

原 著

## 極長鎖脂肪酸の反復検査で診断し得た D-bifunctional protein 欠損症の1例

<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部小児科学（主任：大澤真木子教授）<sup>2</sup>東京女子医科大学八千代医療センター小児科<sup>3</sup>東京女子医科大学遺伝子医療センター<sup>4</sup>岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野

シオダ	ムツキ	フナツカ	マコト	オダ	エリ	シラト	ユリ	タケシタ	アキコ
塩田	睦記 <sup>1</sup>	舟塚	真 <sup>1</sup>	小田	絵理 <sup>1</sup>	白戸	由理 <sup>2</sup>	竹下	暁子 <sup>1</sup>
イシガキ	ケイコ	サイトウ	カヨコ	シモザワ	ノブユキ	オオサワ	マキコ		
石垣	景子 <sup>1</sup>	斎藤	加代子 <sup>3</sup>	下澤	伸行 <sup>4</sup>	大澤	真木子 <sup>1</sup>		

(受理 平成24年12月21日)

## Diagnosis of D-bifunctional Protein Deficiency by Repeated Examinations of Very Long Chain Fatty Acids

Mutsuki SHIODA<sup>1</sup>, Makoto FUNATSUKA<sup>1</sup>, Eri ODA<sup>1</sup>,  
Yuri SHIRATO<sup>2</sup>, Akiko TAKESHITA<sup>1</sup>, Keiko ISHIGAKI<sup>1</sup>,  
Kayoko SAITO<sup>3</sup>, Nobuyuki SHIMOZAWA<sup>4</sup> and Makiko OSAWA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center<sup>3</sup>Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University<sup>4</sup>Division of Genomics Research Center, Gifu University

We report a case of D-bifunctional protein deficiency (DBPD), which is a disorder of peroxisomal fatty acid beta-oxidation. At 4 months of age, the patient had profound mental retardation, intractable epilepsy and hepatosplenomegaly. However, her clinical symptoms such as muscle hypertonia and mild elevation of very long chain fatty acids (VLCFA) were so atypical that she was not given the diagnosis of DBPD. She developed hypotonia, retinitis pigmentosa, adrenal dysfunction and leukodystrophy on brain MRI. Finally, VLCFA increased markedly. Her clinical course was compatible with DBPD. We examined peroxisome biogenesis in fibroblasts. Normal peroxisome assembly was detected. Furthermore the diagnosis of DBPD was made by genetic analysis of beta-oxidation enzyme. It was suggested that the clinical and investigation findings of DBPD gradually became typical. We recommend that repeated investigations should be performed even if VLCFA is not elevated initially.

**Key Words:** peroxisomal disorder, D-bifunctional protein deficiency, very long chain fatty acids, leukodystrophy, adrenal dysfunction

## 緒 言

ペルオキシソームはミトコンドリアやリソソームなどと共に真核生物に広く存在するオルガネラの一つであり、その形成や代謝機構に異常をきたす疾患の総称がペルオキシソーム病である<sup>1)</sup>。ペルオキシソーム病はペルオキシソーム形成異常症とペルオキシソームの単独酵素欠損症、隣接遺伝子症候群に分類される<sup>2)</sup>。D-bifunctional protein (DBP) 欠損症は、ペルオキシソームのβ酸化系酵素単独欠損症で、臨

床的にペルオキシソーム欠損症に類似しており、新生児期の筋緊張低下、新生児けいれん、重度精神運動発達遅滞を特徴とし、多くの場合2歳までに死亡する<sup>3,4)</sup>。本邦では10例程度しか報告されていない非常にまれな疾患である<sup>5)</sup>。今回我々が経験したDBP欠損症の1例は、新生児期には筋緊張が亢進しており、DBP欠損症としては典型的ではなかったが、その後、筋緊張が低下するなど徐々にDBP欠損症の特徴的な臨床像、検査所見を呈するようになったの

で、その詳細な経過を報告する。

### 症 例

患者：2歳2ヵ月女児

家族歴：特記すべきことなし

周産期歴：妊娠27週から切迫早産のため入院加療。

在胎35週4日、頭位自然分娩にて仮死なく出生。脳室内出血Ⅰ度あり。

出生時身長47.0cm、体重2,274g（AFD児：appropriate-for-dates infant）、頭囲33.0cmと大頭症あり。

新生児黄疸のため光線療法施行。

発達歴：未定額、固視5ヵ月

現病歴：生後直後から哺乳不良と無呼吸発作のため生後1ヵ月まで入院加療していた。退院後、複雑部分発作を認め、カルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミド、クロバザムを投与したが効果なく、バルプロ酸大量療法（56mg/kg、血中濃度ピーク値125.1μg/ml）で、発作・脳波ともに改善した。生後4ヵ月では、肝脾腫と筋緊張亢進があり、腱反射正常で眼底の異常はなかった。頭部MRIで髄鞘化遅延があり、髄液蛋白の上昇はなく、尿中有機酸分析は正常だった。難治性痙攣、筋緊張亢進、肝脾腫を認めることからGaucher病を疑ったが、骨髓生検、酵素活性検査から否定された。また、新生児期発症の難治性てんかんよりペルオキシソーム病を疑ったが、血清の極長鎖脂肪酸は微増のみだった（Fig. 1）。

生後6ヵ月頃よりhypsarrhythmiaを認め、シリーズ形成性スパズムが出現した。生後10ヵ月にACTH療法でスパズムは消失したが、複雑部分発作が残存した。バルプロ酸大量療法を再度試みたが、血液検査にてアンモニアの上昇、血小板減少をきたしたため、バルプロ酸を減量したところ、発作が強くなり、フェニトイン、クロバザムを追加した。1歳2ヵ月時には、肝脾腫に加え、腎腫大が出現し、筋緊張は低下し、下肢の深部腱反射は亢進し、眼底では網膜色素異常を指摘された。髄液蛋白は微増し、尿中有機酸分析は正常だった。多臓器におよぶ臨床所見より代謝変性疾患を疑った。頭部MRIでは髄鞘化遅延と皮質形成異常を疑わせる所見から、ペルオキシソーム病を再考し、血清の極長鎖脂肪酸は4ヵ月時より増加していた。

てんかん発作の頻度に変化はなかったが、1歳になりペースト食を食べられるようになり、光るおもちゃに興味を示すなど発達が認められた。1歳6ヵ

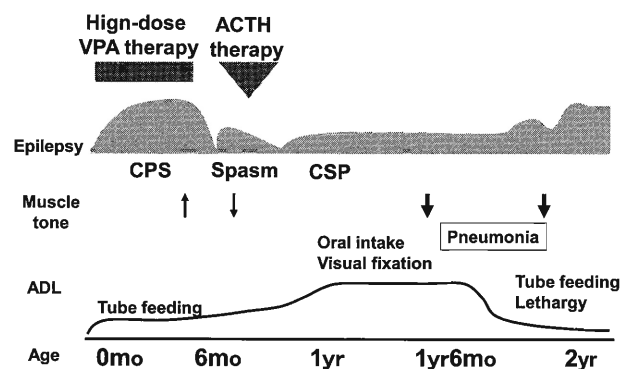


Fig. 1 Clinical course

VPA: sodium valproate, ADL: activities of daily living, CPS: complex partial seizure, mo: month, yr: year

月時の感冒を契機に活動性が低下し、眠っていることが多くなった。1歳9ヵ月にけいれん群発し、けいれんは頓挫したが、肺炎を合併し、人工呼吸管理を行った。入院中、低ナトリウム血症、色素沈着を認め、ACTH高値、コルチゾール低値より副腎不全と診断した。病状が進行しており、1歳10ヵ月時に再度原疾患の精査を行った。（Fig. 2, Table 1）

身体所見：身長89.0cm（+2.00SD）、体重10.6kg（-0.15SD）、頭囲50.0cm（+2.00SD）、痛み刺激に対し水平位に四肢を動かすのみ、色素沈着（首・腋窩・会陰）あり、特異顔貌（前額部突出、鼻根部扁平）あり、肝腫大あり、定額なし、眼振あり、固視・追視なし、対光反射緩慢、深部腱反射上下肢ともに陰性、病的反射なし、筋緊張低下あり、眼底で網膜色素変性症あり。

検査所見：血液・生化学一般検査ではトランスアミナーゼとCK値が正常値から5倍程度まで変動していた。髄液検査では蛋白細胞解離があり、ジカルボン酸尿症があった。頭部MRIでは、中等度の大脳皮質の萎縮と側脳室周囲の白質ジストロフィー所見を認めた。血清の極長鎖脂肪酸は著増し、プラスマローゲン、フィタン酸は正常で、皮膚線維芽細胞におけるペルオキシソーム生合成能を検討したが、ペルオキシソームの形態に異常はなかった。両親に遺伝子カウンセリングを行い、同意を得た上でHSD17β4（17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 4）遺伝子検査を施行し、ミスセンス変異（Asp117Val）とスプライシングの異常によるエクソン5のスキップが確認でき、DBP欠損症と診断した。

臨床経過：2歳を過ぎ、てんかん発作が頻回となり、高トランスアミナーゼ血症が持続した。2歳2ヵ月時に誤嚥のため死亡した。

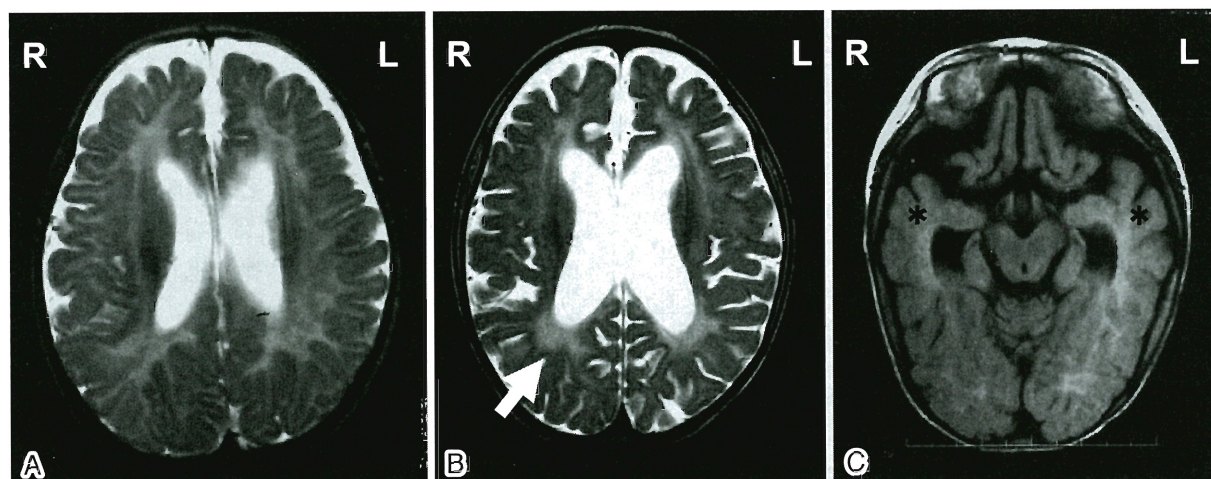


Fig. 2 Brain MRI

L: left, R: right

A) 5 months. T2-weighted images (TR/TE 4,000/96)

B) 1 year 10 months. T2-weighted images (TR/TE 5,000/120) Arrow indicates hyperintense signal in periventricular white matter (leukodystrophy).

C) 1 year 2 months. FLAIR. \*cortical dysplasia in bilateral temporal lobes.

Table 1 Clinical and laboratory findings

	4 mo	1 yr 2 mo	1 yr 10 mo
Muscle tone	Spastic	Hypotonic	Hypotonic
Deep tendon reflexes	Normal	Increased	Absent
Retina	Normal	Abnormal pigment	Retinitis pigmentosa
CSF protein (mg/dl)	24	49	110
Urinary organic acids	Normal	Normal	Elevated dicarboxylic acid
Very long chain fatty acids			
C24/C22 (0.628-0.977)	1.252	1.445	1.880
C25/C22 (0.012-0.023)	0.036	0.039	0.058
C26/C22 (0.003-0.006)	0.010	0.010	0.022

mo: month, yr: year, CSF: cerebrospinal fluid

## 考 察

本症例では、ペルオキシソーム病のβ酸化系酵素単独欠損症が疑われた。臨床像、検査所見とも病期より特徴が変化した。遺伝子診断によりDBP欠損症であることが確定した。病初期において本症に非典型的であった点としては筋緊張亢進が挙げられる。また、病期によって変化した臨床所見としては、筋緊張、腱反射、眼底所見、髄液蛋白、ジカルボン酸尿症、頭部MRIの白質ジストロフィー所見、極長鎖脂肪酸があった。筋緊張に関しては経過中、亢進から低下に転じ、その他の所見は、病初期は異常が認められなかったが、1歳頃から明らかになった。このように、本症例の経時的な観察によって典型的な臨床像に徐々に移行していく過程を確認することが

できた。

1歳10ヵ月の診断時は、DBP欠損症として臨床像、検査所見とも典型的だった。DBP欠損症はβ酸化系単独酵素欠損症で、臨床的には最重症型であるペルオキシソーム欠損症に類似している。β酸化系酵素がペルオキシソーム欠損症の病態発現に重要な役割を果たしているためである<sup>6)</sup>。新生児期発症の難治性けいれん、重度の精神運動発達遅滞、特異顔貌、全身の筋緊張低下、肝脾腫、髄液中の蛋白上昇、頭部MRI上での白質ジストロフィー所見、副腎不全、極長鎖脂肪酸上昇はβ酸化系酵素の障害を疑う所見である。本症例では、プラスマローゲン、フィタン酸は正常で、皮膚線維芽細胞でもペルオキシソームの形態異常はなく、β酸化系酵素単独欠損症

**Table 2** Comparison of our case with published cases

Clinical signs	Our case	Published cases (%)
Neonatal hypotonia	—	83/85 (98)
Elevation of C26/C22 ratio	gradual	50/53 (94)
Neonatal seizures	+	79/85 (93)
Peculiar facies	+	53/79 (67)
Hepatomegaly	+	32/73 (44)
Head control	—	9/60 (15)
Survival	26 mo	9 mo

と考えられた<sup>5)</sup>。最終的には遺伝子検査で DBP 欠損症と確定診断された。

本症例で確認された遺伝子変異は過去に報告はされていない。DBP には、加水分解酵素と脱水素酵素の 2 種類があり、DBP 欠損症では、酵素欠損の種類により I から III 型まで分類されている。加水分解酵素および脱水素酵素ともに欠損した I 型が最重症で、加水分解酵素欠損のみが II 型、脱水素酵素欠損のみが III 型で、III 型は DBP 欠損症としては軽症である<sup>4)</sup>。本症例の遺伝子変異はいずれも脱水素酵素の責任領域であり<sup>7,8)</sup>、臨床型は III 型となり、軽症であったと考えられた。

本症例では病初期には非典型的な臨床像だった。DBP 欠損症でしばしば認められる肝腫大や特異顔貌はあるものの、逆にほとんどの症例で認められている新生児期からの筋緊張低下<sup>4)</sup>は認めなかった (Table 2)。新生児けいれんは DBP 欠損症の 90% 以上に合併するが<sup>9)</sup>、鑑別する疾患が多く特異性が低い。さらにペルオキシソーム病に特異的な極長鎖脂肪酸の上昇<sup>5)</sup>が本症例では軽度だった。過去の報告では、病初期から極長鎖脂肪酸が上昇している<sup>3,9)</sup>。しかし、軽症例では、極長鎖脂肪酸の上昇が軽度であったり<sup>10)</sup>、線維芽細胞でのみ極長鎖脂肪酸上昇が認められたりする報告がある<sup>11)</sup>。表現型は遺伝子変異による残存酵素活性に左右される<sup>8)</sup>。本症例は、DBP 欠損症の平均死亡年齢の 9 ヶ月<sup>12)</sup>より長期生存であり、極長鎖脂肪酸の上昇が本症例では軽度だったことも考え合わせ、DBP 欠損症 III 型としても軽症だった可能性がある。このような症例では、病初期から確定診断をすることは困難である。本例の様に最終的には典型的な経過となった場合には、病初期に極長鎖脂肪酸が上昇していなくても、繰り返し検査することが必要であると考えられた。

## 結 論

新生児期から 2 歳 10 ヶ月に死亡するまで経過観察のできた DBP 欠損症の 1 例を報告した。本症には臨床像・経過に幅があり、経過を追うことによって典型的な臨床像になることが示唆された。また、DBP 欠損症を疑った場合には、病初期に極長鎖脂肪酸が上昇していなくても、繰り返し検査することが必要であると考えられた。

利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) Schutgens RB, Heymans HS, Wanders RJ et al: Peroxisomal disorders: a newly recognized group of genetic disease. *Eur J Pediatr* **144**: 430-430, 1986
- 2) Shimozawa N: Molecular and clinical aspects of peroxisomal disease. *J Inher Metab Dis* **30**: 193-197, 2007
- 3) Watkins PA, Chen WW, Harris CJ et al: Peroxisomal bifunctional enzyme deficiency. *J Clin Invest* **83**: 771-777, 1989
- 4) Ferdinandusse S, Denis S, Mooyer PA et al: Clinical and biochemical spectrum of D-bifunctional protein deficiency. *Ann Neurol* **59**: 92-104, 2006
- 5) Shimozawa N: Molecular and clinical findings and diagnostic flowchart of peroxisomal disease. *Brain Dev* **33**: 770-776, 2011
- 6) 鈴木康之: ペルオキシソーム欠損症の臨床, 生化学ならびに遺伝的異質性. *脳と発達* **24**: 194-197, 1992
- 7) Möller G, van Grunsven EG, Wanders RJ et al: Molecular basis of D-bifunctional protein deficiency. *Mol Cell Endocrinol* **171**: 61-70, 2001
- 8) Fersinandusse S, Ylrintila MS, Gloerich J et al: Mutational spectrum of D-bifunctional protein deficiency and structure-based genotype-phenotype analysis. *Am J Hum Genet* **78**: 112-124, 2006
- 9) Nakano K, Zhang Z, Shimozawa N et al: D-bifunctional protein deficiency with fetal ascites, polyhydramnios and contractures of hands and toes. *J Pediatr* **139**: 865-867, 2001
- 10) Gronborg S, Kratzner R, Ferdinandusse S et al: Typical cMRI pattern as diagnostic clue for D-bifunctional protein deficiency without apparent biochemical abnormalities in plasma. *Am J Med Genet A* **152A**: 2845-2849, 2010
- 11) Soorani-Lunsing RJ, van Spronsen FJ, Stolte-Dijkstra I et al: Normal-very-long-chain fatty acids in peroxisomal D-bifunctional protein deficiency: a diagnostic pitfall. *J Inher Metab Dis* **28**: 1172-1174, 2005
- 12) Watkins PA, McGuinness MC, Raymond GV et al: Distinction between peroxisomal bifunctional enzyme and acyl-CoA oxidase deficiencies. *Ann Neurol* **38**: 472-477, 1995