症 例

著しい肺・肝転移を呈した Zollinger-Ellison 症候群の一例

国立豊橋病院外科

具 栄 作 川 村 展 弘 和 気 一 夫
砂 川 正 勝A CASE OF ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME WITH MASSIVE
METASTASES IN THE LUNG AND THE LIVEREisaku GU, Nobuhiro KAWAMURA, Kazuo WAKE and Masakatsu SUNAGAWA
Department of Surgery, Toyohashi National Hospital

Zollinger-Ellison 症候群の一例を報告する。患者：68歳男性。主訴：心窩部痛。胃レ線像、胃内視鏡所見より Zollinger-Ellison 症候群（以下本症）を疑った。空腹時血清ガストリン値は738.8pg/ml であった。開腹時所見では膵尾部に7×7×3cm の白色結節状の腫瘤があり、巨大な十二指腸潰瘍は膵頭部に穿通していた。膵尾・脾合併切除、胃全摘、食道空腸 Roux-en-Y 吻合術を行った。膵周囲リンパ節、肝には転移はみられなかった。組織学的には膵腫瘍は Non-β islet cell tumor であった。胃は皺襞が肥大し各所にびらんがあった。

術後順調に経過したが術後3か月頃より肝への転移がみられる様になり、4か月目の血清ガストリン値は18700.0pg/ml であった。以後肝転移は急速に増大、肺転移も併発し術後9か月で腫瘍死した。死亡11日前の血清ガストリン値は81252.0pg/ml であった。剖検所見では肝・肺への著しい転移を認め、転移腫瘍中のガストリンは肝 $4.4 \pm 1.8 \times 10^5$ pg/g、肺 $1.09 \pm 0.49 \times 10^6$ pg/g であった。

本症に対する胃全摘の抗腫瘍効果は文献的には多見されるが、本症例では全くみとめられなかった。

緒 言

1955年 Zollinger と Ellison は¹⁾ 胃液胃酸の大量分泌を伴う非特異性空腸潰瘍の二症例を報告した。ともに数回に及ぶ手術にもかかわらず再発をくり返し、胃全摘により潰瘍の再発傾向が止んだ。二症例いずれにも膵の非β島細胞腫瘍を発見した。以来同様の報告が相続き1956年には Zollinger-Ellison 症候群と呼ばれる様になった。本症の病態は膵非β細胞性腫瘍から自律的にガストリンが分泌され（ガストリノーマ）、標的細胞である胃壁細胞が刺激されて胃液胃酸が大量に分泌する。その結果難治性潰瘍が発生すると説明される。現在ではラジオイムノアッセイ法により血清ガストリンが容易に測定される様になり、代表的な膵内分泌性腫瘍のひとつとしてそ

の病態への理解が深まり一層興味をもたれているが、本邦報告例は未だ約80例で²⁾ 本症候群を経験することは稀なことといえる。われわれは最近本症候群を経験し若干の知見を得たので報告する。

症 例

患者：68歳男性

主訴：心窩部痛

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：弟が8年前肝臓病にて死亡。詳細は不明。

現病歴：元来健康であったが昭和54年9月より心窩部痛で近医にて治療をうけた。胃透視検査の結果、胃病変を指摘され、同年12月1日当科へ入院した。入院後も食事摂取2～3時間で心窩部痛が増強し、とくに夜間強度

でたびたび鎮痛剤の投与を要した。体重は最近2ヵ月で約5kg減少した。黒色便の既応もあるが特に治療はしなかった。便通は4～5日に1行の慢性便秘で下痢はなかった。

入院時現症及び検査所見：体格小(身長151.5cm, 42.0kg), 栄養中等度。意識清明で軽度の貧血を認めた。胸部理学的所見は異常なく腹部は平坦軟で腫瘤は触れず、心窩部に軽度の圧痛を認めた。

血液一般検査では赤血球数341万, Hb 11.1g/dl, Ht 32%, 白血球数4,000でヘモグラムは正常範囲, 総たん白 5.2g/dl, 肝機能検査正常範囲, 血清電解質は Na 140 K 4.3, Ca 4.1, Cl 103mEq/l, P 3.0mg/dl とそれぞれ正常であった。

胃透視検査(写真1)では胃は中等度に拡張し胃液が多く、皺襞の肥厚が認められた。十二指腸球部には巨大なニッシュがありその肛側は拡張し、分泌過多と Kercring 襞の浮腫が認められた。

内視鏡検査では胃小弯を中心に多発性のびらんがあり、噴門直下に浅い潰瘍を認めた。大弯側の皺襞の肥大が著明であった。十二指腸球部後壁には周囲の発赤浮腫が著しい巨大な潰瘍が観察された。潰瘍底はきわめて深く、古い出血斑や不均一な黄色苔を有し脾への穿通が予

写真1 立位充盈像

写真2 内視鏡像 十二指腸球部後壁の大きな潰瘍。脾への穿通が予測された。

写真3 胃全摘出標本 皺襞の発達著しい、噴門直下に浅い潰瘍。胃小弯に多数のびらん、十二指腸潰瘍周辺粘膜に出血が認められた。

測された(写真2)。

手術所見：全麻下に開腹、脾を検索したところ脾尾部に表面が白色で鶏卵大の固い結節性腫瘍を認めた。巨大な十二指腸潰瘍は脾頭部に穿通し慢性炎症性変化が強かった。Zollinger-Ellison 症候群と診断し脾尾脾合併切除、胃全摘、食道空腸 Roux-en-Y 吻合術を行った。十二指腸壁、脾周囲リンパ節、肝には転移を思わせる所見はなかった。

切除標本：全摘胃(写真3)は皺襞の発達と肥厚が著しく、噴門部に浅い潰瘍があり、胃体小弯に多数のびらんを認めた。十二指腸潰瘍周囲の粘膜は出血浮腫がみられた。脾尾部腫瘍は(写真4)表面が小結節性で白色を呈し脾尾部全域を占居していた。

組織学的所見：胃は著しい腺構造の増多と壁細胞の過形成がみられた。胃噴門部潰瘍はUL1で慢性炎症性変化がみられた。十二指腸潰瘍辺縁では炎症性細胞浸潤、

写真4 膵尾部脾合併切除標本 腫瘍は表面が結節性で白色を呈した。

写真5 膵ガストリノーマの顕微鏡所見

写真6 膵ガストリノーマ (同)

出血、小膿瘍が認められた。膵腫瘍は(写真5, 6)正常膵とカプセルによって明瞭に境され一部で浸潤がみられた。間質の少ない上皮性腫瘍で胞巣をつくり、細胞は

図1 臨床経過

かなり多形性であるが円柱状のものが配列を示す所もあった。細胞胞体には微細な赤紫顆粒が密にあり、mitosisはみられるが多くなかった。Non- β islet cell tumor で臨床経過よりガストリノーマと診断された。

臨床経過(図1):手術前空腹時血清ガストリン値(正常値, 30~150pg/ml)は738.8pg/mlであった。術後経過はきわめて順調であった。術後5週目におこなったセクレチン負荷試験(セクレパン®, 2 U/kg one shot 静注)では、負荷後15分で6.9%, 90分で33.3%の血清ガストリン値の上昇が観察された。術後2.5か月目に退院したが当初食思良好、体重増加があり全身状態は良好であった。術後3か月頃より肝の固い腫脹が触知され肝機能の悪化、血清ガストリン値の著しい増加が認められる様になり、術後4か月目の血清ガストリン値は18700.0pg/mlであった。肝転移を疑い術後5か月目に再入院し選択的腹腔動脈造影、腹部 C・T スキャン検査を行った。ともに肝全体に及ぶ転移性腫瘍の所見を得た。転移性肝腫瘍の増大はきわめて迅速で術後6か月目にはすでに鎖骨中線上で肋骨弓下13cmに及ぶ巨大な腫瘍となり、前方への突出著明で表面は大結節性に触れ

た。同時にこの頃すでに両側肺転移を認めた。術後6か月よりMFC療法(MMC 4mg, 5-Fu, 300mg, Cyt. arabinoside 40mg: 2回/週)に免疫療法(OK 432, 0.5 KE 隔日)を併用したが全く無効であったためADM 60mg one shot 療法を試みた。しかし脱毛などの副作用をみたのみで抗腫瘍効果は認めなかった。全身状態は次第に悪化し7か月半頃より黄疸、腹水貯溜、全身浮腫、出血傾向がみられるようになった。この間高カロリー輸液療法等で栄養管理に務めたが、漸次悪液質を呈し、呼吸困難、無尿となり術後9か月で死亡した。全経過中血清ガストリン値は図1の様に急速に増加し続け、死亡11日前のそれは81252.0pg/mlで臨床症状の増悪をよく反映した。CEA, AFPはごく軽度増加したのみであった。

剖検所見: 漿液性腹水約600ml貯溜し、肝重量3,990g、大小多数の黄色調で比較的軟かい転移性腫瘍を全域に認めた(写真7)。肺は左600g、右590gで両肺とも大豆大から拇指頭〜小鶏卵大の転移性腫瘍が一面に散在し、肝腫瘍と固さ、色調等類似していた(写真8)。

組織学的には(写真9, A, B)肝・肺転移巣はともによく似た均一の細胞より成り、明らかな悪性所見を呈し臨床経過より非β細胞性腫瘍の転移と考えられた。ラジオイミュノアッセイで肝腫瘍から $4.4 \pm 1.8 \times 10^5$ pg/g wet weight, 肺腫瘍から $1.09 \pm 0.49 \times 10^6$ pg/g wet weight のガストリン(G-34: big gastrin)²³⁾が抽出された。

考 察

1) 診断

本症は通常の消化性潰瘍にみられない特異な臨床症状を示す。一般に潰瘍は難治で再発傾向が著しく心窩部痛など自覚症状が強い。薬物療法は有効でない。広範囲胃

写真8 転移性肺ガストリノ $1.09 \pm 0.49 \times 10^6$ pg/g wet weight のガストリン(G-34: big gastrin)が抽出された。

A

B

写真9

- A 転移性肝ガストリノーマ
- B 転移性肺ガストリノーマ

写真7 転移性肝ガストリノーマ $4.4 \pm 1.8 \times 10^5$ pg/g wet weight のガストリン(G-34: big gastrin)が抽出された。

切、迷走神経切離術などでは潰瘍は再発し再手術を余儀なくされることが多い。胃全摘後はじめてその潰瘍再発傾向が止む。しばしば下痢をおこすがこれも胃全摘により消失する。肝転移もまれでないが、われわれの報告した様な肺転移をおこす症例は稀である⁴⁾。

胃液分泌はきわめて多量で夜間分泌量1,000ml以上、遊離塩酸100mEq以上で本症の疑いをもたれる⁴⁾。またBAO 15mEq/hr以上、ヒスタミン刺激による胃液検査でBAO/MAO比が0.6以上を示せばやはり本症の可能性が高い^{5,6)}。胃液検査は症例により個人差が大きく、またしばしば胃切除後の再発性吻合部潰瘍から本症が疑われることが多いため、胃液検査は診断上絶対的な意味はもたない。しかし大量の胃液分泌を呈する症例では本症の可能性を念頭におくべきである。

上部消化管造影では^{4,6)}本例で示した様に、胃の拡張、皺襞の肥厚、胃液の多量貯留、十二指腸壁の肥大、分泌過多、Duodenal ileusなどがみられる。また空腸壁の浮腫やバリウム通過時間の短縮などがみられる。潰瘍の好発部位以外に潰瘍像があれば当然本症を疑う。

選択的腹腔動脈撮影でThompsonらは⁶⁾10例中3例において腫瘍の造影に成功している。必須検査のひとつといえよう。

脾シンチ、肝シンチ、CTスキャン等の応用は今後症例を重ね評価されるべきと思う。

血清ガストリン値の測定：ZollingerとEllison¹⁾は当初より脾非β島細胞性腫瘍から胃液分泌を亢進させる物質が出ているものと推定した。1960年Gregory, Tracyら⁷⁾は本腫瘍からガストリン様物質を抽出し、1968年McGuiganとTrudeau⁸⁾はラジオイミュノアッセイで本症患者の血清中に正常者の約10倍以上のガストリンが存在することを証明した。以来ガストリン測定によりガストリノーマを直接的かつ正確に診断することが可能となった。血清ガストリン値が500pg/mlで本症が強く疑われ、1000 pg/ml以上ではほぼ間違いないといわれる。

セクレチン負荷試験^{9,10)}：外因性セクレチンは血清ガストリン値を低下せしめる生理作用を有す。これは正常人にとどまらず胃十二指腸潰瘍や、血清ガストリン値が高値を示すといわれる悪性貧血患者でもみられる。一方Zollinger-Ellison症候群では逆にセクレチン負荷により血清ガストリン値が増加する現象がみられる。Isenbergら¹¹⁾はセクレチンにより血清カルシウムが増え、その作用によりガストリンが増加するのではないかと想定

したが現在では支持されていない。腫瘍組織から自律的にガストリンが分泌され、生理的調節機構に制約されない反応のひとつと思われるが、本態は不明である。本負荷試験は血清基礎ガストリン値があまり高くない症例で、通常の十二指腸潰瘍との鑑別に有効といわれる。Bradley IIIらは¹⁰⁾本症13例中12例で負荷後30分以内に平均143±76%の増加率を示したと述べているが、われわれの症例とかなりの較差があり、本試験の実施法（セクレチンの種類、投与量、投与方法、投与後の採血時間等）や判定に未解決の点が残っている。

カルシウム負荷試験：Thompsonらは⁶⁾カルシウム4mg/kg/hrで4時間点滴静注している。本症では血清ガストリン値は経時的に増加し一般にその増加率はセクレチンのそれよりも大きい。しかしカルシウム刺激は正常例や十二指腸潰瘍患者の血清ガストリン値を有意ではないが増加させる作用があり、本症とまぎらわしいことがある。本試験もセクレチン負荷試験の結果と併わせて判定すべきものと思われる。

2) 治療

本症の治療法は可能な限り原発巣あるいは転移巣を切除し胃全摘を行うことである。原発巣切除不能例や逆に原発巣不明例の場合でも胃全摘は行うべきである²⁾。ガストリノーマが単発で脾体または尾部に限局あるいは十二指腸にのみ存在するならば（実際にはこれらを確認するのは困難）腫瘍切除のみで胃全摘を行わない術式も認められよう¹²⁾。ただしこの場合術中から腫瘍切除により血清ガストリンが急激に減少するのを確認する必要がある。

Foxら¹³⁾によれば悪性ガストリノーマに胃全摘を行った137例の検討では、1年生存率75%、5年生存率55%、10年生存率42%であるが、胃全摘以外の胃手術（胃部分切除、迷切など）を行った130例では1年生存率51%、5年生存率27%、10年生存率18%で明らかに差を認めた。さらに興味深いのは肝転移がはっきりしている症例についても、胃全摘群73例の1年生存率68%、5年生存率42%、10年生存率30%とおどろくべき良好な成績をあげているが、一方その他の手術例54例ではそれぞれ44%、7%、0%であり、胃全摘の効果は歴然としている。この差は潰瘍再発それによる出血穿孔の危険性がなくなるためによるが、注目すべきは腫瘍死が胃全摘例で25%に比し全摘以外の手術例では50%に及ぶことである。また少数ではあるが胃全摘後ガストリノーマが完全に退化し治癒したと思われる症例^{14,15)}や、急性胃炎に

より胃腺窩構造が破壊された症例で本症の寛解をみた症例¹⁰⁾¹⁷⁾などが報告され、胃とガストリノーマとの密接な関係が想定される。Friesen¹⁸⁾は胃壁細胞がガストリノーマの生育に影響を与えるという“gastric feedback effect”説を述べ、Bradley III¹⁹⁾は胃全摘により小腸内の酸化が不可能となるため内因性セクレチンの放出が抑制され、ガストリノーマの退化をもたらすものと説明している。しかし一般にはこの様な胃全摘後ガストリノーマが寛解する例は稀であり、われわれの提示した症例の様に胃全摘後も遠隔転移などをおこし結局は腫瘍死することが多い。小児の場合も積極的に胃全摘が行われるべきであるという。Wilson によれば¹⁰⁾ 8～15歳の8症例の検討では、胃全摘を施行した5例は全例2～6年生存中であるが、亜全摘+迷切例3例は全て死亡している。心配される全摘後の生長発育はとくに支障はなく順調であったと述べている。

肝転移をおこした悪性ガストリノーマに対する化学療法についてはみるべき報告は少ない。Thompson⁶⁾は肝動脈より5-Fu 1g/日持続注入を試み1例で血清ガストリン値の低下をみたが、他の症例では効果はなかったという。われわれの症例では免疫療法を併用しながら強力に全身投与による化学療法を試みたが、全く効果はみられなかった。膵内分泌性腫瘍とくにインスリノーマにはStreptozotocin が治療に用いられるが²⁰⁾、本症への効果は期待できないといわれる。

3) その他の問題点

a) 本症の1/5～1/2の症例で多発性内分泌腺腫症(MEA または MEN) 1型をしめすといわれる⁹⁾。このうち上皮小体機能亢進症を合併することが最も多い⁹⁾。MEA 1型²¹⁾を疑う場合臨床症状(腎結石、骨変化など)のほかに、血清カルシウムの増加、血清リンの低下、パラソルモンの増加などの証明が必要となってくる。診断がついたらまず上皮小体腺腫摘出術をおこない血清カルシウム値を低下せしめると Zollinger-Ellison 症候群が軽快するといわれる。小児例では手術の時期に十分な配慮をして、その成長発育に支障がない様に留意する²¹⁾。

b) Deveney ら¹²⁾は本症12例に cimetidine 療法を行い9例に症状の改善をみた。ガストリノーマが完全摘出できなくても cimetidine を使用することにより消化性潰瘍の合併症を防ぐことができるという考えに基き、胃全摘を可及的に避け腫瘍切除のみを目先とするのである。著者達も述べている様に未だ症例数、経過観察期間が十分でなく今後の検討を要する。

おわりに

Zollinger-Ellison 症候群の1例を報告した。本例ではガストリノーマ切除、胃全摘を行い、文献的にみられる胃全摘後の抗腫瘍効果を期待したが、転移は肝、肺に急速に広がり化学療法も無効で短期間で腫瘍死した。転移腫瘍中のガストリン量 (big gastrin) は肝 $4.4 \pm 1.8 \times 10^6$ pg/g wet weight, 肺 $1.09 \pm 0.49 \times 10^6$ pg/g wet weight であった。

文 献

- 1) Zollinger, R.M. and Ellison, E.H.: Primary peptic ulcerations of jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann. Surg.*, 142: 709—728, 1955.
- 2) Gregory, R.A. and Tracy, H.J.: Isolation of the “Big Gastrin” from Zollinger-Ellison tumor tissue. *Lancet*, 14: 797—799, 1972.
- 3) Walsh, J.H. and Grossman, M.I.: Gastrin (First of two parts). *New Engl. J. Med.*, 202: 1324—1334, 1975.
- 4) Ellison, E.H. and Wilson, S.D.: The Zollinger-Ellison Syndrome. Re-appraisal and evaluation of 260 resistered cases. *Ann. Surg.*, 160: 512—530, 1964.
- 5) Thompson, J.C., Reeder, D.D. and Bunchman, H.H.: Clinical role of serum-gastrin measurements in the Zollinger-Ellison syndrome. *Am. J. Surg.*, 124: 250—261, 1972.
- 6) Thompson, J.C., Reeder, D.D., Villar, H.V. et al.: Natural history and experience with diagnosis and treatment of the Zollinger-Ellison syndrome. *S.G.O.*, 140: 721—739, 1975.
- 7) Gregory, R.A., Tracy, H.J., Tracy, French, J.M. et al.: Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumor in a case of Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet*, 1: 1045—1048, 1960.
- 8) McGuigan, J.E. and Trudeau, W.L.: Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger-Ellison syndrome. *New Engl. J. Med.*, 278: 1308—1313, 1968.
- 9) Thompson, J.C., Reeder, D.D., Bunchman, H.H. et al.: Effect of secretin on circulating gastrin. *Ann. Surg.*, 176: 384—393, 1972.
- 10) Bradley, III, E.L. and Galanbos, J.T.: Diagnosis of gastrin by the secretin suppression test. *S.G.O.*, 143: 784—788, 1976.

- 11) Isenberg, J.I., Walsh, J.H., Passaro, E. Jr. et al.: Unusual effect of secretin on serum gastrin, serum calcium, and gastric acid secretion in a patient with suspected Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*, 62: 626—631, 1972.
- 12) Deveney, C.W., Deveney, K.S. and Way, L.W.: The Zollinger-Ellison syndrome—23 years later. *Ann. Surg.*, 188: 384—393, 1978.
- 13) Fox, P.S., Hofmann, J.W., Decosse, J.J. et al.: The influence of total gastrectomy on survival in malignant Zollinger-Ellison tumors. *Ann. Surg.*, 180: 558—566, 1974.
- 14) Friesen, S.R.: Effect of total gastrectomy on the Zollinger-Ellison tumor: Observations by second-look procedures. *Surgery*, 62: 609—613, 1967.
- 15) Davis, C.E. Jr. and Vansant, J.H.: Zollinger-Ellison syndrome. Spontaneous regression of advanced intra-abdominal metastases with 20 year survival. *Ann. Surg.*, 189: 620—626, 1979.
- 16) Wiersinga, W.M. and Tytget, G.N.: Clinical recovery owing to target parietal cell failure in a patient with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*, 73: 1413—1417, 1977.
- 17) Desai, H.G. and Antia, F.P.: Spontaneous achlorhydria with atrophic gastritis in the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut*, 10: 935—939, 1969.
- 18) Friesen, S.R.: A gastric factor in the pathogenesis of the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann. Surg.*, 168: 483—501, 1968.
- 19) Wilson, S.D. and Ellison, E.H.: Total gastric resection in children with the Zollinger-Ellison syndrome. *Arch. Surg.*, 91: 165—173.
- 20) Giercksy, K.E.: Endocrine tumors of the pancreas. *Scand. J. Gastroent.*, 15: 129—135, 1980.
- 21) Betts, J.B., O'Malley, B.P. and Rosenthal, F.D.: Hyperparathyroidism: A prerequisite for Zollinger-Ellison syndrome in multiple endocrine adenomatosis Type I—report of a further family and review of the literature. *Quarterly Journal of Medicine, New Series XLIX*, No. 193, pp. 69—76, 1980.
- 22) 三浦敏夫, 石川喜久, 高木敏彦他: Zollinger-Ellison 症候群の 1 例と本邦集計 77 例の検討, 外科治療, 41: 495—509, 1979.
- 23) 渡辺英生, 木下真人, 古味信彦他: 肝転移を伴う Zollinger-Ellison 症候群の長期生存例と本邦例の集計, 外科, 41: 597—603, 1979.