

rh IGF-IIによる治療を行なった妖精症の一例

里見 達郎¹⁾, 兼次 洋介¹⁾, 野呂 歩¹⁾, 内田 雅也¹⁾, 水島 正人¹⁾,
中島 健夫¹⁾, 服部 司¹⁾, 深澤雄一郎²⁾

要 旨

【はじめに】妖精症は、特徴的身体所見（子宮内発育遅延、るいそう、多毛、乳頭突出など）にインスリン受容体異常（高血糖、高インスリン血症）を伴う予後不良の疾患である。今回我々は本症を経験したので報告する。

【症例】家族歴に特記すべきことなし。母は26歳、2経妊1経産、子宮内発育遅延で管理入院中、妊娠33週3日、胎児機能不全のため緊急帝王切開となった。児は出生体重1052g (-3.63SD) 身長36.0cm (-2.87SD) の女兒。前院小児科NICUで管理されていたが、日齢8から血糖高値(310mg/dl)を認め、通常のインスリン療法に反応せず、日齢12当科へ紹介入院となった。身体所見、高血糖、高インスリン血症(IRI 1863.5 μ U/dl)より妖精症・インスリン受容体異常と診断した。血糖値は、インスリン投与法を種々変更し大量投与(最大8.9U/kg/日)を行なったが乱高下し体重増加も得られないため、日齢69よりメカセルミンrh IGF-IIに変更した。CSIIポンプによる持続皮下注射と授乳直前のbolus注入の併用で、血糖値はほぼ安定したが、体重増加は得られず、るいそうは持続した。胆汁鬱滞は初期から認め徐々に進行した(直接ビリルビン 23.1mg/dl)。高血圧、心筋肥厚が進行し日齢99より β ブロッカーを開始した。重度の脱肛が出現した。貧血、低タンパク血症が進行し、高度の浮腫、電解質異常を認め、対症的に補充を繰り返したが効果は一時的であった。高度の腹水貯留による呼吸不全のため日齢168より人工呼吸管理を開始したが、日齢181永眠した。

【まとめ】妖精症における血糖コントロールにメカセルミンは有効であったが、全身管理に難渋した。本症はまれな疾患であり文献的考察を加えて報告する。

キーワード：妖精症、高血糖、メカセルミン

はじめに

妖精症はアイルランドの伝説上の妖精Leprechaun(レプリカン)に類似した特徴的身体所見と高血糖を呈するインスリンレセプター異

常症で、予後不良疾患である。常染色体劣性遺伝の形式をとり、保因者頻度は約1000人に1人で、出生頻度は400万人に1人と推計される稀な疾患である。当科で経験した症例を報告する。

1) 市立札幌病院 新生児内科
2) 同 病理診断科

症 例

症例；日齢12、女児。

家族歴；血縁者に致死性遺伝性疾患、糖代謝疾患はなく、異常新生児期死亡はない。両親は血族婚ではなく同胞（姉）は健常。

出生歴および現病歴；母体は26歳、2経妊1経産。19歳時、視神経膠腫の治療を受けている。抗カルジオリピン抗体陽性。

前医総合病院産科にて妊娠管理、妊娠28週頃から子宮内胎児発育不全傾向があり、妊娠33週3日同院に管理入院、胎児機能不全を認めたため緊急帝王切開となった。羊水混濁はなく、アプガースコアは1分9点5分9点で新生児仮死なし。体重1052g (-3.63SD) 身長36.0cm (-2.87SD) 頭囲27.5cm (-1.56SD) 胸囲21.0cmであった。早産極低出生体重児として同院小児科NICUに入院となった。

胎盤は375グラムで、病理検査では梗塞は認めず、胎児子宮内発育不全の原因となりうる所見はなかった。

前医での入院臨床経過；保育器に収容後、10%糖液で経静脈的輸液を開始した。出生直後の新生児一過性多呼吸は30%酸素投与を要した。2日間ABPC、CTXを投与した。日齢2で動脈管の自然閉鎖が確認された。

日齢1から経鼻カテーテル栄養を開始したが、日齢2に血性の胃内容物があり、急性胃粘膜病変として日齢5までH2ブロッカーを投与した。日齢9で経腸栄養は100ml/kgを超えた。日齢9より多尿となった。日齢11で38.3度の発熱と活気不良を

認めたため、細菌感染症疑いでABPCとCTXを静注した。CRPは陰性で経過した。早期新生児期の黄疸は光線治療を要しなかった。

血液検査では、出生時から貧血があり（Hb 9.4 g/dl）、日齢11にHb 5.6g/dlとなり濃厚赤血球輸血を施行。血液凝固系検査では、日齢10、PT 28.2秒（24.9%、INR 2.43）、APTT 90.6秒、Fib <50mg/dlと凝固能の低下を認め、新鮮凍結血漿を投与した。

血糖値の経過；日齢1、空腹時血糖246mg/dlと高値であったため輸液糖濃度を下げ、その後の血糖値は50~100mg/dlで推移した。日齢8より血糖値が250~300mg/dlとなり、多尿と脱水を呈した。日齢10、5%アルブミン製剤を投与した。速効型インスリン持続点滴0.01U/kg/hrで開始し0.3U/kg/hrまで増量したが高血糖は改善なく、日齢12にインスリン抵抗性高血糖症の精査加療目的に当科へ転入院となった。

入院時所見；体重 1053g、身長 32.6cm、頭囲 28.6cm、胸囲 22.7cm。活気は軽度低下。皮膚は貧血様で全身性多毛（図1）を認めた。皮下脂肪は著明に減少していた。両手皮膚はグローブ様で手背には浮腫を認めた（図2）。肺音は清で呼吸障害なく、心音は整、雑音を聴取しなかった。心臓超音波検査では左室壁の軽度肥厚があったが、ほかに構造異常、機能異常を認めなかった。頭部超音波検査および腹部超音波検査では異常所見を認めなかった。入院時および入院初期の血液検査を表に示す（表）。札幌市の濾紙血先天代謝異常スクリーニング検査（タンデムマスを含む）は全て正常だった。



(写真掲載はご家族の希望、承諾あり)

図1



図2

表

WBC	1700 / μ l	BUN	2 mg/dl	アセト酢酸	25.4 μ mol/l
RBC	216 $\times 10^4$ / μ l	Cr	0.23 mg/dl	ヒドロキシ酪酸	27.1 μ mol/l
Hb	6.8 g/dl	Na	140 mEq/l	FFA	0.33 mEq/l
Ht	19.8 %	K	3.9 mEq/l	ソマトメジンC	9.9 ng/ml
Plt	凝集- $\times 10^4$ / μ l	Cl	114 mEq/l	インスリン抗体	陰性
		Ca	9.0 mg/dl		
TP	4.0 g/dl	P	2.3 mg/dl	血液ガス (artery)	
Alb	2.9 g/dl	CRP	<0.02 mg/dl	pH	7.483
TB	7.7 mg/dl			pCO2	30.8 mmHg
DB	0.7 mg/dl	AMON	65 μ g/dl	pO2	75.2 mmHg
GOT	18 IU/l	IRI	1863.5 μ U/ml	HCO3	22.6 mmol/l
GPT	5 IU/l	HbA1c	3.8 %	BE	-0.5 mmol/l
LDH	303 IU/l	HbA1	11.4 %		
ALP	1461 IU/l	HbF	44.6 %	Glu	166 mg/dl
γ GTP	254 IU/l				
ChE	169 IU/l				
CK	16 IU/l				

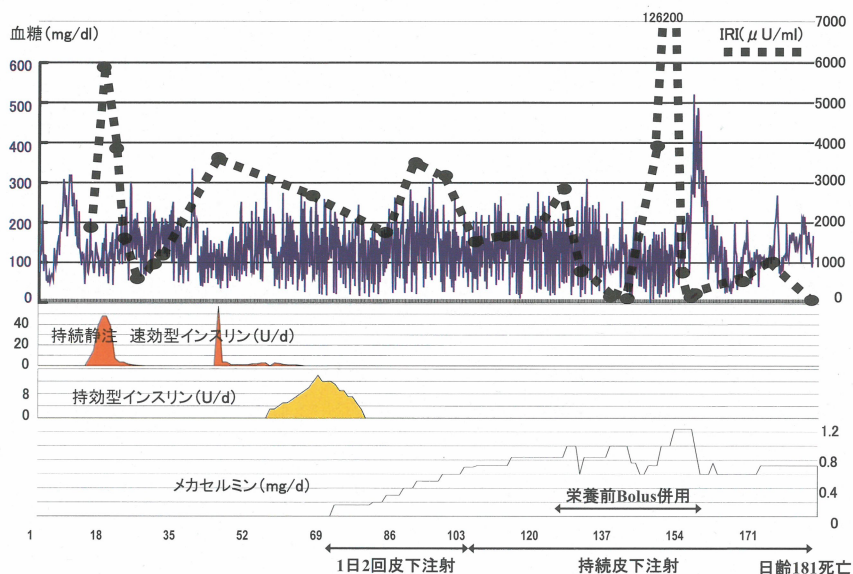


図3

入院後の経過を図3に示す。

高血糖、高インスリン血症、外表所見より妖精症（複合ヘテロ）が強く疑われた。呼吸障害は軽度で少量酸素投与は日齢30で中止した。加療を要する無呼吸発作はなかった。高血糖に対し速効型インスリンの持続静注を継続し、いったん血糖値は改善したためインスリンを減量し日齢25に中止した。その後、再び高血糖となり、日齢42から速効型インスリン持続静注を再開したが、インスリンに対する反応は不定で、血糖値の安定を得ず、インスリンの投与量を頻回に変更を要した。最大

で8.9U/kg/日のインスリン大量療法でも血糖値の安定と体重増加が得られないため、日齢69からメカセルミンrecombinant human insulin-like growth factor I (rh IGF-I) (rh IGF-I、ソマゾンTM)を1日2回の皮下注射を開始し、インスリンを漸減中止し、その後ポンプによる同剤の持続皮下注（最大0.84mg/日）と授乳直前のbolus（最大0.05mgを8回/日）皮下注入の併用で、高血糖はやや軽減した。

血中IRI値は高値が持続した。貧血、低タンパク血症、体重増加不良、全身状態に関しては明ら

かな効果は得られなかった。

胆汁鬱滞は初期から認めていたが（直接ビリルビン 0.7mg/dl）、生後2ヶ月頃より白色便を認め、閉塞性黄疸が進行し直接ビリルビンは最高値で23.1mg/dlとなった。ウルソデオキシコール酸を投与したが効果はなかった。肝胆道Tc-PMTシンチグラフィでは、肝実質への集積遅延あり、胆嚢及び腸管描出を認めなかった。外単径ヘルニア、重度の脱肛を呈するようになった。高インスリン血症によると思われる心筋肥厚と高血圧が徐々に顕在化し、対症的に β blockerを日齢98~145の期間投与したが明らかな改善はなかった。貧血、低タンパク血症が進行し、高度の浮腫、低ナトリウム血症などの電解質異常を認め、対症的に補充療法を繰返したが効果は一時的であった。全身状態の増悪のため経腸栄養と内服薬を中止し、日齢161から中心静脈栄養を行なった。しかしアンモニアが上昇したため日齢168に中心静脈栄養は中止した。

腹部膨満、腹水貯留により呼吸状態が進行性に悪化し、日齢150から鼻カニューラ酸素を、日齢168より人工呼吸管理を開始した。呼吸不全と栄養状態不良のため、日齢181永眠した。

剖検を施行した。外表所見では身長45cm、体重2110g、頭囲32cm、胸囲27cm、腹囲32cmで発育不全、栄養不良が顕著であり、特徴的な顔貌、多毛、突出した乳首、両単径ヘルニア、脱肛などが見られた。黄疸は著明で腹部は膨隆していた。胸腹部所見では胸腔に癒着、胸水なし。腹腔に黄色透明腹水80ml貯留。心臓は25.2gで構造異常、奇形、弁膜の異常は見られない。左室は肥厚し、組織学的に限局性の心筋変性脱落と線維化、石灰化が見られた。肺は左27.4g、右34.8gで腫大があり、びまん性に含気低下が見られた。組織学的に、気管支肺炎、肺水腫、びまん性肺胞障害の像が混在して見られた。グラム陽性球菌のコロニーが散在性に見られた。肝は89.6g、硬度を増して著明な黄疸が見られた。総胆管は非常に細く、胆嚢圧迫で十二指腸乳頭の胆汁はなく、胆嚢から生食を注入したが明らかな流出はみられなかった。組織学的に、門脈域では門脈、固有肝動脈はあるが小葉間胆管は消失しているものが多く見られた。肝小葉では著明な胆汁鬱滞があり、肝細胞索は破壊されて細胆管増生とびまん性線維化が認められた。脾

は30g。腫大があり、鬱血とリンパ濾胞の退縮が見られた。腎は左48.4g、右52.4g、developping kidneyで割面は黄疸色を示し、脾髄境界は不鮮明であった。組織学的には、尿細管の空胞変成と石灰沈着が著明であった。胸腺は小さく萎縮性で、髄質の分化はあるが皮質にはリンパ球はほとんどみられない。膵は外分泌組織の発達は正常であるが、膵ランゲルハンス島の過形成、数的増加が著明であった。食道・胃・小腸・大腸には著変なし。中枢神経には特に問題なし。

考 案

妖精症は、アイルランドの伝説上の妖精Leprechaunに類似していることから付けられた名称で、Donohueが最初に報告した¹⁾。

特徴的身体所見（子宮内発育遅延、るいそう、多毛、脂肪萎縮、弛緩した皮膚、黒色表皮腫、乳頭突出など）にインスリン受容体異常（高血糖、高インスリン血症）を伴う予後不良の遺伝性インスリン抵抗性糖尿病である。女兒にやや多い。遺伝性インスリン抵抗性糖尿病は、臨床的に妖精症、Rabson-Mendenhall症候群、Type Aインスリン抵抗性糖尿病に分類されるが、本症はその中でも最重症とされている。

インスリン受容体や関連遺伝子について多くの報告がある。^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)}

妖精症の血糖異常に対する治療として、新生児期、乳児期には空腹時に低血糖を起こすため頻回の授乳、食事が必要とされる。高血糖、ケトアシドーシスに対しては、大量インスリン療法や、rh IGH-Iによる治療が報告されている⁶⁾。適切な治療が施されなければ、発育不全、感染などにより新生児期に死亡するケースが多く、1歳を越える症例は極めてまれである。

報告されている妖精症を含むインスリン受容体異常の症例^{9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20)} 毎で治療に対する反応や臨床経過が異なるのは、本症に関わるインスリン受容体遺伝子が広範囲にわたり、責任ローカスにより症状の差が大きいことによると思われる。

本症例では、速効型インスリンの持続静注での血糖管理が安定するように思われた期間がごく短く、投与量の変更を頻回に要した。血糖値の安定、

全身状態の改善、体重増加は得られなかったためメカセルミンに変更したが、血糖値・インスリン値のコントロールは僅かで、全身状態は改善なく、高インスリン血症による心筋肥大を含めた臓器肥大が示唆された。

糖を十分に利用できないことによる高度の低栄養が基礎にあり、直接死因は細菌性肺炎と肝内胆汁鬱滞による肝不全と考えられた。

肝臓は組織学的に、高度の肝内胆汁鬱滞と肝内胆管の消失があり、肝外胆管の狭小化もみられた。文献的には肝内胆汁鬱滞、胆管増生の記載があり²¹⁾、トルコの症例²²⁾では肝内胆汁鬱滞と胆管消失の記載がある。本症例では極型の先天性胆道閉鎖症の可能性はあるが、文献的には先天性胆道閉鎖症合併例の報告は見つけられなかった。襟ランゲルハンス島の過形成と数的増加が著明であった。

結 語

妖精症の特徴的身体所見を示し、高血糖および高インスリン血症を呈した女児例を経験した。大量インスリン療法での血糖管理に難渋し、メカセルミンでの加療を行なった。血糖値の変動は改善したものの、全身状態は増悪する一方で、メカセルミンで成長・発育・生存を得ることは困難であった。本症はその変異がインスリン受容体遺伝子全領域にみられ、重症度が個々に異なる症候群であり、症例ごとの治療戦略が求められる疾患と考えられた。

参考文献

- 1) Donohue. WL., Uchida. I.: Leprechaunism. J Pediatr 45 : 505-519, 1954.
- 2) 岸本美也子、春日雅人：インスリン受容体異常症 [A型]. 別冊 日本臨床 領域別症候群 2 内分泌症候群 (下巻) : 170-173, 1993
- 3) 小林正、高田康光、笹岡利安・他：インスリン・レセプター異常症の臨床病体的意義. 最新医学 42巻 5号 : 914-919, 1987
- 4) 永田憲行、松田一郎：レプリコニズム. 蛋白質 核酸 酵素 vol. 33 No.5 : 865-869, 1988
- 5) 門脇 孝、春日雅人：インスリン受容体異常症. 日本臨床 49巻 1991年増刊号 糖尿病 (下巻) : 721-730, 1991
- 6) 藤枝憲二：インスリン抵抗性・耐糖能異常を伴う遺伝性 (先天性) 症候群 妖精症症候群 (Donohue症候群). 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ 3 : 94-99, 2006
- 7) 諸岡啓一：インスリン抵抗性 (耐糖能異常) を伴う遺伝性 (先天性) 症候群 妖精症症候群. 別冊 日本臨床 領域別症候群 2 内分泌症候群 (下巻) : 502-505, 1993
- 8) 今村武史、小林 正：インスリン受容体異常症の臨床分子遺伝学—インスリン抵抗症特殊型 Donohue症候群 (Leprechaunism). 日本臨床 第52巻 No.10 : 2643-2647, 1994
- 9) 郷司克己、高田康光、小林 正：インスリン受容体異常を示したLeprechaunismの1例. Diabetes Journal, vol. 13 No.2 : 61-69, 1985.
- 10) 郷司克己、高田康光、小林 正：Leprechaunism—インスリンレセプター異常による著明なインスリン抵抗性を示した女児例—. 日内分泌会誌, 61 : 924-935, 1985.
- 11) 原田真耶、内瀉安子、片岡菜奈子・他：インスリン受容体異常症A型に対する19年間のIGF-1治療. 糖尿病, 53巻 8号 : 626-630, 2010.
- 12) 村下眞理、田島敏広、中江 淳・他：インスリン受容体遺伝子異常による妖精症 (Leprechaunism). 日本臨床, 第60巻 No.2 : 344-349, 2002.
- 13) Philippe. F. Backeljauw., Cresio. Alves., Margaret. Eidson., et al: Effect of insulin-like growth factor I in two patients with leprechaunism. • Pediatric research., vol 36 no 6 : 749-754, 1994
- 14) Alan. M. Rosenberg., James. C. Haworth., G. William. Degroot., et al: A case of leprechaunism with severe hyperinsulinemia. • Feb • Am J. Dis. Child., vol 134 : 170-175, 1980
- 15) E. J. Schoenle., P. D. Zenobi., T. Torresani., et al: Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF I) reduces hyperglycaemia in patients with extreme insulin resistance. • Nov • Diabetologia., vol 34 : 675-679, 1991

- 16) Kuzuya. H., Matsuura. N., Sakamoto. M., et al: Trial of insulinlike growth factor I therapy for patients with extreme insulin resistance syndromes. ・ May ・ Diabetes., vol 42 : 696-705, 1993
- 17) 佐藤純一、黒木春郎、勝木利行・他：インスリンのレセプター結合能に異常を認めたLeprechaunismの1例. 日本小児科学会雑誌、98巻7号：1400-1404、1994.
- 18) 高柳正樹：Leprechaunism（妖精症）－インスリン受容体異常症－. 小児内科 vol.23 no.11：1784-1789、1991
- 19) 諸岡啓一：各種疾患にみられる神経疾患 奇形症候群 Leprechaunism (Donohue症候群). 別冊 日本臨床 領域別症候群 30：207-208、2000
- 20) 里村憲一、川瀬千晶、山本勝輔：新生児期からrecombinant human insulin-like growth factor I 投与を開始したDonohue症候群（妖精症）の1例. ホルモンと臨床 vol.48増刊号：183-187、2000
- 21) Alastair D. Burt, Bernard C. Portmann, Linda D. Ferrell, MacSween's Pathology of the liver (5th ed), p292-293 Elsevier Health Sciences UK, 2011
- 22) Gürgey A, Gögüş S, Saatçi U, et al: Leprechaunism in two Turkish patients. Turk J Pediatr 39(3) : 387-93, 1997

A case of leprechaunism treated by rh IGF-I
(recombinant human insulin-like growth factor)

Tatsuo Satomi¹⁾, Yosuke Kaneshi¹⁾, Ayumu Noro¹⁾, Masaya Uchida¹⁾, Masato Mizushima¹⁾,
Takeo Nakajima¹⁾, Satoshi Hattori¹⁾, Yuichiro Fukasawa²⁾

1) *Department of Neonatology, Sapporo City General Hospital*

2) *Department of Pathology, Sapporo City General Hospital*

Summary

Leprechaunism is an extremely miserable prognosis with characteristic findings (IUGR, lean body, hypertrichosis) and an insulin-receptor disorder (hyperglycemia, hyper-insulinemia). Our case showed no particular comments in the family history. Her mother was 26 years old, and G2P1 at admission because of IUGR, so emergency cesarian-section was done for fetus failure. The infant was female, her birth weight was 1052g and her height was 36.0cm. On day 8, hyperglycemia (310mg/dl) was noticed at the previous NICU. Her hyperglycemia did not react to normal medication, so she was carried to our hospital. We diagnosed the illness as leprechaunism (insulin-receptor disorder) by physical findings, hyperglycemia and hyper-insulinemia (IRI 1863 μ U/dl). Hyperglycemia was not controlled in spite of a large dose of insulin medication (max 8.9U/kg/day), and she did not gain weight. We started mecasermin therapy on day 69. Blood sugar level was controlled by using both continuous subcutaneous injection and bolus injection just before feeding. However, she still did not gain weight, and her lean body was continuous. Cholestasis was noticed in the early stage, and it was progressive (max d-Bil 23.1mg/dl). On day 99, we started β -blocker medication because of hypertension and hypertrophy of myocardium. Severe anal prolapse appeared. We treated symptoms as anemia, hypoproteinemia and electrolyte imbalance, but the efficacy was temporary. On day 168, she needed mechanical ventilation because of respiratory failure for serious ascites, and she ultimately died on day 181.

In conclusion: mecasermin was useful for control of hyperglycemia of leprechaunism, but we had difficulty in controlling her general physical condition. Leprechaunism is an extremely rare disease.

Keywords : leprechaunism, hyperglycemia, mecasermin