

症例報告

膵島細胞症で膵垂全摘し13年後に糖尿病を発症した1例

東京女子医科大学 医学部 小児科学 (主任:大澤真木子教授)

ササキカオリ ヤマザキ キミエ イシガキ ケイコ タチカワ エミ子
佐々木香織・山崎 公恵・石垣 景子・立川恵美子ナカノ カズトシ カネマツ サチ子 イシバシユンタロウ オオサワ マキ子
中野 和俊・兼松 幸子・石場俊太郎・大澤真木子

(受付 平成12年2月16日)

緒言

膵島細胞症は治療困難な、新生児乳児期低血糖症の原因の一つである。この治療の最終目標は知能予後の改善であり、そのために低血糖を抑制する血糖調節が重要であるが、内科治療および外科治療とも確立されていない。特に外科治療後に発症する糖尿病は予後に影響を与える大きな問題となっている。今回我々は乳児期に膵島細胞症と診断され、膵垂全摘を施行し、知能予後は良好に経過したものの、13年後に糖尿病を診断した1例を経験したので報告する。

症例

患者:14歳女児。

家族歴:母方祖父が2型糖尿病。

既往歴:在胎39週2,684g,正常分娩で出生した。周産期は問題ない。生後4カ月(1985年11月)でけいれん(複雑部分発作)および精神運動発達遅滞(発達指数51)に気付かれ、当科に入院し精査した。けいれんは初回のみ有熱であったが解熱後も抑制困難であった。血糖48mg/dlに対しインスリン(IRI)15 μ U/mlと高インスリン血症を伴う低血糖を認めたこと、糖投与により症状と脳波が改善することから、膵島細胞症による低血糖けいれんと診断された。また糖投与してもけいれん抑制が困難であったため、生後5カ月(1985

年12月),当院第二外科で95%膵垂全摘術が施行された。病理診断は膵島過形成であった。術後10日間はインスリン投与を必要としたが、その後は低血糖、高血糖とも認めず術後経過は順調であった。術後1カ月には発達指数も改善し(発達指数84)けいれんも消失した。

経口糖負荷試験の経時変化は図1の通りであった。ブドウ糖1.75g/kg負荷して施行した。術後1カ月は糖尿病型であり、1歳3カ月時は境界型である(1999年日本糖尿病学会診断基準による)。こ

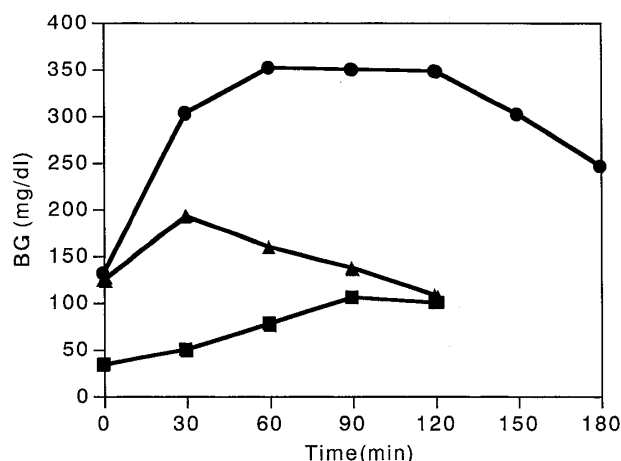


図1 膵垂全摘前後での経口糖負荷試験結果
■:術前, ●:術後1カ月, ▲:1歳3カ月(術後10カ月), BG: blood glucose. 術後1カ月は糖尿病型, 1歳3カ月は境界型である。

Kaori SASAKI, Kimie YAMAZAKI, Keiko ISHIGAKI, Emiko TACHIKAWA, Kazutoshi NAKANO, Sachiko KANEMATSU, Shuntaro ISHIBA and Makiko OSAWA [Department of Pediatrics (Director: Prof. Makiko OSAWA), Tokyo Women's Medical University, School of Medicine]: A case of diabetes mellitus after 13 years of pancreatectomy with nesidioblastosis

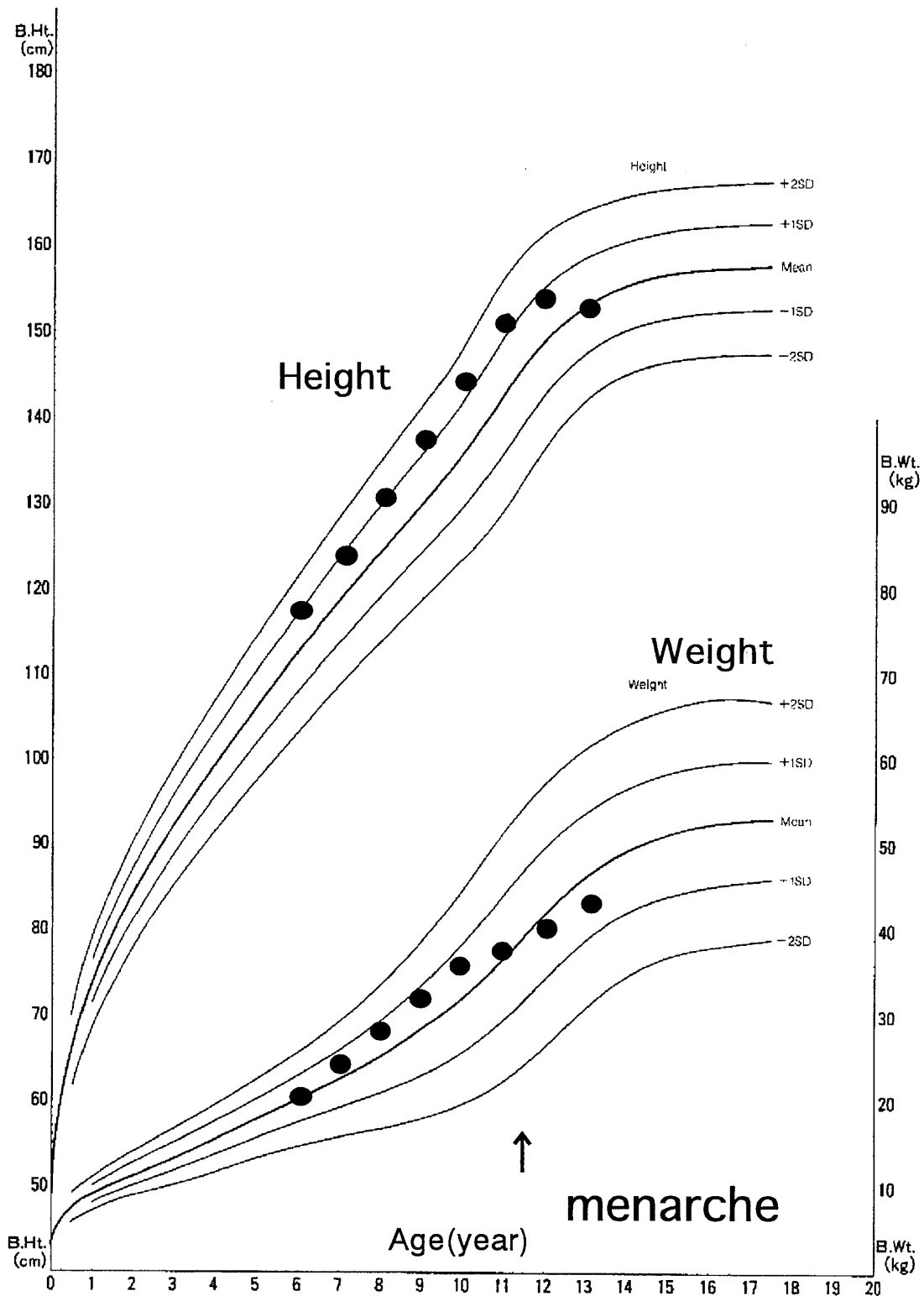


図2 成長曲線 (0~18歳女性例)

の後は糖負荷試験は行われていなかった。

成長曲線は図2の通りであった。術後の成長発育は順調で、初潮年齢は11歳3カ月であった。

現病歴：1997年夏頃(12歳)より多飲多尿が出

現したが放置していた。1998年4月学校検尿で尿糖を指摘された。食欲旺盛にも関わらず体重が減少傾向であった。6月に近医を受診し、血糖283 mg/dlであり、当科を紹介された。9月に当科を受

表1 入院時検査所見

CBC		Urinalysis	
WBC	4,700 /mm ³	pH	6.5
RBC	4.92×10 ⁶ /mm ³	SG	1.043
Hb	15.0 g/dl	pro	(-)
Ht	45.7 %	glu	(3+)
Plt	31.7×10 ⁴ /mm ³	obr	(-)
		ubn	(±)
S-chem		acetone	(2+)
Na	133 mEq/l		
K	4.6 mEq/l	BGA (Vein)	
Cl	93 mEq/l	pH	7.411
Ca	9.4 mg/dl	BE	1.4
TP	7.2 g/dl		
Alb	4.6 g/dl	Abd. CT	W. N. L
BUN	12.2 mg/dl	Brain CT	W. N. L
Creat	0.67 mg/dl	EEG	N/N
T-bil	0.4 mg/dl	MCV	W. N. L
AST	18 IU/l	SCV	W. N. L
ALT	16 IU/l	IQ	92
LDH	408 IU/l		
ALP	282 IU/l	Hormones	1.0 μU/ml
NH3	22 μg/dl	TSH	87 ng/dl
		T3	8.5 μg/dl
Finding related to DM		T4	1.3 ng/ml
BG	475 mg/dl	GH	ng/ml
IRI	11.1 μU/ml	IGF-1	
CPR	1.2 ng/ml		
HbA _{1c}	15.3 %		
CPR (Urine)	44.3 μg/day		
Thyroid test	100		
Microsome test	100		
GAD antibody	(-)		
ICA	(-)		

MCV: 運動神経伝導速度, SCV: 知覚神経伝導速度

BG: blood glucose, IRI: immunoreactive insulin,

CPR: C-peptide immunoreactivity,

GAD: glutamic acid decarboxylase,

ICA: islet cell antibodies.

診し、精査加療目的で入院となる。

現症: 身長 154.4cm (0.18SD), 体重 43kg (標準体重 46kg), 全身状態は良好で意識は清明で、バイタルサインは正常である。胸腹部所見は腹部に手術痕を認める以外は異常所見はない。神経学的所見も異常はない。

検査所見 (表1): 血糖 479mg/dl, 尿ケトン 2+ を認めたが、アシドーシスはなかった。HbA_{1c} 15.1% であった。血中アンモニア値は 22μg/dl と正常であった。また抗 GAD 抗体および抗ランゲ

表2 グルカゴン負荷試験結果(1999年10月施行)

	0 min	6 min
BG(mg/dl)	164	168
CPR(ng/ml)	1.4	1.5

BG: blood glucose, CPR: C-peptide immunoreactivity. 負荷前, グルカゴン 1IU 負荷後 6 分での結果を示す。

表3 膵島細胞症治療後糖尿病発症の文献報告

	Year	Treatment	(n)	DM(n)
Leibowitz et. al ²⁾	1955	Drug	6	0
		Surgical	8	6
Shilyansky et. al ³⁾	1997	Surgical	27	15
Nomoto et. al ⁴⁾	1999	Total Px	2	2
		Pertial Px	2	2

Px: pancreatectomy.

ルハンス島抗体は陰性であった。知能指数は 92 (田中ビネー) であった。

入院後の経過: 随時血糖が 479mg/dl であり、糖尿病と診断した。輸液およびインスリン持続静注を開始し、ケトーシスが改善した時点でインスリン皮下注射に変更した。血糖値も次第に安定したので、生活指導終了後に外泊を経て退院となった。神経学的には、知覚、運動機能とも問題なく、脳波異常もなく、神経伝達速度も異常はなかった。眼科所見では糖尿病網膜症を含め、異常は認めなかった。尿中アルブミンも正常であった。最終的な治療は、食事指示量 1,600kcal, インスリン治療は 2 回法で Penfil® 30R 朝 20 単位, Penfil® 40R 夕 12 単位とし、さらに α グルコシダーゼ阻害剤を併用した。なお、食事量については本来年齢相当の 2,300kcal を指示したが、それまでの食事量に比較して多すぎるとの希望と、初潮後で身長の伸びのスパートがすでに終了していたことから、実年齢で必要なカロリーよりは少ないが、この量を指示した。

その後の経過: 当院小児科糖尿病外来に定期通院中である。発症 1 年後にはインスリン使用量は 1 日 40 単位 (0.7 単位/kg/日) である。同時期に施行したグルカゴン負荷試験の結果を表 2 に示す。

表 4 当科で経験した摩島細胞症例と予後

Patient No.	Sex	Onset	Age and FBS/IRI on admission	Clinical symptoms seizures	Subdural effusion	Treatment	Age of follow up	IQ or DQ	FBS/IRI	Glucosuria	Seizures	EEG	Others
1	F	3d cyanosis	2m28d 16/33	Errastic S. GTS Myoclonic S. with series formation	(n.e.)	4m~6m P 5m~10m D 10m 80%Px	12y9m	68	66/7.8	(-)	GTS CPS Myoclonic S. Status Epi.	Multifocal spike in bil-Fp&r-aT	Small head (-2.4SD) Short stature (-2.3SD) Ataxic gait
2	M	1d GTS	1m16d 16/17	Errastic S. GTS Myoclonic S.	(+)	2m~6m D 3m~9m P 2m 80%Px 5m 90%Px 7m Total Px	9y1m	7	86/2.5	(-)	GTS Myoclonic S. Adversive S.	Diffuse poly spike Multifocal spike in lt-Fp&bil-Fp	2y4m ACTH therapy induced hyperglycemia Small head (-2.4SD)
3	F	2m15d GTS	3m10d 22/25	Errastic S. GTS	(+)	4m0d 90%Px 4m17d Totl Px	4y3m	69	80/5.7	(-)	GTS	Spike in lt-pT<-O	Ataxic gait (mild)
4	F	3m9d GTS	4m0d 27/15	CPS evolving to GTS	(Brain atrophy)	6m SP shunt 4m25d 95%Px	9m	84	111/3.7	(-)	(-)	Normal	
5	M	1h cyanosis	28d 18/11.1	Apnea & Cyanosis	(-)	1m3d 90%Px	4y	108	96/8.0	(-)	Versive S. GTS	Normal	
6	F	7m5d GTS	8m1d 44/2.4	CPS	(Brain atrophy)	8m1d Glucose 10m D							

GTS : generalized tonic seizure, CPS : complex partial seizure, S. : seizure,

P : predonisolon, D : diazoxide, Px : pancrearectomy, SP shunt : subdural peritoneal shunt,

lt : left, rt : right, Fp : fronttal pole, aT : anterior temporal, O : occipital, pT : posterior temporal.

グルカゴン負荷前のインスリン基礎分泌は認めるが、負荷後の十分なCPR上昇はみられなかった。

考 察

現在の糖尿病病型分類（1999年日本糖尿病学会）は、成因を基準に分類されている。膵β細胞の破壊により発症する1型糖尿病、インスリン分泌やインスリン感受性の低下による2型糖尿病、その他の特定の機序・疾患によるもの、妊娠糖尿病に大きく分類されている。本症例の糖尿病発症の成因としては、膵垂全摘によるインスリン分泌不全が考えられた。しかし、尿中CPR値や発症後1年後のグルカゴン負荷試験でも不十分ながらインスリン基礎分泌は存在していた。そのため発症は緩徐で臨床症状は2型糖尿病に近い発症様式であった。乳児期の膵垂全摘によりインスリン分泌の絶対量が不足していた状態に思春期というインスリン必要期を迎えたために発症した糖尿病と考えられる。分類としては1型にも2型にも該当せず、その他に該当すると思われる。

なお膵垂全摘術後であるにも関わらずインスリン分泌があることから、残された膵組織についても過形成である可能性は否定できない。しかし、腹部CT所見では残存膵の拡大等の異常は認めなかった。

膵島細胞症とは、新生児乳児期の低血糖のうち高インスリン血症があり他の血糖上昇ホルモんに異常を認めないものである。病理学的に、典型的には膵島過形成である。しかし年少児では正常組織を示すものも多いため、膵島腫瘍を除外した疾患群が定義されている¹⁾。

長期間の持続低血糖により神経学的後遺症を残す危険が高いため、治療は積極的に行われる。頻回授乳、高濃度糖液輸注、薬物ではステロイドホルモンや、日本では未承認薬ではあるがジアゾキサイド治療も一般に行われている。さらに内科治療で調節困難な症例には膵垂全摘術も施行されている。

膵島細胞症の予後に関する症例数の多い3文献^{2)~4)}を表3に示す。切除範囲が大きいため、外科治療の予後の問題として、術後糖尿病発症がある。Leibowitzら²⁾の報告では薬物治療での症例には

糖尿病発症はなく、膵組織の存在が糖尿病予防に有効であることが示唆される。しかし切除範囲が小さいと低血糖自体が改善されず手術を反復している例もある⁵⁾。切除した膵臓を保存し、後日自己移植をする試みもあるが、確立した治療には到っていない³⁾。また、糖尿病発症の時期は、Leibowitzら²⁾の報告では、6例全てが思春期に発症しており、このうち4例は思春期以前の耐糖能は正常であった。

病因的には家族内発症例でスルホニルウレア受容体異常⁶⁾や高インスリン血症と高アンモニア血症をとまなうグルタミン酸脱水素酵素異常⁷⁾が遺伝子レベルで発見され、今後症例の蓄積が待たれる。本症例では遺伝子検索は行っていないが、アンモニア値が正常であったことからグルタミン酸脱水素酵素異常は否定的と考えられた。

当科で報告した新生児乳児期早期発症膵島細胞症の5症例⁷⁾⁸⁾と、その後に経験した1症例を加えて表4に示す。Case 1~3は報告時にすでに精神遅滞を後遺症として残している。本症例はCase 4に該当する。低血糖である時間が短いほど知的予後は良好であり、診断から外科治療までの期間を短縮して比較した報告もある⁹⁾。本症例では、発症が生後4カ月と比較的遅かったこと、診断から治療までが短期間であったこと、始めから拡大した切除術を行ったこと、つまり低血糖期間が短かったことから、良好な知的予後が得られたと考える。現在も当科で経過観察しているCase 4, 5以外は、当科最終受診時には糖尿病を発症していなかったが、その後については現在調査中である。

発症早期に知的予後を考慮して治療を行う現行の方法では、たとえ耐糖能が正常化した症例でも後日、特に思春期に糖尿病の発症が多いと考えられる。早期発見、治療のためには学童期、思春期までの定期的な検査が不可欠である。

本報告をまとめるにあたり、当科で経験した膵島細胞症について御教示いただいた大分医科大学小児科 泉 達郎教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 衣笠昭彦, 井上文夫, 木崎善郎ほか: 小児期低血

- 糖症の臨床. 小児科 36: 341-350, 1995
- 2) **Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA et al:** Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (Nesidioblastosis) in clinical remission: High incidence of diabetes mellitus and persistent β -cell dysfunction at long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 386-392, 1995
 - 3) **Shilyansky J, Fisher S, Cutz E et al:** Is 95% pancreatectomy the procedure of choice for treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate? *J Pediatr Surg* 32: 342-346, 1997
 - 4) **野本勝弘, 柏 弘, 木原幹夫ほか:** 膵島芽腫症の膵切除後に発症した糖尿病. *日小児会誌* 103: 909-915, 1999
 - 5) **泉 達郎, 洲鎌倫子, 福山幸夫ほか:** 新生児・乳児期膵島細胞症の臨床脳波学的研究. *臨脳波* 29: 626-631, 1987
 - 6) **Thomas PM, Wohlk N, Huang E et al:** Inactivation of the first nucleotide-binding fold of the sulfonylurea receptor, and familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Am J Hum Genet* 59: 510-518, 1996
 - 7) **Stanley CF, Lieu YK, Hsu BYL et al:** Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 388: 1352-1357, 1998
 - 8) **Izumi T, Takeshige H, Arai T et al:** Prospective study of nesidioblastosis in newborns and infants: Hypoglycemic seizures, epileptogenesis and the significance of the C-peptide suppression test in pancreatectomy. *Acta Pediatr Jpn* 39: 10-17, 1997
 - 9) **Jacobs DG, Haka-Ikse K, Wesson DE et al:** Growth and development in patient operated on for islet cell dysplasia. *J Pediatr Surg* 21: 1184-1189, 1986
-