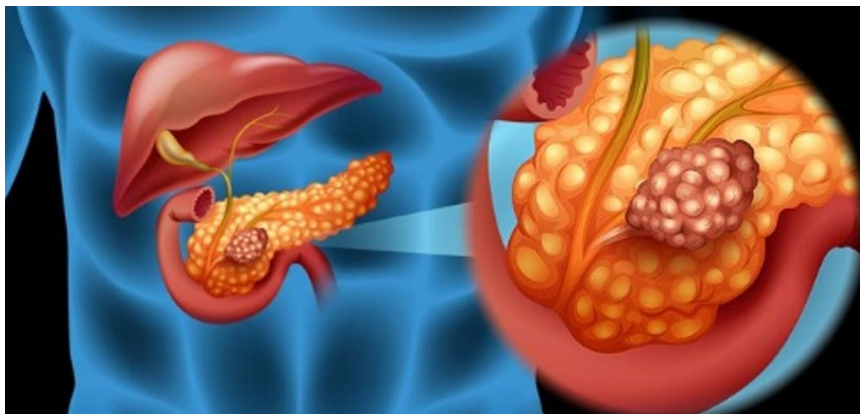


ガストリノーマとは

● はじめに

Zollinger と Ellison は、1955 年に難治性消化性潰瘍、胃酸分泌亢進を伴う膵島細胞腫瘍をはじめて報告 1)、その後、Zollinger-Elison 症候群と命名されました 2)。のちに、本腫瘍の病態がガストリン産生腫瘍であることが明らかとなり 3)、ガストリノーマと呼ばれるようになりました。なお、Zollinger-Elison 症候群による潰瘍は、消化性潰瘍患者の 0.1~1%と推定されています 4)。

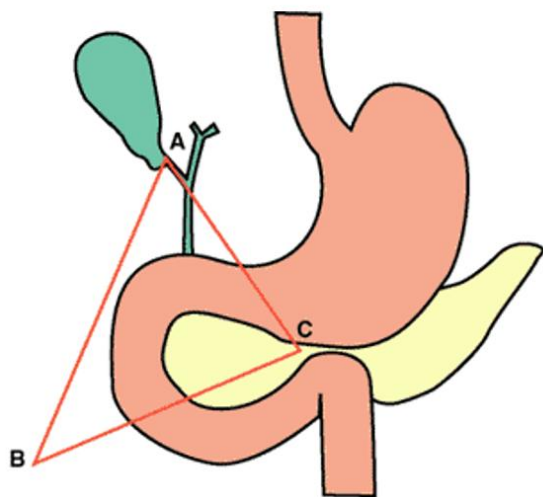


● ガストリノーマの特徴

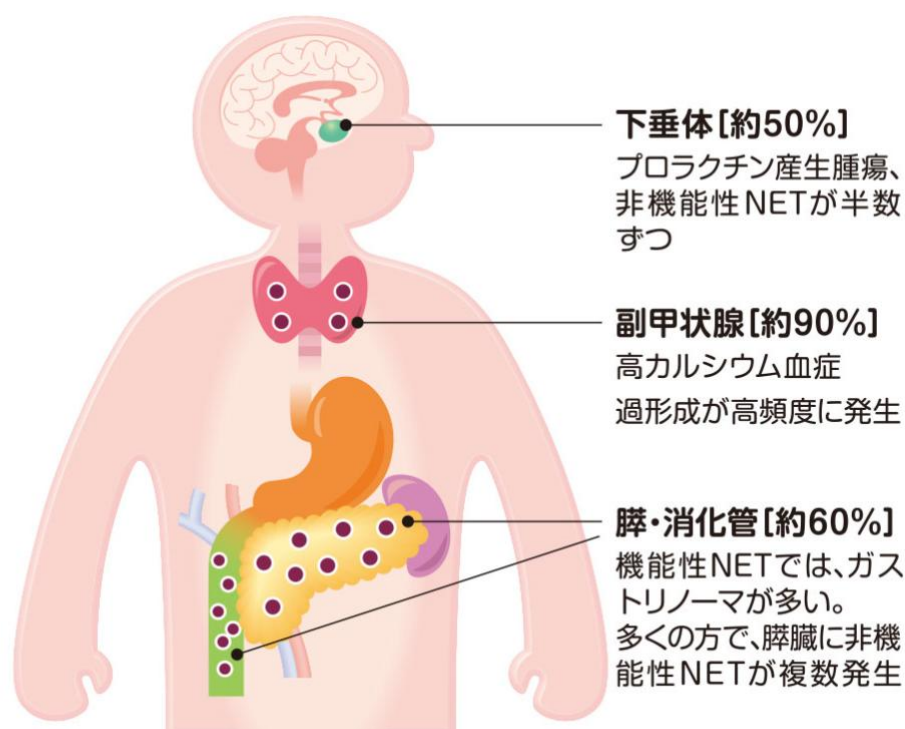
ガストリノーマは主に膵臓あるいは十二指腸に発生します。十二指腸ガストリノーマは膵ガストリノーマの3~10倍の頻度です5)。膵・十二指腸以外から発生したものは異所性ガストリノーマと呼ばれ、すべてのガストリノーマの5.6%を占めます6)。

膵頭十二指腸部に発生するガストリノーマの89%が、三管合流部、下十二指腸角、膵頭-体境界部を結んだガストリノーマトライアングルと呼ばれる三角形内に存在します7)。

50歳前後で診断れることが多く、男性にやや多い傾向にあります(1.3倍)8)。



ガストリノーマは、散発性または家族性（遺伝性）に発症し、家族性のものは多発性内分泌腺腫症（multiple endocrine neoplasia type-1 : MEN-I型）の部分症です。ガストリノーマの約 15~25%に MEN-I 型を、また MEN-I 型の膵腫瘍の 50%以上にガストリノーマを認めます 9)。一般に、膵ガストリノーマ、十二指腸ガストリノーマとともに単発が多いのですが、MEN-I 型に伴うガストリノーマは十二指腸に多発し、膵にも 13%に併発することが知られています 10)。



ガストリノーマは、病理学的には神経内分泌腫瘍 (NET) に分類されますが、ガストリンを産生する細胞 (消化管G細胞) は本来膵には存在しません。

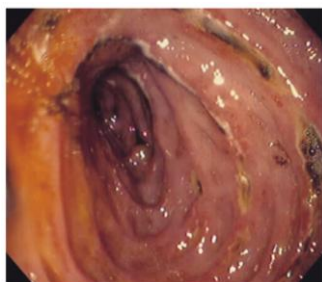
膵 NET において、ガストリノーマの頻度は、非機能性 (47.7%)、インスリノーマ (31.7%) について 3 番目に多く、8.6%と報告されています (11)。



膵ガストリノーマは 20mm 以上のことが多く、十二指腸ガストリノーマは 10mm 以下のことが多い傾向にあります (10)。50~90% は悪性で原発巣が小さくても転移します。転移は 39.5% にみられ、転移臓器は肝臓、リンパ節、副腎などに多い傾向にあります。 (8), (9)

● 病態および症状

胃酸分泌亢進により、消化性潰瘍、逆流性食道炎、水様性下痢を認めます。潰瘍は90%以上の患者に認め、難治性、再発性、多発性のことが多い傾向にあります。潰瘍の発生部位は、胃よりも十二指腸に多く、胃 23.6%、十二指腸 60.3%、胃および十二指腸 16.2%と報告されています⁸⁾。十二指腸潰瘍のうち75%は球部に1cm以下の単発性潰瘍を生じ、14%の患者では十二指腸第2部や第3部に、11%の患者では空腸などに潰瘍を生じます¹²⁾。現在、消化性潰瘍はproton pump inhibitor (PPI)によりコントロール可能となり、潰瘍に伴う消化管出血や穿孔は激減しました。なお、MEN-I型では、副甲状腺腫瘍による高カルシウム血症によって、ガストリノーマからのガストリン分泌が亢進し、過剰胃酸分泌が促進されます。



下痢は 1/3 以上で見られます。胃酸分泌が過剰なため、小腸、大腸における水分吸収が追いつかず、激しい水様性下痢を呈します。また、膵液による胃酸中和が追いつかず、膵性酵素の活性化や胆汁による脂肪分解が阻害され、消化吸収障害による脂肪便を呈します (13)。



----- 補 足 -----

● 診断

1. 存在診断

1) 血中ガストリン測定

ガストリノーマは空腹時の高ガストリン血症(500 pg/ml 以上)にて疑います。その際に胃酸分泌抑制薬 (PPI, H2 拮抗剤)、H. pylori 関連胃炎、萎縮性胃炎、悪性貧血、腎不全などでもガストリン高値となるため、鑑別が必要です。正常上限の 10 倍を超える高ガストリン血症では、ガストリノーマの可能性が高いですが、Zollinger-Ellison 症候群の 2/3 は正常上限の 10 倍以下であります 13)。

2) 胃酸分泌測定

空腹時 $\text{pH} < 2$ をもって過酸状態としますが、ガストリノーマの患者ではほぼ全例が過酸状態となります。24 時間胃内 pH モニタリングにて $\text{PH} < 2$ holding time が 90%以上。また、 $\text{BAO}/\text{MAO} > 0.6$ を 81.7% に認めます 8)。

3) ガストリン分泌刺激試験

カルシウム負荷試験は、8.5%グルコン酸カルシウム（カルチコール）を 30 秒かけて静注し、IRG（血清ガストリン値）の上昇の有無を調べます。診断基準は ΔIRG （負荷後血清ガストリン値－負荷前血清ガストリン値）が 20%以上で陽性となります 14)。

セクレチン負荷試験では健常者でガストリン分泌が抑制されるのに対し、ガストリノーマでは亢進されますが、現在セクレチンは入手困難です。

4) その他

欧米ではクロモグラニンAの測定が可能で、NETの診断率は80~90%であります。本邦では未承認です(15)。

2. 局在診断

1) 体外式超音波検査 (US)

辺縁平滑、境界明瞭な低エコー腫瘍として描出されます。超音波造影剤(ソナゾイドなど)を用いた造影超音波検査では、多血性腫瘍として描出されます。また、肝転移巣も多血性である場合が多い傾向にあります。しかし、超音波は死角が多い、十二指腸病変の描出が困難である、などの理由により診断能には限界があります。

2) CT

造影早期の動脈相において濃染される腫瘍として描出されます。しかし、ガストリノーマは微小な病変が多発することが多く、感度、特異度は70%以下であります。十二指腸病変や膵外病変の診断率も低い傾向にあります。

3) 超音波内視鏡 (EUS)

EUSは空間分解能が高く、CTやMRIで検出できない微小な病変の診断に有用です。また、超音波造影剤(ソナゾイドなど)を用いた造影EUSでは病変部がhypervascularとなるため有用です。十二指腸ガストリノーマは数mmの粘膜下腫瘍として存在するため、EUSを用いても描出が困難なことが多い傾向にあります。

4) 選択的動脈内刺激物注入試験 (selective arterial secretagogue injection test: SASI テスト)

SASI テストは腫瘍を栄養する動脈を確認することによって、腫瘍の局在を同定する方法です (16)。一般に、ガストリノーマの診断にはセクレチンを用い、インスリノーマの診断にはカルシウムを用いるのが基本ですが、現在セクレチンは高価で入手困難なため、グルコン酸カルシウムを用いて行います。血管造影にて胃十二指腸動脈、上腸間膜動脈、脾動脈を同定し、それぞれに対してセクレチンまたはグルコン酸カルシウムを注入後、肝静脈から採血し、ガストリンを測定します。ガストリンの濃度が 40 秒以内に基礎値の 20% 以上増加したときに、栄養動脈と判定します。この検査は、腫瘍の正確な個数や存在部位は診断できませんが、腫瘍の存在領域の診断が可能であり、外科的切除の際、きわめて有用です。

5) ソマトスタチン受容体シンチグラフィ

ソマトスタチン受容体シンチグラフィはソマトスタチンアナログであるオクトレオチドに ^{111}In で標識してSPECT撮像を行う検査です。局在診断に有用な検査であり、欧米では広く利用されているが、本邦では保険収載されていません(17)。

● 治療

ガストリノーマは悪性腫瘍として対処し、転移巣も含めた外科的完全切除が基本です。症状や予後の改善が期待できる場合には減量手術も考慮されます(10)。

内科的治療は、ホルモン過剰分泌による臨床症状の改善と腫瘍増殖抑制に分けられます。PPIによる胃酸分泌抑制は、潰瘍に伴う消化管出血や穿孔の予防、症状改善に有用です。オクトレオチドは症状緩和と腫瘍増殖抑制にも有用です。その他、抗腫瘍効果を認めるものとして、ストレプトゾシン+5-FU、ストレプトゾシン+ドキシソルビシン、エベロリムス、スニチニブなどがあります。また、多発肝転移に対して肝動脈化学塞栓術 (TACE) やラジオ波が有効な場合があります。欧米ではソマトスタチン受容体 (SSRT) を標的とした放射線治療 peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) の有用性が報告されていますが(18)、本邦では未承認です。

● 予後

切除例の5年生存率は63.7%ですが、転移のない症例では98.1%と報告されています⁸⁾。初診時に肝転移を持つ患者の5年生存率は44~75%、10年生存率は12~47%と報告されています¹⁹⁾。

● 参考文献

- 1) Zollinger RM, Ellison EH: Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 142:709-728, 1955
- 2) Eiseman B, Maynard RM: A noninsulin producing islet cell adenoma associated with progressive peptic ulceration (the Zollinger-Ellison syndrome). *Gastroenterology* 31:296-304, 1956
- 3) Gregory RM, et al: Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumour in a case of Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet* 1(7133): 1045-1048, 1960
- 4) Isenberg JJ, et al: Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 65:140-165, 1973
- 5) Yeung MJ, et al: Gastrinomas: a historical perspective. *J Surg Oncol* 100:425-433, 2009
- 6) Wu PC, et al: A prospective analysis of the frequency, location, and curability of ectopic (nonpancreaticoduodenal, nonnodal) gastrinoma. *Surgery* 122:1176-1182, 1997
- 7) Stabile BE, Morrow DJ, Passaro EJr: The gastrinoma triangle: Operative implications. *Am J Surg* 147: 25-31, 1984
- 8) Soga J, et al: The gastrinoma/Zollinger-Ellison syndrome: statistical evaluation of a Japanese series of 359 cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 5:77-85, 1998
- 9) 泉山 肇、ほか: 膵内分泌腫瘍の画像診断. *膵臓* 23: 665-670, 2008
- 10) Imamura M, et al: Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *World J Gastroenterol* 17:1343-53, 2011
- 11) Ito T, et al: Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *J Gastroenterol* 42:497-500, 2007
- 12) Jensen RT, et al: ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 95:98-119, 2012

- 13) 土井隆一郎: ガストリノーマ. 日本臨床 69 (増刊号 2) : 585-592、2011
- 14) Wada M, et al: Intravenous calcium injection test is a novel complementary procedure in differential diagnosis for gastrinoma. World J Surg 26: 1291-1296, 2002
- 15) Sigh S, et al: Chromogranin A: a sensitive biomarker for the detection and post-treatment monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 6:313-314, 2012
- 16) Imamura M, et al: Usefulness of selective arterial secretin injection test for localization of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 205:230-239, 1987
- 17) Krenning EP, et al: Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. Eur J Nucl Med 20:716, 1993
- 18) van Essen M, Krenning ER, de Jong M, et al: Peptidoreceptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumors. Acta Oncol 2007; 46: 723-34.
- 19) Yu F, et al: Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. J Clin Oncol 17:615-30, 1999