

琉球大学学術リポジトリ

[原著]糖尿病を合併したDown症候群の1例

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: 出版者: 琉球大学保健学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 福満, 昭二, 坂本, 安弘, 尾上, 昭六, 小林, 忠功, 百崎, 末雄, 井芹, 嘉久, 梶原, 敬三, 森山, 弘之, 吉村, 明紀, 三村, 悟郎, Fukumitsu, Shoji, Sakamoto, Yasuhiro, Onoue, Shoroku, Kobayashi, Chuko, Momosaki, Sueo, Iseri, Yoshihisa, Kajiwara, Keizo, Moriyama, Hiroyuki, Yoshimura, Akinori メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016503 |

糖尿病を合併したDown症候群の1例

健康保険八代総合病院

福満昭二・坂本安弘・尾上昭六・小林忠功・百崎末雄

井芹内科医院

井 芹 嘉 久

大牟田済生会病院内科

梶 原 敬 三

熊本大学体質医学研究所小児体質学

森 山 弘 之 ・ 吉 村 明 紀

琉球大学保健学部 第一内科

三 村 悟 郎

糖尿病の発症に対して遺伝が重要な役割を占めることは、糖尿病患者の発症が家族集積性を示すことおよび三村ら¹⁾による双生児に関する研究によって今日疑いのない事実である。また糖尿病の遺伝機構に関しても、三村ら²⁾の研究により漸次解明されようとしている。

染色体異常と糖尿病に関する研究は、海外においては後述するようにダウン症候群と糖尿病に関するMilunskyらの報告があるが、わが国においては疫学的研究の報告は今日まだ行なわれていないのが現状である。

三村ら³⁾は先に糖尿病を合併したダウン症候群の1例について報告し、染色体異常と耐糖能異常との間に直接関係はないものと考えられると報告し、その理由として糖尿病の遺伝が量的形質の遺伝であり、質的形質の遺伝ではないことを指摘すると共に、今後さらに多くの症例が報告されて統計的に検討を加えることを期待すると報告している。

今回われわれはダウン症候群に糖尿病を合併した症例を経験したので報告する。

症例：○崎○一，男，17歳

主訴：口渇，多飲，多尿，体重減少

家族歴：図1に示すように、母方の叔父と祖母に糖尿病が認められる。両親は健在であり，1人の妹も健康である。両親及び妹の50gブドウ糖負荷試験における血糖値，血中インスリン値は表1に示した。血糖曲線はいずれも正常型を示し，Insulinogenic indexは，父，母，妹においてそれぞれ1.3，0.6，0.22で

であった。

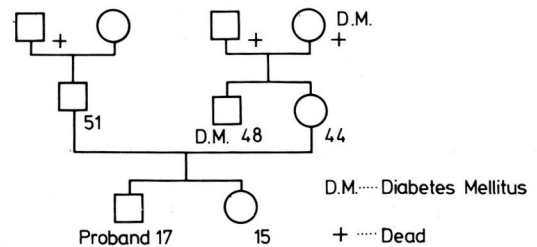


Fig. 1. Pedigree of Kindred K.

現病歴：生下時体重は3,200gで生後3ヶ月ごろ熊本大学小児科に入院し，ダウン症候群の診断を受けたが，精密検査の結果では特に循環器系，血液疾患などの合併症は認められず，その後一般状態は良好で某施設で生活していた。IQは33であった。

昭和51年8月19日，眼科通院の途次バスから降車する際に誤って滑り，右下肢腓骨骨折を来し，某外科において治療を受けていたところ，同年9月9日頃より急に口渇，多飲，多尿が認められるようになったのに家人が気づき，井芹内科医院を受診したところ，糖尿病を指摘され，同年9月16日八代総合病院を紹介され，即日入院した。

現症：身長153cm，体重41.5kg，栄養は特に不良とはいえないが，四肢骨格筋にはやゝ發育不良が認められた。脈拍68/分，整で緊張は良好であった。眼瞼結膜に充血が認められる。心音は純，胸部は打聴診上異常所見はなく腹部に肝，脾は触れない。膝蓋腱反射はやゝ減弱しているが，病的反射は認められない。

Table 1. Blood Sugar and Immunoreactive Insulin during a 50 grams oral Glucose Tolerance Test of Pedigree of Kindred K.

| | Age | Blood Sugar mg/100ml | | | | | Immunoreactive Insulin U/ml | | | | |
|--------|-----|----------------------|-----|-----|----|------------|-----------------------------|----|----|----|-------------|
| | | Fasting | 30 | 60 | 90 | 120minutes | Fasting | 30 | 60 | 90 | 120 minutes |
| Father | 50 | 85 | 115 | 81 | 90 | 71 | 9 | 48 | 25 | 36 | 29 |
| Mothe | 44 | 92 | 152 | 119 | 77 | 62 | 7 | 40 | 61 | 17 | 7 |
| Sister | 14 | 77 | 113 | 85 | 85 | 67 | 8 | 16 | 20 | 15 | 13 |

一般検査所見ではTriosorb 36%, 尿酸値 8.63 mg/dl とそれぞれやゝ高値を示し, また電解質ではMgが2.7mg/dlで正常値を僅かに超えている。免疫グロブリンではIgAが310mg/dlで, 正常範囲よりやゝ高値の傾向を示したがIgG, IgMは共に正常値を示した。その他の血液生化学検査では異常を認めなかった。

染色体検査は図2に示すように21-Trisomy型であることが判明した。

眼科的には睫毛内皮が認められるが, 糖尿病性網膜症の所見は認められない。

心電図, 心X線写真, 超音波検査所見は何れも正常範囲であった。

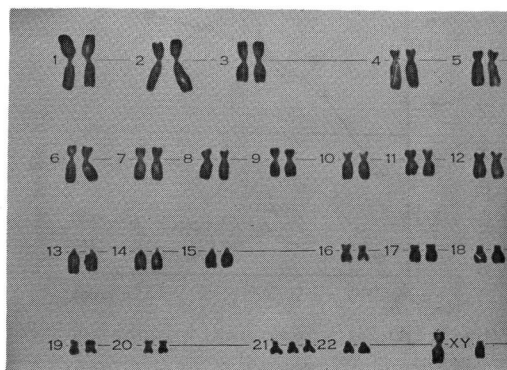


Fig. 2. 21-Trisomy.



Fig. 3. Finger and palm prints.

指掌紋については、図3に示したように、両側手掌に横断皺裂が認められ、また全手指ともUlnar 100p型でありRadial 100p型は認められない。

50gブドウ糖負荷試験の成績は図4に示すように、空腹時血糖値177mg/100ml、30分値315mg/100ml、60分値387mg/100ml、90分値428mg/100ml、120分値454mg/100mlで糖尿病型を示し、血中インスリンは低反応型である。尿中ケトン体は陰性であった。

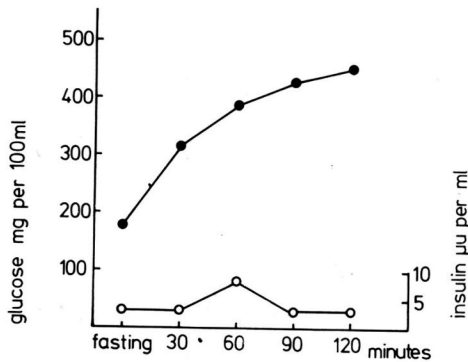


Fig. 4. Blood Sugar and Immunoreactive Insulin during a oral Glucose Tolerance Test.

治療及び経過

入院後の50gブドウ糖負荷試験、空腹時血糖の経過は図5、図6に示した。

入院後食事療法として総カロリー1,500 calの糖尿

病食で経過観察を行ったところ、空腹時血糖は入院時177mg/100mlであったが、図6に示すように1週後196mg/100ml、2週後165mg/100ml、3週後127mg/100ml、4週後123mg/100mlと漸次下降した。自覚症状は2週後に消失した。

入院翌日整形外科を受診し、骨折は骨癒合が完成していると診断され、ギプス包帯はシャーレに替えられ、3日後にはシャーレも除去され、これと共に漸次歩行その他の機能訓練を開始して運動量は増加した。

しかしながら体重は標準体重約50kgと算定されたにもかかわらず、入院時41.5kgであった体重は入院後も僅かずつ減少傾向を示し、約1ヶ月後には39kgとなったため、食事を総カロリー2,000 calの糖尿病食に変更した。

その後体重は41.2kgに増加したが、再び体重減少傾向を示したので、総カロリー2,100 calに変更した。その後は特に自覚症状も特記すべきものはなく、図5、図6に示すように50gブドウ糖負荷試験、空腹時血糖値も良好にコントロールされていたが、昭和52年に入って再び耐糖能が低下する傾向が認められた。昭和52年4月8日、空腹時血糖185mg/100mlであったが家族の希望により退院した。しかしながら退院3週後に空腹時血糖は231mg/100ml、4週後には192mg/100mlとなり、口渴を認め、体重減少、倦怠感著明で5月16日に再び入院した。5月23日の50gブドウ糖負荷試験では、空腹時血糖302mg/100ml、頂値601mg/100mlとなり、病状が悪化したため直ちにインスリン療法を開始した。インスリン量は1日

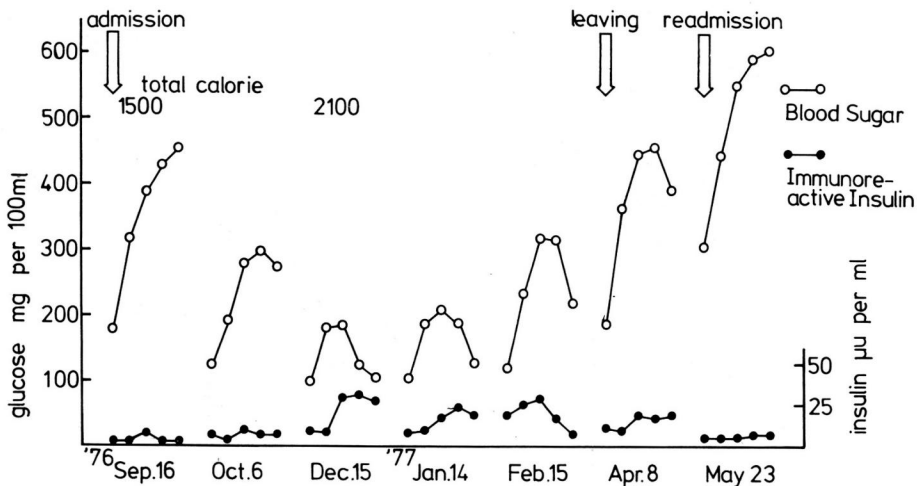


Fig. 5. Change of Blood Sugar and Immunoreactive Insulin during 50 grams Oral Glucose Tolerance Tests.

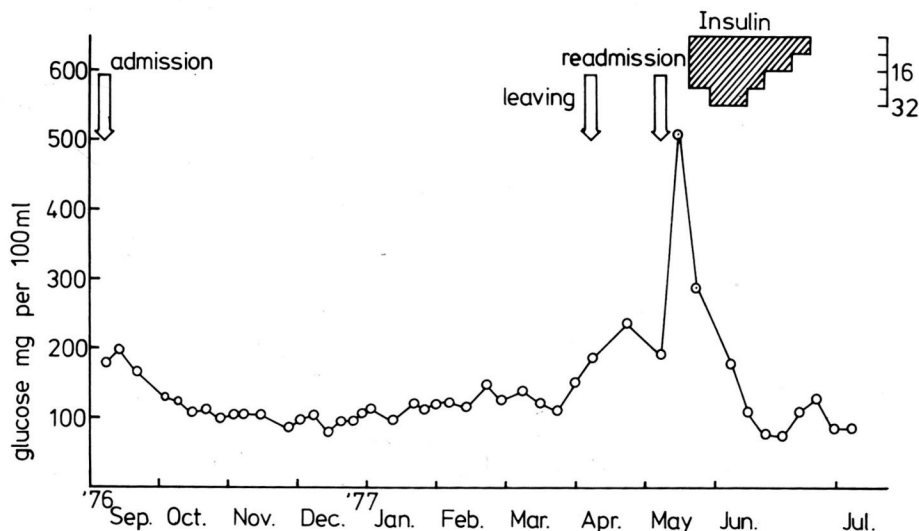


Fig. 6. Change of Fasting Blood Sugar.

量24単位から開始して最大使用量1日32単位であり、コントロールの改善と共に漸減し、1日8単位を7日間使用後、6月26日にインスリン注射は中止した。この間の血糖値の変動は図6に示したように極めて良好なコントロールが得られたが、インスリン中止後は血糖値は一時軽度上昇傾向が認められた。

インスリン注射液は、アクトラピッドインスリンを毎食前30分に使用したが、1日量8単位の期間だけはレンテインスリンを使用した。

考 案

21-Trisomy型のダウン症候群の17歳の男子に糖尿病を合併した症例につき報告した。家族歴では、母方の叔父と祖母に糖尿病があることが注目された。

家族調査では、両親及び同胞について50gブドウ糖負荷試験を行った結果、いずれも正常型の血糖曲線を示したが、Insulinogenic indexは父、母、妹においてそれぞれ1.3, 0.6, 0.22であり、特に妹において低反応型であった。患者は初診時の50gブドウ糖負荷試験において空腹時血糖177mg/100ml, 頂値454mg/100ml(2時間値)であったが、入院後は食事療法のみで約4ヶ月は良好なコントロールが得られたが、5ヶ月頃より再び血糖値の上昇が認められ、発病後7ヶ月に家族の希望により退院を許可したところ再び臨床症状として口渇、体重減少を来し再入院してインスリン療法を行った。一般検査所見では、ダウ

ン症候群においては血清電解質異常(Mgの上昇)、免疫学的検査異常(IgGの上昇, IgAの上昇)などが報告されているが、本症例ではMgが上昇傾向を示し、IgG, IgMは正常値上限を示したがIgAは上昇傾向を示した。また本症にはHB抗原の保有率が高く、本症候群の発生とウィルス性肝炎との関係を論じている報告もあるが、本症例においてはHB抗原は陰性であった。

三村らは12歳の男子の21-Trisomy型のダウン症候群に糖尿病を合併した症例を報告しているが、その症例においては母親に耐糖能低下が認められたこと、動脈管開存症手術後約3ヶ月で糖尿病を発症しており、手術またはそれに伴う因子が発症の誘因である可能性を指摘し、染色体異常と耐糖能異常の間には直接関係はないものと考えられると報告している。

今回の報告例と上記の症例を比較すると、表2に示すように両者共に1)糖尿病の家族歴があること。2)手術、外傷などの身体的ストレス後に発症していること。3)男性であること。4)インスリン注射依存性であることなどの共通点を示すことが注目され、特に両者とも糖尿病家系者であることは興味深い。

ダウン症候群と糖尿病の合併については、1954年にCone⁴⁾がはじめて発表し、Farquhar⁵⁾はスコットランドの15歳以下の若年の糖尿病のうちダウン症候群を合併している率が高いことを報告した。White⁶⁾は6,200人の15歳以下の小児糖尿病のうち、1,000人

Table 2. Comparison between this Case and a Case which reported by Mimura.

| | This case | Mimura's case |
|-------------------------------------|---------------|------------------|
| Age of onset | 17 | 12 |
| Sex | male | male |
| Age of mother at birth | 26 | 45 |
| Chromosome | 21-trisomy | 21-trisomy |
| Family history of diabetes mellitus | (+) | (+) |
| Cause of onset | bone fracture | operation of PDA |
| Retinopathy | (-) | (-) |
| 50 grams glucose tolerance test | | |
| Fasting | 177 | 272 |
| 30 | 315 | 452 |
| 60 | 387 | 524 |
| 90 | 428 | 464 |
| 120 | 454 | 440 |
| Insulin injection | (+) | (+) |

に1人の比率でダウン症候群の合併を認めている。MilunskyとNeurath⁷⁾はイギリスと米国のダウン症候群の患者20,362人に質問紙を送付し、88人に糖尿病が合併していることを確認している。0~9歳、10~14歳、15~19歳の一般人口の中の糖尿病の頻度はそれぞれ0.4, 1.2, 1.7% (1,000人当たり)であるが、ダウン症候群においてはその頻度は2.7, 3.9, 5.1%であり、0~9歳までは約6.8倍、10~14歳においては約3.3倍、15~19歳においては約3倍の高頻度にダウン症候群と糖尿病の合併が認められた。

このダウン症候群に糖尿病を合併した者24人の両親42人(平均年齢31歳)に100gブドウ糖負荷試験を行ない、19.1%にChemical diabetesを発見しているが、この比率は一般成人人口からの糖尿病の頻度に比べ2~3倍高いことが指摘される。家族歴からみるとダウン症候群においては糖尿病の家族歴が47.2%にみとめられ、一般人口の家族歴陽性率11.5%に比べて有意に高いとMilunsky⁸⁾は報告している。これらの成績からMilunskyらはダウン症候群と糖尿病が高頻度にみとめられる理由として、糖尿病とダウン症候群は共に遺伝素質があり、この両者を有する場合があること、両親が糖尿病の場合、Prediabetesの場合に子供にダウン症候群をおこさせる可能性があることを指摘している。Navarette⁹⁾は糖尿病またはPrediabetesの母親の子供9人にダウン症候群を報告している。また染色体異常と自己免疫機構との関連

性が推定されていること、糖尿病と自己免疫機構との関連性から糖尿病と染色体異常に自己免疫機構が関与している可能性も推定されている。

わが国においてはダウン症候群と糖尿病に関する疫学的研究の報告は行なわれていないので、その実態については今日なお不明である。

しかしながら糖尿病の発症において遺伝が重要な因子であることは今日疑いのないところであり、もしMilunskyが述べているようにダウン症候群において糖尿病の発生頻度が高いとすれば、染色体異常と糖尿病発症の間に何らかの関連があることも否定することはできないであろうと考えられる。

以上の理由から、今後更に多くの症例についてダウン症候群と糖尿病の関連についての研究を行なうことは、単にダウン症候群の健康管理という臨床上の意義だけでなく、さらに糖尿病の成因と発症、遺伝機構の解明に対しても何らかの示唆を与えるものであらうと考えられる。

ま と め

糖尿病を合併した17歳の男子のDown症候群の1例を報告した。

1) 骨折3週間後に糖尿病が発病し、食事療法を行い、血糖のコントロールは約7ヶ月間良好であったが、その後顕性糖尿病となりインスリン療法へ移行した。しかしその後再び食事療法のみでコントロールができ

るようになった。

2) 本症は21-Trisomy の染色体異常を有していた。

3) 糖尿病の家族歴がみとめられた。

文 献

- 1) 三村悟郎, 陣内富男, 城戸栄爾, 梶原敬三, 石本祥二郎, 宮川俊作, 原 陽一: 糖尿病の成因と予防に関する研究. 第1報. 双生児の血糖調節機構に関する研究. 日本体質学雑誌 41:43-48, 1977. 第2報. 双生児糖尿病の遺伝学的研究. 同誌 41:49-54, 1977.
- 2) Mimura, G., Miyao, S., Koganemaru, K., Haraguchi, Y., Jinnouchi, T. and Hashiguchi, J.: Heredity of diabetes mellitus in Japan. *Diabetes Mellitus in Asia*, 1970. *Exerpta Medica Int. Congr. Series* 221, 83-97, 1970.
- 3) 三村悟郎, 陣内富男, 石原 章, 坂本安弘, 小寺稔, 城戸栄爾, 森山弘之, 竹永幸男: Down's syndrome に合併した小児糖尿病の1例. 体質医学研究所報告 23, 80-86, 1972.
- 4) Conn, T. E.: Diabetes mellitus in a mongoloid. *J. Med. Soc. New Jersey* 51, 66-67, 1954.
- 5) Farquhar, J. W.: Diabetic children in Scotland and the need for care. *Scot. Med. J.* 7, 119-123, 1962.
- 6) White: 7) から引用
- 7) Milunsky, A. and Neurath, P. W.: Diabetes mellitus in Down's syndrome. *Arch. Environ. Health* 17, 372-376, 1968.
- 8) Milunsky, A.: Glucose intolerance in the parents of children with Down's syndrome. *Amer. J. Ment. Defic.* 74, 475-479, 1970.
- 9) Navarette, V. N., Torres, I. H., Rivera, I. R., Shor, V. P. and Garcia, P. M.: Maternal carbohydrate disorder and congenital malformations. *Diabetes* 16, 127-130, 1967.

A Case of Down's Syndrome with Diabetes Mellitus

SHOJI FUKUMITSU, YASUHIRO SAKAMOTO, SHOROKU ONOUE,
CHUKO KOBAYASHI, SUEO MOMOSAKI

Yatsushiro Sogo Hospital

YOSHIHISA ISERI*

Iseri Clinic of Internal Medicine*

KEIZO KAJIWARA**

Department of Internal Medicine, Oumuta Saiseikai Hospital**

HIROYUKI MORIYAMA, AKINORI YOSHIMURA***

Department of Constitutional Pediatrics, Institute of Constitutional Medicine, Kumamoto University***

GORO MIMURA****

First Department of Internal Medicine, College of Health Sciences, University of the Ryukyus****

A clinical profile on a case of Down's syndrome with diabetes mellitus (21-trisomy type) is reported and discussed. The patient, 17 years old, male, was at an onset of diabetes mellitus, with the symptoms of thirst, polyuria and emaciation about three weeks after a bone fracture accident. The blood sugar of the patient had been well controlled at first but after seven months of a remission-like stage the patients became overt with the high blood sugar level suddenly 500 mg/100ml. With a small dose of insulin injection the blood sugar level was controlled well, and no significant complication has been noticed. Both of our two cases, this case and the other case which we reported in 1972, were male and a family history of diabetes mellitus.