

ゴナドトロピン産生を伴った Zollinger-Ellison 症候群の 1 例

杏林大学第2外科

福島 久喜 鍋谷 欣市 花岡 建夫
新井 裕二 川原 哲夫

A CASE OF ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME WITH GONADOTROPIN PRODUCTION

Hisaki FUKUSHIMA, Kin-ichi NABEYA, Tateo HANAOKA,
Yuji ARAI and Tetsuo KAWAHARA

The Second Department of Surgery, Kyorin University

索引用語: Zollinger-Ellison 症候群, ゴナドトロピン産生, 異所性ホルモン産生腫瘍, 急性腹症, 抗 HCG 蛍光抗体

1. はじめに

Zollinger-Ellison 症候群 (以下“ZES”と略す) は、高齢者に少ない。われわれは二度にわたり急性腹症を呈し蛍光抗体法の検索の結果、ゴナドトロピン産生を伴った高齢者の ZES を経験したので報告する。

2. 症 例

73歳, 男性。

主訴: 上腹部痛

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 71歳のとき慢性副鼻腔炎の手術を受けた。

現病歴: 昭和49年9月23日突然, 上腹部痛を訴え近医を受診したところ十二指腸潰瘍の穿孔の疑いにて当科へ紹介された。

入院時所見: 体格中等で顔面は苦悶状であったが貧血, 黄疸は認めなかった。上腹部に圧痛, Blumberg's sign デファンスを認めた。

検査所見: 白血球 $9,400/\text{mm}^3$ ヘマトクリット54%, 尿蛋白, 尿糖は認めず, 尿中アマラーゼ128であった。

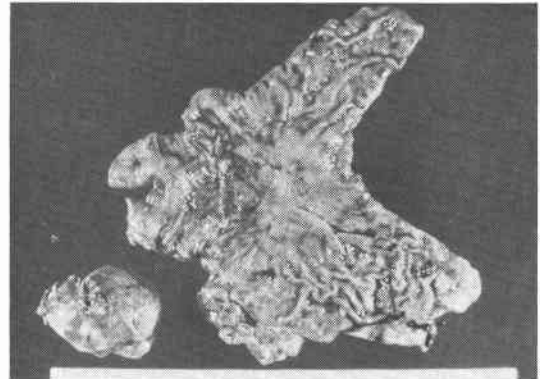
レントゲン所見: 横隔膜下にフリーエアを認めた。以上の所見より十二指腸潰瘍穿孔の診断にて緊急手術を行った。

手術所見: 全麻下, 上腹部正中切開にて開腹すると十二指腸前壁に直径1.5cmの穿孔があり化膿性腹膜炎を併発していた。術中, 血圧が下降し全身状態が悪化したため手術は穿孔部の縫合閉鎖とドレナージに終わった。

術後第1病日, 経鼻胃管より1,800ml, 第2病日3,000mlの排液をみた。10月29日退院した。

翌昭和50年1月20日, 上腹部痛, 下血のため入院したが2日後ショック状態に陥ったため二度目の緊急手術となった。

図1 切除胃と脾腫瘍剔出標本



再手術所見: 開腹すると今度は十二指腸の後壁に直径3cmの潰瘍があり(図1), 後腹膜, 肝十二指腸靱帯へ穿通していた。その中心には血管の露出がみられた。また脾頭部より体部にかけて手拳大の腫瘍を認め, 胃切除(B-II), 脾腫瘍剔出術を施行した。

剔出標本: 脾腫瘍は $8 \times 5 \times 3\text{cm}$ の灰白色, 硬く, 表面に薄い被膜がみられた。断面は分葉状で出血, 壊死は

図2 膵腫瘍の剖面

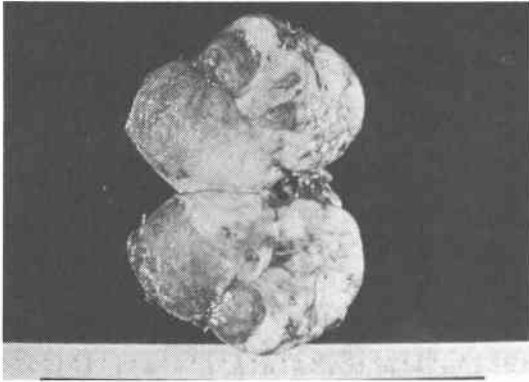


図3 膵腫瘍組織像 (H-E 染色)

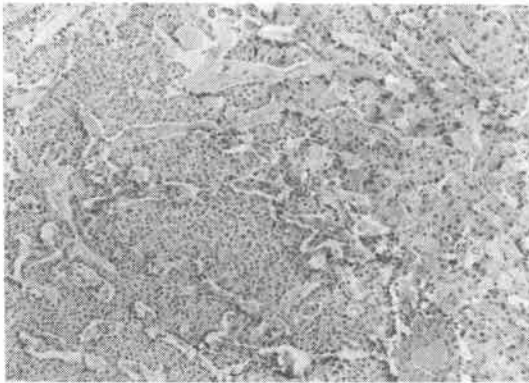


図4 同 拡大像

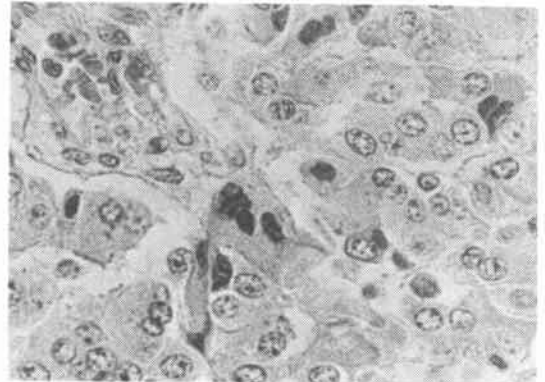


図5 抗 HCG (抗ヒト絨毛性ゴナドトロピン) 蛍光抗体法



認められなかった (図2)。

組織学的所見：腫瘍はリボン状、敷石状、脳回状などの多彩な配列を示す実質と硝子化を示す豊富な間質よりなり膵島腫に一致した (図3)。

また主として間質に接してトロホblast様の細胞が散見された (図4)。これらは蛍光抗体法にてヒト絨毛性ゴナドトロピン抗体に反応する細胞が証明された (図5)。以上の臨床的、病理学的所見より ZES と診断した。

術後経過：術直後、血中ガストリンは正常値を示していたが上腹部痛、胸焼け、イレウス症状を呈し8月4日のレントゲン所見では穿通性空腸・空腸瘻を認めた。その間同症状にて3度入院し、イレウスの開腹術と胃全別の手術をすすめたが患者の拒否により保存的治療に終わった。また昭和51年3月以後は外来へも訪れなくなった。昭和51年7月6日、突然全身中等度の浮腫にて外来

を受診した。血漿蛋白5.5g/dl、血中ガストリン値800pg/ml で ZES の再発が疑われ入院をすすめたが拒否された。

8月9日、全身強度の浮腫、心不全の状態にて緊急入院したが、強心剤等の治療にもかかわらず8月13日、初回手術時より1年11か月で死亡した (表1)。

3. 考 察

ZES は1955年 Zollinger と Ellison¹⁾ により報告された。その後 Gregory²⁾³⁾⁴⁾ らはガストリン抽出に成功し、さらに本症候群においてガストリンの高値を証明し現在 ZES とガストリノーマは同意語になっている。また最近 ZES と多発性内分泌腺腫症^{5)~11)} (multiple endocrine adenomatosis, MEA) との関連が問題となってきた。

本邦では高見¹⁰⁾の集計によれば68例が報告されているが外国¹²⁾に比べると頻度は少ない (表2)。好発年齢は30歳~50歳台にあり本症例の特徴として73歳は68例中、

表 1
入院全経過

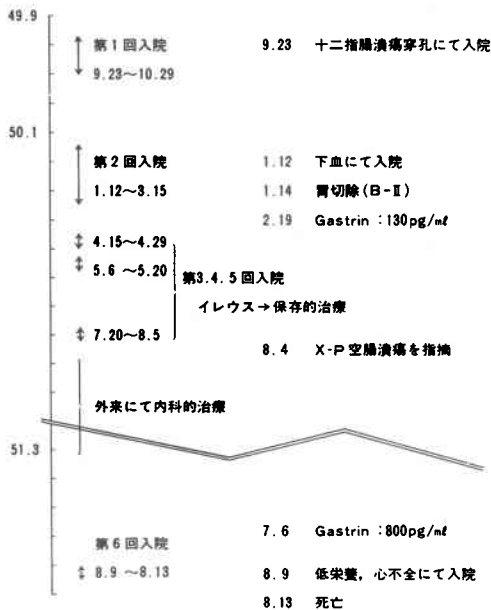
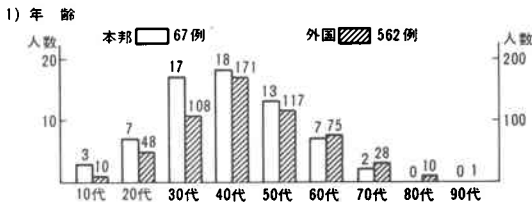


表 2 Zollinger-Ellison 症候群における本邦例 (高見) と外国例 (Wilson) の比較



2) 症状	本邦 67例	外国 682例
上腹部痛	60.2% (41例)	72%
吐・下血	19.1% (13例)	35%
下痢	8.8% (6例)	30%
嘔吐	1.5% (1例)	29%
穿孔	8.8% (6例)	14%

3) 手術と生存率	本邦	外国
胃切除	52.0% (13/25)	48.8% (79/164)
胃全剝	79.2% (19/24)	75.8% (59/78)

最高齢者に属す。

症状をみると約70%に上腹部痛がみられ、そのうち特に穿孔、吐血・下血を伴う急性腹症を呈するものが10~30%ある。このことから逆に胃十二指腸潰瘍の穿孔、吐血・下血の際は診断、手術にあたり ZES を考慮することも必要であろう。さらに現病歴に下痢が加われば診断の助けとなる。

治療においては胃切除のみの術後生存率はおよそ50%であるが胃切除後に ZES と診断が付き、その後に胃全剝を施行すれば術後生存率は75%以上になる。この点本症例も胃全剝の再々手術を行うべきであったと考える。

また膵島腫のゴナドトロピン産生に関して Pearse は異所性ホルモン産生の発生機序として amine content and/or amine precursor uptake and decarboxylation (APUD)¹³⁾¹⁴⁾ の概念を提唱している。ゴナドトロピン産生の報告は Braunstein¹⁵⁾, Rosen¹⁶⁾ によれば率丸腫瘍50~60%, 膵臓腫瘍30~50%である。ゴナドトロピン産生腫瘍は他臓器にくらべ膵臓に多くみられる。

さらに Kahn¹⁷⁾ は ZES とゴナドトロピン産生の合併例を報告している。

しかし本邦においては ZES とゴナドトロピン産生の合併例は、われわれの調べた範囲では、まだ文献の報告はない。

近年、蛍光抗体法, Radioimmunoassay の導入により異所ホルモン産生腫瘍^{18)~21)} が研究され解明されてきた。また ZES との関連についても今後興味もたれるであろう。

4. 結 語

高齢者のゴナドトロピン産生を伴った ZES の1例を報告した。最後に病院病理部豊田博先生ならびに蛍光抗体法による検索をしていただいた日本大学第1病理学教室川生明助教授に感謝する。

本論文の要旨は第150回日本消化器病学会関東甲信越地方会にて発表した。

文 献

- Zollinger, R.M. and Ellison, E.H.: Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann. Surg.*, **142**: 709—728, 1955.
- Gregory, R.A., Tracy, H.J., French, J.M., Sircus: Extraction of gastrin-like substance from a pancreatic tumor in case of Zollinger-Ellison Syndrome. *Lancet*, **1**: 1045—1048, 1960.
- Gregory, R.A.: Memorial lecture; The isolation and chemistry of gastrin. *Gastroenterology*, **51**: 953—959, 1966.
- Gregory, R.A., Grossman, M.I., Tracy, H.J., et al.: Nature of the gastric-secretagogue in Zollinger-Ellison tumors. *Lancet*, **ii**: 543—544, 1967.
- Wermer, P.: Genetic aspect of adenomatosis of endocrine glands. *Am. J. Med.*, **16**: 363—

- 371, 1954.
- 6) Polak, J.M., Stagg, B. and Pearse, A.G.E.: Two types of Zollinger-Ellison Syndrome; immunofluorescent, cytochemical and ultra structural studies of the antral and pancreatic gastrin cells in different clinical states. *Gut*, **13**: 501—512, 1972.
 - 7) 一宮源太: Zollinger-Ellison 症候群の1例. 臨外, **28**: 129—134, 1973.
 - 8) 江本正直: Zollinger-Ellison 症候群と Multiple Endocrine Adenomatosis の2剖検例. 最新医学, **28**: 349—356, 1973.
 - 9) 阿部道夫: いわゆる Zollinger-Ellison 症候群 type L 様の経過をたどった十二指腸潰瘍の1例. 胃と腸, **9**: 1265—1269, 1974.
 - 10) 阿部 薫: 内分泌腫瘍に合併する潰瘍. 臨床外科, **31**: 1001—1009, 1976.
 - 11) 高見 博: 同時多発ホルモン産生を伴った Zollinger-Ellison 症候群の1治験例と本邦報告例の検討. 臨外, **32**: 1321—1327, 1977.
 - 12) 塩野 潔: Zollinger-Ellison 症候群の1例と最近の知見. 外科, **40**: 425—430, 1978.
 - 13) Wilson, S.D.: Ulcerogenic tumors of the pancreas: The Zollinger-Ellison syndrome. In Carey, L.C. ed.: *The Pancreas*, C.V. Mosby Co., Saint Louis, 295—313, 1973.
 - 14) Pearse, A.G.: Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas. *Gut*, **12**: 783—788, 1971.
 - 15) Pearse, A.G. and Polak, J.M.: Endocrine tumors of neural crest: Neuroblastomas, paragangliomas and the APUD concept. *Med. Biol.*, **52**: 3—18, 1974.
 - 16) Braunstein, G.D.: Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Ann. Int. Med.*, **78**: 39—45, 1973.
 - 17) Rausen, S.W.: Placental proteins and their subunits as tumor makers. *Ann. Int. Med.*, **82**: 71—83, 1975.
 - 18) Kahn, C.R.: Ectopic production of chorionic gonadotropin and its subunits by islet-cell tumors. *Eng. J. Med.*, **297**: 565—569, 1977.
 - 19) 翠川 修: ホルモン産生腫瘍. 総合臨床, **19**: 1017—1025, 1970.
 - 20) 石川七郎: 異所性ホルモン産生腫瘍をめぐって. 日本臨床, **29**: 2200—2210, 1971.
 - 21) Larsson, L.I.: Mixed endocrine pancreatic tumors producing several peptide hormones. *Am. J. Path.*, **79**: 271—284, 1975.
 - 22) 井村裕夫: 異所性ホルモン産生腫瘍. 診断と治療, **573**: 160—161, 1977.