

## Zollinger-Ellison 症候群の 1 例

西宮市立中央病院外科

柴田 信博 渡瀬 誠 藤本 直樹

相川 隆夫 野口 貞夫

同 臨床病理科

玉 井 正 光

### A CASE REPORT OF ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME

Nobuhiro SHIBATA, Makoto WATASE, Naoki FUJIMOTO,  
Takao AIKAWA, Sadao NOGUCHI\* and Masamitsu TAMAI\*\*

Department of Surgery\* and Department of Clinical Pathology\*\*,  
Nishinomiya Municipal Central Hospital

索引用語: Zollinger-Ellison 症候群, ガストリノーマ

#### はじめに

本邦における Zollinger-Ellison 症候群 (ZES) の報告は、岸本ら<sup>1)</sup>によると1983年までに130例前後であり、これは欧米の報告<sup>2)-5)</sup>と比べると、比較的まれな疾患であるといえる。また、ZESのうち、ガストリノーマの局在が明らかなものは、60%前後にすぎず<sup>6)7)</sup>、局在診断については多くの問題がある。

今回、ZESの1例を報告し、腫瘍局在診断についての文献的考察を行った。

#### 症 例

症例: 45歳, 男性。

主訴: 上腹部痛。

家族歴: 母親が直腸癌にて死亡した以外、特記事項なし。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和59年5月初旬ごろから、空腹時上腹部痛が出現するようになり、前後して時々水様性下痢が続くようになった。その後、タール便の排出を認めたため、5月、某院へ入院した。上部消化管 X 線透視および内視鏡検査にて、十二指腸球部潰瘍と下行脚の潰瘍(図1)を指摘され、内服治療(シメチジン800mg/日)をうけ、病状軽快のため退院した。以後シメチジン200mg~800mg/日内服により経過観察されていたが、潰瘍は再燃を繰り返していた。昭和62年2月20日、

図1 上部消化管透視写真。十二指腸下行脚は輪状に狭窄像(→)を認める。



上腹部に広がる腹痛のため、当院内科へ緊急入院した。全経過を通じて、胃液検査および血清ガストリンの定量は一度もなされていなかった。体重減少は認めない。

入院時現症: 体格、栄養中等度で全身状態は良好である。眼瞼結膜に軽度の貧血を認める。黄疸はない。頭・頸・胸部に理学的異常所見を認めない。腹部は平坦、軟で上腹部に軽度の圧痛と強い自発痛を認めた。

入院後経過: 入院2日目に、上腹部激痛を生じ、腹部単純 X 線写真にて free air 像を認め、消化性潰瘍穿孔の診断にて外科に紹介され、同日緊急手術を施行し

た。開腹すると、十二指腸球部前壁に潰瘍の穿孔があり、広範囲胃切除術および胃空腸吻合術を行い閉腹した。下行脚の潰瘍は認めなかった。術後、留置胃管から1日2,000mlにおよぶ胃液の排出を認めたため、ZESを疑い血清ガストリンを測定したところ、606.9 pg/mlと高値を呈しており、直ちにファモチジン180 mg/日を経静脈的に投与しつつ諸検査を施行した。

胃液および内分泌学的検査成績：空腹時胃液検査(残胃での)では、基礎酸分泌量(BAO)=11.08mEq/lと高値であった。セクレチン負荷(セクレパン130U, i.v)では、血清ガストリン値は異常な高反応を示した(図2)。血清カルシウム値(8.9mg/dl)、副甲状腺ホルモン(0.6ng/ml以下)、カテコールアミン値(ノルアドレナリン60pg/ml、アドレナリン70pg/ml以下)は、正常範囲であった。

吻合部内視鏡所見：術後13日目に行った内視鏡検査では、すでに空腸輸出脚に巨大な潰瘍が発生していた。

腫瘍局在診断：腹部超音波検査、腹部 computed tomography(以下CT)、腹部血管造影を施行したが、腹瘍は発見できなかった。また、経皮経肝の門脈血採血を行い、各部位のガストリン値を測定したが、いずれの部位も肘静脈血の値と有意な差を認めなかった

図2 セクレチン負荷後血清ガストリン値

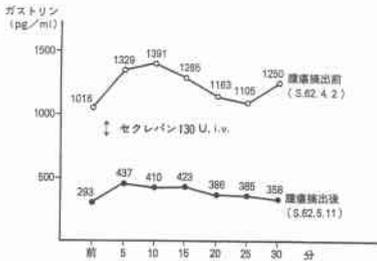
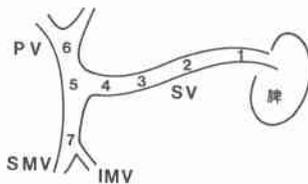


図3 門脈血中のガストリン値



肘静脈	1014 pg/ml
1.	1099
2.	1165
3.	1000
4.	1194
5.	1294
6.	1150
7.	1097

(図3)。

以上より、ZESの確診は得られたが、腫瘍局在部位不明のまま、残胃全摘および術中腫瘍検索を目的として、4月7日、再開腹した。

手術所見および手術術式：残胃を全摘した後、十二指腸および膵尾部を受動し、十二指腸、空・回腸、腸間膜、全膵をくまなく触診したところ、膵頭上部前面で十二指腸の膵附着部から約1cm離れた部位に、径1cmの白色髄様の硬い結節を解知した。これを摘出して迅速凍結組織検査するに、腫瘍はリンパ節で内分泌腫瘍の転移であった(図4、5)。さらに超音波を用いて膵を検査したが、腫瘍は発見できなかったため、Roux-en-Y法にて再建を行い閉腹した。摘出した残胃には潰瘍を認めず、また空腸にみられた潰瘍もほとんど

図4 摘出腫瘍剖面写真。腫瘍は灰白色、充実性で硬い。

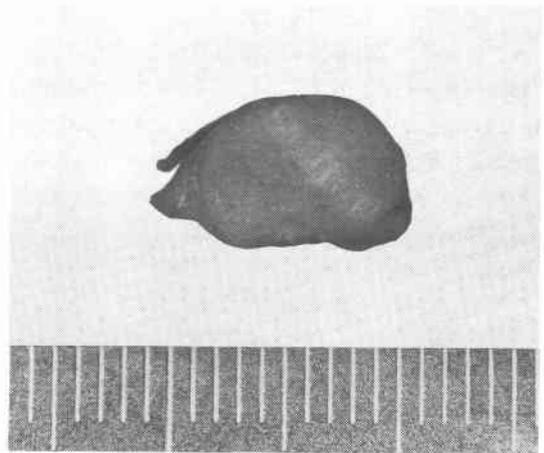
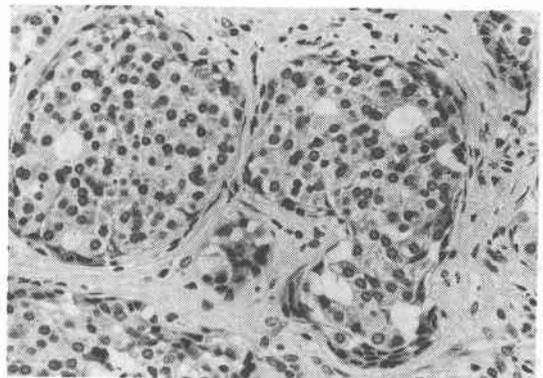


図5 腫瘍組織標本写真。(アビジン・ビオチン・アフィニティ染色法)×400。細胞質内のガストリンが染色されている。



ど治癒していた。

術後経過：術後の経過は良好で、第34病日に軽快退院した。なお、術後の血清ガストリン値は、239pg/mlと低下したが、セクレチン負荷テスト（セクレパン130U, i.v.）では陽性（図2）であり、腫瘍の残存を示している。現在、外来にて嚴重なフォローアップを行っている。

### 考 察

Zollinger と Ellison による最初の報告<sup>6)</sup>以来、ガストリンの抽出、定量化をはじめとする多くの研究により、ZES の診断は、現在では困難なものではなくなった<sup>9)~11)</sup>。

一方、ZES は、ガストリン分泌腫瘍（ガストリノーマ）によって起される病態であるため、その根治的治療は、ガストリノーマの全摘出であり、このためには、術前および術中における腫瘍の局在診断は必須のものである。しかし、腫瘍の局在診断には限界があり、文献的にはZESのうち10~48%のものが腫瘍局在不明と報告されている<sup>6)</sup>。

腫瘍の局在診断方法としては、超音波検査やCTスキャン、血管造影などの画像診断によるもの<sup>10)12)13)</sup>、門脈血サンプリング（portal venous sampling, 以下PVS）<sup>14)15)</sup>や選択的動脈内セクレチン注入試験（selective arterial secretin injection, 以下SASI test）<sup>16)</sup>により局在を推察する方法、開腹して注意深い触診により腫瘍を発見する方法<sup>10)</sup>がある。

Bonfils ら<sup>17)</sup>や Deveney ら<sup>13)</sup>は、ZEN の40%以上は、開腹時に腫瘍局在が不明であったと報告しているが、Norton ら<sup>5)</sup>は、画像診断と術中の検索により73%の症例で腫瘍が発見できたと報告している。この差は、おそらく、経験された症例のガストリノーマの大きさに由来するものと考えられ、1cm未満のガストリノーマの発見はやはり困難といわざるをえない<sup>10)</sup>。現在では、腫瘍局在診断のための最も確かな方法は、PVSであるとされている<sup>11)</sup>。Vogel ら<sup>18)</sup>は、PVSにより腫瘍局在を推測し、3mmのガストリノーマを切除しているが、これとて20~30%のfalse-positiveがある<sup>15)</sup>。また、PVSやSASI testにより、腫瘍を触れなくとも、腫瘍の存在が疑われる部分を切除することによってmicrogastrinomaを切除したという報告もみられる<sup>16)18)</sup>。さらに、開腹による腫瘍の検索も大切で、Harmon ら<sup>19)</sup>は、各種の検査で局在が不明であったものでも、開腹により腫瘍局在が明らかになったものもかなりあると述べている。Miyata ら<sup>20)</sup>の報告例は、触診法

の大切さを示しているし、本症例も術中触診により1cmの腫瘍を発見できたのである。ガストリノーマは、カルチノイド系の腫瘍であるため触診上硬く、このために1cm前後の小さな腫瘍であっても発見しやすいと考えられる。

このように、現時点におけるZESに対する治療方針<sup>11)</sup>は、MEN 1型を除外するとともに、前述した検査法を駆使して、できるかぎり腫瘍局在診断を行い、積極的に腫瘍切除を行うという方向に向いつつあり<sup>4)5)18)</sup>、盲目的脾臓切除<sup>21)</sup>は行われなくなった。また、H<sub>2</sub>blockerの出現により、腫瘍摘出が完全と判断された場合は、胃全摘も行われなくなっており、胃全摘の適応は、本症例のように、明らかな残存腫瘍があるが局在が不明な場合で、H<sub>2</sub>blockerの長期連用が不可能な場合と、その適応も縮小されつつある<sup>11)</sup>。ガストリノーマの多発性という特徴を考慮すれば、腫瘍の全摘出の有無は、摘出後の血中ガストリン値と負荷テストによって判断されるものであり<sup>11)18)</sup>、このためには、腫瘍摘出直後のガストリン定量が短時間内に測定できるようにすることが望ましい<sup>16)</sup>。

### おわりに

十二指腸潰瘍穿孔のため緊急手術が行われ、術後の留置胃管からの大量胃液排出を契機として診断されたZESの1例を報告した。再開腹し、触診により脾頭部前面のリンパ節転移を発見、切除したが、原発巣は不明であったため、胃全摘を併用した。

### 文 献

- 1) 岸本真也, 梶山悟郎, 三好秋馬: 本邦臨床統計集. 診療に必須の情報, 数値. Zollinger-Ellison 症候群. 日臨 41: 931-945, 1983
- 2) Friesen SR: Treatment of the Zollinger-Ellison syndrome A 25 year assessment. Am J Surg 143: 331-338, 1982
- 3) Zollinger RM, Ellison EC, O'Dorisio TM et al: Thirty experience with gastrinoma. World J Surg 8: 427-432, 1984
- 4) Mignon M, Ruzsiewicz P, Haffar S et al: Current approach to the management of tumoral process in patients with gastrinoma. World J Surg 10: 703-710, 1986
- 5) Norton JA, Collen MJ, Gardner JD et al: Prospective study of gastrinoma localization and resection in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 204: 468-479, 1986
- 6) Jensen RT, Gardner JD, Raufman JP et al: Zollinger-Ellison syndrome: Current concepts and management. Ann Int Med 98: 59-75, 1983

- 7) 杉山 貢：ガストリノーマ、胆と膵 5：725—733, 1984
- 8) Zollinger RM, Ellison EH： Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 142：709—728, 1955
- 9) Modlin IM, Jaffe BM, Sank A et al： The early diagnosis of gastrinoma. *Ann Surg* 196：512—517, 1982
- 10) Townsend CM, Thompson JC： Gastrinoma. *Surg Clin North Am* 66：695—712, 1986
- 11) Deveney CW, Deveney KE： Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma)： Current diagnosis and treatment. *Surg Clin North Am* 67：411—422, 1987
- 12) Mills SR, Doppman JL, Dunnick NR et al： Evaluation of angiography in Zollinger-Ellison syndrome. *Radiology* 131：317—320, 1979
- 13) Deveney CW, Deveney KE, Stark D et al： Resection of gastrinomas. *Ann Surg* 198：546—553, 1983
- 14) Burchard F, Stage JG, Stadil F et al： Localization of gastrinomas by transhepatic portal catheterization and gastrin assay. *Gastroenterology* 77：444—450, 1979
- 15) Cherner JA, Doppman JL, Norton JA et al： Prospective assessment of selective venous sampling for gastrin to localize gastrinomas. *Gastroenterology* 90：1371, 1986
- 16) Imamura M, Minematsu S, Suzuki T et al： Usefulness of selective arterial secretin injection test for localization of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 205：230—239, 1987
- 17) Bonfils S, landor JH, Mignon M et al： Results of surgical management in 92 consecutive patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 194：692—697, 1981
- 18) Vogel SB, Wolfe MM, McGuigan JE et al： Localization and resection of gastrinomas in Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 205：550—556, 1987
- 19) Harmon JW, Norton JA, Collin MJ et al： Removal of gastrinomas for control of Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 200：396—404, 1984
- 20) Miyata M, Nakao K, Sakamoto T et al： Removal of mesenteric gastrinoma： A case report. *Surgery* 99：245—248, 1986
- 21) Fox PS, Hofmann JW, Wilson SD et al： Surgical management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am* 54：395—407, 1974