肝細胞癌による非β細胞性腫瘍性低血糖症で認知症が顕性化した Alzheimer病の1例

原 恭子 山本 昌弘 杉本 利嗣

要旨 82歳、女性。認知症精査の入院を契機に肝機能異常、低K血症および無症候性低血糖が明らかとなった。肝細胞癌及びIGF-2/IGF-1比高値より非β細胞性腫瘍性低血糖症(non-islet cell tumor hypoglycemia, NICTH)と診断した。高齢者の低血糖症状は非特異的なことがあり、認知症と誤認されることがある。本症例は認知症の診療において教育的示唆に富む症例と考えられた。

〔日内会誌 99:1648~1649, 2010〕

Key words : 非β細胞性腫瘍性低血糖症, IGF-2, 肝細胞癌, 認知症

症 例

患者:82歳、女性。主訴:物忘れ。既往歴・家族歴:特記なし。生活歴:タバコ・アルコールなし。現病歴:生来健康であり独居生活をしていた。半年前より近隣の人から物忘れを指摘されるようになり精査目的に入院した。入院時現症:身長143cm、体重41kg、意識清明、体温36.3度、血圧163/92mmHg、皮膚粘膜に異常色素沈着なし、一般身体所見・神経所見に異常なし。入院時検査所見:AST 107 IU/l、ALT 52 IU/l、 γ -GTP 376 IU/lの肝胆道系酵素の上昇を認めた。HBs抗原、HCV抗体、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体は陰性であった。AFP 8,701 ng/ml、PIVKA-II 5,905 mAU/mlの著明な高値と造影CT検査で肝にリング状に造影される腫瘍を認めた。PET-CT検査では肝以外に集積はなく(図)原発性肝細胞癌と診断した。また空腹時血糖52 mg/dlの無症候性低血糖を合併していた。IRI 2.0

μ IU/ml、CPR<2.0 ng/mlとインスリン分泌は抑制され、副腎不全はなく、抗インスリン抗体は陰性であった。血清K 2.3 mEq/lのK低下を伴うことからインスリン様物質の存在を疑った。インスリン様成長因子結合蛋白-3(IGFBP-3)は0.81 μ g/ml(1.99~3.19)と低値で、GH 0.8 ng/ml、IGF-1 23 ng/ml、IGF-2 541 ng/ml(374~804)、IGF-2/IGF-1比は23.5の高値であり、IGF-2産生肝細胞癌によるNICTHと診断した。また補正Ca 10.5 mg/dlの高Ca血症を認め、PTHrP 6.3 pmol/lの高値からPTHrP同時産生腫瘍と診断した。長谷川式簡易知能評価スケール17点。頭部MRIと脳血流シンチグラフィーで海馬の萎縮と全般的な血流低下を認めAlzheimer病と診断した。指示遵守困難のために肝生検は施行できなかった。

臨床経過

眠前の補食により低血糖は軽減したが認知機能の改善はなかった。肝全体に転移しており原

〔第100回中国地方会(2009/05/30)推薦〕〔受稿2009/12/22、採用2009/12/28〕

島根大学内科学第一

A case of Alzheimer disease with hepatocellular carcinoma whose dementia was manifested by non-islet cell tumor hypoglycemia.

Kyoko Hara, Masahiro Yamamoto and Toshitsugu Sugimoto : Internal Medicine 1, Shimane University Faculty of Medicine, Shimane.

図．腹部造影 CT 及び PET-CT 検査

肝右葉にリング状に造影される径 10 cm の腫瘍を認め、その周囲にも同様の腫瘍を多数認めた。PET-CT 検査でも肝腫瘍に一致して集積を認めた。

発腫瘍の外科切除及び肝動脈化学塞栓療法は適応外と判断した。低血糖及び高Ca血症に対して対症療法を行うこととし転院となった。

考 察

インスリノーマ以外の様々な非β細胞性膵外腫瘍によって空腹時低血糖が生じることが報告されており、そのような膵外腫瘍に伴う低血糖を総称してNICTHという。本邦では肝細胞癌によるものが最多である¹⁾。低血糖を生じる機序としては腫瘍から産生されるIGF-2が注目されている。IGF-2はIGFBPsとacid labile subunit (ALS)と3量体を形成しているため組織に移行しにくく、血糖低下作用はインスリンの1/10以下である²⁾。しかし腫瘍から産生されるIGF-2はプロセッシング異常により分子量が大きく、IGFBPsとの結合力が弱いために遊離型となり、インスリン受容体と結合し低血糖を生ずると考えられている^{3~5)}。また下垂体にも作用し、GH、IGF-1、IGFBP-3は低下する。そのためIGF-2/IGF-1比の増加(健常人 3.3 ± 0.2)⁵⁾やIGFBP-3の低下も診断の一助となる²⁾。

一方、肝細胞癌では20%に低血糖症、高Ca血症、赤血球増多症等の腫瘍随伴症候群を合併する⁶⁾。インスリノーマや原発性副甲状腺機能亢進症の術後に認知機能が改善する例があり^{7,8)}、低血糖や高Ca血症は認知機能低下と関係するこ

とが報告されている^{7,9)}。本症例ではAlzheimer病が基礎疾患として存在し、低血糖及び高Ca血症が加わることで認知症が顕在化したと考えられた。

文 献

- 1) 高山澄子, 他: アンケート調査による低血糖症中に占めるインスリン自己免疫症候群の頻度について. 糖尿病 26: 143-146, 1983.
- 2) de Groot JW, et al: Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 14: 979-993, 2007.
- 3) Zapf J, et al: Can "big" insulin-like growth factor II in serum of tumor patients account for the development of extrapancreatic tumor hypoglycemia? *J Clin Invest* 90 (6): 2574-2584, 1992.
- 4) Daughaday EH, et al: Abnormal processing of pro-IGF-II in patients with hepatoma and in some hepatitis B virus antibody-positive asymptomatic individuals. *J Lab Clin Med* 116: 555-562, 1990.
- 5) Hizuka N, et al: Serum Insulin-Like Growth Factor II in 44 Patients with Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia. *Endocr J* 45 (Suppl): S61-65, 1998.
- 6) Luo JC, et al: Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology* 49: 1315-1319, 2002.
- 7) 服部英幸, 他: 痴呆様症状が遷延化した高齢者インスリノーマの一例. 日本老年医学会雑誌 35: 566-570, 1998.
- 8) Papageorgiou SG, et al: Dementia as presenting symptom of primary hyperparathyroidism: favourable outcome after surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 110: 1038-1040, 2008.
- 9) Whitmer RA, et al: Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 301: 1565-1572, 2009.