

糖尿病を合併した成人発症 周期性嘔吐症候群の1例

もり 俊 明¹⁾ ふじ 井 康 善²⁾

キーワード：周期性嘔吐症候群，糖尿病，ミトコンドリア遺伝子，
ミトコンドリア糖尿病

要 旨

症例は46歳の女性。片頭痛と妊娠糖尿病の既往がある。母に糖尿病，息子に難聴がある。主訴は反復性嘔吐。半年前から月に1-2回の頻度で嘔吐発作が反復するようになった。この間に体重は10 kg減少し，原因が不明のため当院に入院となった。血液検査では空腹時高血糖を認めた。種々の検査にて嘔吐の原因になるような器質的病変は認めず，神経性食欲不振症も否定的であった。入院中に2回の嘔吐発作を認めたが，発作期にACTH，コルチゾール，ADH，カテコラミンの上昇と間欠期にそれらの正常化を認めた。以上の所見より周期性嘔吐症候群と診断した。治療として3環系抗うつ薬の投与を行い，症状の軽減と2 kgの体重増加を認めた。糖尿病についてミトコンドリア遺伝子異常を疑い，3242 (A→G) 点変異を検査したが異常を認めなかった。周期性嘔吐症候群の原因としてミトコンドリア遺伝子異常の関与が指摘されている。成人例では，糖尿病との合併が高頻度であることから，今後，共通の原因としてミトコンドリア遺伝子異常を検索する必要があると考える。

はじめに

周期性嘔吐症候群 (cyclic vomiting syndrome: 以下 CVS) は反復性嘔吐発作を特徴とし，学童に好発する疾患である。周期性 ACTH-ADH 放出異常症，アセトン血性嘔吐症と同一病

態を示し，2004年に発表された国際頭痛分類第2版で片頭痛の一型に分類されている。今回我々は，糖尿病を合併した CVS の成人発症例を経験し，共通の原因としてミトコンドリア遺伝子異常について検討，考察したため報告する。

症 例

【症例】46歳，女性。

【既往歴】20歳代より片頭痛，42歳の時，妊娠糖

Toshiaki MORI et al.

1) 島根県済生会江津総合病院内科 2) 同 消化器科
連絡先：〒695-8505 江津市江津町1016-37

尿病と診断され、妊娠中のみインスリン治療を行った。

【家族歴】母に糖尿病，息子に難聴。

【主訴】反復性嘔吐，体重減少

【現病歴】半年前から，特に誘因なく月に1-2回の頻度で嘔気・嘔吐が出現するようになった。当初，症状は数日間持続し，自然に消失していたが，最近3ヶ月間は近医で短期入院の上，安静・補液にて軽快するというエピソードを3回繰り返していた。この間に体重は10kg減少し，嘔吐の原因が不明のため当院に紹介となった。

【身体所見】身長161cm，体重39kg，BMI15とるいそを呈していた。血圧102/70mmHg，脈拍85/min，体温37.1℃。意識清明，難聴はなし。表在リンパ節腫脹，甲状腺腫大を認めない。心・肺・腹部に異常を認めない。背部にうぶ毛の密生なし，手指に吐きだこなし。神経学的異常を認めない。

【入院時検査成績】(表1)低タンパク血症，空腹時高血糖を認めた。HbA1cは正常上限であった。

表1 入院時検査成績

《検尿》		《生化》	
u-glucose	(-)	T. pro	6.3 g/dl
u-protein	(-)	Alb	4.2 g/dl
u-blood	(-)	T. cho	197 mEq/dl
u-keton	(-)	AST	16 IU/L
《検血》		ALT	12 IU/L
WBC	3900 /μl	BUN	5 mg/dl
(nuet)	65.8 %	Crea	0.5 mg/dl
RBC	446×10 ⁴ /μl	Na	135 mEq/L
Hb	12.9 g/dl	K	3.7 mEq/L
Hct	35.8 %	FPG	125 mg/dl
Plt	22.1×10 ⁴ /μl	HbA1c	5.7 %
		CRP	0.2 mg/dl

【入院後経過】視床下部一下垂体を含む頭部MRI，全身CT，上下部消化管内視鏡検査にて嘔吐の原因になるような器質的病変は認められず，神経性食欲不振症を示唆するような身体所見や食行動の異常も認めなかった。図1に示すように，入院中に2回の嘔吐発作を認めたが，間欠期は無症状であった。発作期間はいずれも数日間であり，随伴症状として腹痛，頭痛を認めた。内分泌学的検査では，発作期にACTH，コルチゾール，ADH，カテコラミンの上昇と間欠期にそれらの

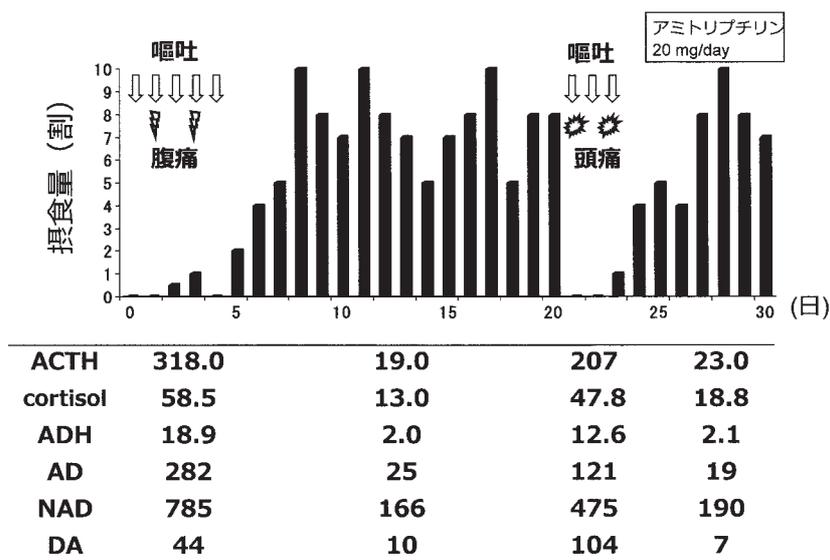


図1 臨床経過

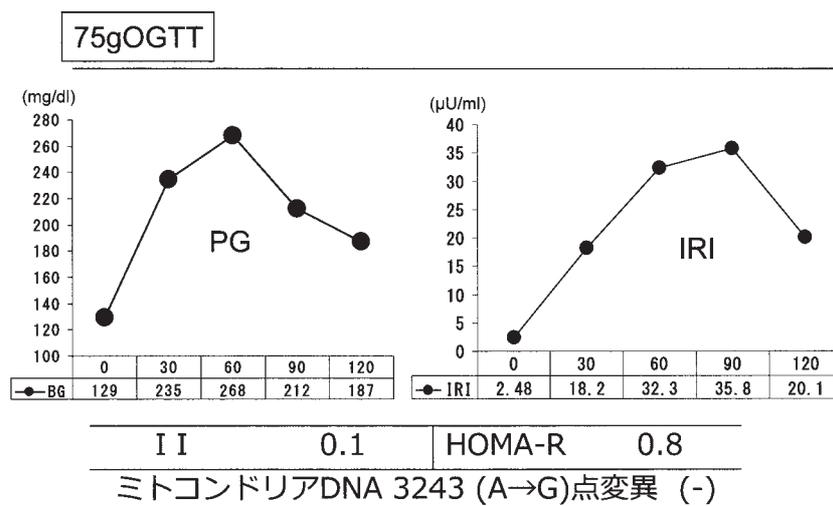


図2 耐糖能に関する検査成績

正常化を認めた。以上の所見より周期性嘔吐症候群と診断し、治療として3環系抗うつ薬の投与を行った。これにより発作頻度の減少と症状の軽減、2 kgの体重増加を認めた。

耐糖能に関する検査では(図2)、75 g OGTTにて糖尿病型を示し、インスリン分泌は遅延していた。インスリン追加分泌のうち初期分泌能の指標となる insulinogenic index (I I) は0.1と低値、インスリン抵抗性の指標となる homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-R) は0.8と正常であった。ミトコンドリアDNA 3243点変異は認められなかった。

考 察

本症例では、器質的異常や神経性食欲不振症を認めないにもかかわらず、激しい嘔吐発作を反復した。発作期間は数日間、発作周期は20-30日間ではほぼ一定しており、発作間欠期は無症状であった。これらは表2に示す診断基準とよく一致していた¹⁾。また CVS は片頭痛の一型に分類され、CVS 患者のうち、11%が片頭痛を合併すると報告されている²⁾。本症例でも、片側性、拍動性頭

表2 CVSの診断基準

主要基準
・反復する、重篤な、不連続性の嘔吐
・発作間欠期は無症状であり、その期間は様々
・嘔吐発作の持続時間は数時間から数日間
・嘔吐の原因がほかがない(血液検査、X線検査、内視鏡検査)
支持基準
・発作様式: 開始時間、重症度、持続時間、頻度、随伴症状が一定。治療しなくとも自然に軽快。
・随伴症状: 嘔気、腹痛、頭痛、酔い、羞明、傾眠傾向
・随伴所見: 発熱、蒼白、下痢、脱水、流涎過多、うつ状態

痛を週一回程度認め、片頭痛を有していた。

CVS 患者では、ストレスに対するエネルギー供給が低下して中枢神経細胞の興奮が亢進するために、視床下部から CRF の分泌増大が起こると推定されている³⁾。この病態の背景には次に述べる遺伝子異常によるミトコンドリア機能障害が存在すると考えられる。CRF の増加は ACTH, コルチゾール, カテコラミンの分泌を促進するとともに、消化管ホルモン作用により嘔吐を誘発する⁴⁾。さらに嘔吐は ADH 分泌を亢進させ、本症例でも認められたような、CVS に特徴的な内分泌動態を形成すると考えられる。

表3 成人発症 CVS と糖尿病の合併例

	報告年・者	年齢	性	糖尿病の分類
1	1997・加藤ら	27	男	1型
2	1999・米井ら	61	男	1型
3	2001・清水ら	31	女	ミトコンドリア遺伝子異常
4	2003・中田ら	48	女	2型
5	2004・山本ら	35	男	2型
6	本症	46	女	2型?

CVS の病因は不明であるが、ミトコンドリア遺伝子異常の関与が指摘されている。Boles らは CVS 患者にミトコンドリア DNA 変異を検出し⁵⁾、神経筋症状をもつ CVS 患者は、もたない患者に比べてミトコンドリア機能障害がより強いと報告している⁶⁾。また CVS と片頭痛患者、両者のミトコンドリア DNA に多型が認められたとの報告もある⁷⁾。一方、成人期に発症した CVS は、本症例を含めると、本邦で15例が報告されている。そのうち6例と高率に糖尿病を合併しており、ミトコンドリア DNA 3243点変異を認めた症例を含む⁸⁾(表3)。以上のことから、CVS と糖尿病の合併例では、共通の原因としてミトコンドリア遺伝子異常を検索する必要があると考える。

本症例は、インスリン分泌不全型の糖尿病を呈し、やせ型、比較的若年発症さらに母に糖尿病の既往があることから、ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病を強く疑った⁹⁾。しかし、ミトコンドリア糖尿病でもっとも頻度の高い3242 (A→G) 点変異は陰性であった。現時点で本症例の糖尿病は2型と診断されるが、ミトコンドリア糖尿病症例で測定される白血球3243変異率は13.1%と低いこと、3242点変異以外にもインスリン分泌低下型糖尿病を起こす変異が多数報告されていることから¹⁰⁾、今後ミトコンドリア糖尿病に特徴的な臨床所見である難聴、神経障害、心伝導障害等の発現に注意し経過観察する必要があると考える。

文 献

- 1) Li BUK et al: Cyclic vomiting syndrome: a brain-gut disorder. *Gastroenterol Clin North Am* 32: 997-1019, 2003
- 2) Fleisher DR et al: The cyclic vomiting syndrome: a report of 71 cases and literature review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 17: 361-369, 1993
- 3) Bu KL et al: Cyclic vomiting syndrome: Evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *Advances in Pediatrics* 47: 117-160, 2000
- 4) Tache Y: Cyclic vomiting syndrome. The corticotrophin-releasing-factor hypothesis. *Dig Dis Sci* 44: 79S-86S, 1999
- 5) Boles RG et al: Cyclic vomiting syndrome and mitochondrial DNA mutations. *Lancet* 350: 1299-1300, 1997
- 6) Boles RG et al: Cyclic vomiting syndrome plus. *J Child Neurol* 21: 182-188, 2006
- 7) Wang Q et al: Mitochondrial DNA control region

- sequence variation in migraine and cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet* 131A: 50-58, 2004
- 8) Shimizu T et al: A case of diabetes mellitus associated with mitochondrial DNA mutation (3243A-G), developed in anorexia, periodic vomiting and low back pain. *Clin Ped End* 11 Suppl 17: 69-71, 2001
- 9) Suzuki S et al: Clinical feature of diabetes mellitus with the mitochondrial DNA 3243 (A-G) mutation in Japanese: Material inheritance and mitochondria-related complications. *Diabetes Res Clin Pract* 59: 207-217, 2003
- 10) 鈴木 進: ミトコンドリア DNA 異常による糖尿病. *Diabetes Frontier* 18 : 38-42, 2007