

図2 採血のタイミングと中性脂肪 (TG) の平均値・分布との関係

図2-A: 小学5年生男子, 図2-B: 小学5年生女子, 図2-C: 中学1年生男子および図2-D: 中学1年生女子

採血のタイミングが空腹時(朝食前)と食後1時間以内, 食後1~2時間以内, 食後2~3時間以内, 食後3時間以降に採血した学童の場合にわけて, それぞれにおけるTG値の平均値, 標準偏差, さらに85パーセントイル, 90パーセントイル, 95パーセントイルに相当するTG値を示す。

についてはA診断基準案に於いては小学5年生男子では9.0%, 小学5年生女子では8.0%, 中学1年生男子では11.1%, 中学1年生女子では5.4%で, B診断基準案に於いては小学5年生男子では11.2%, 小学5年生女子では9.6%, 中学1年生男子では14.9%, 中学1年生女子では6.5%であった。以上より, 小児期MetSの頻度は成人でのMetSの頻度に比べ低いものの, 肥満があった場合に於いてはMetSの頻度は7~14倍と極端に高くなる。また, 性差では女子より男子の方が全体でも肥満があった場合でもMetSの頻度は高かった。さらに, 肥満群による検査項目の異常値出現頻度はTGが最も多く, 次に血圧であった。

考 察

1) 食後採血における生活習慣病検診の診断基準案の追加について

現在, 全国各地で医師会, 教育委員会等の協力のもとに, 小児の生活習慣病予防検診が行われている。こ

れまでのところ, これらの検診において小児期MetSの診断は空腹時採血の結果をもとに判断されている。

いっぽう, 実際の検診では主に検診業者の検査技師が学校に於いて多数の学童を採血することとなり, 検診業者の都合により必ずしも検診の採血が朝早い時間帯に行われるとは限らず, 昼近い時間帯あるいは午後になることもあり得る。また, 学校や教育委員会などの教育関係者, PTA, 父兄の空腹時採血に対する心配・抵抗感など様々な理由により空腹時採血が行えない場合もある。実際, 市川市に於いても, 検診業者の都合や教育委員会の空腹時採血に対する心配・危惧などにより, 朝食後に採血を行うことを原則とした検診を行った。もちろん, 私どもの基本的姿勢は空腹時採血による検診を推奨し, 食後採血を推進するというものではない。しかしながら, 上記背景を踏まえると, 小児生活習慣病検診において小児期MetSの診断を判定する際, 空腹時採血を基本とするものの, 食後採血でも小児期MetSの判定が行えるようにすることも必

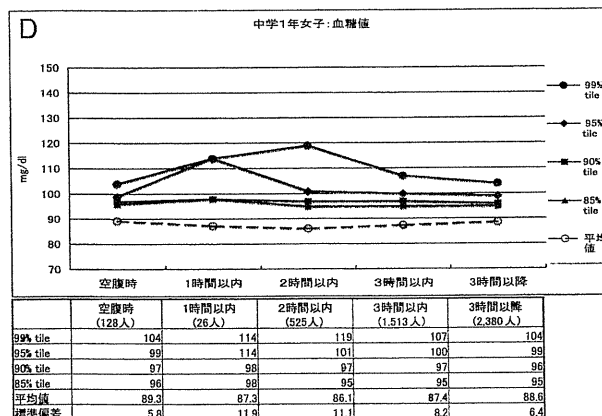
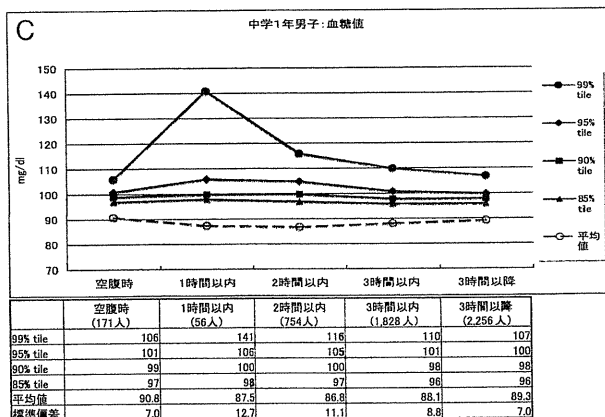
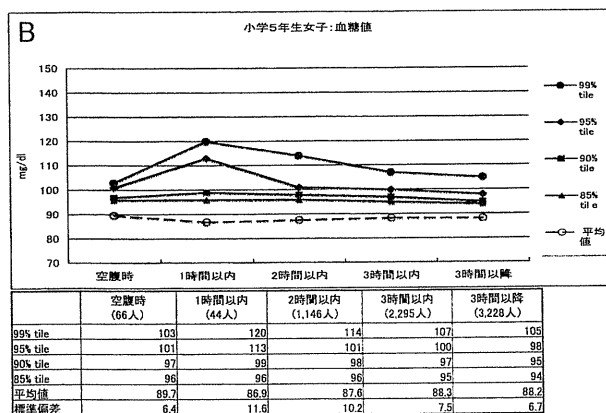
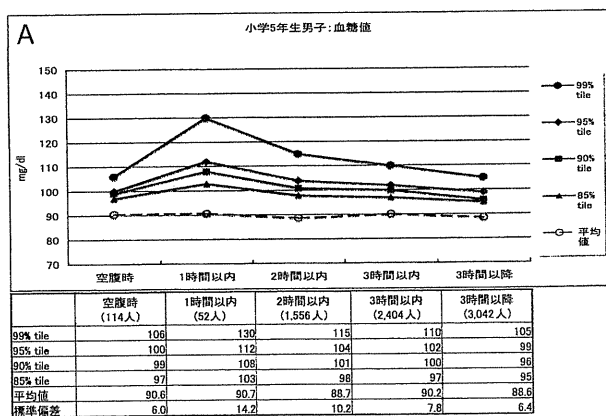


図3 採血のタイミングと血糖値の平均値・分布との関係

図3-A: 小学5年生男子, 図3-B: 小学5年生女子, 図3-C: 中学1年生男子および図3-D: 中学1年生女子

採血のタイミングが空腹時(朝食前)と食後1時間以内, 食後1~2時間以内, 食後2~3時間以内, 食後3時間以降に採血した学童の場合にわけて, それぞれにおける血糖値の平均値, 標準偏差, さらに85パーセントイル, 90パーセントイル, 95パーセントイル, 99パーセントイルに相当する血糖値を示す。

要と考えた。以上の理由により, 食後採血における小児期 MetS の診断基準値の検討を行った。この診断基準案が策定されれば, 採血時間を空腹時のみに設定することにとらわれないため, より小児生活習慣病検診が行いやすいものと判断され, 今後全国で食後における生活習慣病検診が広く行われるものと想定できる。

2) 食後検診における小児期 MetS の診断基準の考案

日本人小児期 MetS の診断基準案は 2007 年に厚生労働省科学研究班(大関班)から出されている⁵⁾。これは本邦の成人診断基準との整合性を考慮し, 用いられている基準値は小児肥満症判定基準⁶⁾のものを参考にしている。これらは NCEP ATPIII の基準⁷⁾を参考にした Weiss ら⁸⁾の診断基準や Bonney ら⁹⁾の提唱した小児期 MetS の診断基準と同様に TG 値, 血圧においては 95 パーセントイル値を基準としており, HDL-C 値は 5 パーセントイルを基準としている。そこで, 食後における小児期 MetS の診断基準を考慮した場合, 基

準値がほぼ 95 パーセントイルに相当する値であること, 診断基準が簡便でわかりやすいこと, 基準値に妥当性があることを基準値設定の基本とした。また, 腹囲, 腹囲/身長比, 血圧, HDL-C については空腹時とほとんど変化しないので, 食後も空腹時と同様の基準値でよいと考えられた。一方, 小児期 MetS の基準のなかで, TG 値と血糖値は, 食事摂取による影響を受けるため, 現行の MetS の基準を用いることはできない。5 年間の食後採血を基本とする検診での結果を分析し, 食後での TG 値および血糖値の基準値設定を検討した。

TG 値に関しては, 空腹採血より食後上昇するものの, 食後 1 時間以内から食後 3 時間以内においては TG 値の 90~95 パーセントイル値は比較的一定値をとり, 95 パーセントイル値は約 180mg/dl に相当し, 食後 3 時間以降ではやや低下, その 95 パーセントイル値はほぼ 150~180mg/dl 相当でその勾配は緩やかであった結果を踏まえて診断基準を考案した。TG の

表3 メタボリックシンドロームの頻度

現行の診断基準に食後検診（食後に採血した場合）での診断基準を加えた基準（表1）における各項目の異常値を示した頻度と小児メタボリックシンドロームおよび予備群の頻度を示す。

	小学5年生男子 (n=7,168)						小学5年生女子 (n=6,779)					
	全体 (n=7,168)		腹囲群* (n=1,139)		肥満群** (n=782)		全体 (n=6,779)		腹囲群* (n=547)		肥満群** (n=465)	
	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)
腹囲*	1,139	15.9	1,139	100.0	735	94.0	547	8.1	547	100.0	367	78.9
血圧	489	6.8	172	15.7	145	18.5	456	6.7	77	14.1	81	17.4
HDL-C	112	1.6	57	5.2	44	5.6	92	1.4	34	6.2	28	6.0
A 診断基準案	n=7,164		n=1,139		n=782		n=6,776		n=547		n=465	
TG	523	7.3	222	19.5	174	22.3	472	7.0	128	23.4	101	21.7
血糖値	454	6.3	110	9.7	81	10.4	236	3.5	38	6.9	41	8.8
MetS 予備群***	346	4.8	346	30.4	252	32.2	150	2.2	150	27.4	108	23.2
MetS 群	83	1.2	83	7.3	70	9.0	40	0.6	40	7.3	37	8.0
B 診断基準案	n=5,446		n=864		n=592		n=5,523		n=428		n=377	
TG	503	9.2	207	24.0	154	26.0	507	9.2	117	27.3	96	25.5
血糖値	446	8.2	106	12.3	78	13.2	233	4.2	38	8.9	41	10.9
MetS 予備群***	279	5.1	279	33.3	196	33.1	128	2.3	128	29.9	96	25.5
MetS 群	82	1.5	82	9.5	66	11.2	39	0.7	39	9.1	36	9.6

	中学1年生男子 (n=5,065)						中学1年生女子 (n=4,572)					
	全体 (n=5,065)		腹囲群* (n=433)		肥満群** (n=387)		全体 (n=4,572)		腹囲群* (n=272)		肥満群** (n=242)	
	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)
腹囲*	433	8.5	433	100.0	329	85.0	272	5.9	272	100.0	181	74.8
血圧	465	9.2	96	22.2	90	23.3	328	7.2	52	19.1	51	21.1
HDL-C	67	1.3	27	6.2	24	6.2	36	0.8	10	3.7	9	3.7
A 診断基準案	n=5,057		n=433		n=387		n=4,568		n=272		n=242	
TG	322	6.4	96	22.2	89	23.0	312	6.8	42	15.4	36	14.9
血糖値	292	5.8	55	12.7	52	13.4	191	4.2	19	7.0	17	7.0
MetS 予備群***	160	3.2	160	37.0	132	34.1	78	1.7	78	28.7	57	23.6
MetS 群	49	1.0	49	11.3	43	11.1	19	0.4	19	7.0	13	5.4
B 診断基準案	n=4,084		n=338		n=303		n=3,893		n=206		n=185	
TG	310	7.6	88	26.0	80	26.4	334	8.6	44	21.4	38	20.5
血糖値	278	6.8	52	15.4	50	16.5	186	4.8	16	7.8	15	8.1
MetS 予備群***	120	2.9	120	35.5	96	31.7	62	1.6	62	30.1	47	25.4
MetS 群	50	1.2	50	14.8	45	14.9	17	0.4	17	8.3	12	6.5

*：腹囲 \geq 80cmまたは腹囲/身長 \geq 0.5 ただし小学生では \geq 75cm

**：肥満度 \geq 20%

***：腹囲の基準に加え、TG、HDL-Cまたは血糖値の基準のうち1項目以上を有する場合

カットオフ値を食後3時間以内では180mg/dlとし、3時間以降では150mg/dlとするとそれぞれ95パーセントイル値に相当する。従って、TGの基準値を「TG値：食後3時間以内 \geq 180mg/dl、食後3時間以降 \geq 150mg/dl」と設定するのが適当と考え、これを小児期MetSのA診断基準案とした。

さらに、血糖値に関しては、今回の検診結果の分析から、小学5年生、中学1年生共に食後2時間以内の血糖値の分布および変動が大きかったため、食後2時

間以内における基準値は75gOGTT2時間における耐糖能異常（Impaired Glucose Tolerance：IGT）の基準を用いた。これについては、Sabinら⁶⁾が小児肥満児に於いてOGTTの値が心血管疾患の危険因子と十分関連すると報告していること、Weissら⁹⁾が提唱する小児期MetSにおいて耐糖能異常の基準としてIGT（OGTTの2時間血糖値が140~200mg/dl）をあげていることと整合性をもっている。いっぽう、厚生労働科学研究大関班の小児期MetS診断基準における空腹

時血糖の基準値 100mg/dl は今回の検診に於いて小学5年生、中学1年生共に約95パーセントに相当すること、食後2時間以降の95パーセント値は血糖値100mg/dl程度になったこと、他の検診項目であるTGあるいは血圧に於いては95パーセント値をHDLコレステロールは5パーセントを診断基準値としていることを考慮すると、食後2時間以降の血糖値については95パーセント相当である100mg/dlを基準とした。以上より、食後血糖値の結果はMetSの食後の基準値として設定しうるものと判断される。

以上より、食後採血における小児期MetSの診断基準案として血糖値の基準値を以下の如く設定した。すなわち、「血糖値：食後2時間以内 \geq 140mg/dl、食後2時間以降 \geq 100mg/dl。」をA診断基準案として提案する。

さらに、今回の検診での採血時間をみると、学校や検診業者の都合によると思われるが、80.3%の学童が食後2時間以降に採血を受けていること、TGも血糖値も食後2時間以降の分布は比較的安定していること、検診での診断基準としてより簡便な基準であることが望ましいこと、以上より食後採血における小児期MetSのより簡便な診断基準として「食後2時間以降TG値 \geq 150mg/dl、食後2時間以降血糖値 \geq 100mg/dl」を別案としてB診断基準案を提案する。

上記に示した食後採血における小児期MetSのA診断基準案およびB診断基準案は空腹時採血を基準とした厚生労働科学研究大関班の診断基準³⁾と対比させて示すと、表1の如くなる。

さらに、食後採血における診断基準としてはB診断基準案が推奨される。その理由として、1)判定基準がシンプルで判定時に簡便であること。2)採血が食後2時間以上の場合に於いてはTGおよび血糖値の分布が比較的ばらつきが少ないことより小児期MetSを判定するのに迷わないこと。上記利点をあげられる。

従って、小児生活習慣病検診において空腹時採血にて大関班の診断基準で小児期MetSの判定することを基本とするものの、検診が諸般の理由により食後採血による検診となる場合は、採血を食後2時間はあけていただき、食後2時間以降であればB診断基準案にて小児期MetSを判定することを推奨・提案する。なお、どうしても食後2時間をあけずに採血した場合には暫定的にA診断基準案を参考に判断すれば良いと考えている。

3)小児生活習慣病検診での小児期MetSの頻度について

今回検討した食後採血における診断基準案を用いたMetS頻度については小学5年生と中学1年生の男女

においてはA診断基準案で0.4~1.2%、B診断基準案では0.4~1.5%で、肥満群においてはA診断基準案で5.4~11.1%、B診断基準案では6.5~14.9%であった。この頻度は厚生労働省研究班の構成員によるMetS頻度についての報告：全小児の0.5~2%程度(原光彦ら報告)、6~15歳肥満小児では10~15%(高谷竜三ら報告)、5~18歳肥満小児(肥満度22.0~130.7%)では男子で26%、女子で10%(杉原茂孝ら報告)と大きな相違はなく、受け入れられる頻度と考えられる。食後採血における小児期MetSの診断基準が厚生労働科学研究班により定まれば、今後学校現場での小児生活習慣病検診がより容易になり、全国的に広まるものと考えられる。いっぽう、小児期MetSの頻度は成人のMetSの頻度に比し非常に低い頻度であるが、学童においても腹囲が基準値を超えた場合や肥満があった場合ではMetSの頻度は7~14倍に高くなる。特に中学1年男子にこの傾向が強かった。こうしたことから、腹囲：80cm以上(小学生では75cm以上)、腹囲/身長比：0.5以上、肥満度：20%以上の学童については血圧、血糖および脂質系の検査と生活習慣病についての指導や早期の介入を必要とするものと考えられる。さらに、食後採血の小児期MetS診断基準が定まれば、全国で生活習慣病検診が行われるようになり、さらに詳細な検診結果の検討や小児期MetSであった学童の成人期の経過が判明することが望まれる。

謝辞 本生活習慣病検診の実施に当たり、ご協力いただいた市川市教育委員会の職員、養護教諭、教職員、栄養士の方々。東京歯科大学市川総合病院ならびに東京女子医科大学東医療センター小児科の先生方には心より感謝申し上げます。

利益に関する開示について

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Chen W, Srinivasan SR, Xu J, et al. Effect of parental coronary artery disease on adverse effects of the metabolic syndrome and aging on carotid artery intima-media thickness (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2008; 102: 180-183.
- 2) Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 2271-2276. Erratum in: *JAMA* 2003; 290: 2943.
- 3) Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118:

- 1683—1691.
- 4) 大関武彦. 小児におけるメタボリックシンドロームの現状と対応—食育と食事療法の意義. 日本医事新報 2009 ; 4446 : 49—54.
 - 5) 大関武彦, 他. 小児のメタボリックシンドローム診断基準の各項目についての検討. 厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等総合研究事業, 小児期メタボリック症候群の概念・病態. 診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究 平成18年度総合研究報告書. 2007 : 5—7.
 - 6) 朝山光太郎. 小児肥満症の定義について. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2002 ; 16 : 27.
 - 7) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001 ; 285 : 2486—2497.
 - 8) Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2362—2374.
 - 9) Boney CM, Verma A, Tucker R, et al. Metabolic syndrome in childhood : association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. Pediatrics 2005 ; 115 : e290—296.

A Consideration on Criteria for Blood Collection after a Meal in Medical Examinations of Life-style Related Diseases in Children

Yasuyuki Kobayashi¹⁾, Shigetaka Sugihara²⁾, Youko Tanaka³⁾, Hiromichi Ishihara¹⁾,
Kyouko Oono¹⁾, Hiroo Fujita¹⁾, Naoki Takizawa¹⁾ and Masahiko Tuchihasi¹⁾

¹⁾Ichikawa Medical Association

²⁾Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

³⁾Department of Pediatrics, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital

For 5 years from 2005 to 2009, medical examinations regarding life-style related diseases were conducted in volunteer subjects consisting of about 18,000 fifth-graders and about 16,000 seventh-graders. Blood samples were taken at schools, and were collected after breakfast taking safety considerations into account. Among the diagnosis items of metabolic syndrome (MetS), the triglyceride (TG) level and the blood sugar level are influenced by food intake, so the current diagnostic criteria for MetS during childhood cannot be used. Therefore, based on the results of the medical examinations for the past 5 years, these criteria were taken into consideration when blood was collected postprandially.

The distribution of the subjects who had blood collected was as follows : 2% were in a fasting state ; 0.8% were sampled within 1 hour after the meal ; 16.9% at 1—2 hours ; 34.1% at 2—3 hours ; and 46.2% at more than 3 hours postprandial. In both the fifth-graders and the seventh-graders, the 95th percentile value of the TG levels rose within 1 hour after the meal. After that, within 3 hours after the meal, the value became almost constant, approximately 180mg/dL. After 3 hours, it decreased slightly to 150mg/dL or so.

As for the blood sugar levels, both in the fifth-graders and the seventh-graders, there was a large distribution and variation within two hours after the meal. The levels gradually decreased after 2 hours after the meal, when the 95th percentile value was about 100mg/dL.

Based on these results, 2 draft plans of the diagnostic criteria for MetS during childhood in postprandial medical examinations are presented as follows :

《A : Draft Diagnostic Criteria》

TG levels :

Greater than or equal to 180mg/dL within 3 hours postprandial,

Greater than or equal to 150mg/dL more than 3 hours postprandial.

Blood sugar levels :

Greater than or equal to 140mg/dL within 2 hours postprandial,

Greater than or equal to 100mg/dL more than 2 hours postprandial.

《B : Draft Diagnostic Criteria》

TG levels more than 2 hours postprandial :

Greater than or equal to 150mg/dL,

Blood sugar levels more than 2 hour postprandial :

Greater than or equal to 100mg/dL.

It is considered appropriate to add the above criteria to the current diagnostic criteria for MetS during childhood.

脳静脈洞血栓症

分類

脳静脈洞血栓症は、脳内の海綿静脈洞と上矢状静脈洞、横静脈洞、S状静脈洞、直静脈洞に血栓を形成したもので、症状・画像所見は海綿静脈洞血栓症（cavernous sinus thrombosis）と、その他の部位の静脈洞血栓症で異なる¹⁾。

海綿静脈洞血栓症（図1）：眼部の腫れと発赤，結膜血管拡張蛇行，眼球突出，眼圧上昇，眼筋麻痺，眼窩深部痛，網膜静脈うっ血，乳頭浮腫がみられる。画像検査でCT（computed tomography）とMRI（magnetic resonance imaging）では上眼静脈の拡張があるが，MRA（magnetic resonance angiography）では描出されない*1。

※1 類似した前眼部所見を示す頸動脈海綿静脈洞瘻（carotid-cavernous fistula；CCF）では、拍動性耳鳴や眼球突出があり、拡張した上眼静脈はflow voidによりMRAで描出されるが、海綿静脈洞血栓症ではこれらがみられない。

文献は p.256 参照。

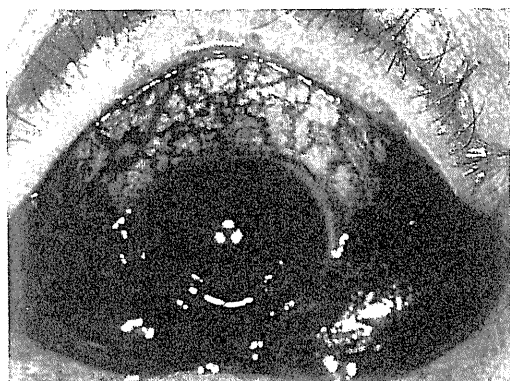
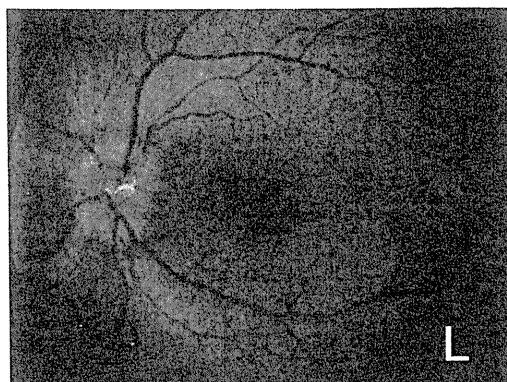


図1 海綿静脈洞血栓症の前眼部写真

眼部の腫れと発赤，結膜血管拡張蛇行がある。



a. 治療前



b. 治療後

図2 上矢状洞血栓症のうっ血乳頭

aは治療前。bは治療後で、改善している。

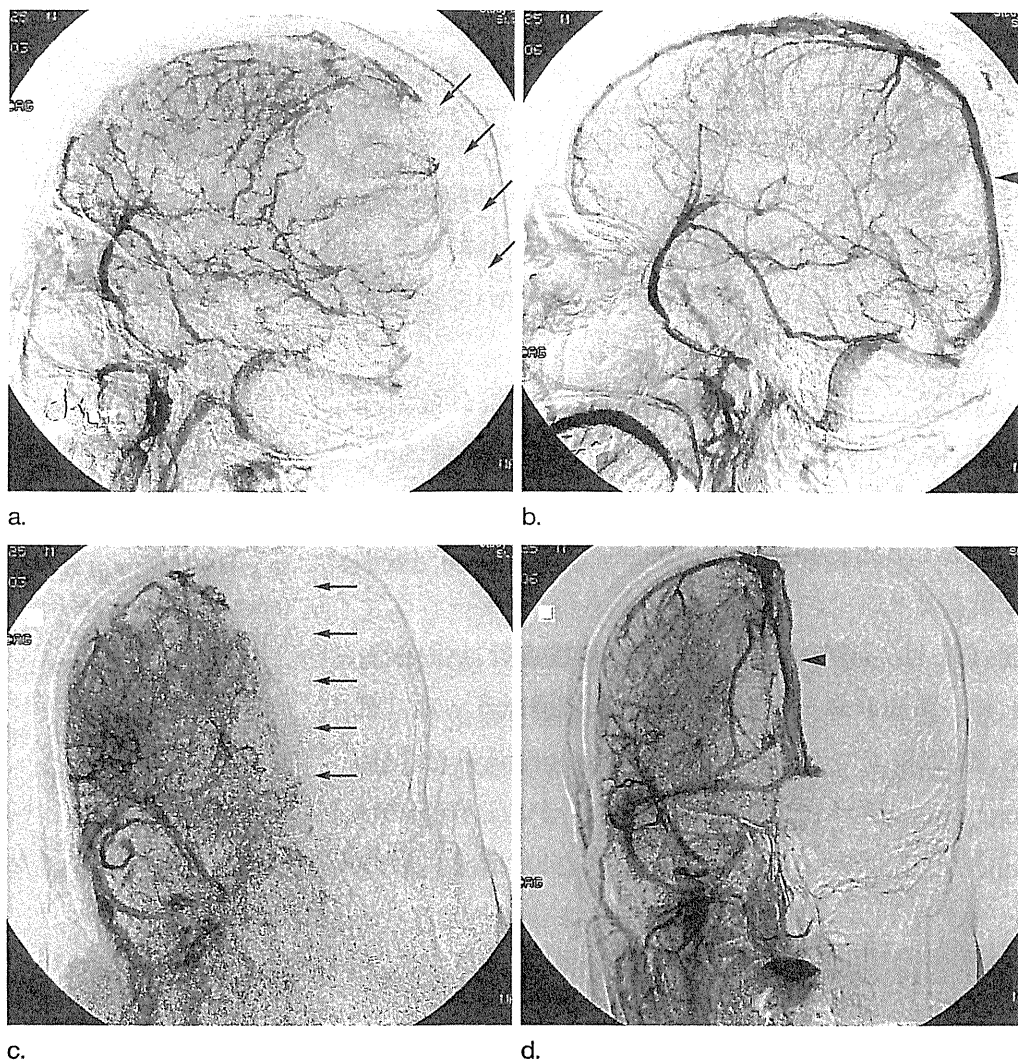


図3 図2症例の血管撮影像

治療前には上矢状洞が描出されない（aとcの矢印）が、治療後には描出された（bとdの矢頭）。

海綿静脈洞以外の静脈洞血栓症：頭蓋内圧が亢進して頭痛，悪心，うっ血乳頭（choked disc，図2）^{*2,*3}があり，続発性の脳梗塞や脳出血により運動障害（片麻痺），感覚障害，けいれん，意識障害など多彩な症状を示す．CTでは静脈洞内の血栓が高吸収域となり，MRIではT2強調画像で静脈洞のflow voidの消失，静脈洞内血栓は第5病日まではデオキシヘモグロビンとなりT1強調画像で等信号，T2強調画像で低信号，その後の血栓はメトヘモグロビンでT1強調画像，T2強調画像ともに高信号を呈する．造影MRIでは，血栓を生じた静脈洞が低信号で血栓の周囲が高信号（empty delta sign）となり，MR venography（MRV）や血管撮影では大きな静脈洞の途絶（図3）などの特徴的な所見がみられる²⁾。

② うっ血乳頭を示しながら，画像検査で明らかな脳内占拠性病変（腫瘍・血腫）がみられないので，良性頭蓋内圧亢進症や偽脳腫瘍などと診断されることがある。

③ 脳静脈洞血栓症にみられるうっ血乳頭の多くは，慢性で中等度の頭蓋内圧亢進により，派手さ（出血や白斑）のない穏やかな乳頭突出を示す．しかし，このうっ血乳頭は長期間を経過すると視神経萎縮へ移行しやすいので要注意。

病因と治療

病因としては、中耳炎・副鼻腔炎・扁桃炎・細菌性心内膜炎・歯科疾患などの感染症，妊娠・経口避妊薬・抗リン脂質抗体症候群・多血症・脱水・心臓疾患・悪性腫瘍などによる血液凝固能亢進状態，全身性の血管炎（膠原病など），脳腫瘍による静脈壁の圧迫が挙げられる。

治療は原因となる基礎疾患を詳細に検索し，明らかになれば個々の症例に応じた治療法を決定する。けいれん，頭蓋内圧亢進に対しては迅速適切に対応する。血栓症に対する一般的な治療はヘパリンを用いた抗凝固療法で，活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time；APTT）値が約2倍程度になるようヘパリン量を調節し，約2週間のヘパリン持続静注後，経口投与が脳出血に留意しながら行われる³⁾。その他に血栓溶解薬のウロキナーゼや tissue-plasminogen activator (t-PA) の局所注入治療の報告もみられる。

（中尾雄三）



Wolfram 症候群

松永仁恵¹⁾，谷澤幸生²⁾

1) 山口大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学分野

2) 山口大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学分野 教授

Wolfram 症候群は、1938年に、家族性の若年発症の糖尿病(diabetes mellitus)と視神経萎縮(optic atrophy)を合併する症候群として初めて報告された¹⁾。その後、尿崩症(diabetes insipidus)や感音性難聴(deafness)を合併しやすいことが報告され、主要な4徴候(diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness)の頭文字をとってDIDMOAD syndromeとも呼ばれている。1998年にWolfram 症候群の原因遺伝子「WFS1 遺伝子」が同定され、各国における有病率や臨床的特徴が徐々に明らかになってきている。ここでは、Wolfram 症候群の臨床的特徴やWFS1 遺伝子について、これまでの報告、最近の知見を踏まえて解説する。

Wolfram 症候群の診断

Wolfram 症候群 (WFS) は、常染色体性に劣性遺伝し、若年発症のインスリン依存性糖尿病と視神経萎縮を主徴とする。典型例では3～8歳で発症するインスリン分泌不全による糖尿病が初発症状となり、遅れて視神経萎縮、尿崩症、難聴など多彩な精神・神経症状をきたす。Wolfram 症候群を診断するための minimal criteria は若年発症の糖尿病と視神経萎縮の合併であり、現在のところは糖尿病と視神経萎縮をきたす他の疾患を除外し、遺伝子診断を組み合わせて診断している。

Wolfram 症候群の臨床症状 (■●■)

英国での調査によると、典型例では平均年齢6歳(生後3週～16歳)で糖尿病が発症する。Wolfram 症候群でみられる糖

尿病の原因は、インスリン分泌の低下によるものである。患者の剖検においては膵β細胞の選択的消失が報告されている³⁾。多くの例でインスリン治療が必要になるが、糖尿病発症後数年にわたって経口薬で治療されている症例も少数存在し、そのなかにはインスリン分泌低下が比較的緩徐に進行し、完全なインスリン依存状態に至らない場合もある。視神経萎縮は平均年齢11歳(生後6週～19歳)で発症し、視力低下と色覚異常をきたす。視神経萎縮は進行性であり、ほぼすべての患者が全盲となる。次いで平均年齢14歳(生後3ヵ月～40歳)で73%の患者に中枢性尿崩症を合併する。また難聴は平均年齢16歳(5～39歳)で62%の患者に合併し、感音性難聴となる。その他に尿路異常が30歳代、精神神経症状が40歳代で発症する。精神神経症状は小脳性運動失調や脳幹失調、末梢性神経障害、てんかん発作、精神障害など、症状は多彩である。最近の報告¹⁸⁾では、精神神経症状の発症は以前の報告より早く、平均年齢15歳で発症すると報告されている。またMRI所見では、これまでに報告されていた大脳、小脳、脳幹の萎縮以外に、T2 FLAIR 画像で視放線に一致した白質領域の高吸収域や白質脳症、脳回の皮質形成異常を認めている。

糖尿病、視神経萎縮以外の兆候を合併するかどうかは症

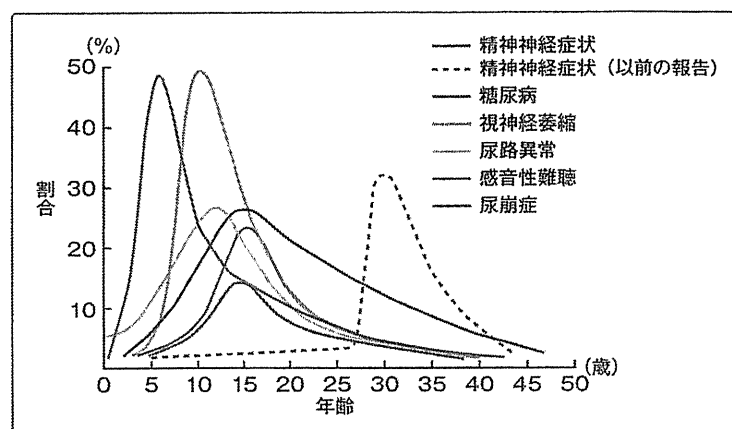


図2 Wolfram 症候群患者の臨床症状および各徴候の発症年齢 (文献18)

点線は Barret ら²⁾より報告された精神神経症状の発症年齢を示す。

例により異なるため、臨床像は多彩である。平均寿命は30歳(25歳～49歳)である。死因は30～40歳で発症する脳幹萎縮による呼吸不全や自殺によることが多い²⁾。

Wolfram 症候群の治療

Wolfram 症候群に対する根本的な治療は確立されていない。糖尿病に対してはインスリン療法を行い、尿崩症に対してはデスマプレシンの投与が行われる。その他、対症療法や支持療法を行い、患者QOLの向上を目指す。多彩な臨床症状を呈するため、包括的な診療体制を整備する必要がある。

WFS1 遺伝子の構造と機能

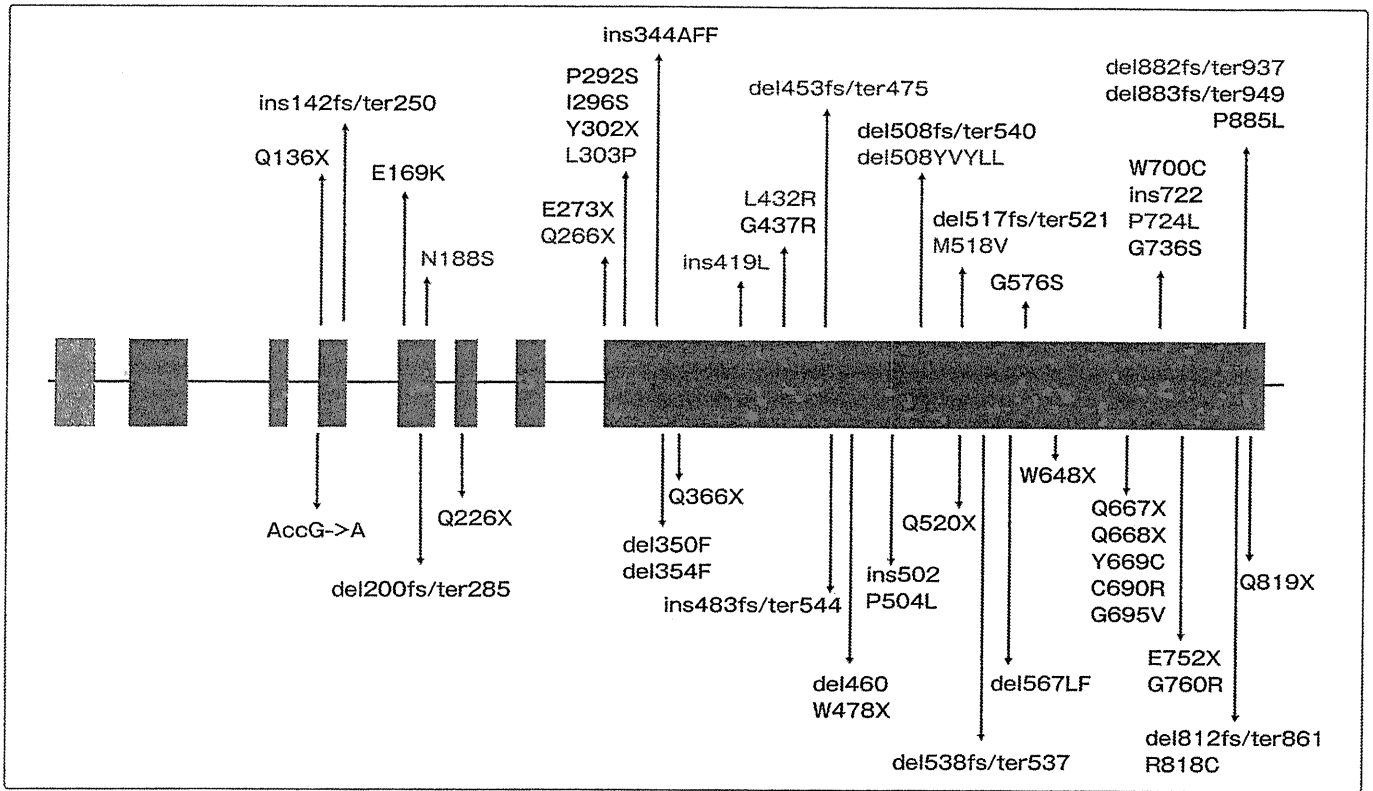
1998年に Wolfram 症候群の原因遺伝子として WFS1 遺伝子が同定された⁴⁾。WFS1 遺伝子は4番染色体短腕(4p16.1)に存在し、約33 kbpにわたる8つのエキソンにより構成される。第2エキソンに開始コドンがあり、第8エキソンの終わりに終止コドンが存在している(図2)。このうち第8エキソンが最も長く、遺伝子産物である WFS1 蛋白質(以下、WFS1)の68%をコードしている。現在までに多数の Wolfram 症候群患者で変異が同定されている(図2)。変異の大多数は最大エキソンである第8エキソンに存在し、変異の種類はミスセンス変異、ナンセンス変異、

挿入・欠失変異など多岐にわたり、hot spotや founder effect(創始者効果)を示唆する共通の変異は存在しない。

ヒト WFS1 cDNA から予想される WFS1 は890個のアミノ酸より構成され、分子量は100.3 kDaであった⁴⁾。WFS1の構造が明らかとなった当時は、各種データベースの検索でも相同性を持つ蛋白は存在しなかったが、その後ショウジョウバエ、ハマダラカ、フグで相同性を持つ蛋白が同定されている。しかし、これらの機能はいずれも明らかでない。WFS1は小胞体に存在する9回膜貫通型の膜蛋白である^{5,6)}。加えて、膵臓ランゲルハンス氏島(以下、膵ラ氏島)β細胞ではインスリン分泌顆粒にも豊富に存在することが最近明らかになっている¹⁵⁾。ノザン解析では、約3.7 kbの単一の転写産物が調べた臓器すべてに確認されたが、心臓・膵・胎盤での発現が多かった。組織内での発現には極性がみられ、膵ラ氏島に特異的に発現し、外分泌組織に発現はみられなかった。また中枢神経組織では、海馬(CA1)、嗅結節、扁桃体および梨状皮質に強い発現が認められた。その他、弓状核や大脳皮質第2層にも発現が認められた⁵⁾。

Wolfram 症候群の遺伝的多様性

Wolfram 症候群の遺伝的多様性も報告されている。El-Shantiらは、ヨルダンの4家系において第2の Wolfram 症候群遺伝子 WFS2が4番染色体長腕(4q22-24)に存在することを示した⁷⁾。WFS2遺伝子変異による Wolfram 症候群患者の臨床症状は従来報告されている Wolfram 症候



■図2 WFS1 遺伝子の構造と Wolfram 症候群患者で同定された変異(文献4)

WFS1 遺伝子は 8 つのエクソンより構成される。第 1 エクソンは非翻訳領域である。日本人で同定された変異を赤色で示した。

群患者とは異なり、尿崩症の合併がなく、一方で消化性潰瘍および出血傾向があるという⁸⁾。

臨床的に Wolfram 症候群と診断される患者のうち、WFS1 遺伝子変異によるものは、報告によって異なるが約 60～95% である。糖尿病が「若年発症」であることを重視して「15 歳以下の発症」と「視神経萎縮」を診断基準とした英国の解析では、WFS1 遺伝子変異による Wolfram 症候群が全体の 95% であった²⁾。日本人での解析では、遺伝子解析が可能であった Wolfram 症候群 22 症例のうち、現在まで WFS1 遺伝子に変異が同定されたのは 14 例 (63.6%) であった。

難聴と WFS1 遺伝子

Wolfram 症候群の患者の約 62% が聴力障害を合併する²⁾。Ohata らは、WFS1 遺伝子の変異による Wolfram 症候群の家系内解析で、WFS1 遺伝子変異をヘテロで有するキャリアにおいて難聴の合併が多いことを報告した⁹⁾。そ

の後、WFS1 遺伝子の変異が常染色体優性遺伝を示す低音障害型感音難聴 (low-frequency sensorineural hearing loss; LFSNHL) の原因となることが報告された¹⁰⁾。LFSNHL の患者で同定された変異は主に、WFS1 のカルボキシル末端に近い部位のミスセンス変異である。Wolfram 症候群の原因となる変異と LFSNHL の変異の間で WFS1 機能に与える影響に本質的差異があるのか否か、興味深い。

WFS1 遺伝子ノックアウトマウス

WFS1 の機能解析および Wolfram 症候群の発症メカニズム解明のために、WFS1 遺伝子ノックアウトマウスを作製した¹¹⁾。Wfs1^{-/-}では 16 週齢以降、半数以上の個体で著しい高血糖を呈し、進行性の膵β細胞の脱落とインスリン分泌の低下がみられた(■図3・■図4)。糖尿病を発症した 36 週齢の Wfs1^{-/-}マウスの膵ラ氏島では著しいβ細胞の脱落とα細胞の増加が認められた。この表

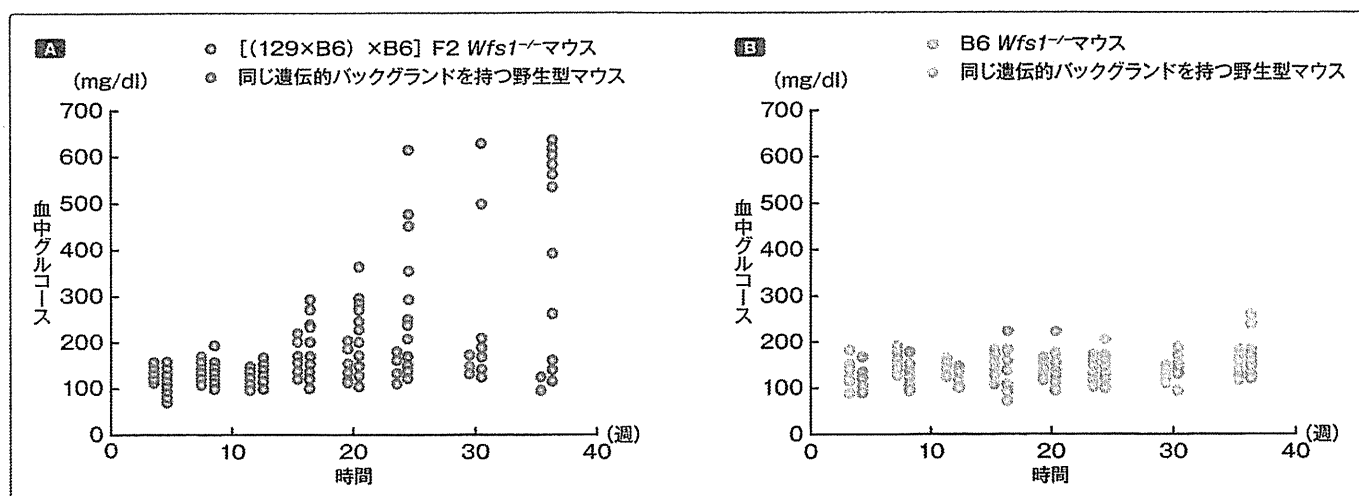


図3 WFS1遺伝子ノックアウトマウスの随時血糖値(文献11)

A: [(129×B6)×B6] F2 *Wfs1*^{-/-}マウス/B: B6 *Wfs1*^{-/-}マウス

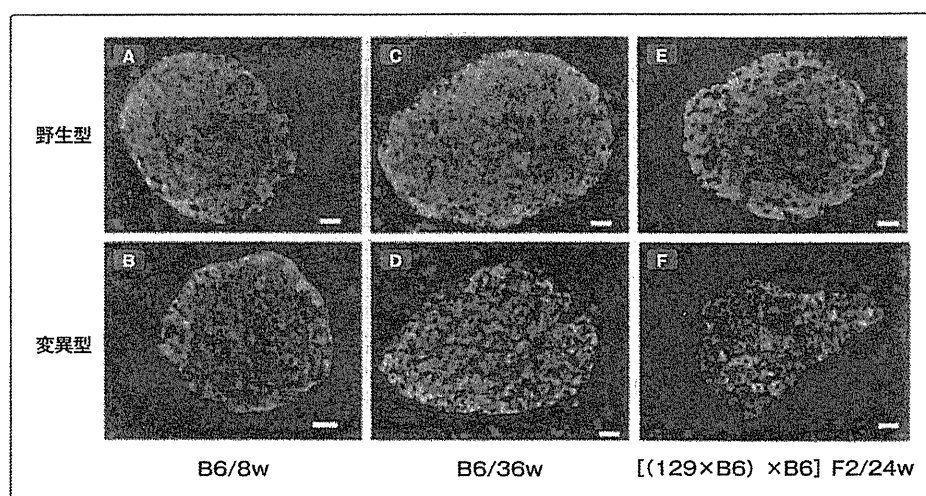


図4 WFS1遺伝子ノックアウトマウスでの進行性の膵β細胞の減少(文献11)

インスリンを緑、グルカゴンで赤で染色している。

B: 8週齢の *Wfs1*^{-/-}マウス (B6) の膵ラ氏島ではα細胞が中央に迷入し、膵ラ氏島内の構築の乱れがみられる。/ D: 36週齢では膵ラ氏島の乱れとともにβ細胞数の減少が認められる。/ F: [(129×B6)×B6] F2 *Wfs1*^{-/-}マウス (24週齢) ではβ細胞の減少はさらに顕著であり、膵ラ氏島はほとんどα細胞で占められる。スケールバー=10 μm

現型はマウスの遺伝的バックグラウンドによって影響され、129Sv (129) と B57BL/6J (B6) のハイブリッドのバックグラウンドを持つ [(129×B6)×B6] F2 *Wfs1*^{-/-}マウスでは上述のような表現型を呈したが(図3-A), B6マウスと5回バッククロスすることにより得たB6のバックグラウンドを持つB6 *Wfs1*^{-/-}マウスでは、36週までの観察では明らかに高血糖を示さなかった(図3-B)。

しかし、このバックグラウンドを持つ個体でも進行性の膵β細胞の減少という表現型には本質的に差がなく、耐糖能異常の存在は明らかである。糖負荷試験ではインスリン分泌

が障害され、血糖値の有意な上昇が認められた。また、8週齢以降で膵ラ氏島内の構築が乱れて(α細胞が膵ラ氏島の中央部にみられるようになる)、膵β細胞は野生型と比較して明らかに減少してくる(図4-B)。36週齢では膵ラ氏島の構築の乱れと膵β細胞の減少はさらに顕著となる(図4-D)。これらの観察は、WFS1が膵β細胞量の維持に必須の役割を果たすことを示している。一方、[(129×B6)×B6] F2 *Wfs1*^{-/-}マウスではさらにWFS1の機能を修飾する未知の因子が存在し、より強い表現型を呈するようになったと考えられる。WFS1の機能を考えるうえで興味深い知見である。

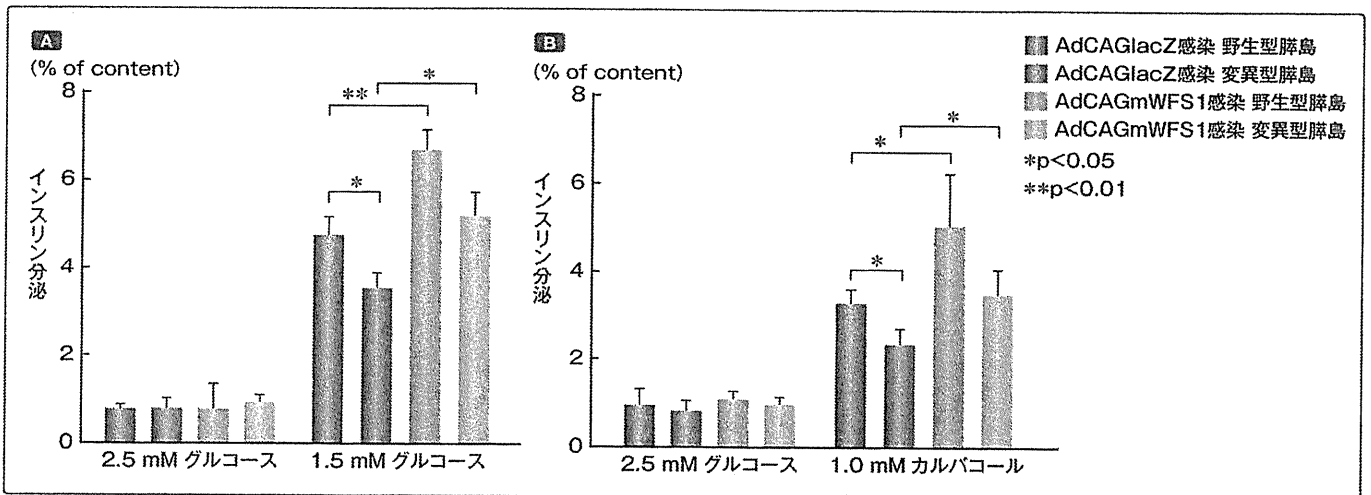


図5 野生型 (*Wfs1*^{+/+}) または変異型 (*Wfs1*^{-/-}) マウス単離膵ラ氏島におけるグルコース(A)およびカルバコール(B)刺激によるインスリン分泌(文献11)

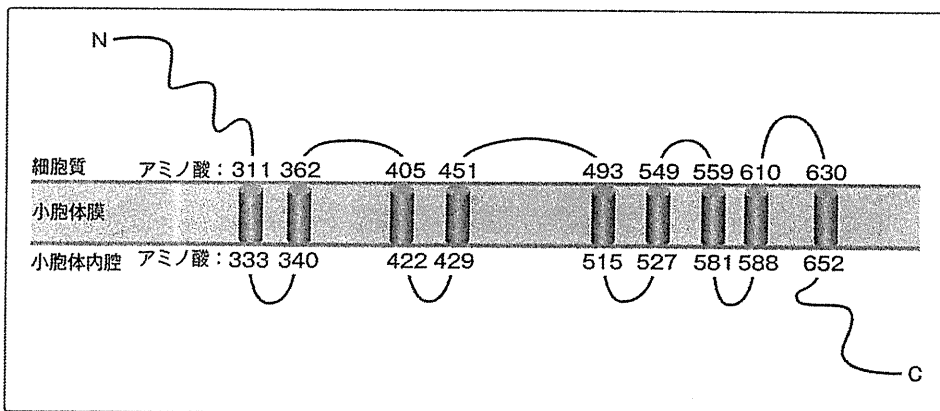


図6 WFS1の構造(文献19)

WFS1は小胞体の膜蛋白である。アミノ末端を細胞質側に、カルボキシル末端を小胞体内腔側に向けて9回膜を貫通する構造を持つ。

このことに関連して、後述のように筆者らは、B6 *Wfs1*^{-/-}マウスを軽度の肥満、インスリン抵抗性により、 β 細胞の脱落が著しく加速されることを見いだしている¹³⁾。

また、*Wfs1*^{-/-}マウスの膵ラ氏島では、 β 細胞の量的減少のみならず機能的変化も観察された。すなわち、グルコースやカルバコール刺激によるインスリン分泌が有意に低下し(図5)、同時にグルコースによる膵 β 細胞内のカルシウム上昇の低下が認められた¹¹⁾。このとき、アデノウイルスベクターによりWFS1の発現を回復させると、インスリン分泌障害も回復した。

て9回膜を貫通する構造を持つ⁶⁾(図6)。小胞体は膜蛋白や分泌蛋白の翻訳後修飾やfoldingを行い、さらにはカルシウムを貯蔵、細胞質内に放出することによって細胞内カルシウムのホメオスタシスに重要な役割を持つ。これらの小胞体機能に対する負荷は小胞体ストレスとして知られ、細胞にunfolding protein responseと呼ばれる翻訳の停止やシャペロンの誘導など、種々の応答を誘導する。また、小胞体ストレスはときにアポトーシスを誘導する¹²⁾。最近、小胞体ストレスと糖尿病の関連が注目され、とくに膵 β 細胞は大量のインスリンを産生・分泌することから、小胞体ストレスに曝されやすいと考えられている。事実、小胞体ストレスセンサーであるPERKの欠損は、マウスやヒトで膵 β 細胞の脱落を伴う糖尿病を発症することが報告されている¹²⁾。膵 β 細胞が小胞体ストレスによってアポトーシスを誘導されやすく、進行性に脱落するという*Wfs1*^{-/-}マウスでの観察は、WFS1が小胞体ストレス応答に関連する役割を演じる可能性を示唆している。

WFS1の機能

上述のように、WFS1は小胞体の膜蛋白である。アミノ末端を細胞質側に、カルボキシル末端を小胞体内腔内に向け

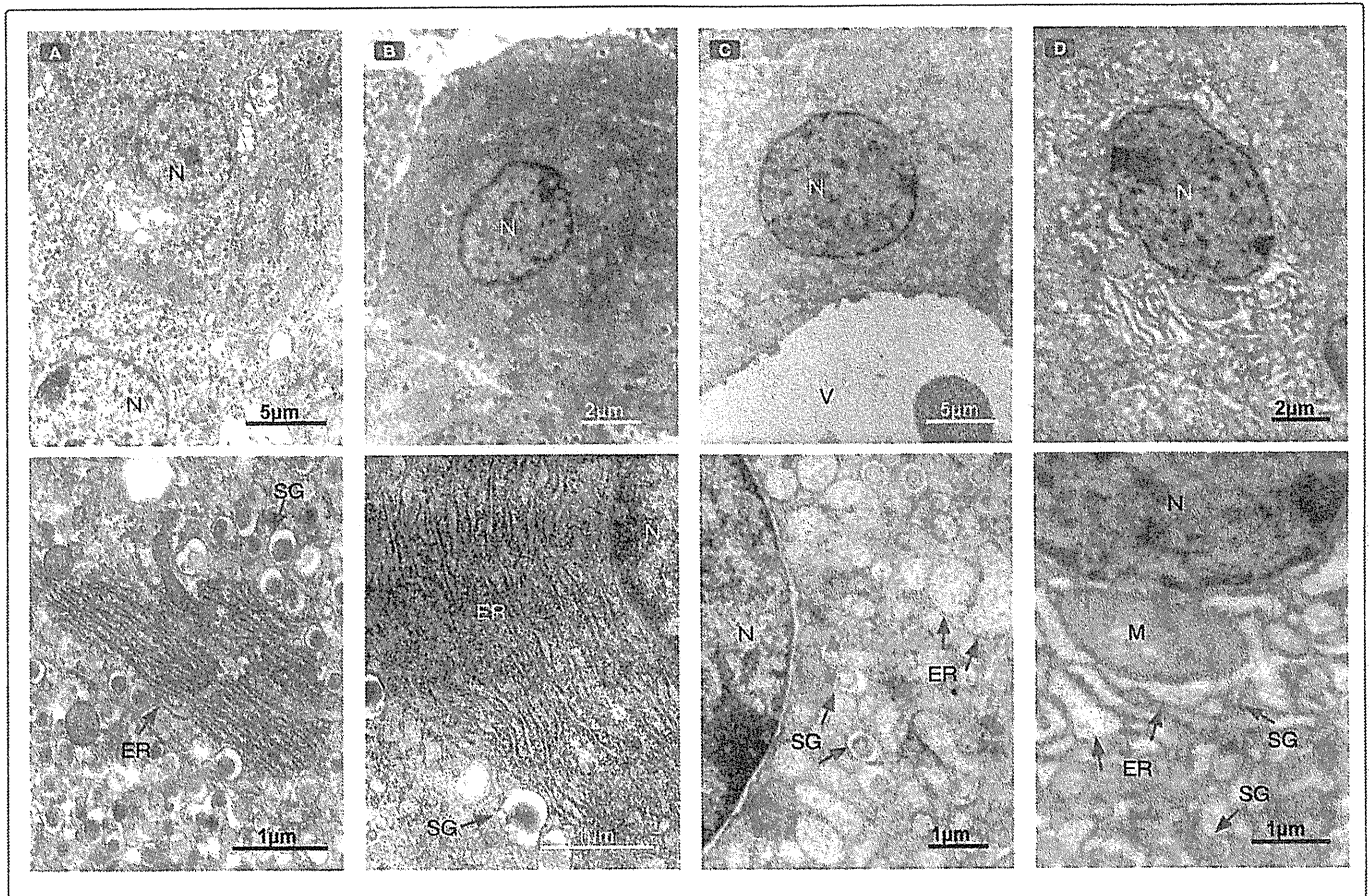


図7 電子顕微鏡による膵ラ氏島の観察(12週齢)(文献13)

A: $Wfs1^{+/+} a/a$ マウス / B: $Wfs1^{+/+} A^y/a$ マウス / C: $Wfs1^{-/-} a/a$ マウス / D: $Wfs1^{-/-} A^y/a$ マウス(下段は上段の拡大図を示す)

Aの野生型マウスの β 細胞では分泌顆粒が豊富に認められ、発達した粗面小胞体が観察される。Bの*agouti*マウスの β 細胞内ではさらに発達した小胞体が軽度拡張している。CのWFS1遺伝子ノックアウトマウスの β 細胞内では小胞体が膨張している。小胞体変化がごく軽度な細胞から顕著な細胞までさまざまである。DのWFS1遺伝子ノックアウト*agouti*マウスではほぼすべての β 細胞で小胞体が顕著に拡張している。

N:核, V:脈管腔, ER:小胞体, SG:分泌顆粒, M:ミトコンドリア

WFS1 遺伝子の欠損と小胞体ストレス

WFS1 遺伝子ノックアウトマウスの膵ラ氏島において、小胞体ストレス応答の亢進が明らかにされている。また、小胞体ストレスはWFS1の発現を誘導する。 $Wfs1^{-/-}$ マウスに過食・肥満をきたす*agouti*マウス(A^y/a)を交配して得た二重変異マウス($Wfs1^{-/-}; A^y/a$)において、高血糖および膵 β 細胞の脱落が加速した。 $Wfs1^{-/-}; A^y/a$ マウスの膵 β 細胞においては、小胞体が著明に拡張し、野生型マウスで観察される小胞体構造は消失していた(図7)。このような小胞体構造の変化は、小胞体ストレスに関連した膵 β 細胞アポトーシスをきたすマウスモデルにおいても観察される。実際に $Wfs1^{-/-}; A^y/a$ マウスの膵ラ氏島において、アポトーシスマー

カーである活性型 caspase 3 の発現および TUNEL 陽性細胞の増加が認められた。一方、このマウスにインスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾン投与したところ、膵 β 細胞の脱落が劇的に改善するとともに糖尿病が改善した。このとき小胞体構造においてもその拡張が軽減されていた。すなわち、小胞体ストレスに対して脆弱なWFS1遺伝子を欠損している膵 β 細胞において、インスリン需要の増大やインスリン抵抗性に基づく種々の代謝障害によって小胞体ストレスが亢進した結果、アポトーシスが増加したと考えられた¹³⁾。

WFS1 遺伝子の欠損がどのように小胞体ストレスを増強するかについては、十分には明らかになっていない。WFS1は小胞体膜において Ca^{2+} の小胞体への取り込みに関与することが示されており、WFS1はイオンチャネル、またはその活性を調節する蛋白質である可能性を示唆する。小胞体でのカルシウムのホメオスタシスの異常が小胞体ストレスを惹起す

ることはよく知られており、WFS1 遺伝子の欠損が小胞体ストレスを誘導する機序の一部である可能性がある。一方、WFS1 は ATF6 のユビキチン化の調節に関与し、ATF6 の蛋白量を制御することによって小胞体ストレス応答のブレーキとして働くことが示唆されている。魅力ある知見である¹⁴⁾。

分泌顆粒上のWFS1

筆者らは最近、WFS1 は膵β細胞において小胞体だけでなく分泌顆粒上にも存在していることを見いだした¹⁵⁾。野生型マウスの膵切片に対してWFS1 やオルガネラマーカーの蛍光免疫共染色を行って細胞内局在解析を行ったところ、**図8-B**-A～Cに示すように、WFS1 と小胞体マーカーであるGRP78が共局在してみえる領域は限定的であったが、**図8-D**～Fで示されるように、WFS1 は分泌顆粒マーカーであるChromograninAとより共局在していた。また、抗WFS1抗体を用いた免疫電子顕微鏡による解析においても、WFS1免疫活性は小胞体のみならず分泌顆粒上においても顕著に認められ、WFS1が膵β細胞において、小胞体だけでなく分泌顆粒上にも局在していることが証明された。さらに、膵β細胞分泌顆粒内酸性化の解析では、*Wfs1*^{-/-}膵β細胞において分泌顆粒内酸性化障害が存在することが証明された。

インスリン分泌顆粒内が酸性に維持されることは、インスリンのプロセシングにとって重要であり、また最近、インスリンの開口放出の際の顆粒のプライミングに必要であることが示されている。数多くの分泌顆粒膜蛋白質は顆粒の輸送や顆粒内酸性化などの重要なプロセスに関与しており、顆粒内酸性化障害は分泌顆粒膜上のWFS1機能障害によるものと推察された。また、*Wfs1*^{-/-}単離膵ラ氏島ではインスリンのプロセシング障害をきたすことも確認されている。*Wfs1*^{-/-}膵β細胞ではグルコース刺激によるインスリン分泌障害も認められており、これまでに報告さ

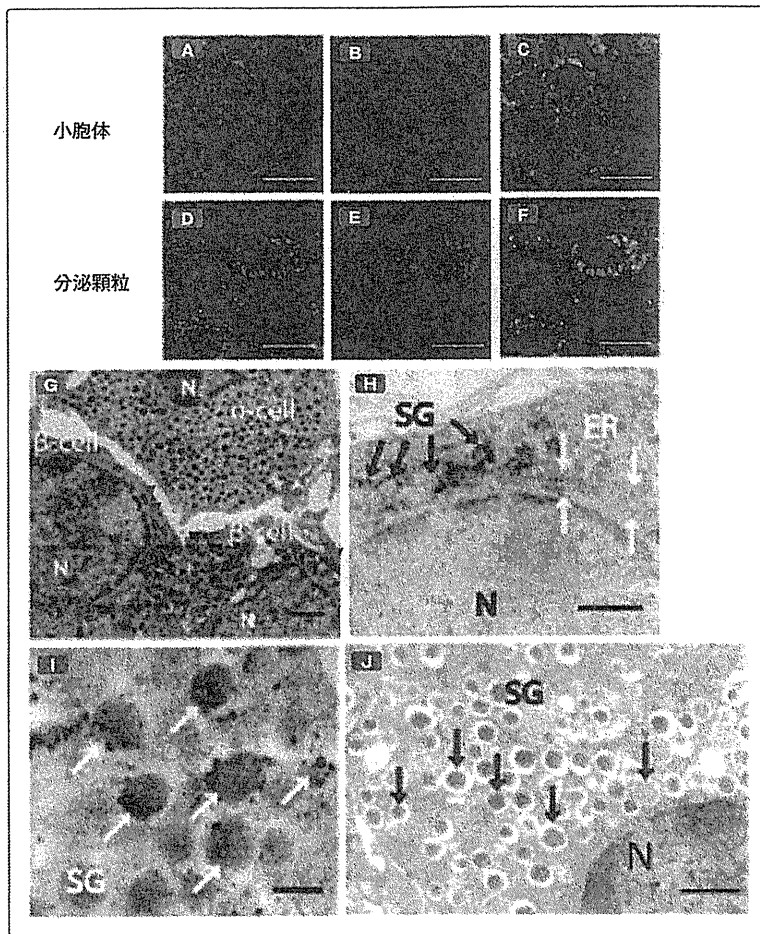
れていたWFS1の小胞体ストレス応答に関連する機能障害以外に、新たにインスリン分泌顆粒上のWFS1機能障害がインスリン分泌障害に寄与していることが示唆されている¹⁵⁾。WFS1の機能は少しずつ紐解かれつつあり、その解明は今後加速されていくであろう。

WFS1 遺伝子多型と一般の1型、2型糖尿病との関連

従来より、Wolfram症候群の家系には糖尿病が多発することが報告されている。Awataらは、WFS1遺伝子のSNPsと1型糖尿病に相関が認められることを報告した¹⁶⁾。また、英国のグループは、WFS1遺伝子のSNPsと2型糖尿病発症との関連を報告している¹⁷⁾。WFS1遺伝子は膵β細胞量の維持に重要な役割を持つことは疑いなく、また、2型糖尿病でも膵β細胞の質的異常のみならず量的異常がその発症や進展を規定することから、WFS1遺伝子の変異(多型)が一般の1型および2型糖尿病の病態形成に深く関与している可能性があり、今後さらに検討される必要がある。

おわりに

ポジショナルクローニングによってWolfram症候群の原因遺伝子(WFS1)が明らかとなり、さらにノックアウトマウスの解析などからWFS1の機能が明らかになりつつある。その解明を通して、さらに一般の糖尿病の発症機構の解明につながっていくことが期待される。また、イギリスを始めとした各国から、Wolfram症候群患者の臨床症状、遺伝子変異についての報告がなされている。現在筆者らは日本人Wolfram症候群の実態解明を行っており、今後、日本におけるWolfram症候群患者の臨床的特徴が明らかになることが期待される。



■図8■ マウス膵β細胞におけるWFS1の細胞内局在解析 (文献15 改変)

A～F: 野生型マウス膵ラ氏島の蛍光免疫染色法による解析 (A: GRP78 / D: ChromograninA / B, E: WFS1 / C, F: 合成像) / G～J: マウス膵切片における免疫電子顕微鏡法 (DAB法) による解析 (G: 野生型マウス膵β細胞とα細胞 [▲はWFS1免疫活性所見を示す] / H: 野生型マウス膵β細胞 / I: 膵β細胞分泌顆粒の拡大写真 / J: *Wfs1*^{-/-}マウス膵β細胞)
N: 核, SG: 分泌顆粒, ER: 小胞体
スケールバー (A～F: 10 μm, G: 1 μm, H: 500 nm, I: 200 nm, J: 500 nm)

文献

- 1) Wolfram DJ *et al.*, Mayo Clin Proc. 1938; 13: 715-8.
- 2) Barrett TG *et al.*, Lancet. 1995; 346: 1458-63.
- 3) Karasik A *et al.*, Diabetes Care. 1989; 12: 135-8.
- 4) Inoue H *et al.*, Nat Genet. 1998; 20: 143-8.
- 5) Takeda K *et al.*, Hum Mol Genet. 2001; 10: 477-84.
- 6) Yamaguchi S *et al.*, Biochem Biophys Res Commun. 2004; 325: 250-6.
- 7) El-Shanti H *et al.*, Am J Hum Genet. 2000; 66: 1229-36.
- 8) Sami Amr *et al.*, Am J Hum Genet. 2007; 81: 673-83.
- 9) Ohata T *et al.*, Hum Genet. 1998; 103: 470-4.
- 10) Young TL *et al.*, Hum Mol Genet. 2001; 10: 2509-14.
- 11) Ishihara H *et al.*, Hum Mol Genet. 2004; 13: 1159-70.
- 12) Harding HP *et al.*, Diabetes. 2002; 51: S455-61.
- 13) Akiyama M *et al.*, Diabetologia. 2009; 52: 653-63.
- 14) Fonseca SG *et al.*, J Clin Invest. 2010; 120: 744-55.
- 15) Hatanaka M *et al.*, Hum Mol Genet. 2011. [Epub ahead of print]
- 16) Awata T *et al.*, Biochem Biophys Res Commun. 2000; 268: 612-6.
- 17) Minton JA *et al.*, Diabetes. 2000; 51: 1287.
- 18) A Chaussenot MD *et al.*, Ann Neurol. 2010. [Epub ahead of print]
- 19) Rigoli L *et al.*, Clin Genet. 2011; 79: 103-17.

Profile

松永仁恵 (まつなが きみえ)

2006年 金沢医科大学 医学部 医学科 卒業, 社会医療法人財団慈泉会 相澤病院 研修医

2008年 山口大学医学部附属病院 第三内科 医員

2010年 山口大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学分野 入学, 現在に至る

谷澤幸生 (たにざわ ゆきお)

1983年 山口大学 医学部 医学科 卒業

1987年 山口大学大学院 医学系研究科 (内科系内科学専攻) 修了

1990年 ワシントン大学 (セントルイス) 内科内分代謝糖尿病部門 (M.Alan Permutt 教授) 研究員

1993年 山口大学医学部附属病院 第三内科 医員

1995年 同 助手

1997年 同 講師

2002年 山口大学大学院 医学系研究科 分子病態解析学 (旧内科学第三講座) 教授

2006年 山口大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学分野 教授 (組織替えによる名称変更), 現在に至る

