

Zollinger-Ellison 症候群手術例の遠隔成績

東北大学第1外科

齊藤 貞徳 佐々木 巖 内藤 広郎
舟山 裕士 神山 泰彦 佐藤 寿雄

FOLLOW-UP STUDY OF SURGICALLY TREATED PATIENT WITH ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME

Sadanori SAITO, Iwao SASAKI, Hiroo NAITO,
Yuji FUNAYAMA, Yasuhiko KAMIYAMA and Toshio SATO
First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

教室で経験した4例のZE症候群について術後遠隔時調査を行ったところ、肝転移を認めた症例を含め、その予後は良好であった。退院時に比べて遠隔時の空腹時血漿ガストリン値が低値を示した症例で、セクレチン負荷試験時のガストリンの反応量が退院時に比べて遠隔時の方がより著明に増加した症例を認めた。遠隔時における血清ガストリン値の測定は空腹時値における検討の他に負荷試験による検討も重要であると思われた。また、セクレチン負荷試験時に血漿 pancreatic polypeptide (以下PP)値の総反応量が増加している症例を認め、血漿PP値を測定することは、本症の診断の助けとなる場合もあると思われた。

索上用語：Zollinger-Ellison 症候群，血漿ガストリン値，血漿 pancreatic polypeptide 値，
セクレチン負荷試験

I. はじめに

Zollinger-Ellison 症候群 (以下, ZE 症候群) は1955年に初めて報告¹⁾され、近年では Radioimmunoassay 法による血漿ガストリン値測定の普及に伴い多数の報告がなされている。本症に対する外科治療については、最近の H₂-receptor antagonist や proton pump inhibitor などの開発により従来²⁾の胃全摘術を主体とする方針が見直しされつつあり、腫瘍摘出のみを行うなどの種々の治療方針が推奨されてその成績が目ざましくある。しかし、本症例の国内における報告はこれまでに多くを数えているにもかかわらず、その遠隔成績について述べたものは少なく十分な検討が行われていない。著者らはこれまでに4例のZE症候群手術例を経験しているが、今回はこれらの症例について術後遠隔調査を行い、血漿ガストリン値および pancreatic polypeptide 値 (以下, PP 値) の変動を中心に検討したので報告する。

II. 症例提示

1. 症例の概要

対象とした症例の概要は表1に示したごとく4例のZE症候群で、いずれも女性である。全症例が消化性潰瘍のためにすでに手術を受けているが、術後に潰瘍が再発したために当科入院となりZE症候群の診断の下に手術が施行された。手術は全例に残胃全摘術および膵尾部切除術が施行され、手術時に膵腫瘍が確認されて腫瘍の摘出されたのは症例4のみであった。症例1では組織学的に十二指腸後部リンパ節にガストリノーマの転移を認め、症例4では膵尾部に腫瘍の存在と肝右葉にも多発性の転移巣を認めた。

2. 入院時および退院時検査成績

1) 胃酸分泌

テトラガストリン刺激 (4 μ g/kg 筋注) による胃液検査成績は表2に示すごとく、いずれの症例も迷走神経切断術後、または広範囲胃切除後としてはいずれも高値を示した。症例4ではテトラガストリン刺激後に出血が生じたためにBAOのみ測定可能であったが、7.5 mEq/hr と高値を示した。

<1988年4月13日受理>別刷請求先: 齊藤 貞徳
〒980 仙台市星陵町1-1 東北大学医学部第1外科

図1 各種負荷試験時の血漿ガストリン値の変動

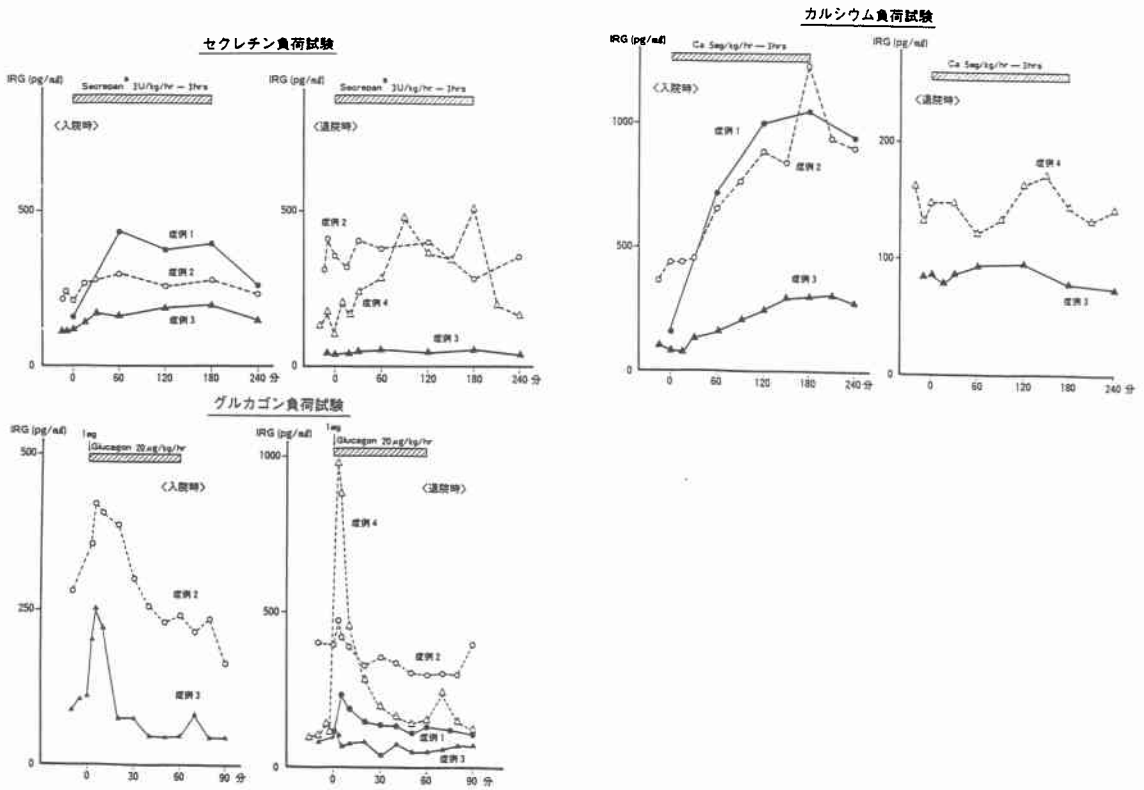


表1 症例の概要

年齢	性	入院時診断	手術々式	転移	
症例1	49	F	十二指腸潰瘍術後再発	SV+P→残胃全摘, 脾尾側切除術	十二指腸後部リンパ節
症例2	51	F	吻合部潰瘍, 結腸潰瘍, 胃空腸結腸瘻	B-II → 残胃全摘, 脾尾側切除術, 左半結腸切除術	—
症例3	37	F	吻合部潰瘍	B-I → 残胃全摘, 脾尾側切除術	—
症例4	64	F	吻合部潰瘍	B-I → 残胃全摘, 脾尾側切除術	肝右葉

SV+P: Selective Vagotomy with pyloroplasty B-II: Billroth II
B-I: Billroth I

表2 胃液検査成績

症例	BAO	MAO	PAO	BAO/MAO
1. A.S.	6.7	24.6	26.0	0.3
2. T.S.	14.2	12.5	13.3	1.1
3. M.O.	1.8	11.1	12.0	0.16
4. H.F.	7.5	—	—	—

テトラガストリン 4μg/kg i.m.

2) 血漿ガストリン値

入院時および胃全摘術後退院時に行った各種負荷試験時の血漿ガストリン値の変動は図1に示すごとくである。

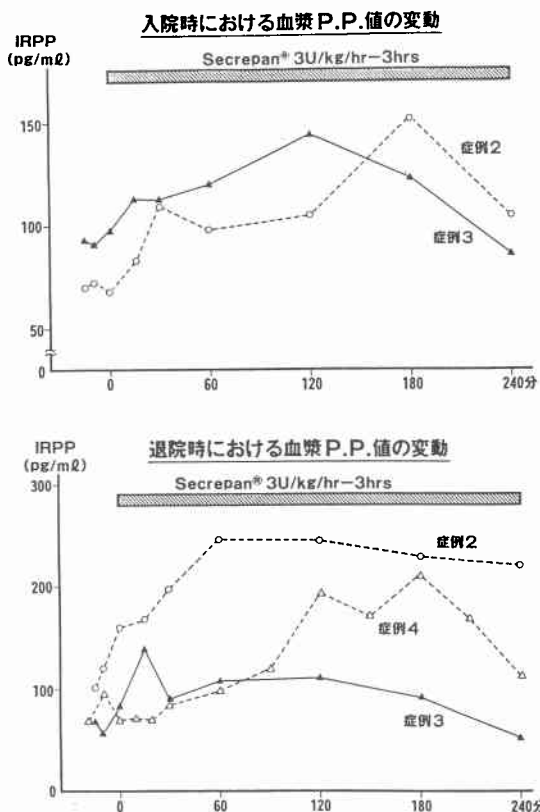
エーザイ社セクレパンを用いて、セクレチン3U/kg/hrを3時間持続静注した入院時のレクレチン負荷試験についてみると、症例1は負荷前値156pg/mlより

負荷後ピーク値429pg/mlまで上昇したが、症例2と3では負荷前値および負荷後ピーク値はそれぞれ、211, 115pg/ml, および296, 196pg/mlであった。

しかし、グルカゴン20μg/kg/hrを投与したグルカゴン負荷試験では、症例2および3は、それぞれ負荷前値280および112pg/mlより負荷後ピーク値420および254pg/mlまで著明な血漿ガストリン値の上昇を示した。

また、カルシウム5mg/kg/hrを3時間持続静注した

図2 セクレチン負荷試験時の血漿 PP 値の変動



カルシウム負荷試験では、症例 1, 2, 3 において、それぞれ負荷前値 160, 440, 85pg/ml より負荷後ピーク値 1050, 885, 310pg/ml まで著明な上昇を示し、いずれも ZE 症候群の診断基準²⁾を満たすものであった。

胃全摘後退院時の各種負荷試験時の血漿ガストリン値は図 1 に示すごとく、いずれの症例においても胃全摘術後としては高値であるが、負荷後に著明な増加を認めたのは肝右葉に転移巣を認めた症例 4 のみであった。

3) 血漿 PP 値

入院時および退院時におけるセクレチン負荷試験時の血漿 PP 値の変動は図 2 に示すごとくである。血漿 PP 値は、抗体として Novo 社より提供された K-5418 を使用し、RIA 法にて測定した³⁾。入院時では、症例 2 および 3 でそれぞれ負荷前値 69 および 99pg/ml より負荷後ピーク値 152 および 145pg/ml まで上昇したが、退院時では症例 2, 3, 4 でそれぞれ負荷前値 160, 83, 72pg/ml より負荷後ピーク値 253, 141, 212pg/ml まで上昇した。

表 3 遠隔時成績

	術後経過年数	体重 (kg)	血液検査	肝機能	蛋白 (g/ml)	75gOGTT
症例 1	7年8ヵ月	60 (47)	正常	正常	7.2	D.M.
症例 2	3年	43 (35)	正常	正常	8.0	正常
症例 3	3年	38 (35)	軽度貧血	正常	6.9	正常
症例 4	3年	43 (40.5)	軽度貧血	正常	7.1	D.M.

() : 入院時体重 D.M. : 糖尿病性パターン

3. 遠隔時検査成績

術後遠隔時に診察し、空腹時血漿ガストリン値を測定した。また、症例 2 では腹部 computered tomography (以下 CT) を、症例 4 では腹腔動脈造影を行い、それぞれ腫瘍の有無、転移巣の増大傾向について検討した。遠隔時における負荷試験として、症例 1 を除く 3 例の ZE 症候群にセクレチン負荷試験を行い、血漿ガストリン値および PP 値の変動についても検討を加えた。

1) 一般検査所見および血液所見

表 3 に示すように、遠隔時までの術後経過年数は症例 1 で 7 年 8 ヵ月、症例 2, 3, 4 で 3 年であった。いずれの症例においても体重の増加を認め、一般状態は良好であった。血液所見では、症例 3 と 4 で軽度の貧血を認め、75g OGTT で症例 1 と 4 で糖尿病性パターンを示したが、肝機能、血清蛋白などはほぼ正常であった。また社会復帰状態はいずれの症例においてもほぼ完全な状態であった。

2) 腹部 CT および腹腔動脈造影所見

遠隔時に症例 2 に行った腹部 CT は、残存脾、肝などには腫瘍陰影を認めず異常所見は認めなかった。

症例 4 では腹腔動脈造影を施行したが、肝右葉に多発性の転移巣を認めたが、退院時に比べて転移巣の増大傾向をほとんど認めなかった。

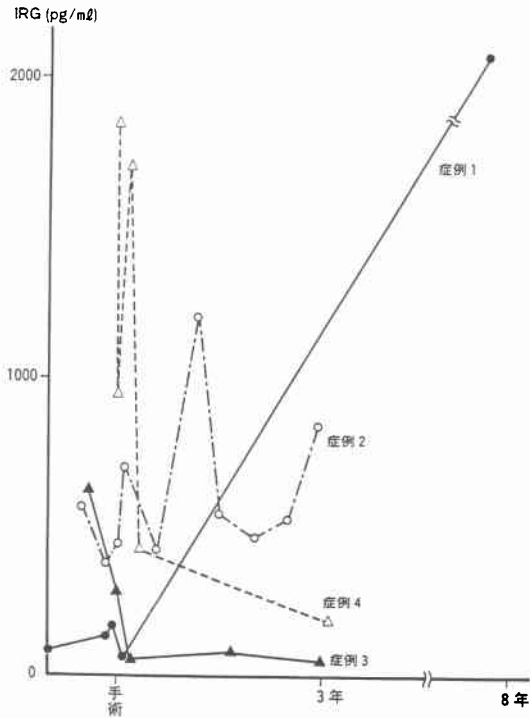
3) 空腹時血漿ガストリン値の推移

空腹時血漿ガストリン値は、図 3 に示すごとく、症例 1 では手術直後にやや低下したが、7 年 8 ヵ月後の遠隔時には 2,070pg/ml と著しく高値を示した。症例 2 では術前より術後遠隔時まで、空腹時血漿ガストリン値は 400 から 1,200pg/ml の間で大きく変動している。症例 3 では、術後に空腹時血漿ガストリン値は著明に低下し、遠隔時でも 40pg/ml と低値を示した。症例 4 では、空腹時血漿ガストリン値が手術直後に大き

く変動したが、遠隔時では退院時に比べて低値を示した。

4) セクレチン負荷試験

図3 空腹時血漿ガストリン値の推移



セクレチン3U/kgを bolus injection 後、同量を1時間持続静注する方法で、セクレチン負荷試験を胃全摘術後退院時では症例2と4に、遠隔時では症例2, 3, 4に行った。

a) 血漿ガストリン値

退院時の血漿ガストリン値は、図4に示すごとく、症例2では150pg/mlから375pg/mlの間で変動し、セクレチン負荷後の著明な上昇を示さなかった。しかし、肝転移を認めた症例4では、血漿ガストリン値はセクレチン負荷後に1,035pg/mlまで急激な上昇を示した。

遠隔時では、症例2は退院時と同様にセクレチン負荷後の著明な上昇を示さなかったが、血漿ガストリン値は379pg/mlから713pg/mlの間で変動し、胃全摘術後としては依然として高値を示した。症例3ではセクレチン負荷後の血漿ガストリン値の上昇をほとんど認めず、血漿ガストリン値は20pg/mlから45pg/mlの間で推移を示した。症例4ではセクレチン負荷後に4,270pg/mlまで急激に上昇し、その反応は退院時に比べてより亢進していた。

b) 血漿 PP 値

セクレチン負荷試験時に同時に測定した血漿 PP 値は、図5に示すごとく、退院時では7例の十二指腸潰瘍群に比べ症例2, 4とも有意な差を認めなかった。また、遠隔時では十二指腸潰瘍群に比べて症例2では

図4 セクレチン負荷試験

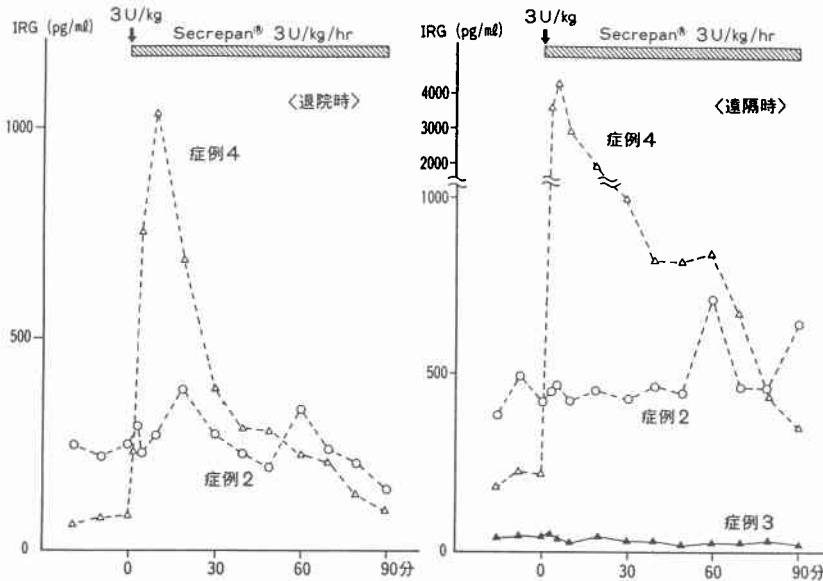


図5 セクレチン負荷試験時の血漿 PP 値の変動

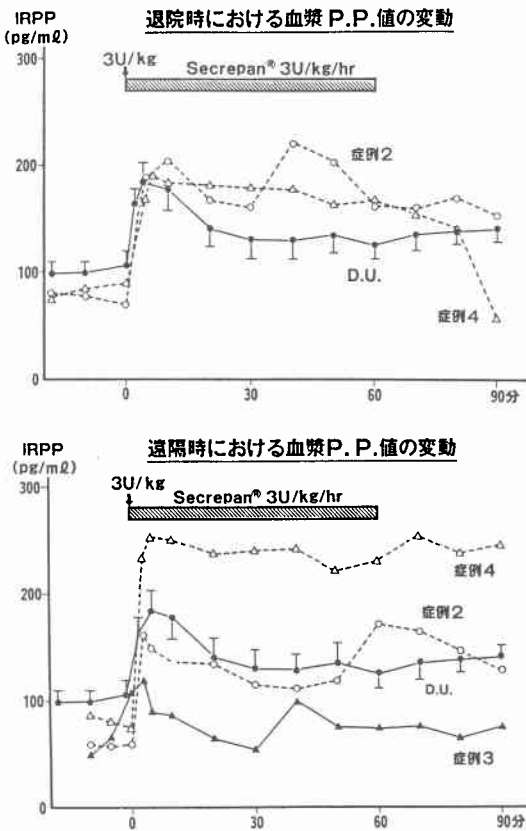
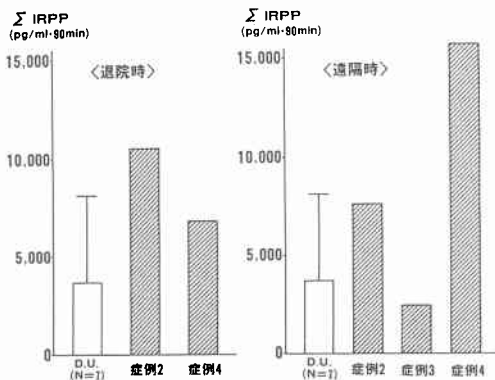


図6 血漿 PP 値の総反応量



ほぼ同様の値を示したが、症例3ではやや低値を示し、症例4ではやや高値を示したが、有意な差を認めなかった。

しかし、セクレチン負荷後90分までの血漿 PP 値の総反応量を比較すると、図6に示すごとく、症例2、

4では退院時、遠隔時とも十二指腸潰瘍群に比べ高値を示したが、退院時においては症例2で、遠隔時においては症例4で著明な増加を認めた。また、症例4における血漿 PP 値の総反応量は、血漿ガストリン値の場合と同様に、退院時に比べて遠隔時の方がより増加を示した。

考 察

本症は1955年に Zollinger と Ellison が難治性再発性消化性潰瘍、胃酸分泌亢進、膵の非β性島細胞腺腫の3徴を示す2例を症例報告¹⁾して以来、現在まで多くの症例が報告されている。診断基準として、Fox ら²⁾が12時間夜間胃液分泌量1,000ml以上、12時間酸分泌量100mEq以上、基礎酸分泌量(BAO)15mEq/hr以上、最高酸分泌量(MAO)60mEq/hr以上、BAO/MAO 0.6以上などを挙げているが、自験例のように本邦における ZE 症候群の約70%はすでに消化性潰瘍に対する手術を受けている³⁾ことから、必ずしもこの基準を満たすものではないと思われる。

また、本症では空腹時血漿ガストリン値が500pg/ml以上を示し、しばしば1,000pg/ml以上を呈する²⁾とされるが、実際には腫瘍から常に一定量かつ大量のガストリンが放出されているとは限らず⁵⁾、自験例のように大きく変動することがあるため、空腹時血漿ガストリン値のみから本症の診断を行うのは困難であり、負荷試験による検討が必要である。術後遠隔時においてもこれらの負荷試験を行って検討することが重要であると思われる。

負荷試験としては、これまでセクレチン負荷試験、カルシウム負荷試験、グルカゴン負荷試験などが行われているが、自験例でもこれらの3つの負荷試験を入院時に行っている。セクレチンおよびグルカゴンはいずれもガストリン分泌を抑制するとされているが、ZE 症候群では逆に血漿ガストリン値を増加させる paradoxical response が知られており⁶⁾⁷⁾、Modlin ら⁸⁾は血漿ガストリン値が基礎値の2倍以上、または50pmol/l以上に増加した場合を強陽性としている。また、本症におけるカルシウム負荷試験は、McGuigan ら⁹⁾や Passaro ら¹⁰⁾によって報告されているが、ZE 症候群では血漿ガストリン値は基礎値の2倍以上、または500pg/ml以上に上昇するとされている。しかしこれらの負荷試験でもいくつかの問題が指摘されている。中目ら¹¹⁾は、セクレチン負荷試験では時に膵分泌亢進にもとづく偽陽性が認められるとし、Thompson ら¹²⁾は、ZE 症候群ではセクレチン負荷試験で血漿ガストリン

値の上昇をみたが、グルカゴン負荷試験では一定の傾向をみなかったと報告している。また、関根ら¹³⁾は、吻合部潰瘍の中にはカルシウム負荷試験によく反応する症例もあることを報告している。

自験例において、セクレチン3U/kg/hrを3時間持続静注する方法と、セクレチン3U/kgをbolus injection後に同量を1時間持続静注する方法の2種類のセクレチン負荷試験を行ったが、すでに今村ら¹⁴⁾が報告しているように、bolus injection法のほうが腫瘍からのガストリン放出量が多く、検査時間が短く患者に与える負担も少ないなどの理由で、最近ではbolus injection法を用いている。また、Mihasら¹⁵⁾が述べているように、3つの負荷試験のうちセクレチン負荷試験が最も安全かつ簡便な方法であると考え、遠隔時にはセクレチン負荷試験のみを行った。

ZE症候群の治療については、1955年の報告¹⁾では胃切除術と膵腫瘍の切除が必要とされているが、実際には膵腫瘍が発見されないこともあり、また膵腫瘍が多発性の場合も多く80%以上は切除不能とされている¹⁶⁾。自験例においても膵腫瘍が発見されたのは症例4のみであり、症例1では十二指腸後部リンパ節に転移を認めたのみで原発の腫瘍は発見されなかった。

Foxら²⁾によれば、本症の59%は悪性であり、48%は転移しているとされ、最近ではtarget organである胃を全摘すれば予後は良好であるという報告がみられている。Foxら¹⁷⁾によれば本症において胃全摘術を行った場合の5年生存率は55%、10年生存率は42%であり、肝転移があった場合でも5年生存率は42%である。また、Deveneyら¹⁸⁾によれば、胃全摘術後栄養状態は良好であるとされ、自験例においても、全例に胃全摘術を施行しているが、術後経過年数はいずれも3年以上、最長7年8カ月と長期間経過しているが、これらの長期遠隔時の予後はおおむね良好であった。最近、H₂拮抗剤やproton pump inhibitorが本症の治療に試みられているが¹⁹⁾²⁰⁾、長期間必ず薬剤の投与が必要なことや、増量の必要性、さらに無効例の存在することなどから今後本症に対するこれらの治療法については長期間の成績を従来からの外科治療法と比較検討しなければならないであろう。

本症におけるPP値については、1976年にPolakら²¹⁾によって報告されているが、Rigaudら²²⁾は本症においてセクレチン負荷試験時に血漿PP値を測定し、十二指腸潰瘍群では血漿PP値の上昇がみられなかったのに対し、ZE症候群では血漿PP値がセクレチン負

荷後に著明に上昇したことより、セクレチン負荷試験時に血漿PP値を測定することは、本症を診断する際に有効であると述べている。本症の腫瘍中にはガストリン以外にもpancreatic polypeptideやsomatostatinなどを同時に産生している場合も報告されており、臨床的にはこれらのホルモン以外に産生されるホルモンには強い生物活性が少ないため症状としては現われないことが多いが、腫瘍の存在や治療効果の判定としてのマーカーとなることが指摘されている²³⁾。自験例では十二指腸潰瘍群とZE症候群で、セクレチン負荷試験時の血漿PP値に有意な差を認めなかった。しかし、その総反応量は症例2と症例4で高値を示し、症例4ではとくに遠隔時において退院時より著しく高値を認め動脈造影やCT所見などの画像診断上からは手術直後と比べて変化が認められなかったが、血漿PP値の変動からは腫瘍の増大傾向を示唆する成績であった。ホルモン産生腫瘍の場合には一般には画像診断に比べて血中ホルモン値の測定がその腫瘍の存在有無を判定しやすく、本症の場合も従来の血漿ガストリン値の測定に加えて、血漿PP値の測定が本症の診断および予後の判定の助けとなる場合もあると考えられた。

結 語

教室で経験した4例のZE症候群の術後遠隔成績は、肝転移を認めた症例も含めておおむね良好であった。遠隔時における血漿ガストリン値の測定は空腹時の他に各種の負荷試験による検討も重要であり、また、血漿PP値の測定も予後判定上有意義であると考えられた。

文 献

- 1) Zollinger RM, Ellison EH: Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 142: 709-728, 1955
- 2) Fox PS, Hoffmann JW, Wilson SD et al: Surgical management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am* 54: 395-407, 1974
- 3) 内藤広郎, 佐々木巖, 今村幹雄ほか: 膵液 diversionの食後PP分泌におよぼす影響に関する実験的研究. *Peptidehormones in Pancreas* 7: 306-311, 1987
- 4) 今村正之, 井上一和, 鈴木 敏ほか: 消化管ホルモン産性腫瘍と膵島ホルモン産生腫瘍の病態とその治療(1). *外科治療* 41: 195-202, 1979
- 5) Thompson JC, Lewis BG, Wiener I et al: The

- role of surgery in Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 197 : 594—607, 1983
- 6) Isenberg JI, Walsh JH, Passaro E et al: Unusual effect of secretin on serum gastrin, serum gastrin, serum calcium, and gastric acid secretion in a patient with suspected Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 62 : 626—631, 1972
 - 7) Korman MG, Soveny C, Hansky J: The effect of glucagon on serum gastrin. II. Studies in pernicious anemia and the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut* 14 : 459—461, 1973
 - 8) Modlin IM, Jaffe BM, Sank A et al: The early diagnosis of gastrinoma. *Ann Surg* 196 : 517—517, 1982
 - 9) Trudeau, McGuigan JE: Effects of calcium on serum gastrin levels in the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 281 : 862—866, 1969
 - 10) Passaro E Jr, Basso N, Walsh JH: Calcium challenge in the Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* 72 : 66—67, 1972
 - 11) 中目千之, 石森 章, 後藤由夫ほか: 高ガストリン血症におけるグルカゴン負荷試験の臨床, 診断的意義. *日消病会誌* 78 : 822—830, 1981
 - 12) Thompson JC, Reeder DD, Villar HV et al: Natural history and experience with diagnosis and reatment of the Zllinger-Ellison syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 140 : 721—739, 1975
 - 13) 関根 毅, 今村幹雄, 亀山仁一ほか: 吻合部潰瘍へのアプローチ—ZES との鑑別を中心に—. *消外* 3 : 97—102, 1980
 - 14) 今村幹雄, 亀山仁一, 佐々木巖ほか: 消化管ホルモンの面よりみた Zollinger-Ellison 症候群 4 例の検討. *日消病会誌* 81 : 1181—1190, 1984
 - 15) Mihas AA, Hirschowitz BI, Gibson RG et al: Calcium and secretin as provocative stimuli in the Zollinger-Ellison syndrome. *Digestion* 17 : 1—10, 1978
 - 16) McCarthy DM: The place of surgery in the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 302 : 1344—1347, 1980
 - 17) Fox PS, Hoffmann JW, DeCosse et al: The influence of total gastrectomy on survival in malignant Zollinger-Ellison tumors. *Ann Surg* 180 : 558—566, 1974
 - 18) Deveney CW, Deveney K, Way LW et al: The Zollinger-Ellison syndrome-23 years later. *Ann Surg* 188 : 384—393, 1978
 - 19) Lamers CBH, Festen HPM, Van Tongeren JHM: Long-term treatment with histamine H₂-receptor antagonist in Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Gastroenterol* 70 : 286—291, 1978
 - 20) McArthur KE, Collen MJ, Maton PN et al: Omperazole: Effective conventient therapy for Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 88 : 939—944, 1985
 - 21) Polak JK, Bloom SR, Adrian TE et al: Pancreatic polypeptide in insulinomas, gastrinomas, vimpomas and glucagonomas. *Lancet* 14 : 328—330, 1976
 - 22) Rigaud D, Accay JP, Mignon M et al: Abnormal pancreatic polypeptide release by secretin in sufion in Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci* 29 : 696—702, 1984
 - 23) 山中 健, 阿部 薫: 膵島細胞腫瘍の臨床. 笹野伸昭, 黒田 慧編. 膵島細胞腫瘍. 医学図書出版, 東京, 1983, p36—52