

Case 17-2013: A 56-Year-Old Woman with Poorly Controlled Diabetes Mellitus and Fatigue

(New England Journal of Medicine 2013 May 30;2126-2136)

1. 診断までの道筋

【コントロールが困難な糖尿病の鑑別】

- ① 治療が不十分
- ② 糖尿病の分類(1 型か 2 型か単一遺伝子によるものか)を誤診した
- ③ 体重増加もしくは β 細胞の機能不全により急激に悪化

他の病態が重なった。例：膵炎、膵癌、ヘモクロマトーシス、嚢胞性線維症、末端巨大症、lipodystrophy、薬剤の副作用、糖質コルチコイドの増加(内因性・外因性)

今回は...

- ① 何年もコントロール可能であったところに突然悪化という病歴から考えにくい。
- ② ・診断時に肥満ではなかった。ICA 陽性。経口血糖降下薬の追加(メトホルミンに SU 剤を追加)で改善しない。インスリン注射を始めると血糖のコントロールが改善した。
→ 1 型糖尿病(SPIDDM(緩徐進行 1 型))。
- ③ ・しかし、インスリン注射を始めてしばらくすると高血糖が再発している。しかも、病態が変わってきた(全身倦怠感、急激な体重増加、易感染性、低 K 血症、近位筋優位の筋力低下、moon face、浮腫、高血圧、髪が細くなる、など)。
・症状がでてきた頃から、拡大傾向にある肺の結節影。
→ 異所性 Cushing 症候群

【孤発性の肺の結節】

良性なら...

- ① 肉芽腫 ② 過誤腫 ③ 感染性肉芽腫(結核、真菌) ④ 犬フィラリア症

悪性なら...

- ① 肺原発 ② 転移性

を考える。

良性を示唆する所見：①直径 5 mm 以下②境界明瞭③高密度④中心部に存在する均一な石灰化⑤2 倍になるのにかかる時間はとても短い(一ヶ月未満)かとても長い(一年以上)

悪性を示唆する所見：①直径 10mm 以上②境界不整、spicula(+)③すりガラス状④石灰化なし、もしくは過度な石灰化⑤2 倍になるのにかかる時間が 1 ヶ月から 1 年以内。

喫煙歴、年齢、がんの既往歴も重要となる。

本症例では、発見当時は悪性を疑う所見なくその後の follow up も適切であったが、最近になって大きさが拡大傾向を示したこと、時期が他の症状の発症と一致していることから、他症状との関係を考える必要があると判断。

2. 本当に異所性 Cushing 症候群？

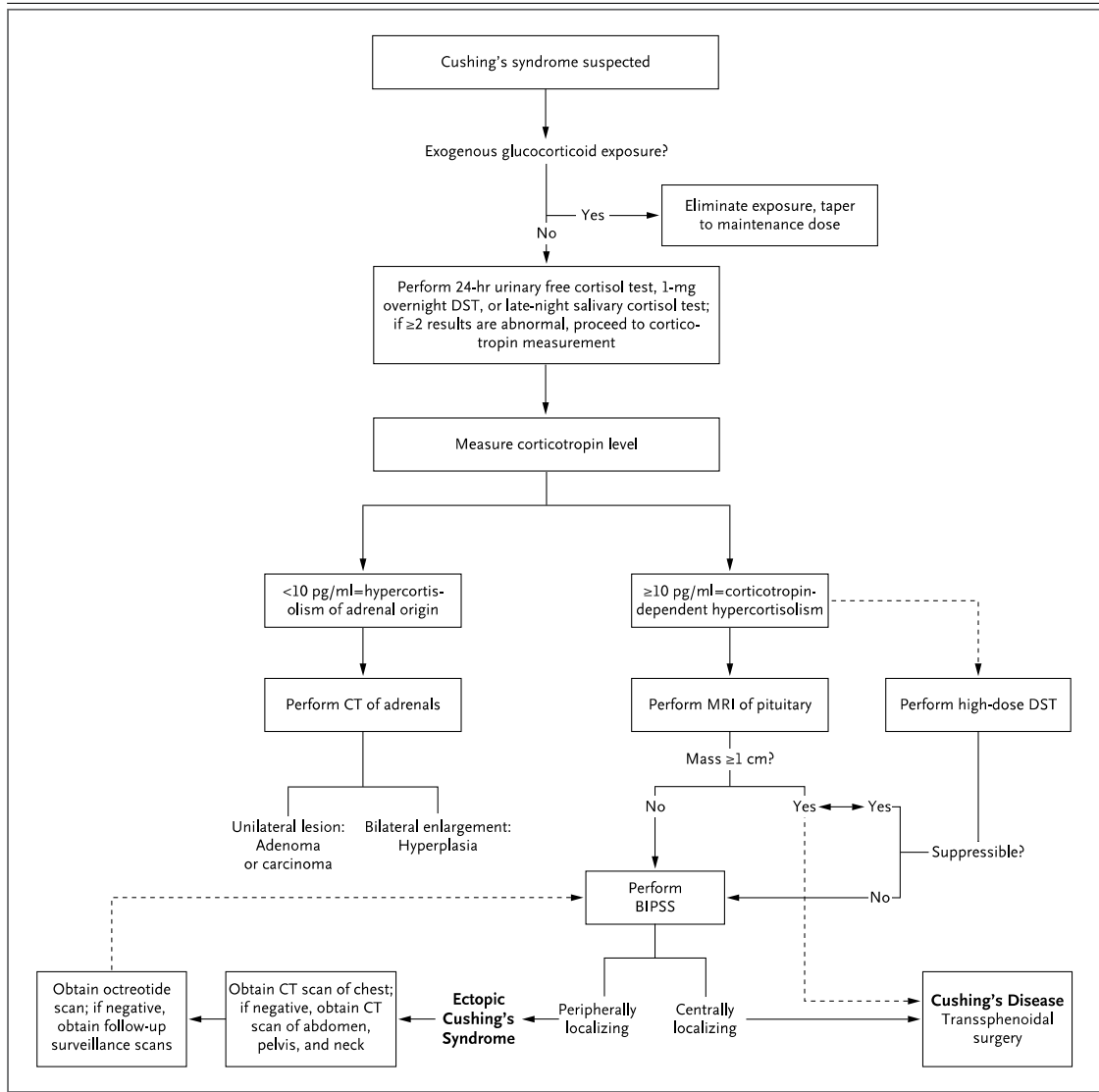


Fig.3 クッシング症候群の評価のアルゴリズム

この患者では、

24 時間尿コルチゾール検査 : 303 $\mu\text{g}/24\text{hr}$ \uparrow (正常: 17-47)

1mg overnight デキサメサゾン刺激試験 : 32.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ \uparrow

血清 ACTH : 188pg/l(正常 : 6-76)

この ACTH 量は high-dose デキサメサゾン刺激試験を行っても抑制されない。

3. 次になにをする？

肺の結節を切除する。(確定診断および治療のため)

- ・肺カルチノイド
- ・ACTH を染色→ACTH 分泌細胞の存在
- ・(稀だが)CRH を分泌→下錐体静脈洞サンプリングでは Cushing 病のように見える。(腫瘍の CRH staining も追加すれば判る)

この患者では、

右上肺野の結節影に対し肺部分切除術施行。

病理および染色から ACTH 分泌型カルチノイド腫瘍であることがわかった。

【診断】緩徐進行 1 型糖尿病に ACTH 分泌型カルチノイド腫瘍による異所性 Cushing 症候群が重なってコントロール困難となった。

追加コメント

- ① 異所性 ACTH 産生腫瘍の組織型

表 1 異所性 ACTH 産生腫瘍の組織型

A. 日本

組織型	(%)
肺癌	49
小細胞癌	(37.3)
その他	(11.3)
カルチノイド	15.7
気管支	(7.8)
その他	(7.9)
悪性上皮性胸腺腫	9.8
膵ラ氏島癌	5.9
甲状腺髄様癌	5.9
褐色細胞腫	2.0
その他	11.7

(井村裕夫, 他: 1978)

(クッシング症候群診療マニュアル 平田結喜緒著より引用)

上の表のように肺癌 (小細胞がん、カルチノイド) が約半数を閉めていることがわかる。神経内分泌細胞由来の腫瘍は活性アミンやペプチドホルモンの産生能を有するため、癌化すると異所性 ACTH 産生腫瘍になりやすいと言われている。

② 異所性 ACTH 症候群の診断基準

表 6 異所性 ACTH 症候群の診断基準

1. 下垂体以外に腫瘍が存在し、ACTH 過剰による高コルチゾール血症の臨床症状や臨床検査の異常が認められる。
2. 腫瘍を摘出するとこれらの症状や検査異常が消失し、再発すると再び出現する。
3. 選択的静脈サンプリングによって腫瘍静脈血中の ACTH のステップアップを認める(あるいは IPS・CS サンプリングで C/P 比のステップアップがみられない)。
4. 腫瘍による ACTH 産生を証明する。
 - a) 免疫組織化学や ELISA, IRMA, RIA を用いて腫瘍組織中の ACTH および関連ペプチド蛋白の存在。
 - b) ノーザン解析や in situ ハイブリダイゼーションを用いて腫瘍組織中の POMCmRNA の発現。
 - c) 腫瘍組織の培養細胞の樹立やヌードマウスへの移植により ACTH の生合成・分泌を証明する。

(文献 18 を改変)

(クッシング症候群診療マニュアル 平田結喜緒著より引用)

1～3 のいずれか 1 項目異常あればほぼ確実。4 a,b,c のいずれかを満たせば確実となる。

③ 緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM)

- ・ 発症時はインスリン非依存状態であるが、数年間 follow していると徐々にインスリン分泌能が低下し最終的にはインスリン依存状態に移行する。
- ・ 膵島細胞抗体 (ICA) ,GAD 抗体、インスリン自己抗体 (IAA) ,IA-2 抗体などの膵島関連自己抗体が重複もしくは単独で、経過中持続的に陽性を示す。
- ・ SPIDDM の頻度は、GAD 抗体陽性例にかぎると日本人では 2 型糖尿病とされている症例の約 8%で見られる。

【参考文献】クッシング症候群診療マニュアル (平田結喜緒著)、ハリソン内科学
月刊糖尿病 2009/11 Vol.1 No.6