Laurence-Moon-Biedl症候群の3例

大分県立病院第二内科

湯屋寿一郎 岩永芳次郎 宮崎重武

金子重敏 高橋泰昭

別府市 向井病院

向井貴美江 田村達

THREE CASES OF LAURENCE-MOON-BIEDL'S SYNDROME

Juichiro YUYA, Yosijiro IWANAGA, Sigetake MIYAZAKI,

Sigetosi KANEKO and Yasuaki TAKAHASHI

Department of Internal Medicine Oita Prefecture Hospital

Kimie MUKAI and Tatu TAMURA

Mukai Hospital, Beppu City

概要 Laurence-Moon-Biedl症候群の本邦における報告は1965年5月までに79例を数える。その病因については遺伝性素因が強調されているが、従来間脳下垂体説も主張されており、病理発生学的に両者の関連性が注目されている。われわれは最近、その遺伝性素因と関連して、間脳下垂体系の障害が疑われた症例を経験した。症例1、症例2は同胞で、両親はイトコ結婚。肥伴、網膜色素変性、知能障害、性器發育不全、多指趾症、遺伝性の6主徴を認める。症例1、18才、男、PBI 3.1γ/dl, Triosorb 30.9%, Oleesky test陽性、ACTH, methpyronに対する反応は弱く、尿中gonadotropinは2マウス単位で反応がない。トルコ鞍は0.65cm²。症例2、11才、男、PBI 4.2γ/dl, Triosorb 32.9%。尿中gonadotropin値2マウス単位以下。易怒性が強く、脳波では高振幅徐波を認めた。症例3、25才、男、4主徴をそなえ、PBI 2.7γ/dl, Triosorb 23.4%と低値。本症例は知能障害が強く他の内分泌学的検査を施行しえなかつたが、トルコ鞍は0.43cm²と年齢に比べて狭小であり、脳波では高振幅徐波の傾向を認めた。染色体は3例とも正常を示し、症例1では血中アミノ酸の測定も行なつたが、とくに異常所見を得ることはできなかった。

緒 言

本症は肥伴、網膜色素変性、知能障害、性器發育不全、多指趾症および遺伝性を6主徴とし比較的まれな疾患とされている。しかし1866年 Laurence & Moonによつて1家系内に発生した多指趾症を欠く4症例の報告がなされ、さらに Bardet, Biedlによつて多指趾症が追加されて以来、一般の注目をあびるようになり、各国からの

報告もすでに300例をこえ、本邦においても、1951年から1965年5月までにわれわれの集めえた限りでは79例の報告がみられる。その病因については従来下垂体説、間脳下垂体説があり、なお解明すべき点が多いが現在ではむしろ遺伝性因子説が強調されている。われわれは、最近、6主徴をそなえた2同胞例、および4主徴をそなえた1症例を経験したので報告する。

昭和41年7月16日 第97回九州地方会推薦

図 1

図 2

症 例

症例 1. 18才, 男. (図1)

主訴: 肥満, 視力障害.

家族歴: 両親はイトコ結婚. 同胞3人で, 11才の弟(症例2)に本症を認め, 他の1人には異常を認めない(図2).

現症歴: 満期安産であるが, 両足外側に第6趾を認める. 歯牙発生は8カ月, 歩行開始1年, 2才ころより肥満の傾向があらわれ, 物につまづき易く, このころ両親は夜盲に気づいている. 3才のとき両足第6趾切除. 11才のとき先天性弱視の診断を受けた. 両側とも難聴があり, 小, 中学

図3. 視野 症例1. 18才, ♂, 兄

図4. Laurence-Moon-Biedl眼底

校を通じて学業成績は中等であつた.

入院時現症: 身長 155.5cm, 体重75kg. 感情, 動作はほぼ正常であるが, IQは52. 左紅彩変形, 皮膚裂線を認め, 多毛, 齒槽隆起, 性器發育不全があり睾丸は左右とも小指頭大に小さく触れる. 扁平足を合併し, 両足外側第6趾切除痕を認める. 胸, 腹部には肥満以外に異常所見はない. 神経学的異常も認められないが, 視野検査で両側とも強度の環状視野狭窄があり, 眼底検査で有色素性網膜色素変性を認めた. 収縮期血圧(140mmHg, 拡張期血圧 120mmHg (図3, 4).

入院時検査成績: ① 尿所見: 尿量1100ml, 比重 1.018, 尿蛋白(+), 尿糖(-), ウロビリノーゲン(±), 赤血球数 4~5/GF, 白血球数 4~5/GF, 顆粒円柱(+). ② 便: 異常なし. ③ 末梢血液所見: 赤血球数 $638 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血色素

量129%, 白血球数9100. 血液像はBa 0%, Eo 1%, St 1%, Seg 59%, Ly 33%, Mo 6%, 出血時間2分, 凝固時間, 開始2分15秒, 完了23分. ④ 骨髓像は軽度のhypererythropoiesisを示した. ⑤ X線像および電気生理学的検査: 胸部X線像, 骨系統, 腎盂造影いずれも正常. EKG, EEG異常なし. ⑥ 腎機能: PSP 15分値25%, 120分値60%, Fischberg濃縮試験では比重1.020以下, 腎クリアランスはGFR 59.2, RPF 248.3 ml/min, RBF 577.4 ml/min, FF 0.24. ⑦ 肝機能: BSP 5%, TTT 1.4Mu, ZST 5.0Ku, CCF(+), 総コレステロール209 mg/dl, ChE 1.1 4pH, al-P-ase 3.0B.u, GOT 27 SFu, GPT 21 SFu, ⑧ 血清蛋白分画: 血清総蛋白量8.6 g/dl, alb 54.5%, α_1 -gl 4.0%, α_2 -gl 11.2%, β -gl 17.4%, A/G 1.19. ⑨ その他の生化学的検査: Na 141 mEq/l, K 3.7 mEq/l, Cl 99 mEq/l, Ca 4.7 mEq/l, P 5.3 mg/dl, 血清鉄は 173 γ /dlとやゝ高値, 尿素窒素11.2 mg/dl, クレアチニン 1.1 mg/dl, 尿酸 6.6 mg/dl, CRP(—), ASLO 250倍, RA(—), 血糖早朝空腹時 75 mg/dl. ⑩ 内分泌学的検査: トルコ鞍0.65 cm². PBI 3.1 γ /dl, Triosorb 30.9%. 尿中17-KS 4.9 mg/day, 尿中17-OHCS 5.4 mg/day. Oleesky test は対照試験の最大分時尿量 2.7 ml, 本試験後の最大分時尿量 4.5 ml で副腎皮質機能不

全がうかがわれ, さらにACTHおよびMetopironに対する反応は図5にみるように軽度である. 尿中gonadotropinは2マウス単位で反応を示さなかった. ⑪ 染色体; Mooreheadの末梢血培養による染色体分析ではModal Number 46, 染色体構成XYで異常核型を認めなかった(図6). なお本例では血中遊離アミノ酸の測定を行なったが図7にみるようにphenylalanin, tyrosinがやゝ低値を示しているが有意の差はなく, いずれも正常域であつた(図5~7).

症例 2. 11才, 男.

主訴: 肥満, 視力障害.

家族歴: 本症例は症例1の弟にあたる.

現病歴: 満期安産で両足第6趾を認める. 歯牙発生は8カ月, 歩行開始1年2カ月, 3才ころより肥満の傾向があらわれ, このころ両親は視力障害に気づいている. 肥満は兄より強く, 7才で42 kg, 8才で52 kg, 10才69 kgと著明な増加をみてい

図 5

図 6

	正常値	症例 1
Gly.	15.0~21.8	21.3
I-Leu.	10.8~12.2	11.8
Leu.	15.5~23.7	17.0
Val.	21.2~35.0	31.0
Glu.	26.3~37.7	28.6
Arg.	14.7~25.1	19.2
Lys.	15.2~28.0	20.1
Met.	3.3~ 6.4	4.8
Phe.	8.8~13.6	8.4
Tyr.	8.3~15.7	8.0

図7. 血漿中遊離アミノ酸値 (γ /dl, 微生物定量法による)

る。3才のとき両足6趾切除を受け、このころ難聴に気づいている。10才で先天性弱視の診断を受けたがこのころから感情の起伏がはげしく、易怒性があり、小学校の成績は下位である。

外来時現症：身長154cm，体重80kg。易怒性があり，IQは50。性器発育不全，両足外側第6趾切除痕を認める。難聴，齒槽隆起，扁平足を合併する。胸，腹部は肥満以外に異常所見はない。神経学的にも異常はないが，視野検査では兄同様の環状視野狭窄があり(図8)，眼底検査では無色素性網膜色素変性を認めた(図9)。収縮期血圧110mmHg，拡張期血圧70mmHg。

外来時検査成績：①尿所見；尿量1300ml，比重1.024，尿蛋白(－)，尿糖(－)，ウロビリノーゲン(＋)。沈渣に異常はない。②便；異常なし。③末梢血液所見；赤血球数 $431 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，

図8. 視野 症例2. 11才，♂，弟

図9. Laurence-Moon-Biedl眼底

図10. 症例2

血色素量84%，白血球数9500，血液像はBa2%，Eo5%，St3%，Seg33%，Ly47%，Mo4%。④X線および電気生理学的検査；胸部X線像で心は左方に拡大，骨系統では古い左橈骨骨折像を認めるほか異常はない。EKGは低電位差。EEGでは高振幅徐波を全誘導で認めた(図10)。腎機能は施行できなかつた。⑤肝機能BSP4%，総ビリルビン1.2mg/dl，TTT1.0Mu，ZST8.0Ku，ChE1.34pH，al-P-ase1.5Bu，GOT38SFu，GPT42SFu。⑥血清蛋白分画；血清総蛋白量7.6g/dl，alb50.9%， α_1 -gl4.6%， α_2 -gl9.4%， β -gl13.1%， γ -gl23.3%，A/G1.02。⑦その他の生化学的検査；Na113mEq/l，K4.4mEq/l，Cl97mEq/l，Ca5.6mEq/l，P8.5mg/dl，血清鉄111 γ /dl，尿素窒素12.5mg/dl，クレアチニン0.5mg/dl，尿酸5.2mg/dl，CRP(－)，ASLO625倍，RA(－)。⑧内分泌学的検査；トルコ鞍0.38cm²，PBI4.2 γ /dl，Triosorb32.9%。尿中17-KS8.1mg/day，尿中17-OHCS7.7mg/day。ACTH，Metopiron testは施行出来なかつた。尿中gonadotropinは2マウス単位で反応なし。⑨染色体；Modal Number46，染色体構成はXYであつた。

症例3. 25才，男。

主訴：肥満。

家族歴：母親に知能低下を認める以外に特記すべきことはない。

現病歴：生下時両足第6趾を発見し，3～4

才ころ切除術を受けている。このころより肥満があらわれ、頭痛を訴えることが多く、一時脳腫瘍の疑を受けたことがある。知能の低下が強くそのため小学校進学は不能で、昼間も睡眠傾向があり、しばしば放浪し、無口で怒り易く、平常の作業も不能の状態である。23才ころ母親が夜盲のあることに気づいている。

外来時現症：身長150cm，体重69kg，知能は低くIQは30。皮膚は弛緩し、顔貌は無欲状である。腋毛、恥毛はない。陰茎はきわめて短小で、両側睪丸は小指頭大である。難聴があり歯列不整、虫歯多数で脱落も多い。両足外側第6趾切除痕を認める。視力および視野検査は不能であつたが、夜盲がある。眼底検査は正常であつた。収縮期血圧218mmHg，拡張期血圧75mmHg。

外来時検査成績：①尿所見；尿量，比重測定は患者が非協力的で施行できず，尿蛋白(++)，尿糖(-)，ウロビリノーゲン(+)，赤血球数2～3/GF，白血球数2～3/GF，円柱(-)。②便；回虫卵(+)。③末梢血液所見；赤血球数 $380 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，血色素量65%，白血球数5900，血液像はBa1%，Eo17%，St2%，Seg58%，Ly21%，Mo.1%。④X線および電気生理学的検査；胸部X線像は正常，骨系統では全般的に骨菲薄で，左骨骨折像を認める。EKGは低電位差を示し，EEGは徐波の傾向を示した(図11)。⑤肝機能；BSP7.2%，総ビリルビン0.3mg/dl，TTT4.7Mu，ZST19.7Ku，CCF(+)，総コレス

図11. 症例3

テロール139mg/dl，ChE0.6 Δ pH，al-P-ase6.0Bu，GOT36SFu，GPT15SFu。⑥血清蛋白分画；血清総蛋白量7.0g/dl，alb39.8%， α_1 -gl4.5%， α_2 -gl8.5%， β -gl14.3%， γ -gl32.7%，A/G0.66。⑦その他の生化学的検査；Na141mEq/l，K3.8mEq/l，Cl103mEq/l，Ca5.1mEq/l，P3.4mg/dl，血清鉄87 γ /dl，尿素窒素8.6mg/dl，CRP(+)，ASLO50倍，RA(-)。⑧内分泌学的検査；トルコ鞍0.43cm²。PBI2.7 γ /dl，Triosorb23.4%。尿中17-KS，17-OHCS，および尿gonadotropinは協力が得られず測定できなかった。

⑨染色体Modal Number46，染色体構成XYであつた。

考 案

本症は比較的まれな疾患であるとはいえ、前述のように本邦でも相当例が報告されてきている。その臨床症状にかんしては狩野、松岡¹⁾、野村、佐々²⁾、三宅、井村³⁾らの報告があり、勝木はこれらを総括して主要症状の発現頻度を表示し、病因にかんしても現在までの推移をくわしく報告している⁴⁾。従つてわれわれは自験例にみられた興味ある諸点についてのみ考察を加えることにした。

症例1は6主徴をそなえるほか、歯槽隆起、偏平足、紅彩変形などの小異常を合併しており、現在までの報告例³⁾にもこれら奇型のほか、糖代謝異常、内分泌異常、神経系障害など多くの異常がみられている。本症例では多血症があり、軽度の高血圧をも認め、血清鉄は173 γ /dlと高かつたが、骨髓標本の精査では軽度のhypererythropoiesisを確認した以外にとくに異常を認めえなかつた。

尿蛋白は常に陽性で、沈渣に顆粒円柱を認め、Fischberg濃縮試験、腎クリアランス試験からも腎機能不全がうかがわれた。これらの変化についてはRoss⁵⁾らの報告があり、本症の死因が大部分腎機能障害によるところからみて、その予後を推測する上で重要な所見であろう。われわれは本症の腎障害の病理像を究明すべく、症例1、症例3について数回にわたり腎生検を試みたが、肥満のた

め組織片をうることができなかつた。

内分泌学的検査ではトルコ鞍は 0.65cm^2 と18才にしてはやや狭小かと思われる。尿中17-KS, 17-OHCSは正常下界を示し, ACTH, Metopironに対する反応が弱く, 尿中gonadotropinは2マウス単位で反応がないことより, 副腎皮質機能不全, 間脳下垂体系機能不全の傾向をうかがわせたが, 甲状腺機能は正常値を示した。Laurence-Moon-Biedl症候群においては, 種々の程度の内分泌学的異常が交錯して出現するようであり, その多くは正常ないし機能低下を示している。三宅, 井村⁸⁾による内外79例の内分泌学的検査の分析によれば, 性腺機能を除く甲状腺, 副腎皮質機能, 糖代謝はほとんど正常であると推定している。本症における視床下部の検索例は非常に少なく, 外国では7例, うち3例に灰白隆起核神経細胞の減少 (Griffiths)⁶⁾, 視束上核の神経細胞の減少, 視床下部グリア細胞の減少 (Anderson)⁷⁾, 乳頭体, 視床下部神経細胞の減少 (Brattgard)⁹⁾などをみており, 他の4例中2例は視床下部への血管形成不全をみている。本邦では腎性佝僂病を伴った浅野⁹⁾らの1例が報告されている。これによれば側脳室核の神経細胞の減少, 下視丘体の神経分泌顆粒の減少などを認めている。いずれにしても剖検例が少ない現状であり, これらの変化のみで病因を説明するのは充分でないが, 本症例にかんしては遺伝性素因と関連して, 何らかの病変が, 間脳下垂体系に存在する可能性が考えられる。

染色体にかんしては, 牧野¹⁰⁾らの報告を初め多くの報告例に異常を認めていない。われわれの3例にも異常核型を認めなかつた。しかしこれらにかんしては現在, 単一遺伝子の多発現ということがいわれており, chromosom内の三つのgen, すなわちAdiposogenitale Dystrophieのgen, Retinitis Pigmentosaのgen, Polydaktylieのgenに限定する見

方もあるが, 大きく多胚葉性の異常とみる方が妥当のように思われる。

症例2では6主徴のほか, 齒槽隆起, 偏平足を合併した。症例1の兄とほとんど同じ経過をとり, 同様な小異常を認めることは興味ある事実である。ただEEGで兄は正常であつたが, 本症例では高振幅徐波を全誘導に認めた。松本¹⁰⁾らも同様な高振幅, 徐波傾向の例を報告しているが, 本症例では易怒性が3例中最も強かつたことよりEEGの所見に興味をもたれた。

症例3では家族歴の調査が充分できず, 遺伝性, 網膜色素変性を証明しえなかつたが, 他の4主徴をそなえており, 不全型に入るものと思われる。トルコ鞍は 0.43cm^2 と25才にしては狭小である。PBI 2.7 γ /dl, Triosorb 23.4%と甲状腺機能低下の傾向がある。本症例では強い知能低下, 骨発育不全, 恥毛, 腋毛の脱落, トルコ鞍, 甲状腺機能, EEG所見等からみて, 間脳下垂体系の障害が大いに疑わしいがくわしい内分泌学的検査を施行できなかつたことは残念である。

結 論

Laurence-Moon-Biedl症候群の3例を報告した。症例2, 症例3は外来患者であり, 協力がえられず検査不能のものが多かつた。

文 献

- 1) 狩野, 松岡: 小児科紀要, 7: 69, 1961. —2) 野村, 佐々: 内科, 2: 150, 1958. —3) 三宅, 井村: 日本臨床, 20: 19, 1962. —4) 勝木, 伊東: 内科, 2: 279, 1964. —5) Ross, C.F., Crome, L., Mackenzie, D.Y.: Path. Bact., 72: 161, 1956. —6) Griffiths, G.M.: J. Neurol. Neurosurg. & Psychiat., 1: 1, 1938. —7) Anderson, N.L.: J. clin. Endocr. 1: 905, 1941. —8) Brattgard, S.O.: Acta Pathol. microbiol. scand., 26: 525, 1949. —9) 浅野, 芳野, 唐沢: Medical J. of Shinshu University., 8 (1~2): 33, 1963. —10) 牧野, 吉田, 大貫: proceeding of the Japan Academy., 38 (8): 531, 1962.