

症例報告

Pallister-Hall Syndrome の1例

東京女子医科大学 医学部 小児科学 (主任:大澤真木子教授)

*同 神経放射線科

ナカヤマ	トモヒロ	オグニ	ヒロカズ	イトウ	ヤスシ	フナツカ	マコト
中山	智博	・小国	弘量	・伊藤	康	・舟塚	真
ハヤシ	キタミ	・オノ	ユウコ	・オオサワ	マキコ		
林	北見	・小野	由子*	・大澤真木子			

(受付 平成12年2月16日)

はじめに

過誤腫は、正常脳組織が異所性に存在したり、過形成を呈している先天性の奇形であり、神経細胞とグリア細胞からなる。視床下部過誤腫は視床下部に位置するものであるが、その神経細胞とグリア細胞の割合や視床下部との連絡は不明である¹⁾。脳の発達に相応して大きくなるが、増殖増大することはない²⁾。時に随伴症状としててんかん性笑い発作や痙攣、知能障害、性早熟症を認めるがその頻度は稀である。

一方、Pallister-Hall syndrome (PHS) は、1980年 Hallら³⁾によって記載された視床下部過誤腫、多指症(第4,5指に認められる)、汎下垂体機能不全、肛門閉鎖、その他の内臓奇形を伴う症候群である。

今回我々は多指症を合併し、2歳より痙攣を発症した女兒において、頭部MRI上視床下部過誤腫を発見し、PHSと診断したので報告する。

症 例

症例:6歳9カ月 女兒。

主訴:反復する身震い様のわらい発作。

家族歴:父方従兄弟が精神病であり、その他痙攣性疾患は認めない。両親に近親婚はなく、同胞はいない。

既往歴:在胎38週、IUGR (asymmetrical IUGR)のため、帝王切開分娩で出生した。生下時体重2,006g、身長50cmで、出生時仮死はない。左足の小指側に多指症・右手の小指側に袋状物を指摘された。定頸4カ月、寝返り5カ月、ハイハイ11カ月、独り歩き1歳2カ月と正常に発達した。1歳2カ月に左足多指症の手術を施行された。

現病歴:2歳頃より顔面蒼白となり、体全体を小刻みに震わせる発作が出現した。3歳頃より発作後に入眠するようになった。平成8(1996)年(3歳時)より発作頻度が1回/月から数回/月と増加し、また発作が1分間ほど持続するようになったため同年当科外来を受診した。精査加療目的に平成9(1997)年(4歳時)、平成11(1999)年(6歳時)入院となる。

入院時現症:身長・体重・頭囲・胸囲は年齢相当である。全身状態は良好で、二次性徴は認められなかった。胸腹部所見に異常はない。前頭部突出、鼻根部低位を認めた。上肢では左右第5指彎指症を、下肢では左第4趾、右第4・5趾彎指症(多指症の手術後)と爪の形成異常を認めた。眼科的には異常所見はない。

入院時検査所見:血液一般・生化学・血液ガス・ウイルス抗体価、血液・髄液の乳酸・ピルビ

Tomohiro NAKAYAMA, Hirokazu OGUNI, Yasushi ITO, Makoto FUNATSUKA, Kitami HAYASHI, Yuko ONO* and Makiko OSAWA [Department of Pediatrics (Director: Prof. Makiko OSAWA) and *Department of Neuroradiology Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine]: A case of Pallister-Hall syndrome



図1 両足根骨レントゲン所見

両側術後であり，手術の詳細は不明．左第5中足骨が短く，また左右とも中足骨と基節骨間に余剰な骨が存在する．

ン酸および尿中有機酸分析に異常所見は認められなかった．染色体検査でも異常所見はなかった．両足根骨レントゲン所見を図1に示す．

発作間歇期脳波 (図2) : Cz-C4に局限する棘波を散発性に認めた．

入院中観察された発作としては，以下のようなものである．まず，前兆なく突然動作が停止し，視線が前方に固定する．その後顔面蒼白となり，10～15秒体全体を小刻みに震わせた．発作中は笑うような表情で，「シッシシ」という声を発した．発作終了後30分ほど入眠した．発作時のことを覚えていることもあるという．

頭部MRI所見 (図3) : 水平断では橋前方にT1 iso intensity, T2 iso intensity の mass lesion を認め，視床下部過誤腫と診断した．

以上，家族歴はないがIUGRの存在，視床下部

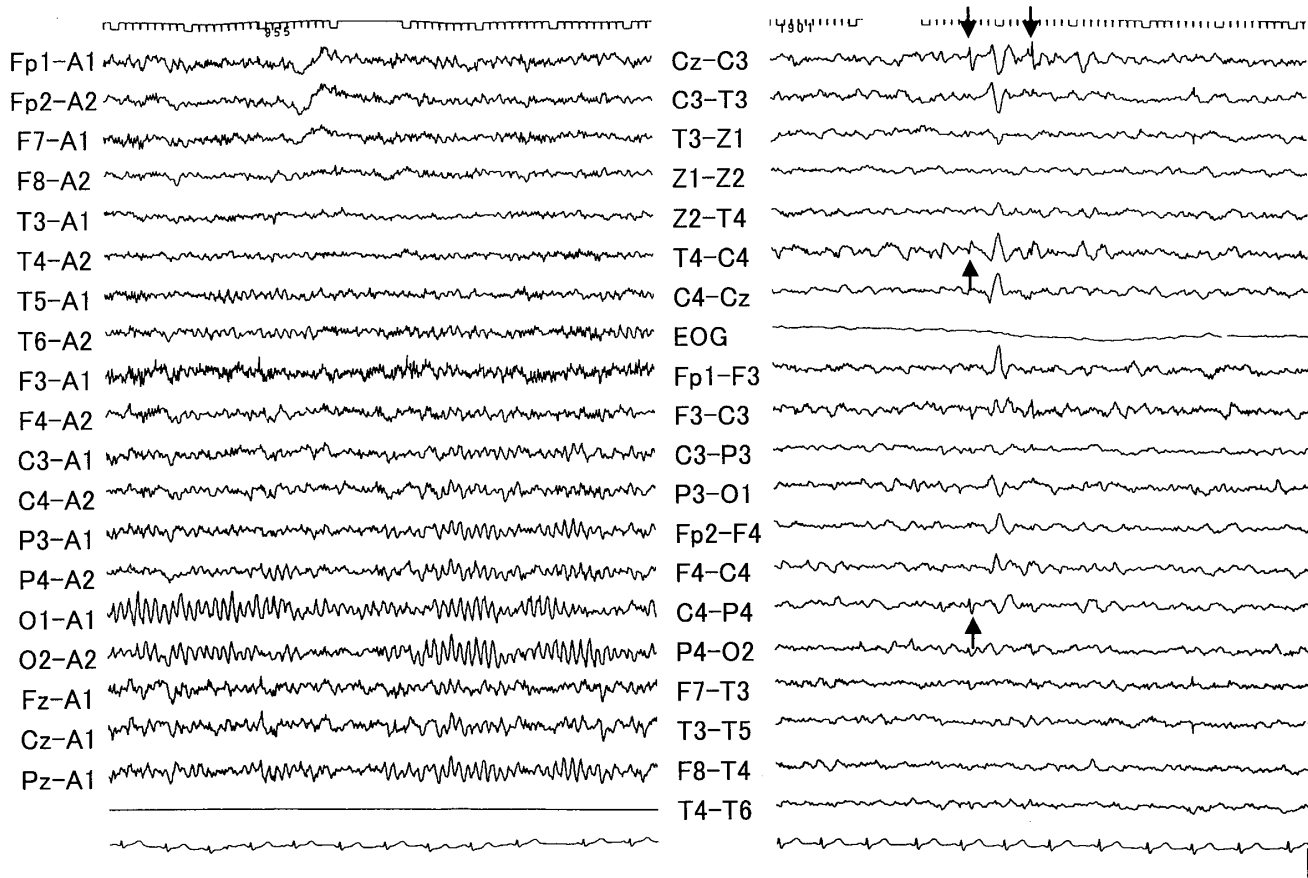


図2 発作間歇期脳波

左：覚醒時単極誘導記録，右：睡眠時 zygomatic 誘導記録，睡眠時 zygomatic 誘導脳波で，Cz-C4を中心とする棘波が記録された．

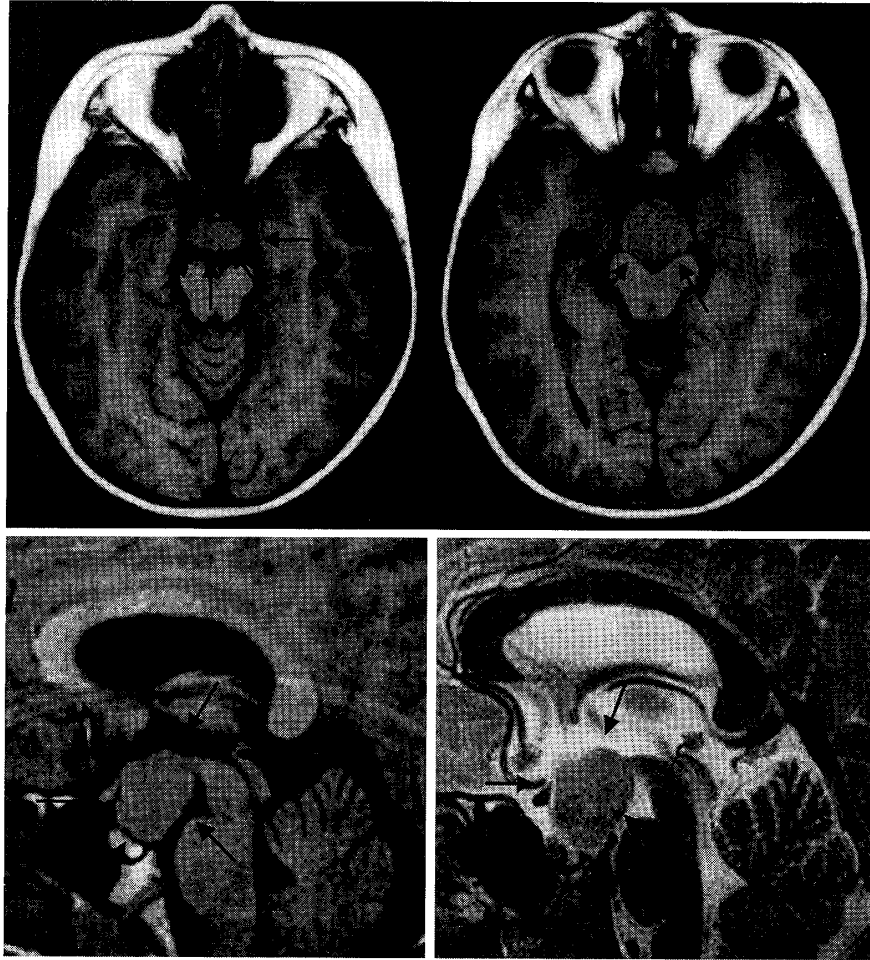


図3 頭部MRI

上左：頭部MRI水平断，上右：左上の頭部MRIより上の断面，下左：頭部MRI矢状断（T1強調画像），下右：頭部MRI矢状断（T2強調画像），水平断では中脳前方に左右対称の，矢状断では橋前方に，辺縁が滑らかで内部が比較的均一なmass lesionを認める．T1 iso intensity, T2 high intensityで灰白質とほぼ同程度の信号域を呈している．Gd造影で増強効果は認められない．

過誤腫，顔貌の特徴，爪の形成異常，多指症の存在よりPHSと診断した．てんかん発作は各種抗痙攣薬に抵抗性であったが最終的にクロナゼパム投与により抑制可能であった．

考 察

Pallister-Hall syndromeは，前述のように視床下部過誤腫，多指症，汎下垂体機能不全，肛門閉鎖，その他の内臓奇形を伴う症候群である．Hallら³⁾の報告症例は全て散発例であり，重症奇形および下垂体低形成に伴う急性副腎不全により早期に死亡している．その後，家族性の軽症例が報告されている⁴⁾．その特徴と本例の臨床的特徴を比較

し表1に示した．

PHS家族例から遺伝子検索がなされ，GLI3 zinc finger transcription factor geneが関与していることが明らかにされた．GLI3遺伝子が関与していると考えられる疾患にはその後Greig cephalopolysyndactyly syndrome (GCPS)，post-axial polydactyly type A (PAP-A)が発見された⁵⁾（表2）．GCPSは，多指症，両眼隔解離，前頭突出を特徴とし，視床下部過誤腫はない．PAP-A type 1は，多指症を特徴とする．GLI3遺伝子は14個のexonからなり，zinc finger domainをコードしている．Gliomaから発見されたが，人やネズミの脊

椎の発達に関し重要な役割を果たしている。この遺伝子の5'端が表現型を決定しているといわれている⁵⁾⁶⁾。

GCPSにおいてはzinc finger domain内で、PHSにおいては切断がzinc finger domainとpost-zinc finger domainの間で、PAP-Aにおいてはpost zinc finger domainの後でそれぞれ遺伝子変異がおき、このために表現型が異なるとされている⁷⁾(図4)。

このように多指症を持つ患者のなかには、PHS, GCPS, PAP-A等の疾患群に含まれるものが相当数いると思われる。本疾患群は全て常染色体優性

遺伝形式をとることより、多指症を持つ患者については家族歴を確認し、場合によっては画像診断を行う必要がある。

患児の呈した笑い発作は、感情を伴わない笑い発作と考えられた。笑い発作には視床下部過誤腫に伴う発作、側頭葉てんかんに伴うもの、前頭葉てんかんに伴うものが報告されているが、一般的に側頭葉てんかん発作が感情を伴うことが多く、視床下部過誤腫に合併するものは伴わない場合が多いとされる⁸⁾。最近発作時SPECTや深部脳波の研究よりこの過誤腫自身からのてんかん性発射により笑い発作が生じるとされ、外科手術で消失したとの報告もある⁹⁾。本例の笑い発作は最終的

表1 PHSの臨床的特徴(文献4より改変)

臨床的特徴	頻度	本例
CNS		
Hypothalamic hamartoma	##	+
Other CNS malformations	+	
Limb		
Polydactyly	##	+
Dysplastic nails	##	+
Syndactyly	+	
Endocrinological		
Pituitary dysplasia	+	
Craniofacial		
Bifid epiglottis	+	
Ear anomalies	+	
Broad or flat nasal bridge	+	+
Short or anteverted nose	+	
Visceral anomalies		
Imperforate anus	+	
Renal anomalies	+	
Congenital heart defects	+	
Pulmonary segmentation anomalies	+	

表2 PHS, GCPS, PAP-Aの臨床的特徴(文献5より改変)

臨床的特徴	PHS	GCPS	PAP-A	本例
Hypertelorism		+		+
Broad forehead		+		+
Craniosynostosis		+		
Hypothalamic hamartoma	##			+
Pre-axial polydactyly		##		
Post-axial polydactyly	+	+	##	+
Central polydactyly	##			
Cutaneous syndactyly		##		
Osseous syndactyly	+	##		
Visceral anomalies	+			
GLI3 deletions		+		n. d.
GLI3 translocations		+		n. d.
GLI3 truncations	+	+	+	n. d.
GLI3 substitutions		+		n. d.

PHS : Pallister-Hall syndrome, GCPS : Greig cephalopolysyndactyly syndrome, PAP-A : Post-axial polydactyly type A, n. d. : not done.

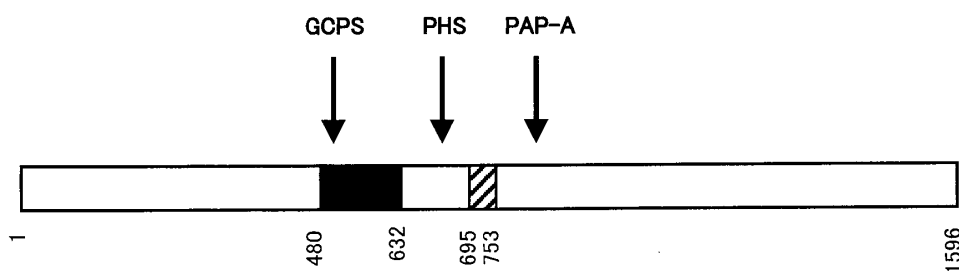


図4 GLI3遺伝子図

黒塗り : zinc finger domain, 斜線 : post-zinc finger domain.
PHS, GCPS, PAP-Aの遺伝子変異との関係(文献7より)。

にクロナゼパムで抑制可能であった。一般的に視床下部過誤腫に伴う発作は難治なものが多いとされるが、PHSに伴う笑い発作の報告は我々の調べた限り他に1例しかなかった¹⁰⁾。同じ視床下部過誤腫でも何故笑い発作を合併するものとしなないものがあるのか分子レベルでの研究が待たれる。

まとめ

多指症をもち、2歳より痙攣を発症し、頭部MRI上視床下部過誤腫が発見されPHSと診断した症例を報告した。多指症を持つ患者のなかには、PHS, GCPS, PAP-A等GLI3遺伝子関連の疾患群に含まれるものがあると思われ、多指症を持つ患者については家族歴を確認し、場合によれば画像診断を行う必要があると思われる。また、笑い発作を合併する患者では頭部画像診断において、水平断に加え矢状断を撮る必要がある。

文 献

- 1) 藤原一枝：過誤腫。「小児中枢神経疾患の画像診断」, (『小児内科』『小児外科』編集委員会共編), pp 426-428, 東京医学社, (1995)
- 2) Turjman F, Xavier JL, Froment JC et al: Late MR follow-up of hypothalamic hamartomas. *Child's Nerv Syst* **12**: 63-68, 1996
- 3) Hall JG, Pallister PD, Clarren SK et al: Congenital hypothalamic hamartoblastoma, hypopituitarism, imperforate anus, and postaxial polydactyly—a new syndrome? Part 1: Clinical, causal, and pathogenetic considerations. *Am J Med Genet* **7**: 47-74, 1980
- 4) Biesecker LG, Graham JM Jr: Pallister-Hall syndrome. *J Med Genet* **33**: 585-589, 1996
- 5) Biesecker LG: Lumping and splitting: molecular biology in the genetic clinic. *Clin Genet* **53**: 3-7, 1998
- 6) Kang S, Rosenberg M, Ko VD et al: Gene structure and allelic expression assay of the human GLI3 gene. *Hum Genet* **101**: 154-157, 1997
- 7) Radhakrishna U, Wild A, Grzeschik KH et al: Mutation in GLI3 in postaxial polydactyly type A. *Nat genet* **17** (3): 269-271, 1997
- 8) Arroyo S, Lesser RP, Gordon B et al: Mirth, laughter, and gelastic seizures. *Brain* **116**: 757-780, 1993
- 9) 渡辺尚志, 榎本貴夫, 上村和也ほか：視床下部過誤腫の部分摘出が有効であった笑い発作。脳神経外科 **26**: 923-928, 1998
- 10) Minns RA, Stirling HF, Wu FC: Hypothalamic hamartoma with skeletal malformations, gelastic seizures and precocious puberty. *Dev Med Child Neurol* **36**: 173-182, 1994