

WFS1 複合ヘテロ変異を認めた Wolfram 症候群女性の長期予後と医療管理

東京女子医科大学医学部内科学（第三）

*山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学

フジマキ	リ	イワサキ	ナオコ	ヤマモト	ヤヨイ	ハナイ	コウ
藤巻	理沙	岩崎	直子	山本	弥生	花井	豪
サトウ	アサコ	タニザワ	ユキオ	イワモト	ヤスヒコ		
佐藤	麻子	谷澤	幸生*	岩本	安彦		

(受理 平成22年12月27日)

**A Case of Wolfram Syndrome Associated With Compound Heterozygous Mutation of WFS1:
A Clinical Course of Unusual Longevity and Medical Management**

**Risa FUJIMAKI, Naoko IWASAKI, Yayoi YAMAMOTO, Ko HANAI,
Asako SATO, Yukio TANIZAWA* and Yasuhiko IWAMOTO**

Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

*Division of Molecular Analysis of Human Disorders, Department of Bio-Signal Analysis,
Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Wolfram syndrome is an autosomal recessive disorder characterized by early onset type1 diabetes mellitus, optic atrophy, diabetes insipidus and sensorineural deafness (DIDMOAD). A 49-year-old Japanese woman with typical symptoms of Wolfram syndrome associated with neurogenic bladder, psychiatric disorders and neurogenic abnormalities has been followed by our department for 32 years. Genetics tests revealed that the patient had compound heterozygous mutations with a 15 bp deletion and a nonsense mutation in exon 8 together. She was admitted to our hospital annually for adjustment of insulin dose and check-up of other associated symptoms. The patient was admitted at age 48 due to loss of appetite and frequent urinary tract infection, but was discharged upon full recovery. The patient died, however, 1 week after the last discharge at 49 years of age.

This case is highly remarkable because the patient had been able to survive to 49 years of age, even though the median age at death is 30 years in patients with Wolfram syndrome. We concluded that the proper treatment of diabetes, periodical evaluation of complications, and strong support by family attributed to the unusual long survival of the patient.

Key Words: DIDMOAD syndrome, Wolfram syndrome, WFS1 gene

はじめに

Wolfram 症候群は、1938年に家族性の若年発症糖尿病と視神経萎縮の合併する疾患として Wolfram によって初めて報告された¹⁾、尿崩症 (diabetes insipidus)、若年発症の糖尿病 (diabetes mellitus) と視神経萎縮 (optic atrophy)、感音性難聴 (deafness) を主徴とする常染色体劣性遺伝疾患であり、頭文字を略して別名 DIDMOAD 症候群とも呼ばれる。当科で経験し、30年にわたって治療を継続しえた Wolfram 症候群の1例の経過を遺伝子解析結果を

含めて報告する。

症 例

患者：49歳，女性。

家族歴：母方家系に聾啞者あり。近親結婚なし。糖尿病なし。

既往歴：3歳 麻疹，4歳 猩紅熱，5歳 中耳炎，20歳 両側白内障，22歳 腎盂腎炎。

現病歴：満期正常分娩，生下時体重3,600g。出生直後から多尿傾向であったが，1966年（7歳）他院で尿崩症，糖尿病と診断され，インスリン治療が開

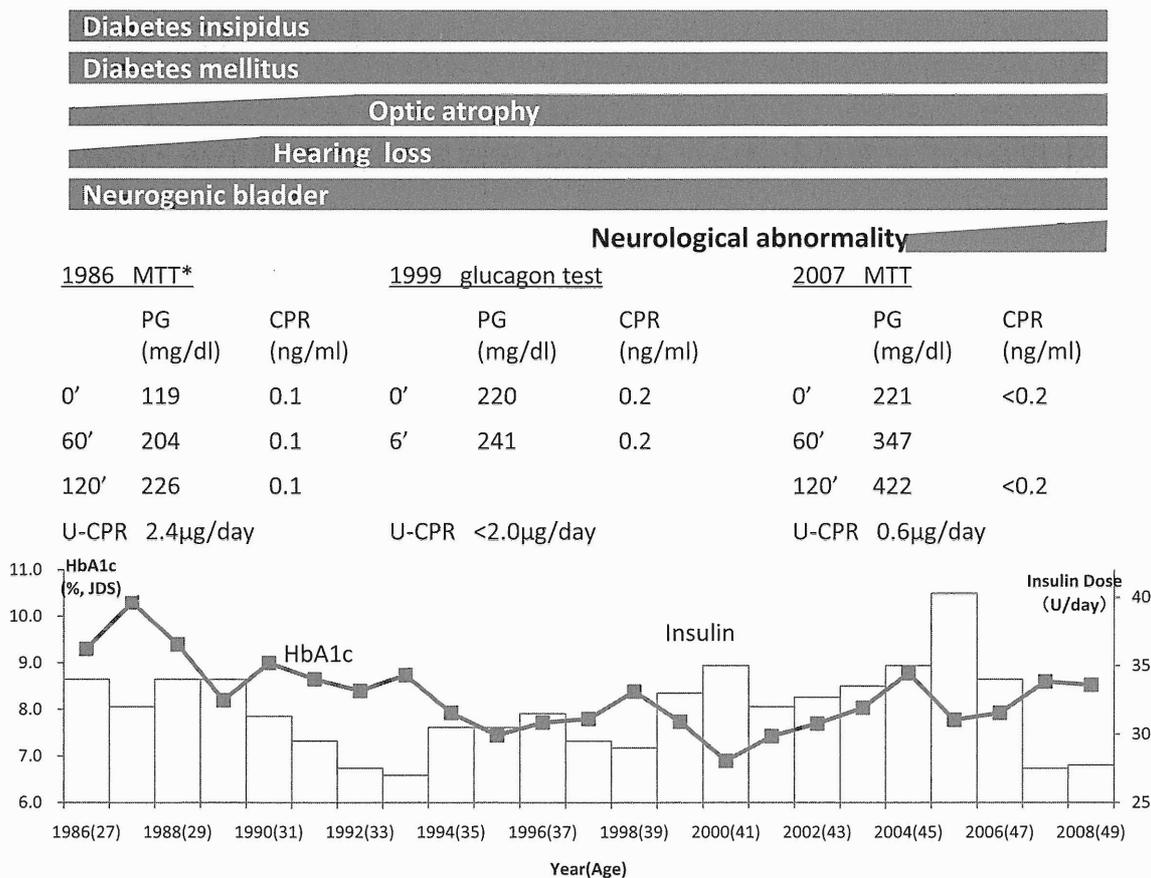


Fig. 1 Clinical course of the patient

Clinical manifestations, HbA1c (JDS), mean daily dose of insulin for a year, results of meal tolerance tests from 1986 to 2008 until death are shown. Partially cited and modified from reference 2.

MTT: meal tolerance test.

始された (2 回法, 1 日 38 単位前後). 1977 年 (18 歳) 当院内分泌内科を初診し, 同科に入院した. 入院時の身長 151cm, 体重 47kg, BMI 20.2kg/m²であった. 中枢性尿崩症, 糖尿病, 視神経萎縮 (全色盲, 矯正視力 0.1), 難聴 (高音急墜型感音性) を認めたことから, Wolfram 症候群と診断された. 1980 年 (21 歳) 神経因性膀胱に対し, 経皮的膀胱カテーテルを留置され, 1981 年 (22 歳) 尿崩症に対してデスマプレシンを開始された. 1986 年 (27 歳) 当科にはじめて入院した際にはインスリン分泌の著明な低下が明らかであった (Fig. 1, 文献 2) より引用, 改変). 以後, 血糖コントロールおよび Wolfram 症候群の病状評価を目的に当科に年 1 回 2 週間程度入院していた. 1987 年 (28 歳) 難聴のため補聴器を使用し始めた. 1992 年 (33 歳) 両眼とも完全に失明に至る. 1994 年 (35 歳) より強化インスリン療法 (1 日 30 単位) に変更された. 2003 年 (44 歳) 自殺企図傾向, 回転性のめまいが出現し, 転倒時に舌に咬傷を受け

た. その後, 自傷行為を繰り返したため, 9 月に第 19 回入院となった. クロナゼパムを一時開始するも, 白血球減少のため中止を余儀なくされたが, 中止後は神経精神症状の増悪は認められなかった. 2006 年 (46 歳) 12 月頃より味覚低下のため食欲が低下し, 2007 年 (47 歳) 4 月体重減少, 低血糖頻回となったが入院 (第 21 回目) の上, インスリン量を調節して退院した. 翌 2008 年 (48 歳) 6 月, 食欲不振が出現し, 改善傾向が認められなかったため 6 月中旬に第 22 回入院となった.

入院時現症: 意識清明. 身長 149cm, 体重 32.5 kg, BMI 14.6kg/m², 体温 36.4°C, 脈拍 71/分, 整. 血圧 108/73mmHg. 両側角膜軽度混濁あり. 糖尿病性網膜症を認めなかった. [胸腹部] 特記すべき異常を認めなかった. 両側外果に暗赤色の皮疹, 左踵部に赤色の皮疹を認めた. [脳神経学的所見] 全盲, I, VI, IX-XII 施行できず, VII prompt, VIII 聴力低下あり, 回内・回外異常なし, 四肢腱反射消失, Barré陰性.

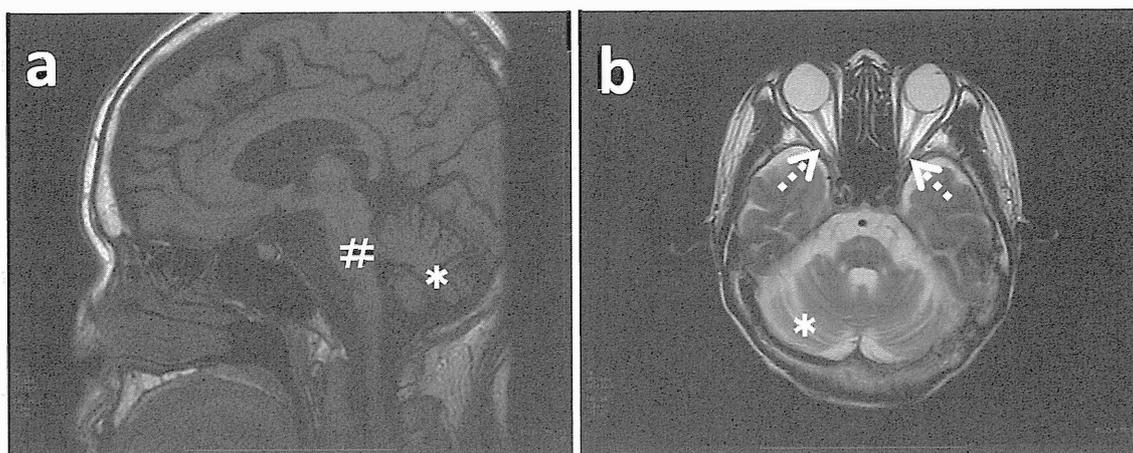


Fig. 2 Brain MRI

a: Atrophy/disappearance of high intensity of posterior pituitary is shown. Atrophy of brain stem is indicated by #. Atrophy of cerebellum is shown by *.

b: Atrophy of cerebellum is shown by *, and atrophy of optic nerves are shown by hatched arrows.

検査所見：〔尿所見〕比重 1.012, 尿糖陰性, アセトン陰性, 尿蛋白および白血球定性陰性, 細菌 2+。〔血液所見〕特記すべきことなし。〔血液・尿生化学所見〕蛋白, 肝・腎機能・電解質特記すべき異常を認めず。血糖 273mg/dl, HbA1c (JDS) 8.6%。〔随時尿浸透圧〕357mOsm/kg・H₂O, 血清浸透圧 291mOsm/kg・H₂O, 尿中アルブミン 343.2mg/g・Cr。〔頭部単純 MRI (Fig. 2)〕脳幹ならびに小脳の萎縮, 球後視神経の萎縮, 下垂体後葉の高信号の消失を認める。両側側脳室の周囲深部白質 gliosis を認める。〔脳血流 SPECT〕両側小脳半球, 脳幹部, 両側前頭葉上部から内側面, 前部～中部帯状回, 左視床の血流低下を認める。〔簡易式睡眠時無呼吸計測〕無呼吸数 125 回, 無呼吸時間最小 10 秒, 最大 73 秒。SpO₂ 最小 58%, 最大 100%。〔聴性脳幹反応〕左は 105dB, 90dB での聴力は保たれている。右は波形認められず。

入院後経過：安静によって食欲は一旦回復したが 7 月初旬に誤嚥により, 窒息したために人工呼吸器管理を行った。翌日には状態が改善し抜管できたが, その後も意識混濁と食欲不振が持続し, 経口摂取が困難であったために胃瘻を造設した。さらに尿路感染症, 敗血症, 真菌症を繰り返し併発し, 治療に難渋した。8 月下旬にメチシリン感受性ブドウ球菌による敗血症, ならびにシトロバクターによる尿路感染症を発症したが, 抗生剤投与ならびに真菌性眼内炎に対して抗真菌剤加療を行い, 小康状態を得た。しかし, 10 月上旬に尿路感染症を再発し, 敗血症性ショック, 肺水腫, 急性腎不全に至ったため血液濾過透析 (HDF) を施行した。この時併発した DIC

に対してはヘパリン投与が著効し, 改善した。しかし, 10 月末に炎症反応の改善に伴って抗真菌剤および抗生剤を中止したところ, 尿路感染症の再発をみた。抗生剤投与を再開し, 12 月下旬まで継続投与を行った後に中止したが, その後増悪は認められなかった。血糖管理に関しては入院時インスリン 4 回法, 28 単位/日使用下で HbA1c 8.6% であったが, 感染症合併などによる全身状態増悪時には CVII 管理を行った。経管栄養中は 1,200kcal/日摂取下において最終的にインスリン 5 回法, 17 単位/日で食前血糖 110~140mg/dl, 食後血糖 170~240mg/dl 程度にコントロールされた。

尿崩症についてはデスマプレシン 1 日 3 回計 32.5 μg で尿量 1,100~1,400ml であった。

原疾患による脳幹部萎縮のため中枢性睡眠時無呼吸が認められたが, 夜間の SpO₂ 低下の頻度は少なく, 加えて呼吸停止に至る可能性も家族が理解した上で積極的な処置を希望しなかったため経過観察とした。その後, 在宅で治療を継続する方針とし, 2009 年 1 月中旬に退院したが, 7 日後に自宅で死亡した。病理解剖は家族の希望で施行しなかった。

第 21 回目の入院時に診断目的のため家族よりインフォームドコンセントを得て WFS1 の遺伝子解析を行ったところ, エクソン 8 において, 15bp の欠失と, ナンセンス変異の複合ヘテロ型であることを確認した (Fig. 3)。なお, 両親の保因者診断は実施していない。

考 察

Wolfram 症候群診断の minimal criteria は若年発

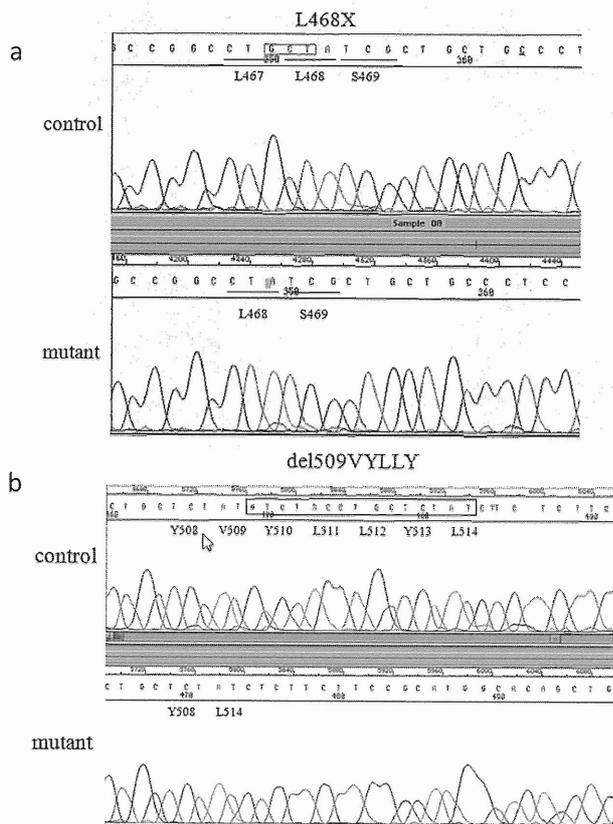


Fig. 3 Mutations of WFS gene revealed in the patient

WFS1 gene of the patient was subcloned and then sequenced. Compound heterozygous mutation was identified.

a: The first mutant allele with L468X mutation consisted of 3 base pair (GGT) deletion resulted in lack of Leucine.

b: The second allele with deletion of 15 base pair starting at Y509 resulted in a slippage of 5 amino acids deletion.

In the figures 3a and 3b, the upper panels show control sequence and lower panels show mutant allele.

症の糖尿病と視神経萎縮の合併であるが、他の症候の発現は個々の症例で異なるため臨床像には必然的に多様性がある。一般的には6歳前後で糖尿病を発症し、その後進行性の視神経萎縮を認め、患者の3/4は中枢性尿崩症となり、2/3は高音急墜型感音性難聴を呈する。20歳までに全例に糖尿病と視神経萎縮を認め、この頃には神経因性膀胱や繰り返す尿路感染症などの腎泌尿器系障害を認めるようになることが多い。その後徐々に運動失調や精神症状が出現するようになるが、現在病気の進行を阻止する方法はない。死因は中枢性呼吸障害や尿路感染症からの腎不全によるものが多く、平均寿命は30歳前後と短

い。

Wolfram 症候群の原因遺伝子として1998年、Inoueらにより第4染色体短腕(4p16.1)にWFS1遺伝子が同定された⁴⁾。8個のエクソンからなるが、第1エクソンは非翻訳領域のみであり、開始コドンは第2エクソンにある。第8エクソンが長く、890個のアミノ酸からなるWFS1タンパクの68%をコードしている。臨床的にWolfram 症候群と診断された患者のほとんどでWFS1遺伝子異常が見出されており、それらは第1,3以外のすべてのエクソンに分布しているが特に第8エクソンに遺伝子異常の頻度が高い⁴⁾。

WFS1 遺伝子異常は、塩基置換だけでなく欠失や挿入も認められる。これらの変異によって異常WFS1タンパクが生成されるとタンパク折りたたみ障害による立体構造の異常が生じる。WFS1タンパクは小胞体膜に存在することが明らかにされており⁵⁾、異常な3次構造を有するWFS1タンパクは小胞体で破壊される。Wolfram 症候群では両アレルに変異が認められるため、合成されるWFS1タンパクはすべて異常構造を有すると考えられ、小胞体は過剰な異常タンパク破壊の継続によってER stressに至り、細胞機能障害が引き起こされて最終的には細胞死に至ると考えられている。WFS1タンパクは多くの組織で発現しているが、特に心・肺・脳・膝などで高い発現が認められる。膝臓では外分泌細胞には発現しておらず、内分泌細胞の中でも特にβ細胞に発現が高い⁶⁾。膝β細胞や神経細胞は活動度が高いことから機能不全(細胞死)に至りやすく、Wolfram 症候群に認められる症候を形成すると推定されている。

本邦におけるWolfram 症候群で遺伝子解析を施行された報告は本症例も含めてこれまでに11例認められる(Table)。本症例(No.11)はWFS1遺伝子の中でもホットスポットとされるエクソン8に新規の変異を認め、また複合ヘテロ型としては4例目の報告であった。世界的には既に110家系が報告されているが⁷⁾、片側アレルの変異が本例と一致した症例(ホモ型)がオランダで報告されている⁸⁾。

本例は7歳時に糖尿病と尿崩症と診断、18歳時には視神経萎縮と難聴を、21歳時に神経因性膀胱を、44歳時より神経精神症状と中枢神経症状を発症し、臨床経過の前半部分は本症候群に良く合致するものであった。しかし、本疾患における平均寿命とされる30歳をはるかに超えて49歳まで生存しえたこと

Table Mutations of Wolfram syndrome in Japan

No.	Age, Sex of the proband	Type	Mutation		Reference
			Allele 1	Allele 2	
1	Not described	Homozygous	Del882fs/ter937		4)
2	Not described	Homozygous	Del508YVYLL		4)
3	Not described	Homozygous	P724L		4)
4	30, Female	Compound Heterozygous	L432R	M518V	Inoue et al: J Jpn Diabetes Soc 42 (Suppl 1): S-153, 1999
5	12, Male	Homozygous	1,228 del C	Del 409fs/ter440	Hisano et al: J Jpn Diabetes Soc 44(10): 856, 2001
6	25, Male	Compound Heterozygous	Ins578fs/ter606	A465P	Matsubara et al: J Jpn Diabetes Soc 46(3): 272, 2003
7	8, Female	Homozygous	I427N		Mochizuki et al: J Jpn Pediatr Soc 105 (3): 417, 2003
8	41, Female	Homozygous	AFF344-345ins		Inukai et al: Diabetes Res Clin Pract 69: 136-141, 2005
9	47, Male	Homozygous	1,279 Frameshift at 371 leading to premature termination at codon 443		Nakamura et al: Diabetes Res Clin Pract 73: 215-217, 2006
10	39, Male	Homozygous	G736D		Shimotome et al: J Jpn Diabetes Soc 52 (Suppl 1): S-243, 2009
11	49, Female	Compound Heterozygous	L468X	del509VYLLY	Present case

が特筆に値すると考えられる。これは両親が患者の幼少時から病気に対して十分な理解をもっており、インスリン治療を中断することなく定期的に外来通院したこと、年1回の定期入院を継続することによってインスリン量の調整や病状評価を行ったこと、合併する尿崩症、神経因性膀胱、難聴に対し、その都度適切な治療を継続し得たことが大きく影響していると考えられる。全体の経過は典型的であり、最終入院時の繰り返す尿路感染症も主たる死因として挙げられている。幸いにも最終的には一時軽快を認め、一旦は退院することができたが、退院後約1週間で自宅で死亡した。剖検が得られなかったため最終的な死因は不明であるが、入院経過ならびに Wolfram 症候群の一般的な死因から中枢神経障害による呼吸抑制であった可能性が最も疑われる。

遺伝子検査開示の際の遺伝カウンセリングにおいては、娘の病気が自分たちの育て方などの問題ではなく遺伝子変異が原因だったことが明らかにされたことで精神的に楽になったとの感想が父親から得られた。

まとめ

Wolfram 症候群の予後は決して良好とはいえない

いものの、適切な遺伝カウンセリングを行い注意深い経過観察のもと、尿路系の合併症を評価して治療していくことや、糖尿病治療を継続して感染症を防ぐことにより、平均的な余命をはるかに超えて長期間安定した経過を送ることも可能であることが示された貴重な症例と考えられ、ここに報告した。

文 献

- 1) **Wolfram DJ, Wegener HP:** Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report on four cases. *Mayo Clin Proc* **13**: 715-718, 1938
- 2) **太田陽子:** Wolfram 症候群。「症例に学ぶ糖尿病診療の実践」, pp140-143, メジカルビュー社, 東京 (2006)
- 3) **Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF:** Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* **346**: 1458-1463, 1995
- 4) **Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J et al:** A gene encoding a transmembrane proteins is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* **20**: 143-148, 1998
- 5) **Takeda K, Inoue H, Tanizawa Y et al:** WFS (Wolfram syndrome 1) gene product: predominant subcellular localization to endoplasmic reticulum in cultured cells and neuronal expression in rat brain. *Hum Mol Genet* **10**: 477-484, 2001

- 6) **Ishihara H, Takeda S, Takahashi R et al:** Distribution of the WFS1 gene in mice causes progressive beta-cell loss and impaired stimulus-secretion coupling in insulin secretion. *Hum Mol Genet* **13**: 1159–1170, 2004
 - 7) **Rigoli Lombardo F, DiBella C:** Wolfram syndrome and WFS1 gene. *Clin Genet* **79**: 103–117, 2011
 - 8) **Van den Ouweland JM, Cryns K, Pennings RJ et al:** Molecular characterization of WFS1 in patients with Wolfram syndrome. *J Mol Diagn* **5** (2): 88–95, 2003
-