

## Watery diarrhea hypokalemia achlorhydria 症候群を呈した 多発性内分泌腺腫症の1例

国立岡山病院外科, 岡山大学第2外科\*

松本 英男 野村 修一 田中信一郎 永広 格\*  
平井 隆二\* 板野 秀樹 佐々木澄治

膵島腫瘍による watery diarrhea hypokalemia achlorhydria (WDHA) syndrome と上皮小体過形成による上皮小体機能亢進症を併せて呈した1例を報告する。

症例は71歳の男性で、水様性下痢を主訴とし高血糖、低カリウム血症、および高カルシウム血症を呈し、腹部 US と MRI で膵頭部に腫瘤を認めた。さらに上皮小体の腫大も認めたが下垂体には異常を認めなかった。

血中の VIP は1,450ng/ml、上皮小体ホルモンは8,300pg/ml とともに異常高値を示した。膵頭十二指腸切除と2期的に上皮小体切除を行い、諸症状は消失し、VIP 値と血清カルシウム値は正常化した。

本症例は膵臓の VIPoma と上皮小体の過形成を伴う multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 と考えられた。

**Key words:** watery diarrhea hypokalemia achlorhydria syndrome, hyperparathyroidism, multiple endocrine neoplasm type 1

### はじめに

Bloomら<sup>1)</sup>により vasoactive intestinal polypeptide (以下, VIP) が原因物質であると指摘されている watery diarrhea hypokalemia achlorhydria (以下, WDHA) 症候群はまれな疾患で、我々の調べた範囲では膵島腫瘍における本邦での報告例は30例に過ぎない。さらに、膵島腫瘍はしばしば他の内分泌腫瘍と合併し、multiple endocrine neoplasm (以下, MEN) type 1として知られている。今回、我々はVIPが高値を示し、組織学的にもVIP染色陽性の膵島腫瘍に十二指腸カルチノイドと上皮小体過形成(原発性上皮小体機能亢進症)をも合併したMEN 1型の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

症例: 71歳, 男性

主訴: 水様性下痢

家族歴: 長女; 上皮小体機能亢進症, 腎結石, 次男;  
尿管結石

既往歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 平成4年10月頃より水様性下痢が続いていた。下痢症状はその後増悪し6, 7回/日と頻回となり、平成5年7月6日近医にて胃透視を受けたところ、嘔吐も加わったため、7月9日入院となった。入院後も下痢が続く、脱水と一時的な糖尿病昏睡状態となるが輸液とインスリン療法により改善した。腹部USで胆嚢の腫大と膵頭部の腫瘤を、また内視鏡による生検で十二指腸カルチノイドを指摘され当科紹介となった。

入院時現症: 体格中等度、栄養やや不良、皮膚は乾燥しているが顔面の紅潮はなかった。血圧114/82 mmHg、脈拍86/分整、身長164.4cm、体重60kg、貧血・黄疸は認めず、腹部は平坦で軟、腫瘤は触知せず圧痛も認めなかった。肝臓、脾臓とも触知しなかった。浮腫も認めなかった。

血液生化学検査: 末梢血液では汎血球増加を認め、血清Kが2.7mEq/lと低値で、血清Caは14.8mg/lと著明に上昇していた。

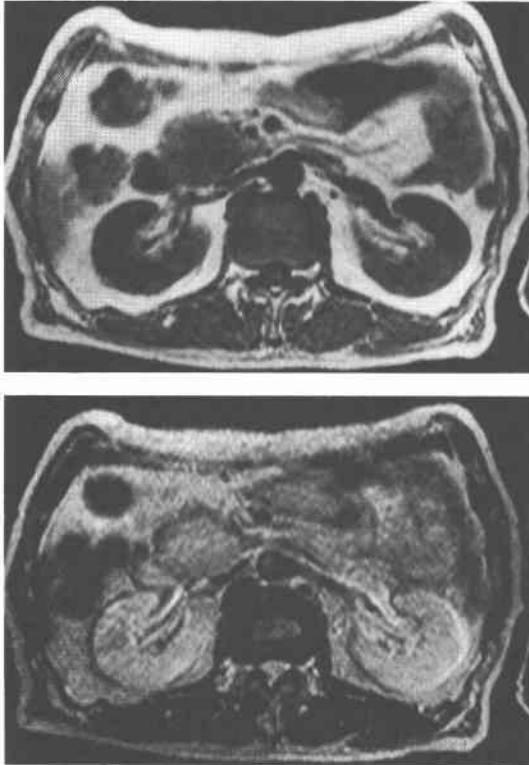
空腹時血糖は189mg/dlと高値であった。

腹部US: 胆嚢の腫大と膵頭部に直径4cmのlow echoic areaを認めた。

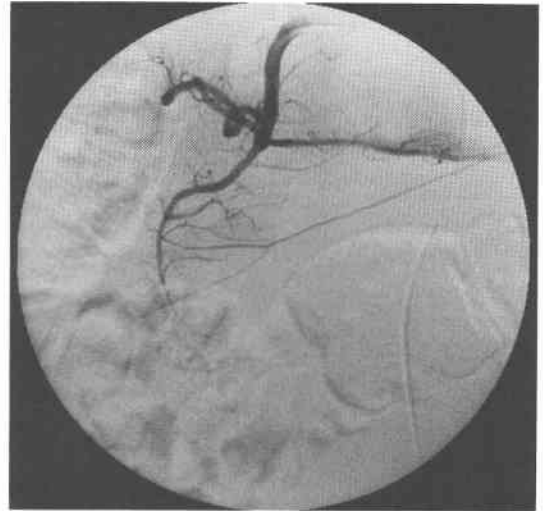
腹部CT: 膵頭部の腫大を認めるのみで、腫瘤としては描出されず、dynamic CTでも濃染像は認めな

<1995年5月17日受理>別刷請求先: 松本 英男  
〒700 岡山市鹿田町2-5-1 岡山大学医学部第2外科

**Fig. 1** Upper; SE T1WI (TR 500/TE15); Low-intense mass was found at the pancreas head. Lower; SE T2WI (TR 2,000/TE 80); High-intense mass surrounded with low-intense rim was found at the pancreas head.



**Fig. 2** Pancreaticoduodenal arteriography. Anterior superior pancreaticoduodenal artery was elongated and deviated around the mass. Tumor stain was not found.



かった。

腹部MRI：T1強調でlow-intensity，T2強調でhigh-intensityの腫瘍を膵頭部に認めた（Fig. 1）。

血管造影：胃十二指腸動脈造影にて上前十二指腸動脈とその分枝の伸展・圧排を認めたが腫瘍濃染像は認めなかった（Fig. 2）。

**Table 1** Hormon level in serum

Hormone	Before *PD	After *PD	After parathyroid ectomy	Normal range
VIP	1,440	57		<100ng/ml
Glucagon	200	104		70-160pg/ml
Insulin	57	5.6		<17 $\mu$ U
Gastrin	24	24		42-200pg/ml
HS-PTH	8,300	18,000	460	160-520pg/ml
Intact-PTH	220	250	16	15-50pg/ml
C-PTH	4.1	9.9	0.3	<0.5ng/ml
Calcitonin	66	17	45	<37.6pg/ml
ACTH	37	86.7		<60pg/ml
Somatostatin	22	6.7		1.0-12pg/ml
Aldosterone	100	13		35.7-240pg/ml
Serotonin	0.11	0.01		0.04-0.64ng/ml
Bradykinin	43.8	21.3		9.6<21.0pg/ml
Adrenaline	0.03			<0.1ng/ml
Noradrenaline	0.10			0.05-0.40ng/ml

\*PD; Pancreatoduodenectomy

内視鏡：十二指腸下行脚に山田III型のポリープを認めた。乳頭部に異常は認めなかった。

血中ホルモン濃度：VIP, HS-PTH, C-PTH, Intact-PTHの高値を認めるものの他のホルモンに異常値は認めなかった (Table 1)。インスリン値も高値ではあったが血糖コントロールのため投与されたインスリンによるものと判断した。

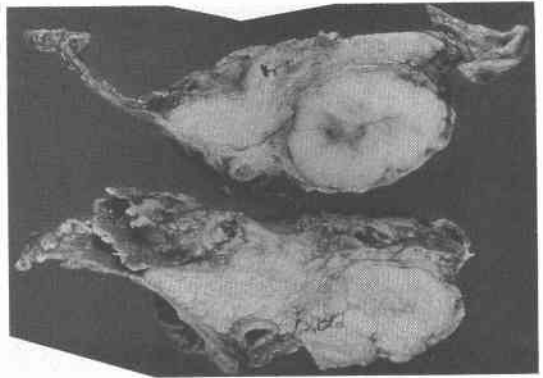
頸部 US・CTで上皮小体の左上下, 右上の3腺に腫大を認めた。また下垂体についてはCT, MRIなどで検索したが腫大は認めず, microadenomaも認めなかった。

診断・手術：膵VIPoma, 十二指腸カルチノイドと上皮小体腫瘍の合併したMEN 1型と診断し, まず膵腫瘍に対して8月16日手術を行った。開腹すると腹水, 腹膜播種は認めず, 十二指腸の授動をおこなうと膵頭部の背側面によく被膜された八つ頭状の腫瘤を認めた。迅速凍結病理診断で内分泌腫瘍の診断を得たので, 膵頭十二指腸切除術, リンパ節郭清とChild変法による再建を行った。

摘出標本所見：腫瘤は膵頭部の背側に位置し, 剖面では厚い被膜に覆われた黄褐色の分葉状の結節が認められた (Fig. 3)。

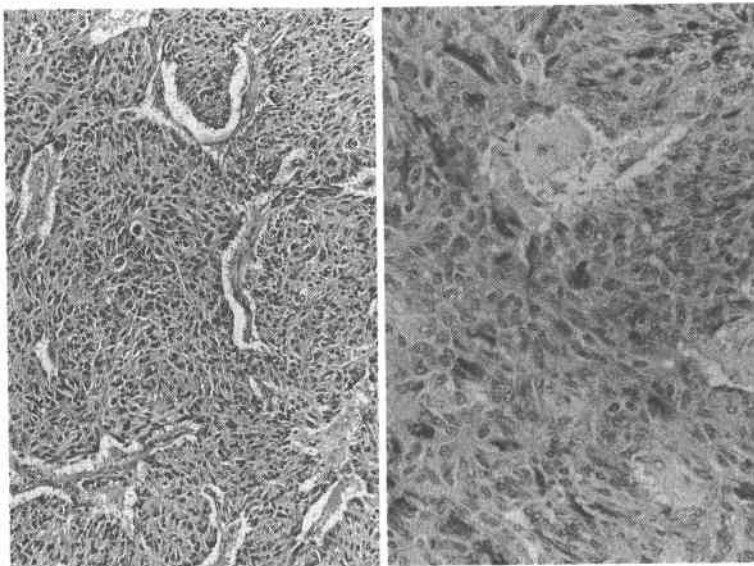
病理所見：腫瘍は線維性被膜によく被包され, 円柱状, 紡錘形とことにより多角形の腫瘍細胞が充実して

**Fig. 3** The cut surface of resected specimen. There was a mass back of the pancreas head. The surface of the mass was nodular, and the mass was capsulated by thick wall.



敷石状・索状に増殖していた。好酸性の胞体を持ち, 核はクロマチン量が中等量で小さな核小体のみられ, 膵島細胞由来の腫瘍と考えられた。脈管への侵襲像やリンパ節転移も認めなかった。酵素抗体法による検索でVIP陽性でありVIPomaと診断した (Fig. 4)。切除された脾臓に他の腫瘍は認めなかった。十二指腸下行脚のポリープ様腫瘍は境界明瞭な粘膜下腫瘍で, Grimelius銀染色で陽性でありカルチノイドと診断し

**Fig. 4** Microscopic findings of the tumor  
Left: H-E stain ( $\times 100$ ), Right: VIP stain ( $\times 200$ )



た。

臍頭十二指腸切除後は、嘔気・下痢といった症状は消失、投与インスリン量も漸減でき順調な経過を示したが、PTH 値は異常高値のままであった。Ca 値はやや低下したものの11.0mg/dlを越える高Ca血症は続き、9月17日上皮小体を4腺とも摘出し1腺の部分自家移植を施行した。この後血清Ca値は正常化した。組織学的には摘出腺の3腺に好酸性あるいは淡明な胞体を有する腺細胞の増生を認め、過形成の所見であった。

術後経過：術後1年6か月を経過した現在、特に再発の徴候は認めず血清VIP、PTHも正常値を示している。

### 考 察

VIPはSaidら<sup>2)</sup>が豚の小腸から抽出して発見した活性ペプチドで、消化器をはじめ循環器・呼吸器・内分泌・代謝系に作用を及ぼすとされている<sup>3)4)</sup>。VIPomaでは特に胃液分泌抑制、腸液分泌促進、腸管での水・電解質吸収抑制、血糖上昇などの作用のために、水溶性下痢、低カリウム血症、無(低)胃酸性、脱水、耐糖能低下、代謝性アシドーシスといった病態を形成する。

我々の調べた臍島腫瘍によるWDHA症候群の本邦報告例は30例にすぎなかった。平均年齢は49.5歳、男女比は13:16とやや女性に多く、腫瘍の占居部位については谷村ら<sup>5)</sup>は80%が臍体尾部に存在すると報告しているが、20例で臍体尾部に腫瘍を認めている。

VIP値は山本ら<sup>9)</sup>の417pg/dlから近間<sup>9)</sup>の7,900pg/dlと報告例では高値でありMekhjjanら<sup>9)</sup>、山口ら<sup>9)</sup>の報告どおり、正常値を0~170pg/dlとすれば血清値が200pg/dlを越える場合には本症を疑う必要があると考えられる。

VIPomaは血行性に富み、血管造影では、著明な腫瘍濃染像を示す<sup>10)11)</sup>ことが多い。本症例の血管造影では濃染像は認めず腫瘍による周囲血管の圧排像だけであった。超音波診断に加えMRIによってはじめて客観性を持った腫瘍の局在診断が得られた。

高カルシウム血症については、報告例の多くに認められ、その機序はいまだ明らかではない。本症例では、術前より上皮小体機能亢進症の合併を認めているが、VIPoma切除後に血清Ca値は術前より低下し、上皮小体切除後に正常化している。このことよりPTHだけでなく、VIPあるいは腫瘍内のほかの物質がカルシウム代謝に関与していた可能性が考えられる<sup>12)13)</sup>。

Yoshiokaら<sup>14)</sup>、Dohmenら<sup>15)</sup>の肝転移の報告や谷

村ら<sup>5)</sup>、坂口ら<sup>7)</sup>のリンパ節転移の報告、網島ら<sup>16)</sup>の報告のように細胞浸潤があり悪性と診断されたものもおおく16例が悪性の所見を呈していた。しかも、診断時の腫瘍は比較的大きく、症状発現時より診断までに時間を要した例も多く、本症の診断の難しさを示すとともに早期発見の重要性を認識させられる。

他の内分泌腺腫との合併に関しては、上皮小体腫瘍や下垂体腺腫との合併が報告されている。本症例では、上皮小体の過形成と十二指腸カルチノイド腫瘍の合併を認めた。

吉本ら<sup>17)</sup>によるMEN1の本邦実態調査でも、上皮小体機能亢進症が最も発現頻度が高く大部分が多発性の過形成であり、本症例もこれに一致している。さらに本症例の妹と長女、次男に原発性上皮小体機能亢進症を認め、妹と長女は3~4腺の過形成を確認しており、現在、他の内分泌腺腫の合併は認めていないが今後の厳重な観察が必要と考えている。カルチノイドの合併も10%ほどにみられ、MEN1では特に十二指腸での発生が多く認められている<sup>17)</sup>。本症例でも十二指腸に非機能的カルチノイドを認めた。

MENにおいては、臍腫瘍が予後を規定しているともいわれる<sup>12)17)</sup>。VIPomaを含めて臍内分泌腫瘍の予後は必ずしも良好ではなく、早期の診断が望まれるが、そのためには特異な症状に注目し、臍内分泌腫瘍を念頭におくことが重要であると考えられた。

稿を終るにあたり、病理学的見地から御教授・御校閲を賜った国立岡山病院の村上元正先生に深謝致します。

本論文の要旨は第43回日本消化器外科学会総会にて報告した。

### 文 献

- 1) Bloom SR, Polak JM, Pearse AGE et al: Vasoactive intestinal peptide and watery-diarrhea syndrome. *Lancet* 2: 14-16, 1973
- 2) Said SI, Mutt V: Polipeptide with broad biological activity: Isolation from small intestine. *Science* 169: 1217-1218, 1973
- 3) 谷 礼夫: VIP. *消外* 13: 728, 1990
- 4) 曾我 淳: 消化管ホルモン産生腫瘍. *消病セミナー* 37: 137-148, 1989
- 5) 谷村 弘, 里村紀作, 戸部隆吉: WDHA 症候群を呈した臍腫瘍の1例. *代謝* 14: 1209-1218, 1977
- 6) 山木健一郎, 真辺忠夫, 平野鉄也ほか: WDHA 症候群を呈した臍島腫瘍の1例. *臍臓* 2: 99-105, 1987
- 7) 坂口 昭, 田尻統一, 嶋 美樹ほか: WDHA 症候群の1剖検例. *日消病会誌* 79: 1991-1994, 1982

- 8) Mekhjian HS, O'Dorisio TM: VIPoma syndrome. *Semin Oncol* 14: 282-291, 1987
- 9) Yamaguchi K, Abe K, Otsubo K et al: The WDHA Syndrome; Clinical and Laboratory Data on 28 Japanese Cases. *Peptides* 5: 415-421, 1984
- 10) Hall JT, Wallace S, Carrasco CH et al: Gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 3: 121-152, 1989
- 11) Thomas ML, Lamb GHR, Barraclough MA et al: Angiographic demonstration of a pancreatic vipoma in the WDHA syndrome. *Am J Roentgenol* 127: 1037-1039, 1976
- 12) 北山丈二, 原 宏介, 富山次郎ほか: 水溶性下痢と低カリウム血症をきたした膵VIPomaの1例. *日消病会誌* 86: 2822-2827, 1989
- 13) Yamaguchi K, Abe K, Adachi I et al: Clinical and hormonal aspects of the watery diarrhea-hypokalemia-achlorhydria (WDHA) syndrome due to vasoactive intestinal polipeptide (VIP) producing tumor endocrinal *Jpn* 1: 79-86, 1980
- 14) Yoshioka M, Sakazume M, Fukagawa M et al: A Case of Watery Diarrhea-Hypokalemia-Achlorhdria Syndrome: Successful peroperative Treatment of Watery Diarrhea with a Somatostatin Analogue. *Jpn J Clin Oncol* 19: 294-298, 1989
- 15) Dohmen K, Fukushima N, Fujisaki T et al: Giant metastatic VIPoma in the liver. *Gastroenterol Jpn* 26: 530-535, 1991
- 16) 網島武彦, 原田律子, 松原 堅ほか: WDHA症候群を示した膵島腫瘍の1例. *日赤医* 33: 187-190, 1981
- 17) 吉本勝彦, 斉藤史朗: 本邦における多発性内分泌腺腫症1型の実態調査. *日内分泌会誌* 67: 764-774, 1991

### A Case of WDHA Syndrome Associated with Multiple Endocrine Neoplasia

Hideo Matsumoto, Shuichi Nomura, Shinichirou Tanaka, Isamu Nagahiro\*,  
Ryuuji Hirai\*, Hideki Itano and Sumiji Sasaki  
Department of Surgery, Okayama National Hospital

\*Second Department of Surgery, Okayama University School of Medicine

A case of watery diarrhea, hypokalemia and achlorhydria (WDHA) syndrome, associated with primary hyperparathyroidism, is reported. A 71-year-old man was introduced to our department of surgery because of watery diarrhea. A mass in the head of the pancreas was detected with ultrasonography and magnetic resonance imaging (MRI). Moreover, swelling of the parathyroids was observed, although abnormal findings of pituitary gland were not remarkable. From laboratory data, hyperglycemia and hypokalemia were diagnosed and also the levels of vasoactive intestinal polipeptide (VIP) and parathyroid hormone (PTH) were very high in the serum, 1450 ng/ml and 8300 pg/ml, respectively. First, pancreaticoduodenectomy and later total parathyroidectomy in combination with auto-transplantation of the parathyroid were performed. The procedure ameliorated the watery diarrhea and normalized the serum levels of VIP and PTH. This is a case of multiple endocrine neoplasms (MEN) Type 1, consisting of the pancreatic VIP oma and hyperplasia of the parathyroid.

**Reprint requests:** Hideo Matsumoto Second Department of Surgery, Okayama University School of Medicine  
2-5-1 Shinkata-cho, Okayama City, 700 JAPAN