H₂受容体拮抗薬が有効であった 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 田村 茂行 野口 貞夫

A CASE REPORT OF EFFECTIVE TREATMENT WITH FAMOTIDINE FOR ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME

Nobuhiro SHIBATA, Makoto WATASE, Naoki FUJIMOTO,
Takao AIKAWA, Shigeyuki TAMURA and Sadao NOGUCHI

Dept. Surgery, Nishinomiya Municipal Central Hospital

索引用語 : Zollinger-Ellison 症候群, H₂受容体拮抗薬

はじめに

Zollinger-Ellison 症候群(ZES)の治療では、腫瘍のコントロールと、胃酸の過剰分泌に対するコントロールが要求される¹⁾²⁾。腫瘍のコントロールには、さまざまな理由で限界があるが^{3)~6)}、胃酸の過剰分泌に対しては、胃全摘により永久的にコントロールされることから、ZES の治療原則は、最近まで、“腫瘍の摘出と胃全摘”であった²⁾。

しかし、H₂受容体拮抗薬(H₂-blocker)が出現し、ZES の酸分泌抑制の目的で使用されるようになって、手術術式に大きな変化がおこっている^{4)7)~9)}。

今回、浸潤・転移のため、腫瘍の摘出が不可能であった ZES に対し、H₂-blocker であるファモチジンの持続大量投与を行い、十分な胃酸分泌抑制効果の得られた症例を経験したので報告し、ZES に対する胃全摘の適応について、若干の文献的考察を加える。

症 例

症例：47歳、女性。主婦。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和61年5月初旬ごろから、心窩部痛および嘔気が頻回に出現するようになり、その後黒色便に気付いた。近医を受診し、上部消化管透視および内視鏡検査により、胃潰瘍と診断され、抗潰瘍剤による内服治療を行っていた。しかし、食欲不振、心窩部不快

感が続き、同院にて、3カ月後再度内視鏡検査が施行され、十二指腸潰瘍の診断下に約1カ月の入院治療を受けた。しかし、症状は軽快せず、食後の嘔吐も時に出現するようになり、昭和61年10月8日、当院内科を受診し、治療目的にて入院した。5カ月で8kgの体重減少がある。全経過を通じて下痢の訴えなく、高血圧を指摘されたこともない。

入院時現症：身長142cm、体重28.8kg、栄養状態は不良である。血圧140/80mmHg、脈拍90/分、貧血、黄疸を認めない。頭・頸・胸部に理学的異常所見を認めず、表在リンパ節も触知しない。腹部はやや陥凹し、心窩部に軽度の圧痛と抵抗を認める以外著変を認めない。直腸指診でも異常を認めない。

入院時検査成績および入院後経過：表1に検査成績を示す。軽度の貧血と低カリウム血症を認める以外、一般血液検査に異常なし。上部内視鏡検査では、食道に著変なく、胃体下部から幽門輪に至るまで、胃壁は浮腫が強くビランが多発していた。また、十二指腸球部後壁に巨大な潰瘍を認めた。入院時から、患者は嘔気、食欲不振を強く訴え、時に胃液様の嘔吐もみられた。シメチジン600mg/日の経静脈投与が行われ、幽門狭窄の診断下に手術目的にて10月14日、外科に紹介された。転科後、絶食下に高カロリー輸液を行い、血清ガストリンの定量を行ったところ、982pg/mlと異常高値を呈しており、ZESを強く疑い精査中であったが、潰瘍底からの大出血のため、10月18日、緊急手術を余儀なくされた。

手術所見および手術術式：全身麻酔下に上正中切開

表 1 入院時検査成績

末梢血	RBC	370×10 ⁴ /mm ³
	Hct	35.7%
	Hb	11.6g/dl
	WBC	13000/mm ³
	plat.	29.2×10 ⁴ /mm ³
血液生化学	GOT	15mU/ml
	GPT	30mU/ml
	Al-p	39mU/ml
	LDH	163mU/ml
	T. Bil.	1.0mg/dl
	T. Cho.	200mg/dl
	T.P.	7.0g/dl
	Alb.	4.5g/dl
	BUN	29mg/dl
	Cr.	1.2mg/dl
	Na ⁺	137mEq/l
	K ⁺	3.1mEq/l
	Cl ⁻	96mEq/l
	Ca	8.8mg/dl
尿		: 異常なし
血清ガストリン値		: 882pg/dl

にて開腹した。腹水は認めず、胃幽門側は浮腫状で、十二指腸球部はさらに強い浮腫、壁肥厚が認められた。十二指腸潰瘍は、球部後壁全域にわたって存在し臍部へ穿通し、潰瘍底は一部壊死に陥っていた。胃切開により潰瘍底を露出し、動脈性出血点 2 カ所を縫合止血した。臍頭部には、手拳大の腫瘍があり、これは門脈および上腸間膜動脈根部から中結腸動脈根部へ浸潤していた。また、肝外側区域に 3mm 大の淡黄色髓様の結節を認めた。これらの所見から、臍頭部の悪性ガストリノーマおよび肝転移と診断した。腫瘍の摘出は不可能であり、縫合止血のみでは胃酸分泌亢進に伴う再出血は必発と考え、本来なら胃全摘の適応であるが、全身状態を考慮し、胃切除術にとどめた。また、十二指腸断端は、浮腫が強く、縫合不全が必発すると考えられたため、コッヘルの授動術を行い、臍頭とともに十二指腸断端を腹壁創に挙上固定し、catheter duodenostomy を行った。胃空腸吻合にブラウン吻合を追加して、ウィンスロー孔と肝下面にドレーンを挿入して手術を終了した。肝転移巣と考えられた結節は、生検の目的で摘出した。

胃切除標本および腫瘍生検所見：胃粘膜は浮腫状で、ビランが多発している(図 1)。肝腫瘍の組織像は、円形ないし類円形の核を有する小型の細胞が微細な間質を伴いながら、充実結節状の増殖を示している(図

図 1 切除胃標本写真、著しい胃壁の浮腫とビランを認める。

図 2 肝転移巣組織写真、いわゆるカルシノイド腫瘍の A 型の像を呈する。

2)。また、酵素抗体 PAP(peroxidase-antiperoxidase)法にて、胞体内に抗ガストリン血清に反応する多数の微細顆粒が証明され、ガストリノーマと診断された(図 3)。

術後 computed tomography (CT) 写真：臍頭部に不均一な濃淡をもつ腫瘍陰影を認めた(図 4)。

術後経過：表 2 に示す。手術直後から、ファモチジン 20mg を 1 日 2 回静注した。イレウスの合併もなく、第 3 病日には排ガスがみられた。しかし、留置胃管からは、白色透明の胃液が大量に排泄され続け、第 7 病日には胃管をいったん抜去したところ、頻回の胃液嘔吐のため再挿入を余儀なくされている。第 15 病日には、胃管からの血液の流出、タール便の排泄が認められ、頻脈、血圧低下を伴い、残胃からの大量出血が示唆された。このため輸血とともにファモチジンを 120mg/日に増量し、持続投与とした(0.16mg/kg/hr)ところ、

図3 肝転移巣のガストリンに対する免疫組織学的染色 (PAP 法) 写真。ガストリン分泌顆粒が染色されている。

図4 腹部CT写真。術後にとられたもの。脾頭部に腫瘍陰影を認める。

表2 Z-E 症候群 (胃切除術, 胃空腸吻合術後経過表) 47歳, 女

表3に示すように、胃液分泌量の著減と止血が得られた。第21病日から経口摂取を開始したが著変をみない。なお、この時点での基礎胃液分泌量 (BAO) は、0.8mEq/hr で、胃酸分泌抑制は良好にコントロールされていると考えられた。第56病日からは、ファモチジン120mg/日を経口投与量として経過観察中である。

考 察

1974年に Fox らは、ZES での死因の多くは潰瘍に基づくものであるとし、胃全摘を行った群とそうでない群との生存率間に、明らかな有意差を認めたと報告した²⁾。したがって、肝転移巣を有するものや、腫瘍病変が広範で切除が不可能な場合においても、姑息的手術としての胃全摘を施行すべきであると述べている²⁾。

しかし、欧米における一連の研究から^{7)10)~12)}、ZES の酸分泌抑制に、H₂-blocker が有効であることが証明され、また胃の parietal cell での H⁺ イオンのポンプ作用をブロックする omeprazole も酸分泌抑制に有効であることがわかり¹³⁾、近年 ZES に対する外科的治療に、変遷がみられている。McCarthy ら¹⁴⁾は、H₂-blocker による治療をルーチンとするだけでなく、腫瘍切除により治癒する症例が非常に少ないことから、開腹術すらもルーチンにすべきではないと述べている。また、Mignon ら⁹⁾によると、H₂-blocker が出現する以前 (1959年から1974年までの ZES 症例) と比較した 1975年以後の症例では、“胃全摘とガストリノーマの切除”という古典的な術式が行われた頻度は、72%から28%に減少し、これに比例して、ガストリノーマに対する単独手術施行頻度が有意に上昇したと報告している。

しかし、もちろん胃全摘が放棄された訳ではない。Zollinger ら¹⁵⁾、Townsend ら⁴⁾⁶⁾は、H₂-blocker に反応しない症例があること、長期大量投与に伴う副作用の問題、患者が内服をやめたためにおこる危険な合併症や、内服治療のため悪性ガストリノーマに対する手術時期を逸する危険性を考慮し、全身状態良好で患者が手術拒否をしない場合、胃全摘の価値は十分容認できるものであるとしている。しかし、全身状態不良例や緊急手術例での胃全摘は死亡率が高く、H₂-blocker は、緊急手術を要するような合併症の予防と患者の全身状態の改善により、手術の安全性を高めるとともに、診断の確定や他の内分泌腫瘍合併の検索を行う猶予を与えてくれる点で有用であると述べている¹⁵⁾。

本症例は、全身状態不良な緊急手術を行い、術後ファモチジンの大量持続投与により、酸分泌コントロールに成功したものである。

H₂-blocker の投与方法はシメチジンを例にとると、NIH (National Institutes of Health) のシンポジウムで次のように決められている⁸⁾。すなわち、経静脈的に1mg/kg/hr から開始し、BAO が10mEq/hr 以下に

なるまで 4 時間ごとに 0.5mg/kg/hr 増量する。もしシメチジン量が 6 時間で 600mg 以上必要になれば、抗コリン剤を併用する。しかし、この方法でも 1 日量が 10g 以上にも達する症例があり、このため vagotomy を併用したり¹⁷⁾、ラニチジンやファモチジンなどの力価の高い H₂-blocker を使用したり、また Omeprazol に変更したりして、副作用の予防と服用の煩雑さを防いでいる。

このように、内服治療が胃全摘かの選択は、一概に論ずる訳にはいかず、ガストリノーマのもつ生物学的特徴⁵⁾⁸⁾⁹⁾¹⁵⁾¹⁸⁾と患者の合併症や全身状態および quality of life を考慮した症例ごとの選択がなされるべきであろう。

おわりに

潰瘍底からの大出血のため緊急手術を余儀無くされた ZES の 1 例を報告した。肝転移を有し、また全身状態不良であったため胃切除にとどめ、酸分泌コントロールのためファモチジンを使用し、良好な経過を得ることができた。

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, Hofman JW, Wilson SD et al: Surgical management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am* 54: 395-407, 1974
- 3) Friesen SR: Treatment of the Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Surg* 143: 331-338, 1982
- 4) Thompson JC, Lewis BG, Wiener I et al: The role of surgery in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 197: 594-607, 1984
- 5) Zollinger RM: Gastrinoma: Factors influencing prognosis. *Surgery* 97: 49-54, 1985
- 6) 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
- 7) McCarthy DM: Report on the United States experience with cimetidine in Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory status. *Gastroenterology* 74: 453-458, 1978
- 8) Jensen RTM, Gardner JD, Raufman JP et al: Zollinger-Ellison syndrome: Current concepts and management. *Ann Int Medicine* 98: 59-75, 1983
- 9) Mignon M, Ruszniewski P, Haffar S et al: Current approach to the management of tumoral process in patients with gastrinoma. *World J Surg* 10: 703-710, 1986
- 10) Bonfils S, Mignon M, Gratton J: Cimetidine treatment of acute and chronic Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 3: 597-604, 1979
- 11) Friesen SR, Hermreck AS, Brackett CE et al: Cimetidine in the management of synchronous crises of MEA 1. *World J Surg* 4: 123-129, 1980
- 12) Malagelada JR, Edis AJ, Adson MA et al: Medical and surgical options in the management of patients with gastrinoma. *Gastroenterology* 84: 1524-1532, 1983
- 13) McArthur KEM, Collen MJ, Mation PN et al: Omeprazole: Effective, convenient therapy for Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 88: 939-944, 1985
- 14) McCarthy DM: The place of surgery in the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 302: 1344-1347, 1980
- 15) Zollinger RM, Ellison EC, O'Dorisio TM et al: Thirty years experience with gastrinoma. *World J Surg* 8: 427-432, 1984
- 16) Townsend CM, Thompson JC: Gastrinoma. *Surg Clin North Am* 66: 695-712, 1986
- 17) Richardson CT, Peters MN, Feldman M et al: Treatment of Zollinger-Ellison syndrome with exploratory laparotomy, proximal gastric vagotomy and H₂-receptor antagonists prospective study. *Gastroenterology* 89: 357-367, 1985
- 18) 今村正之, 嶋田 裕, 内藤元康ほか: 選択的動脈内セクレチン注入試験により局在が診断されて根治切除しえた悪性 microgastrinoma. *脾臓* 1: 96-101, 1986