糖尿病, 尿崩症, Kleine-Levin症候群を 合併したLaurence-Moon-Biedl症候群

三重県立大学医学部 第一内科

林 弘 長谷川栄一 沢 宏 紀
金丸 正泰 竹沢 英郎 高崎 浩

A CASE OF LAURENCE-MOON-BIEDL SYNDROME, COMPLICATED WITH DIABETES MELLITUS, DIABETES INSIPIDUS AND KLEINE-LEVIN SYNDROME

Hiroshi HAYASHI, Eiichi HASEGAWA, Hiroki SAWA, Masayasu KANAMARU,
Hideo TAKESAWA and Hiroshi TAKASAKI

The First Division of Internal Medicine, Mie Prefectural University, School of Medicine
(Prof. H. Takasaki)

概要 身長141.5cm, 71.5kgの女性で, 網膜色素変性, 肥満, 知能障害, 多指趾症, 血族結婚を兼ねた Laurence-Moon-Biedl症候群に糖尿病 および 尿崩症を合併した症例を経験したが, この症例で, 狂暴性, 嗜眠発作, 脳波のalpha波消失, $IQ=27$ をも認めた. また, metyrapone, ACTHに対し, 下垂体, 副腎は正常に反応, トルコ鞍も正常であつた. 糖尿病がinsulinでコントロールされ, 耐糖能も正常化されると, 同時に, 低張尿, 多尿(6~8l), 口渇がみられ, Pitressinテスト, Carter-Robbinsテスト, 口渇テスト, 口渇-Pitressinテスト等により, 下垂体性尿崩症と診断した. P607 250mgにより, 尿量は減少したが, thiazide利尿薬は無効であつた. Laurence-Moon-Biedl症候群の原因は不明であるが, 糖尿病, 尿崩症, 狂暴性や嗜眠発作等のKleine-Levin症候群を合併し, これらの合併症があつたところから, 一連の広範な間脳障害または, 發育異常により生じたものと考えた.

結 言

Laurence-Moon-Biedl症候群は, 肥満, 網膜色素変性, 知能障害, 性器發育不全, 多指趾症を主徴とする比較的稀な遺伝性疾患である. 1866年, LaurenceとMoon¹⁾は, 一家族内に肥満, 性器發育不全, 網膜色素変性および知能障害を伴う4例を報告しているが, さらに, 1920年にBardet²⁾が, 1922年にBiedl³⁾が, それぞれ, 指趾過多を伴う症

例の追加を行ない, この様な一連の症候を有するものを, 現在, Laurence-Moon-(Bardet)-Biedl症候群(以下, L-M-B症候群)と称するに至っている.

最近, 著者らは, 網膜色素変性, 肥満, 知能障害, 多指趾症, 血族結婚などの5主徴を伴ったL-M-B症候群に, 糖尿病を合併し, 後に, 多尿, 低張尿, 口渇等の尿崩症状態が顕著となつた稀な症例を経験したので報告し, 若干の文献的考察を加えてみた.

症 例

[昭和47年7月5日受稿]

本論文の要旨は, 昭和47年6月24日行なわれた, 第97回内科学会東海地方会にて発表した.

図 1. Family-tree

写真 1

患者： 26才の女。

家族歴： 本症例の両親は、図 1 に示す様に、従兄妹同志の結婚で、その家族内に、典型的な L-M-B 症候群は、見当たらないが、父は、糖尿病と高血圧症に罹患し、母方の叔父に肥満と知能障害を伴うものがあり、また、姉に知能障害がみられる。

現病歴： 満期安産であるが、生後、写真 1 の様に、両足外側の第 6 趾を認め、切断手術を受けている。歩行開始は、2 才であつたが、精神的、身体的発育遅延があり、7 才頃より肥満が著明となり、9 才頃より、夜盲、先天的視神経萎縮を指摘されている。また、10 才頃迄、よく全身痙攣を

写真 2

起こしたことがあり、学業成績も著しく不良であつたと言う。初潮は 17 才で、以後は順調であつたが、22 才頃に糖尿を指摘されている。精査の目的で、昭和 46 年 2 月、当内科へ入院。

入院時所見： 身長 141.5cm、体重 71.5kg で肥満度 +72% である。頭部は塔状様で、顔面は、無欲状であり、全身、とくに、肩部、下腹部、殿部、大腿部には、皮膚伸展線が認められ、両足趾外側には、手術痕が認められる。胸部には、理学的に特記すべき所見はなく、肝脾腫を触知しない。その他、膝蓋反射も正常で、病的反射は見られない。乳房、恥毛、腋毛の発育も正常である。感情は、鈍であるが、時に反抗的となり、動作は緩慢である。

入院時検査所見： 末梢血液で、貧血は認められないが、白血球数は、 $10,900/\text{mm}^3$ と増加を認めた。当時、 $39^{\circ}\sim 40^{\circ}\text{C}$ の発熱があり、気管支肺炎の合併が考えられた。

尿検査では、糖陽性。比重 1045 であつたが、ケトン体その他、異常所見は、証明されなかつた。

血液生化学検査では、表 1 の様に、中性脂肪 192mg/dl と高値を示す以外に特記すべき所見がなかつた。50g oral GTT では、空腹時血糖 329mg/dl、60分値 447mg/dl、90分値 504mg/dl、120分

表 1. 入院時検査所見

検 血: RBC	478 × 10 ⁴ /mm ³		
WBC	10900/mm ³ (fever)		
Hb	99%	Hct	47%
検 尿: 蛋白 (-)	糖 (+)	ケトン体 (-)	
ウロビリノーゲン (正)	比重 (1045)		
検 便: 異常なし			
血液生化学検査			
総蛋白	7.5 g/dl	中性脂肪	192 mg/dl
A/G	1.3	Na	131 mEq/l
GPT	37 単位	K	4.0 mEq/l
GOT	35 単位	血清鉄	95 r/dl
alk-P-ase	2.2 B 単位	空腹時血糖	277 mg/dl
コリンエステラーゼ	1.0 ΔpH	50g G T T	
LDH	290 単位	前	329 mg/dl
BUN	11 mg/dl	30分	404 mg/dl
クレアチニン	1.1 mg/dl	60分	447 mg/dl
尿酸	6.1 mg/dl	90分	504 mg/dl
総コレステロール	222 mg/dl	120分	484 mg/dl
エステル型	172 mg/dl	180分	464 mg/dl
磷脂質	200 mg/dl	尿糖	60 ~ 80 g/day

表 2. 内分泌学的検査所見 1

¹²⁵ I T ₃ トリオソルブ	32.3 ~ 27.7 %
PBI	4.2 ~ 6.0 r/dl
BM R	+6 ~ -2 %
尿中ホルモン	
17-KS	6.13 ~ 7.65 mg/day
17-OHCS	10.0 ~ 15.70 mg/day
Adrenalin	5 mcm/day (2 ~ 50)
Nor-adrenalin	25 mcm/day (6 ~ 150)
Estrone	7.0 mcm/day (3 ~ 8.2)
Estriol	14.1 mcm/day (0.8 ~ 1.1)
Estradiol	1.6 mcm/day (0 ~ 0.3)
Aldosterone	7.6 mcm/day (2 ~ 15)
基礎体温	一相性曲線
精神神経学的検査所見	
心理テスト	
Tanaka-Benet テスト	I Q = 27
Benden-G テスト	明瞭な器質的障害
脳波	
α波なく平坦で基線の動揺のみ	
後半, rhythmical δ波がparoxysmal に出現

写真 3

値 484mg/dl で明らかな糖尿病型曲線を示した。また、当時の 1 日排糖量は、60~80g に達していた。眼科受診の結果では、典型的な網膜色素変性と左右の視野狭窄が認められた。一方、トルコ鞍は、写真 3 の様に正常で破壊像は見られず、心電図、下熱後の胸部写真とともに、異常所見を認めなかった。

内分泌学的検査は、表 2 に示す様に、甲状腺機能は、正常であつたが、尿中ホルモン、とくに、尿中estrogen が全体に高値を示していた。また、尿中 17-OHCS は、入院時、高値を示していたが、以後、数回行なつた検査では、正常に復していた。ま

図 2

た、2 回、行なつた尿中ホルモンの 17-OHCS、17-KS を指標とする ACTH テスト、metyrapone テ

ストは図2の様に、正常反応を示した。精神神経学的検査では、IQ=27であり、心理テストとしてのBenden-Gテストにおいては器質的障害が認められた。脳波検査でalpha波は認められず平坦であったが、基線の動揺が認められ、paroxysmalにrhythmicalなdelta波が出現していた。

入院後の経過：入院後、間もなく、気管支肺炎を併発したが、強力な抗生物質の使用により、緩解をみたので、内科的には、専ら、総カロリーを1,800Calの食餌制限とし、頭初、regular-insulin 40単位より開始したが、7月中旬にはNPH insulin 12単位の使用で、空腹時血糖値は80mg/dl、尿糖陰性化などを認める程に糖代謝異常は、改善された。また、50g oral GTTでも著明な改善が見られた。そこで、insulinをacetoexamide 500mgに切り換えて見たところ、空腹時血糖値、排糖量から見て、なお、よくコントロールされている様に思われたので、11月初旬に、50g oral GTTを

図3. 入院後の経過

図4. Changes in 50g oral glucose tolerance test.

施行してみたところ、糖尿病型パターンは認められなかった。しかし、この頃、患者に反抗性、狂暴性の傾向がみられるようになったため、精神神経科に転科せしめた。転科後、精神安定薬の使用のみで、感情は落ち着いていたのであるが、なお、時に、狂暴性、放浪癖、反抗性および嗜眠発作等を示していた。他方、糖尿病状態がコントロールされはじめた6月末頃から、患者は、多飲、多尿を訴え始め、9月に入ってから、尿量は、時に、6~8lに達し、尿比重は、1002~1008と低値を示していた。しかし、はじめ9月頃は、このような症状を訴え始めたのが夏期であり、心因性要素が多分に関与しているのではないかと考えていたが、念のため、下垂体後葉機能検査を行なつてみた。

Pitressinテストでは、油性Pitressin tannateの5単位の筋注で著明な尿量減少と尿比重の上昇がみとめられ、脳下垂体性尿崩症の像を思わしめたが、Carter-Robbinsテストでは、2.5%の食塩水500mlの点滴静注後の尿量減少は、見られなかった。他方、腎機能検査としてのPSP検査で

表3. 内分泌学的検査所見 2

口渇試験とpitressinテストの組み合わせによる尿比重の変化
口渇試験時 1010 200ml
pitressinテスト時 1020 180ml

PSP試験 15分値 22.0%
120分値 70.7%
腎濃縮試験 最高比重 1012

同テスト中の 体重の変化 64kg→63kg
Hct.の変化 34%→39%

Carter-Robbins テスト

は、一応、腎機能は、正常に保たれていたが、腎濃縮試験においては、最高尿比重は、1012にとどまり、この検査の前後において、体重は、64kgから63kgへ減少した。また、ヘマトクリット値は、34%から39%へ濃縮された。この為、昭和47年1月中旬より、acetoexamide 500mgをP607 250mgにきりかえたところ、尿量は、減少して、2~3lに落ち着き、血糖値も安定し、低血糖等の副作用もなく、順調な経過を示した。しかし、この尿崩症状態は、下垂体性、心因性のいずれとも決定し難く、口渴テストと油性Pitressin tannateの筋注によるPitressinテストとを組み合わせた試験を行なつてみたところ、口渴テスト後の尿比重は、1010、Pitressinテスト後の尿比重は、1020と明らかに上昇し、下垂体性尿崩症であることが考えられた。しかし、P607に、thiazide系利尿薬を加えてみたところ、尿量の減少、尿比重の上昇が見られなかった。一方P607休薬後、1週間、経過した時点で50g oral GTTは、再度、糖尿病型を示していた。

考 案

L-M-B症候群について

本症候群は、1866年、LaurenceとMoon¹⁾が家族内に発生した肥満、性器發育不全、網膜色素変性および知能障害を伴う4例を報告し、1920年、Bardet²⁾、1922年、Biedl³⁾によつて、多指趾症が追加され、今日では、肥満、網膜色素変性、知能障害、性器發育不全、多指趾症等を主徴とする遺伝性疾患とされている。Rossらは⁴⁾、1956年迄に、約300例と推定しており、本邦では、野村、佐々⁵⁾は1956年迄に約56例、狩野、松岡⁶⁾は、1961年に、過去10年間のみで約56例を、また、石川⁷⁾は、1971年5月迄に、179例を集めている。従つて、本症候群は、少ない疾患群ではあるが、必ずしも極めて稀なものとは云えない。

本症候群の臨床症状については、各種の他疾患との合併例が報告されている⁸⁾。また、身体の奇形も合併して、心奇形、腎奇形、頭部奇形等が報告されている。著者の経験した症例の様に、多飲、

多尿、多飲、糖尿等を始めとする糖代謝異常を伴つたL-M-B症候群⁹⁾も報告されているが、その大部分は、空腹時血糖が正常であり、その1/5に耐糖能の低下が見られるといわれている。臨床症状についてみて見ると、L-M-B症候群の6主徴の発現頻度は、以外に少なく、4~5主徴のものが大部分である。

L-M-B症候群の病因論は、不明の点が多いが、遺伝に基づく疾患である事は、疑いのないところであるが、その遺伝形式については、判然としない。Warkaney¹⁰⁾らのいう多因子説を始め、CsikandとMather¹¹⁾のいう一因子説があり、そのいずれに依るかは、今後の研究にまたねばならない。

Ornstein¹²⁾は、指趾異常を除く症状は、発生学的に網膜の原基である原始細胞、終脳、間脳がいずれも前脳から生ずるので、その発生期の障害が、網膜色素変性、知能障害、肥満、性器異常を惹起すると考えている。また、Panse¹³⁾は、間脳と四肢末端形成との関係を論じ、間脳からの誤つた發育刺激が指趾異常を起こすのではないかと述べている。

本症候群は、病理剖検例が極めて少なく、1967年迄に、M.C. Laughlin¹⁴⁾が、18例をまとめたにすぎず、本邦では、わずかに、2例¹⁵⁾¹⁶⁾のみである。それらの剖検所見であるが、内分泌臓器の変化は少なく、脳においても、一定の変化が認められていないようである。しかし、視床下部、間脳腫瘍で、性腺機能異常、肥満、尿崩症などの症状を呈することは周知の事実であり、妊娠動物に種種の外因や化学物質を与えると、間脳の異常と共に、脳奇形と指趾異常を生ずるという実験的事実もあり、発生学的に説明可能なことなど考え合わせると、なんらかの間脳異常が関与している事は疑いないところであろう。

著者の経験した症例は、従兄妹同志の血族結婚であり、母方の家族に同様な症状を示す症例がある事と、肥満、網膜色素変性、多指趾症、知能障害と、いわゆる、L-M-B症候群の5主徴が揃つていた。その他、合併症として、頭部奇形(塔状様)、

空腹時高血糖と高度の耐糖能異常、多量の尿糖排泄があり、性器発育は、外観上、正常であつたが、基礎体温の一相性などが存在していた。この様な点から、高度の糖尿病状態を伴つたL-M-B症候群ということで、極めて興味ある症例と考える。しかも、著者の経験した症例が興味あると思えるのは、insulinを用いて糖尿病状態が良好に、コントロールされ、経口抗糖尿病薬で、置換されると、多飲、多尿、低比重尿を、主訴として来る様になり、いわゆる、尿崩症状態を示して来たことである。

尿崩症は、下垂体後葉のVasopressin、すなわち、ADHの分泌不全もしくは、腎におけるADHに対する反応性の低下により生ずるものと理解されており、ADHについては、かなり詳しい知見が得られている。尿崩症の原因については、さまざまであるが、大別して、特発性尿崩症、続発性または症候性尿崩症およびその他のものに分けられる。これらと鑑別を要するものに心因性多飲症がある。心因性多飲症は、間脳の障害による口渇と多飲が第一次でその結果、多尿を来たすもので、下垂体性尿崩症が、ADH欠乏による多尿が第一次である点と異なる。

著者の経験したL-M-B症候群は、その病因論に、間脳障害が考えられるし、周知の様に、間脳には、自律神経系の中核があり、心因性尿崩症を来たす可能性も充分にあるので、鑑別する必要がとくにある。他方、視床下部には、睡眠の中核の存在が知られており、その障害で、激しい空腹感、不穏、興奮、精神神経障害を伴い、周期的に起こる嗜眠発作を、3～6カ月ごとに起こし、2～3日間持続するというKleine-Levin症候群も知られているので、狂暴性、一過性の嗜眠発作、脳波上alpha波の消失などが、本症例で見られた点も充分、考慮に入れるべきであろう。

また、尿崩症を、心因性多飲症から鑑別する事は、必ずしも容易でないが、口渇テスト、pitressinテスト、Carter-Robbinsテスト等を試み、鑑別の根拠とすべきであるとされている。しかし、これ

らの試験で鑑別されない事も多く、de Wardener¹⁷⁾は、もし、脱水後尿比重が、Pitressinのみによつて生ずる尿濃度よりも、高ければ、尿濃度が低くても、ADHを分泌する能力は、正常であると思ふべきとしているが、脱水後の尿濃度がPitressinのみによつて生ずる尿濃度よりも低ければ、たとえば、到達した尿濃度が高くても、ADHの分泌能は異常であると考えている。しかし、この両者、すなわち、尿崩症と心因性多飲症を混同するほど重症であれば、重症の精神病的障害を構成する要素、すなわち、重大な人格または、行動の障害を伴う神経症的徴候を明らかにし得るのが普通であるとも結論している。

著者らの経験した症例では、すでに述べた様に、口渇テスト、Pitressinテスト、Carter-Robbinsテストなどの試験では、下垂体尿崩症の診断は、決定し難いが、de Wardenerのいうテスト、すなわち、口渇テストとPitressinテストとを組み合わせを行なつてみると、尿比重は、後者の方が上昇し、ADHの分泌能は異常であると思える。

糖尿病と尿崩症の合併について

両者の合併例については、1866年、Senatorの報告以来、約60例の報告¹⁸⁾があるにすぎない、そして、必ずしも、容易でないが、これを、一元的に説明しようとの試みがなされている。すなわち、Halesらは、視床下部腹側中央核の破壊により、hyperinsulinismおよびhyperglycemiaを観察しており、間脳腫瘍が、時として、糖尿病を伴うものである事も報告されており、StrieckはイヌでRansonはサルで、視床下部破壊により、糖尿病の発生することも報告している。一方、視床下部腹側内側核の破壊で、肥満と食欲亢進が起こり、腹側内側核の破壊または、刺激で、外側にある食欲中枢が機能的に影響され得ることも考えられている。また、臨床的にも、脳炎などの後遺症として著明な肥満が起こつた様な症例で、腹内側核、旁室核、視床上核などの神経細胞の減少をみたとの報告もある。この様に、間脳は、自律神経を介して血糖を調節し、また、間脳は、下垂体を介して

成長ホルモン, **ACTH**甲状腺刺激ホルモンなどを分泌することによっても, 血糖調節をはかるので, 間脳-下垂体系は, 血糖調節の最高中枢とも考えられている。結局, 尿崩症と糖尿病の合併の病因論的接点を, 間脳-下垂体系の障害に求めることが出来るように思われる。

以上の様に考えてみると, 本症例は, **L-M-B**症候群, 糖尿病状態, 尿崩症状態, 狂暴性, 嗜眠発作など, すべての症状が, 一連の広範な間脳性の障害として理解し得る様に思われる。さて, 本症例の治療であるが, **L-M-B**症候群は, それ自体が遺伝性の発育異常であり, 治療の対象とは, なり得ないであろう。糖尿病ならびに尿崩症に対しては, 治療を行なうべきであろう。すなわち, 著者の症例では, 糖尿病に対しては, 初期には, **insulin**療法を行なつたが, 後には, 経口抗糖尿病薬への転換が可能となり, 尿崩症が明らかになった時点からは, 抗利尿作用があるといわれる**P 607¹⁹⁾**を用い, 一時的に尿量の減少を認めることが出来た。しかし, **thiazide**系利尿薬には, 期待したほどの効果が認められなかつた。

結 語

肥満, 網膜色素変性, 知能障害, 多指趾症, 血族結婚を伴つた26才の女性に, **Laurence-Moon-**

Biedl症候群という診断を下したが, この症例では, 同時に, 糖尿病, 尿崩症, **Kleine-Levin**症候群などの多彩な合併が認められたので, 誠に, 興味ある症例と考え, 文献的考察をも加えて報告した。

文 献

- 1) Laurence, J.Z. and R.C.Moon.: Brit. Ophth. Rev. 2: 32, 1866. —2) Bardet, G.: Univ. Paris Thesis. 470: 170. 1920. —3) Biedl, A.: Deutsch. Med. Wchschr. 48: 1630, 1922. —4) Ross, C.F. L., Crome and D.Y. Mackenzie.: J. Path. Bact. 72: 161, 1956. —5) 野村, 佐々: 内科, 2: 150, 1957. —6) 狩野, 松岡: 小児科紀要, 7: 69, 1961. —7) 石川: 日内会誌, 61: 53, 1972. —8) 三宅, 井村: 日本臨床, 20: 373, 1962. —9) 井出, 金子, 塩沢: 日内会誌, 43: 918, 1955. —10) Warkany, J., G.S. Fruaenberger and A.G. Mitchell.: Amer. J. Dis. Child. 53: 455, 1937. —11) Csik, L. and K. Mather. Ann Euge. (Lond.) 8: 128, 1938. —12) Ornsteen, A.M.: Amer. J. Med. Sc. 183: 256, 1932. —13) Panse, F.: Allg. Zschr. Psych. 112: 106, 1939. —14) M.C. Laughin 代謝, 8: 488, 1972, 臨時増刊. —15) 薄井ら: 日内会誌, 58: 184, 1969. —16) 浅野ら: Medical, J. of Shinshu Univ. 8. (I-2) —17) Barlow, E.D. and de Wardener, H.E.: compulsive and water drinking. Quart. J. Med. 28: 235, 1959. —18) Bretz, G.W.: Amer. J. Med. 4: 398, 1970. —19) 浦壁ら: 内科, 28: 58, 1971.