肝転移を伴ったvasoactive intestinal polypeptide 産生膵腫瘍の術前にソマトスタチン誘導体治療を 行なった1治験例

上越総合病院内科 吉岡光明◇ 坂爪 実 深川光俊 関 剛

概要 症例は35才の男性。主訴は下痢。精査の結果、肝転移を伴ったVIP産生膵腫瘍と診断。本症例に、ソマトスタチン誘導体の治療を試みたところ、難治性下痢は著明に改善し、低カリウム血症、高カルシウム血症、代謝性アシドーシスなどの異常値も正常化した。本薬物は、欧米において既にVIPomaの手術不能例に使用し、有効とされている。今回我々は術前に使用し、全身状態の改善に有用であった。
〔日内会誌 77：1276～1277, 1988〕

緒言： WDHA症候群は、水様性下痢、低カリウム血症、胃液の無酸症を主徴とし、その原因として多くの場合、VIP (vasoactive intestinal polypeptide) の腫瘍性過剰産生によって起こることが知られている。我々は、肝転移を伴ったVIP産生膵腫瘍症例に、近年開発されたsomatostatinのanalogueの使用を試み、術前の全身状態の改善に有用であったので報告する。

症例： 35才、男性。主訴： 水様性下痢。家族歴： 特記すべきものなし。既往歴： 特記すべきものなし。現病歴： 昭和59年11月、飲酒後下痢や腹痛があり、某医にて膵炎と診断された。昭和61年3月頃から、飲酒に関係なく下痢が出現。8月頃より回数も増え、昭和61年11月4日当科初診。著明な低カリウム血症を認めたため入院となる。入院時検査成績： 軽度の白血球増加、血清ナトリウム、カリウムの低値とカルシウムの高値、エラスターゼⅠの軽度上昇を認めた。血液ガスでは、代謝性アシドーシスを認めた。

入院後の経過： 種々の止痢薬を投与するも無効であった。腹部エコーおよび腹部CTでは、膵尾部にφ5～6cmの腫瘤、肝にφ1.5cmの限局性肝障害、胆嚢の緊満を認めた。逆行性膵管造影で主膵管は、体部で閉塞していた。以上、低カリウム血

症、高カルシウム血症、胆嚢の緊満、膵腫瘍よりWDHA症候群を疑い、血中VIPを測定したところ1900pg/mlと異常高値を示し、肝転移を伴ったVIP産生膵腫瘍と診断した。この間も、水様性下痢は継続していたため、ソマトスタチン誘導体(SMS201-995〔Sandoz社〕)(以下SMSと略す)の使用を試みたところ、50μg皮下注後、数時間で水様性下痢は消失し、便は泥状となった。水様性下痢は、SMSを使用する以前、多い日には、便回数28回、下痢量5,480mlに達し、便中Kも220mEqと大量に排泄されていたが、SMS 50μg 1日3回の皮下注により、便回数は2～3回に減少し、便量およびそのK排泄量もほぼ正常域に復した。さらに、SMS投与後は、カリウムの補給なしでも低カリウム血症は改善し、高カルシウム血症や代謝性

表1. 組織中のホルモン含量

組織中の ホルモン濃度	膵原発組織	肝転移巣	健常膵組織
VIP	6.5μg/g	1.4μg/g	360ng/g
somatostatin	ud(1.3ng/g ↓)	ud(5ng/g ↓)	3.3μg/g
pancreatic polypeptide	ud(3.5ng/g ↓)	ud(14ng/g ↓)	870ng/g
gastrin	ud(6.3ng/g ↓)	ud(25ng/g ↓)	ud(8.3ng/g ↓)
c-peptide	ud(13ng/g ↓)	ud(52ng/g ↓)	25μg/g ↑
glucagon	18ng/g	83ng/g	8.1μg/g

〔昭和63年1月25日受稿〕

The short-term treatment of a VIPoma with somatostatin analogue in advance of curative operation
Mitsuaki YOSHIOKA, Minoru SAKAZUME, Mitsutoshi FUKAGAWA and Tsuyoshi SEKI, The Department of Internal
Medicine, Jouetsu General Hospital, Jouetsu

アシドーシスは正常化した。約 3 週間 SMS の使用を試みたが、rebound 現象は認めなかった。この間、数回血中 VIP を測定したが、480~760 pg/ml と SMS 使用前に比して低下はしていたものの、依然として高値を持続していた。昭和 62 年 1 月 13 日肝転移巣、膵体尾部、脾切除術を行なった。

病理所見および腫瘍組織中のホルモン含量：腫瘍細胞は大小の充実性胞巣を形成し、その間には豊富な血管性結合組織を有していた。PAP 法による酵素組織化学で VIP 陽性細胞が散見された。電顕的には、腫瘍細胞は、神経内分泌顆粒を有していた。組織中のホルモン含量は表 1 に示した。

考案： VIP 産生膵腫瘍における SMS の有効性については、欧米ではすでに多くの報告がある^{1)~3)}。なかには、SMS 50 μ g 1 日 2 回の皮下注により、下痢量の速やかな減少と血中 VIP の低下、および腫瘍自身の縮小効果もあったとしている。本症例においても、本薬物により、水様性下痢の著明な改善を認め有効であった。また、血中 VIP に関しては臨床症状に比して、その低下の程度が著明でなかったが、同様な成績がすでに報告されており、それによると⁴⁾、本薬物使用前後の血液をゲル濾過にて検討したところ、使用後においては、生物学的活性の低い大分子型の占める割合が増加し、それを主に測定しているためとしている。また、腫瘍の縮小効果については、投与期間が約 3 週間と短期だったため、本症例においては確認できなかった。一般に本薬物は、長期間にわたり有効とされているが、最近、使用直後は有効だったものの、再び血中 VIP の上昇とともに、下痢の再発を見たとの報告もある⁵⁾。本症例においては、使用直後より臨床症状が改善し、血清カリウム値の改善および、血清カルシウム、血液ガスの正常化が

認められ、手術直前まで有効であった。今後、本薬物は、根治手術不能例の化学療法剤としてのみならず、手術可能例においても、術前の全身状態の改善目的のために積極的に使用されるべきものと思われた。また、本症例では、術前に肝転移が明らかであったため、根治手術の可否が重要であったが、血中 VIP の変動を手術の経過を追って観察したところ、手術の翌日には既に正常域に復していた。術後 1 年以上経過したが、現在のところ再発の徴候はなく元気に社会生活を営んでいる。

謝辞 本症例の診断および治療にご協力下さった、国立がんセンター内分泌部、三宅嘉雄先生、新潟大学第一病理、内田克之先生、当院外科、本間憲治先生、新潟大学第一外科、吉田圭介助教授の諸先生に深謝します。また、SMS201-995 を提供して下さい、Sandoz 社に感謝します。

文 献

- 1) Kraenzlin ME, et al: Long-term treatment of a VIPoma with somatostatin analogue resulting in remission of symptoms and possible shrinkage of metastases. *Gastroenterology* 88: 185, 1985.
- 2) Maton PN, et al: Effect of a long-acting somatostatin analogue (SMS201-995) in a patient with pancreatic cholera. *New Engl J Med* 312: 17, 1985.
- 3) Santangelo WC, et al: Effect of asynthetic somatostatin analogue on intestinal water and iron transport. *Ann Intern Med* 103: 363, 1985.
- 4) Wood SM, et al: Treatment of patients with pancreatic endocrine tumors using a new long-acting somatostatin analogue symptomatic and peptide responses. *Gut* 26: 438, 1985.
- 5) Koelz A, et al: Escape of the response to a long-acting somatostatin analogue (SMS201-995) in patients with VIPoma. *Gastroenterology* 92: 527, 1987.