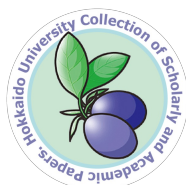




HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Carney complexと診断しPRKAR1A遺伝子に新規変異を認めた一例
Author(s)	大森, 一乃; 山本, 浩平; 壇浦, みどり 他
Citation	日本内分泌学会雑誌, 92(Suppl. Update), 18-21
Issue Date	2016
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/68419
Type	journal article
File Information	FEJ92-update_3.pdf



Carney complex と診断し PRKAR1A 遺伝子に新規変異を認めた一例

北海道大学大学院 医学研究科 免疫・代謝内科学分野¹⁾
 NTT 東日本札幌病院 糖尿病内分泌内科²⁾ 北海道大学病院 病理部³⁾
 旭川厚生病院 小児科⁴⁾ 北海道大学病院 検査・輸血部⁵⁾

大森 一乃¹⁾ 山本 浩平¹⁾ 壇浦みどり¹⁾ 菅原 基¹⁾ 高橋 清彦¹⁾ 中村 昭伸¹⁾
 永井 聡²⁾ 三橋 智子³⁾ 向井 徳男⁴⁾ 清水 力⁵⁾ 三好 秀明¹⁾ 渥美 達也¹⁾

緒 言

Carney complex は常染色体優性遺伝の疾患であり、皮膚色素斑、心臓粘液腫、皮膚粘液腫等を生じる内分泌性、非内分泌性の多発腫瘍症候群である。Carney complex の約 70% に PRKAR1A (protein kinase A regulatory 1 α subunit) 遺伝子異常を認める。

今回我々は、先端巨大症の合併症精査にて左房粘液腫を認め、様々な臨床所見から多発腫瘍症候群である Carney complex と診断し、遺伝子解析の結果、PRKAR1A 遺伝子に新規変異を認めた症例を経験したので報告する。

1. 症 例

【症 例】52 歳 女性

【主 訴】日中の眠気

【現病歴】以前より日中の眠気を自覚され、自身で睡眠時無呼吸症候群を疑い 5 年前に近医を受診した。顔貌から先端巨大症が疑われたが、通院を自己中断した。1 年前に別の近医でポリソムノグラフィーが施行され、睡眠時無呼吸症候群と診断されたが、重症度が軽度であり治療開始には至らなかった。しかし眠気が改善せず、再受診したところ先端巨大症様顔貌ならびに耐糖能異常の既往があり、更に血液検査でも GH 13.77ng/ml、IGF-1 637.5ng/ml (+7.5SD) と高値を認めたことから、先端巨大症を疑われ当科紹介となり、精査目的に当科入院した。

【既往歴】25 歳頃：粉瘤、36 歳：乳管内乳頭腫、48 歳：耐糖能異常、眼瞼下垂、下肢静脈瘤、49 歳：腸捻転疑い、巨大結腸症、50 歳：坐骨神経痛

【家族歴】特記事項なし

【生活歴】喫煙：20 本 / 日 × 6 年間 飲酒：なし

【内服薬】特記事項なし

【現 症】身長 162cm、体重 60.4kg、BMI 23.0kg/m²、体温 36.8℃、血圧 108/62mmHg、脈拍 73 回 / 分、呼吸数 16 回 / 分、顔面に多発性色素斑を認める、両前腕に粉瘤数個あり、眉弓部の膨隆あり、鼻・口唇の肥大あり、巨舌なし、リングサイズ 20 号、手掌の発汗あり、視野：対座法にて異常なし、複視なし、甲状腺腫大なし、胸部：心雑音聴取せず、肺音清、腹部：平坦、軟、自発痛・圧痛なし、肝脾は触知しない、腸蠕動音正常、四肢：浮腫

なし。手足の容積増大あり

【臨床経過】先端巨大症様顔貌、血中 GH や IGF-1 の高値 (Table 1)、MRI で下垂体腺腫の所見を認め (Fig. 1)、内分泌負荷試験では 75g 経口ブドウ糖負荷試験で GH の抑制を認めなかったことから先端巨大症と診断した。先端巨大症の心疾患合併症評価で心エコー検査を施行したところ、心房中隔に付着する左房内腫瘤を認めた (Fig. 2)。脳塞栓の危険性が高く、循環器外科に転科となり左房粘液腫摘出術を施行した。

先端巨大症に対しては、下垂体腫瘍が海綿静脈洞周囲まで及んでおり、ソマトスタチンアナログ製剤を術前投与しその後手術を行う方針とした。手術の前に lanreotide 90mg / 月を 6 回投与し、経蝶形骨洞手術 (trans sphenoidal surgery) を施行した。手術標本では下垂体腺腫の診断であり、免疫染色にて腫瘍細胞に GH 陽性、PRL 陽性を認めた。

本症例は GH 産生下垂体腺腫による先端巨大症に、皮膚色素斑、心臓粘液腫、多発甲状腺腫の合併があり、多発腫瘍症候群である Carney complex の診断基準の臨床徴候と一致していた (Table 2)。患者の同意を得て、補足基準である遺伝子検査を依頼したところ PRKAR1A (protein kinase A regulatory 1 α subunit) 遺伝子の変異があり、Carney complex と診断した。

Table 1. Laboratory tests.

WBC	3200 / μ l	BUN	16 mg/dl	GH	18.07 ng/ml
RBC	390 $\times 10^4$ / μ l	Cre	0.58 mg/dl	IGF-1	445 ng/ml
Hb	12.8 g/dl	UA	6.0 mg/dl	IGF-1-SD	5.53
Ht	36.8 %	Na	144 mEq/l	TSH	1.58 μ U/ml
Plt	19.8 $\times 10^4$ / μ l	K	3.3 mEq/l	FT3	2.29 pg/ml
TP	6.5 g/dl	Cl	112 mEq/l	FT4	0.93 ng/dl
Alb	3.8 g/dl	Ca	8.6 mg/dl	ACTH	13.78 pg/ml
T-bil	0.6 mg/dl	P	4.5 mg/dl	cortisol	7.2 μ g/dl
AST	24 U/l	Mg	0.8 mg/dl	PRL	11.4 ng/ml
ALT	21 U/l	T Chol	168 mg/dl	LH	1.6 mIU/ml
LDH	132 U/l	TG	79 mg/dl	FSH	21.4 mIU/ml
γ -GTP	8 U/l	HDL-C	48 mg/dl	E2	11 pg/ml
ALP	419 U/l	HbA1c	5.6%	GH 底値	18.83 ng/ml
CK	28 U/l	FPG	112 mg/dl	(75gOGTT)	

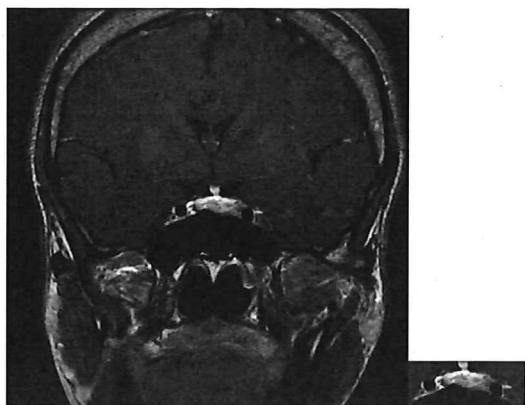


Fig. 1 Post-gadolinium T1-weighted image shows enlarged pituitary gland and several nodules decreased contrast effect.

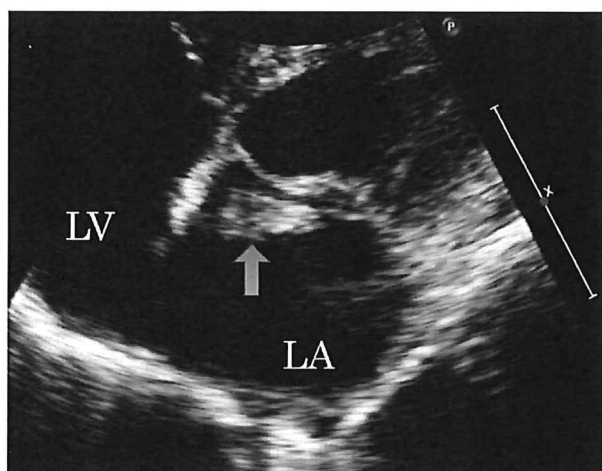


Fig. 2 Trans thoracic cardiac ultrasonography shows left atrial myxoma.

2. 考 案

Carney complex は常染色体優性遺伝の疾患であり¹⁾、皮膚色素斑、心臓粘液腫、皮膚粘液腫等が生じる内分泌性、非内分泌性の多発腫瘍症候群である。遺伝性の場合高い浸透率を示すが、30%は孤発例とされる。本症例は GH 産生腫瘍以外に、心臓粘液腫、顔面の多発性色素斑、脊髄腫瘍、多発する甲状腺濾胞性腺腫を認めており、家族歴は明らかではないが Carney complex が疑われた。本疾患 338 例の臨床所見の報告では皮膚色素斑 77%、心臓粘液腫 53%、皮膚粘液腫 33%、PPNAD (原発性色素沈着性結節性副腎皮質病変) 26%、先端巨大症 10% と様々な腫瘍を合併する。特に心臓粘液腫では閉塞性の血流障害や塞栓症を合併し死亡した例があり、治療が重要である。

Carney complex の約 70% に PRKAR1A 遺伝子異常を認める。PRKAR1A 遺伝子は 17 番染色体長腕(17q23-24)に存在し、同遺伝子の変異により PKA 活性亢進を介して下流の遺伝子発現を亢進させると考えられ、本症候群の各臓器の腫瘍化に寄与していると考えられている³⁾(Fig. 3)。本症例の血液検体の遺伝子検査では intron3 と exon4 との 5' 末端側の境界領域にホモ接合性の一塩基挿入の変異が認められ(Table 3)、現在報告されていない新規の変異である(c.503-5insT(IVS3-5insT), homozygote)。

Table 2. Diagnostic criteria of Carney complex.

Carney complex 診断基準

A. 主要徴候

- 1. 皮膚斑状皮膚沈着→顔に色素沈着あり
- 2. 皮膚、粘膜の粘液腫
- 3. 心臓粘液腫→左房に腫瘍あり、病理診断で確定
- 4. 乳腺粘液腫症→異常指摘無し
- 5. PPNAD→1mg デキサメサゾン抑制試験で抑制、CT 上副腎に腫瘍性病変無し
- 6. 成長ホルモン産生下垂体腫瘍による先端巨大症
- 7. 大細胞石灰化セルトリ細胞腫
- 8. 甲状腺超音波での低エコー多発甲状腺結節
- 9. 砂腫状黒色神経鞘腫→MRI にて脊髄腫瘍を認める
- 10. 青色母斑、類上皮性青色母斑
- 11. 骨軟骨粘液腫

B. 補足診断項目

- 1. 1 親等内に Carney complex 患者の存在

- 2. PRKAR1A 遺伝子の不活化変異

診断には (1) または (2) を満たすこと

(1) A 項目のうち 2 つ以上

(2) A 項目の 1 つと B 項目の 1 つ以上

※○は本症例に合致した項目

Stratakis CA et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 86 : 2001

cAMP-PKA-PDE signaling abnormality in CNC

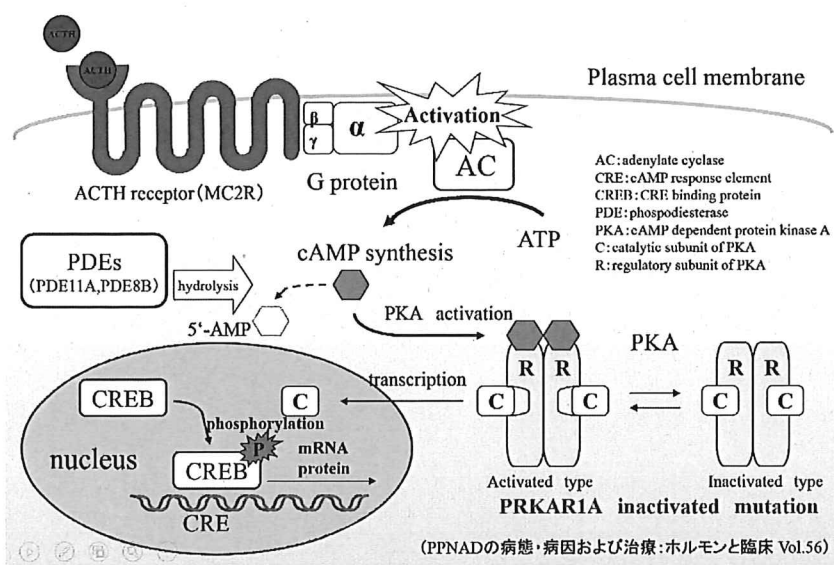


Fig. 3 The mechanism of cAMP-Protein Kinase A signaling pathway in Carney complex.

Table 3. A novel genetic mutation of this patient.

exon および exon-intron 境界部を PCR で増幅し、direct sequence 法で解析
PRKAR1A 遺伝子のイントロン 3 のエクソン 4 側、エクソン 4 の splice acceptor site 内に
おける一塩基挿入の変異をホモ接合性に認める

本来の配列 CTTTTCTAGGT (最後の GGT~exon4)

患者の配列 CTTTTTCT

解析結果: c.503-5insT(IVS3-5insT), homozygote

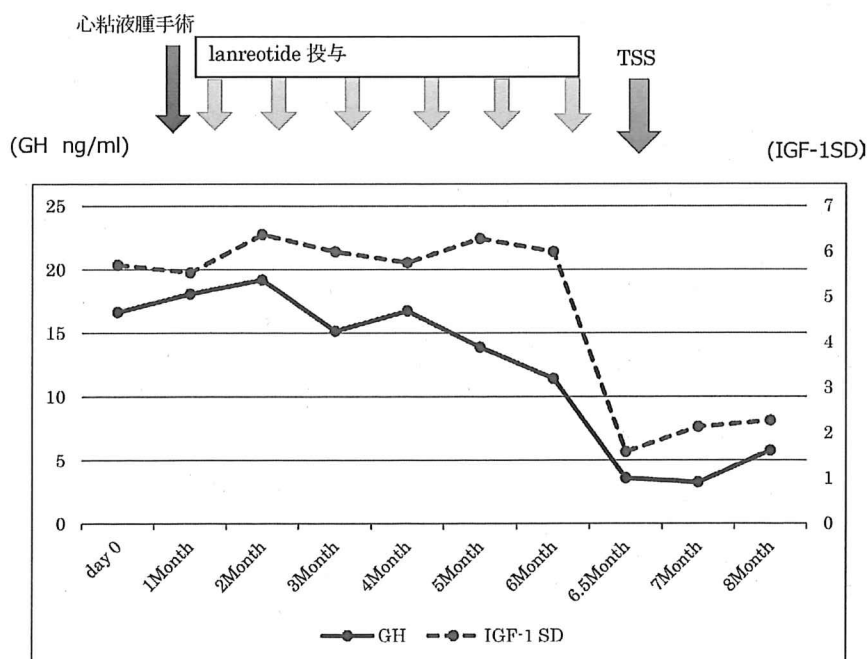


Fig. 4 Clinical course and transition of GH and IGF-1(SD) levels.

genotype-phenotype correlation について近傍の変異に関する報告では、c.348 + 1G > C intron3 の 1 塩基置換変異はスプライシングに異常をきたし、ナンセンス変異依存 mRNA 分解機構(Nonsense-mediated mRNA decay: NMD)をきたすと考えられている⁴⁾。NMD とはナンセンス変異をもつ遺伝子の mRNA が細胞内で選択的に分解される機構であるが、特定の形質変異については明らかではない。

本症例の変異では機能解析はしていないが、exon intron 接合部の変異であり、スプライシングの際に形成される投げ輪構造などに異常をきたし、産生される蛋白量に異常をきたすと推察される。

3. 結 語

先端巨大症の合併症精査にて左房粘液腫を認め、様々な臨床所見から多発腫瘍症候群である Carney complex と診断し得た一例であった。遺伝子解析の結果、PRKARIA 遺伝子に新規変異を認めた。

文 献

- 1) Rothenbuhler A et al: Clinical and molecular genetics of Carney complex. : Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010 ; 24: 389-399.
- 2) Nadella KS et al : Disruption of protein kinase A regulation causes immortalization and dysregulation of D-type cyclins. Cancer Res 2005; 65: 10307-10315.
- 3) 後藤穰ら : PPNAD の病態・病因および治療 : ホルモンと臨床 2008; 56: 1133-1142.
- 4) Horvath A et al: Mutations and polymorphisms in the gene encoding regulatory subunit type 1-alpha of protein kinase A (PRKARIA): an update. Human Mutation. 2010; 31: 369-79.