原因不明の低血糖発作を頻発し脾臓サルコイド結節摘除により 低血糖発作が消失した 1 例

東京都健康長寿医療センター糖尿病・代謝・内分泌内科

萩原 唯子 森 聖二郎 金原 嘉之
田村 嘉章 荒木 厚 井藤 英喜

同 研究所分子老化制御

岩間 水輝

同 病理科

沢辺 元司

同 外科

金澤 伸郎

同 精神科

古田 光

要旨 症例は71歳，女性．インスリン非依存性の空腹時低血糖を頻発し，脾腫瘍摘除により低血糖は消失した．脾腫瘍の組織所見は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫（サルコイドーシス）であった．摘出術前後で血清インスリン様増殖因子-II（IGF-II）濃度は変化しなかったが，IGF-I濃度は半減した．摘出したサルコイド結節にはIGF-II発現は認められなかったが，IGF-I mRNA発現は正常脾組織の1.8倍であった．

〔日内会誌 98：2882～2884，2009〕

Key words：低血糖，インスリン様増殖因子-I，サルコイドーシス

症 例

患者：71歳，女性．**主訴**：冷汗，動悸．**既往歴**：特記事項なし．**家族歴**：特記事項なし．**生活歴**：喫煙なし，アルコールは機会飲酒．**現病歴**：45年来の統合失調症があり，2年前から精神病院入院中であった．2008年3月頃より早朝に異常行動（意識混濁，徘徊等）が見られるようになった．空腹時血糖値は4月上旬に2回測

定されており，それぞれ33 mg/dlならびに21 mg/dlと低値であった．以後5カ月間同様の空腹時低血糖を繰り返し，夜間に糖分摂取を要するなど増悪傾向を認めたため，2008年9月上旬，低血糖精査目的に当院転入院となった．**入院時現症**：一般身体所見に特記事項なし．身長143 cm，体重43 kg，体格指数19.6と肥満を認めなかった．**入院時検査所見**：尿所見，血算に異常を認めな

〔第561回関東地方会（2009/03/14）推薦〕〔受稿2009/07/10，採用2009/08/11〕

Hypoglycemia due to ectopic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with an isolated sarcoidosis of the spleen. Yuiko Ogiwara¹⁾, Seiji Mori¹⁾, Mizuki Iwama²⁾, Motoji Sawabe³⁾, Nobuo Kanazawa⁴⁾, Hikaru Furuta⁵⁾, Yoshiyuki Kimbara¹⁾, Yoshiaki Tamura¹⁾, Atsushi Araki¹⁾ and Hideki Ito¹⁾ : Department of ¹⁾Diabetes, Metabolism and Endocrinology, ²⁾Molecular Regulation of Aging, ³⁾Pathology, ⁴⁾Surgery and ⁵⁾Psychiatry, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Research Team for Functional Biogerontology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo.

表. 脾腫瘍摘出術前後の検査所見の推移

	術前	術後	基準値ないし正常値
空腹時血糖	30	91	65 ~ 110 mg/dl
空腹時 IRI	< 1.0	2.2	17.0 μ U/ml 以下
空腹時 C-ペプチド	< 0.2	0.6	1.1 ~ 3.3 ng/ml
IGFBP-3	1.73	1.34	1.99 ~ 3.20 μ g/ml (20 歳以上)
IGF-I	116	52	38 ~ 207 ng/ml (70 歳以上)
IGF-II	854	846	414 ~ 1,248 ng/ml (51 歳以上)
血清 K	2.5	3.5	3.5 ~ 5.0 mEq/l

かった。一般生化学では血清K濃度が 2.5 mEq/ml と低値を示す以外に異常を認めなかったが、血糖値 30 mg/dl の低血糖を発症したときの血清 IRI ならびに C-ペプチドは測定感度以下であった。内分泌学的検査所見としては、下垂体前葉ホルモン基礎値は全て正常範囲内であった (GH 0.54 ng/ml, LH 24.3 mIU/ml, FSH 39.8 mIU/ml, PRL 3.8 ng/ml, ACTH 8.5 pg/ml, TSH 2.22 μ U/ml)。血清コルチゾール 21.9 μ g/dl, FT₃ 3.18 pg/ml, FT₄ 1.20 ng/dl と末梢ホルモンレベルも正常範囲内であった。血清インスリン様増殖因子-I [insulin-like growth factor-I (IGF-I)] 116 ng/ml, IGF-II 854 ng/ml であり基準値の範囲内であった。抗 IGF-II 抗体を用いたウェスタンブロットでは、血清中に大分子量 IGF-II¹⁾ を認めなかった。血清インスリン様増殖因子結合蛋白-3 [IGF binding protein-3 (IGFBP-3)] は 1.73 μ g/ml と基準値より低値を示した (表)。腫瘍マーカーでは血中 CEA 2.9 ng/ml, CA19-9 7 U/ml, AFP 1 ng/ml と正常範囲内であった。また血清アンギオテンシン変換酵素 15.1 IU/l と正常範囲内であった。血液ガス分析に異常を認めなかった。腹部造影 CT スキャンにて、脾臓内に内部が不均一に造影される単発性の腫瘍を認め、また全身ガリウムシンチで同部位に集積を認めた。なお脳 MRI にて下垂体に異常を認めなかった。

臨床経過

入院後も空腹時低血糖は遷延したが、低血糖時に測定した血中 IRI, C-ペプチドは測定感度以下であり、インスリンノーマは否定的であった。

下垂体前葉ホルモン基礎値は正常、血清コルチゾールも正常、その他、低血糖をもたらす可能性のある重症肝障害、腎障害、感染症、低栄養状態の合併を認めなかった。

腹部 CT スキャン、全身ガリウムシンチにて脾臓に腫瘍性病変を認めたため、非腓島腫瘍性低血糖²⁾ と判断し、手術で脾臓を摘出したところ、低血糖は消失し血清 K も正常化した。摘出した脾臓の組織所見は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫であり、直径約 6 センチの単発性サルコイド結節であった。術前後で血清 IGF-II 濃度は変化しなかったが、IGF-I 濃度は半減した (表)。摘出したサルコイド結節組織を用いてリアルタイム RT-PCR を行ったところ、IGF-II mRNA 発現は認められなかったが、IGF-I mRNA 発現は正常脾臓組織の約 1.8 倍であった (図)。従って、本症例の低血糖は脾臓サルコイド結節より産生された IGF-I によって惹起されていた可能性が高いと考えられた。

考 察

血中 IGF-I は GH 刺激によって肝臓で産生されるものが大部分を占めている³⁾。IGF-II にはインスリンと同様に血糖低下作用があるが、GH は逆に血糖増加作用があり、通常は両者の作用が相殺され低血糖を生じることはない。しかしながら本症例では、GH 非依存性に脾臓サルコイド結節から IGF-I が自律的に分泌されていたと考えられ、この場合、IGF-I 濃度自体は基準値の範囲内であったが、GH による血糖増加作用が相対的に不十分であったため、IGF-I による血糖低下作用が顕在

図. リアルタイム RT-PCR 法による脾臓内サルコイド結節での IGF-I ならびに IGF-II mRNA 発現の検討

化した可能性が推察される。現在までに、肺癌から IGF-I が産生され低血糖を生じたとする一例報告⁴⁾があるが、脾臓内の単発性サルコイド結節が IGF-I を産生し低血糖を生じた例は、本症例が初めての報告である。

文 献

- 1) Baxter RC: The role of insulin-like growth factors and their binding proteins in tumor hypoglycemia. *Horm Res* 46: 195-201, 1996.
- 2) Daughaday WH, et al: Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *N Engl J Med* 319: 1434-1440, 1988.
- 3) Butler AA, LeRoith D: Minireview: tissue-specific versus generalized gene targeting of the *igf1* and *igf1r* genes and their roles in insulin-like growth factor physiology. *Endocrinology* 142: 1685-1688, 2001.
- 4) Nauck MA, et al: Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with metastasizing large-cell carcinoma of the lung. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1600-1605, 2007.