

70 歳男性、3 ヶ月下痢があり救急受診した。下痢は泥状から液状で粘血便ではなかった。ほぼ毎日、12~18 時間の間 1 時間ごとに排便していたが、夜間に排便はなかった。嘔気、非出血性嘔吐、5.9kg の体重減少もあった。発熱や発汗はなかった。下痢の発症 3 週間前に、完結的な非放射性的の上腹部の激痛が数時間続いた。

慢性的な下痢は、4 週間以上続く緩い便として定義される。感染、非感染性炎症、吸収不良、または機能障害が原因となる。便の性状で下痢のメカニズムと原因が分かる。炎症性腸疾患は、血便や発熱などの全身症状を伴うことが多い。セリアック病などの吸収不良症候群は、脂肪便が出ることもある。水様性下痢は、浸透性（例えば、消化されていない二糖類）や分泌（例えば、微視的な大腸炎）の異常から発症する。間欠的上腹部痛は、消化性潰瘍、胃炎、胃食道逆流症（GERD）、機能性消化不良が原因となりそうだが、いずれも下痢を引き起こさない。この場合の腹痛の持続時間は、穿孔、閉塞または虚血などの急性の生命を脅かす状態には関与しない。

患者の腹痛と下痢は、スリランカへの旅行中に始まり、米国への帰国後も続いた。下痢は、絶食と乳糖の非摂取などの食事療法によっても改善されなかった。

腸管病原性大腸菌、サルモネラ種、カンピロバクターなどの細菌は、旅行者の下痢のよくある原因。しかし、この患者の長期間の症状は、ジアルジア症、クリプトスポリジウム症、強直症候群、アメーバ症などの寄生虫感染を起こしやすくなる。スリランカでの長期滞在は、熱帯性下痢を引き起こす可能性を高める。それは慢性的な下痢を特徴とし、臨床的および組織学的にセリアック病と似ているが、血清陰性所見に関連し、感染源であると思われる。HIV 感染は、日和見感染または胃・腸管リンパ腫などの癌によって引き起こされる下痢の原因となる。絶食で下痢が改善しないことが慢性下痢であることを示す。

患者の既往歴には、高血圧、高脂血症、一過性脳虚血発作（5 年前）、外傷性硬膜下血腫（6 年前）、20 年以上の特発性赤血球増加症があった。正常のエリスロポエチン濃度、造血過多示す骨髓生検、JAK2 V617F および JAK2 エキソン 12 および 13 突然変異が陰性であること、心エコー検査および腎臓超音波検査の正常な結果などの何年にも及ぶ検査をした。

一過性脳虚血発作後、ヘマトクリットを 50% 以下に維持するために瀉血した。

内服歴には、ロサルタン、シンバスタチン、アテノロール、アスピリン、レベチラセタムがあった。直近で抗生物質投与、投薬変化、下剤など使用はなかった。彼は 1 週間に 1 本から 2 本のワインを飲み、喫煙もドラッグも使用していなかった。彼は結婚しており、父親は冠動脈疾患を患っていて、妹は乳がんを患っていた。

内服薬は一般的に下痢を発症しない。

アスピリンは、慢性水様性下痢が特徴的な急または激しい微視的大腸炎を引き起こしうる。アルコールは、栄養や水分の吸収不良、粘液分泌の増加などの複数の機序により、腸蠕動の低下を引き起

こす可能性があるが、この患者はアルコール摂取があまりなく合致しない。

患者はスリランカにいる間、毎日 20mg のオメプラゾールを処方されたが、腹痛や下痢の明らかな改善はなかった。米国で、彼の主治医はオメプラゾールを中止し（2 ヶ月使用後）、腹痛・下痢が悪化した。

食道胃十二指腸内視鏡検査で、潰瘍やピロリ菌感染のない軽度の GERD があった。彼は、腹痛、脱水、および急性腎障害を 2 回救急受診した。2 回とも、点滴され、帰宅した。便の PCR 検査では、クロストリジウム・ディフィシルは陰性だった。便中に卵や寄生虫は検出されなかった。便の他の検査は行われなかった。2 回目の救急受診後、小腸の細菌の過増殖が疑われリファキシミンとプロバイオティクスが処方され、胃腸科医に紹介された。

PPI は、顕微鏡的大腸炎およびクロストリジウム・ディフィシル感染のリスク増加と関連している；しかし、オメプラゾールは、中断後に下痢が悪化したことを考えると、下痢の原因ではなさそう。GERD は上腹部の痛みの原因になりうるが、慢性の下痢にはならない。Tropheryma whipplei 感染によって引き起こされる Whipple 病は、慢性下痢および体重減少を引き起こす可能性があるが、先行する移動性関節痛症がないことで除外される。慢性水溶性下痢は、便の浸透圧差を計算することで浸透性なのか分泌性なのか分類できる。便浸透圧差は便オスモル濃度(mOsm/水 1kg)と便中の Na と K の合計の二倍(mmol/L) の差のこと。

50mOsm/kg 未満の差は分泌が原因であることを示し、125mOsm/kg 以上の差は浸透圧が原因であることを示す。大腸内視鏡検査も行うべきである。たとえ大腸が内視鏡的に正常であっても、微視的大腸炎、好酸球性大腸炎、アミロイドーシスを評価するために生検を行うべきである。

患者は 3 度目救急外来受診時に入院した。熱があり、血圧 102/67 mm Hg、心拍 60bpm であった。粘膜は乾燥していた。心、肺、皮膚、筋骨格検査の所見は正常であった。腹部は平坦、軟、圧痛なし。血液検査で、白血球 10960 /mm<sup>3</sup>、Hb18.9g / dL、Plt 167,000 /mm<sup>3</sup>。Na126 mmol/L、K 3.9mmol/L、Cl 85mmol/L、HCO<sub>3</sub> 28mmol/L、BUN 14 mg/dL (5.0mmol/L) Cr1.8mg / dL (159 μ mol/ L)、Ca9.5mg / dL (2.4mmol/L)。TP7.9g / dL、Alb 4.4g / dL であった。血清免疫グロブリンレベルは正常。AST,ALT,ALP、Bil 正常範囲内。リパーゼは、137U /L (正常範囲、16 ~63) だが、静脈内水和後、84U /L に減少した。赤沈は 3mm · h (正常範囲、0~20) であり、CRP2.1mg/L (正常値、<5)。尿検査の結果は正常。

脱水は低 Na 血症および急性腎障害の原因となる。Hb 上昇は、おそらく、特発性赤血球増加症による血液濃縮を反映するだろう。正常な免疫グロブリン値は、慢性下痢が症状で、この患者の年齢では現われにくい、一般的な免疫不全症を除外する。ブドウ膜炎、発疹、関節炎などの炎症性腸疾患の腸内外症状はなく、炎症マーカーが低いことは炎症性腸疾患の可能性を低くする。

補液後、低 Na 血症は完全し、Hb15.9g / dL、Cr 1.1mg / dL (97 μ mol/ L) に低下した。上部消化管内視鏡検査の再検で、潰瘍性大腸炎または H.pylori 感染のない胃炎および食道炎が明らかになった。下部内視鏡検査は正常であった。生検標本は得られなかった。腹部超音波検査では、

肝臓に 2.2 cm の球状腫瘤が見つかった。MRI では、単一の肝腫瘤があり、造影の結果は肝細胞癌様であった。AFP、CEA、CA19-9 の上昇はなかった。

一般的な良性肝腫瘤には、腺腫、血管腫、局所性結節性過形成がある。最もよくある悪性肝腫瘤は、転移、肝細胞癌および胆管癌である。一般的な肝硬変の前駆体である身体所見、血液検査所見、画像所見はなかった。しかし、この診断は、造影効果のある単一で結節状であることから、転移よりも疑わしい。Entamoeba histolytica のような亜急性肝臓感染症は、水様性下痢、造影特性、発熱がないことからなさそう。

慢性の下痢が伴う腹腔内腫瘤は、カルチノイド腫瘍、ガストリノーマまたは血管作用性腸管ペプチド分泌腫瘍 (VIPoma) などの神経内分泌腫瘍も考えられる。カルチノイド腫瘍は、一般に小腸にある。肝転移は、全身循環に直接的に肝臓不活性化を回避する活性化腫瘍産物を分泌することにより、カルチノイド症候群を誘発しうる。VIPoma は、典型的には膵臓の腫瘤として現れる。内視鏡検査では潰瘍がないため、ガストリノーマの発生率は低くなります。5-HIAA (セロトニン代謝産物) の尿中濃度およびガストリン、血管作用性腸管ペプチド、およびクロモグラニン A (神経内分泌腫瘍マーカー) の値を測定すべきである。

疼痛と悪心は制吐剤で軽快し退院した。1週間後、下痢が継続し、上腹部痛、悪心が再発し、4回目の救急外来受診をし、再入院となった。クロストリジウム・ディフィシル毒素、卵および寄生虫学の再検査結果は陰性であった。便培養は、腸内病原体およびサイトメガロウイルスに対して陰性であった。クリタスポリジウム、シストイソスポラ、ミクロスポジウムの染色と同様に、志賀様毒素を産生する大腸菌株およびジアルジアの便抗原検査は陰性であった。T. whipplei に対する血清 PCR 検査は陰性であった。HIV 検査は拒否した。便脂肪および膵臓エラスターゼ値は正常であった。組織トランスグルタミナーゼおよびグリアジン IgA 抗体は陰性であった。

24 時間尿中の 5-ヒドロキシインドール酢酸値は正常であった。血清血管作用性腸管ペプチドおよびセロトニンレベルは正常であった。血清ガストリン値は 2678pg/ml (正常値、<100) であり、クロモグラニン A 値は 144ng/ml (正常値、<15) であった。

二次性高ガストリン血症の一般的な原因には、制酸薬、慢性自己免疫性萎縮性胃炎がある。原発性高ガストリン血症は、ガストリン分泌腫瘍によって引き起こされる。消化性潰瘍がないことは非典型的であるが、ガストリノーマ (Zollinger-Ellison 症候群) は、患者の腹痛、下痢、および肝腫大を説明しうる。二次性高ガストリン血症を除外するために、空腹時の胃内 pH が 2 未満であることが必要である。

絶食時の胃内容物の吸引により、pH1 (正常範囲 1~4) の透明な液体が得られた。PET で肝内腫瘤内に肝外摂取を伴わない 18 F-フルオロデオキシグルコース取り込みを示した。オクトレオチドの RI スキャンは、肝臓実質への激しい放射性トレーサの取り込みと、十二指腸結節の放射性トレーサ活動のかすかな取り込みを示した。空腸全体にわたる内視鏡検査と十二指腸腸接合部まで伸びた内視鏡超音波検査では、腸腫瘍は明らかにされなかった。

肝臓の腫瘍を生検した。免疫組織化学的分析は、クロモグラニン A およびガストリンの強い発現を有する細胞を示し、ガストリノーマと一致する所見を示した。

高ガストリン血症、低胃 pH、画像化結果、および生検結果は、ガストリノーマの診断であった。原発腫瘍の位置は不明であった。

ガストリノーマ患者では、MEN1 が考慮されるべきである。しかし、MEN1 は、患者の年齢、内分泌腫瘍を有する家族歴がないこと、および正常なカルシウムレベルを考慮し可能性は低い。原発性副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症は、ほとんどの MEN1 患者に存在する。

毎日 2 回 PPI 投与および必要に応じてロペラミド投与が開始され、腹痛および下痢が軽減された。腫瘍は門脈の分岐部に位置し、中肝静脈に接し、外科的切除にはリスクが高かった。患者は手術を拒否し、経カテーテル動脈化学塞栓術を施行した。化学塞栓術後 1 ヶ月で、血清ガストリン値は 950pg/ml に低下した。化学塞栓術後 3 カ月で、下痢および腹痛が軽快し、患者の体重は 68kg から 72kg に増加した。

その後患者は転院し、MRI でみつかった残りの肝腫瘍の凍結切除を受けた。2 ヶ月後、別の MRI により腫瘍拡大が明らかになり、これを経皮的マイクロ波切除で治療した。最初の診断から 1 年後、ガリウム 68 (68Ga) -Dotatate PET-CT で、以前に治療された肝病変に隣接する 1.8cm の結節の取り込みがあった。-これは再発性または残存疾患を示唆する所見-であるが腸への取り込みはなかった。1.5cm の門脈周囲リンパ節および右前腸骨の放射性物質の取り込みは、転移を示していた。PET-CT スキャンの時点では、胃腸症状はなく、多分野の医療チームの管理下にあった。

#### 〈commentary〉

Zollinger-Ellison 症候群は、ガストリン産生神経内分泌腫瘍によって引き起こされる。ガストリンは胃の ECL 細胞を活性化してヒスタミンを放出し、壁細胞による塩酸産生を刺激するペプチドホルモンである。Zollinger-Ellison 症候群の最も一般的な症状は、腹痛、下痢、嘔気である。この症候群の患者の 90%以上が内視鏡検査で潰瘍と深い胃が見られるが、この患者ではみられなかった。

下痢は Zollinger-Ellison 症候群の患者の 75%以上にみられ、患者の 3~20%が下痢のみを示す。罹患者 261 人を対象とした研究では、下痢は軽度であると報告されている患者で、1 日に 1L 以上の便を出す患者は 10%未満だ。これは、この患者の重症の下痢とは対照的だ。Zollinger-Ellison 症候群による下痢は、胃液分泌物、ガストリンの腸への刺激、結腸分泌物、および酸による膵臓酵素の不活性化の結果としての脂肪吸収不全によって引き起こされる。神経内分泌腫瘍が慢性下痢の原因として疑われるとき、血清ガストリン、血管作用性腸管ペプチド、クロモグラニン A および尿 5-HIAA の原因として測定されるべきだ

高ガストリン血症は、Zollinger-Ellison 症候群の診断には必要であるが、不十分な所見である。萎縮性胃炎、迷走神経切断、酸抑制薬により胃酸欠乏やガストリンの代償性の上昇を引き起こす。Zollinger-Ellison 症候群は、血清ガストリン値の上昇を特徴とし（患者の 40%で、空腹時の血清ガストリンレベルが、血清ガストリンレベルの正常範囲の上限の 10 倍であった）、空腹時の pH を 2.7 以下に下げる。

ガストリノーマは最も一般的に十二指腸（40～90％）に発生するが、膵臓、胃、肝臓、卵巣、腹腔外の部位で発生する可能性がある。CT や MRI で見られない原発性腫瘍の場所や、潜在転移を特定するための非侵襲的な画像検査が、ソマトスタチン受容体シンチグラフィー（71％の感度および86％の特異性）および 68Ga-Dotatate PET-CT（97％の感度および95％の特異性）である。内視鏡超音波検査では、膵臓および十二指腸の 1cm 未満の腫瘍を探ることができる。一般的に他の手法で原発腫瘍の特定に失敗した場合によく使用される。手術は 90％以上の患者の原発腫瘍を特定しうる。

ガストリノーマの半数以上が悪性であり、Zollinger-Ellison 症候群と診断された患者の 25～50％に肝転移が認められている。そのとき、単一性の肝病変があり、CT、MRI、PET、オクトレオチドシンチグラフィー、または内視鏡超音波検査での最初の検査では、肝外腫瘍の徴候はない。診断から 1 年後に行われた 68Ga-Dotatate PET-CT の結果は、進行性転移性疾患を示唆するが、原発腫瘍を示さなかった。

Zollinger-Ellison 症候群の治療には、可能であれば症状や治癒切除をコントロールするための薬物療法が必要である。高用量の PPI が第 1 選択である。コホート研究では、PPI が大多数の患者の症状（> 98％）で副作用が最小限であった。

転移性疾患がない散発性 Zollinger-Ellison 症候群（MEN1 に関連していない）の患者では、十二指腸腸切開術および切除後の治癒率は 60％、15 年生存率は 98％に達する可能性がある。手術不能な場合、肝動脈塞栓術、高周波アブレーション、または凍結切除による治療が行われる。転移性ガストリノーマは、血管内皮増殖因子、ラパマイシンの受容体、またはチロシンキナーゼを阻害する療法で治療することができる；ドキシソルビシン、ストレプトゾシン、フルオロウラシルなどの細胞傷害性化学療法；または放射標識されたソマトスタチン類似体である。長期のソマトスタチン類似体は、胃酸分泌を制御し、腫瘍の成長または進行を阻害するために使用できるが、腫瘍を縮小することはほとんどない。これらの治療法を支持するデータの大部分は複数のタイプの膵臓神経内分泌腫瘍を含む小規模研究から得ている。

症状の発症から Zollinger-Ellison 症候群の診断までの平均時間は 5 年以上かかる。初期症状 - 下痢、腹痛、GERD - は初診時によく見られ、一般的に経験的療法で治療される。PPI を使用しているにもかかわらず起こる難治性下痢症状を伴う GERD または消化性潰瘍疾患、および PPI による下痢の寛解はガストリノーマの潜在的手掛かりであるが、これらのシナリオでさえも特異性が限られている。この場合、Zollinger-Ellison 症候群の診断は、腹痛の画像診断で予想外の肝腫瘍が明らかになったときに容易になった。持続性の下痢および肝腫瘍は、ガストリノーマ、カルチノイド、VIPoma のような稀な疾患として考えられる。それは臨床医が A（腹痛）から Z（Zollinger-Ellison 症候群）に迅速に行くことを可能にした単一の看守流としてのガストリノーマのあまり一般的でない症状であった。