

術後再発潰瘍と Zollinger-Ellison 症候群

横浜市立大学医学部第2外科

杉 山 貢

CLINICAL FEATURES AND TREATMENTS OF POSTOPERATIVE RECURRENT ULCER AND ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME

Mitsugi SUGIYAMA

Second Department of Surgery Yokohama City University School of Medicine

索引用語：吻合部潰瘍，術後再発潰瘍，Zollinger-Ellison 症候群

I. はじめに

胃，十二指腸潰瘍の外科的治療後に発生または，再発・再燃した消化性潰瘍を総称して術後再発潰瘍 (post operative recurrent ulcer) としている。19世紀末の潰瘍外科では十二指腸潰瘍に対して胃空腸吻合が主に行われ，Braun¹⁾ (1889年) は術後に発生した空腸潰瘍 (ulcus pepticum jejuni) を剖検例で報告した。これが契機になり Mann-Williamson の実験をはじめとした多くの消化性潰瘍の発生に関する研究が進んだ。その後幽門側胃切除が広く行われるようになってからは潰瘍が吻合口近傍に発生したものを吻合部潰瘍 (stomal ulcer, anastomotic ulcer) または辺縁部潰瘍 (marginal ulcer) と呼称されている。一般に繁用されている吻合部潰瘍は胃空腸吻合後に空腸に発生したものであったが Billroth I 法再建後吻合部付近に再発したものも含めて取り扱われている。しかし本邦でも最近15年の間に胃を切除しないで胃を温存する選近迷切術 (以下 SPV) などの迷切術が徐々に普及してきている。これらの手術後，温存された胃あるいは十二指腸に生ずる潰瘍の再発，再燃はこれまでの吻合部潰瘍とは発生頻度・病態などの点で異なり区別されている。したがって術後再発潰瘍の治療はそれぞれの病因に応じて対策を講じなければならない。一方術後再発を繰り返す場合や潰瘍の発生部位が通常ではないような場合は Zollinger-Ellison 症候群 (以下 Z-E 症候群) を考えなければならない。今回，術後再発潰瘍と Z-E 症候群に

ついて病態生理・診断・治療について述べる。

II. 術後再発潰瘍

1) 発生頻度：欧米の報告では消化性潰瘍手術例の5% (十二指腸潰瘍症に対しては3~10%，胃潰瘍症では2%) の頻度である。本邦では0.06~2%のうち胃切除後の吻合部潰瘍0.6%であった。初回手術時診断は欧米では約95%，本邦では50~100%が十二指腸潰瘍であり，胃潰瘍および併存潰瘍は欧米では約2%，本邦では0~31.6%であり，十二指腸潰瘍手術後の発生頻度が高く，男女比も十二指腸潰瘍の発生と近似し6:4~14:1と男に多い²⁾。

2) 手術法と再発の成因：消化性潰瘍に対する各種の手術法の占める割合が時期により推移し，例えば横浜市大第2外科でも1959年頃までは胃潰瘍・十二指腸潰瘍ともに広範胃切除が主であったが，それ以後は胃潰瘍に幽門洞切除のみを，十二指腸潰瘍にはこれに迷切術を併設してきた。さらに1971年より迷切兼ドレナージ術を1973年からは十二指腸潰瘍症には選近迷切 (以下 SPV) のみを行い，胃潰瘍症にはこれに潰瘍部切除を加えている。したがって再発潰瘍の頻度も成因も推移している。いわゆる吻合部潰瘍が問題となる，広範胃切除後の再発率は本邦の報告では0~0.6%³⁾⁴⁾，横浜市大0.3%であり，欧米の1.2~6.2% (胃：1.2% 十二指腸潰瘍：6.2%) に比べて明らかに少ない。大井⁵⁾は，壁細胞区域の切除が不十分であるとし，武藤⁶⁾も1961年以前と以後の成績の差を切除範囲の大小によるものとしている。幽門洞切除兼迷切併術 (幹迷切：TV もしくは選迷切：SV) では武藤⁶⁾，渡部⁴⁾，著者²⁾の報告では0%の再発率であるが欧米では0.3~0.8%であった。いずれにせよ本術式ではガストリン放出の

第14回卒後教育セミナー・消化性潰瘍

<1989年6月7日受理> 別刷請求先：杉山 貢

〒232 横浜市区南浦舟町3-46 横浜市立大学医学部第2外科

場を切除しさらに迷切するので減酸効果もよく再発例は少ない。迷切兼ドレナージ術後の再発は、いわゆる吻合部潰瘍が残存潰瘍の再燃か判然としないが広い意味での術後再発潰瘍として取り扱う。幹迷切兼幽門形成術（以下TV+P）後の再発率は3%~27.3%, SVP+P後では0.5%~6%, SPV単独後では0.67~22%であり、このように各術式別および報告者により差があり、これは手技の細部や手術適応に違いがあることなどから起きたものと推測される。1983年の日本医学総会で島津らは十二指腸潰瘍に対するSPV後の再発率は8.3%であり迷走神経の切離範囲を拡大したほうが初期の手術よりも再発が少ないと報告している。

3) 再発症状と合併症：胃切除後の再発症状は通常の潰瘍と同様で上腹部痛が45~95%と最も多く、次いで吐血やタール便などの顕性出血（20~63%）であった。一方、迷切後例では疼痛は軽度で、むしろ心窩部重圧感を訴え内視鏡検査で初めて再発と判るものもある。術後再発潰瘍自体が多いものではないのでその合併症（自験例では穿孔3.3%, 大量出血10%, 前腹壁膿瘍5%, 胃空腸結腸瘻5%, 吻合部狭窄6.7%）の発生率についてまとめた報告は少ない。しかし合併症に対してはいずれも外科手術がなされている。

4) 胃酸分泌とガストリン値：Stabileら⁷⁾による再手術前のBAOは、平均4.0mEq/時（対照0.86mEq/時）MAO 15.2mEq/時（対照5.0mEq/時）であり再発例では減酸効果が得られていないという。しかし長尾ら⁸⁾は少なくとも十二指腸潰瘍症例の術前値より明らかに低く、再発は必ずしも減酸効果が悪いだけでなく防御因子の低下も考えるべきであると主張している。術後どの程度減酸すれば再発を防止できるかについては諸家により一定していない。Marks⁹⁾, Stabileら⁷⁾, 渡部はMAO 10~15mEq/時、大久保ら¹⁰⁾はMAC 20mEq/l, MAO 2.5mEq/時、武藤ら¹¹⁾はMAC 50mEq/l MAO 2.5mEq/時以下が望ましいと述べており、また山岸ら¹²⁾は全国集計上で術後再発はMAO 4.0mEq/時以下のものにはみられないと報告している。自験58例ではMAO 1.8~8.6mEq/時（平均4.9mEq/時）MACも58mEq/lと非再発例に比べて高値であった(図1)。血清ガストリン値については吻合部狭窄例や迷切後の再発例およびZ-E症候群では高値を呈していた。胃切除後の再発例では100~186pg/mlであり胃切除後にしては高値である。傾向としては残胃が大きいものほど、吻合部狭窄などの合併症併発例では高

図1 再発潰瘍（横浜市大第2外科）とZ-E症候群の胃酸分泌（本邦報告例）

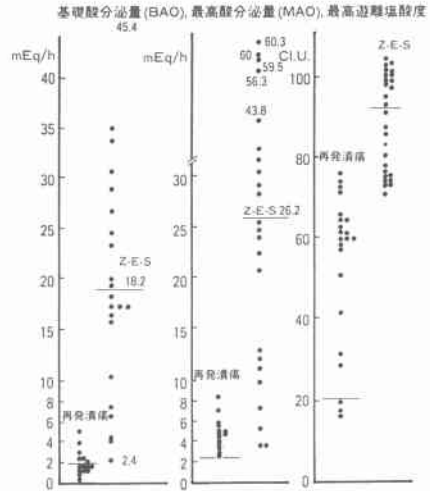
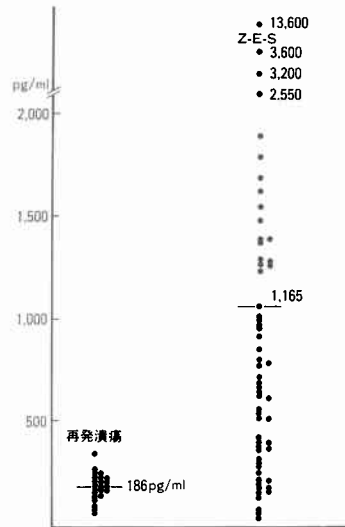


図2 再発潰瘍（横浜市大第2外科）とZ-E症候群の空腹時血清 gastrin 値



値であった。このように幽門腺の残存面積が大きい程、ガストリンと胃酸分泌の亢進がみられ再発潰瘍の発生におけるガストリンの重要性がうかがえる(図2)。

5) 診断と治療：消化性潰瘍の手術後に上腹部痛やタール便などの症状を訴えた際には、まず潰瘍の再発を疑い、潰瘍再発を正しく診断し、各症例ごとに成因と病態を把握することが大切である(図3)。すなわち、胃X線内視鏡検査、血清ガストリン値測定、^{99m}Tcによる胃シンチグラムを利用した遺残幽門洞の有無や異

図3 手術後消化性潰瘍の対策と手順

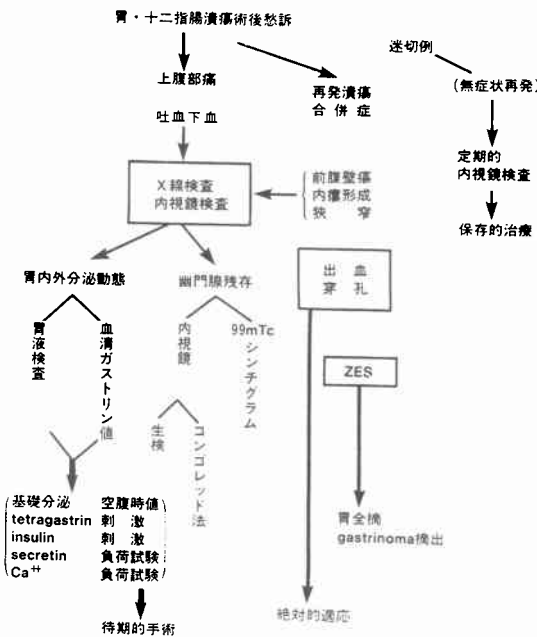


表1 手術後再発潰瘍の自験例

初回手術術式と再発原因	再手術術式
A. 胃空腸吻合 (8)	a. 胃(再)切除術 (8)
B. 胃切除術 (18)	1) B I 再建 (27)
1) B I 再建 (18)	2) B II 再建 (11)
2) B II 再建 (21)	3) Roux-Y 再建 (11)
a) 胃切除不十分 (21)	b. 迷走神経切断術 (6)
b) 輸入脚過長 (3)	1) 迷切のみ (6)
c) 幽門洞空置 (7)	2) 迷切付加 a) 全迷切 (8)
C. 迷走神経切断術 (6)	b) 迷迷切 (10)
1) 不完全迷切 (2)	c. 胃全摘術 (7)
2) ドレナージ不十分 (4)	十腺体尾部切除 (5)
D. Zollinger-Ellison 症候群 (7)	(gastrinoma を含む)

切後では H₂-blocker の効果が増強されるといわれ、その手術の適応はいわゆる吻合部潰瘍の場合とは異なるものと考えられる。再手術は根治性があり、また許される限り手術侵襲の少ないものが望まれる。胃空腸吻合後の再発例には胃切除兼迷切を行う。胃切除後再発で合併症があるものには胃の再切除を行い迷切を付加する。一方、胃切除後で再発を繰り返すものには、積極的に迷切のみを行い、時には再胃切除の付加を行う。なお迷切はなるべく SV が望ましいが、癒着などのためそれが困難な時は TV を行えばよい。SPV などの迷切後の再発例では不完全迷切とドレナージ不足に基づくものが多い。これに対して再迷切か胃切除かが問題となるが幽門洞切除を勧めたい(表1)。

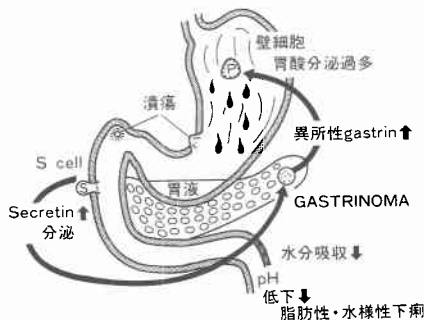
III. Zollinger-Ellison 症候群

1) Z-E 症候群の概念：1955年 Zollinger & Ellison¹⁴⁾は本症を報告しその特徴として、i) 大量の胃酸分泌、ii) 通常の潰瘍治療では再発を繰り返す、iii) 膵の非-β細胞腫瘍の3主徴をあげている。1960年 Gregory ら¹⁵⁾は非-β細胞腫瘍から分泌された物質がガストリンであることを証明し、いわゆる Z-E 症候群とは gastrinoma からの高ガストリン血症と胃酸分泌亢進による難治性消化性潰瘍の病態を意味するようになった。本邦では1961年村田¹⁶⁾が報告して以来110例を越す報告がなされている。

2) 病態生理：非-β細胞腫瘍の発生機序は不明であるが腫瘍から分泌される異所性のガストリンによる胃酸分泌亢進がこの疾患の本態である。この異所性ガストリンは胃酸による feed back を受けずそのため絶え間なく血中へ放出され高ガストリン血症となる。一般に胃液が十二指腸に流入するとセクレチンが血中へ放出されこれがガストリンと胃酸を抑る。しかし本症候群ではこのセクレチンがガストリン放出を促すという

所性胃粘膜の検索などの諸検査を行う。再発潰瘍の確認には X 線に比べ内視鏡検査のほうが確実であり、同時に幽門腺や壁細胞の形態的、機能的残存の程度を知るのにも役立つ。また、生検を行えば、組織学的に幽門腺の残存の程度、壁細胞の状態を調べることもでき、Congo red を胃内に散布すると酸分泌領域の分布を推定することができる。また微小電極で胃粘膜の pH を測定し腺境界を判定することもできる。術後消化性潰瘍に対する再手術の是非にはしばしば問題が残る。患者の手術に対する不信任や、外科医も心情的に躊躇し、保存的に経過を観察する例も少なくない。しかし、原則的には再発潰瘍についても通常の消化性潰瘍に対する手術適応と同じである。すなわち、まず出血、穿孔などの合併症例には絶対的適応となる。吻合部潰瘍も H₂-blocker などによる内科的治療で軽快するが、一般の消化性潰瘍よりも再発・再燃を繰り返すことが多く、難治例は手術適応と考える方がよい。Beal¹³⁾の報告によると、胃切除後再発潰瘍のうち保存的療法に反応したものは7%に過ぎないという。しかも穿孔、大量出血などの合併症や救急手術による死亡率が10%を越えるという報告から考え合わせると薬物治療が進歩した今日でも吻合部潰瘍にたいしては、外科治療を積極的に考慮すべきと考える。しかし、自験例でみると SPV 後の胃潰瘍はいずれも保存的治療が有効であった。迷

図4 Z-E症候群の病態



奇異な現象がみられ、さらにガストリンが放出され悪循環が起こる。一方ではガストリンの持つ trophic-action により壁細胞に過形成が生じ、これがさらに胃酸分泌を促す。このため常にガストリンの刺激下にあるのでBAOは高く、しばしばMAOに近い値(BAO/MAOの比は0.6以上)を示す。大量に分泌された胃酸は上部消化管を攻撃し、難治性で通常ではみられない部位にも潰瘍を生じたり、下痢を起こさせる(図4)。

3) 診断：術後再発が契機となり発見されたものが90%を占めるのでX線・内視鏡検査は前項にゆずり、機能的(胃酸、ガストリン)診断とgastrinomaの局在について述べる。

i) 胃液検査：本症候群の診断に有力な所見の1つは胃液の過剰分泌である。1973年Wilson¹⁷⁾はSegalの診断基準を改変し、このうち基礎分泌の亢進(BAO \geq 15mEq/h)が最も重要でBAO/MAO \geq 0.6と合せると決定的所見とされている。しかし、胃切除後例が多く、胃液採取の手法上の問題点から胃酸分泌の高くない症例もある。そのためMayo ClinicではWilsonの診断基準¹⁷⁾を初発潰瘍にのみ適用し、胃切除後例にはBAO $>$ 5mEq/h BAO/MAO \geq 0.6についてはZ-E症候群を疑うべきであるとしている。本邦報告ではBAOは平均18.2mEq/hでMAOは平均26.2mEq/h、BAO/MAO比は平均0.71であり、通常の再発潰瘍の酸分泌に比べて高値を呈していた(図1)。

ii) 血清ガストリン値：最近ガストリンの血中レベルが容易に測定できるようになり、本症候群の診断上最も信頼のおける手段となった。空腹時ガストリン値は、通常の消化性潰瘍患者では150pg/mlを越えることは少ないが本症候群では、しばしば500pg/ml以上を示し、1,000pg/ml以上あれば確定的であり、本邦例では空腹時値の平均は1,165pg/ml(70~13,600pg/

ml)であった。通常の術後再発潰瘍の平均186pg/ml(自験例)に比べ著しく高値を呈していた。また同一症例でもgastrinomaの活動状態により変動しやすいので数回の値を測定を行うことが必要である¹⁸⁾(図2)。

iii) 負荷試験：本症候群を疑う場合や他の高gastrin血症を呈する疾患(腎不全、悪性貧血、胃カチノイドなど)との鑑別診断には、空腹時だけでなく以下の負荷試験が必要となる。セクレチン、カルシウム、アドレナリン試験食、グルカゴン負荷試験が行われている。

iv) gastrinoma局在診断

a) 画像診断：腫瘍の局在を証明にまず超音波診断(US)、computed tomography(CT)、膵 scintigraphyなどが挙げられる。ことにUS、CTは最近著しく進歩し、形、性状まで把握することが可能となった。一方、invasive methodではあるが、有用なものに血管造影法があり膵腫瘍の局在および転移巣の探索に有用である。Wilson¹⁷⁾は腫瘍造影率は50%以下と報告しているが、最近では超選択的動脈撮影や読影のための subtraction などにより、3~10mmの腫瘍も識別できるようになった。その特徴的所見はhypervascular tumorによるtumor brush像である。

b) 経皮経肝門脈カテーテル法：経皮経肝的に肝静脈、門脈にカテーテルを挿入し、造影を行いながら各部位より採血しgastrinの血中レベルの差によりgastrinomaの局在を診断する方法である。

c) 確定診断：確定診断としては腫瘍細胞の同定にあり、銀染色ではargyrophilia(嗜銀性)を示すものが多くGrimelius陽性率が高い。また、電顕像では腫瘍細胞内に電子密度の低い分泌顆粒が認められる。このうち典型的なG cell顆粒を有するものは66%であるが電顕像による同定が困難な症例も多い。一方ではfunctioning tumorという点から腫瘍組織中のガストリンの定量および腫瘍の免疫染色法など機能面を合わせて同定する。

4) 治療：Z-E症候群の治療の原則は異所性ガストリン放出、胃酸分泌亢進、潰瘍発生という特異な病態の悪循環を断ち切ることにある。それにはgastrinomaの完全摘出が最も根治的である。しかし、実際にはgastrinomaの多くは多発性で悪性であるので、腫瘍の完全摘出が不可能の場合もある。これまで外科治療以外に対策がなかったがH₂-blockerの出現により保存的治療も注目されるようになった。

i) 保存的治療：H₂-blockerやproton-pump阻害

表2 本邦報告例の最終手術と術後経過

術式	予後	生存	死亡	不明	計
胃全摘		14	8	4	26
胃全摘+膵切		20	6		26
胃切除		7	8	1	16
胃切除+膵切		3	3		6
迷切+膵切		1			1
胃切+迷切		3	2		5
胃切+迷切+膵切		1	1		2
臍頭+十二指腸切除		1			1
十二指腸切除		1			1
非手術		4	8	5	17

剤は強力な消化性潰瘍治療薬として注目され“chemical gastrectomy”と呼ばれる程の評価をしている報告もある。使用方法としては制癌剤や streptozotocin との併用が有効であるといわれている。効果としては主に強力に胃酸分泌を抑え、潰瘍症状をなくすことにあるが、本症では gastrin 放出を抑えているともいわれている。これは本剤の直接作用ではなく、胃酸分泌抑制による2次的な regression もしくは gastrin-secretin axis の調節の結果によるものであろう。一方、Stabile らは5年間に本症候群20例に対して、cimetidine (600~3,600mg/day) で治療中50%に大量出血などの合併症を起し、胃全摘が最も良い結果を得たと述べている。保存療法は本症候群を治癒させるのではなく、むしろ急性期の潰瘍症状ならびに全身状態の改善や待機的手術にもっていくための手段と考えるべきである。

ii) 手術療法

a) Gastrinoma に対する手術：術中 gastrinoma の検索には膵および十二指腸を周囲より十分剝離し、双手的に触診し、超音波検査でその局在を明らかにし、切除範囲を決定する。腫瘍が発見されない場合は、膵尾部切除を行い過形成の有無などを検索し今後の治療方針の参考にする。また gastrinoma は70%が多発性であり完全にその摘出が困難な場合もある。なお組織学的に悪性なら患者の全身状態が許せば全摘を行う。一方良性であるか、もしくは状態が悪く膵全摘ができない場合には腫瘍を可能な限り切除し、あとは免疫、化学療法などを行うことになるが根治はむずかしい。

b) 胃に対する手術：これまでは gastrinoma の完全摘出の確証がない限り胃全摘が行われ、事実47%に行われていた。胃部分的切除では術後かえって症状の増悪を見ることが多く胃全摘を行うと target organ の欠損により症状の改善がみられ、時に残存腫瘍が regression を起こすともいわれている。従って術中腫

瘍の有無にかかわらず胃全摘を行うことがもっとも有効とおもわれる(表2)。しかし原発巣が切除可能な例や術後十分に経過が追跡出来るものには患者の術後の quality of life を考慮すると、症例によっては幽門洞切除兼迷切術も考えてよいものと思う。

IV. おわりに

術後再発潰瘍と Z-E 症候群について、その病態・診断・治療について述べた。いずれも主な臨床症状は消化性潰瘍の再発であるがその成因は非常に複雑である。特に術後潰瘍の再発に関しては、①手術法の選択の誤り、②手技の不徹底、が上げられる。対策としては各症例ごとに成因と病態を把握し、適切な治療法を選択しなければならない(図3)。新しい薬剤が導入され、治療法に変化が見られてきたが通常の潰瘍症に比べ手術療法の方が良いようである。一方、Z-E 症候群の多くは診断時すでに2~3回の胃手術を受けており根治手術の時期を失っていることも多い。その5年生存率も30~50%と低く本邦例においても生存者52%、死亡38%、不明10%である。したがって本症を疑った場合は積極的に精査し早期診断することが重要である。治療としては状態の悪い場合には H₂-blocker などの保存的治療をしながらは、現段階では可能な限り腫瘍の摘出(膵切除を含む)と胃全摘を行う必要がある。

文 献

- 1) Braun H: Demonstration eines Präparates einer 11 Monate nach der Ausführung der Gastroenterostomie entstandenen Perforation des Jejunum. Verh Ges Chir 28: 94-97, 1899
- 2) 杉山 貢, 土屋周二: 吻合部潰瘍。三好秋馬, 中沢三郎, 森賀本幸編。消化性潰瘍治療学。メディカルレビュー社, 大阪, 1985, p222-223
- 3) 島津久明, 谷 昌尚, 高橋忠雄ほか: 術後再発潰瘍。日消外会誌 10: 42-51, 1977
- 4) 渡部洋三: 胃切除後吻合部潰瘍。外科 44: 893-901, 1982
- 5) 大井 実: 吻合部潰瘍。臨床外科全書, 4巻, 金原出版, 東京, 1968, p249-258
- 6) 武藤輝一: 迷切と胃切除。村上忠重, 武藤輝一編。胃迷切の臨床。金原出版, 東京, 1977, p177-199
- 7) Stabile BE, Passaro E Jr: Recurrent peptic ulcer. Gastroenterology 70: 124-135, 1976
- 8) 長尾房大, 青木照明: 吻合部潰瘍の成因と治療。外科治療 26: 209-215, 1972
- 9) Marks IN: Observation on the pathogenesis of gastric ulcer. Lancet 1: 1107-1109, 1959
- 10) 大久保高明, 杉山 貢, 杉田秀雄ほか: 十二指腸潰

- 瘍に対する手術術式. 手術 28:725-734, 1974
- 11) 武藤輝一, 松木 久, 新田 洋ほか: 迷切の遠隔成績. 外科診療 16:644-648, 1974
 - 12) 山岸三木雄, 笠岡千孝, 山岸健男: 十二指腸潰瘍手術の再発と胃酸分泌. 日消外会誌 16:1433-1443, 1983
 - 13) Beal JM: The surgical treatment of marginal ulcer. Am J Surg 25:1-8, 1959
 - 14) Zollinger RM, Ellison EH: Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. Ann Surg 142:709-728, 1955
 - 15) Gregory RA, Tracy HJ, French JM et al: Extraction of gastrin-like substance from a pancreatic tumor in a case of Zollinger-Ellison Syndrome. Lancet 1:1045-1048, 1960
 - 16) 村田 勇: Zollinger-Ellison 症候群. Clinician 247:13-16, 1961
 - 17) Wilson SD: Ulcerogenic tumor of the pancreas. Edited by Carey LC. The Zollinger-Ellison Syndrome in the pancreas. C.V. Mosby, Saint Luis, 1973, p295-300
 - 18) 杉山 貢: 消化管ホルモンと消化性潰瘍(特に Zollinger-Ellison 症候群). 北島政樹, 中村紀夫, 三崎文夫 編. 消化性潰瘍の新しい展開. 蟹書房, 東京, 1986, p281-298
-