

Zollinger-Ellison 症候群の術前診断に対する セクレチン負荷テストの検討

東京医科歯科大学第1外科

杉原 国扶 石井 慶太
寺島 肇 星 和夫

仁和会総合病院外科

福地 吉雄

同 内科

斉 藤 孝

EVALUATION OF THE SECRETIN PROVOCATION TEST FOR ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME —A CASE OF UNUSUAL GASTRIC ULCER—

Kunio SUGIHARA*, Keita ISHII*, Hajime TERASHIMA*, Kazuo HOSHI*,
Yoshio FUKUCHI** and Takashi SAITOH***

First Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine*

Department of Surgery, Jinwakai General Hospital**

Department of Medicine, Jinwakai General Hospital***

索引用語: Zollinger-Ellison 症候群, 胃酸の過分泌, セクレチン負荷テスト

I はじめに

1955年 Zollinger と Ellison¹⁾は, ① 胃酸の過分泌, ② 難治性消化性潰瘍, ③ 非β細胞性膵ラ氏島腫を triad とする ulcerogenetic tumor syndrome の2症例を発表し, 1956年 Eiseman²⁾はこれを Zollinger-Ellison 症候群(以下, Z-E.S)と名付けて独立した疾患群とした。近年, 消化管ホルモン研究は著しく進歩し, 本症候群の本態は gastrinoma であることが明らかとされ, さらにガストリン測定の radioimmunoassay 法の確立によって診断もより容易になり, 報告例は次第に増加している。最近われわれは, 繰り返し施行したガストリン測定と, セクレチン負荷テストによって Z-E.S が推定され, 初回手術時に胃全摘術を施行した症例を経験し, その診断過程で興味ある知見をえたので報告する。

II 症 例

55歳の男子で, 既応歴・家族歴には特記事項を認めない。昭和41年春心窩部痛が出現, 近医で胃潰瘍の診断の

もとに内服治療をうけて以後, 再発再燃を繰り返していた。昭和52年10月に入り, 嘔気・背部痛が増強, 体重減少もみられるようになったが放置していたところ, 昭和53年4月3日より腹部膨満感と下血が始まり, 4月8日早朝大量吐血を来してショック状態で内科に緊急入院, 10日外科に転科した。

入院時, 赤血球128万, ヘマトクリット12%と著明な貧血があり, また総タンパク4.1g/dl, A/G 比0.81ときわめて低栄養であった。

緊急内視鏡検査では, 幽門輪に近接した前庭小弯を中心にほぼ半周を占める巨大な潰瘍が見られ(図1), また胃体部粘膜に広範な出血性びらんが存在した。さらに検査時に約500mlにも及ぶ大量の胃液が吸引されたことから Z-E.S の存在を強く疑い, 以後の諸検索を進める契機となった。

胃透視では, 胃前庭部に巨大なニッシュェがあり, 十二指腸球部以下肛側は拡張が著しく皺壁像も粗大粗造であ

図1 緊急内視鏡 (GIF-P₂) 一胃前庭部の巨大な潰瘍—

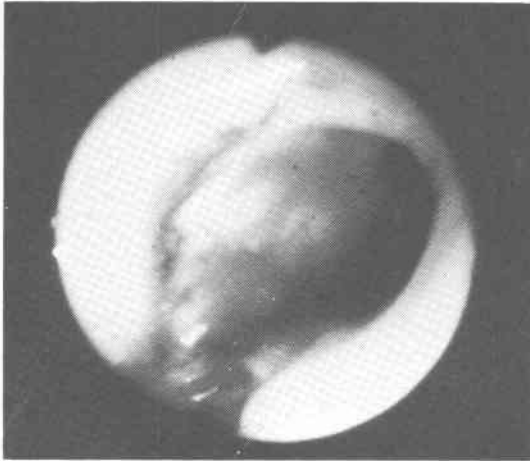


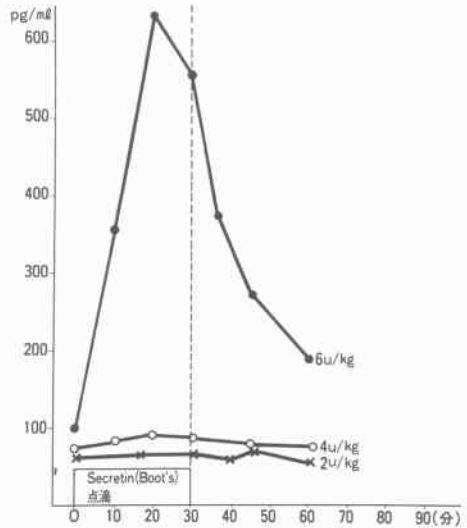
図2 背臥位2重造影一前庭部に巨大な Nische がみられ小弯の短縮が著明である—



った (図2).

tetra gastrin 4μg/kg 皮下注による胃液検査では、BAO 25.4mEq/hr, MAO 30.5mEq/hr, BAO/MAO 比0.85を示し、胃液分泌量もきわめて多く、24時間量は900~2,800ml, 平均2,000ml, 夜間12時間量600~2,000ml, 平均1,380mlで Segal²⁾の基準をほぼ満たしていた。このため、早朝空腹時血中ガストリン値 (以下、G 値) を5回にわたり測定したが、41.9pg/ml から95.6pg/ml で高値を示さなかった。

図3 術前セクレチン負荷テスト—Boot's secretin 2 u/kg, および 4u/kg では反応がみられず, 6 u/kg で著明なガストリン値の上昇を認めた—



また、腹部血管造影では、脾・肝・十二指腸に腫瘍像を認めなかった。

しかし再度胃液検査を行ったところ BAO 30.0mEq/hr, BAO/MAO 比1.01%を示し、Z-E.S が強く疑われたので、カルシウムとセクレチンの負荷テストを施行した。Ca-gluconate 2.5mg/kg 1回静注法によるカルシウム負荷テストでのG 値上昇はほとんどみられなかった。Boot's secretin 2u/kg と4u/kg の30分間点滴静注によるセクレチン負荷テストに対してもG 値の有意の反応は認められず、あらためて6u/kg の30分間点滴静注を行ったところ、95pg/ml であつた値は著明な上昇を示して20分後に641pg/ml とピークに達した (図3)。このため、Z-E.S を強く疑って5月11日手術を施行した。

術中詳細な触視診により脾腫瘍の検索を行ったにもかかわらず、脾内に腫瘍は見いだせず、肝・十二指腸壁にも検索しえた限りでは異常を認めなかったため、脾尾・体部より計3個の生検組織を採取するとともに、胃全摘術を行い、食道—空腸、空腸—十二指腸吻合 (空腸間置) にて再建した。

切除胃は前庭部小弯を中心に幽門輪に接した2.5×3.0 cm の U-I-IVの潰瘍があり、胃体上部まで粘膜のびらんが認められた (図4)。病理組織学的検索では、脾生検組織中に腺腫や脾島の過形成はみられなかった。また切除胃の胃体部粘膜では、腺窩上皮に比べて壁細胞が密

図4 切除胃—幽門輪に近接した U1-4 の潰瘍と体部の粘膜びらんがみられる—

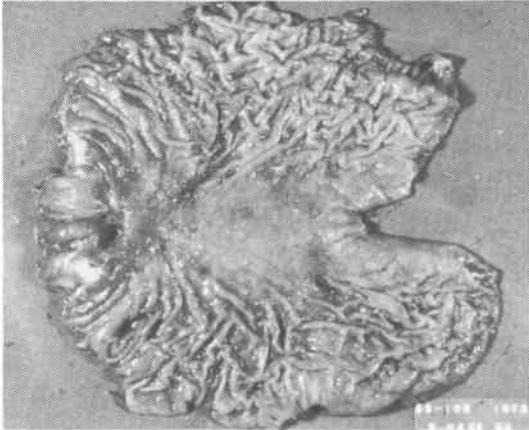
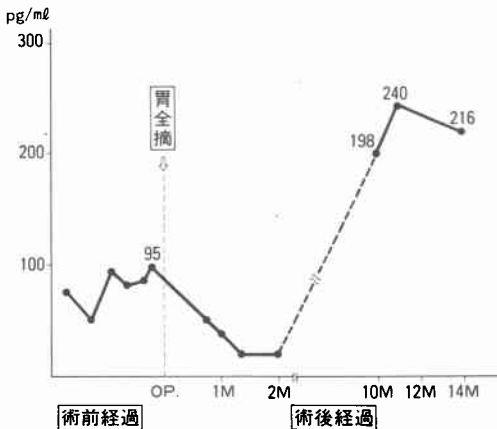


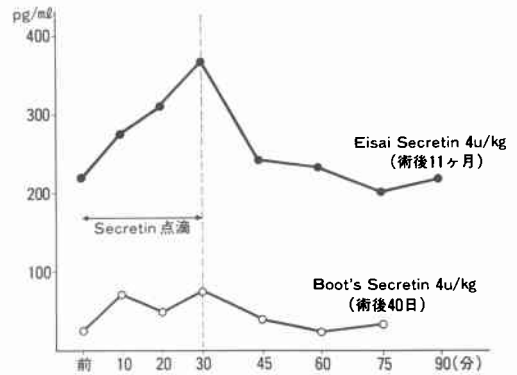
図5 ガストリン値の推移—術後2カ月で20pg/ml となったガストリン値が11カ月目に 240pg/ml へと上昇し、以後高値を保っている—



で、reactive hyperfunction を示唆する組織像であった。

術後経過は順調で、空腹時G値は次第に低下して術後2カ月ではついに20pg/ml 以下となった。ところが術後10カ月になって198pg/ml, 11カ月目に240pg/ml と胃全摘術後にもかかわらず高値を示すようになった(図5)。またセクレチン負荷テストを行うと、術後40日目の Boot's secretin 4u/kg 投与では、20pg/ml であったG値は最高60pg/ml まで上昇する反応をみとめ、11カ月目に Eisai secretin (Secrepan) 4u/kg 投与を行ったところ240pg/ml から384pg/ml へと80%上昇し、明らかにセクレチンテスト陽性を示していた(図6)。しかし血清Ca値8.6mg/dl, P値3.9mg/dl と正常であることから、本

図6 術後セクレチン負荷テスト—術後40日目のガストリン値の反応はわずかであるが、11カ月目では著明な反応を示した—



症例には gastrinoma が存在する可能性が高いと考えて現在なお経過観察を行っている。

III 考察

Z-E.S に高ガストリン血症を伴うことが明らかにされて以後、その診断は比較的容易となり、欧米ではすでに2,000例以上が集計されており、わが国でも疑診例を含めると70数例が報告されている。

従来、Z-E.S の診断は胃切除後の難治性再発潰瘍のために数回にわたる手術を行い、臍腫瘍が発見されて初めて確認される場合が大部分であったが、最近は空腹時G値を測定してその高値をもって診断される症例が増加している。われわれの症例は通常の Z-E.S とは様態を異にし、酸分泌動態からは本症候群が強く疑われたにもかかわらず、G値が比較的低いため診断がきわめて困難で、数回のセクレチン負荷テストの結果、Z-E.S を推定して胃全摘を行い、その後の経過観察中に高ガストリン血症を示すようになった。このことにより、あらためて Z-E.S 症候群の診断に対する負荷テストの重要性が認識された。したがって、本稿では Z-E.S の診断に関して若干の考察を加えたい。

Segal³⁾ は本症候群の胃酸過分泌に注目し、胃液検査の上から、① BAO 20mEq/hr 以上、② MAO 60mEq/hr 以上、③ BAO/MAO 比0.6以上の3つの診断基準を示し、その他補助的に夜間12時間胃液分泌量1,000ml あるいは100mEq 以上を加えている。残胃あるいは迷切後の基準は明確ではないが、Mayo Clinic など⁴⁾では一応 BAO 5mEq/hr, BAO/MAO 比0.6以上としている。しかし以上の全ての基準を満たすことが必須ではなく、①および③が Z-E.S の疑いをもつ上で重要と思われる。

また、Basso & Passaro⁵⁾ はカルシウムの静注で本症候群は有意に胃酸分泌量が増加することに注目し、Z-E.Sの機能的試験法としてカルシウム負荷テストを発表し用いられた。

その後血中ガストリン値の測定が容易になると、高ガストリン血症がもっとも有効な診断基準となり、Thompson ら⁶⁾、Isenberg ら⁷⁾、Deveney ら⁸⁾によって500~1,000pg/ml までの診断基準が設定されている。しかしこれらの基準以下のG値を示す症例もあり、また各種疾患でのG値の測定結果が発表されるようになると、高ガストリン血症を示す疾患はZ-E.S だけではないことが明らかとなり、各種負荷テストが試みられるようになった。

Passaro ら⁹⁾は、カルシウム投与により胃酸分泌亢進と同時に血中G値の著明な上昇がみられることから、ガストリン測定のみからカルシウム負荷テスト陽性を本症候群の特徴とした。

一方、胃切除後の retaining antrum 症例では高ガストリン血症を示し、カルシウム負荷テストも陽性であるためZ-E.S との鑑別が必要となる。Isenberg ら¹⁰⁾、Thompson ら¹¹⁾はセクレチン静注後のG値の変動を検討し、retaining antrum や antral G-cell hyperplasia などの症例ではG値が抑制されるのに対して、Z-E.S では逆に著明な上昇を示すことを明らかにし、カルシウム負荷テストよりもさらに選択的な診断法を確立した。また Lamers ら¹²⁾はカルシウムとセクレチンの両負荷テストを同一症例に施行し、比較検討して、セクレチン負荷が診断的により有効であったと報告している。

以上のように、カルシウムやセクレチン負荷テストの結果がZ-E.Sの本態を忠実に反映していることから、現在ではZ-E.Sの確定診断は、古典的な triad にとらわれることなく、①胃酸の過分泌、② gastrinoma の存在、または gastrinoma 末確認例ではカルシウムあるいはセクレチン負荷テスト陽性、の2つでなされており、潰瘍の有無はそれほど重要視されなくなってきた。ちなみに Regan ら¹³⁾は、Mayo Clinic でのZ-E.Sを1970年を境に前後期にわけ、後期では潰瘍非形成例(びらん、腹部症状など)が多数みられたと発表している。

われわれは、本症例の術前後の検討によって上記①、②の条件を満足しているところから、これがZ-E.Sの範疇に入るものと考えているが、この診断過程で興味ある所見を認めた。

第1点は、負荷セクレチン量とガストリン放出反応と

の関係である。従来よりセクレチン負荷量については一定の見解がえられておらず、Boot's secretin として2u~12u/kg までの投与量が記載されている。本症例ではすでに図3で示したように、2度にわたる2u~4u/kgの負荷ではG値の反応はほとんどみられず、6u/kgとしてはじめて急激な上昇がみられた。この理由については不明であるが、gastrinomaからのガストリン放出に要するセクレチン量は一定ではなく、最大放出刺激濃度を投与して初めてG値が上昇するのではないかと考えられる。したがって少量の投与量で負荷テストが陰性であった場合にも直ちに本症候群を否定することなく、さらに増量して検討するという慎重な態度が望まれる。一方、投与したセクレチンの純度も関与している可能性がある。Boot's secretin は低純度でありCCK-PZなどが含まれており、assay系にガストリン様物質が混入して測定される可能性があることはすでに指摘されている。図6で示した術後40日目のセクレチン負荷テストでは、これらの要素を考慮すると必ずしも陽性と判定することは危険であり、11カ月目により純粋なEisai secretin (Secrepan)を同量投与してはじめてセクレチン負荷テスト陽性と判定した。

また、この症例のように空腹時G値が比較的低値を示すこともまれではない。とくに本邦では秋元ら¹⁴⁾の報告にもみられるように、G値は外国例に比べて比較的低く注意を要する。Deveney ら⁸⁾は本症候群65例の検討を行い、49例の gastrinoma 確認例のうち500pg/ml以上を示したのは24例(49%)だけで、22例は75~300pg/mlであり非Z-E.S群とオーバーラップしていたが、このような症例も全例負荷テストは陽性であったと報告している。われわれも自験例のうち確定診断時に2,000~15,000pg/mlと異常高値であった2症例が、前回手術時にはわずか180~310pg/mlにすぎなかった事実を経験しており、負荷テストの重要性を痛感している。

第3に、本症例は胃全摘後にG値は一時次第に低下し、その後約10カ月で高値をとる経過を示した。gastrinomaが残存してもその標的器官である胃粘膜壁細胞が無ければ潰瘍の再発は起こらず、したがってZ-E.Sに対する治療は胃全摘術が最も有効であることは広く知られている。胃全摘後のG値の長期間の推移については十分な検討が行われておらず、本症例でみられた現象は、gastrinomaがfunctional tumorであることを考えると標的器官の喪失が一過性にガストリン放出機能を減弱させたものであろうと推定されるが、以後の再上昇を考慮

すると機能が一方的に退行すると考えるには異論がある。

術前のG値および腫瘍の未確認という2点から本症例をZ-E.Sと確定することには抵抗があるかと思われる。しかしわれわれは術後経過観察過程でのG値の異常上昇と、術前後のセクレチン負荷テストの結果から、本症例をZ-E.Sの「一垂型」ととらえており、その本態については不明であるが、今後多数例の検討が積極的に行われると、同様の所見を示す症例が経験されてくるのではないかと考えている。

IV まとめ

空腹時血中ガストリン値は低値を示したが胃液分泌動態よりZ-E.Sを強く疑い、数回のセクレチン負荷テストにより推定診断し、胃全摘術を施行した55歳男子の症例を報告し、診断上の諸問題を中心に検討した。

現在、消化性潰瘍に対する各種外科手術は広く行われており、その死亡率や再発率は極めて低い。また本症候群の発生頻度も非常に少ないが、見逃されて手術を受けた場合の再発は必至であり、2度3度と外科的侵襲が加えられ、不幸な転帰をとる症例もみられる。したがって消化性潰瘍に対しては必ず慎重に胃液検査を施行し、とくにBAOが高値あるいはBAO/MAO比が高率を示す場合には、固定した診断基準にとられることなく本症候群を念頭におき、カルシウム、セクレチン負荷などの機能的なガストリン測定をくり返し行うという慎重な診断態度が必要であろう。

(本症例の要旨は、第691回外科集談会で発表した)

文 献

- 1) Zollinger, R.M. and Ellison, E.H.: Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann. Surg.*, **142**: 709—728, 1955.
- 2) Eiseman, B., et al.: A non-insulin producing islet cell adenoma associated with progressive peptic ulceration (the Zollinger-Ellison syndrome). *Gastroenterology*, **31**: 296—304, 1956.
- 3) Segal, H.L.: Symposium on gastric mucosa—Physiology of gastric secretion. *Am. J. Gastroenterol.*, **44**: 423—430, 1965.
- 4) Cameron, A.J., et al.: Zollinger-Ellison syndrome (clinical features and long-term follow-up). *Mayo Clin Proc.*, **49**: 44—51, 1974.
- 5) Basso, N. and Passaro, E. Jr.: Calcium-stimulated gastric secretion in the Zollinger-Ellison syndrome. *Arch Surg.*, **101**: 399—402, 1970.
- 6) Thompson, J.C., et al.: Clinical role of serum gastrin measurements in the Zollinger-Ellison syndrome. *Am. J. Surg.*, **124**: 250—260, 1972.
- 7) Isenberg, J.I., et al.: Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*, **65**: 140—165, 1973.
- 8) Deveney, C.W., et al.: The Zollinger-Ellison syndrome—23 years later. *Ann. Surg.*, **188**: 384—393, 1978.
- 9) Passaro, E., et al.: Calcium challenge in the Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery*, **72**: 60—67, 1972.
- 10) Isenberg, J.I., et al.: Unusual effect of secretion on serum gastrin, serum calcium, and gastric acid secretion in a patient with suspected Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*, **62**: 626—631, 1972.
- 11) Thompson, J.L., et al.: Effect of secretin on circulating gastrin. *Ann. Surg.*, **176**: 384—393, 1972.
- 12) Lamers, C.B.H., et al.: Comparative study of the value of the calcium, secretin, and meal stimulated increase in serum gastrin to the diagnosis of the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut.*, **18**: 128—234, 1977.
- 13) Regan, P.T., et al.: A reappraisal of clinical, roentgenographic and endoscopic features of the Zollinger-Ellison syndrome. *Mayo Clin. Proc.*, **53**: 19—23, 1978.
- 14) 秋元 博ほか: Zollinger-Ellison 症候群—術前に診断しえた一症例と本邦症例の集計より見た診断法を中心に—。日消誌, **74**: 1724—1734, 1977.