

Zollinger- Ellison 症候群の一例と小児慢性特定疾患治療研究事業

吉 武 毅 人

One case of Zollinger- Ellison Syndrome and the Medical aid program for specific chronic pediatric diseases

Takehito YOSHITAKE

It has been difficult to cure gastrinomas in patients with Zollinger- Ellison Syndrome (ZES), because gastrinomas exhibit symptoms when they are still small. Additionally, gastrinomas may be multiple and metastatic. In this article, we describe one case of ZES that we observed, and discuss the Medical aid program for specific chronic pediatric diseases.

Key words : Zollinger- Ellison Syndrome, gastrinoma, SASI test, Medical aid program for specific chronic pediatric diseases

Zollinger- Ellison 症候群、ガストリノーマ、選択的動脈刺激静脈採血法、小児慢性特定疾患治療研究事業

はじめに

Zollinger- Ellison 症候群(以下、Z- E 症候群)は、1955年 Zollinger と Ellison によって、初めて報告された病態で、①消化性潰瘍、②適切な治療に抵抗する胃過酸症、③非 β 細胞性膵ラ島腫瘍、を主徴とする症候群である。1960年 Gregory と Tracy が本症候群患者の腫瘍組織から胃酸分泌刺激作用を有する因子を抽出し、のちにこの因子はガストリンであることが証明され、本症がガストリン産生腫瘍によって引き起こされる病態であることが明らかにされた。このため、ガストリノーマとも呼ばれている。ガストリノーマは、約25%が孤発性、約75%が多発性内分泌腫瘍 I 型に伴い、家族性に発生する¹⁾。

Z-E 症候群の治療は、H₂ブロッカー、さらにはプロトンポンプ阻害薬の出現により、消化性潰瘍等の症状はかなりコントロールできるようになったが、ガストリノーマの60%以上は悪性度が高く、肝転移や骨転移により死に至ることが知られており、腫瘍の切除治療が必要である。しかし、ガストリノーマは、膵臓以外にも発生し、腫瘍が微小で多発性であるため、正確な局在診断ができず、根治切除が困難である²⁾。

また、Z- E 症候群やガストリン分泌異常は、「小児慢性特定疾患治療研究事業」の対象疾患に含まれており、頻度は少ないが、特に小児科に勤務する医療ソーシャルワーカー等は認知しておくべき疾患である。

本論文では、経験した Z-E 症候群の症例を提

示し、小児慢性特定疾患治療研究事業との関連についても考察する。なお本症例は、第33回日本消化器病学会総会にて発表したものである³⁾。

1、症例の概要

1) 入院時所見

【患者】46歳、男性

【主訴】腹部全体の痛み、下痢・黒色便

【既往歴】15歳時に虫垂炎にて手術

【家族歴】特記事項なし、家族内に内分泌腫瘍なし

【生活歴】喫煙：20本/日×25年、アルコール：日本酒900ml×25年

【現病歴】1990年5月頃より水様性の下痢が持続していた。7月8日突然、上腹部痛が出現し近医受診。空腸潰瘍穿孔の診断にて、treitz靱帯より50cmの部位の切除術を受けた。7月25日ドレーンより出血を認めたため再手術を受け、9月29日退院となった。その後も、下痢・黒色便は持続していた。11月中旬より腹痛出現し持続するため、12月21日当院外来受診。上部消化管透視にて十二指腸の狭窄を認めたため、精査目的にて1991年1月17日福岡大学病院第一内科に入院となった。

【入院時現症】身長160cm、体重70kg、体温36.5℃、脈拍72回/分・整、血圧130/82mmHg、意識清明、眼瞼結膜：貧血なし、眼球結膜：黄疸なし、甲状腺：腫大なし、呼吸音・心音：異常なし、腹部：柔らかいが膨隆あり、心窩部より臍にかけて手術痕あり、肝・脾・腎は触知せず、臍周囲に圧痛あり、腸音：異常なし、直腸診：異常なし

【検査所見】(下線部は基準値外)

<尿検査>蛋白(-), 糖(-), 潜血(-)

<便検査>黄茶色・泥状、潜血(-)

<血液検査>赤沈4mm/1時間, RBC 534

×10⁴/μl, Hb 14.5g/dl, Ht 44.0%, WBC 4400/μl, Plt 17.7×10⁴/μl, TP 6.0 g/dl, Alb 4.1 g/dl, GOT 29 IU/l, GPT 28 IU/l, LDH 267 IU/l, Amylase 41 IU/l, BUN 9 mg/dl, Cr 0.6mg/dl, 血糖109mg/dl, CRP 0.1mg/dl, CEA 1.3ng/ml, AFP 2.2 ng/ml, CA19- 9 11.9 U/ml, SPan- 1 13 U/ml, DUPAN-2 50 U/ml, エラスターゼ I 163ng/dl

<内分泌検査> GH 0.3ng/ml, PRL 19.3ng/ml, LH 3.8mIU/ml, FSH 5.0mIU/ml, ACTH 81pg/ml, TSH 3.03 μ IU/ml, F-T 4 1.06ng/dl, PTH 467pg/ml, インスリン25.9 μ U/ml, グルカゴン100pg/ml, ガストリン 940pg/ml, コルチゾール8.4μ g/dl, アルドステロン10pg/ml

<胃液検査>胃液分泌量367ml/時間, 基礎酸分泌量 (BAO) 54.0mEq/時間, 最高酸分泌量 (MAO) 60.1mEq/時間, BAO/MAO =0.9

<頸部エコー>異常所見なし、甲状腺腫大なし

<腹部エコー>脾腫瘍等の異常所見なし

<上部内視鏡>

胃：びらん散在、十二指腸：全範囲にわたり、びまん性にびらんが見られ、粘膜は浮腫性、第4部に狭窄を認め、大小不同の潰瘍が多発し、一部には凝血あり

<内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (ERCP) > 主膵管に異常所見なし、体部の頭側寄りにφ 1 cmの嚢胞

<大腸造影>異常所見なし

<頭部CT・MRI、体部CT>異常所見なし

<Ga シンチ>異常集積なし

<腹部血管造影>腫瘍病変なし

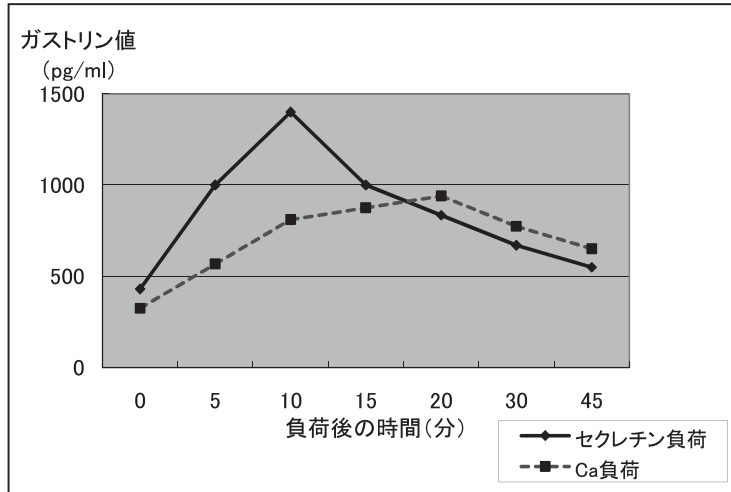


図1. 負荷試験

2) 診断

入院時の上部内視鏡では、十二指腸の狭窄部に多発性の潰瘍を認め、胃から十二指腸にびまん性のびらんを認めた。また血液検査で、ガストリン940pg/mlと上昇を認め、セクレチンとカルシウムの負荷試験でもガストリンの

著明な上昇を認めた(図1)。さらに胃液検査で、胃液分泌量367ml/時間、BAO 54mEq/時間、BAO/MAO比が0.9と上昇しており、診断基準(表1)から、Z-E症候群の診断となった。Z-E症候群に対し、プロトンポンプ阻害薬を投与したところ、腹痛・下痢等は改善し、

表1 Zollinger-Ellison 症候群の診断

1. 繰り返す、難治性、再発性消化性潰瘍の病歴
2. 高ガストリン血症：空腹時血清ガストリン値：>200pg/ml
3. 基礎胃液分泌量 (BAO)：>100ml/時間
4. 基礎酸分泌量 (BAO)：>15mEq/時間
5. BAOと最高酸分泌量 (MAO)比 (BAO/MAO)：>0.6
6. 負荷試験：
 - a. セクレチン負荷試験：血中ガストリンの著しい上昇
 - b. カルシウム負荷試験：血中ガストリンの著しい上昇
 - c. グルカゴン負荷試験：血中ガストリンの著しい上昇
 - d. 食事負荷試験：血中ガストリンはほとんど変化しない。
7. 腫瘍の局在診断
 - a. 超音波検査、CT、MRI、血管造影法
 - b. 経皮経肝門脈採血法
percutaneous transhepatic venous sampling(PTVS)
 - c. 選択的動脈刺激静脈採取法：
selective arterial injection and venous sampling(SAVS)
arterial stimulation venous sampling(ASVS)
selective arterial secretagogue stimulation test(SASI)

内視鏡での所見も改善した。

Z-E 症候群には、下垂体や副甲状腺腫瘍等を併発する、常染色体優性遺伝疾患である、多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN 1) の合併が多く認められる。本症例では他の内分泌疾患を疑わせる症状や家族歴もなく、脳下垂体、副甲状腺、副腎皮質等の内分泌検査は、ほぼ正常範囲であり、頭部 CT・MRI 等の画像診断でも腫瘍等の異常を認めず、孤発生の腫瘍と判断した。

3) 腫瘍の局在診断

Z-E 症候群の原因であるガストリノーマは、腫瘍がしばしば小さく、多発性で腭外性も多く、局在診断が困難であることが多い。本症例でも腫瘍の局在診断のため、エコー、CT、ERCP、血管造影等の画像診断を施行したが、腫瘍は発見できなかった。

このため、選択的動脈刺激静脈採血法 (SASI テスト) を施行した。SASI テストは、膵臓へ流入する胃十二指腸動脈 (GDA)、上腸間膜動脈 (SMA)、脾動脈 (SPA) へ選択的にセクレチンを注入し、右肝静脈に留置したカテーテルより静脈血を採取しガストリン濃度を測定し、腫瘍の存在部位を決める方法で (図 2)、

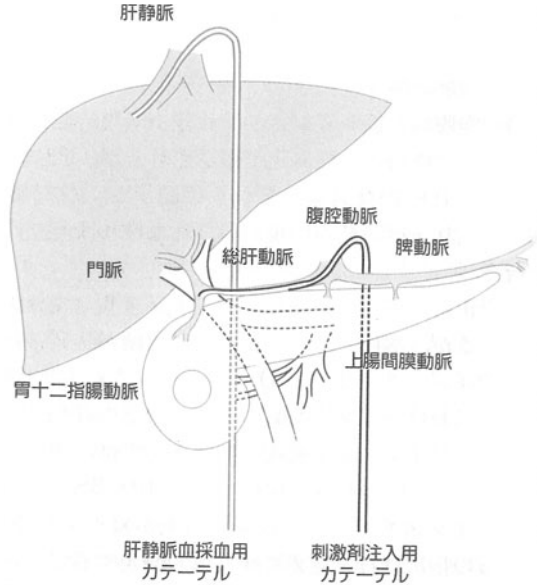


図 2. 選択的動脈刺激肝静脈血採取法の模式図⁵⁾

感度は90%以上といわれている²⁾。本症例では、セクレチン負荷前に500pg/ml程度であったガストリンが、GDAに負荷した時のみ60秒後に1000pg/mlまで上昇し、SMAやSPAでは30秒程遅れて上昇した (図 3)。この結果から、GDAの環流域である膵頭部に腫瘍が存在することが示唆され、膵頭部切除術目的で、1991年4月5日外科転科となった。

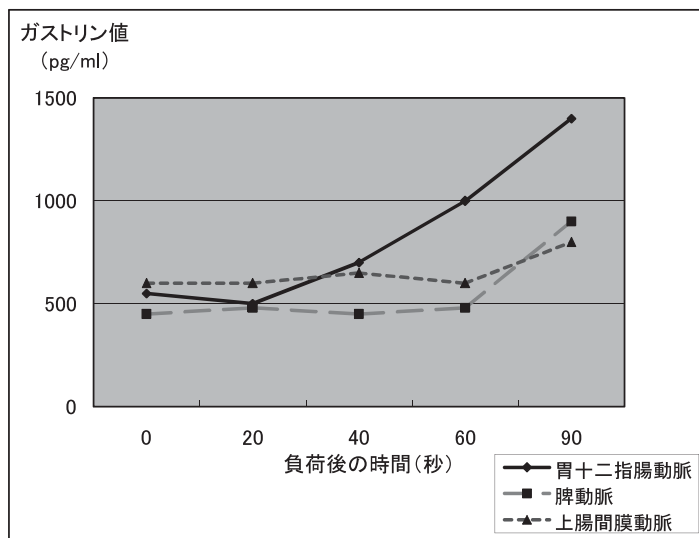


図 3. 選択的セクレチン負荷

4) 手術治療

転科後の4月25日に手術が施行され、開腹下で膵エコーを実施すると、膵頭部に hypoechoic mass を認めた。触診でも小硬結を認め、膵頭部後面にあったφ0.8cmの弾性硬暗赤色の腫瘍を切除した。ガストリノーマの原則は、外科的根治的切除であり、腫瘍の全切除とリンパ節郭清であるが、今回は明らかなリンパ節の腫大も認めず、病理診断もガストリン細胞の腺腫で、悪性の所見はなかったため、腫瘍切除のみが施行された。

術後、合併症もなく順調に経過し、術前530pg/ml あったガストリン値は、術後24時間で99pg/ml まで低下し、セクレチン負荷試験でもガストリンの抑制を認めた。また、胃液検査でもBAOが9.9mEq/時間、BAO/MAO = 0.146と低下しており、Z-E 症候群の原因である腫瘍は切除できたと判断し、退院となった。＜退院時処方＞①ファモチジン 40mg、塩酸ベネキサートベータデスク 800mg 2×朝夕食後、②テプレノン 150mg、ピフィズス菌 3g 3×毎食後

2、考察

1) 症例について

ガストリノーマの治療の問題点は、腫瘍が微小で多発性であるため、局在診断が困難なことである。本症例でも、通常の検査では腫瘍を検出することができなかったが、SASI テストにより、ガストリノーマの局在が推定でき、その有用性が改めて確認された。SASI テストには、血管造影室等の大掛かりな施設が必要であるが、局所診断が困難な場合には、積極的に活用すべきである。

また予後については、ガストリノーマの60%以上は悪性であり、診断時に30~50%に転移や多発腫瘍が認められている。このため、

ガストリノーマ患者の5年生存率と10年生存率は、それぞれ62~75%、47~53%である。しかし、腫瘍全体を切除できた患者の5年生存率は90%を超える⁴⁾。本症例は、単発の良性腫瘍であり、腫瘍を完全に切除し得たと判断されるため、予後は良好と考えられるが、今後も定期的な経過観察が必要である。

2) 小児慢性特定疾患治療研究事業との関連

i) 小児慢性特定疾患治療研究事業の概要

小児の慢性疾患は、その治療が長期にわたり、医療費の負担も高額となり、これを放置することは児童の健全な育成を阻害することとなる。そのため、1968年以降、未熟児養育医療の中で、フェニールケトン尿症等の先天性代謝異常に対する医療給付が行われ、1969年には血友病が加えられた。1971年度からは、「小児がん治療研究事業」として、小児がん（悪性新生物）について18歳未満までの入院治療の医療費について公費による援助が制度化され、1972年度からは慢性腎炎・ネフローゼと喘息についても治療研究事業が開始された。

このように、従来いくつかの制度の下で小児の慢性疾患対策が行われてきたが、1974年9月対象疾患の大幅な拡大を行うのを契機に「小児慢性特定疾患治療研究事業」として統合され、さらに1990年度からは神経・筋疾患を対象に加え、10疾患群となり、その医療の確立と普及を図り、併せて患児家族における経済的、精神的負担の軽減を図ることとした。

しかしながら、創設以来年月が経ち、小児慢性疾患の実態や医学の進歩による治療状況が変化してきた。また、1997年より財政建て直しのため「小児慢性特定疾患治療研究事業」の財源である「その他の補助金」が年々削減されることとなった。このため、今日的視点で本事業の目的や内容を見直し、疾病の範囲

を適切なものとし、今後とも慢性疾患のある子どもたちが、適切な医療サービスを受けることができる事業となるよう検討するため、厚生労働省では「小児慢性特定疾患治療研究事業の今後のあり方と実施に関する検討会」を設置し、2002年6月報告書がとりまとめられた。一方、与党においても、2003年7月次世代育成支援の観点から小児慢性特定疾患を持つ患者に対する安定的な制度として法整備を含めた制度の改善・重点化を行うべきとの「小児慢性特定疾患治療研究事業の見直しに関する基本方針」が合意された。

これらの与党合意等を踏まえ、2004年厚生労働省は、①医学的知見に基づく対象疾患の追加、除外を行うとともに、対象者を重症者に重点化(対象疾患を10疾患群・488疾患から11疾患群・513疾患に拡充)、②これまで疾患により取り扱いが異なっていた通院に対する給付について、全ての疾患を対象、③18歳到達後20歳未満までの給付についても疾患にかかわらず対象、④低所得階層に配慮しつつ、無理のない範囲の自己負担を導入、の4項目について制度の拡充を図った。更に、小児慢性特定疾患治療研究事業の制度的な安定化を図るため、2004年11月児童福祉法を改正(2005年4月1日施行)し、本事業を法律上に位置づけた。

国が都道府県等に対して、事業費の2分の1を負担または補助するが、国の予算額は109億円(2008年)、給付人員は108,343人(2006年)となっている。また、2005年度の登録人数で多い疾患としては、「悪性新生物」では、白血病(4,768人)、脳(脊髄)腫瘍(2,948人)、神経芽種(1,335人)、悪性リンパ腫(1,052人)、「慢性腎疾患」では、ネフローゼ症候群(2,390人)、IgA腎症(1,556人)、「慢性呼吸器疾患」では、気管支喘息(779人)、「慢性心疾患」では、心室中隔欠損症(2,016人)、

Falot四徴(1,746人)、「内分泌疾患」では、成長ホルモン分泌不全性低身長症(11,320人)、クレチン症(5,724人)、甲状腺機能亢進症(3,300人)、ターナー症候群(1,058人)、「膠原病」では、川崎病性冠動脈病変(1,897人)、若年性関節リウマチ(1,630人)、「糖尿病」では、1型糖尿病(4,371人)、2型糖尿病(1,016人)、「先天性代謝異常」では、軟骨無形成症(746人)、「血友病等血液免疫疾患」では、血友病A(1,231人)、「神経筋疾患」では、點頭てんかん(1,422人)、「慢性消化器疾患」では、胆道閉鎖症(1,964人)等であった。

ii) 小児慢性特定疾患治療研究事業におけるZ-E症候群

Z-E症候群は、小児慢性特定疾患治療研究事業の内分泌疾患(消化管ホルモンの異常)に含まれており、「治療で、補充療法、機能抑制療法その他の薬物療法を行っている場合」を事業の対象基準としている。

Z-E症候群は、一般に男性に多く、大部分の患者は30~50歳で診断される⁴⁾。本症例も46歳の男性であり、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象とはならない。しかし、わが国のZ-E症候群の報告⁵⁾では、7歳から91歳とあらゆる年齢層で見られており、特にMEN 1合併例では、10歳代で診断率が上昇してくるという報告もある⁴⁾。2005年度の登録人数は、Z-E症候群としては0名であるが、高ガストリン血症が3名登録されている。

本症例は、良性の腫瘍であったため根治したが、悪性で根治できない場合には難治化し、長期の加療が必要になる。小児慢性特定疾患治療研究事業は児童福祉法の規定により、小児で発症した場合でも、20歳になると医療費の公費負担が中止されてしまうことになる。しかし難治化した場合には、成人になっても就労等が困難であることが多く、医療費の負

担が増加し、生活が圧迫を受けることになるため、20歳以上の医療費負担の軽減にも、何らかの対策が必要ではないかと思われる。

頻度は少ないが、医療費の自己負担が公費で軽減される疾患であり、医療福祉職は認知しておくべきであろう。

- 1) 清水京子、白鳥敬子：Zollinger-Ellison 症候群：最近の動向. 医学のあゆみ, 210 (5), 490-494, 2004
- 2) 今村正之、河本泉、土井隆一郎：Zollinger - Ellison 症候群の診断と治療の現況. 癌と化学療法, 32 (2), 147-151, 2005
- 3) 吉武毅人、前田和弘、岡田光男、他：選択的セクレチン負荷試験にて腫瘍存在部位を予想し得た Zollinger - Ellison 症候群の一例. 日本消化器病学会雑誌, 88 (臨時増刊号), 289, 1991
- 4) Eugene Braunwald, et al.: Harrison's Principles of Internal Medicine 15th Edition, 1709-1711, Medical Science International, Ltd, Tokyo, 2003
- 5) 大槻眞：Zollinger - Ellison 症候群. 杉本恒明他編, 内科学第八版, 1053-1055, 朝倉書店, 東京, 2003