色素沈着・剛毛・浮腫・入型IgAの増量を呈した 多発性神経炎の1症例における内分泌機能異常

群馬大学医学部第2内科
*現, 金沢医科大学老年病科

吉田 忠義*, 熊倉 久夫, 安里 洋,
菅野 仁平, 柳沢 英雄

Marked Endocrine Abnormalities in Polyneuropathy with
Skin Hyperpigmentation, Hypertrichosis, Edema and Increased
Lambda Type Immunoglobulin A: A Case Report

Tadayoshi YOSHIDA, M.D., Hisao KUMAKURA, M.D.
Hiroshi ASATO, M.D. Jinpei SUGANO, M.D. & Hideo YANAGISAWA, M.D.

The Second Department of Internal Medicine,
Gunma University School of Medicine,
(Director: Prof. Kazuhiko Murata, M.D.)
3-39-15, Showa-cho, Maebashi 371, Japan

A syndrome which is known as plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and various endocrine manifestations or plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, abnormal M protein and skin changes is very interesting because this syndrome has miscellaneous manifestations such as skin hyperpigmentation, hypertrichosis, polyneuropathy, M protein abnormality, plasma cell dyscrasia and endocrine disturbances. Miscellaneous endocrine abnormalities which have not been described so far are reported here.

A 47 year old female was admitted with the chief complaints of edema and gait disturbance. Past and family histories were noncontributory. In April 1981, edema appeared in her face and legs. In June she noticed paresthesia in her legs. Edema increased gradually and she had difficulty walking. Her skin became pigmented and hairy. In October she was admitted because of polyneuropathy with increased cerebrospinal fluid protein without pleocytosis. Prednisolone was started. Walking improved slightly, but edema and paresthesia remained unchanged. Prednisolone was stopped at the end of the following March. In May 1982, she was admitted for further evaluation of edema and polyneuropathy.

The patient was alert and cooperative. On standing the skin of her legs became cyanotic. There was hypertrichosis on the arms and legs. Her fingers were clubbed. A moderate swelling of the cervical lymph nodes was noted. There was mild hepatomegaly without splenomegaly. All tendon reflexes were lost. Plantar response was flexor. Muscular strength diminished mildly. She complained of paresthesia on the soles. Superficial sensation was

normal. Vibratory sense decreased mildly. Cerebellar function and cranial nerves were normal. There was no sphincter disturbance.

The examination of urine, stool and peripheral blood was normal. The repeatedly examined value of total cholesterol, total serum protein, CPK and choline esterase decreased. A mild increase in IgA (lambda type) and lambda type light chain was immunoelectrophoretically shown. Serum IgG were normal. Increased protein without pleocytosis was noted in the cerebrospinal fluid. Motor and sensory conduction velocities in the median nerve slowed. The evoked potential was not obtained in the sural nerve. Amyloid deposit could not be observed in the rectal biopsy. Myelin destruction (segmental demyelination) with relatively intact axon was microscopically and electron-microscopically shown in the sural nerve. The number of myelinated fibers was preserved. Antinuclear antibody (homogeneous pattern) was mildly positive.

Endocrinologically, T_3 was low and rT_3 increased. The basal level of TSH was slightly increased and TSH was also mildly hyperresponsive for TRH. Elevated plasma ACTH and low urinary excretion of 17KS were present. Plasma DOC, 11deoxycortisol, corticosterone and serum DHEA-S decreased. A staircase increase of 17OHCS was observed for ACTH stimulation for three days. The circadian rhythm of plasma cortisol was reduced. These findings suggested the presence of latent adrenocortical failure. But whether this failure was due to the syndrome itself or the result of using prednisolone could not be concluded. It will be necessary to accumulate evidence and further investigate this syndrome. Urinary excretion of estrogens (E_3 and occasionally E_2) increased. Plasma testosterone and progesterone were mildly reduced. There was a mildly impaired glucose tolerance with a slowed peak of IRI. Plasma renin activity was low. Plasma aldosterone was normal. PRL was slightly hyperresponsive for TRH. The basal level of LH and FSH was high, and LH and FSH were hyperresponsive for LHRH. Urinary excretion of catecholamines, cPTH, nPTH, calcitonin and alpha MSH were normal.

To our knowledge, this is the first report of this syndrome in which miscellaneous endocrine examinations have been performed with abnormal results. These endocrine abnormalities could be closely related to the disturbance of abnormal M protein, especially lambda light chain.

は じ め に

多発性神経炎, 内分泌症状を伴う plasma cell dyscrasia³⁾, plasma cell dyscrasiaを伴うニューロパチー²⁾, Plasma cell dyscrasia with Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein, and Skin changes: The POEMS syndrome¹⁾などの名称で報告されている症候群は, 我が国で初めて注目された疾患で, その多彩な症状, 徴候を呈する^{1)~4)}故に, 非常に興味を持たれている。私共は, 従来報告されていない多彩な内分泌機能異常を呈した本症の1例を経験したので報告する。本症の臨床像, 神経病理は充分研究・報告されて来ているが, その内分泌機能についての検討は少ない。

症 例

症 例：金○久○，47才，主婦。

主 訴：浮腫，歩行障害。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和56年4月頃より両下肢・顔面に浮腫出現。特に朝には顔面が，夕方には下肢がむくんだ。同年6月頃より浮腫増強し，両下腿より末梢に行く程強いシビレ感が出現，歩行障害も出現して来た。皮膚がやや黒ずみ，下腿の毛が黒くなって来た。10月某院に入院，髄液異常（蛋白量150mg/dl，細胞増多（-））を伴う多発性神経炎の診断のもとに，プレドニゾンとACTH療法を昭和57年3月末まで受けた。歩行が楽になったが，浮腫・シビレ感が残った。4月某院にリハビリテーションのために転院したが，5月浮腫とニューロパチーの精査のために再度転院した。

入院時理学的所見：意識清明。血圧110/68mmHg。下肢に浮腫あり。立位になると下腿の皮膚はチアノーゼ様になる。下腿・大腿に剛毛あり。発汗過多。微熱（+）。パチ指（+）。頸部リンパ節腫大あり。心肺に異常なし。肝を1横指触知した。歩行障害あり，つま先立ちと踵立ちは不能。しゃがみ立ち不能。腱反射は上下肢共に消失していた。病的反射なし。両足底にパレステジーあるも，表在覚はほぼ正常，振動覚は上下肢で軽度低下。筋力は4/5程度で，上下肢筋共に末梢に行く程強く低下していた。特定筋の萎縮なし。脳神経系や小脳機能に異常なし。直腸・膀胱障害なし。

検査成績：尿・便・末梢血液に異常なし。GOT，GPT，LDH， γ GTP，Ch・E，CPK，TP，総コレステロール等は数回の検査で常に低下ないし低い傾向を示した。免疫グロブリンはIgG 1490（正常，770～1700），IgA 341（正常，59～293），IgM 216（正常，74～297）mg/dl。免疫電気泳動では入型IgAと入型L鎖の増加が認められた。脳脊髄液検査では，圧は正常で，細胞数5/mm³，蛋白65mg/dl（正常，45mg/dl以下），糖48mg/dl，Cl 133mEq/L。正中神経 MCV 38.5m/s（正常，50以上），TL 4.8m/s（正常，4.8以下），SCV（F-W）38.4m/s（正常，42以上），SCV（W-E）47.3m/s（正常，58以上）。全身骨線像に異常なし。骨シンチグラフィ（^{99m}TcMDP使用）では四肢関節面に核種の異常集積像あり。骨髓穿刺で形質細胞4.2%と増加，軽度異型性あり。抗入型IgA抗体に蛍光を発する形質細胞が認められた。眼底にはうっ血乳頭は認められなかったが，蛍光眼底検査で乳頭部より蛍光剤の漏出があった。直腸生検でアミロイドの沈着はなかった。抗核抗体は10倍でhomogenous patternを示し，疑陽性。HbA1 13.1%（正常，5.5～8.0），HbA1C 10.4%（正常，4.0～6.0）。サイロイドテスト，マイクログロームテストともに100倍以下で陰性。抗副腎抗体陰性。腓腹神経生検では，有髄神経線維数8,481本/mm²，ときほぐし法で節性脱髄20%，軸索変性5%，電顕でミエリン球（+），髄鞘再生像あり。

内分泌機能検査成績（表1）：甲状腺機能検査では，T₃の低下とrT₃の増加がみられた。また，TSHの基礎値（正常，5.7 μ U/ml以下）がやや高く，TRHに対してTSHのpeakは60分にみられ，その値もやや高かった（正常，30分44.3 μ U/ml以下）。

副腎皮質機能をみると，尿中17KS排泄量の低下，血漿DOC，血清Corticosterone，11-Deoxy-Cortisol，血清DHEA-Sの低下がみられ，血漿ACTHの増加，血漿Cortisolの日内変動の低下，ACTH連続刺激試験による17OHCSの階段状増加およびその増加率の低下（正常，ACTH注射後，17OHCSはその基礎値に対し，第1日目5.0～17.4，第2日目10.0～31.2，第3日目12.1～36.8mg/日，注射中止第1日目1.0～8.1mg/日の増加）などが認められ，潜在性副腎皮質不全の存在を示唆した。なおMetirapone試験では，17OHCSは第2日目に3.7倍増加し正常であった（正常，2～

色素沈着・剛毛・浮腫・入型IgAの増量を呈した
多発性神経炎の1症例における内分泌機能異常(吉田, 他4名)

4倍の17OHCSの増加)。なお, 1回測定した血漿レニン活性は低下し, 血漿アルドステロン値には異常がみられなかった。

尿中カテコールアミンの排泄量には異常はみられなかった。

Table 1. The results of endocrinological examinations.

(1) Thyroid functions

T3(RIA PEG)	0.57 - 0.73	(normal, 0.79 - 1.95ng/ml)
T4(CPBA)	5.7 - 6.2	(normal, 5.6 - 12.0μg/dl)
Free T4(RIA Solid phase)	1.60	(normal, 0.85 - 2.15ng/ml)
ETR index(CPBA)	0.95	(normal, 0.86 - 1.13)
RT3U(CPBA)	32.2	(normal, 24.0 - 36.0%)
TBG(RIA PEG)	14.2	(normal, 10.0 - 42μg/ml)
TSH(RIA Double antibody)	5.2 - 6.3	(normal, less than 5.7μU/ml)
rT3(RIA PEG)	553	(normal, 190 - 375pg/ml)

(2) Adrenocortical functions

Urinary 17OHCS(Porter-Silber)	2.7 - 4.0	(normal, 2.0 - 4.0mg/day)
Urinary 17KS(Zimmerman)	2.3 - 2.7	(normal, 4.0 - 8.0mg/day)
Plasma DOC(RIA)	less than 0.02	(normal, 0.01 - 0.20ng/ml)
Serum corticosterone(RIA)	0.51 - 0.82	(normal, 1.0 - 10.0ng/ml)
Plasma 11deoxycortisol(RIA)	less than 0.2	(normal, 0.20 - 1.20ng/ml)

Stimulation test by ACTH(Cortrocin Z 1mg im for 3 days)

	Basal	1st day	2nd day	3rd day	4th day	5th day
17OHCS(mg/day)	4.70-2.40	5.60	9.40	15.30	35.50	14.50
17KS(mg/day)	7.40-2.90	2.50	6.50	9.70	10.20	6.30

Diurnal rhythm of plasma ACTH and plasma cortisol

Time(h)	8.00	12.00	16.00	20.00	0.00	4.00
ACTH(RIA DCC)	700	560	552	440	520	680
Cortisol(RIA Solid phase)	3.6	4.4	3.0	1.9	3.1	6.2

ACTH, (normal, 10 - 90pg/ml)

Cortisol(normal, 7 - 25μg/ml in the morning, 2 - 9μg/ml in the evening.)

Metirapone test (Metirapone 500mg, q 4h for one day, oral)

	Basal	1st day	2nd day
Urinary 17OHCS(mg/day)	2.7 - 4.0	4.90	12.40
Urinary 17KS(mg/day)	2.3 - 2.7	2.00	3.10
Plasma ACTH(pg/ml)	243	336	-

(3) Adrenomedullary functions(Urinary excretion of catecholamines)

Epinephrine(HPLC)	2.3 - 4.8	(normal, 2 - 30μg/day)
Norepinephrine(HPLC)	85.0 - 92.1	(normal, 25 - 120μg/day)
Dopamine(HPLC)	387 - 465.5	(normal, 150 - 950μg/day)

(4) Plasma aldosterone and plasma renin activity

Plasma aldosterone(RIA PEG)	21.9	(normal, 10.9 - 62.7pg/ml)
Plasma renin activity(RIA DCC)	0.2	(normal, 0.5 - 2.0 ng/ml/h)

(5) Oral glucose tolerance test (glucose 75g)

Time(min)	Fasting	30	60	90	120
Blood sugar(mg/dl)	87	125	130	138	145
IRI(RIA)(μU/ml)	4.1	12.0	18.7	21.5	28.2

(6) Sexual hormones

Urinary estrone(E1)(RIA)	3.9 - 6.4	(normal, 1 - 8 μ g/day)
Urinary estradiol(E2)(RIA)	2.9 - 8.4	(normal, 0.5 - 5 μ g/day)
Urinary estriol(E3)(RIA)	25.9, 26.5, 54.8	(normal, 1 - 8 μ g/day)
Urinary testosterone(RIA)	24.3	(normal, 7.6 - 25.7 μ g/day)
Plasma testosterone(RIA)	0.3	(normal, 0.66 - 1.95ng/ml)
Serum progesterone(RIA)	less than 0.01	(normal, 0.36 - 7.57ng/ml)
Serum DHEA-S(RIA DCC)	188 - 190	(normal, 400 - 1500ng/ml)

(7) Parathyroid function

cPTH(RIA)	0.2 - 0.5	(normal, 0.2 - 1.3ng/ml)
nPTH(RIA)	0.074	(normal, less than 0.12ng/ml)
Calcitonin(RIA)	0.14	(normal, less than 0.3ng/ml)

(8) Pituitary function(Triple test(Regular insulin 0.1U/kg, TRH 500 μ g and LHRH 100 μ g iv).

Time(min)	Basal	30	60	90	120	180
ACTH(RIA DCC)(pg/ml)	315	292	323	360	313	340
GH(RIA Double antibody)(ng/ml)	2.4	2.6	2.8	10.1	7.1	-
Blood sugar(mg/dl)	356	60	66	73	78	-
Cortisol(RIA)(μ g/dl)	6.3	5.7	7.8	6.2	6.7	-
TSH(RIA)(μ U/ml)	7.1	43.8	53.6	34.7	26.3	18.0
PRL(RIA Double antibody)(ng/ml)	12.7	97.2	99.3	65.8	59.3	44.7
LH(RIA Double antibody)(mIU/ml)	46.3	102.1	113.7	103.7	86.1	76.3
FSH(RIA Double antibody)(mIU/ml)	37.4	47.5	55.6	57.6	47.4	52.4
Alpha MSH	less than 10	(normal, less than 10)				

軽度の耐糖能障害 (OGTT 2 時間血糖値, 145mg/dl) が認められ, Δ IRI/ Δ BS (30分) の低下 (0.2), IRI の peak 値の遅れ (2 時間) が見られた。しかし IRI 値は正常範囲内にあった。

卵胞期に測定した女性ホルモンのうち, E_3 の排泄増加がみられ, E_2 は増加している場合もあった。血清テストステロン, プロジェステロンは低下していた。

cPTH, nPTH, Calcitonin などには異常はみられなかった。

下垂体機能検査では, インスリン低血糖試験で, 血漿 ACTH, Cortisol はほとんど変わらず, GH の分泌は正常下界を示した (正常者の peak 値は 10ng/ml 以上)。PRL の基礎値 (正常, 5~25ng/ml) は正常であったが, その peak 値 (正常, 54.2~94ng/ml) はやや上昇していた。LH, FSH の基礎値 (卵胞期正常婦人の LH, FSH はそれぞれ 6.9~14.5, 8.8~12.8mIU/ml) はやや高く, その peak 値 (正常婦人の LH, FSH はそれぞれ 20.1~39.7, 11.3~25.7mIU/ml) も上昇していた。

考 察

本例は多発性ニューロパチー・皮膚色素沈着・剛毛・浮腫・うっ血乳頭・バチ指・発汗過多・リンパ節腫大・肝腫張・形質細胞増加・入型 IgA・入型 L 鎖の増加・髄液蛋白量の増加・内分泌異常などの臨床像・検査成績から, 本症候群と診断し得る。^{1)~4)}

本症の内分泌異常については, 従来耐糖能異常^{1)~4)}, 尿中 Estrogen 排泄増加^{2)~4)}, 高 PRL 血症¹⁾, 甲状腺機能低下⁴⁾, 高 LH 血症と高 FSH 血症¹⁾, 17OHCS 尿中排泄量の低下⁴⁾などの報告が断片的に記載されているにすぎない。

本例の内分泌検査のうち、副腎皮質機能をみると、尿中17KS排泄量の低下、血漿DOC、血清11-Deoxycortisol、血清Corticosterone、血清DHEA-Sの低下、血漿ACTHの上昇、血漿Cortisolの日内変動の低下、ACTH連続刺激試験での17OHCSの増加率の低下などが認められ、潜在性副腎皮質不全の存在を示唆した。なお、血清テストステロン、プロジェステロンの低下は副腎不全に関連していると推測された。一方、血清電解質異常のないこと、血漿レニン活性の低下、血漿アルドステロンの正常なことなどは副腎球状層には異常がないことを推定させた。また、プレドニゾロンの使用（昭和57年3月末日まで使用、中止時ACTH注射）、ACTH連続刺激試験での17OHCSの階段状増加などから、本例の副腎皮質不全はプレドニゾロンによる影響（本剤使用中止後2～5ヶ月間、ACTH、17OHCSに影響を及ぼす場合があるという。）か、それとも本症によるものかは必ずしも容易に鑑別出来なかった。今後、本症での同様の検討が必要であろう。

甲状腺機能検査では、 T_3 の低下、 rT_3 の増加が認められた。このことから、末梢組織での T_4 から T_3 への転換が障害されている可能性が示唆された。本例は T_3 の低下、 rT_3 の増量から、低 T_3 症候群とも診断され、本例が重症消耗性疾患（恐らくPlasma cell dyscrasiaの合併）であることを推測させた。TRH試験で、TSHの基礎値がやや高く、過反応を示したことは、 T_3 の低下（初回入院時、プレドニゾロン使用以前から低値を示す。）とともに、原発性甲状腺機能低下症の存在も否定出来ない。しかし上述の副腎不全が長期に存在すれば、みかけ上の甲状腺機能低下症も出現すると考えられており、この現象の解釈は慎重でなければならないであろう。

本例には本症候群によく見られるといわれる耐糖能異常がみられ、 $\Delta IRI/\Delta BS$ の低下やIRI peak値の遅延がみられた。なお耐糖能障害の存在はHbA1c、HbA1cの増加からも推定された。副腎不全が存在すると、低血糖を呈することが多い。耐糖能障害と副腎不全は互いに別の機序で起っている可能性が示唆された。

卵胞期に測定した女性ホルモン検査のうち、 E_3 、時に E_2 の尿中排泄量の増加が認められた。一方、LHRH試験では、LH、FSHの基礎値が高く、LHRHにLH、FSHとともに過剰に反応した。Estrogenはnegative feedbackで、LH、FSHの分泌を抑制するから、上述のような現象が何故起ったかは不明である。本例には種々のホルモン異常が存在するから、このような現象の解析には、他のホルモンの相互作用も考慮する必要もあろう。PRLはTRHに過大に反応した。これはEstrogenの高値によるためなのか、別の原因によるかはさらに検討する必要がある。

以上のように、副腎皮質不全、甲状腺機能異常、耐糖能障害、Estrogen尿中排泄増加、LH、FSH異常などの多彩な内分泌異常を呈した症例の報告は、私共の知る限り本例が初めてである。本例では明らかな骨髄腫は証明されなかったが、形質細胞の増生—免疫グロブリンの異常（特に入型L鎖）が認められ、本例の内分泌異常に、これが何らかの形で関連しているものと考えられた。なお、発症病理として、これら増殖した形質細胞が別々に作用するホルモン様物質を産生するというよりも、入型L鎖に関連する未知の物質が受容体（ランゲルハンス島 β 細胞、副腎皮質細胞、甲状腺濾胞細胞、卵巢女性ホルモン産生細胞）に作用して、本来のホルモン分泌作用を弱めたり、強めたりするために多彩な内分泌症状が出現したと考えたい。今後、この分野への関心・発展が望まれる。

おわりに

色素沈着、剛毛、浮腫、入型IgA、入型L鎖の増量、多発性神経炎を呈した症例に内分泌学的検討を加えた結果、

- 1) 潜在性副腎皮質不全
- 2) 甲状腺ホルモン異常
- 3) 耐糖能障害
- 4) 女性ホルモン異常
- 5) 高 LH, FSH 血症
- 6) TRH に対する PRL の軽度の過反応

などの多彩な内分泌異常が証明された。なお、このような多彩な内分泌異常を呈した症例の報告は、私共の知る限り今迄にない。内分泌異常と免疫グロブリン異常（入型 L 鎖）との関連の可能性を指摘した。

村田和彦教授の御校閲に深謝する。

文 献

- 1) Bardwick, P.A., Zvaifler, N.J., Gill, G.N., Newman, D., Greenway, G.D. & Resnick, D.L.: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: The POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 59: 311—322, 1980.
 - 2) 西谷 裕, 小西哲郎, 野口貞子, 小川道子: Plasma cell dyscrasia を伴うニューロパチーとその周辺疾患。神経進歩, 24: 157—167, 1980.
 - 3) 高月 清, 淀井淳司, 内山 卓, 佐川公矯: 多発性神経炎, 内分泌症状を伴う Plasma cell dyscrasia の全内科的把握。神経内科, 7: 483—493, 1977.
 - 4) 塚越 広: 色素沈着・剛毛・浮腫・免疫グロブリン異常などを伴う慢性多発性神経炎。神経内科, 7: 567—582, 1977.
- (受付日: 58. 3. 7)