

【解 答】

ガストリノーマ

解説：

難治性・反復性の下痢を呈した症例である。造影CT（動脈相）の冠状断（Figure 1）では、造影効果を認める類円形腫瘍が臍体部に接するように認められた。さらに、同様の造影パターンを示し、内部に造影不良域をとまう腫瘍が十二指腸球部に認められた。それぞれの腫瘍に対して診断目的に超音波内視鏡下穿刺吸引法が施行され、いずれもガストリン陽性の神経内分泌腫瘍と診断された。X+1年4月に亜全胃温存臍頭十二指腸切除術が施行され、術後の病理組織学的検査においてもガストリノーマと診断された。以上から、難治性・反復性の下痢症状は Zollinger-Ellison 症候群による症状であったと診断された。

ガストリノーマは、ガストリンを自律的に過剰分泌する神経内分泌腫瘍であり、ガストリンによる胃酸の過剰分泌により、難治性・反復性の胃・十二指腸潰瘍や水様性下痢を引き起こす Zollinger-Ellison 症候群の原因疾患として知られる。Zollinger-Ellison 症候群の主症状は、難治性・反復性の消化性潰瘍と下痢である。ガストリンの過剰分泌により胃酸分泌が著しく亢進し、消化性潰瘍にともなう上腹部痛、胸やけ、嘔吐などの症状や、下痢、脂肪便といった症状を呈する¹⁾。プロトンポンプ阻害薬を高用量で使用しても再発しやすく、難治性・再発性の潰瘍は Zollinger-Ellison 症候群を疑う重要な契機となる。また、胃酸の過剰分泌により、重篤な胃食道逆流症や食道炎を合併することや¹⁾、胃酸が小腸内に流入することで腸粘膜が障害され、臍リパーゼが不活化されるため、分泌性・浸透圧性の下痢や脂肪吸収不全が生じることもある。一部の症例では、潰瘍症状に先行して下痢が主訴となることがあり、本症例も難治性・反復性の下痢を契機に診断に至った点で、これに合致する症例と考えられた。

消化性潰瘍は十二指腸球部のみならず、空腸な

ど通常とは異なる部位に多発することが特徴的である。Zollinger-Ellison 症候群に特徴的な上部消化管内視鏡所見として、十二指腸球部から下行部・水平部に及ぶ多発性十二指腸潰瘍、胃粘膜ひだの著明な肥厚、十二指腸から空腸に至る粘膜の浮腫、発赤、びらんなどを認めることがある。本症例では、胃粘膜ひだの著明な肥厚が認められたが（Figure 2）、十二指腸および空腸には異常所見を認めなかった（Figure 3）。また、超音波内視鏡検査は、十二指腸壁内の微小ガストリノーマや臍内病変の検出に有用であり、経験豊富な施設では高い診断能が報告されている^{2)~4)}。

ガストリノーマは、年間発症率が人口 100 万人あたり 0.5~3 例とされる希少疾患であり、男女比はほぼ同等、または男性にやや多い。発症年齢は 30~50 歳代に多いが、小児例も報告されている¹⁾²⁾。75~80% は孤発性であり、残りの 20~25% は多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN1）に合併するとされる。MEN1 は、ホルモンを分泌する複数の内分泌臓器（特に副甲状腺、膵臓、下垂体）に腫瘍ができやすくなる遺伝性の疾患であり、ガストリノーマが診断された際には可能性を念頭に置く必要がある。MEN1 に合併するガストリノーマでは、難治性潰瘍・下痢症状に加え、原発性副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症や下垂体腺腫などの合併症状が加わることがある²⁾。MEN1 に合併するガストリノーマは十二指腸を中心に多発性病変を呈することが知られており、本症例においても、原発性副甲状腺機能亢進症を示唆する高カルシウム血症や副甲状腺ホルモン値の異常、下垂体病変の有無、家族歴などを含めて MEN1 の可能性が評価されたが、いずれも明らかな異常所見は認められなかった。MEN1 に合併するガストリノーマは、多発性に発生しやすく、孤発性よりも早期に発症する傾向がある。腫瘍の局在は膵臓、特に臍頭部および十二指腸壁内に多く、いわゆる「ガストリノーマトライアングル」、すなわち胆嚢管、十二指腸第 2 部・第 3 部接合部、臍頭部・頸部を結ぶ三角形の領域に約 90% が存在する。診断時にすでにリンパ節や肝臓への転移をとまう例もあり、悪性度は原発巣の肉眼的特徴のみでは判

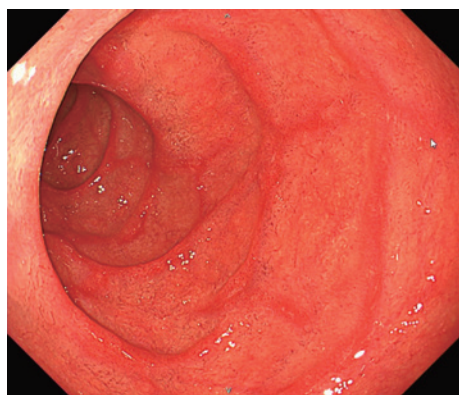


Figure 3. 本症例の十二指腸下行部の内視鏡像：粘膜に特に異常所見を認めない。

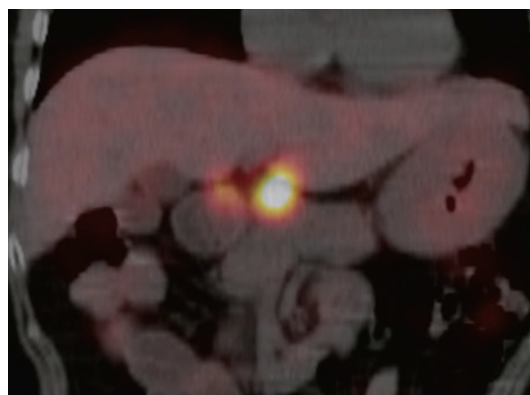


Figure 4. 本症例の ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT の冠状断：腫瘍部にのみ集積を認める。

断困難なことが多い¹⁾²⁾⁵⁾。

空腹時血清ガストリン値の著明な上昇は、ガストリノーマ診断の重要な手がかりとなる。一般に、空腹時血清ガストリン値が高値を示し、胃酸分泌の亢進をとともう場合に本疾患を疑う。セクレチン負荷試験では、セクレチン静注後にガストリン値が上昇することが診断に有用とされている¹⁾。本症例でも血清ガストリン値の上昇を認めたが、P-CAB内服中に測定された値であり、参考値として解釈する必要がある。酸分泌抑制薬は血清ガストリン値を上昇させるため、正確な評価には、可能であれば薬剤を中止したうえで測定することが望ましい。しかし、本症例ではP-CABの中止により下痢症状が増悪するとの訴えがあり、中止したうえでの再評価は困難であった。

画像診断では、ガストリノーマは血流豊富な神経内分泌腫瘍であるため、造影CTでは動脈相における腫瘍濃染が特徴的である。肝転移巣も同様に動脈相で濃染し、多発性に認められることがある³⁾。一方、一般的に腫瘍径は小さく、多くは1～2cm以下であり、膵体尾部よりも膵頭部や十二指腸壁に好発するため、画像上の検出が困難なことがある。十二指腸壁内のガストリノーマは特に小さく、CTでは同定困難な場合も多い。そのため、画像検査で複数の候補病変を認める場合や、病変が微小で局在診断が不十分な場合には、機能的局在診断および、CTでは指摘されない小病変の検

索として選択的動脈内カルシウム注入試験が有用である。本検査では、膵臓・十二指腸領域を栄養する各動脈にカルシウムを選択的に注入し、肝静脈などから採血して血中ガストリン値の上昇を確認する。カルシウムを注入した動脈の支配領域にガストリノーマが存在する場合、腫瘍からのガストリン分泌が刺激され、血中ガストリン値が上昇する。本症例では、膵頭十二指腸領域を栄養する動脈へのカルシウム注入後のみに血中ガストリン値の上昇を認め、十二指腸球部から膵頭部にかけての領域がガストリン分泌の責任領域と考えられたため、既知の2病変のみと診断された。また、ガストリノーマの多くはソマトスタチン受容体、特にSST2を高発現するため、 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CTは、原発巣の同定、転移の評価および手術適応の判断に有用である。特に、十二指腸壁内病変や小さなリンパ節転移の検出において、CTより優れる場合がある³⁾。本症例でも ^{68}Ga -DOTATATE PET/CTが施行されたが、既知の腫瘍部のみに集積が認められた (Figure 4)。

下痢は日常診療でしばしば遭遇する非特異的な症状であるが、難治性または反復性の下痢、消化性潰瘍、胃食道逆流症状、著明な胃酸分泌亢進を示唆する所見をとともう場合には、ガストリノーマによるZollinger-Ellison症候群を鑑別に挙げるのが重要である。本症例は、下痢を契機として発見されたガストリノーマの診断過程を示す症例

であり、難治性下痢の鑑別診断として本疾患を念頭に置くことの重要性を示している。

本論文内容に関連する著者の利益相反

：なし

文 献

- 1) Ito T, Igarashi H, Jensen RT: Zollinger-Ellison syndrome: recent advances and controversies. *Curr Opin Gastroenterol* 29; 650-661: 2013
- 2) Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al: ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 95; 98-119: 2012
- 3) Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* 105; 212-244: 2017
- 4) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS): 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン, 第2版, 金原出版, 2019
- 5) Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al: Possible primary lymph node gastrinoma: occurrence, natural history, and predictive factors: a prospective study. *Ann Surg* 237; 650-657; discussion 657-659: 2003

(論文受領, 2026 年 6 月 5 日)
受理, 2026 年 7 月 29 日)