

●症 例●

ランソプラゾールの内服により高ガストリン血症をきたした2幼児例

(平成22年4月9日受付, 平成22年5月10日受理)

埼玉県立小児医療センター 総合診療科

岩間 達・鍵本 聖

Key Words: 高ガストリン血症, プロトンポンプ阻害剤, 十二指腸潰瘍, Zollinger-Ellison症候群

要 旨

ランソプラゾールの内服により高ガストリン血症をきたした2幼児例を報告した。十二指腸潰瘍の治療目的にランソプラゾールの内服を開始した。2症例ともに*H.pylori*感染は陰性であった。消化性潰瘍の原因検索目的に血清ガストリンを測定したところ高値であり, 1例はガストリノーマを示唆する程の異常高値であった。各種画像検査を施行したがガストリノーマを示唆するような腫瘍性病変は特定できなかった。2症例とも十二指腸潰瘍の治療を確認後, ランソプラゾールを中止したところ血清ガストリンは基準値まで低下したため高ガストリン血症はランソプラゾールの副作用であると考えた。小児において消化性潰瘍の原因検索で血清ガストリン値を測定する場合, プロトンポンプ阻害剤の使用前に測定することが不必要な検査を避ける意味で重要である。

緒 言

ランソプラゾールはプロトンポンプ阻害剤 (PPI) の一つであり, その有害事象として成人では高ガストリン血症が知られている。同じPPIであるオメプラゾールも長期投与で高ガストリン血症が起こるとされている。しかし小児におけるPPIの有害事象としての高ガストリン血症についてはほとんど報告がない。今回十二指腸潰瘍の治療目的にランソプラゾールを内服した2幼児例にガストリノーマを示唆する程の異常高ガストリン血症を認めたため報告する。

症 例

症例1: 3歳男児

主訴: 嘔吐

既往歴: 言語発達遅延あり (ほとんど単語のみの発語)

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 腹痛, 嘔吐, 下痢のため紹介となった。脱水に対する補液中コーヒー残渣様嘔吐を認めた。その後黒色便を排出し, 食欲低下, 腹痛を訴えたため上部消化管出血を疑い内視鏡検査を施行した。

身体所見:

体重15kg

眼球結膜 貧血認めず

腹部 平坦軟 腸蠕動音亢進なし

経過: 十二指腸球部後壁にステージA2相当の潰瘍を認めた (図1)。胃前庭部組織の*Helicobacter pylori* (*H.pylori*) 培養は陰性であった。便中*H.pylori*抗原も陰性であった。消化性潰瘍治療目的にランソプラゾール1.3mg/kg/dの内服を開始した。経口摂取も可能となり, 退院し外来通院でフォローすることとなった。消化性潰瘍の原因検索のためランソプラゾール内服開始14日後に空腹時の血清ガストリンを測定したところ420pg/mlと高値 (基準値200pg/ml未満) であった。ランソプラゾール内服開始23日後の再検では1,597pg/mlと更なる異常高値を認めたためガストリノーマの検索目的に腹部超音波, 腹部造影CT, 腹部MRIを施行したが臍内に明らかな腫瘍性病変は検出されなかった。ランソプラ

別刷請求先: 〒339-8551 埼玉県さいたま市岩槻区馬込2100番地
埼玉県立小児医療センター 総合診療科
岩間 達

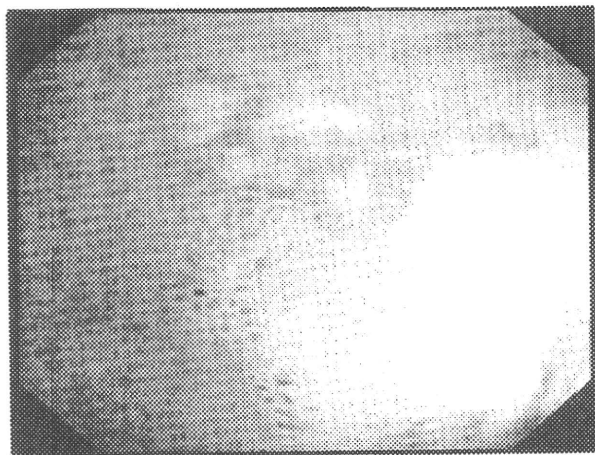


図1 症例1 上部消化管内視鏡検査
十二指腸後壁にステージA2相当の潰瘍を認める。

ゾール内服開始31日後の再再検の空腹時血清ガストリンも743pg/mlと依然高値であった。高ガストリン血症の原因がランソプラゾールの副作用である可能性を考え、両親と相談のうえランソプラゾールを中止し、その2週間後に空腹時血清ガストリンを測定したところ164pg/mlと基準値内の値であった。後日ランソプラゾール内服前の残血清でガストリンを測定したところ158および183pg/mlと基準値内の値であった(表1)。以上の経過より高ガストリン血症の原因はランソプラゾールによるものと考えた。ランソプラゾール内服開始2週間後に施行した上部消化管内視鏡検査では十二指腸潰瘍はH2ステージ相当まで改善していた。

症例2: 1歳11ヵ月男児

主訴: 黒色便, 顔色不良

既往歴: 多発奇形(口唇口蓋裂, 耳介低形成, 二分脊椎, 側弯症)

両大血管右室起始症, BTシャント留置後

内服薬 アスピリン (5mg/kg/d)

カルテオロール (β 遮断薬 0.2mg/kg/d)

現病歴: 入院前日より顔色不良, 活気低下を認めていた。入院日黒色便および重症貧血を認め入院となった。

身体所見:

体重10kg

血圧100/-mmHg 脈拍135/分

眼瞼結膜 貧血様

腹部 平坦軟 腸蠕動音低下 圧痛なし

経過: ヘモグロビンが6.6g/dl低下(16.6→10g/dl)していたため赤血球濃厚液15ml/kgを輸血した。上部消化管

表1 症例1血清ガストリン値の推移

| ランソプラゾール内服状況 | 血清ガストリン値 (基準値200pg/ml未満) |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 内服開始前 | 158pg/ml |
| 内服開始前 | 183pg/ml |
| 1.3mg/kg/d内服中 (内服開始14日後) | 420pg/ml |
| 1mg/kg/d内服中 (内服開始23日後) | 1,597pg/ml |
| 1mg/kg/d内服中 (内服開始31日後) | 743pg/ml |
| 内服終了2週間後 | 164pg/ml |

出血の原因検索目的に内視鏡検査を行った。十二指腸球部前壁にA2ステージ相当の潰瘍を認めた(図2)。生検は抗血小板剤内服中であり施行しなかった。便中*H.pylori*抗原は陰性であり, 血清抗*H.pylori*抗体も陰性であった。消化性潰瘍の治療目的にランソプラゾール1mg/kg/dを開始した。消化性潰瘍の原因検索のためランソプラゾール内服開始17日後に血清ガストリン値を測定したところと892pg/mlと高値(基準値200pg/ml未満)であった。ランソプラゾール内服中に二度血清ガストリン値を再検したが777pg/ml(内服開始27日後), 720pg/ml(内服開始36日後)といずれも高値であった。ランソプラゾール内服開始3週間後に施行した上部消化管内視鏡検査では十二指腸潰瘍はH1ステージ相当まで改善していた。十二指腸潰瘍の原因はアスピリンと考え抗血小板剤をチクロピジンに変更した。ランソプラゾールを中止し, その2週間後に血清ガストリンを測定したところ174pg/mlと基準値内の値であった(表2)。以上の経過より高ガストリン血症の原因はランソプラゾールによるものと考えた。

考 察

ガストリンは胃幽門部粘膜に存在するG細胞から分泌される消化管ホルモンで血流によって運ばれ胃底腺領域の壁細胞上のガストリン/コレシストキニン-B受容体に結合し, 胃酸分泌を刺激するほか, ECL (Enterochromaffin-like) 細胞上の受容体にも作用しヒスタミン分泌を促進し, 間接的にも胃酸分泌を刺激する¹⁾。ヒスタミンはまた, 主細胞を刺激してペプシノゲンを分泌させ酸の存在下でペプシンとして蛋白質消化を行う。

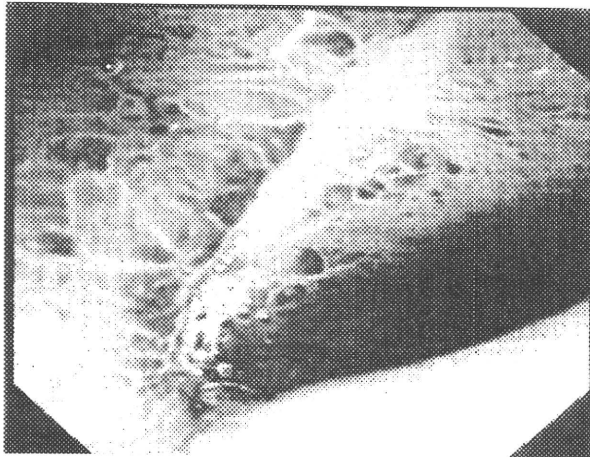


図2 症例2 上部消化管内視鏡検査
十二指腸前壁にステージA2相当の潰瘍を認める。

一方ランソプラゾールは小腸で吸収され血行性に胃粘膜に到達し、壁細胞の酸生成部位に移行した後、酸による転移反応を経て活性体へと構造変換される。この酸転移生成物が酸生成部位に局在してプロトンポンプのSH基と結合し酵素活性を抑制することにより酸分泌を抑制すると考えられている²⁾。

ランソプラゾール投与により胃酸分泌が抑制されると胃内pHが上昇する。胃内pHの上昇はガストリンの分泌刺激となり血清ガストリン値が高値となる。このようにランソプラゾール内服後に血清ガストリン値が高値となることは正常なフィードバックの結果であるといえる。GERDの1~11歳の小児66例に対するランソプラゾールの安全性を検討した報告³⁾では空腹時の血清ガストリン値が平均51pg/mlから121.9pg/mlまで増加した。うち2例では最高それぞれ485pg/ml, 715pg/mlまで上昇した。また13~24ヵ月のGERD8例の検討⁴⁾ではランソプラゾール内服前の空腹時血清ガストリン値の平均が65pg/ml, ランソプラゾール内服開始後の最終的な空腹時血清ガストリン値の平均は136.5pg/mlであった。この報告での最高値は401~550pg/mlであった。このように小児においてもランソプラゾール内服後に血清ガストリンが基準値を超えて高値となることが知られている。また同じPPIであるオメプラゾールでも小児において高ガストリン血症が起こることが報告されている^{5,6)}。しかし我々が経験したような異常高値の報告は検索した限りではなかった。今回我々の経験した2症例において通常量のランソプラゾール内服後にこれ

表2 症例2 血清ガストリン値の推移

| ランソプラゾール内服状況 | 血清ガストリン値 (基準値200pg/ml未満) |
|---------------------------|-----------------------------|
| 内服開始前 | 276pg/ml |
| 内服開始前 | 321pg/ml |
| 内服開始前 | 154pg/ml |
| 1mg/kg/d内服中 (内服開始20日後) | 892pg/ml |
| 1mg/kg/d内服中 (内服開始27日後) | 777pg/ml |
| 1mg/kg/d内服中 (内服開始36日後) | 720pg/ml |
| 内服終了2週間後 | 174pg/ml |

まで報告されたことのない程の異常高ガストリン血症をきたした原因はランソプラゾールの胃酸分泌抑制効果が強く発現したことが原因であろうと推測された。実際、潰瘍の治癒過程をみるとその効果は明らかであった。2症例ともランソプラゾールの服用量はこれまで報告されている推奨量であり、過量投与ではなかった。そうすると服用した患者のランソプラゾール代謝経路に作用が強く出る要因が存在する可能性があると考えられた。一方症例1における発達障害、症例2では基礎疾患が常時ストレスを患児に与えることとなり、それが高ガストリン血症を引き起こす何らかの因子となった可能性も否定できない。しかしその場合ランソプラゾールを内服していない時の血清ガストリン値は高値であることが予想されるが2症例ともランソプラゾール内服前後の血清ガストリン値は高値とはいえずその可能性は低いと考えられる。

成人における血清ガストリンの基準値は200pg/ml未満とされているが、小児においては年齢により大きく変動することが報告されている。本邦健常小児の血清ガストリン値を測定した報告⁷⁾では出生直後には著明な高ガストリン血症が観察され、その後急速に減少し48時間後には成人値より低値となる。しかし再び上昇し120時間後には成人レベルの2~3倍となる。その後生後6ヵ月までは比較的高値が持続し1歳時にはほぼ成人レベルとなる。その後学童期には成人レベルより有意に低値となるとされている。一方新生児から青年まで376名の消化器または腎疾患のない小児の空腹時血清

ガストリン値を測定した結果⁹⁾によると、1歳以降は1歳時をピークとしその後年齢とともに血清ガストリン平均値は低下し青年期にほぼ成人と同じ値になることが示されている。各年齢の血清ガストリン平均値は200pg/ml未満であるが、中には200pg/mlを超える症例が低年齢ほど認められた。この結果を参考にすると症例2のランソプラゾール内服前の血清ガストリン値は高値であるとはいえないと思われる。またこれら二つの報告を総合すると血清ガストリンの基準値200pg/ml未満という値は乳児期以降に関しては小児においても適応できると思われる。

小児における消化性潰瘍の原因としては*H.pylori*の確認が必要である。*H.pylori*は本邦小児の十二指腸潰瘍の約80%で陽性である⁹⁾。*H.pylori*感染が成立すると高ガストリン血症が惹起され胃酸分泌が亢進する結果十二指腸潰瘍が発生する。*H.pylori*感染が否定された場合、Zollinger-Ellison症候群が鑑別疾患の一つとして挙がってくる。これは難治性潰瘍、胃酸の過分泌、脾ランゲルハンス島非B細胞腫瘍を三主徴として報告された症候群¹⁰⁾であるが、その本態はガストリンを産生するガストリノーマである。ガストリノーマの随伴症状としては上腹部痛、嘔気、嘔吐、下痢、体重減少、消化下出血などがある。正常では胃内pHが2.5以下になるとフィードバック機能が働き胃前庭部に存在するパラクリンD細胞を介してガストリン遊離が抑制され、ガストリン分泌と胃酸分泌が抑制されるが、ガストリノーマは異所性にガストリンを分泌するためフィードバック機能が作用せず、胃酸分泌が持続し難治性潰瘍が生じる。ガストリノーマの存在診断の方法の一つが空腹時血清ガストリン値である。200pg/ml以上で疑い、1,000pg/ml以上ではほぼ確実とされている¹¹⁾。症例1において空腹時血清ガストリン値が1,597pg/mlであることが判明した後は種々の画像検査を行ったうえで試験開腹まで考慮した。結果的には下痢などのガストリノーマの随伴症状がなかったことと、症例2が同時期に重なったことでランソプラゾールの副反応を疑うことができた。しかし一方で、症例1においてランソプラゾール内服前に血清ガストリン値を測定していればその時点でガストリノーマを否定でき、造影CTを含む侵襲的な検査を行わずに済んだといえる。ゆえにガストリノーマのスクリーニング目的に血清ガストリン値を測定する場合ランソプラゾールおよびその他PPIの内服開始前に行うことが不必要な検査を避ける意味でも必須である。

PPIは強力な胃酸分泌抑制効果を有し消化性潰瘍の治療薬として非常に有用である。しかしその副反応であ

る高ガストリン血症はそれが生体の正常なフィードバック機能の結果であるとはいえ、長期間にわたって高ガストリン血症状態が持続すると胃粘膜および十二指腸粘膜障害を起こす可能性を考慮しなければならない。それゆえ消化性潰瘍に対してPPIを使用する際は2~3週間後に再度内視鏡検査を行い潰瘍の治癒過程を確認し、PPI使用期間を検討する必要がある。安易にPPIを長期間使用することは厳に慎まなければならない。

結 び

ランソプラゾールの内服により高ガストリン血症をきたした2幼児例を報告した。小児において消化性潰瘍の原因検索で血清ガストリン値を測定する場合、PPI使用前に測定することが不必要な検査を避ける意味で重要である。

参 考 文 献

- 1) 清水京子, 白鳥敬子: ガストリノーマ. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ 内分泌症候群 (第2版) III. 大阪: 日本臨牀社, 2006: 363-366.
- 2) 田尻 仁: 消化性潰瘍薬: H_2 ブロッカー. 渡辺博他編. 小児科臨床 増刊号 小児の臨床薬理学. 東京: 診断と治療社, 2004: 171-176.
- 3) Tolia V, Fitzgerald J, Hassall E, Huang B, Pilmer B, Kane R: Safety of Lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: s300-s307.
- 4) Heyman MB, Zhang W, Huang B, Chiu YL, Amer F, Winter HS: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Lansoprazole in children 13 to 24 months old with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 35-40.
- 5) Gunasekaran TS, Hassall EG: Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1993; 123: 148-154.
- 6) Hassall E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dal'vag A, Sköld B, Junghard O, Lundborg P, and the International Pediatric Omeprazole Study Group: Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: A multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. *J Pediatr* 2000; 137: 800-807.
- 7) 中井利昭, 渡辺 博, 磯部和正, 熊坂高弘, 山田律爾: 血中ガストリン濃度の生理的変動—特にガストリン分泌細胞の新生児期の特性について—. *臨床病理* 1983; 16: 773-776.
- 8) Nawate G, Yamashiro Y: Gastrin secretion in normal infants and children part I. Changing patterns of serum gastrin levels during development. *Acta Paediatr Jpn* 1988; 30: 304-310.
- 9) Kato S, Nishino Y, Ozawa K, Konno M, Maisawa S, Toyoda S, Tajiri H, Ida S, Fujisawa T, Inuma K: The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis and peptic ulcer disease. *J Gastroenterol* 2004; 39: 734-738.
- 10) Zollinger RM, Ellison EH: Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955; 142: 709-723.

Two cases of pediatric Hypergastrinemia caused by lansoprazole

Division of General Pediatrics, Saitama Children's Medical Center

Itaru IWAMA, Seiichi KAGIMOTO

It is well-known that hypergastrinemia is a common adverse effect of proton pump inhibitors (PPI's) in adults. There are only a few reported cases of hypergastrinemia caused by PPI's in children while gastrinomas are extremely rare in children. Here we report two pediatric cases with severe hypergastrinemia caused by lansoprazole. Lansoprazole was initiated for the treatment of duodenal ulcers in both cases. In Case 1, the maximum serum gastrin was elevated to 1,597pg/mL (normal range, <200pg/mL), strongly suggestive of gastrinoma. However, a pancreatic tumor could not be detected with several imaging studies including CT scans, MRI of the abdomen in case 1. The maximum serum gastrin level of Case 2 was 892pg/mL. In both cases, hypergastrinemia resolved after discontinuation of lansoprazole. In conclusion, it is important to check serum gastrin levels before starting treatment with PPI's for pediatric peptic ulcer disease to avoid unnecessary examinations and a spurious gastrin level elevation should also be considered when the gastrin levels are measured while the patient is on a PPI.

