

低身長を伴い、インスリン依存状態の糖尿病を契機に診断された Klinefelter 症候群の 1 例

梅本多嘉子¹⁾ 守家 慈子²⁾ 宮城 順子²⁾ 三木 浩和¹⁾
 金崎 淑子²⁾ 新谷 保実^{1),2)} 宮 恵子²⁾ 長田 淳一¹⁾

1) 徳島赤十字病院 総合診療科

2) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌科

要 旨

症例は62歳、男性。4年前より糖尿病を指摘され、近医でインスリン治療を受けていたが、血糖コントロールが不安定なため、2005年2月に当科に入院した。身長148cm、体重67kg、BMI 30.6kg/m²と低身長と肥満があり、体毛は薄く、腋毛・恥毛は認められなかった。陰茎・睾丸は小児様で、類宦官体型を呈していた。入院時検査では、混合型インスリン35単位/日の投与下にPG 138~273mg/dl、HbA_{1c} 6.2%、尿中CPR 4.1μg/日で、抗GAD抗体は陰性であったが、インスリン依存状態と考えられた。内分泌検査ではLH 17.0mIU/ml、FSH 19.8mIU/ml、testosterone <0.1ng/mlと原発性性腺機能低下症があり、染色体分析にて47XXYと染色体構成異常が認められたことから、Klinefelter症候群と診断した。Klinefelter症候群にはインスリン抵抗性の増大に伴う軽症の糖尿病を合併する頻度が高いが、本例のように低身長を伴い、インスリン依存状態の糖尿病を契機に発見されることは稀であり、興味深い症例と考えられた。

キーワード：Klinefelter 症候群、糖尿病、インスリン依存状態、低身長、性腺機能低下症

はじめに

Klinefelter 症候群は萎縮精巣・無精子症・女性化乳房を三主徴とし、尿中 gonadotropin 排泄増加を呈する原発性性腺機能低下症の1つで、過剰のX染色体に基づく先天性疾患である¹⁾。体型には個人差があるものの、一般的には類宦官体型を示し、不釣り合いに長い下肢のため高身長となることが多い^{1),2)}。また、Klinefelter 症候群には、性腺機能低下症に加えて下垂体や甲状腺など種々の内分泌・代謝疾患が合併することが知られており、特に糖尿病の合併頻度が高いと報告されている^{1),3-5)}。

今回我々は、低身長を伴い、インスリン依存状態の糖尿病を契機として診断された、稀な Klinefelter 症候群の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：62歳、男性。

主 訴：血糖コントロール不良、体重減少。

既往歴：6歳 胸膜炎、20歳 肝障害。

家族歴：両親・兄弟に糖尿病なし。既婚であるが子供はない。

現病歴：58歳から近医にて糖尿病を指摘され、経口薬治療を開始した。59歳時より血糖コントロール不良のため、インスリン治療を開始した。2005年2月、混合型インスリンと Glibenclamide の併用下に低血糖性昏睡をきたして当院救急外来を受診した。その後も血糖コントロールは安定せず、6kgの体重減少も見られたため、当科に紹介され入院した。

入院時現症：意識は清明で、明らかな知的障害はない。身長148cmと低身長で、体重67kg、BMI 30.6kg/m²と肥満あり。身長に比し四肢は長く、類宦官体型を呈していた。血圧163/87mmHgと高血圧があり、脈拍90/分・整、体温37.2℃。体毛は薄く、腋毛・恥毛は欠如していた。また、女性化乳房が認められ、睾丸は痕跡程度で陰茎は小児様であった。眼結膜に貧血・黄疸はなく、甲状腺腫やリンパ節腫脹は認められない。胸部では心雑音はなく、呼吸音は正常。腹部は軟で、肝・脾・腎は触知しない。左足背動脈は触知不良で、アキレス腱反射は減弱していた。

検査成績：入院時の一般検査成績を表1に示す。検尿では尿糖，尿蛋白が陽性で，血液化学にて軽度の肝機能異常が認められた。腎機能・電解質は正常で，脂質代謝異常は認められなかった。血糖コントロールはNovorin 30R 35単位/日と Glibenclamide 5 mg/日の併用下にHbA_{1c} 6.2%と比較的良好であったが，日内変動では空腹時血糖は77mg/dlと低く，その他の時間や食後に高い不安定な状況であった。抗GAD抗体は陰性であったが，尿中Cペプチド4.1 μg/日と内因性インスリン分泌能は著明に低下しており，インスリン依存状態にあった。胸部XPでは右横隔膜が軽度挙上しており，心電図で左軸偏位が認められた。下肢XPで骨端線は閉鎖しており，腹部CTにて軽度の脂肪肝が認められた。

糖尿病合併症では，眼底に単純性網膜症の所見があり，尿中albumin 151 mg/g-Cre, Ccr 155ml/分より早期腎症の合併が認められた。アキレス腱反射は減弱しており，運動神経伝導速度

表1 一般検査成績

1. Urinalysis	BUN	13 mg/dl
glucose (3+)	UA	2.4 mg/dl
protein (3+)	Cr	0.4 mg/dl
ketone body (-)	Na	142 mEq/l
	K	4.4 mEq/l
2. Peripheral blood	Cl	102 mEq/l
Hb 13.5 g/dl	Ca	9.5 mg/dl
RBC 431×10 ⁴ /μl	P	2.9 mg/dl
WBC 5,800 /μl	HbA _{1c}	6.2 %
neu 64.3 %	4. Daily profile of PG	
eos 0.3 %	7時	77 mg/dl
bas 0.2 %	11時	210 mg/dl
mon 10.0 %	14時	222 mg/dl
lym 25.2 %	16時	273 mg/dl
Plt 19.0×10 ⁴ /μl	21時	196 mg/dl
3. Blood chemistry	5. Others	
T-bil 0.6 mg/dl	(u)CPR	4.1 μg/day
AST 47 U/l	GAD-Ab	<1.3 U/ml
ALT 51 U/l	HBs-Ab	(-)
γ-GTP 130 U/l	HCV-Ab	(-)
CK 87 U/l	STS	(-)
T-cho 216 mg/dl	CEA	9.9 ng/ml
TG 63 mg/dl		
HDL-C 89 mg/dl		

は右41.9m/s, 左42.2m/sと比較的保たれていたが, CV_{RR}は1.21%と低値であり, 神経障害の合併も認められた。また, 動脈硬化も認められ, ABIは左で0.88と低下, 血管エコーにて左前脛骨動脈の遠位血流の消失と左後脛骨動脈の血流の消失が確認された。サーモグラフィーでは左下肢末梢で血流が低下していた。

身体所見にて低身長があり, また性腺機能低下症の存在が示唆されたため, 内分泌検査(表2)を実施した。

表2 内分泌検査成績

1. Pituitary		4. Adrenal	
GH	1.6 ng/ml	Cortisol	9.1 μg/dl
IGF-I	76 ng/ml	Aldosterone	33 pg/ml
PRL	11.8 ng/ml	PRA	1.1 ng/ml/hr
ACTH	50 pg/ml	DHEA-S	173 ng/ml
TSH	2.5 μU/ml	(u)fCortisol	30.3 μg/day
LH	17.0 mIU/ml	(u)17-KS	2.8 mg/day
FSH	19.8 mIU/ml	(u)17-OHCS	4.6 mg/day
2. Thyroid		5. Others	
Free T4	1.1 μg/dl	BAP	31 U/l
3. Gonadal		(u) Dpyr	6.2 nmol/mmolCre
Testosterone	<0.1 ng/ml	Leptin	19.8 ng/ml
Estradiol	<8.0 pg/ml	Adiponectin	21.6 μg/ml

GHは1.6ng/mlと正常範囲であったが, IGF-I 76ng/mlと低値であった。下垂体・性腺系ではLH 17.0mIU/ml, FSH 19.8mIU/mlと gonadotropin は高値, testosterone, estradiol はともに測定感度以下であったことから, 原発性性腺機能低下症と診断した。甲状腺・副腎機能に異常は認められなかった。骨型アルカリフォスファターゼ (BAP), デオキシピリジノリン (Dpyr) はいずれも軽度高値を呈し, 性腺機能低下に伴う骨代謝回転の亢進が示唆された。Adipocytokineである leptin, adiponectin はともに高値であった。

以上より, 本例は低身長, 原発性性腺機能低下症, 糖尿病を合併していたことから, 何らかの先天性疾患である可能性を疑い染色体検査を施行した。染色体検査では46XXYと性染色体構成異常が認められ(図1), Klinefelter 症候群と診断した。

臨床経過：臨床経過を図2に示す。入院前には混合型インスリンと Glibenclamide の併用にて高血糖と低血糖を繰り返し, 血糖コントロールは不安定であった。入院後は Glibenclamide を中止し, Voglibose 0.9mg/日を開始し, インスリンを速効型インスリン1日3回注射に変更した。簡易血糖測定による毎食前の血糖モ

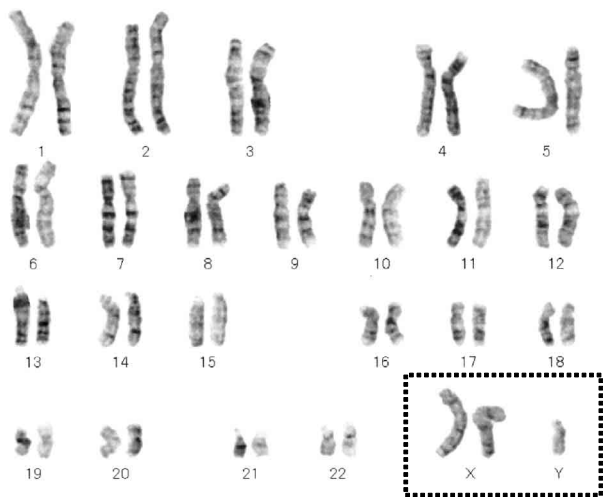


図1 染色体検査所見

ニタリングを行いながら用量を調整し、入院5日目からは混合型インスリン1日2回注射に変更した。その後も血糖コントロールは安定し、10日目にはNovorin 30R 26単位/日にて退院した。

考 察

Klinefelter 症候群には糖尿病の合併が多く、合併頻度は欧米では15~50%^{1),5)}、本邦では6.8%とされている⁶⁾。欧米に比べ、本邦での合併頻度が低い理由として、本邦ではKlinefelter 症候群患者に十分に耐糖能の検査が施行されていない点などが指摘されているが¹⁾、詳細な理由は明らかではない。本症候群の核型

は47XXY が70~80%、46XY/47XXY が残りの20%を占めるとされているが^{1),6)}、48XXYY 等の亜型で糖尿病の合併頻度が高く^{1),5)}、X 染色体が多い程糖尿病になりやすいと推察されている。インスリン分泌については、欧米では多くは高インスリン分泌反応であり、Klinefelter 症候群に合併する糖尿病にはインスリン抵抗性の増大に伴う比較的軽症のものが多いとされているが^{1),6-9)}、本邦ではインスリン分泌の減少した例が少なからず存在するようである^{1),7)}。

本例では尿中 CPR は著明に減少しておりインスリン依存状態にあったが、入院時のHbA_{1c}は6.2%であり、糖毒性によるインスリン分泌への影響は考えにくかった。本例のインスリン抵抗性に関しては、肥満(BMI 30.6kg/m²)と高血圧を合併していたものの、内臓脂肪蓄積に基づく脂質代謝異常(高TG・低HDL血症)や低adiponectin血症は伴っておらず、血清adiponectinは20μg/ml以上とむしろ高値を示していた。また、退院時には混合型インスリン26単位/日でコントロールされるなど、本例に高度のインスリン抵抗性の存在は考えにくかった。抗GAD抗体は陰性であったが、Klinefelter 症候群に関連する免疫異常などの何らかの機序によるインスリン分泌障害が糖尿病の発症に関与した可能性がある。

本例のもう一つの特異な点は低身長が認められたことである。Klinefelter 症候群ではtestosteroneやestrogenの作用不足のため、類宦官体型を呈し、四肢が長く高身長を呈するとされている²⁾。従って本例では、Klinefelter 症候群に伴う性腺機能低下症と糖尿病に加え、何らかの付加的な

内分泌異常などが関与していた可能性が考えられる。本例のGHの基礎値は正常であったが、IGF-Iは76ng/mlと低値であり、GH分泌不全が併存している可能性は否定できなかった。しかし、糖尿病では高血糖に伴いIGF-Iが低値となるため、鑑別にはGH分泌刺激試験が必要であるが、現在のところ同意が得られず施行できていない。また、本例ではすでに下肢末梢動脈の閉塞が認められるなど、糖尿病の罹病期間以上に動

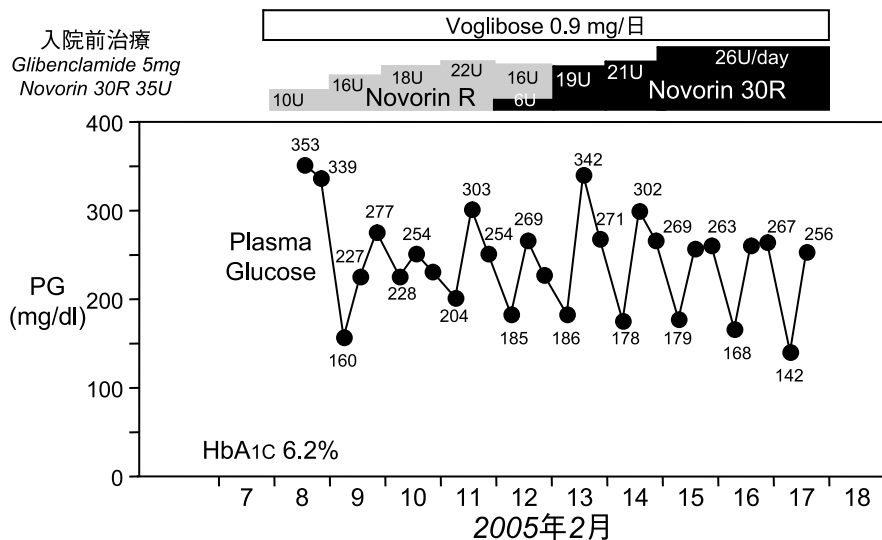


図2 臨床経過

脈硬化の進展が高度であったが、これには性腺機能低下症による性ホルモン欠乏が関与した可能性がある。

以上、Klinefelter 症候群は糖尿病以外にも種々の内分泌異常が併存する可能性があり、本症候群を疑った場合には糖尿病や他の内分泌疾患が存在する可能性に留意すべきである。また、糖尿病の診療に際しては、非典型的な経過や特異な身体所見や合併症を認める場合には、常に他の内分泌疾患や先天性疾患の可能性を念頭におく必要がある。

ま と め

低身長を伴い、インスリン依存状態の糖尿病を契機として診断に至った Klinefelter 症候群の 1 例を報告した。Klinefelter 症候群は性腺機能低下症のため、通常は高身長を呈し、合併する糖尿病はインスリン抵抗性の増大による比較的軽症のものが多いとされている。本例は低身長を伴い、糖尿病は発症数年ですでにインスリン依存状態にあるなど特異な点が多く、病態を考えるうえで貴重な症例と考えられた。

文 献

- 1) 岩田 実, 小林 正: Klinefelter 症候群における糖尿病について. 内分泌・糖尿病科 15: 542-547, 2002
- 2) 大庭功一, 柳瀬敏彦: 性腺機能低下症. 寺本民生, 片山茂裕編「講義録内分泌・代謝学」, p153-157, ミジカルビュー社, 東京, 2005
- 3) 渋谷雄平: 糖尿病を合併した 48, XXYY・Klinefelter 症候群の 1 例. 糖尿病 40: 619-623, 1997
- 4) Hsueh WA, Hsu TH, Federman DD: Endocrine features of Klinefelter's syndrome. Medicine 57: 447-461, 1978
- 5) Nielsen J, Johansen K, Yde H et al: Frequency of diabetes mellitus in patients with Klinefelter's syndrome of different chromosome constitutions and the XYY syndrome. Plasma insulin and growth hormone level after a glucose load. J Clin Endocrinol Metab 29: 1062-1073, 1969
- 6) Ota K, Suehiro T, Ikeda Y et al: Diabetes mellitus associated with Klinefelter's syndrome: A case report and review in Japan. Int Med 41: 842-847, 2002
- 7) 中田憲一, 糸島達也, 島田百利三, 他: 糖尿病を合併した Klinefelter 症候群の 1 例と本邦報告例の臨床検討. 岡山済生会総合病院雑誌 21: 65-71, 1989
- 8) 田中早津紀, 前田康司, 奥田譲治, 他: 著しいインスリン抵抗性を呈し, チアゾリジン誘導体により糖尿病が改善したと考えられる Klinefelter 症候群の 1 例. 糖尿病 45: 747-752, 2002
- 9) 岩崎 誠, 和田正彦, 黒飛万里子, 他: Klinefelter 症候群における耐糖能異常の病態: グルコースクランプ法によるインスリン感受性の検討. 糖尿病 38: 697-702, 1995

A Case of Klinefelter Syndrome Accompanied by Short Stature Diagnosed during Management of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

Takako UMEMOTO¹⁾, Chikako MORIYA²⁾, Junko MIYAGI²⁾, Hirokazu MIKI¹⁾,
Yoshiko KANEZAKI²⁾, Yasumi SHINTANI^{1),2)}, Keiko MIYA²⁾, Junichi NAGATA¹⁾

1) Division of General Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 62-year-old man. He was diagnosed as having diabetes mellitus 4 years ago, and had been receiving insulin therapy at a nearby clinic. In February 2005, he was admitted to our department because of unstable blood glucose control. Upon admission, he showed signs of short stature and obesity (height 148cm, body weight 67kg and BMI 30.6kg/m²). His body hair was scarce, and he had no axillary or pubic hair. His penis and testes were those of a child. He thus showed an eunuchoid physique. When tested upon admission, while receiving mixed type insulin at a dose level of 35U/day, PG was 138-273mg/dl, HbA_{1c} was 6.2%, urinary CPR was 4.1μg/day and anti-GAD antibody was negative. He seemed to be insulin-dependent at that time. Endocrinologically, LH was 17.0mIU/ml, FSH was 19.8mIU/ml and testosterone was <0.1ng/ml, thus suggesting primary hypogonadism. Chromosome analysis revealed an abnormal chromosome constitution, 47 XXY. The man was thus diagnosed as having Klinefelter syndrome. Although Klinefelter syndrome is often complicated by mild diabetes mellitus associated with increased insulin resistance, it is rare that this syndrome is accompanied by short stature and its detection is triggered by insulin-dependent diabetes mellitus, making the present case noteworthy.

Key words: Klinefelter syndrome, diabetes mellitus, insulin-dependence, short stature, hypogonadism

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 11:61-65, 2006
