

Case 6-2013: A 54-Year-Old Man with Recurrent Diarrhea

(New England Journal of Medicine 2013 Feb 21;368(8):757-765)

鑑別診断

【画像所見について】

- ・胃～空腸にかけて内部の液体貯留と拡張を認める(Fig1A)
→虚血、血管炎、感染性または炎症性腸炎、(特に酸性物質などの)薬物摂取、出血、外傷が考えられる。
- ・十二指腸球部の潰瘍(Fig1A)
→酸性物質の暴露、酸産生性腫瘍(Zollinger-Ellison 症候群)、消化性潰瘍。
- ・膵臓の鉤状突起～膵頭部の腫瘤(Fig1B) (膵萎縮、胆管拡張、膵管拡張を認めない)
→膵癌、転移性膵癌、神経内分泌腫瘍

【急性下痢症】

- ・本症例において、初めの症状は急性腸炎に典型的なものだった。急性腸炎の原因はわからないことが多い。ほとんどは自然治癒する細菌性もしくはウイルス性のもので、長引く場合は真菌類のクリプトスポリジウムや *Giardia lamblia* も考慮に入れる。
 - ・本症例の二回目の下痢症状で *B.hominis* が培養されたことの臨床的意義は不明である。これは便中に common に見られる細菌であり治療反応性もまちまちである。
- 診断として主に考えられるのは、再発性の感染性腸炎か炎症性腸疾患の初期症状である。
- ・内視鏡検査で大腸炎はなかったが胃～十二指腸の病変がみられたことからクローン病は考えられる。小腸病変のあるクローン病では大量の水様便が症状として現れる。
 - ・入院前 4 ヶ月間、患者の状態が悪化した
→鑑別診断は慢性下痢症(4 週間以上続く下痢)の原因にまで広げる必要がある。

【慢性下痢症】

- 慢性下痢症の鑑別は多岐に渡る。詳細な病歴聴取と下痢を呈する全身性疾患を念頭においた ROS が必要となる。主な原因は現病歴と便の性状をもとに考える。(炎症性、脂肪性、水様性) (Table2)
- ・本症例では便潜血が見られず、炎症・感染の所見に乏しく、2 年前に内視鏡検査もされており炎症性腸疾患の根拠も薄い。セリアック病(グルテン過敏性腸疾患)も考えられるが、悪臭を放つ脂肪便はみられなかったうえ、IgA 抗体やトランスグルタミナーゼも陰性だった。また病理結果も異なるものだった
 - ・本患者の場合、臨床上最も問題となっているのは慢性の水様便である。

【慢性の水様便】

- この場合、まずは便の電解質と浸透圧差(便浸透圧と便中 Na,K 濃度の 2 倍の差)が重要である。これが 50 未満の場合は分泌性の下痢、125 以上の場合浸透圧性下痢が強く疑われる。
- ・本患者では 70 ほどで、便中 Na が高値であることより浸透圧性下痢よりは分泌性下痢を疑う。
- 分泌性下痢の鑑別…感染、構造的疾患、内分泌疾患、消化管ホルモン産生腫瘍
- ・本症例では感染性疾患は除外された。構造的疾患(腫瘍や炎症性腸疾患)は、CT や内視鏡で再評価が必要である。
 - ・基本的な内分泌疾患はスクリーニングされている。全身性肥満細胞症は消化性潰瘍と下痢が特徴的な疾患として挙げられるが、蕁麻疹がないことや病理結果から否定的。
 - ・頻度は低い重要なのは消化管ホルモン産生腫瘍である。頻度が低いため、現病歴や臨床症状が重要にな

る。(スクリーニングしても偽陽性になる確率が高い。)

Table 2. Differential Diagnosis of Chronic Diarrhea.
Chronic inflammatory diarrhea
Inflammatory bowel disease
Infections
Invasive bacterial infections
Invasive parasitic infections
<i>Clostridium difficile</i> infection
Viral infections
Ischemic colitis
Malignant tumors
Colorectal cancer
Bowel lymphoma
Chronic fatty diarrhea
Malabsorption syndromes (celiac disease, bacterial overgrowth of the small intestine, Whipple's disease)
Maldigestion (pancreatic exocrine insufficiency, primary biliary cirrhosis)
Chronic watery diarrhea
Osmotic diarrhea
Laxative abuse
Lactose intolerance
Secretory diarrhea
Disordered motility
Endocrinopathy (diabetes, adrenal insufficiency, hyperthyroidism, mastocytosis)
Pancreatic tumors (VIPoma, carcinoid, gastrinoma)
Inflammatory bowel disease
Bowel cancer
Medications

【消化管ホルモン産生腫瘍】

考えられるのは、カルチノイド、VIPoma、ガストリノーマである。

・本患者では顔面紅潮がないことからカルチノイドは考えにくく、VIPoma でみられる低 K、低 Cl 血症も見られない。

・十二指腸の大きな潰瘍とたくさんの小潰瘍があることは胃酸過多であることを示し、ピロリ菌陰性で NSAIDs も使用していないことからほかの消化性潰瘍の原因も除外できる。PPI を使用しているにもかかわらず潰瘍ができることはあまりないことである。

[ガストリノーマ]

ガストリノーマは膵臓のまれな腫瘍で、ガストリンの異所性分泌により胃酸過多となり消化性潰瘍を引き起こす。(Zollinger-Ellison 症候群)これは症状として胃食道逆流と下痢がしばしばみられる。胃酸過多によって

膵臓の消化酵素が働かず、小腸における Na の再吸収が阻害されて分泌性下痢となる。

また、Zollinger-Ellison 症候群で胃粘膜ひだの肥厚は 90% の患者で見られる。

- ・本患者の 2 年前の内視鏡検査で指摘されている。

ガストリノーマは女性より男性に多く、41 歳から 53 歳で発症することが多い。症状の出現から平均 5 年で診断される。

- ・患者は症状出現時 51 歳で典型的といえる。

ガストリノーマの 20~25% は MEN-1 の合併がある。

- ・腎結石の既往(MEN-1 では副甲状腺機能亢進症がおこる)や家族歴もなく考えにくい。

【追加された検査】

血清中のガストリン濃度、セクレチン刺激試験 (セクレチンを iv してその後ガストリン濃度を測定する)

→セクレチン刺激に対して 120pg 以上のガストリン分泌増加がみられればガストリノーマと診断できる。

膵臓腫瘍の生検

臨床診断 散発性 Zollinger-Ellison 症候群 (ガストリノーマ)

病理

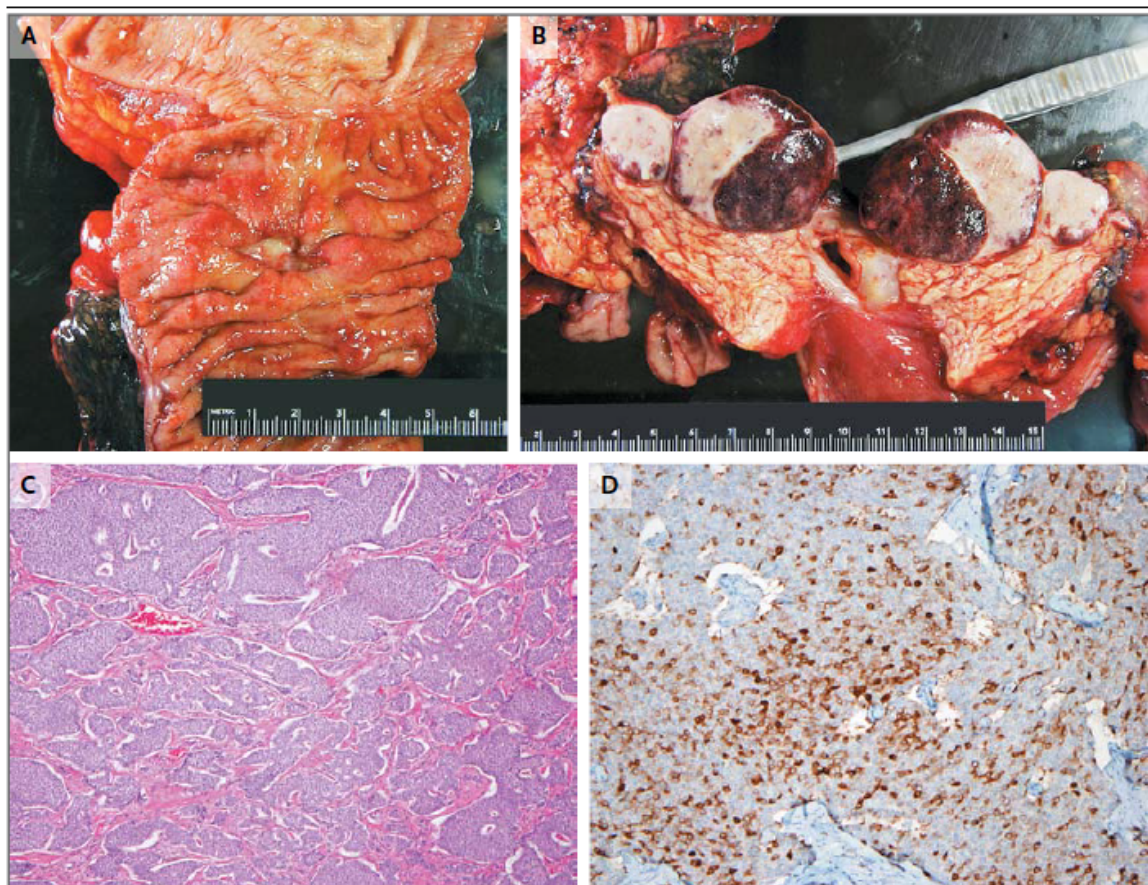


Figure 2. Pancreatic Mass.

A specimen obtained from surgical resection of the pancreatic mass shows an ulcer, 2 cm in diameter and without heaped-up edges, in the proximal duodenum (Panel A). There is a circumscribed, dark-red-and-white mass adjacent to lobulated yellow-tan pancreas (Panel B). Microscopical examination of a section of the pancreatic mass shows nests of neuroendocrine-appearing cells with round nuclei and fine chromatin (Panel C, hematoxylin and eosin), and immunohistochemical staining of some of the tumor cells is positive for gastrin (Panel D).

PanelA : 2 c mの十二指腸潰瘍

PanelB : 膵臓腫瘍。黄色っぽい正常膵臓の隣に限局性の黒色、白色の腫瘍が見られる。

PanelC (HE) : 丸い核と細かいクロマチンが見られる神経内分泌様の細胞

PanelD : ガストリンを免疫染色したもの。

WHO 分類では、高分化膵神経内分泌腫瘍 (ガストリノーマ) **grade1**

リンパ球の浸潤が見られ、断端はネガティブだった。リンパ節は **4/31** で陽性。stage**pT3N1Mx**

【術後経過】

本疾患では、補助療法は確立されていないが、今回の症例では腹腔ドレナージが必要だったため **3** か月間は補助療法を行うことができなかった。また術後の画像検索で傍大動脈リンパ節の残存が見つかったこともあり、放射線化学療法を行うこととした。

放射線化学療法が終了し **3** 週間後、腸穿孔で入院することになった。潰瘍の治療とリンパ節切除が外科で行われた。術後療法から **20** か月たち、ガストリンの値は正常で再発の兆候も見られていない。

ガストリノーマの **5** 年生存率は **50%**以上といわれており、膵癌に比べ進行も遅いとされている。**Sunitinib** や **everolimus** が再発時には有効かもしれない。

最終診断 **ガストリノーマ**