

性腺・その他

躁鬱病として治療中に発見されたMEN 1型の1症例

青木 晃 ^{*1}	萱嶋信介 ^{*1}	永瀬晃正 ^{*1}	大嶋 智 ^{*1}
伊東貞三 ^{*1}	安田浩子 ^{*1}	鈴木 節 ^{*2}	松熊 晋 ^{*2}
桑原紀之 ^{*2}	塚田俊彦 ^{*3}	山口 建 ^{*3}	吉本勝彦 ^{*4}
			齋藤史郎 ^{*5}

^{*1}自衛隊中央病院内科 ^{*2}同 研究検査部

^{*3}国立がんセンター研究所細胞増殖因子研究部

^{*4}徳島大学臨床分子栄養学講座 ^{*5}同 第一内科

はじめに

我々は精神科で躁鬱病として治療を受けていた患者が、入退院を繰り返すなかで、重篤な低血糖発作を起こし、人格の崩壊をきたした後に初めて発見された多発性内分泌腺腫症(MEN) 1型

の症例を経験したので、その診断までの過程、手術所見と腫瘍組織での染色体分析の結果、octreotideでの治療効果等を含め報告する。また、ごく最近同定されたMEN 1型の原因遺伝子MEN 1¹⁾の変異を本症例において見出したので、その結果もあわせて考察する。

症 例

患者 31歳, 男性

主訴 意識消失, 低血糖

現病歴 1988年頃より鬱傾向あり, 1990年より当院精神科にて躁鬱病として治療が開始となる。経過中に何度か手指振戦の訴えや, 消化管出血がみられたが原因は不明であった。

1995年7月24日, 自衛隊での訓練参加中, 意識消失し転倒。この時, 全身の強直性攣縮がみられ, 近医精神科に緊急入院となった。誤嚥性肺炎を併発し, 7月28日に某医科大学付属病院神経科に転院。入院後の検査で, 血糖値が23 mg/dlと異常低値であったために, 意識障害の鑑別として低血糖発作も疑われた。

器質性脳疾患, 非定型精神病, 代謝内分泌疾患等の精査, 治療目的にて当院精神科に紹介入院となる。

既往歴 上記以外に特記すべき事項なし

家族歴 図1

入院時現症 身長173 cm, 体重62 kg, BMI 20.7 kg/m², 血圧110/64 mmHg, 脈拍82回/分(整), 体温37.2度, 呼吸数24回/分。瞳孔左右差なし。対光反射正常, 結膜に貧血, 黄疸なし。口腔, 舌に異常なし。甲状腺腫なし。胸腹部異常なし。四肢末端異常なし。深部腱反射異常なし。病的反射なし。髄膜刺激症状なし。意識状態はJCSにてII-30。意識状態が改善してからは, 暴力的行為や性的異常行動などが頻繁にみられるようになった。

入院時検査成績 GOT, GPTの軽度高値とCPK高値の他に, 空腹時血糖値が56 mg/dlと低値であった(表1)。心電図, 脳波所見などは正常範囲内であった。内分泌学的検査所見(表

2)では, 成長ホルモン, intact-PTH, 高感度PTHが軽度高値であったが, 空腹時のインスリン, Cペプチドの値は正常範囲内であった。しかし, 入院後の随時血糖の値が50 mg/dl以下のことがたびたびあり, また意識レベルの低下も何度かみられたので, インスリノーマの存在を疑った。75 gOGTTでは負荷前と3時間後の血糖値が36 mg/dlと低値であった。グルカゴン負荷試験では低血糖はみられなかったが, 血中インスリン値が高値であった。また乳酸値に異常はみられなかった(表3)。絶食負荷試験は患者の協力が得られず実施できなかった。

画像検査 胸腹部X線写真, 腹部エコー, 甲状腺エコー等に異常所見は認められなかった。腹部造影CT(写真1)で膵体部に径2 cm大の腫瘍像が認められた。血管造影等の検査も患者の精神的状态が不安定で施行できなかった。

臨床経過 以上の結果よりインスリノーマと診断し, 1995年10月31日, 当院外科にて膵体尾

表1 一般検査成績

末梢血液検査		血清検査	
WBC	13,600 / μ l	CRP	1.1 mg/dl
RBC	351 / μ l		
Hb	12.4 g/dl	凝固・線溶系	
Plt	36.1 万/ μ l	異常なし	
ESR	17 mm/hr		
		尿一般	
生化学検査		尿糖	(-)
TP	7.2 g/dl	尿蛋白	(-)
Alb	4.6 g/dl	尿ケトン体	(-)
GOT	56 IU		
GPT	82 IU	便潜血	(-)
LDH	437 IU		
ALP	177 IU		
CPK	916 IU		
BUN	3 mg/dl		
Cr	0.8 mg/dl		
GLU	56 mg/dl		
Na	143 mEq/l		
K	4.0 mEq/l		
Cl	109 mEq/l		
Ca	11.1 mg/dl		
P	3.1 mg/dl		

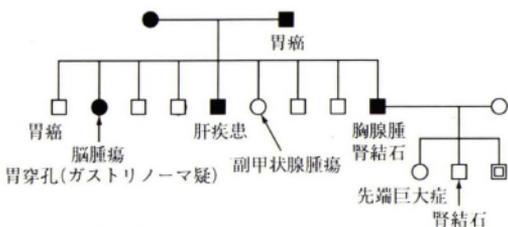


図1 家系図

表2 内分泌学的検査所見

GH	5.03 ng/ml	インスリン	7.4 μ U/ml
IGF-I	284 ng/ml	Cペプチド	2.0 ng/ml
LH	1.6 mIU/ml	ガストリン	92.3 pg/ml
FSH	8.5 mIU/ml	グルカゴン	64 pg/ml
PRL	6.9 ng/ml	int-PTH	84 pg/ml
TSH	1.31 μ IU/ml	HS-PTH	580 pg/ml
fT ₃	2.8 pg/ml	尿中総カテコラミン	15.3 μ g/l
fT ₄	0.91 ng/dl		
ACTH	59.4 pg/ml		
コルチゾール	15.4 μ g/dl		

表3 内分泌学的負荷試験

75 g OGTT

	0'	30'	60'	120'	180'
GLU(mg/dl)	36	114	122	54	36
IRI(μ U/ml)	7.4	44.3	32.7	16.7	7.3
CPR(ng/ml)	2.0	7.4	6.8	4.4	2.9

グルカゴン負荷試験

	0'	5'	10'	15'	30'	60'
GLU(mg/dl)	80	90	93	101	101	79
IRI(μ U/ml)	57.4	81.3	132.0	104.8	47.1	38.6
乳酸(mg/dl)	15.0			14.9	11.1	12.6

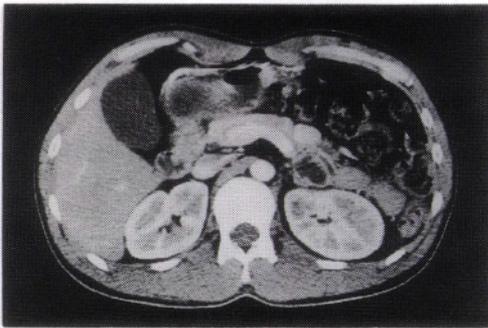


写真1 腹部造影CT

脾切除術を施行した。術中エコーでは少なくとも、4個の腫瘍性病変が確認された。切除標本では肉眼的に約2 cm径と約1.5 cm径の2個の腫瘍がみられた(写真2)。病理組織所見(写真3A)は膵島細胞腫であり、顕微鏡的に少なくとも19個の腫瘍が確認された。そのうちのいくつかを免疫組織学的に検索すると、インスリン、グル

カゴンで染まる腫瘍が認められた(写真3B)。

上述の2個の腫瘍組織における染色体分析を、DNA自動シーケンサーを用いた、蛍光標識プライマーによるマイクロサテライト解析にて行ったところ、第11番染色体長腕13領域(11q13)でのヘテロ接合性の消失(loss of heterozygosity; LOH)が確認された(図2)。

術後、低血糖はみられなくなり、血中インスリン値も10 μ U/ml以下に低下したが、血中ガストリン値が574.0 pg/ml、成長ホルモンも5~11 ng/mlと高値であったため、octreotideの投与を11月29日より開始した。サンドスタチン100 μ g/dayを連日投与したところ、12月14日には血中ガストリン値は154.4 pg/mlに、成長ホルモンは0.57 ng/mlまで低下した。途中、一時投与を中止すると血中ガストリン値は432.7 pg/mlに、成長ホルモンは11.3 ng/mlと増加したため、サンドスタチンを100 μ g/day隔日投与した

ところ、再び抑制効果が認められた(図3)。入院当初からみられていた暴力的行為や性的異常行動などは術後も同様にみられた。これは過去の度重なる重篤な低血糖によって器質的な脳障害が生じ、それによる脱抑制と刺激性の亢進が原因と考えられた。精神科的には向精神病薬の投与により、ある程度の安定した状態が維持できるよう

になった。

考 察

多発性内分泌腺腫症(MEN)1型は本邦においては1963年から1995年までの33年間に、143人の症例が報告されている²⁾。本疾患の遺伝子異常に関しては、その内分泌腺腫瘍において11q13にLOHが認められること^{3,4)}、11q13に存在する癌抑制遺伝子の不活化が関与していること⁵⁾などがいわれている。本症例においても、その家族歴から強くMEN1型が疑われ、その後摘出された2個の膵腫瘍から11q13のLOHが確認された。

本症例は、臨床症状的には低血糖発作による症状が主体であったが、手術後には血中インスリン値は低下し、明らかな低血糖は消失した。しかし、膵頭部には腫瘍がまだ残存しており、現に術



写真2 膵切除標本

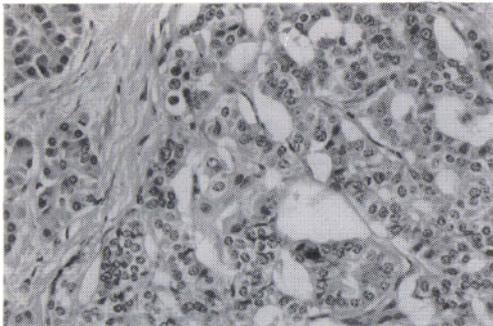


写真3A 切除標本病理組織像(HE, ×200)

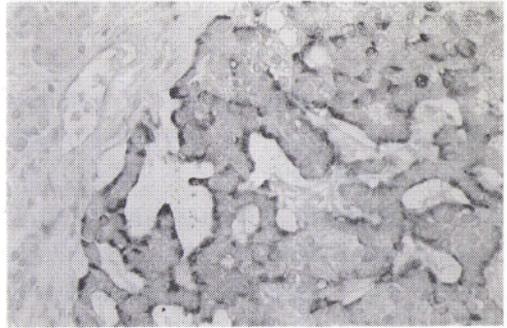
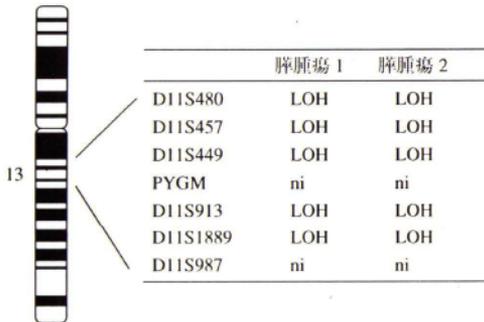


写真3B 腫瘍組織の免疫組織染色；蛍光抗体法によりグルカゴン免疫活性が認められた(×200)。



LOH, loss of heterozygosity
 R, retention of heterozygosity
 ni, not informative
 Y.Y., 31歳. 男
 自衛隊中央病院
 内科

図2 膵腫瘍における11q13領域のLOH

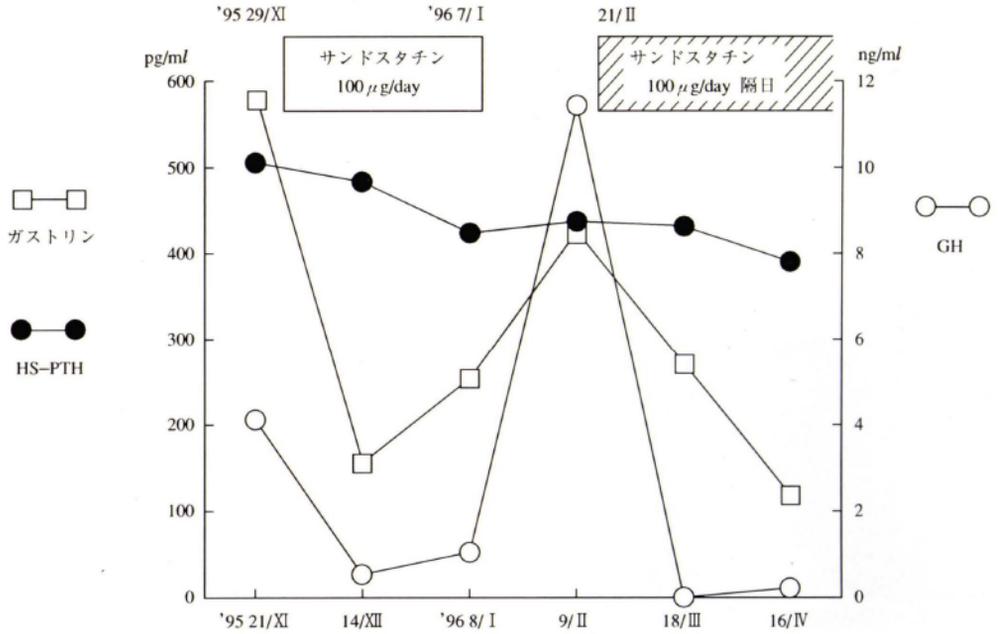


図3 Octreotide投与後のホルモン値の推移

後よりそれまでは正常範囲内であった血中ガストリン値が高値となった。これは手術により腫瘍の支配血管の血流等が変化したためと考えられた。臨床的には Zollinger-Ellison 症候群や先端巨大症、高カルシウム血症などは呈していなかったが、ガストリン、成長ホルモン、副甲状腺ホルモン高値に対し、octreotideの投与を試みたところ、比較的少量のサンドスタチン(100 µg/日~隔日)にて各ホルモンの分泌抑制効果が認められ、投与を中止するとすぐに分泌抑制効果も消失した。これまでも MEN 1 型でのソマトスタチン誘導体による治療の有効性がいくつか報告されている^{6,7)}が、ガストリン、成長ホルモン、副甲状腺ホルモンという3つの異なる内分泌腺からのホルモンの分泌を抑制していることを臨床的に実証したことは octreotide の作用機序を検討するうえで興味深い。

最近 11q13 に存在する MEN 1 型の原因遺伝子 *MEN 1* が同定された¹⁾。我々は国立がんセンター研究所で確立された方法により、本症例における *MEN 1* 遺伝子の全蛋白コード領域の塩基配列を決定した。その結果、手術時に得られた正常膵組織の DNA において、メッセンジャー

RNA の第 483 および 484 番目に相当する 2 ヌクレオチドが欠失するフレームシフト型の *germ-line* 変異 (483 de 12) を見いだした。本症例の家系ではこの変異により、1 対の *MEN 1* 遺伝子の一方が先天的に正常機能を失っているものと考えられる。この変異をマーカーとすると、この家系における保因者をほぼ確実に診断しうるが、保因者の検索、告知については倫理的、社会的にまだいろいろな問題を内包しており、本症例においても今後の状況、経過のなかで慎重に検討していく予定である。

文献

- 1) Chandrasekharappa, S.C., et al.: Science, 276: 404, 1997.
- 2) 齋藤史郎: 日内会誌, 85: 1379, 1996.
- 3) Larsson, C., et al.: Nature, 332: 85, 1988.
- 4) Thakker, R. V.: Endocrinol. Metab. Clin. North. Am., 23: 117, 1994.
- 5) 齋藤史郎: 日内分泌会誌, 68: 1225, 1992.
- 6) 桂 勇人, 他: ホと臨床, 39 (増刊号): 292, 1991.
- 7) 小松良哉, 他: ホと臨床, 39 (増刊号): 295, 1991.