

Zollinger- Ellison 症候群與胃泌素瘤 文獻回顧的今日觀

¹宏恩綜合醫院家庭醫學科暨胃腸肝膽科 ²馬偕紀念醫院胃腸肝膽科
³臺北市立聯合醫院忠孝院區新內分泌暨新陳代謝科 ⁴國泰綜合醫院小兒科
譚健民¹ 章振旺² 陳春森³ 林隆煌⁴

前言

在臨床上，柔林格症候群(Zollinger-Ellison Syndrome, ZES)於1955年首次出現在臨床疾病診斷上，是一種較為罕見的神經內分泌腫瘤疾病，當年首先由俄亥俄州立大學的兩位外科醫生R. Zollinger與E. Ellison在其臨床論述中所闡述的一種腹部異位神經內分泌腫瘤疾病，當時此類腫瘤簡單被稱之為胃泌素瘤(gastrinoma)，主要由於胃泌素瘤本身會分泌大量胃泌素(gastrin)，而進一步衍生胃酸分泌過多的病態現象，從而導致異常腹瀉症狀甚至消化性潰瘍的衍生¹。

在臨床上，胃泌素瘤與ZES疾病經常被互用作為同義詞，胃泌素瘤是一種分泌胃泌素的內分泌腫瘤(neuroendocrine neoplasms)，而ZES則僅是指疾病的臨床表徵與症狀的通稱。在臨床上，ZES有時被通稱為胃泌素瘤或胰臟潰瘍性腫瘤症候群，ZES盛行率為每年1-1.5例/100萬人口。胃泌素瘤可以發生在胰臟、胃、十二指腸、腸系膜或肝臟等部位。在臨床實務經驗上，ZES是一組症候群主要包括嚴重性消化性潰瘍、頑固性胃食道逆流與慢性腹瀉等症狀，其主要由於十二指腸或胰臟存在的胃泌素瘤所分泌異常過量的胃泌素，刺激負責胃酸分泌的胃壁細胞過度的分泌胃酸，倘若不加以識別與進一步治療，ZES可能會影響病人生活品質與危及病患的健康與生命^{2,3}。

在早年臨床上，胃泌素瘤曾被誤解是生長在胰臟，如今已得知胃泌素瘤在十二指腸中的盛行率是胰臟的三倍，尤其是在十二指腸第一

部分，還有其他非神經內分泌腫瘤也會分泌胃泌素，但此類胃泌素瘤較不會引起明顯的臨床症狀⁴。

在臨床上，ZES是一種罕見疾病，會伴隨出現一個或多個生長在胰臟或小腸上部的胃泌素瘤，男性中比女性更為常見。胃泌素瘤所引起的ZES約有80%的病例是偶發的個案，但20-25%的病例發生在罕見遺傳性疾病的1型多發性內分泌腫瘤(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN-1)人口群中，有時又稱之為沃默氏症候群(Wermer's syndrome)是一種罕見的遺傳性疾病，會導致副甲狀腺、腦下垂體前葉與胃腸胰器官系統出現異常的神經內分泌組織腫瘤^{5,6}。

根據流行病學的研究統計，每30,000人中約有1人罹患MEN-1，約10%的MEN-1病人並無家族史，約有50-60%的MEN-1病人會伴隨有ZES。胃泌素瘤通常是以偶發型態出現的，其診斷年齡層在50-70歲之間，男女比例為1.5-2:1，而有20-30%胃泌素瘤會伴隨出現ZES，並做為MEN-1的部分遺傳特徵症狀與表徵。因此，如果臨床醫生懷疑有ZES存在，則必須要先將MEN-1納入排除診斷中^{7,8}。

近些年來，由於質子泵抑制劑(proton pump inhibitors, PPIs)的廣泛在臨床治療上的使用，使得ZES由出現症狀到診斷的延誤時數平均經歷長達8年之久，而與以往在較少使用PPIs年代相比之下，使得某些疑似ZES個案被因而轉診到某些不相關的科別，其中得以確診的個案明顯減少至62%，由此亦得知PPIs在臨

床大量濫用的情況^{9,10}。

ZES的流行病學

基本上，ZES在臨床上是較為罕見的疾病，ZES本身是一種屬於MEN-1的疾病，其年盛行率為1-1.5例/100萬人，而胃泌素瘤位於十二指腸（佔70%）、胰臟（佔25%），少數的5%位於其他部位如胃、肝臟、卵巢與肺部。近些年來，由於臨床上PPIs藥物使用的增加，除了導致ZES在早期診斷上的困難之外，而僅有0.1-1%消化性潰瘍病人最後被診斷為ZES，因此對於某些高度懷疑的ZES個案也切勿掉以輕心¹¹。

根據臨床研究報告指出，估計有25-30% ZES病人伴隨著MEN-1的出現，這是一組腦下垂體、副甲狀腺與胰島細胞增生細胞腫瘤，此種MEN-1最常見的臨床表現是經由副甲狀腺切除術治療的原發性副甲狀腺功能亢進症，而ZES本身則是與MEN-1相關最常見的功能性神經內分泌症候群¹²。

因此，MEN-1的ZES病人可能會因高鈣血症而導致胃酸分泌過多有關。由Epelboym與Mazeh於2014年所發表的一篇文章中指出，由於ZES與消化性潰瘍之間有很高的重疊性，因此要準確估計ZES盛行率存在是有相當的困難¹³。

雖然，在臨床上無法確定診斷ZES盛行率，但胃泌素瘤每100萬人中就發現有0.1-3人存在，罹患ZES的男性多於女性，但在其他年齡群中亦偶然發現有ZES病人。ZES發生在所

有十二指腸潰瘍病人中約在0.1-1%之間，其發生頻率與最常見的功能性胰臟內分泌胰島素瘤(insulinoma)大致相同¹⁴。

胰島素瘤是胰臟最常見的功能性內分泌腫瘤，其源自於胰臟的胰島素分泌腫瘤，可導致低血糖的併發症，一般人口群中每100萬人中有1-4人患有胰島素瘤，約佔所有胰臟腫瘤的1-2%。Zollinger與Ellison在1955年描述ZES是一種罕見的臨床疾病，在兒童中更為罕見，大多數ZES兒童病患首先會出現消化性潰瘍併發症如潰瘍出血甚至十二指腸潰瘍穿孔。ZES在任何年齡都有可能發生，但消化性潰瘍通常發生在30-60年齡層之間，估計ZES只佔消化性潰瘍發生率不到百分之一^{15,16}。

ZES的病理生理學

基本上，ZES是由非β胰島細胞或胰腺分泌胃泌素的腫瘤所引起的症候群，胃泌素瘤是神經內分泌源性腫瘤，由於胃泌素瘤不僅會分泌過多的胃泌素，更因而導致胃黏膜增生而肥大，而胃泌素本身會刺激胃酸分泌，並進一步同時導致壁細胞數量增加、基礎胃酸分泌增加甚至最大胃酸排出量增加，從而導致胃腸道黏膜進一步產生多發性潰瘍，胃潰瘍也容易發生在胃切除術後的傷口吻合處復發。

在病理組織切片檢查中，可以發現其病理特徵為胃底黏膜厚度增加、壁細胞數量增加、突出的胃皺襞以及出現類似腸嗜鉻細胞(enterochromaffin-like cell)的增殖。通常胃酸分泌是透過一類可以分泌體抑素(somatostatin)

的內分泌腺上皮細胞（即胃 δ 細胞）所釋放的體抑素的負回饋機制來互相抑制，由此可維持胃酸的生理功能的生態平衡，並進一步維持適當胃內pH值。此外，由於神經內分泌腫瘤釋放胃泌素在不受阻礙之下，胃泌素瘤透過胃泌素對腸嗜鉻樣細胞與壁細胞的作用，將大量胃酸從食道分泌到十二指腸球部，從而導致嚴重消化性潰瘍。再者，胃泌素瘤可以經由促胰液素(secretin)與體抑素來直接作用於胃泌素瘤細胞，並得以刺激或抑制胃泌素的分泌^{17,18}。

ZES的症狀與表徵

在臨床上，ZES可能表現的臨床症候群包括有胃酸分泌過多、空腹高血清胃泌素血症、多發性消化性潰瘍與腹瀉，其中腹痛佔75%與腹瀉佔73%，腹瀉是由於胃酸分泌過多與高胃泌素血症(hypergastrinemia)所衍生的鈉離子與水份吸收減少所致。病人會出現胃灼熱感(44%)與體重減輕(17%)現象。在某些情況下，早期胃泌素瘤或ZES可能會呈現噁心、嘔吐、不明原因體重下降、腹瀉、腹痛、嚴重胃灼熱感甚至排出如柏油樣糞便與血便。此外，多達25%ZES病人在診斷時並沒有潰瘍，某些ZES病人則出現可能危及生命的腸穿孔、大量胃腸道出血甚至腸阻塞與危及生命的急症^{2,3}。在某些ZES病人中，脂肪瀉可能是最早出現的症狀，主要是由於消化道內的胃酸濃度過高，亦有可能導致糞便中脂肪含量的增加，而高胃泌素血症會刺激腸嗜鉻樣(Enterochromaffin-like, ECL)細胞的增生。

在臨床上，由於胃泌素瘤分泌胃泌素不

受阻礙，病人最初可能會出現長期持續症狀，因而導致吸收不良與胃酸分泌過多，可能會出現體重減輕與慢性腹瀉，而胃幽門螺旋桿菌檢測大多數呈現陰性反應。此外，儘管服用PPIs許多病人仍會出現症狀。由於胃泌素瘤也作為MEN-1的一部分出現，因此一些病人有內分泌疾病家族史或早年罹患頑固性消化性潰瘍病史者，其所伴隨的內分泌疾病包括有高鈣血症與副甲狀腺增生與/或腫瘤所引起的多發性腎結石病變。

ZES的臨床實驗室診斷¹⁹⁻²¹

當一個人經常出現消化性潰瘍或多處消化性潰瘍，而以常規潰瘍治療沒有反應時，醫生應進一步懷疑有罹患胃泌素瘤的可能性，此時血液檢測出現異常高濃度胃泌素是最可靠的診斷測試結果。在正常生理功能條件下，促胰液素可以抑制胃泌素的釋放，在胃泌素瘤病理中施用促胰液素可將促使胃泌素釋放量增加，此則為在經由促胰液素刺激試驗基礎上，該試驗可用於確定產生胃泌素腫瘤的存在。診斷實驗室研究包括有測量胃內pH值、空腹胃泌素與嗜鉻粒蛋白A (chromogranin A)的血清濃度以及促胰液素刺激，其中空腹血清胃泌素檢測是ZES最佳的單一篩檢測試，為了實驗室測試準確胃泌素以診斷ZES，病人應在抽血前至少一週內停止服用PPIs，甚至停止使用第二型組織胺阻斷劑(H₂ antagonist)48小時。

基本上，初步測試包括禁食過夜測量空腹血清胃泌素，此項檢驗敏感性為99%，正常空腹胃泌素濃度 ≤ 100 pg/mL，空腹血清胃泌

素值正常通常可以排除胃泌素瘤，胃泌素濃度 ≥ 300 pg/mL 為可疑個案，胃泌素濃度 $\geq 1,000$ pg/mL，且胃pH值低於2.5以下，被認為是胃泌素瘤的診斷依據，血清胃泌素值比基礎血清胃泌素值增加至少200 pg/mL，則可高度懷疑ZES的診斷。此外，某些特定測試如食道pH值記錄與促胰液素刺激測驗(secretin stimulation test)則尚未廣泛臨床使用。

對於未經接受手術切除胃泌素瘤病人而言，在胃pH值小於2以下，則會呈現血清胃泌素值 ≥ 15 mEq/小時。如果病人接受胃泌素瘤切除術後，其術後胃基礎酸排出量測試敏感度為98%，而每小時大於5 mEq。此外，可進行促胰液素刺激試驗，以靜脈注射促胰液素2-15分鐘後，空腹測量血清胃泌素值 ≥ 200 pg/ml，表示存有ZES其靈敏度達85-87%之間，有助於鑑別診斷高濃度胃泌素是導源於胃泌素瘤，亦或是其他原因所引起的。在進行檢查食道胃內視鏡檢查時，應特別注意上消化道中任何可疑病灶。然而即使ZES尚未完全治癒，MEN-1與胃泌素瘤切除的病人在甲狀旁腺切除術後，其空腹胃泌素濃度可以能處於正常化。

如果臨床醫師懷疑ZES，則需要透過血清鈣、副甲狀腺素濃度、催乳素與胰多肽進行MEN-1篩檢。如果病人存有原發性副甲狀腺功能亢進，則強烈懷疑MEN-1，則必要轉介到內分泌科以期評估是否應接受甲狀旁腺切除手術治療。

在臨床實務經驗上，建議進行影像學檢查來定位胃泌素瘤，或評估任何遠端轉移，通

常進行非侵入性影像來評估原發性腫瘤或轉移病灶範圍，影像學可以在手術前定位腫瘤，電腦斷層掃描(computed tomography, CT)與磁共振造影(magnetic resonance imaging, MRI)可檢測直徑大於2-3公分以上的腫塊。眾所周知，體抑素受體閃爍造影(somatostatin receptor scintigraphy, SRS)比傳統影像如CT或MRI更為敏感，並且對檢測肝外胃泌素瘤具有更高敏感度與特異性。SRS是檢測ZES原發性或轉移性病變最靈敏的影像檢測之一。SRS涉及使用對胃泌素瘤細胞上表達的2型體抑素受體具有強親和力的銜標記奧曲肽(indium-labeled octreotide)。食道胃十二指腸內視鏡超音波掃描檢查與正子斷層掃描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)可以更詳細評估是否有進一步食道胃十二指腸，甚至胰臟的轉移病灶。

ZES的鑑別診斷^{22,23}

在臨床實務經驗上，高胃泌素血症鑑別診斷包括有迷走神經切斷術、胃幽門螺旋桿菌感染繼發的消化性潰瘍、使用非類固醇抗炎藥物(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)、胃幽門出口阻塞、腎功能不全、短腸症候群與A型自體免疫性胃炎。

消化性潰瘍的原因包括有不當過度使用阿斯匹靈(Aspirin)與布洛芬(Ibuprofen)等NSAID藥物。臨床醫生可能無法區分腹痛與消化性潰瘍或ZES所產生的過量胃酸與潰瘍，但ZES會導致更嚴重的腹瀉與頑固性胃食道逆流。胃幽門螺旋桿菌本身所產生的尿素酶(urease)，而

得以在pH2的胃酸環境中生存，尿素酶可以催化尿素並水解產生氨，從而提高胃幽門螺旋桿菌感染低 pH 值的低酸環境中生存。此外，胃出口阻塞所導致的胃幽門收縮與擴張失調，亦會透過乙醯膽鹼(acetylcholine)來促進壁細胞的活化。

再者，內視鏡超音波掃描檢查是一種極為複雜的影像技術，能夠準確診斷與定位胰臟原發性內分泌腫瘤如胰島素瘤與胃泌素瘤，這是其他掃描檢查可能無法檢測到的腫瘤病灶，其篩檢出胰臟胃泌素瘤整體的敏感性與準確性亦高達90%上下^{24,25}。

ZES與胃泌素瘤

胃泌素瘤盛行率每年有0.5-1例/百萬人口新病例，胃泌素瘤通常是偶發性的，其診斷年齡在50-70歲之間，男女比例為1.5-2:1，其中僅有20-30%病人會出現ZES的症狀。超過50%的胃泌素瘤是惡性的，可轉移至病灶周邊區域的淋巴結與肝臟，四分之一的胃泌素瘤與MEN-1、副甲狀腺功能亢進以及腦下垂體腺瘤有關²⁶。

在以往胃泌素瘤被認為比胰島素瘤盛行率低，但由最近臨床報告顯示兩者盛行率幾乎一樣約1例/百萬，其中有25% ZES病人與MEN-1遺傳性疾病有關。在臨床上，有關MEN-1腫瘤被認為具有癌前病變，其預後與腫瘤大小與遠端轉移有關，而有1/3胃泌素瘤在診斷時，已出現明顯的遠端轉移現象²⁷。

ZES是由非β胰島細胞、胰腺分泌胃泌素

腫瘤所引起的，ZES會刺激胃酸細胞達到其最大活性，從而導致胃腸道黏膜潰瘍的衍生。因此，一旦當胃泌素瘤釋放大量胃泌素時，會產生過多的胃酸，並進一步導致ZES的衍生。因此，大多數胃泌素瘤病人會出現相關胃腸道的腹痛症狀。

胃泌素瘤通常在20-50歲之間被診斷出來，男性盛行率略高。在MEN-1病人中，胃泌素瘤出現年齡較早，通常在10-30歲之間。在臨床上，胃泌素瘤是一種生長緩慢的腫瘤，大多數不會擴散到其他部位，少數個案或許在被發現時已擴散，並轉移到身體其他部位如胰臟或十二指腸²⁷。

在臨床上，常見胃泌素瘤症狀包括有上腹部疼痛或胃、十二指腸或其他部位腸道潰瘍出血。然而多達25%ZES病人在診斷時並未存有潰瘍，但嚴重ZES可能會發生腸道出血、穿孔與腸阻塞，有些甚至可能會危及生命²⁸。

ZES、胃泌素瘤與MEN-1的相互關係

MEN-1本身是一種涉及內分泌腺腫瘤相關的遺傳性疾病。在解剖學上，有所謂胃泌素瘤三角(gastrinoma triangle)亦稱帕薩羅三角(Passaro's triangle)，是指上肝門區（膽囊管與總膽管交匯處）、下十二指腸第二與第三部分交界處以及內側胰頸與胰體交界處，這三點間所圍起的區塊是胃泌素瘤最常被發現的假想地帶²⁹。

MEN-1病人的胃泌素瘤主要發生在十二指腸(85-100%)，較少見於胰臟(≤15%)。

十二指腸壁胃泌素瘤通常是多發性，且直徑通常 $\leq 0.5-1$ 公分，主要發生在十二指腸第一部分，約佔散發性ZES相關胃泌素瘤的50-88%，以及與MEN-1相關的胃泌素瘤的70-100%^{30,31}。基本上，異位分泌胃泌素會導致ZES，這是由於胃酸明顯過度分泌所引起嚴重的胃食道消化道疾病，而某些組織型態的胃泌素瘤本身可能存有癌病變，且40-60%的病例伴隨遠端淋巴結轉移。

MEN-1最初被稱為Wermer症候群，在MEN-1中最常見的腫瘤有副甲狀腺、胰島細胞與腦下垂體。患有MEN-1者會出現兩個或更多內分泌腺異常分泌過多腫瘤存在。這些腫瘤通常是良性的，而大多數MEN-1病人都會出現副甲狀腺腫瘤。某些ZES可能存有MEN-1相關的遺傳因子，亦即患有MEN-1者的後代可能罹患MEN-1疾病的風險，而ZES可能由MEN-1的遺傳性疾病引起。此外，MEN-1也可能出現腦下垂體腫瘤，約有25%的胃泌素瘤病人伴隨MEN-1某些部分，而大部分腫瘤都被認為具有惡性潛力。MEN-1的預後與腫瘤大小與遠端轉移存在有關。大多數胃泌素瘤是散發性的(75%-80%)，而大約20-25%與MEN-1病症互為因果關係³²。

在1970年代前治療ZES的唯一合理選擇是全胃切除術，爾後在1970年代的H2 antagonist與1980年代的PPIs陸續被發現後，使得ZES在臨床藥物治療上，有了一個突飛猛進的進展局面。往後，PPIs成為ZES一線治療首選強效減酸藥物，可抑制ZES異常產酸現象。PPIs的作

用原理是阻斷酸分泌細胞內微小「泵」的作用。在臨床上，有高達90-100%的胃與十二指腸潰瘍病人會在4週內痊癒。舉例來說，PPIs中的奧美拉唑(Omeprazole)的建議初始劑量為60 mg/d，而對於大於80 mg/d劑量，則建議每天兩次早晚分次給藥，病人應空腹服用。對於那些無法耐受PPIs的罕見ZES病人，H2受體拮抗劑或許是另一種選擇，但PPIs優於H2受體阻斷劑，因為其效力較高且作用持續時間較長。近些年來，PPIs藥物劑量必須調整至使胃基礎酸排出濃度正常化至每小時低於15 mEq，對於曾接受胃切除手術後病人的胃酸分泌，則應低於每小時5 mEq³²。

由於ZES與MEN-1病人多發腫瘤治癒率非常低，因此只有當腫瘤直徑大於2公分時才切除腫瘤。手術探查是散發性胃泌素瘤病人的選擇，因為腫瘤很容易轉移到肝臟、淋巴結與遠端器官。晚期ZES病人需要進行跨科會診以獲得更多進一步藥物與非手術選擇，其中包括有維莫司(Everolimus)、舒尼替尼(Sunitinib)、體抑素類似物(somatostatin analogues)如善得定(Octreotide)，以及干擾素化療(interferon chemotherapy)、化療栓塞(chemoembolization)、放射栓塞與射頻消融(radiofrequency ablation)等治療³⁰。

胃泌素瘤的手術治療

由於50-60%胃泌素瘤最後是被診斷為具有惡性變化的腫瘤，而手術切除是胃泌素瘤唯一可行能夠被治癒的治療方法，通常也是唯一可以治癒的方法。一般而言，對於局限於胰臟

的非轉移性胃泌素瘤，其治療方針就是採取腫瘤摘除術即可，而十二指腸胃泌素瘤通常是較小且多發性的，通常需要進一步進行十二指腸全切除術。與十二指腸胃泌素瘤相較之下，胰臟中發生散發性胃泌素瘤往往是孤立的，但卻存有很大可能會逐漸衍生惡性腫瘤的趨勢，因此生長在胰臟頭部的胃泌素瘤因位於胰臟最寬的部位，其首選治療通常會是採取手術完全腫瘤摘除與切除的手段，此類手術只能由具有胃泌素瘤與胰臟內分泌腫瘤手術經驗的外科醫師來進行給與完成。

有些時候由於胃泌素瘤本身手術適應症並不十分很明確，但一旦胃泌素瘤在診斷時發現可能已經開始擴散出去，而無法經由手術方法達到胃泌素瘤完全切除乾淨的目的，此時則需要進一步接受其他非手術治療來控制症狀。術中對於某些區域淋巴結必需要進行系統性的徹底採樣摘除，以達到完全扼阻淋巴轉移的可能性。基本上，接受手術治療的胃泌素瘤病人，在術後應接受定期PPIs的服用也是很重要的。

此外，在術中進行探查時，建議在不採取進行胰十二指腸切除術（即Whipple切除術）的情況下能夠進行充分完整的腫瘤切除，Whipple手術實際上就是胃胰十二指腸切除術，其涉及部分切除胰頭、大部分十二指腸、部分膽管、膽囊與相關淋巴結甚至胃臟等大幅度內臟器官與可疑轉移淋巴結的摘除與切除手術治療³¹。

基本上，胃泌素瘤本身所選藥物治療是使用高劑量的PPIs，PPIs則優於H2受體阻斷劑其

效力較高且作用持續時間較長，而手術是胃泌素瘤唯一可以治癒的治療方法。再者，亦可建議所有未有肝轉移或手術禁忌症的散發性ZES病人進行大幅度的腫瘤手術切除，由此可以降低未來肝轉移的風險，從而提升病人長期的存活率。此外，Whipple切除術可能伴隨的少數併發症包括有術後出血、胰瘻管(pancreatic fistula)、膽瘻管(bile leak)、腹腔內膿瘍、胃排空延遲與手術部位感染³²。

ZES的併發症與預後⁷

ZES併發症包括有因胃酸異常大量分泌所引起的併發症如難治性食道、胃與十二指腸等上消化道潰瘍，如果不及時診斷與治療，或許會導致不預期的大量胃腸道出血與穿孔，並伴隨長期間歇腹瀉、體重減輕與貧血，而最終導致死亡，其主要原因就是由於難治性消化性潰瘍病的併發症。

此外，患有慢性腎臟病或末期腎臟病並接受透析病人的血清胃泌素有異常升高的現象，而胃泌素是經由腎臟清除，也因而導致腎功能不全，並妨礙腎臟正常運作。由一項研究中亦顯示，尿毒症大鼠模型中的質子在胃中的反向擴散會導致胃細胞生長的增生，使得胃黏膜屏障保護力削弱，尿毒症胃腸道併發症臨床症狀可能包括厭食、噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉甚至胃腸道出血。再者，胃出口阻塞導致胃幽門擴張，亦會透過乙醯膽鹼活化壁細胞而導致高胃泌素血症的出現。

胃泌素瘤如不早期發現並及時治療，會導致胃與小腸潰瘍、穿孔甚至大量胃腸道出血。

由於ZES與胃泌素瘤有著密切的關聯，因此必須評估預後的癌症分期。在臨床上，有大約有60-90%胃泌素瘤是惡性的，並可能會轉移至淋巴結、肝臟或遠端器官。胰臟胃泌素瘤盛行率為50%，十二指腸胃泌素瘤盛行率為10%。肝臟轉移直接影響整體存活率，因為胰臟胃泌素瘤長期存活率低於十二指腸胃泌素瘤。局限性病變或局部淋巴結轉移而無肝轉移的胃泌素瘤其5年存活率亦可高達90%，而胃泌素瘤局部手術切除後，亦有20-25%可以得以完全治癒而不再復發。倘若透過手術治療可以完全切除腫瘤，其中有90%以上機會得以多存活5-10年。如果腫瘤沒有完全切除，則亦可能有43%機會再存活上5年，而25%的機會可再存活10年。完全局部手術切除可使20-25%的胃泌素瘤病人完全治癒，且不會再復發，但切除後症狀未能改善的無復發生存率較低。肝轉移病人術後10年存活率為15%，而無肝轉移病人20年存活率為95%。如果胃泌素瘤擴散到肝臟，5年存活率為50%，10年存活率為30%。胃泌素瘤手術治療的成功率取決於腫瘤位置、大小以及是否已存有遠端轉移與擴散的現象。此外，十二指腸胃泌素瘤的淋巴結轉移盛行率高於胰臟胃泌素瘤，分別為70%與40%，所幸淋巴結受累並未顯示肝轉移生存率會因而下降。

在臨床上，以往對於某些僅局限於胃臟而無遠端轉移的隱匿性胃泌素瘤，或許會建議病人接受腫瘤切除，甚至全胃切除術治療，但如今在臨床上可以利用各種方法來明確定位腫瘤所在，因此僅將腫瘤切除，而不採取全胃切除

手術，亦可使病人因而得以痊癒的。由近些年來的臨床實務經驗中顯示，切除後症狀未能改善者，其生存率較低。有些胃泌素瘤在診斷時可能已經出現有擴散的徵兆，而無法透過手術完全治癒的胃泌素瘤，可能也僅能接受其他非手術治療來控制病情。

結語及未來展望^{4,6,33}

雖然，ZES是胃泌素瘤所引起的一種較為罕見的症候群，其主要是由於胃泌素瘤會導致胃泌素異常過度分泌胃酸所致，並進一步導致食道、胃與十二指腸衍生多發性潰瘍，在臨床表現出難以忍受的嚴重腹痛、腹瀉與胃灼熱感症狀與表徵。在臨床治療上，PPIs一直是控制ZES症狀的主要首選藥物，其次則為H2 antagonist。由於胃泌素瘤可能是MEN-1的一部分，因此MEN-1與ZES有著密切的相互影響關係。再者，ZES本身整體的藥物治癒率較低，手術切除也並非理想的最佳選擇。在進行手術探查時，必須在胃泌素瘤切除術之前，治療副甲狀腺功能亢進症，其中包括有副甲狀腺次全切除術，才能適當得以控制症狀。此外，散發性胃泌素瘤可能轉移至肝臟與淋巴結，而胃泌素瘤手術切除可預防肝轉移的可能性，並提高存活率，因此外科醫師必須在採取手術前，應評估遠端器官與散發性胃泌素瘤器官的轉移，如疾病已經轉移且病人不適合手術則有多種選擇，其中包括有包括以上所述的栓塞與化療。

最近在臨床上發現長期過量使用PPIs可能導致腸道、呼吸道與泌尿道的感染症，而其

小腸細菌過度生長(SIBO)的臆斷



SIBO個案的腹部平面X光攝影檢查與胃鏡所見的表徵

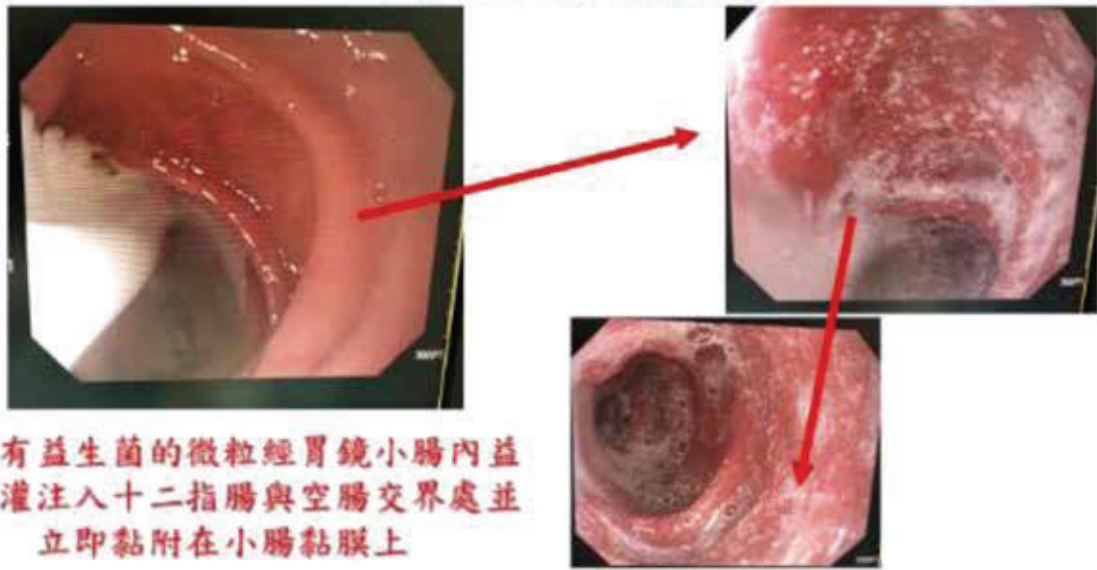
圖一 小腸細菌過度生長臆斷（摘錄自譚健民醫師臨床衛教題庫內容）³³。

所衍生的胃酸過少症，更可能因而誘發高胃泌素血症，最終導致胃息肉、胃類癌(gastric carcinoids)甚至胃癌的併發症。再者，ZES在接受相關腹腔內手術治療後接受長期服用PPIs，不僅會併發異常胃酸分泌減少，甚至小腸蠕動障礙，並因而會進一步併生小腸細菌過度生長(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)病症或困難梭狀桿菌(*Clostridium difficile*)與其他腸道致病菌的附加感染。因此，PPIs治療期間伴隨適時足量益生菌攝取，可能減少長期使用PPIs所帶來的一些可能的副作用。在臨床實務經驗上，PPI長期服用的可能不良反應包括有鈣與鎂的吸收不良、維他命

B12缺乏、失智症、慢性腎臟病、髓骨骨折風險增加、減少癒合骨的破骨細胞數量、阻礙骨癒合、骨質疏鬆增加、骨折增加、骨質流失增加、繼發性副甲狀腺功能亢進、困難梭狀芽胞桿菌感染相關疾病(*clostridium difficile* associated disease, CDAD)甚至社區型肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)。

筆者在過去近12年間的臨床實證醫學研究中發現³³，對SIBO病人（圖一）先給與適當足量的抗生素治療後，再隨即給與經胃鏡小腸內益生菌灌注移植的輔助治療（圖二）。經胃鏡小腸內益生菌灌注移植治療的主要實證醫學理論基礎包括有：一、經胃鏡檢查

經胃鏡小腸內益生菌灌注移植治療 小腸細菌過度生長



圖二 經胃鏡小腸內益生菌灌注移植（摘錄自譚健民醫師臨床衛教題庫內容）³³。

途徑才能使得「適當足量」(appropriate and sufficient amount)的益生菌全數安然灌注入小腸腔內，而絕不會受到胃酸、膽汁酸、胰液甚至小腸液的侵襲與破壞；二、所灌注入的益生菌則視當時小腸蠕動速度及小腸液分泌量的多寡，可預計在30-180分鐘之間，到達迴腸末端甚至盲腸及升結腸腔內；三、含有益生菌的顆粒在經由胃鏡檢查途徑灌注入小腸腔內後，會隨即黏附著床移植在小腸黏膜上，並快速「易位移走」(translocation)至大腸盲腸；四、所灌注入含有益生菌的懸浮液不會再逆流回胃臟內，而直接經由小腸進入大腸盲腸腔內。所採取灌注的益生菌分別為

雙歧雙歧桿菌(*Bifidobacterium bifidum*)、嗜酸乳桿菌(*Lactobacillus acidophilus*)與乾酪乳桿菌(*Lactobacillus casei variety rhamnosus*)，並期盼能夠藉由細菌與細菌間溝通與交流管道的群體感應(quorum sensing)的作用機制，來進一步調控腸道菌群中益生菌族群的基因表現，其主要目的是為了能夠再次補充在抗生素治療被殲滅的固有益生菌，以期能夠由此重建SIBO病人能再擁有一個嶄新與健康的腸道菌群。理論上，小腸內益生菌灌注的攝取能否做為重新展現改善SIBO病人的整體消化系統長期健康策略的考量，而不僅只是短期改善SIBO症狀與表徵，仍有待後續更多的臨床實務經驗研究加

以闡述（初報）。

結語

總而言之，臨床醫師必須教育病人遵守服用PPIs來控制ZES症狀。ZES不僅必須按照指示服用藥物，還必須進行實驗室檢查以評估藥物的有效性，這對於減少ZES復發與併發症是重要，而如果能控制潰瘍就可以享受較良好的生活品質。儘管治癒率（尤其是MEN-1）較低，但仍需要鼓勵病人與臨床醫生配合並在需要時尋求積極的外科手術治療的協助。

參考文獻

1. Norton JA, Foster DS, Ito T, et al: Gastrinomas: Medical or Surgical Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47(3): 577-601.
2. Aamar A, Madhani K, Virk H, et al: Zollinger-Ellison syndrome: a rare case of chronic diarrhea. *Gastroenterology Res* 2016; 9(6): 103-4.
3. Quintero E, Ohning GV, Del Rivero M, et al: Gastrin mediates the increase in gastric cell growth in uremic rats. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 1): G586-91.
4. Boro H, Kubihal S, Arora S, et al: Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: a case report and review of literature. *Cureus* 2020; 12(12): e12073.
5. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, et al: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr Rev* 2021; 42(2): 133-70.
6. Eisenberger CF, Knoefel WT, Dralle H, et al: Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinicopathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol* 2006; 12(34): 5440-6.
7. Kamilaris CDC, Stratakis CA: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): an update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 339.
8. Massironi S, Rossi RE, Laffusa A, et al: Sporadic and MEN1-related gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome: differences in clinical characteristics and survival outcomes. *J Endocrinol Invest* 2023; 46(5): 957-65.
9. Isenberg JI, Walsh JH, Grossman MI, et al: Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1973; 65(1): 140-65.
10. Ito T, Ramos-Alvarez I, Jensen RT: Successful Lifetime/long-term medical treatment of acid hypersecretion in Zollinger-Ellison Syndrome (ZES): myth or fact? Insights from an Analysis of Results of NIH Long-Term Prospective Studies of ZES. *Cancers (Basel)* 2023; 15(5): 1377.
11. Metz DC, Cadiot G, Poitras P, et al: Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome in the era of PPIs, faulty gastrin assays,

- sensitive imaging and limited access to acid secretory testing. *Int J Endocr Oncol* 2017; 4(4): 167-85.
12. Gong S, Li Z, Liu XB, et al: Gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 after total pancreatectomy: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(50): e18275.
 13. Epelboym I, Mazeh H: Zollinger-Ellison syndrome: classical considerations and current controversies. *Oncologist* 2014; 19(1): 44-50.
 14. Pisegna J: Zollinger-Ellison Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 1999; 2(3): 195-204.
 15. Nath AL, Saxena NA, Kulkarni BK, et al: Zollinger-Ellison Syndrome in a 12-year-old Child. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2017; 22(3): 168-9.
 16. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al: Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(6): 379-411.
 17. Corleto VD, Annibale B, Gibril F, et al: Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(10): 1555-61.
 18. Massironi S, Cavalcoli F, Elvevi A, et al: Somatostatin analogs in patients with Zollinger Ellison syndrome (ZES): an observational study. *Endocrine* 2022; 75(3): 942-8.
 19. Arnold R: Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119(19-20): 564-9.
 20. Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, et al: Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85(6): 295-330.
 21. Phan J, Benhammou JN, Pisegna JR: Gastric hypersecretory states: investigation and management. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2015; 13(4): 386-97.
 22. Gibril F, Jensen RT: Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6(6): 454-63.
 23. Krampitz GW, Norton JA: Current management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Adv Surg* 2013; 47: 59-79.
 24. McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ: *Helicobacter pylori* and gastric acid: biological and therapeutic implications. *Gastroenterology* 1996; 110(3): 926-38.

25. Rossi RE, Elvevi A, Citterio D, et al: Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *World J Gastroenterol* 2021; 27(35): 5890-907.
26. Zhang WD, Liu DR, Wang P, et al: Clinical treatment of gastrinoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2016 ; 11(5): 3433-7.
27. Norton JA, Foster DS, Blumgart LH, et al: Incidence and prognosis of primary gastrinomas in the hepatobiliary tract. *JAMA Surg* 2018; 153(3): e175083.
28. Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol* 2014; 386(1-2): 2-15.
29. Wilcox CM, Hirschowitz BI: Treatment strategies for Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(7): 1145-57.
30. Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, et al: Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? *Am J Surg Pathol* 2003; 27(1): 110-20.
31. Shao QQ, Zhao BB, Dong LB, et al: Surgical management of Zollinger-Ellison syndrome: Classical considerations and current controversies. *World J Gastroenterol* 2019; 25(32): 4673-81.
32. Ito T, Cadiot G, Jensen RT. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol* 2012; 18(39): 5495-503.
33. 譚健民、陳臺森、柯雅欽等：益生菌的迷思～兼論益生菌給與途徑的探討與分享。台北市醫師公會會刊 2019；63(5): 38-47. 

