

症例報告

二度の感染を契機に退行が促進された
異染色性白質ジストロフィー症の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)

イトウ	ヤスシ	サカウチ	マサコ	トヨノ	ミユキ
伊藤	康	坂内	優子	豊野	美幸
フナツカ	マコト	ハヤシ	キタミ	オオサワ	マキコ
舟塚	真	林	北見	大澤	真木子

(受付 平成12年2月29日)

緒言

異染色性白質ジストロフィー症 (metachromatic leukodystrophy; MLD) は、ライソゾーム酵素の一つである arylsulfatase A の欠損によって、その基質である sulfatide や lactosylceramide sulfate が中枢・末梢神経ミエリン、腎、肝、胆嚢などに蓄積する、常染色体劣性遺伝の先天性脂質代謝異常症である(図1)¹⁾。発症時期により、先天型、乳幼児型、若年型、成人型に分類されている。Hargberg²⁾は、運動機能障害の程度に従い、最も多い乳幼児型を4期に病期分類しているが(表1)、本症は進行性、致死的な経過をとる、予後不良な変性疾患である。

今回我々は、二度の感染を契機に退行が促進された乳幼児型 MLD の女児例を経験した。今まであまり注目されていなかった臨床経過と思われるため報告する。

症例

症例: 2歳8カ月, 女児。

主訴: 退行, 痙性対麻痺, 多発小奇形, 頭囲拡大。

家族歴: 両親, 妹(生後4カ月)は健康であり, 特記事項はない。

既往歴: 妊娠, 分娩経過に異常はなく, 在胎40週, 頭位自然分娩で出生した。出生時体重 3,125g (+0.1SD), 身長 48cm (-0.5SD), 頭囲 32cm (-0.9SD)。

発達歴(図2): 定頸3カ月, 寝返り5カ月, 坐位保持6カ月, 四つ這い・つかまり立ち9カ月, 伝い歩き10カ月, 独歩1歳2カ月。反応性微笑2カ月, 有意語9カ月, 二語文・名を答えるは1歳6カ月。

現病歴(図2): 1歳2カ月より独歩を開始し, 日を追うごとに歩行は上達し, 積極的であった。1歳5カ月時, 突発性発疹に罹患した。有熱時も機嫌よく, 歩行を試みたが, 腰が抜けたようにすぐバランスを崩し, 転倒を繰り返した。解熱後は全く立とうとせず, 1週間後によりやく歩き出したが, 以降歩行の上達は感じられなかった。バランスを崩しやすく, 処女歩行様であった。また砂場で遊ぶ際も尊居位はとれず, 常に長坐位であった。歩行に対し積極性がなく, 四つ這いをやめようとしなため, 1歳11カ月時, 近医を受診し, 下肢筋力低下, 深部腱反射亢進, Babinski 反射陽性, 多発小奇形等を指摘され, 当科紹介となった。

別医にて, 血液検査, 染色体分析, 脳波, 頭部

Yasushi ITO, Masako SAKAUCHI, Miyuki TOYONO, Makoto FUNATSUKA, Kitami HAYASHI and Makiko OSAWA [Department of Pediatrics (Director: Prof. Makiko OSAWA), Tokyo Women's Medical University, School of Medicine]: A case of metachromatic leukodystrophy deteriorated by infection

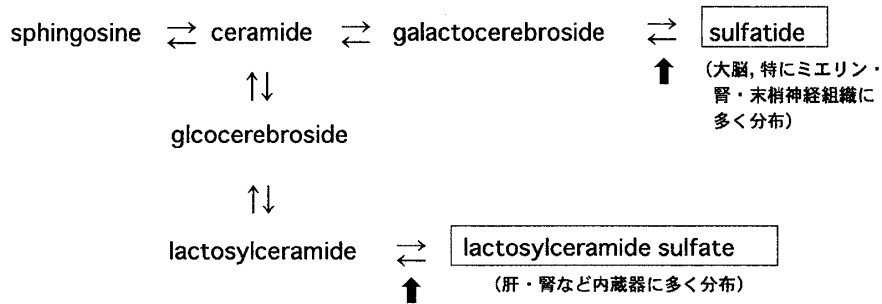


図1 Arylsulfatase A 作用部位 (↑)¹⁾

表1 Hargberg の病期分類²⁾

第1期(1年間前後)
筋緊張・筋力低下, 深部腱反射減弱～消失, 歩行障害・易転倒性
第2期(数日～6カ月間)
立位不能, 四肢特に下肢の筋緊張亢進, 腱反射減弱～消失, 知能低下, 構語障害, 上肢または下肢の間欠的疼痛
第3期(数カ月～数年間)
坐位不能, 随意運動残存, 四肢痙性麻痺, 腱反射消失, 視神経萎縮, 高度知能障害, 失語, 嚥下障害
第4期(数年以上)
植物人間化

MRI (図3) が施行されたが, 異常は指摘されなかった。

2歳0カ月時, 当科を初診し, 運動神経伝導速度遅延が確認された。その後すぐしゃがみこむなど歩行に対しさらに積極性が失われた。2歳3カ月頃には伝い歩きが不可能となり, 主に四つ這い移動となる。尖足が進行し, 2歳4カ月頃には支持しての立位も不可能となる。またボタンを押す, スプーン, フォークで摂食する際, 手指が震えるようになった。発語に関しては, 語彙数も多く, 替え歌を作り歌うなど, 活発であった。母親が第2子を出産し帰宅した。

2歳5カ月頃には発音が不明瞭になってきたことに気付かれていたが, 指しゃぶりも増え, 母親の妊娠, 出産に対しての赤ちゃん返りと家族は考えていた。2歳6カ月時再び感冒罹患を契機に, 活動性, 意欲が低下し, 発語も極端に減り, 緩慢, 断続的となり, 急速進行性に増悪していった。別医にて頭部CTを施行され, 大脳白質における低吸収域が指摘された。2週間後には舌の動きが悪くなり, 食欲は示すが摂食量が減少し, また水分摂

取に際し咽せるようになった。発音はより不明瞭となり, 周囲の者も理解困難となった。

2歳7カ月, 当科に精査入院となる。入院時, 発語は全く認められないが, 言語理解はあった。かろうじて寝返り移動が可能であった。

入院時現症: 身長 86.0cm (-0.8SD), 体重 13.0 kg (+0.5SD), 頭囲 51.2cm (+2.0SD), 胸囲 52.0 cm (+1.4SD)。歩行・立位は不可能であるが, 長座位は可能であり, 頭部・軀幹の揺動がある。皮膚色素の沈着はない。顔貌は大頭, 前額部突出, 両眼開離, 内眼角贅皮, 睫毛内反。鞍鼻, 耳介低位および低形成, 肉厚の口唇, 短頸である。眼球運動制限はなく, 追視はあり, 眼振はなく, 瞳孔は正円同大で, 対光反射は緩慢であり, 前眼部・中間透光体・眼底に異常はない。舌の可動域は狭く前後方向のみで, 流涎を認め, 咽頭反射はある。心肺は異常なく, 腹部は平坦軟で, 肝脾腫・ヘルニアはない。両手掌猿線を認める。上肢はやや筋緊張が低下しているが, 顔にかけたタオルは取れる。下肢は筋緊張が亢進(痙性)し, 伸展し, 内反尖足位で, 第1趾背屈である。下肢深部腱反射は亢進し, Babinski 反射は陽性で, 表在・深部知覚は低下し, 測定障害, 企図振戦があり, 不随意運動はない。

検査所見: 血液一般, 生化学検査, ホルモン(甲状腺・副腎皮質機能), 染色体分析, 血液ガス分析に異常はない。乳酸・ピルビン酸・ケトン体値は正常で, 尿中アミノ酸・有機酸分析, 尿中ムコ多糖分析, 尿定性に異常はない。髄液検査では, 細胞数 6/3, 蛋白は 63mg/dl と高値で, 糖 67mg/dl, 乳酸・ピルビン酸値は正常である。ミエリン塩基性蛋白は 8.1ng/ml (基準値: 4 以下) と高値で,

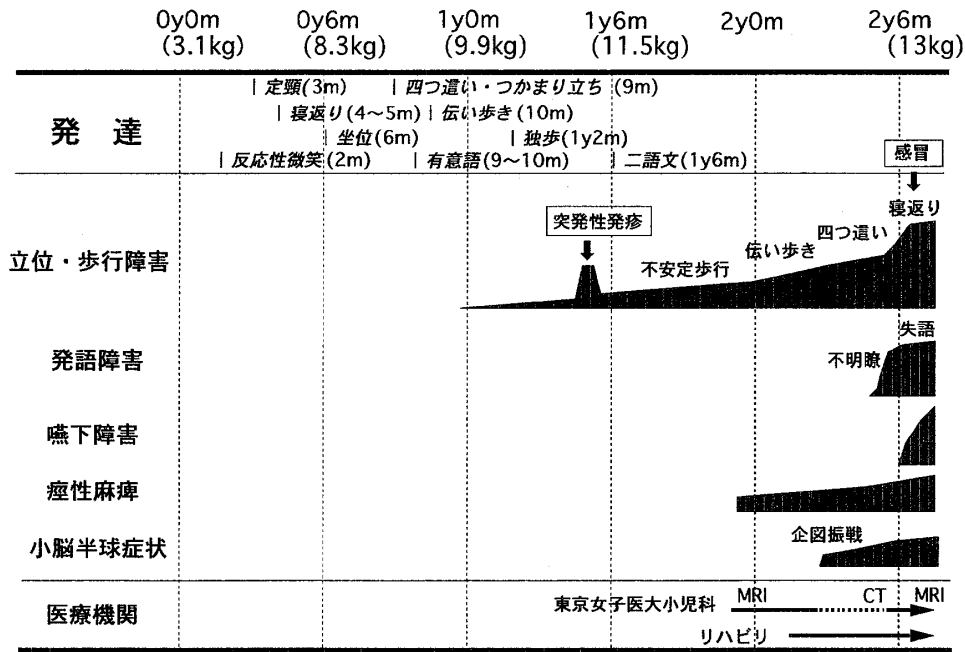


図2 臨床経過

IgG index は正常である。

脳波・視覚誘発電位は異常なく、運動神経伝導速度（正中；13.0, 尺骨；14.5, 後脛骨；10.6, 腓骨神経；14.0m/s）は上下肢とも著明に遅延し、前回に比してもさらに遅延していた。脳幹聴覚誘発電位は両側 I 波潜時の著明な延長（左；2.1, 右；2.0 ms）と、I~III 間潜時の延長がみられた。

頭部 MRI を図 3 に示す。2 歳 7 カ月時、T2 強調画像で対称性、びまん性の大脳白質高信号域が認められた。皮質萎縮はみられないが、若干の脳室拡大傾向を認めた。1 歳 11 カ月時にも不鮮明ながら既に軽度の白質変化は現れていた。胸部、全身骨 X 線、上腹部エコーに異常はない。

白血球中 arylsulfatase A 活性は 12.6nM/mgP/h（基準値：100~200）と低値であった。

遺伝子解析で、患児は変異アレル 445A と未知の変異アレルとの compound heterozygote であると判明した。

考 察

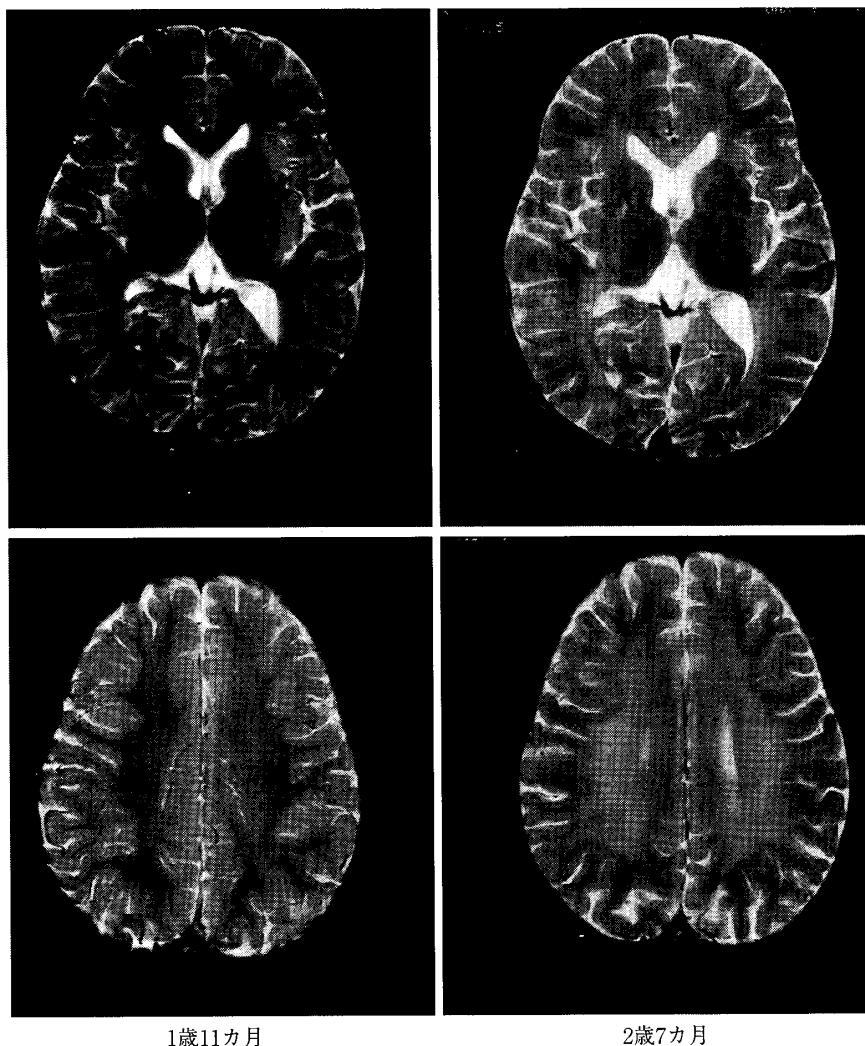
本症は乳児期までの発達は正常と思われ、運動発達は 2 歳 0 カ月頃、知的発達は 2 歳 3~4 カ月頃をピークに進行性の経過で退行がみられた（図 2）。しかし 1 歳 5 カ月および 2 歳 6 カ月時、二度の

感染を契機に退行が加速化された。このことはエネルギー供給不全に伴い病状の悪化を示す、ミトコンドリア病などの代謝異常症の可能性を示唆した。

また本症にみられたガルゴイル様顔貌はムコ多糖代謝異常症を、多発小奇形は染色体異常症を、頭囲拡大は Tay-Sachs, Canavan, Alexander 病をそれぞれ疑わせ、これらの臨床症状は pit fall 的な所見であった。

神経症状として、進行性の運動機能障害・錐体路徴候（歩行、構音、嚥下障害）は大脳白質病変を、遅れて知的退行（意欲低下、言語理解低下）は大脳灰白質病変を、企図振戦、推尺障害は小脳半球症状を、表在・深部知覚低下は末梢神経病変を考えさせた。検査所見からは、髄液中の蛋白やミエリン塩基性蛋白の増加および頭部画像所見より、大脳白質を主病変とした脱髄疾患（白質ジストロフィー症）が考えられた。運動神経伝導速度遅延は末梢神経の髄鞘病変を、脳幹聴覚誘発電位の潜時延長は末梢神経および脳幹（聴神経近位部~橋下部）病変を示唆した。

以上より本症は大脳白質を主病変とした脱髄疾患（白質ジストロフィー症）であり、その他に末



1歳11カ月

2歳7カ月

図3 頭部MRI：T2強調像（TR6000/TE105）

上：Monro孔レベル，下：半卵円中心レベル。

2歳7カ月時，半卵円中心から深部白質にかけて対称性，びまん性の大脳白質高信号域を認めた。皮質萎縮はみられない。図には示していないが側脳室体部レベルでも若干の脳室拡大を認めた。1歳11カ月時にも不鮮明ながら既に軽度の白質変化は現れていたが，8カ月間で明らかに進行した。

表2 中枢神経系白質に病変を有する神経系変性疾患

I. 髓鞘形成不全性疾患(白質ジストロフィー症)
異染性白質ジストロフィー症(metachromatic leukodystrophy; MLD)
マルチプルスルファターゼ欠損症(multiple sulfatase deficiency; MSD)
グロボイド細胞型白質ジストロフィー症(Krabbe病; GLD)
副腎白質ジストロフィー症(adrenoleukodystrophy; ALD)
海綿状脳変性症(Canavan病), Alexander病, Cockayne症候群, Pelizaeus-Merzbacher病(PMD), 等
II. 髓鞘破壊性脱髄疾患
進行性多巣性白質脳症, 多発性硬化症, Schilder病, 急性散在性脳脊髄炎, 等
III. 中枢神経系灰白質に病変を有する神経系変性疾患の続発性病変

梢神経障害, 脳幹機能障害, 小脳半球症状, 軽度脳灰白質徴候を伴っていた。遺伝形式としては常染色体劣性遺伝が考えられた。中枢神経系白質に病変を有し, 小児期に発症する代表的な神経系変性疾患を表2に示す。本例では白血球中 arylsulfatase A 活性が低値で MLD と確定診断された。両親, 妹の白血球中 arylsulfatase A 活性は 60~80 nM/mgP/h (基準値: 100~200) で正常よりは低値でキャリアーと考えられた。また遺伝子解析で変異アレル 445A と未知の変異アレルとの compound heterozygote と判明した。マルチプルスルファターゼ欠損症は, MLD とムコ多糖代謝異常症を併せた臨床症状を呈し, MLD より緩徐進行性である。arylsulfatase A, B, C ならびに各種ムコ多糖 sulfatase が欠損している。本症例は, ガルゴイル様顔貌は呈していたが, 他のムコ多糖症状はなく, 尿中へのムコ多糖の排泄増加も認められなかった。

発熱に関連した MLD の報告として, Duckett ら³⁾は3歳女児例を報告している。筋緊張低下, 発達遅滞を既に認めていたが, 2歳時発熱, 食欲不振, 咳嗽が3週間続いた後, 企図振戦が出現し, 這うのも困難と退行を示し, 3歳時に神経生検で MLD と診断された。また同じ白質ジストロ

フィー症の Krabbe 病で, 3歳時に発熱, 下痢を伴ったけいれん発作以降, 進行性の神経学的退行を示した男児例を Fluharty ら⁴⁾は報告している。機序については不明であるが, これら白質ジストロフィー症が感染や発熱を契機に症状が悪化することは注目すべき事例と考えられる。

遺伝子解析を施行して頂いた東京慈恵会医科大学小児科 DNA 研究所の黒澤健司先生, 井田博幸先生, 衛藤義勝教授に, 尿中ムコ多糖分析を施行して頂いた岐阜大学医学部小児科の祐川和子先生に深謝致します。

文 献

- 1) 衛藤義勝: アリルスルファターゼ A 欠損症—異染性脳白質変性症—. 代謝 25: 211-216, 1988
- 2) Hagberg B: Clinical symptoms, signs and tests in metachromatic leukodystrophy. In Brain Lipids and the Leukodystrophies (Folch-Pi J, Bauer H eds) pp134-146, Elsevier, Amsterdam (1963)
- 3) Duckett S, Cracco J, Graziani L et al: Inclusions in the sural nerve in metachromatic leukodystrophy. Acta Neurol Latinoam 21: 184-188, 1975
- 4) Fluharty AL, Neidengard L, Holtzman D et al: Late-onset Krabbe disease initially diagnosed as cerebroside sulfatase activator deficiency. Metab Brain Dis 1: 187-195, 1986