日消外会誌 9（4）：456～465，1976年

Zollinger-Ellison 症候群
—胃全摘後の malignant gastrinoma の消長ならびに血清ガストリン値について

徳島大学医学部第1外科学教室
古味　信彦　　渡辺　英生　　櫛田　俊明
蔵本　守雄　　宇高　英憲　　木下　真人
藤野　良三
徳島大学医学部第2病理学教室
高　橋　　正　倫

ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME; TUMOR GROWTH AND SERUM GASTRIN LEVELS IN MALIGNANT GASTRINOMA AFTER TOTAL GASTRECTOMY

Nobuhiko KOMI, Hideo WATANABE, Toshiaki KUSHIDA, Morio KURAMOTO, Hidenori UDAKA, Mahito KINOSHITA, Rhyozo FUJINO and Masanori TAKAHASHI*

First Department of Surgery, School of Medicine, Tokushima University
*Second Section, Department of Pathology, School of Medicine, Tokushima University

肝転移を伴う Zollinger-Ellison 症候群患者に胃全摘出術を施行することにより，術後3年6ヵ月の現在経過良好である1例を報告する．同時に，本邦で報告されている Zollinger-Ellison 症候群51例について集計し，胃全摘出術の効果について検討した．その結果，転移のある症例においても胃全摘出術を施行する必要がある．

また，胃全摘出術後の腫瘍の消長ならびに血清ガストリン動態とセクレチン，Ca 負荷との関係について文献的考察を加えた．

I　はじめに

1955年に Zollinger と Ellison[1] がはじめて難治性再発性消化性潰瘍と胃酸分泌亢進ならびに膵島腫瘍を伴う2症例を報告した．Eiseman はこの症候群を Zollinger-Ellison Syndrome（Z-E 症候群と略す）と命名した[2]．以来欧米では多くの症例およびこれら症例に対する研究報告がみられる．

本邦では1961年に村田によりはじめて報告され，その後次第に症例数が増加しつつあるが，なお稀な疾患とされている．

今回，われわれは肝転移を伴う Z-E 症候群患者に胃全摘出術を施行し，術後3年6ヵ月の現在経過良好である1例を経験した．そこで，本邦における Z-E 症候群の集計をおこなうとともに胃全摘出術と malignant gastrinoma との関係，ならびに Z-E 症候群と消化管ホルモンとの関係について考察を加えて報告する．

II　症例および全国集計

1）症　例

32歳，女性．

病歴：昭和41年12月頃から右季肋部痛，心窩部痛を訴

え，時々薬剤を服用していた．昭和42年9月本院内科にて十二指腸潰瘍と診断された．昭和43年1月12日朝食後，急激に心窩部痛をきたし，十二指腸潰瘍穿孔にて当外科において空置的胃切除術BⅡおよび全迷切術を施行した．なお，術中に膵の異常所見は認められず，切除胃の病理組織学的検査においても異常は認められなかつた．昭和43年10月頃から空腹時心窩部痛が著明となり，とくに夜間に強く，薬剤にて経過観察していたが，昭和45年5月消化性空腸潰瘍にて2回目の手術を施行した．術式は空腸潰瘍部を含め胃再切除術および両側空腸脚を切除しBⅡ法で吻合した．切除標本にて胃空腸吻合部の対側空腸に3.5×2.4cm大，ul Ⅲの潰瘍を認めた．また，空置した十二指腸断端側に幽門洞粘膜の残存していることを疑い再切除し，病理組織学的に幽門腺粘膜のわずかな残存が認められた．術後1カ月後より再び空腹時心窩部痛が著明となり，昭和45年10月消化性空腸潰瘍にて胃亜全摘出術を行いBⅠ法で吻合した．切除標本にて胃空腸吻合部の対側空腸に多発性の小潰瘍を認め，そのうち1つは輸出脚に穿孔して交通があり，他の潰瘍は病理組織学的に固有筋層の断裂がみられた．切除胃粘膜の肥厚は認められなかつた．術後も空腹時腹痛があり，薬剤および食餌療法にて経過観察していたが，昭和47年1月頃から腹痛が次第に著明となり昭和47年6月22日吻合部潰瘍にて胃全摘出術を施行した．潰瘍は胃十二指腸吻合部からやや十二指腸寄りに2個認められ，潰瘍底には筋層は認められなかつた．この際，頻回の手術後で癒着が強く肉眼的および触診上，膵腫瘍を確認できなかつた．しかし，肝右葉には超鶏卵大の転移と思われる腫瘍をみとめた．そこで，肝腫瘍と膵体部の一部を試験的に切除した（**表1**）．

胃液検査結果は，第2回手術前では histimin 刺激で MAO 10.7mEq/hr. と高値を示し，insulin test にて posjtive であつた．第3回手術前の検査所見では BAO 4.1mEq/hr. 夜間12時間胃液分泌量 323ml，夜間12時間遊離塩酸量 18mEq，最高遊離塩酸濃度84mEq/L であつた．最終手術前における胃液検査所見は**図1**に示した．空腹時遊離塩酸濃度は98mEq/L で，BAO 3.2mEq/hr, tetragastrin 刺激による MAO は 4.2mEq/hr. であつた．

肝右葉より採取した腫瘍の病理組織学的検索では，核は大小不同で chromatine 量が少なく，細胞質は立方状ないし円柱状で腺管様に配列している．腫瘍細胞の細胞質は Grimelius 染色で一部に黒色の微細顆粒を認め，

表1　手術術式

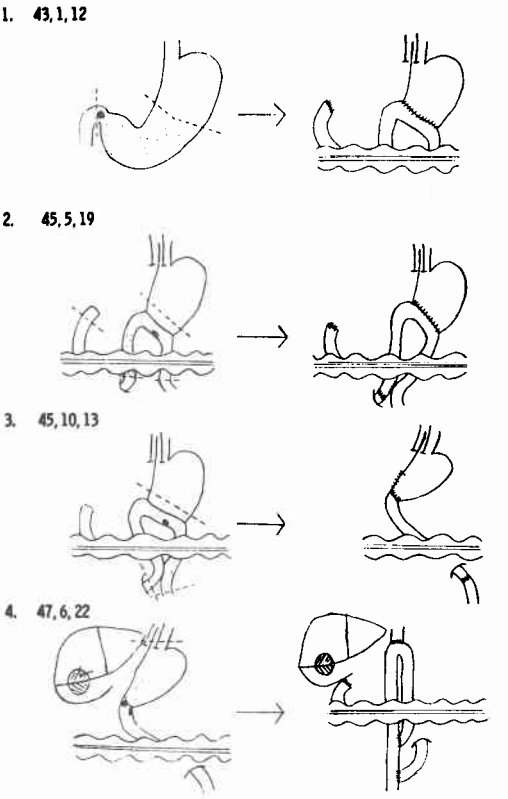
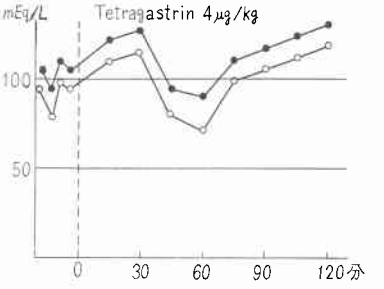


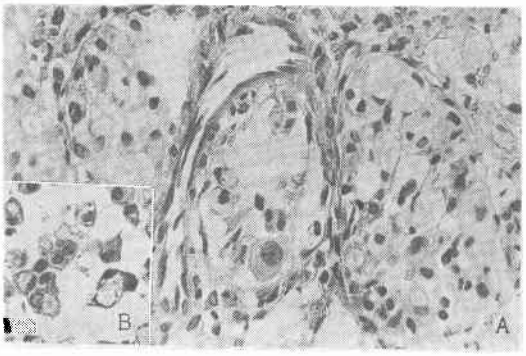
図1　最終手術前における tetragastrin 刺激による胃液検査



Masson-Trichrome（Goldner 変法）染色では部分的に淡緑色に染色される．PAS 反応には陰性であり，PTAH 染色では濃紫色の顆粒は認められない．これらの所見から一部にα細胞，δ細胞を混えた islet cell carcinoma の転移と考えられた（**図2**）．

術後87日目に退院した．その後の経過は良好であり，

図2　腫瘍の組織像



A：広い細胞質の腫瘍細胞が胞巣状に増殖している（H-E 染色，× 400）．
B：細胞質は淡緑色に染色されている（Masson Trichrome 染色，× 400）．

退院時体重は41kgであつたが，現在では52kgに増加しており，とくに自覚症状もない．術後2カ月目には肝を3横指触知しえたが，肝機能検査ではアルカリフォスファターゼ値が 4.1BU とやや上昇している以外には正常値を示した．また，肝シンチグラムにおいても明らかな腫瘤陰影はみとめられなかつた．術後2年10カ月目においてもアルカリフォスファターゼがやや高値を示す以外には異常をみとめず，肝は4横指触知しえた．CIS gastrin radioimmunoassay Kit により測定した術後2年2カ月目の空腹時血清ガストリン値は 405pg/ml であつた．なお，当教室における空腹時血清ガストリンの正常値は54 ± 7pg/ml（mean+S.E）であつた．術後3年6カ月目では右季肋部に腫瘤を触れ，肝腫脹に加え，肝転移として認められた腫瘤はやや増大したものと思われる．この時の肝機能検査ではアルカリフォスファターゼが4.5BUとやや高値を示したが，術後2カ月目の値とほぼ同様であり，その他の値は正常値を示した．肝機能を含めて，みるべき状態の悪化はない．空腹時血清ガストリン値は970pg/ml で，術後2年2カ月目の値より明らかに高値を示した．したがつて，転移性肝腫瘍の増大と思われる右上腹部局所所見とあわせ考えればガストリン値の上昇は腫瘤増大による可能性が考えられる．しかし，原発性膵腫瘍の消長などについては不明である．いずれにしても，胃全摘出術後3年6カ月を経過した現在，右季肋部に腫瘤を触知する以外には異常所見を認めず，体重も増加しており，貧血もなく日常生活を送つている（表2）．今後も経過を観察するとともにガストリン値の変動についても追求する必要があろう．

表2　胃全摘出術後の検査および腹部所見

術後経過日数		2カ月	2年10カ月	3年6カ月
血液一般	赤血球数（×10⁴）		402	422
	白血球数		8300	
	Hb（g/dl）		12.4	11.2
	Ht（%）		39	48.3
肝機能	GOT（KU）	21	29	26
	GPT（KU）	9	14	6
	ALP（BU）	4.1	5.2	4.5
	ビリルビン（mg/dl）	0.4	0.64	0.4
	ZTT（KU）	7.0	5.0	4.4
	TTT（KU）	2.0		1.4
	CCF	−	+	
	LDH（U）	54	600	
血清蛋白（g/dl）		7.4	7.8	
血清 Gastrin 値（pg/ml）			405（2年2カ月）	970
腹部所見		3横指	4横指	4横指
体重（Kg）		41	52	52

2）全国集計

1975年12月までに報告された Z-E 症候群は51例である．1972年に古味[3]はわが国で報告された Z-E 症候群症例の集計を行い，自験例を含めて報告したが，その後新たに23例の報告をみたので合計51例について集計した．表3は今回，前回と同様の項目をあげて23例をまとめたものである．

51例のうち，胃全摘出術を行つた症例は16例であり，報告された時点で16例中2例（12.5%）が死亡している．胃全摘出術を行つた16例中7例は術中に膵臓の異常を認めず，他の9例について膵臓腫瘍をみると3例は悪性，3例は良性，1例は腫瘍を認めたが悪性か良性か不明，2例は腫瘍の有無が不明であつた．胃全摘出術を行つた悪性症例は3例であり，そのうち2例には肝転移があつた．著者らの経験した症例は胃全摘出術を施行した症例であり，肝転移を認めたにもかかわらず術後3年6カ月経過した現在，肝腫大はあるが術前にもまして全身状態が改善され，健康である．

Gastrinoma が悪性であり，しかも転移が存在する場合でも，胃全摘出術を施行することにより潰瘍の再発を防止するとともに，腫瘍の発育も抑制されるとされている．本邦の報告例からも，少数例ではあるがその傾向がみられた．

表3　Zollinger-Ellison 症候群の症例（疑わしいものも含む）

	報告者 年代	年令	性	初発潰瘍	胃液分泌	手術適応(主訴)	初回手術	経過(再手術の理由,手術回数,その他)	膵の所見 性状	膵の所見 その他	転帰	ガストリン値(pg/ml)	備考(参考文献)
1	大久保ら[4] 1970	53	男	十二指腸	最終手術前 MAO, 11.5 mEq/hr	上腹部痛 吐気 吐	胃切(BI)	上腹部痛 吐気 吐 胃再切,迷切 3回,脾膵尾部切除	悪性(転移なし)	膵尾部,細指頭大 非β細胞性	生存		杉山ら[15] (1973)
2	石倉ら[5] 1971	14	〃	〃	再手術前 60~98 mEq/L	臍部痛 吐気 吐	〃 (BII)	吐血 下血 3回,胃全摘	?	膵尾部にアズキ大の硬結,試験切除にて間質の増生	〃		
3	倉橋ら[6] 1971	29	〃	〃	最終手術前 過酸 夜間12時間分泌 260ml	腹痛 下血 吐血	胃半切(BII)	左上腹部痛 吐血 3回, 〃	?	術中肉眼的に正常	〃		
4	田中ら[7] 1972	33	〃	不明	過酸	詳細不明	胃切(BII)	腹痛 夜間背部痛 吐血 4回, 〃	?	術中肉眼的に正常	〃	術後 2550	田井ら[8] (1973)
5	藤原ら[9] 1972	28	〃	胃	最終手術前 過酸	穿孔	胃切	心窩部痛 2回,胃再切 迷切	良性	膵頭部,くるみ大 試験切除にて非β細胞性	不明		
6	丸山ら[10] 1973	56	女	なし		低血糖発作	膵膵尾部合併切除	肝に^{60}Co照射 1回	悪性(肝転移)	切除標本 膵島細胞腫 剖検 肝転移非β細胞性	死亡		MEA? (下垂体肥大もあった)
7	永島ら[11] 1973	40	〃	?	?	?	?	? 3回,胃亜全摘 膵腫瘍摘出	良性	膵島腺腫	生存		
8	永島ら[11] 1973	37	男	?	?	?	?	? 3回, ?	?	?	術後3日目死亡		
9	一宮ら[12] 1973	28	女	十二指腸	MAO, 24.6 mEq/hr 濃度比=0.79	心窩部痛 吐血 下痢	胃切(BII)	吐血 2回,胃全摘	良性	術中肉眼的に正常 剖検 microadenomatosis	術後22日目死亡		一宮ら[13](1971) 江本ら[14](1973) MEA (副甲状腺腫,副腎肥大)
10	杉山ら[15] 1973	?	?	?	?	?	?	? 4回,胃再切	〃	術中肉眼的に正常 剖検 microadenomatosis	穿孔にて死亡	空腹時 690~980	MEA? (下垂体,副甲状腺の過形成)
11	杉山ら[15] 1973	?	?	?	?	?	?	? ? 胃全摘	?	?	生存	高ガストリン血症	
12	杉山ら[15] 1973	?	?	?	?	?	?	? ? 経過観察中	?	?	〃	〃	
13	阿部[16] 1973	42	男	胃	?	?	胃切	上腹部痛 2回, ?	?	?	〃	空腹時 620	
14	江本ら[14] 1973	66	〃	胃(剖検にて)		脳出血にて死亡	手術施行せず	0回	良性	剖検 膵ラ氏島過形成	死亡		MEA? (下垂体,副甲状腺,副腎肥大)
15	根岸ら[17] 1973	?	?	十二指腸	?	?	胃部分切除 膵尾部腫瘍 試験切除	? 1回,経過観察中	?	術中生検にてZ-E症候群と診断された	生存		水様性下痢
16	塩原ら[18] 1973	44	男	胃 十二指腸	BAO, 10.5 mEq/hr MAO, 28.1 mEq/hr 夜間12時間分泌 3100ml	心窩部不快感	経過観察中	0回	?	?	〃	空腹時 265	腹腔動脈造影にて膵尾部腫瘤陰影 内視鏡的膵管造影
17	山田ら[19] 1973	44	〃	胃	過酸	胃腸症状	胃切(BII)	消化管出血 8回,迷切	良性	腺腫2個 (0.6×0.6cm) microadenomatosis	術後吐血にて死亡	高ガストリン血症	剖検にて残胃あり MEA (副腎,副甲状腺の microadenoma)
18	吉崎ら[20] 1974	30	〃	十二指腸	24時間分泌 2000~2500ml 過酸	穿孔	〃 〃	4回 胃全摘 膵腫瘍体尾部合併切除	〃	非β細胞腫 大豆大,小豆大の腫瘍	生存		吉崎ら[21] (1973)
19	阿部ら[22] 1974	38	〃	〃	過酸 BAO/MAO=0.69 夜間12時間分泌 1750ml	心窩部痛	胃全摘 膵尾切除	1回	良性(type I ?)	術中肉眼的に正常 組織学的に正常	〃	空腹時 1800~2300 術後正常値	
20	塩野ら[23] 1975	57	〃	噴門部十二指腸	BAO 35 mEq/hr MAO 56.3 mEq/hr 夜間12時間分泌 2100ml, 23時間	〃	試験開腹術 膵腫瘍 試験切除	1回	悪性(転移?)	非β細胞腫	?	空腹時 1300	
21	猪又ら[24] 1975	58	女	十二指腸	?	?	胃切	? ? 胃全摘 膵主膵嚢 剔出	〃	〃	生存	高ガストリン血症	
22	遠藤ら[25] 1975	42	〃	〃	過酸 濃度比=0.14	吐血 下血	〃 (BII)	吐血 下血 2回,胃全摘 膵膵尾部 1/2合併切除	悪性(リンパ転移 肝転移)	膵尾部 非β細胞腫	〃	術後 1ヶ月 425 3ヶ月 1630 36ヶ月 655 54ヶ月 557	ストレプトゾトシンに著効
23	著者ら	32	〃	〃	胃切後 過酸	穿孔	〃 〃	腹部痛 4回,胃全摘 肝膵 biopsy	悪性(肝転移)	術中肉眼的正常 肝に超鶏卵大の腫瘍	〃	術後 26ヶ月 405 42ヶ月 970	

51例中血清ガストリン値の測定された症例は12例である．空腹時血清ガストリン値は 265～2550pg/ml とばらつきがみられた．胃全摘出術後の血清ガストリン値の変動をみた症例は3例である．阿部ら[22]の報告した症例は Polak ら[26]の分類による Type 1 と考えられるが，術前空腹時血清ガストリン値が1800～2300pg/ml であり，胃全摘出術後は正常値になつた．遠藤ら[25]の症例では胃全摘出術後，ガストリン値は 425～1630pg/ml の幅で変動した．著者らの症例も胃全摘出術後2年2カ月 405pg/ml，3年6カ月後 970pg/ml とガストリン値は変動していることが判明した．これら2症例は肝転移があり，ガストリン産生腫瘍の発育度と血清ガストリン値とが関係していると考えられる．この点については別の項で文献的考察を加える．

III 考　察

1) 胃分泌による診断および消化管ホルモン

Z-E 症候群における胃分泌亢進の原因について Zollinger, Ellison は膵島腺腫から胃液分泌を促がす物質が絶えず血中に遊離されるためであると推論した[1]．その後，1960年に Gregory ら[27]が Z-E 症候群を呈した患者の non-β 細胞腫瘍からガストリンの抽出を試み，ブタの胃幽門洞粘膜に存在する胃分泌刺激ホルモンと同じ物質が存在することを証明した．すなわち，異所性ガストリン産生腫瘍からの際限のないガストリン産生が本症候群の発生因子であることをつきとめた．1964年には Gregory, Tracy がブタの胃幽門洞粘膜からガストリンを抽出して化学構造を明らかにするとともに，1967年には Z-E 症候群患者の腫瘍から抽出された物質のアミノ酸組成が決定された[29]．膵腺腫からはガストリンⅠおよびⅡが遊離され，両者の割合はガストリンの正常産生部位である胃幽門腺領域と同じであるとされ[30]，さらにこれら little gastrin の他に big gastrin の状態で合成され，血中に入るガストリンが知られてきた[31]．

一方，McGuigan[32]，Yalow，Berson[33]らにより radioimmunoassay 法によるガストリン定量法が確立されるとともに，McGuigan ら[34]ははじめて radioimmunoassay 法により Z-E 症候群の著しい高ガストリン血症を明らかにした．

以上述べたように Z-E 症候群の診断には高ガストリン血症を証明することが重要である．著者らの経験した1例では術前に血清ガストリン値の測定は行われていない．本邦で報告された51例についてみると，術前に高ガストリン血症が確認された症例は9例と少ない．一方，Z-E 症候群の他に悪性貧血症，萎縮性胃炎および腎疾患などにおいても高ガストリン血症を呈しており，ガストリンの定量を行うと同時に胃液検査が不可欠である．胃液検査の診断基準はつぎの5項目である．

1. 基礎酸分泌量＞20mEq/時，または12時間酸分泌量＞100mEq
2. 基礎胃液分泌量＞100ml/時
3. 最高酸分泌量＞60mEq/時
4. 基礎分泌時最高酸濃度/刺激時最高酸濃度＞0.6
5. 基礎酸分泌量/刺激時最高酸分泌量＞0.6

これら基準の幾つかを満足した場合には Z-E症候群を考慮する必要がある．Winship ら[38]は Z-E 症候群においても基礎分泌が大幅に変動することがあり，これら基準に合わない胃液検査所見を呈する場合もあるという．したがつて，胃液検査を行うとともにガストリンの定量を行う必要がある．というのは non-β 細胞腫瘍を術中に発見することが不可能な症例が比較的多く，このような場合，ガストリンの定量が唯一の診断根拠となる．Z-E 症候群における高ガストリン血症は正常人の10倍以上，すなわち1000pg/ml 以上の値を示すといわれている[34]．

しかし，ガストリンの定量を行えない場合があり，これに変る検査方法として Basso ら[35]は Ca 負荷による胃液検査法を報告している．彼らは Z-E 症候群4例および十二指腸潰瘍症例について calcium gluconate (15mgCa/kg) の点滴静注を4時間以上にわたつて行い，maximum betazole hydrochloride 刺激による胃酸分泌量との比較を行つた．その結果，Z-E 症候群では4例中3例において後者よりも前者の刺激により高い胃酸分泌量をえたが，迷切と胃部分切除術を行つた十二指腸潰瘍症例では前者の刺激により後者の$^1/_3$量の分泌しかえられなかつた．このように Ca 負荷による胃酸分泌量の差により Z-E 症候群と十二指腸潰瘍とを区別しうるとしている．

Ca と胃分泌およびガストリンとの関係をみると，古くから高 Ca 血症と胃分泌の関係は議論されており，相反する報告がみられる．1966年 Murphy[36] は Ca 15mg/kg を4時間にわたつて点滴静注することにより betazole hydrochloride の30%の胃酸分泌量をえたことから，高 Ca 血症により胃分泌は亢進し，そのメカニズムは Ca がガストリンの遊離を促すか，迷走神経を介して神経末端よりアセチルコリンを遊離させるかまたは壁細胞の感受性を高めると考えた．その後，Trudeau，McGuigan[37]がはじめて Ca 負荷後のガストリン値の変動を radio-

immunoassay にて測定した．彼らは転移は存在するが胃全摘出術を行つた Z-E症候群1例について検討した．空腹時血清ガストリン値は 2530～3350pg/ml，4時間毎の日内変動は2650～3900pg/ml であつたが，副甲状腺4個のうち3個を摘出すると低 Ca 血症をきたし，ガストリン値は 600pg/ml に低下した．そこで，Ca 12mgまたは20mgを4～5時間にわたつて点滴静注するとガストリン値は著しく上昇し，血清 Ca 値とガストリン値は良く相関するとし，また Ca 値が Ca 投与前より2mg/dlの上昇を示すとガストリン値は8～10倍に上昇するとした．Ca 負荷後のガストリン上昇のメカニズムは Ca が直接 non-β 細胞腫瘍に働きガストリンを遊離させるためであろうとした．さらに，Winship ら[38]の報告にみられる Z-E 症候群における基礎分泌の変動は腫瘍からのガストリン遊離に Ca などの他の因子の関与も考慮する必要があるとした．

Sazenbacher ら[39]は Z-E 症候群において胃全摘出術後は Ca 負荷により血清ガストリン値が著しく上昇する群とほとんど上昇しない群とがあると指摘している．

一方，正常者および消化性潰瘍患者において Ca 負荷後のガストリン値を radioimmunoassay により測定したのは Reeder ら[40]がはじめてである．彼らは潰瘍のない患者および十二指腸潰瘍症例に10% Calcium gluconate 4mg/kg/hr. を5時間にわたつて点滴静注し，胃酸分泌およびガストリン値の亢進を認めた．十二指腸潰瘍症例の空腹時血清ガストリン値は125±8pg/ml, Ca 負荷により 229±23pg/ml と 1.8倍の増加を示した．これは Z-E 症候群の場合と比較すると増加率は著しく低い．

胃分泌と intestinal hormone との関係は大変複雑であり，intestinal hormone は主に胃分泌に対して抑制的に働くとされている．とくに，セクレチンとガストリンの関係は興味ある問題である．外因性セクレチン投与による血清ガストリン動態についてはつぎのような報告がある．Hansky ら[41]はヒトにおいて Boot's secretin および pure secretin の静脈内注射により空腹時血清ガストリン値が61%および75%減少するという結果をえた．彼らはセクレチンは recepter site にてガストリン作用を阻害するのではなくて，ガストリン産生細胞からのガストリン遊離を抑制するか，またはガストリンの排泄ないしは代謝の亢進によりガストリン値が低下すると考えた．その後，Konturek ら[42]，松尾ら[43]，杉山ら[44]は消化性潰瘍症例または実験犬にて外因性セクレチンが血清ガストリン値を低下させると報告している．

Z-E 症候群においては Stadil ら[45]がはじめて胃全摘出術後に外因性セクレチン(IU/kg/hr)を点滴静注したが血清ガストリン値は変化しなかつたと報告した．しかし，その後の報告によれば外因性セクレチンを投与すると血清ガストリン値は増加すると考えられるようになつた．Isenberg ら[46]によれば胃全摘出術を行つていない Z-E 症候群の1例に3，6，9 U/kg/hr. のセクレチンを投与したところ，胃酸および血清 Ca 値が上昇し，同時に血清ガストリン値も 333pg/ml から 850pg/ml（セクレチン3 U/kg/hr. の時）に上昇し，セクレチンを9 U/kg/hr. に増量すると2300pg/ml になつた．また，Ca 負荷を行うと，320から1675pg/ml に上昇し，glucagon を投与すると 283から 163pg/ml に低下した．Thompson ら[47]は正常人，十二指腸潰瘍患者，Z-E 症候群について Boot's secretin および pure secretin を投与し血清ガストリン動態をしらべた．その結果，両者ともに Z-E 症候群ではガストリン値を増加させ，正常人および十二指腸潰瘍患者では低下させた．したがつて，十二指腸潰瘍と Z-E 症候群の鑑別診断に役立つと考えられた．Thompson ら[48]はさらに Z-E 症候群の胃全摘出術前後において，セクレチン，Ca, Mg を投与し血清ガストリン値の変動をしらべた．そして，セクレチン投与では術前術後に差を認めず，Ca 負荷では術前の方が術後よりもややガストリン値の上昇は大であつた．セクレチン，Ca および Mg 負荷によるガストリン値の上昇度を胃全摘出術後においてみると，Mg 負荷が最も高く，ついで Ca 負荷であり，しかもゆるやかな上昇を示した．セクレチン投与では直後にガストリン値は上昇し，その peak は Ca および Mg負荷に比べて低値を示した．Glucagon 投与では一定した傾向はえられなかつた．Bradley ら[49]もセクレチン投与により血清ガストリン値が上昇することを確認し，Z-E 症候群では secretin feed-back loop が欠除していると推察している．Korman ら[50]は胃切除術後に高ガストリン血症がある場合，幽門洞粘膜の残存によるものか，Z-E 症候群によるものかを知るために使用しうると考えた．今回行つた本邦報告例の集計によれば，術前に Ca やセクレチンの負荷を行つてガストリン値を測定した例はなかつた．

このように Z-E 症候群を診断するにあたつては臨床症状，レントゲン検査とともに胃液検査および血清ガストリン値の測定が必要であり，しかもセクレチンまたは Ca などを負荷してガストリン値の変動をみることが重要であろう．

2) 治 療

Z-E 症候群の統計的観察を行つた報告はつぎのようである.

Zollinger は[51]1963年に75例について検討し，そのうち20%は膵以外の異所性腺腫であり，52%は悪性であつたという. 1964年 Ellison, Wilson[52]は登録された 260例を集計した. それによると，61%が悪性であり，このうち44%に転移がみられ17%は局所性リンパ節転移であつた. 残りの39%は良性であり，良性のうちの29%は腺腫で，10%は腺肥厚または micro-adenomatosis であつた. これらのうち 230例に手術を施行しており，生存率は胃切除をしない群22%，胃切除群47%，胃切除を行つた後胃全摘出を行つた群70%，胃全摘出群は10例ではあるが 100%であつた.

このような集計結果から次第に胃全摘出術が最も良いとされ，転移のある悪性腫瘍であつても胃全摘出術を行うべきであると考えられるにいたつた[51)53)]. すなわち，原発巣が発見できないにもかかわらず転移巣が存在する場合があること，多発性腫瘍または microadenomatosis を呈する場合があること，また転移巣におけるガストリン活性の発見[54)55)56)]などの理由から腫瘍摘出とともに胃全摘出術を行うべきであると考えられるようになつた. しかも，胃全摘出術を行うと tumor regression がありうると考えられる. Tumor regression については1965年に Daris[57]がその可能性を述べ，1967年に Friesen は胃全摘出術後 second look operation を行い転移巣が消退しているのを観察した. そして，胃または胃の摘出が膵腺腫の成長に何らかの影響をおよぼしており，いわゆる gastric factor が存在し endorgan である胃を除去することにより腫瘍増大に対する刺激が減少するとした[59]).

1966年 Wilson, Ellison[60]は登録された 400余例中手術をうけた 348例について検討している. 手術術式による生存率は1964年の集計とほぼ同じ傾向を示し，最初または最後に胃全摘出術をうけた78例についてみると生存は59例, 76%, 死亡は19例, 24%であつた. 死亡した19例をみると，術後4週間以内の死亡12例，それ以降の死亡7例である. そして，腫瘍と悪液質で死亡したのは4例のみであつた. このように胃全摘出術を行うと，Z-E 症候群の経過は良好であり，たとえ悪性であつても腫瘍の発育は大変遅く，場合により腫瘍の寛解がありうる. 転移のある Z-E 症候群に対して胃全摘出術を行つた場合の経過については1974年 Fox[61]が集計をしている. 登録された約 800例中 267例は転移のある悪性の Z-E 症候群であつた. このうち胃全摘出群は 137例で死亡率は36%であり，15%は腫瘍増大により，11%が術後合併症により，10%が他の原因で死亡した. 胃切除群は 130例で死亡率は64%であり，21%が腫瘍増大により，21%が潰瘍の合併症により，11%は術後合併症により，11%は他の原因により死亡した. 10年生存率をみると胃全摘出群42%，胃切除群18%であつた. 267例中肝転移のある症例は 127例である. このうち胃全摘出群は73例，胃切除群は54例であり，10年生存率はそれぞれ30%，0%であつた. Tumor regression は4例に認められ，全例胃全摘出症例であつた. 著者らの症例では肝転移はあるが，胃全摘出術3年6カ月を経過した時点で体重は増加しており，全身状態は良好である. 胃全摘出術が腫瘍の発育を抑制していると考えるべきであろう. 本邦報告例において51例中16例に胃全摘出術が行われている. このうち悪性症例であることが確認されたのは3例であつたが，胃全摘出術により3例とも生存しており米国における報告と同じ傾向を示した.

以上のような結果から，Z-E 症候群に対する手術術式としては良性，悪性の如何をとわず，胃全摘出術を施行する必要がある. また，肝などへの転移のみられる症例においても胃全摘出術を施行することにより生存率は著しく向上する.

3) 胃全摘出術後の経過とガストリン動態

前項において Z-E 症候群に対して胃全摘出術が秀れた治療法であり，tumor regression もありうることを述べた. 腫瘍の発育状態をみるために腹腔動脈造影，肝シンチグラム，second look operation などを行つている. これらの検査以外に胃全摘出術後の血清ガストリン動態をしらべることにより，ガストリン産生腫瘍の変化を推測せんとしいてる.

Passaro ら[62]は1969年に胃全摘出術を行つた Z-E 症候群4例について検討した. その結果，血清ガストリン値が低下した2例は胃全摘出術が完全であり，これが tumor regression と関係するとした. 胃粘膜が少しでも残存した2例は腫瘍が増大し，血清ガストリン値も低下しなかつたという. Friesen ら[63]は胃全摘出術後の空腹時血清ガストリン値と患者の健康状態および腫瘍の増大度とは相関しているとした. 一方，Sazenbacher ら[39]はすでに述べた如く胃全摘出術後，Ca 負荷による血清ガストリン動態を観察した. その結果，空腹時血清ガストリン値のみでは残存腫瘍の機能を十分には判定しえず，Ca 負荷によりガストリン値が著しく上昇した群では腫

瘍は活動しており，Ca 負荷によりガストリン値があまり上昇しない症例は tumor regression を認めたと報告している．Passaro ら[60]も同様の結果を報告しており，胃全摘出術後の腫瘍の変化を推測するためには空腹時血清ガストリン値とともに Ca 負荷によるガストリン値の変動をみる必要がある．本邦報告例では胃全摘出術後の血清ガストリン値の経過を調らべたものは Type Ⅰの症例を除けば2例のみである．この2症例の血清ガストリン値をみると，術後の臨床症状と一致している．しかし，腫瘍の消長をより正しく判断するためには Ca 負荷による血清ガストリン値の変動をみる必要があろう．

Ⅳ 結　語

1．肝転移を伴う Z-E症候群患者に胃全摘出術を施行することにより，術後3年6ヵ月の現在経過良好である1例を報告した．

2．同症例の術後の血清ガストリン値を測定した．術後2年2ヵ月目では 405pg/ml，3年6ヵ月目では 970 pg/ml であり，ガストリン産生腫瘍の消長とガストリン値との間に関連性があると考えられた．

3．本邦報告例は51例であつた．このうち，胃全摘出術を施行した症例は16例であり，文献上では2例が死亡していた．転移のある症例においても胃全摘出術を施行することが必要である．

4．Z-E 症候群に対する胃全摘出術の効果ならびに血清ガストリン動態とセクレチン，Ca 負荷との関係について文献的考察を加えた．

文　献

1) Zollinger, R.M. and Ellison, E.H.: Primary peptic ulcer with islet cell tumors of the pancreas. Ann. Surg. **142**: 709—723, 1955.
2) Eiseman, B. and Maynard, R.M.: Non-insulin producing islet cell adenoma associated with progressive peptic ulceration (The Zollinger-Ellison Syndrome). Gastroenterology **31**: 296—304, 1956.
3) 古味信彦：Zollinger-Ellison Syndrome —広義の2症例とわが国の報告例を中心として—．外科診療，**14**：196—204，1972.
4) 大久保高明他：Zollinger-Ellison 症候群の経験．手術，**24**：1325—1329，1970.
5) 石倉義弥他：Zollinger-Ellison 症候群の1例．外科，**33**：102—106，1971.
6) 倉橋秀寿他：Zollinger-Ellison 症候群と思われる症例について．治療，**53**：2157—2165，1971.
7) 田中早苗，田井千秋：Zollinger-Ellison Syndrome．診断と治療，**47**：2158—2164，1972.
8) 田井千秋他：Zollinger-Ellison Syndrome の1例．最新医学，**28**：1855—1858，1973.
9) 藤原克己他：Zollinger-Ellison 症候群の1例．千葉医学会誌，**47**：451，1972.
10) 丸山泉他：手術時はげしい低血糖症状を示した Insulin 産生性ラ氏島細胞癌が，剖検時低血糖は消失し Zollinger-Ellison 様症候群をあらわした1症例．医学のあゆみ，84：139—145，1973.
11) 永島亮二他：Zollinger-Ellison 症候群の経験．日外会誌，**74**：671—672，1973.
12) 一宮源太他：Zollinger-Ellison 症候群の1例．臨床外科，**28**：1013，1973.
13) 一宮源太他：Zollinger-Ellison 症候群を思わせた Endocrine Ulcer の一例．和歌山医学会誌 **22**：296，1971.
14) 江本正直他：Zollinger-Ellison 症候群と Multiple Endocrine Adenomatosis の2剖検例—特に両疾患を比較して—．最新医学，**28**：349—357，1973.
15) 杉山　貢他：Zollinger-Ellison 症候群　特に他の再発潰瘍症例との比較検討．日臨外会誌，**34**：469—470，1973.
16) 阿部道夫：ほぼ典型的な臨床像を呈した Zollinger-Ellison 症候群の1剖検例．臨床成人病，**4**：303—310，1974.
17) 根岸孝明，平手資郎：Zollinger-Ellison 症候群の一例．済生，35，1974.
18) 塩原正夫他：Zollinger-Ellison 症候群の一例．日消会誌，**70**：75，1973.
19) 山田満昭他：Zollinger-Ellison 症候群の一剖検例．昭和医学会誌，**33**：176，1973.
20) 吉崎　聡他：胃全摘出術にて救命し得たゾリンジャーエリソン症候群の1例．日臨外会誌，**35**：290—291，1974.
21) 吉崎　聡他：胃全摘出術により救命し得た Zollinger-Ellison 症候群の1例．日臨外会誌，**34**：470，1973.
22) 阿部道夫他：いわゆる Zollinger-Ellison 症候群 type Ⅰ 様の経過をたどつた十二指腸潰瘍の1例．胃と腸，**9**：1265—1269，1974.
23) 塩野　潔他：肝転移のみられたゾリンジャー・エリソン症候群の1例．日消会誌，**72**：1065，1975.
24) 猪又義光他：Zollinger-Ellison 症候群の1例．日外会誌，**76**：549，1975.
25) 遠藤　巌他：肝に巨大転移巣を有する Zollinger-Ellison 症候群．ホルモンと臨床，**23**：817—822，1975.
26) Polak, J.M. et al.: Two types of Zollinger-Ellison syndrome: Immunofluorescent, cytochemical and ultrastructural studies of the antral and pancreatic gastrin cells in different clinical states. Gut, **13**: 501—512, 1972.
27) Gregory, R.A. et al.: Extraction of a gastrin-

like substance from a pancreatic tumor in a case of Zollinger-Ellison Syndrome. Lancet, **1**: 1045—1048, 1960.

28) Gregory, R.A. and Tracy, H.J.: The constitution and properties of two gastrins entracted from hog antral mucosa. Gut, **5**: 103—104, 1964.

29) Gregory, R.A. et al.: Nature of the gastric secretagotue in Zollinger-Ellison Tumours. Lancet **II**: 543—544, 1967.

30) Gregory, R.A. et al.: Aminoacid constitution of two gastrins isolated from Zollinger-Ellison tumour tissue. Gut, **10**: 603—608, 1969.

31) Yalow, R.S. and Berson, S.A.: Size and charge distributions between endogenous human plasma gastrin in peripheral blood and heptadecapeptide gastrins. Gastroenterology, **58**: 609—615, 1970.

32) McGuigan, J.E.: Immunochemical studies with synthetic human gastrin. Gastroenterology **54**: 1005—1011, 1968.

33) Yalow, R.S. and Berson, S.A.: Radioimmunoassay of gastrin. Gastroenterology, **58**: 1—14, 1970.

34) McGuigan, J.E. and Trudeau, W.L.: Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger-Ellison variety: New Eng. J. Med., **278**: 1308—1313, 1968.

35) Basso, N. and Passaro, E. Jr.: Calcium-stimulated gastrin secretion in the Zollinger-Ellison Syndrome. Arch. Surg., **101**: 399—402, 1970.

36) Murphy, D.L.: Hypercalcemia and gastric secretion in man. J. Appl. Physiol., **21**: 1607—1610, 1966.

37) Trudeau, W.L. and McGuigan, J.E.: Effects of calcium on serum gastrin levels in the Zollinger-Ellison syndrome. New Eng. J. Med., **281**: 862—866, 1969.

38) Winship, D.H. and Ellison, E.H.: Variability of gastric secretion in patients with and without the Zollinger-Ellison syndrome. Lancet, **I**: 1128—1130, 1967.

39) Sanzenbacher, L.J. et al.: Prognostic implications of calcium-mediated gastrin levels in the Ulcerogenic Syndrome. Amer. J. Surg., **125**: 116—121, 1973.

40) Reeder, D.D. et al.: Effect of intravenously administered calcium on serum gastrin and gastric secretion in man. Surg. Gynecol. Obstet., **138**: 847—851, 1974.

41) Hansky, J. et al.: Effect of secretin on serum gastrin as measured by immunoassay. Gastroenterology, **61**: 62—68, 1971.

42) Konturek, S.J. et al.: Inhibition by secretin of the gastric acid responses to meals and to pentagastrin in duodenal ulcer patients. Gut, **14**: 842—846, 1973.

43) 松尾 裕他：セクレチンの抗潰瘍作用の基礎的臨床的研究．ホルモンと臨床，**23**： 507—512, 1975.

44) 杉山 貢他：セクレチンによる胃液とガストリン分泌抑制効果—胃十二指潰瘍の手術前後について検討—．ホルモンと臨床，**23**： 391—395, 1975.

45) Stadil, F. et al.: Gastric juice as gastrin-releasing factor in the Zollinger-Ellison syndrome. Lancet **II**: 102, 1971.

46) Isenberg, J.I. et al.: Unusual effect of secretin on serum gastrin, serum calcium and gastric acid secretion in a patient with suspected Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology **62**: 626—631, 1972.

47) Thompson, J.C. et al.: Effect of secretin on circulating gastrin. Ann. Surg., **176**: 384—393, 1972.

48) Thompson, J.C. et al.: Natural history and experience with diagnosis and treatment of the Zollinger-Ellison Syndrome. Surg. Gynecol. Obstet., **140**: 721—739, 1975.

49) Bradley, E.L. III. and Galambos, J.T.: Secretin and Zollinger-Ellison Syndrome. Lancet, **I**: 594, 1972.

50) Korman, M.G. et al.: Hypergastrinemia due to excluded gastric antrum; a proposed method for differentiation from the Zollinger-Ellison Syndrome. Aust. N. Z. J. Med., **3**: 266—271, 1972.

51) Zollinger, R.M.: Endocrine adenomas and peptic ulcer, with special reference to pancreatic adenomas. Gastroenterology **39**: 541—543, 1963.

52) Ellison, E.H. and Wilson, S.D.: The Zollinger-Ellison Syndrome: Reappraisal and evaluation of 260 registered cases. Ann. Surg., **160**: 512—530, 1964.

53) Ellison, E.H. and Carey, L.: Diagnosis and management of the Zollinger-Ellison Syndrome. Amer. J. Surg., **105**: 383—387, 1963.

54) Grossman, M.I. et al.: Zollinger-Ellison Syndrome in a Bantu Woman, with isolation of a gastrin like substance the primary and secondary tumors. II. Extraction of gastrin like activity from tumors. Gastroenterology, **41**: 87—91, 1961.

55) Code, C.F. et al.: Extraction of a gastric secretagogue from primary and metastatic islet

cell tumors in two cases of the Zollinger-Ellison Syndrome. J.A.S. Res., **21**: 136—140, 1962.

56) Friesen, S.R. et al.: Mechanism of the gastric hypersecretion in the Zollinger-Ellison Syndrome: Successful extraction of gastrin-like activity for metastases and primary pancreaticoduodenal islet cell carcinoma. Ann. Surg., **155**: 167—174, 1962.

57) Davis, C.: Discussion in Wilson, S.D. and Ellison, E.H.: Total gastric resection in children with the Zollinger-Ellison Syndrome. Arch. Surg., **91**: 165—173, 1965.

58) Friesen, S.R.: Effect of total gastrectomy on the Zollinger-Ellison tumor: observations by second-look procedures. Surgery, **62**: 609—613, 1967.

59) Friesen, S.R.: A gastric factor in the pathogenesis of the Zollinger-Ellison Syndrome. Ann. Surg., **168**: 483—501, 1968.

60) Wilson, S.D. and Ellison, E.H.: Survival in patients with the Zollinger-Ellison Syndrome treated by total gastrectomy. Amer. J. Surg., **111**: 787—791, 1966.

61) Fox, P.S. et al.: The influence of total gastrectomy on survival in malignant Zollinger-Ellison tumors. Ann. Surg., **180**: 558—566, 1974.

62) Passaro, E. Jr. et al.: Serum gastrin levels after total gastrectomy. New Eng. J. Med., **281**: 1427, 1969.

63) Friesen, S.R. et al.: Serum gastrin levels in malignant Zollinger-Ellison Syndrome after total gastrectomy and hypophysectomy. Ann. Surg., **172**: 504—519, 1970.

64) Passaro, E. Jr. and Gordon, H.E.: Malignant gastrinoma following total gastrectomy. Arch. Surg., **108**: 444—448, 1974.