高齢者 Watery diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria (WDHA) 症候群の 1 例

竹田綜合病院内科

長谷川浩司 星 智

同 消化器科

遠山裕樹 伊藤信市 伊藤知子 若林博人

概要 症例は82歳，男性．1日10行以上の水様下痢にて入院，腹部超音波およびCTにて膵頭部に径4cmの腫瘤を認めた．血清VIP (Vasoactive Interstitial Polypeptide) 濃度970pg/mlと高値を示し，WDHA (Watery diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria) 症候群と診断．octoreotide acetate (以下o.a.と略す) 投与にて症状改善後，膵頭十二指腸切除術を施行し現在経過良好である．本例は過去の報告例中世界最高齢の貴重な症例と考え報告した．

〔日内会誌 90:1333~1335, 2001〕

Key words : WDHA症候群, VIP産生腫瘍, 高齢者

症 例

患者 : 82歳, 男性. **主訴** : 水様下痢. **既往歴** : 1988年6月糖尿病でインスリン治療中. 1990年2月肺結核. 1990年7月白内障手術. **家族歴** : 特記事項なし. **現病歴** : 1999年2月より水様下痢が出現し, 再燃・寛解を繰り返した. 6月末より1日10行以上の水様下痢を来したため, 7月3日入院した. **入院時現症** : 身長157cm, 体重46kg, 体温36.8℃, 血圧140/80mmHg, 脈拍88/分・整. 心肺に異常所見なし. 腹部平坦かつ軟, 腸雑音亢進. **入院時検査所見** : Na 137 mEq/l, K 2.4mEq/l, Cl 111mEq/l, Ca 11.4mEq/l, Ip 3.8mEq/lと高カルシウム血症を伴う著明な低カリウム血症, またBUN 104.3mg/dl, Cre 1.4mg/dl, と高度脱水症を呈した. 腫瘍マーカーではCA19-9が88U/mlと軽度上昇, 血糖は244mg/dlであった. 便培養は陰性で, 上部・下部消化管内視鏡検査は異常所見なし. 腹部超

図1. 腹部血管造影

上膵十二指腸動脈より濃染される4×3cmの腫瘍を認めた.

音波検査にて膵頭部に径4cmの腫瘤を確認し, 腹部CTでは同腫瘍は強い造影効果を示した. 血清VIP濃度は970pg/ml (正常値100pg/ml以下) と著増. 腹部血管造影では膵頭部にhyper-vascular tumorを認めた (図1). 以上よりVIP

〔平成12年2月12日 第160回東北地方会推薦〕

Aged Watery diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria (WDHA) syndrome

Koji Hasegawa, Hiroki Toyama*, Shinichi Ito*, Tomoko Ito*, Hiroto Wakabayashi* and Satoshi Hoshi*

The Departments of Internal Medicine, *Gastroenterology, Takeda General Hospital, Aizuwakamatsu

図 2a. 切除標本
直径 4 cm の被膜に覆われた腫瘍であった。

図 2b. 病理組織 (免疫染色)
ribbon-like patternを呈している。octoreotide acetate
治療後のため免疫染色では軽度陽性であった。

産生腫瘍 (VIPoma) に伴う WDHA 症候群と診断した。なお副甲状腺機能は正常で、頭部 CT で下垂体に腫瘍を認めなかった。また、他臓器転移は認めず、他のホルモンでは血中ガストリン、カルシトニン、pancreatic polypeptide が高値を示した。

臨床経過

入院後、大量補液及び止痢剤を投与したが症状は改善せず。7月17日 o.a. $2 \times 50 \mu\text{g}/\text{日}$ より投与開始した。排便回数は速やかに減少し、その後 $2 \times 100 \mu\text{g}/\text{日}$ まで増量したところで水様下痢は消失し、8月9日血清 VIP 濃度は 157 pg/ml まで減少した。全身状態は改善したが o.a. の 1 日 2 回投与を通院で行うのが困難であったため、

高齢者であるが患者と家族の了解を得て、9月13日臍頭十二指腸切除術を施行した。術後経過は良好で症状の増悪なく外来通院中である。また、切除標本の免疫組織染色では o.a. 投与後の影響と思われる VIP は弱陽性を示すに留まった。

(図 2)

考 察

WDHA 症候群は、1958 年 Verner と Morrison¹⁾ によって初めて報告された。VIP 産生腫瘍により水溶性下痢、低カリウム血症、無酸症を呈する疾患である。膵内分泌腫瘍の 10～15% を占め²⁾、発症頻度としては約 1,000 万人に 1 人と言われている³⁾ 稀な疾患である。荒谷ら⁴⁾ は本邦報告例 44 例をまとめて報告しており、平均年齢は 51.9 歳 (20～78 歳)、性別は女性が 59% と多く腫瘍局在は 70% が膵体尾部と述べている。本例は本邦報告例では最高齢者でありその性別や腫瘍局在においても少数例に属していた。また Soga ら⁵⁾ は世界中の VIPoma 報告例のうち詳細の明らかな 241 例を検討し報告しているが平均年齢は 42.0 歳 (1～82 歳) で本例は世界においても最も高齢の報告例であり非常に稀な症例と考えられた。

WDHA 症候群に対する治療は、手術療法が主体であったが持続型ソマトスタチンアナログである o.a. が治療に用いられ有効性が報告されてから⁶⁾ 有転移例であっても o.a. 単独または Streptozotocin など化学療法との併用のみで 10 年以上の生存例も報告されている⁷⁾。また本邦では肝転移に対しては肝動脈塞栓術なども行われている⁸⁾。o.a. 単独治療の問題点は長期経過における耐性の問題⁷⁾ と、1 日複数回投与が必要なことである。本邦でも前田らの⁹⁾ 報告以来、o.a. の有効性は明らかであるが、治療切除可能例に o.a. 単独で保存的治療を行った症例は確認できてはいない。本例は当初 o.a. 単独治療の方針であったが、1 日 2 回の通院治療が大きく患者の Quality of Life を妨げるため、本人と家族に相談し手術療法を選択した。現状では高齢者

であっても転移がなく全身状態が許せば、やはり手術を行うのが妥当と考えられた。

文 献

- 1) Verner JV, Morrison AB: Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 25: 374-380, 1958.
- 2) Perry RR, Vink AI: Diagnosis and management of functioning islet cell tumors. *J Clin Endo Met* 80: 2273-2278, 1995.
- 3) Krejs GJ: VIPoma syndrome. *Am J Med* 82: 37-48, 1987.
- 4) 荒谷英二, 他: VIPoma-WDHA症候群. *肝胆膵* 38: 995-1001, 1999.
- 5) J. Soga, Y. Yakuwa: VIPoma/Diarrogenic Syndrome: A statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 17: 389-400, 1998
- 6) Debas HT, Gittes G: Somatostatin analogue therapy in functioning neuroendocrine gut tumors. *Digestion* 54: 68-72, 1993.
- 7) Nguyen HN, et al: long term survival after diagnosis of hepatic metastatic VIPoma: report of two cases with disparate cases and review therapeutic options. *Digestive disease & science* 44: 1148-1155, 1999.
- 8) 伊藤伸一, 他: 肝動脈塞栓術が著効したWDHA症候群, 術後肝転移の1例. *臨放* 32: 1169-1172, 1987.
- 9) 前田征洋, 他: ソマトスタチン誘導体 (SMS 201-995) が著効したwatery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria (WDHA) 症候群 (VIPoma) の1例. *日内会誌* 77: 86-90, 1988.