

## 大量の分泌性下痢を呈した直腸絨毛腫瘍の1例： Prostaglandin E<sub>2</sub>およびCyclic AMPとの関連について

東海大学医学部大磯病院外科，同 内科<sup>1)</sup>，第2外科<sup>2)</sup>

徳田 裕 長井 快舟 水谷 郷一  
花上 仁 上野 文昭<sup>1)</sup> 三富 利夫<sup>2)</sup>

Villous tumor に伴う分泌性下痢の発生機序は、いまだ解明されていない。われわれは多量の分泌性下痢により、腎前性の急性腎不全および電解質異常を呈した症例を経験した。症例は75歳の女性、12×10cm 大の直腸 villous tumor があり、1,100~3,500gm/day (Na 149mEq/l, K 34.5mEq/l, 330 mOsm/kg) の水様性下痢を認めた。Indomethacin の投与により、分泌液中の prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) の減少に伴い排泄量の減少を認めた。保存的に腎不全を改善した後、腹会陰式直腸切断術を施行した。術後経過は良好で人工肛門よりの水様性下痢は認めなかった。

下痢の発生機序を明らかにする目的で腫瘍組織および正常直腸粘膜の PGE<sub>2</sub> ならびに cyclic AMP の測定を行った。腫瘍組織中の PGE<sub>2</sub> 含有量は正常直腸粘膜に比べて低値であったが、cyclic AMP は腫瘍組織が正常粘膜に比べて高値であった。したがって、本症の発生に亢進した adenylate cyclase 活性の関与が考えられた。

**Key words:** villous tumor, secretory diarrhea, cyclic AMP

### はじめに

大腸や直腸の villous adenoma からの過剰の分泌性下痢により著明な脱水症状や電解質異常を呈する症例が、1954年に McKittrick と Wheelock<sup>1)</sup>により報告されて以来、欧米では、比較的多数の報告例があり、現在では、その分泌性下痢の発生機序の検討がなされているが、本邦ではきわめてまれである。最近われわれは、大量の分泌性の下痢により、腎前性の急性腎不全を呈した直腸 villous tumor の1例を経験し、その下痢のメカニズムについて検討を行った。

### 対象および方法

#### 症例

患者：75歳、女性。

主訴：水様性下痢。

既往歴：高血圧。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和63年5月中旬より頻回の水様性の下痢が出現し、6月下旬より、全身倦怠感が現れたため、6月25日、近医に入院となった。6月28日血液透析の

目的にて当院に転院した。

入院時現症：体格やや小、栄養中等度、脱水著明、黄疸、貧血なし。腹部は平坦、軟で、圧痛はなく、肝脾ならびに腫瘍は触知せず。単径部にリンパ節腫大を認めず。直腸指診では、肝門縁より約3cm、後壁を中心に腫瘍を触知した。

入院時検査成績：電解質は、Na 112mEq/l, K 2.9 mEq/l, Cl 71mEq/l と低値を示し、BUN は124mg/dl, creatinine は、3.7mg/dl であった。なお、血清中の vasoactive intestinal polypeptide (VIP), gastrin, calcitonin, prostaglandin (PG) E (PGE) および E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)、また、尿中の5-HIAA は正常であった (Table 1)。下痢の性状は、ゼラチン様透明で、その中に含まれる電解質の濃度は、Na 149mEq/l, K 34.5mEq/l と血清と比較して K が高濃度であった。浸透圧は、330 mOsm/kg であり、protein および albumin は、測定下限以下であった。また、下痢の原因となるような細菌は陰性であった (Table 2)。

内視鏡所見：歯状線直上より口側15cm におよぶ、管腔の約2/3周を占める顆粒状の隆起性病変を認めた。腫瘍の表面には、ゼラチン様の分泌物の付着があるが、腫瘍より口側の腸管内には肉眼的に正常の便を認め

**Table 1** Laboratory findings on admission

BUN	124 mg/dl	
Creatinine	3.7 mg/dl	
Na	112 mEq/l	
K	2.9 mEq/l	
Cl	71 mEq/l	
VIP	6 pg/ml	( $\leq 100$ )
Gastrin	87 pg/ml	( $\leq 200$ )
Calcitonin	41 pg/ml	( $\leq 100$ )
Prostaglandin E	424 pg/ml	(57-1144)
ProstaglandinE <sub>2</sub>	2.9 pg/ml	( $\leq 4.4$ )
Urinary 5-HIAA	0.8 mg/24h	(1.7-7.2)

**Table 2** Laboratory findings of rectal discharge

Occult blood	(+)
Protein	(-)
Albumin	(-)
Na	149 mEq/l
K	34.5 mEq/l
Cl	149 mEq/l
Osmolarity	330 mOsm/kg

た。生検では、villous adenoma と診断された。

入院後経過：以上の所見より直腸の villous tumor による secretory diarrhea とそれに起因する腎前性の腎不全と診断し、水分と電解質の補正を行い全身状態の改善を計った。水様性の便の排泄量は1日1,100~3,500gmであったが、電解質と水分の経静脈的投与により、BUN と creatinine は、入院後5日目にはほぼ正常に復した。全身状態の改善を待って、手術を施行した (Fig. 1)。

手術所見：肝、腹膜に異常所見は認めず、腹会陰式直腸切断術を施行した。

摘出標本：歯状線直上に大きさ12×10cm のほぼ全周におよぶ広基性の顆粒状の腫瘍であった (Fig. 2)。

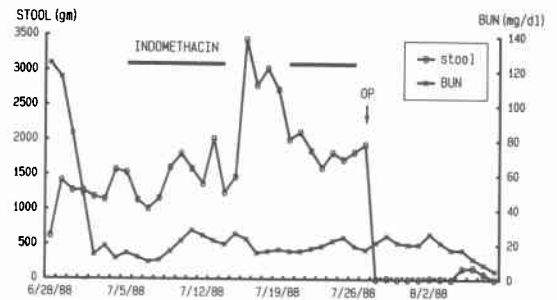
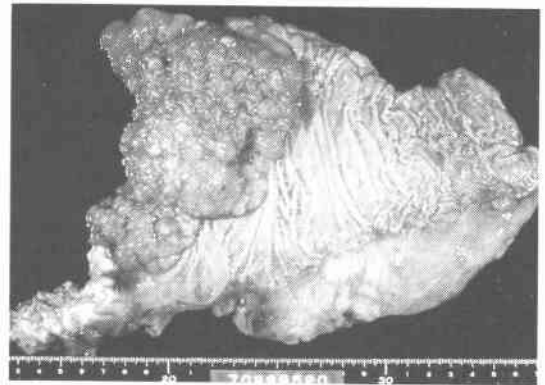
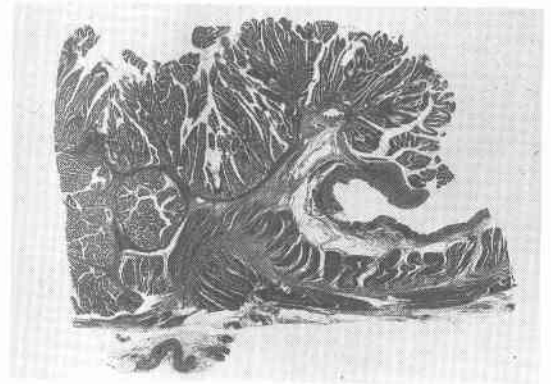
組織学的所見：腫瘍は、一部粘膜下層に浸潤した高分化型腺癌 (Iy<sub>0</sub>, v<sub>0</sub>) を伴う直腸 villous adenoma であった (Fig. 3)。

術後経過は順調で、人工肛門よりのゼラチン様粘液の排泄は認められず、術後8か月を経た現在、再発の兆候なく健在である。

組織 cyclic AMP および PGE<sub>2</sub> の測定：

直腸切除後直ちに腫瘍組織および正常直腸粘膜をドライアイス-アセトンにて凍結し、-80℃にて保存した。

Cyclic AMP の測定：凍結組織を6%トリクロル酢

**Fig. 1** Clinical course**Fig. 2** Resected material of rectum**Fig. 3** Microscopic feature of the tumor (H & E, Low-magnification)

酸溶液にてホモジナイズ後、抽出しサイクリックAMP キット「ヤマサ」(ヤマサ醤油)を用いた radioimmunoassay にて測定した。測定は、マニュアルに準じて行った。

PGE<sub>2</sub> の測定：凍結組織を95%エタノールにてホモジナイズ後、抽出し川野ら<sup>2)</sup>の方法に準じて radioim-

**Table 3** PGE<sub>2</sub> and cyclic AMP contents in homogenates of tissue

	pg/mg wet weight		pg/mg protein	
	PGE <sub>2</sub>	cyclic AMP	PGE <sub>2</sub>	cyclic AMP
Tumor	0.476	670	4.58	6400
Normal mucosa	3.31	220	61.9	4000

munoassayにて測定した。組織の蛋白質量は、Lowry法にて測定した。

### 結 果

分泌下痢中のPGE<sub>2</sub>：肛門よりの分泌液の排泄量は、初回のIndomethacin投与の中止により増加し、再投与により減少した（Fig. 1）。休薬中の分泌液中のPGE<sub>2</sub>濃度は、510pg/mlであったが、Indomethacinの再開により110pg/mlと低下した。

組織中のPGE<sub>2</sub>およびcyclic AMP：正常直腸粘膜ならびに腫瘍組織中のPGE<sub>2</sub>含有量は、腫瘍組織中のほうがむしろ低値であった。一方、cyclic AMPは、腫瘍組織中が正常粘膜に比べて高値を示した（Table 3）。

### 考 察

1954年にMcKittrickら<sup>1)</sup>がvillous adenomaの症例で多量の分泌性下痢のために水分や電解質の喪失をおこし腎前性の腎不全を呈する症例を報告して以来、depletion syndromeと呼ばれ、欧米では70例以上の報告がなされている。本邦では、1971年の佐分利らの報告<sup>2)</sup>が最初で、われわれが検索したかぎりでは、それ以後自験例をふくめて18例の報告がなされているに過ぎない。

欧米では、その下痢の発生のメカニズムについてさまざまな検討がなされている。DaCruzら<sup>3)</sup>は、villous adenomaの抽出物の大腸粘膜における水、電解質の移動に対する影響を検討し、分泌を促進するような腫瘍由来の因子の存在を示唆した。このような分泌促進因子の研究はStevenら<sup>4)</sup>によって進められ、彼らは、villous adenoma症例の分泌下痢中のPGE<sub>2</sub>濃度が健康者の便中あるいは、感染性下痢患者の水様下痢中の数倍高値であること、また、PG合成阻害剤であるIndomethacinの投与により分泌液中のPGE<sub>2</sub>濃度の減少とともに排泄量の減少が認められたことから腫瘍由来のPGE<sub>2</sub>が水、電解質の分泌を促進するのであろうと考えている。自験例においても同様に100mg/dayのIndomethacinの投与により分泌液のPGE<sub>2</sub>の減少と

排泄量の減少が観察された。たしかに、Robertら<sup>5)</sup>は、ratの小腸に対するPGE<sub>2</sub>のactive ion secretion作用を指摘しており、またRacusenら<sup>7)</sup>は、ratの大腸を用いた実験から、大腸粘膜においてもPGsは、ion transportの抑制を介して下痢に関与しているのではないかと推測している。したがって、本症の下痢の発生機序を考えるうえで、PGsは有力な因子と考えられる。

しかし、本症例の腫瘍組織中のPGE<sub>2</sub>量は、正常粘膜と比べるとむしろ低値を示しており、また、Jacobら<sup>8)</sup>もvillous adenoma組織中のPGE<sub>2</sub>の測定を行っているが本症例と同様に、正常粘膜に比べて低値であったと報告している。したがって、PGE<sub>2</sub>と本症との関連は明確なものではない。また、組織のPGの測定は、in vivoあるいはin situのPG合成を正確に反映していない可能性もあり<sup>9)</sup>、腫瘍由来のPGE<sub>2</sub>の関与については今後さらに検討する必要がある。

Cyclic AMPは、大腸を含めた多数の組織においてナトリウムや水の移動に関与していると考えられている<sup>10)</sup>。また、コレラ毒は、adenylate cyclaseを不可逆的に活性化し、水、電解質の多量の分泌を引き起こすことが知られており<sup>11)</sup>、本症の発生機序との関連を検討する目的で腫瘍組織中のcyclic AMP量を測定したところ、正常粘膜と比較して高値を示した。Jacobら<sup>8)</sup>も同様の検討を行い分泌性villous adenoma組織中のadenylate cyclase活性、cyclic AMP量、cyclic AMP-dependent protein kinase活性が非分泌性villous adenomaおよび正常粘膜に比べて高値であると報告している。したがって、本症の発生に亢進したadenylate cyclase活性の関与が考えられる。

Kimbergら<sup>12)</sup>は、guinea pigとrabbitの小腸粘膜におけるadenylate cyclase活性がPGE<sub>1</sub>およびPGE<sub>2</sub>により亢進すると指摘しており、本疾患におけるadenylate cyclase活性の亢進がPGE<sub>2</sub>を含めてどのような刺激因子によって引き起こされるのか今後さらに明らかにしていく必要がある。

稿を終えるに臨み、prostaglaninsならびにcyclic AMPの測定をお願いしたスペシアルレファレンスラボラトリー川野克己氏に深謝致します。

### 文 献

- 1) McKittrick LS, Wheelock FC Jr: Carcinoma of colon. Charles C Thomas, Springfield, Illinois, 1954, p 61-63
- 2) 川野克己, 杉田増夫, 岡 昌利ほか: Thromboxane B<sub>2</sub>, 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub>およびprostaglandin E<sub>2</sub>の同時抽出法に関する検討。炎症

- 7: 511-515, 1987
- 3) 佐分利六郎, 上竹正躬, 古賀庸夫ほか: 低K血症を伴った直腸絨毛腫について. 同愛医誌 7: 36-47, 1971
  - 4) DaCruz GM, Gardner JD, Peskin GW: Mechanisms of diarrhea of villous adenomas. *Am J Surg* 115: 203-208, 1968
  - 5) Steven K, Lange P, Bukhave K et al: Prostaglandin E<sub>2</sub>-mediated secretory diarrhea in villous adenoma of rectum: Effect of treatment with indomethacin. *Gastroenterology* 80: 1562-1566, 1981
  - 6) Robert A, Nezamis JE, Lancaster C et al: Enteropooling assay. A test for diarrhea produced by prostaglandins. *Prostaglandins* 11: 809-828, 1976
  - 7) Racusen LC, Binder HJ: Effect of prostaglandin on ion transport across isolated colonic mucosa. *Dig Dis Sci* 25: 900-904, 1980
  - 8) Jacob H, Schlondorff D, Onge GS et al: Villous adenoma depletion syndrome. Evidence for a cyclic nucleotide-mediated diarrhea. *Dig Dis Sci* 30: 637-641, 1985
  - 9) Bennett A, Stamford IF, Stockley HL: Estimation and characterization of prostaglandins in the human gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol* 61: 579-586, 1977
  - 10) Stewler G, Orloff J: Role of cyclic nucleotides in the transport of water and electrolytes. *Adv Cyclic Nucleotide Protein Phosphorylation Res* 8: 311-361, 1977
  - 11) Cassel D, Schlinger Z: Mechanism of adenylate cyclase activation by cholera toxin: Inhibition of GTP hydrolysis at the regulatory site. *Proc Natl Acad Sci USA* 74: 3307-3311, 1977
  - 12) Kimberg DV, Field M, Johnson J et al: Stimulation of intestinal mucosal adenyl cyclase by cholera enterotoxin and prostaglandins. *J Clin Invest* 50: 1218-1230, 1971

### Secretory Diarrhea in a Villous Tumor of Rectum: Relation to Prostaglandin E<sub>2</sub> and Cyclic AMP

Yutaka Tokuda, Kaishu Nagai, Kyoichi Mizutani, Hitoshi Hanaue, Fumiaki Ueno<sup>1)</sup> and Toshio Mitomi<sup>2)</sup>  
 Division of Surgery and Internal Medicine<sup>1)</sup>, Oiso Hospital, and The 2nd Department of  
 Surgery<sup>2)</sup>, Tokai University School of Medicine

Massive secretory diarrhea is associated with some villous tumors. The mechanism of this secretion is unknown. A 75-year-old woman had a 12 × 10 cm villous tumor of the rectum with prerenal uremia, severe hyponatremia, and hypokalemia due to massive diarrhea. The volume of the rectal fluid discharge was 1100-3500 gm/day, with sodium and potassium concentrations and osmolarity of 149 mEq/l, 34.5 mEq/l, and 330 mOsm/kg, respectively. Indomethacin treatment had some effect on the rectal fluid loss associated with a reduction in rectal prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) excretion. Following rehydration and restoration of normal serum electrolytes, an abdominoperineal rectum resection was carried out. The postoperative course was uncomplicated and the patient was asymptomatic. We have compared the PGE<sub>2</sub> and cyclic AMP content of the tumor with that of the normal rectal mucosae. The cyclic AMP content of the tumor was higher than that of the normal mucosa, although the tumor PGE<sub>2</sub> content was not elevated. These results suggest that the massive diarrhea in our patient may have been related to increased adenylate cyclase activity.

Reprint requests: Yutaka Tokuda The 2nd Department of Surgery, Tokai University School of Medicine  
 Bohseidai, Isehara, 259-11 JAPAN