

(東女医大誌 第47巻 第6号)  
(頁 691~702 昭和52年6月)

## 特別掲載

# 生前に診断しえた Krabbe 病 (globoid cell leucodystrophy) の 2 例

東京女子医科大学小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)

早川 武敏・塚本 明子・宮内 直子・  
ハヤカワ タケトシ ツカモト アキコ ミヤウチ ナオコ  
遠藤 晴久・原田 淳子・福山 幸夫  
エンドウ ハルヒサ ハラダ ジュンコ フクヤマ ユキオ

(受付 昭和52年3月7日)

## はじめに

乳児期に発病し、急速に精神運動発達の退行を示す中枢神経変性疾患の中で、特徴的な症状、経過、身体および検査所見を示すために臨床的にかなりの疑いをもち得、また、白血球中酸素活性測定により確定診断可能な疾患がある。われわれは臨床症状、経過、検査所見より Krabbe 病 (globoid cell leucodystrophy (以下 G.L.D. と略す), infantile onset) を疑い、白血球 galactocerebroside- $\beta$ -galactosidase 活性測定により生前に診断しえた Krabbe 病の 2 例を経験したので、臨床所見を中心に報告する。

## 症 例

**症例 1** ○川○子 (昭和49年3月1日生) 初診時年齢 6 カ月

**主 訴:** あやし笑いがなくなつた。定額がない。

**家族歴:** 図1のごとく、母方に血族結婚があるが、両親は血族結婚ではない。患児と同様な経過をとつて死亡した人はいない。患児は第1子。母親に流産はない。

**個人歴:** 母親は患児を妊娠5ヵ月半時、右上腹部打撲後胎動が一時的に減少したことがある。部分胎盤早期剥

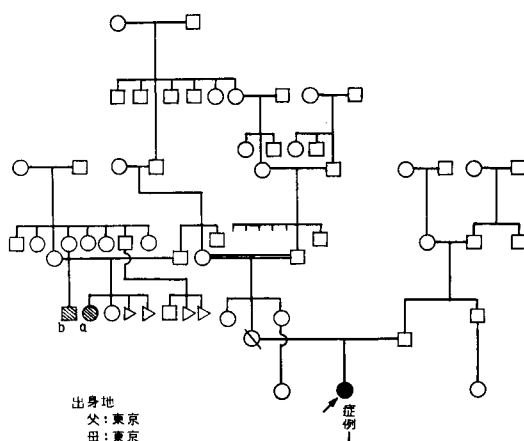


図1 家系図 (症例1)

(注) a. 乳児期より精神運動発達遅延。10才で死亡

b. 脳性麻痺現在20才

▷ 死産

離のため予定日より30日早く帝切して出生。生下時体重 2,360 g, 身長47cm, 頭囲31cm, 胸囲28.5cm, 生下時 Apgar score 6 で14日間クベースに入っていたが、新生児黄疸は普通で、啼泣力、哺乳力はよかつた。追視2ヵ月。あやし笑い4ヵ月。定額なし。

**Taketoshi HAYAKAWA, M.D., Akiko TSUKAMOTO, M.D., Naoko MIYAUCHI, M.D., Haruhisa ENDO, M.D., Junko HARADA, M.D. and Yukio FUKUYAMA, M.D.:** Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA), Tokyo Women's Medical College: Two cases with Krabbe's disease (globoid cell leucodystrophy) diagnosed during life and verified by autopsy in one.

**現病歴:** 生後2カ月頃には顔の上のガーゼをとつたり、ふとんをはねのけたり、四肢の動きは活発であつたが、生後3カ月頃より上肢がつっぱり気味で固いのに気づき、またこの頃脱関節脱臼の装具着用しはじめてから、物音や体への接触に対して異常に敏感に反応しはじめた。生後3～4カ月頃、体重増加が著明なのに気づき、以後も同様な増加傾向を示した。生後4カ月にはあやし笑いがみられたが、その後徐々に笑いがなくなり、生後6カ月には笑い消失、定顔がまだみられないことより、当科受診、入院となつた。

**入院時現症:** 体重 9.2kg (標準 7.7kg)、身長66cm (66.6cm)、Kaup index 21.1、頭囲44.8cm (42.7cm)、胸囲49cm (43.6cm)。易過敏性があり、物音、接触などに対して驚愕反応を示し啼泣する。顔貌は表情に乏しいが、追視はみられる。受動的背臥位にて自発運動は少ない。頭部対称、大泉門10mm×10mm、心肺正常。肝脾触知せず。筋緊張は上肢に亢進がみられ、また痙性を示したが、下肢は正常であつた。二頭筋・三頭筋反射やや亢進、膝蓋腱・アキレス腱反射正常。Babinski 反射両側陽性。足間代(ー)。

**検査所見:** 表1に示すごとく、末梢血、尿一般正常で、尿ウリテスト、骨髄像にも異常を認めなかつた。髄液では細胞数、糖は正常であつたが、たんばくは 240mg/dl と増加を示した。なお1歳

表1 検査成績(症例1)

1. 末梢血	ASLO	1:32>
Hb 13.2g/dl	CRP	(ー)
Ht 37%	5. 血糖	90mg/dl
RBC $435 \times 10^4$	6. 血沈	3 (1時間値)
WBC 7300	7. 眼科	正常
Stab 1, Seg 14.5, Eo 7.5	8. 骨髄像	正常
Mo 3.5, Ly 73.5	9. 髄液 (49.9.20)	
2. 尿一般 正常	細胞数	0/3
3. 尿ウリテスト 正常	糖	50mg/dl
4. 血清化学 (50.9.18)	たんばく	240mg/dl
総たんばく 6.4g/dl	ノンネ	(±)
分画	パンディ	(+)
アルブミン 69	LDH	18
$\alpha_1$ -グロブリン 4	GOT	12
$\alpha_2$ -グロブリン 15	GPT	3
$\beta$ -グロブリン 9	10. 生長ホルモン	
$\gamma$ -グロブリン 3	(インシュリン負荷試験)	
尿素窒素 13mg/dl	血糖	血中生長ホル
クレアチニン 0.4mg/dl	mg/dl	モン ng/ml
Na 143mEq/L	前 120	11.2
K 4.9	30分 31	24
Cl 103	60分 46	13.4
Ca 10.3mg/dl	90分 47	17.2
P 7.1	120分 52	37.6
LDH 265mu/ml	11. 尿中ホルモン	
アルホス 21.3K-Au	17KS 0.64~1.26mg/day	
CPK 59mu/ml	170HCS 0.14~0.61	
GOT 24u	Gonadotropin 9.6 $\mu$ g/day	
GPT 25u	12. レントゲン	
総コレステロール 219mg/dl	頭部、胸部	正常
コレステロールエステル	両手根骨、骨年齢年齢相当	
159mg/dl	13. 気胸写	
トリグリセライド 168mg/dl	Evans ratio 0.287	
NEFA 0.5mEq/L	第3脳室 10mm	
$\beta$ -リポプロテイン3.4mm	14. 筋電図	神経原性パターン

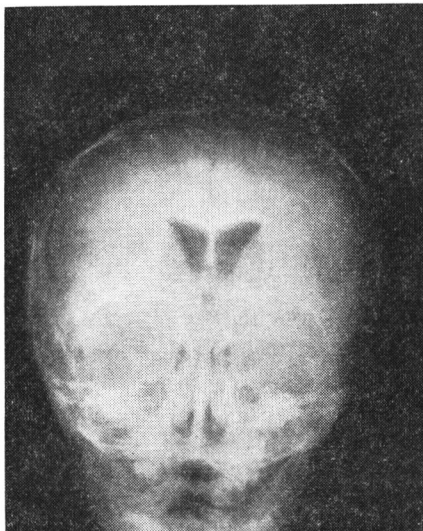


図2 気脳写(症例1)

11カ月時の髄液たんばくは、60.5mg/dl であり、その時のたんばく分画は表2に示した。患児は肥満があるため、空腹時血清脂質、血中生長ホルモン、尿中17KS、170OHCS、尿中ゴナドトロピン等を測定したが、いずれも正常範囲内であつた。骨年齢は年齢相当、頭蓋レ線正常、気脳写は図2のごとく第3脳室拡大、側脳室の軽度拡大あり。脳波は図3に示すごとく基礎波の軽度徐波化、非同期性、電位および周波数の左右差、右後頭部に散在性の小棘波を認めた。眼底正常。臨床症状、経過、検査所見より Krabbe 病を疑い、白血球 galactocerebroside- $\beta$ -galactosidase 活性を測定したところ、表3に示すごとく患児は異常低値を示した。血清中 hexosaminidase 活性値は正常

表2 髄液および血清たんぱく

検査日	症例 1 51年2月3日 (1歳11ヵ月)	症例 2 51年4月10日 (1歳6ヵ月)	Normal infants <sup>24)</sup> (12~23months)
項目			
髄液たんぱく	60.5mg/dl	80.0mg/dl	11.4 ~ 22.2 mg/dl
分 画	プレアルブミン	0%	0%
	アルブミン	64	40.9 ~ 78.5
	$\alpha_1$ -グロブリン	5	2.3 ~ 6.3
	$\alpha_2$ -グロブリン	5	3.6 ~ 9.2
	$\beta$ -グロブリン	7	13.9 ~ 22.1
	$\gamma$ -グロブリン	19	3.3 ~ 11.3
血清総たんぱく	9.3g/dl	6.9g/dl	
A/G	0.81	1.2	
分 画	アルブミン	45%	55%
	$\alpha_1$ -グロブリン	4	5
	$\alpha_2$ -グロブリン	10	12
	$\beta$ -グロブリン	9	9
	$\gamma$ -グロブリン	33	19
			3.2 ~ 9.6
血清免疫グロブリン			
IgG	4360mg/dl		
IgM	198mg/dl		
IgA	103mg/dl		
IgE	3000ng/ml		

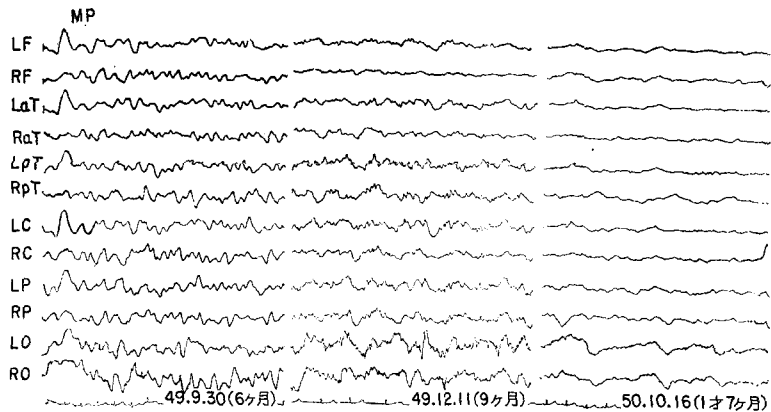


図3 脳波変化 (症例1)

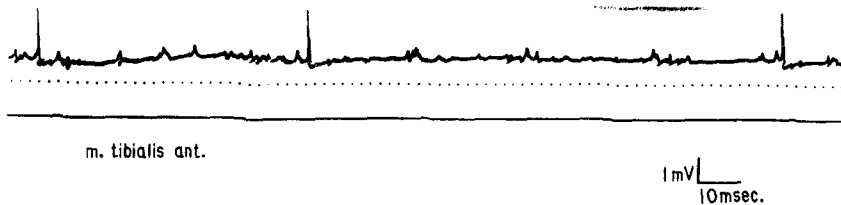


図4 EMG (症例1) S51, 2, 3

表3 白血球および血清中酵素活性 (症例1)

	患 児	母	正常児
白血球中 Galactocerebroside- $\beta$ - galactosidase	0.09	1.66	1.09
単位: $\mu$ moles/mg protein/hr			
	患 児	正常児	
血清中 Hexosaminidase	Total	640	777 $\pm$ 105
	A	400	509 $\pm$ 65
	B	240	

単位: n moles/ml/hr

であつた。なお1歳11カ月時、筋電図は図4のごとく神経原性変化を示したが、末梢神経伝導速度は失敗、眼底は神経萎縮を示した。

**入院後およびその後の経過:** 昼夜、寝てもすぐ覚醒し、ぐずつて啼泣することが続いた。水道の音、ドアのしまる音、小さな物音に敏感で、また体を触れると上肢をピクンと挙上したり、声をだして泣くことが多かつた。母親をじつとみつめたり、看護婦の姿をみて泣いたりする事はあつたが、笑やしても表情をかえず無関心様であつた。生後7カ月(49年10月)頃はミルクの飲みは良好であつた。生後7カ月末、はつきりした追視はないが、人の気配を感じたり、テレビの声の方を向いたりする動作はみられた。生後8カ月半頃、ミルクの吸嚙力は低下し、嚙下時にむせやすくなつた。生後9カ月半、ミルク 200cc を飲むのに1時間以上を要するようになり、水様物、固形物共にむせやすくなり、チューブ栄養を開始した。この頃はほとんど自発運動がみられなくなつた。図5のごとく、生後11カ月、1歳5カ月、1歳11カ月共に肺炎にて当科に入院した。症状別に経過をみてみると、図5に示すごとく、筋緊張亢進、痙直性は生後3カ月頃より上肢にはじまつて、しだいに程度が強くなり、下肢にもみられるようになった。1歳1カ月頃には後弓張位をとる時がみられ、1歳2カ月には痙直が上肢に著明であつたが、下肢は軽度であつた。1歳6カ月頃より筋緊張亢進は徐々に減じ、両下肢ではむしろ低筋緊張傾向であつた。この頃より肢位は上肢はやや外転

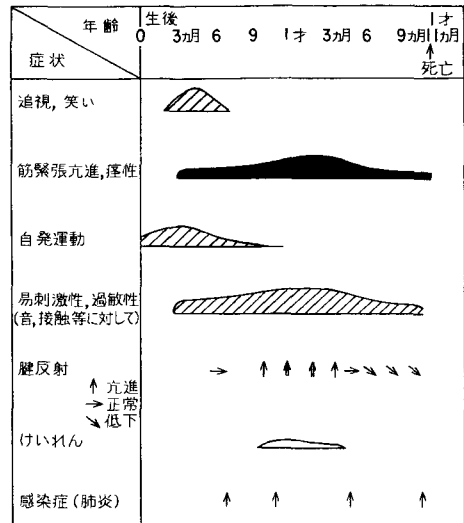


図5 臨床経過 (症例1)

し、肘関節回内屈曲、手関節掌屈曲位、下肢は蛙位の状態が続いた。腱反射は初診時、生後6カ月、膝蓋腱・アキレス腱反射正常。二頭筋・三頭筋反射はやや亢進していた。生後10~11カ月頃には膝蓋腱反射は亢進し(やや左右差あり)、足間代の出現をみた。6カ月頃より膝蓋腱反射はしだいに低下してきたが消失はしなかつた。音、接触に対する過敏性は生後3カ月頃より、音や体への接触などで驚愕反応をおこしやすい事で気づかれて、生後6カ月入院時には水道の音、ドアのしまる音、物音などに敏感で、体に触れると両上肢挙上、啼泣した。1歳頃になると、小さな刺激でも最大の反応を示すようになったが、以前のように強く啼泣することはみられなくなつた。1歳3カ月頃まで同様な程度が続いたが、以後しだいに程度は軽くなつた。けいれんは生後10カ月頃より両上肢のミオクローニー様発作を認め、1歳4カ月頃まで時々みられた。

**身体発育曲線:** 予定日より30日早く出産したため、生下時体重は2360gであつたが、図6に示すごとく、生後3~4カ月頃より体重増加をきたし、初診時6カ月時体重は+2SDとなり、以後も+2~3SDの体重増加を示し、1歳11カ月時には14.5kgであつた。離乳は4カ月半で開始

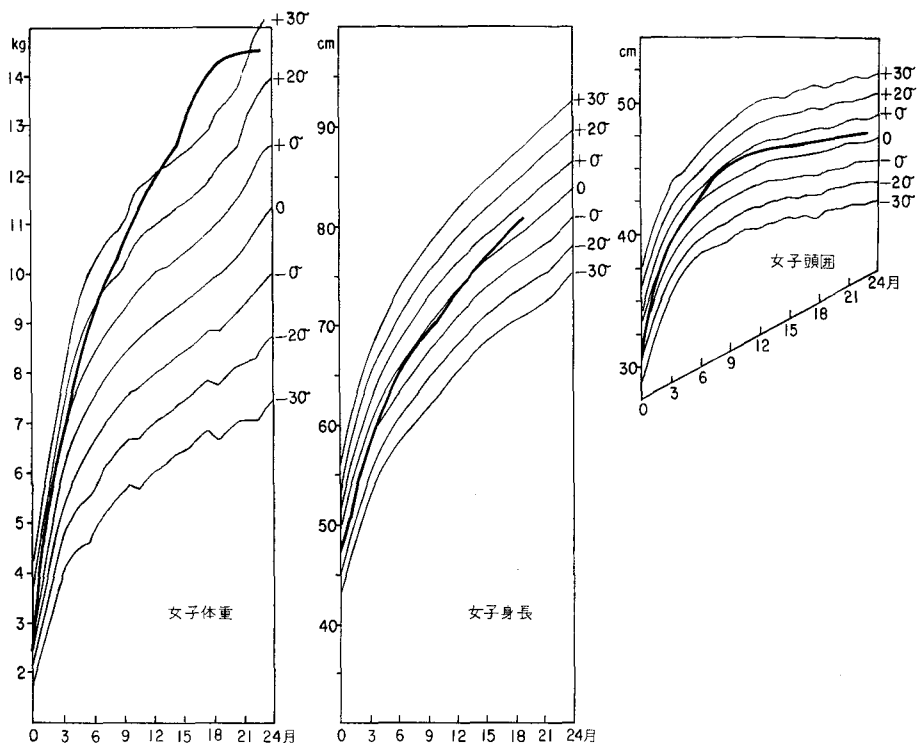


図6 身体発育曲線（症例1）

し、生後8カ月頃の1日食量は離乳食2回、15% FMUミルク 200～400cc、1歳頃、チューブ栄養併用時、1日経口 600～650cc、チューブより 400ccのミルク、流動物、カロリーとして80～100カロリー/kg/日投与していた。一方、身長は、年齢相当の伸びを示し、頭囲は年齢相当ないし+1SDの増加を示した。

脳波変化：図3に示すごとく、初診時、生後6カ月時脳波は右後頭部に小棘波を認め、睡眠時紡錘波は明らかでなかった。以後、基礎波の徐波化、非対称を示し、左右後頭、側頭部にも棘波を認めたが、1歳7カ月時脳波では単調な低電位脳波を示し棘波は消失した。

追、患児は昭和51年2月24日（1歳11カ月）自宅にて死亡した。剖検にてG.L.Dは確認されたが、詳細は後日報告の予定である。

**症例2** ○沢○吾（昭和49年10月11日生）初診時年齢1歳4カ月、男児。

**主訴：**無呼吸発作

**家族歴：**図7に示すごとく両親は血族結婚ではない。

両親の兄弟、いどこに患児と同様な経過で死亡した人はいない。患児は2人同胞中の第2子。兄（昭和48年2月4日生）は予定日より4日早く吸引分娩にて出生。生下時体重 3,600g。笑い2カ月。定頻3カ月。坐わり6カ月半。生後7カ月、両側ソケイヘルニアの手術を受けたが、術前数日前より啼泣が毎時みられるようになり、術後1カ月間も啼泣しつづけていた。生後7カ月半にお坐わり・定頻共に消失、生後8カ月頃、上肢末端より固くなり、しだいに下肢にも及んできたが、経過中、受動的屈伸時、上肢が下肢に比べ、より抵抗が強いと母親は感じていた。某医を受診したが脳性麻痺といわれそのまま経過をみていた。その後、しだいに経口摂取不可能となり、1歳5カ月頃よりチューブ栄養で開始。末期にはdecerebrate postureをとり、急性肺炎に罹患し2歳4月で死亡。発病時期、症状その後の経過により、弟と同疾患であると推測される。

**個人歴：**予定日より1日遅く正常分娩。生下時体重

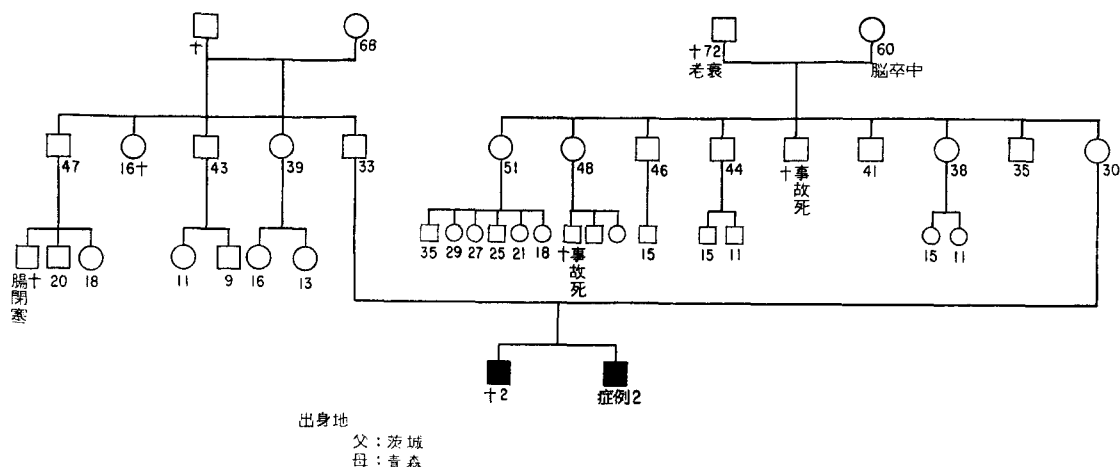


図7 家系図(症例2)

3,980 g, 身長50.5cm, 頭囲36cm, 胸囲36cm, 新生児黄疸軽度。追視2カ月。あやし笑い2カ月半。定頻3カ月。

**現病歴：**生後正常発育していたが、生後4カ月頃より握らせたおもちやを手指をこわばらせた感じで落とすようになり、上肢が固いのにも母親が気づき某医を受診、脳性麻痺を診断された。その後、しだいに両下肢末端も固くなり、1～2週後より定頻消失、また、昼夜理由なく啼泣が続いた。この頃、笑いは時にしかみられなかつたが、追視、固視はあつた。生後5カ月頃、ミルクをよく嘔吐することが約1カ月間続き、栄養状態は不良であつた。生後6カ月、某医にて両側ソケイヘルニアの手術をうけた。術後より笑いは全く消失した。生後8カ月頃よりねむり際に四肢、肩のミオクロニー様発作、眼振がみられ、生後9—10カ月、38.9～37.4℃の発熱が毎日のようにみられたので、某病院を受診し肺炎と診断され治療をうけたが、約1カ月間、同様な発熱が続いた。この発熱は周囲の気温に左右されやすいと母親は感じていた。この頃覚醒時、四肢は受動的屈伸時かなり抵抗があつたが、睡眠時にはむしろ弛緩性であつた。生後11カ月、顔の表情はなく、追視もなかつたが、四肢を動かすと弱く啼泣した。おかゆはのみこめたが時間を要した。某医受診、脳波異常を指摘され、脳性麻痺、てんかんとして投薬をうけた。1歳時(50年10月)四肢強剛痙直性で、上肢により強く下肢では軽度であつた。1歳1カ月時、深部反射は正常。視神経萎縮あり。1歳2カ月時、上肢は痙性あるも両下肢の筋緊張はむしろ低下してきた。また

四肢にミオクロニー様発作を認めた。1歳3カ月、経口摂取不可能となり、この頃より大きなあくびを2—3回するとしやくりし、数秒の呼吸停止が出現、背中をたたいて刺激する事より改善する不規則呼吸発作が、覚醒時および睡眠中にみられるようになった。これらの不規則呼吸発作はしだいに頻度がまし、無呼吸時間も長くなった。昭和51年2月17日(1歳4カ月)午後7時、喘鳴あるため母親が吸引すると、あくびを2—3回くりかえした後チアノーゼ、無呼吸が数分続いた。某医受診。吸引、酸素吸入後、当科へ救急受診、入院となつた。以上の経過を図8に示した。

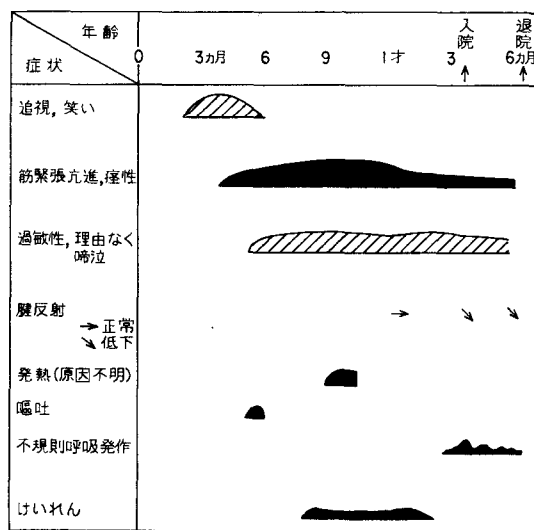


図8 臨床経過(症例2)

入院時所見：体重 8 kg (標準 10.3 kg), 頭囲 43.2 cm (47.5 cm), 体温 37.4°C. 呼吸は 2 段式呼吸で喘鳴があり, 不規則で鼻翼呼吸を伴っていた。脈拍 126/分, 顔色・口唇色正常, 体位は, 上肢はやや外転, 肘関節回内屈曲, 手関節掌屈位, 下肢は, 蛙位で弛緩性開排位。四肢は強剛痙直性で上肢により強く下肢は軽度。咽頭軽度発赤。大泉門閉鎖, 肺呼吸音粗。肝脾腫 (一)。腱反射は膝蓋腱, アキレス腱, 二頭筋, 三頭筋反射いずれも減弱。病的反射 (一)。

検査所見：表 4 に示すごとく一過性糖尿がみら

表 4 検査成績 (症例 2)

末梢血		GOT	20 u
Hb	15.0 g/dl	GPT	8 u
Ht	43.5 %	総コレステロール	220 mg/dl
RBC	$509 \times 10^4$	CRP	(一)
WBC	12400	ASLO	1:32 >
分画		Astrup (51. 2.19)	
好中球多核	27.5	Capillary	Artery
好酸球	3.5	pH	7.353 7.368
好塩基球	1	PO <sub>2</sub>	56 104
単球	8	PCO <sub>2</sub>	35.5 38.5
リンパ球	60	BE	-5.0 -2.8
尿一般		St bi	20.2 22.0
比重	1014	Act bi	19.0 21.6
pH	6~7	血糖 (51. 2.20)	84 mg/dl
たんぱく	(一)	髄液 (51. 2.20)	
糖 (廿)→(一)		総たんぱく	69.5 mg/dl
(2.18のみ)		細胞数 3/3 (N:L=0:3)	
アセトン	(一)	GOT	6
ウロビリノーゲン	正常	GPT	3以下
沈渣	正常	LDH	27 mu/ml
血清化学 (51. 2.18)		キサントクロミー	(一)
総たんぱく	6.6 g/dl	クロール	800 mg/dl
A/G	1.2	免疫グロブリン	
分画		IgA, IgM, IgG 共に 0	
アルブミン	54	骨髄像	正常
$\alpha_1$ -グロブリン	5	血清免疫グロブリン (51. 3. 3)	
$\alpha_2$ -グロブリン	12	IgA	208 (63 ± 30)
$\beta$ -グロブリン	10	IgM	246 (90 ± 35)
$\gamma$ -グロブリン	19	IgG	1360 (980 ± 230)
urea N	16 mg/dl	乳酸	27 mg/dl
Na	137 mEq/L		(9~16)
K	4.2	ビルビン酸	0.6 mg/dl
Cl	102.5		(0.3~0.6)
Ca	9.0 mg/dl	眼科 視神経萎縮	
P	2.7	筋電図	異常なし
LDH	134 mu/ml	末梢神経伝導速度	
アルホス	12.4 K-Au	正中神経	11.5 m/sec
CPK	125 mu/ml		(41~62)
総ビリルビン	1.0 mg/dl 以下		

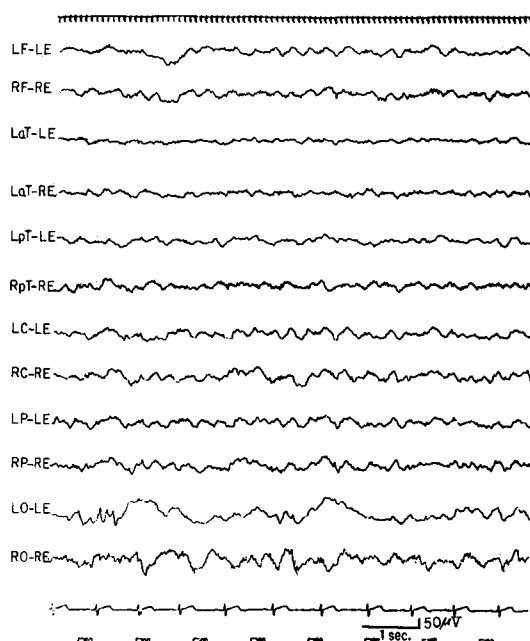


図 9 脳波 (症例 2)

図 9 脳波 (症例 2)

れたが, 空腹時血糖値正常。末梢血液・骨髄像に異常細胞はない。肝機能・電解質正常。Astrup は酸素 TENT, 気管内挿管をしている時は, 動脈血で pH 7.368, PO<sub>2</sub> 104 mmHg, PCO<sub>2</sub> 38.5 mmHg, BE -2.8 と正常範囲であつたが, 無呼吸発作を含む不規則呼吸は時々みられた。酸素 TENT, 挿管をしていない時, 一過性に pH 7.297, PCO<sub>2</sub> 68 mmHg を示したこともあるが, 平時, pH, PCO<sub>2</sub> は正常範囲に維持されていた。不規則呼吸時の Astrup は必ずしも異常を示さなかつた。髄液たんぱくは 69.5 mg/dl および 80 mg/dl と増加し, その分画は表 2 に示した。血清免疫グロブリンは IgG, M, A 共に増加。筋電図は正常であつたが, 正中神経伝導速度は 11.5 m/sec と減少していた。脳波所見は図 9 のごとく単調な徐波脳波を示し, 非対称性, 左右差を認め, 左半球にて速波成分が少ない。右後頭に小棘波がみられる。今までの脳波変化を表 5 に掲げた。生後 4 カ月上肢の痙性で発病していること, 臨床症状, 検査所見より Krabbe を疑い, 白血球中 galactocerebroside- $\beta$ -galactosidase 活性を測定したところ, 表 6 のごと

表5 脳波経過(症例2)

年齢(月齢)	3	6	9	12	15	18	29
検査日			↑ 11 カ月	↑ 14 カ月		↑ 16 カ月	
基礎波	徐波化			+	+		
	非対称			+	+		
	左右差			+	+		
	紡錘波		—	—	—		
	その他			monotonous		monotonous	
発作波			++ bil.C.P frequent spike synchronous or independently	++ l-c r-p sp&ws	+	l-o r-o r-p sporadic single spike	

表6 白血球酵素活性(症例2)

	患児	父	母	コントロール
Galactocerebroside- $\beta$ -galactosidase	0.08	0.65	1.16	1.0~1.5

単位:  $\mu$  moles/mg protein/hr

く患児は異常低値を示した。なお hexosaminidase 活性, arylsulfatase A 活性は正常であった。

**入院後経過:** 図8のごとく不規則呼吸発作は入院後も続いたため、酸素、テント、気管内挿管を行なった。しかしこのような条件下にても不規則呼吸は少なくなるも、時々みられた。その型は、① まず、あくび、しゃくりを2~3回くりかえし、後に無呼吸が1~2分持続する。(1日数~10回)、② 呼吸時4~5秒持続した apneustic 様呼吸(1分間呼吸数は10回が、約30分持続)、③ 1分間のうち2~3秒無呼吸3~5回みられる(1時間に数回)、の3型あり、呼吸数は10~30/分と変動的であった。脈拍数 100前後/分、血圧 90mmHg、体位は仰臥位で、上肢屈曲、下肢伸展で強剛痙直性であるが、上肢により強かつた。物音に敏感で、緊張時、四肢伸展位を示し、睡眠中は四肢はむしろ弛緩性であった。入院3週後、全身状態軽快したので酸素テントよりだしたところ、再び不規則呼吸頻度増加したため酸素テント再開し、気管内挿管も施行した。以後は呼吸状態は軽快するも上記の不規則呼吸は、持続した。入院後、

点滴持続であつたが、状態のよい時は経鼻チューブで流動食および牛乳を投与した。心電図は一時的に A-V block I の所見を示した。4月中旬には全身状態もおちついて来た。家族の希望により5月1日退院したが、6月24日呼吸停止をきたし死亡した。

## 考 案

Krabber 病 (globoid cell leucodystrophy, infantile type) は中枢神経白質病変を主病変とする中枢神経系の常染色体性男性遺伝性変性疾患である。病理学的には中枢神経系内に globoid cell の出現、グリア増殖、脱髄を特徴とする<sup>1)</sup>。

1970年、鈴木ら<sup>2)</sup>が本症の肝臓、脾臓、脳より galactocerebroside- $\beta$ -galactosidase の酵素欠損を発見、以後、生前に、又出生前に G.L.D. の診断が可能となつた。現在まで世界で 150例以上の報告<sup>3)</sup>がみられるが、本邦では Matsuyama<sup>4)</sup> ら、緒方<sup>5)</sup> ら、金子ら<sup>6)</sup>、横田ら<sup>7)</sup>、Wada<sup>8)</sup> ら<sup>8)</sup>、落合ら<sup>9)</sup> の報告を数えるのみである。本症の症状について Hagberg<sup>10)11)</sup> らによるのが詳しく、表7に掲げた。Hagberg ら<sup>10)</sup>は32人の本症患者を経験し、その発病年齢は生後1~9カ月にわたり、平均4カ月であつたとしている。われわれの2症例とも生後3~4カ月に、上肢が固くなつたことで発病に気づき、その後、しだいに定顔消失、笑いも消失し、過敏性を示し昼夜別なく啼泣、末期におけ

表7 Hagberg による Krabbe's infantile leucodystrophy の臨床経過<sup>10) 11)</sup>

第1期: 生後3～5カ月で発病。 精神運動発達がとまり、物音、光に対して過敏性を示し、四肢が固くなり、理由のない強い啼泣をみる。原因不明の発熱を伴う。 髄液たんぱく増加がある。
第2期: 精神運動発達の急な退行を示す。 上肢屈曲、下肢伸展、筋緊張亢進し、後弓反張位をとる。 上下肢、眼球にミオクローヌス様運動、強直性けいれんをみる。 原因不明の発熱がしばしばみられる。 視神経萎縮がみられるようになる。
第3期: 除脳硬直位をとる。 周囲との接触は全く示さない。 自発運動なし。 筋緊張はむしろ低下の傾向。

る肢位すなわち、上肢はやや外転、肘関節回内屈曲、手関節で掌屈、下肢は股関節外転屈曲、膝関節屈曲し、両下肢は、弛緩性開排位をとる等が共通点としてあげられる。本症に関する従来の文献報告では、分娩周辺期の異常をきたした症例はほとんどみられず、症例1のごとく生下時異常を認めた場合、精神運動発達の遅れと本症発症の時期が重なり、退行的な症状把握が初期には困難であり、経過を注意深く追跡することが必要と思われる。本症における初発症状は重要で、ほとんどすべて上肢又は下肢の痙性、外来刺激に対する過敏性ではじまっており、症例1、2共に、上肢の痙性が初発症状であつた。身体所見における痙直性について、上下肢での差について記載している報告は少ないが、痛部期又は経過中に上肢に痙性、下肢はむしろ低緊張であるとの報告<sup>28)</sup>もある。われわれの症例1および症例2同胞2例とも上肢の痙性がより強い経過を示した。

検査所見では、髄液たんぱくの増加、末梢神経伝導速度の低下、病期に応じた脳波変化が主なる所見である。髄液たんぱくの増加は病初期よりみられ、Hagberg<sup>10)</sup>らは27人の本症患者中26人に病初期より髄液たんぱく増加を認め、残り1人も、後に増加をきたしたと述べ、経過中における髄液たんぱくの最高値は85～355mg%で、27人中18人のそれは100—200mg%であつたとして

いる。症例1では病初期に240mg/dl、末期(1歳10カ月時)80mg/dl、症例2は末期のみであるが69.5、80mg/dlと増加を認めた。髄液たんぱくの分画についてHagberg<sup>12)</sup>らは正常児のそれと比較して、アルブミン、 $\alpha_2$ -グロブリンの比較的增加、プレアルブミン、 $\beta_1$ -グロブリン、 $\gamma$ -グロブリン分画の比較的減少を述べているが、血清たんぱく分画との比較については記載がない。われわれの症例での髄液たんぱく分画は、表2のごとくプレアルブミンの低値、アルブミン正常範囲内、グロブリン比較的增加をみているが、同日の血清たんぱく分画で $\gamma$ -グロブリン増加を示し、明らかな結論づけはできない、ただ髄液たんぱく、血清たんぱく分画の比較では髄液たんぱく分画のアルブミン比較的增加、 $\alpha_2$ -グロブリン、 $\gamma$ -グロブリン比較的減少を認めた。

本症に末梢神経病変がみられることは臨床検査、組織学的に確認されているが<sup>18) 14)</sup>、末梢神経伝導速度がいつから低下してくるのかについて明らかな記載はない。本症患者における末梢神経伝導速度、腱反射と本症病期との関連性について、Hagberg<sup>10)</sup>はstage1の終り、stage2のはじめに23例は腱反射低下、消失、5例は正常であり、それらのうち4例に異なつた病期で末梢神経伝導速度を測定したが、いずれも著しく低下していたと述べている。また落合ら<sup>9)</sup>の報告も生後6カ月時、Hagbergのstage1の時に深部反射はすでに消失し、末梢神経、伝導速度は測定不能でperipheral neuropathyを思わせる所見を呈している。またDunnら<sup>18)</sup>の報告もstage1にすでに末梢神経伝導速度測定不能、腱反射消失としている。一方、横田<sup>7)</sup>らの報告では、末期の生後2歳10カ月時(3歳5カ月死亡)にいたつても腱反射は亢進を示し、末梢神経運動伝導速度は、尺骨神経、35.7m/sec、脛骨神経46.5m/secとなつている。われわれの症例1ではstage1で腱反射正常、stage2ではむしろ腱反射亢進を示し、1歳11カ月時死亡にいたるまで腱反射は徐々に低下するも、消失は認められなかつた。症例2は末期、腱反射低下していたが消失はなかつた。その

時の正中神経伝導速度は、11.5m/sec と低下を示した。これらのごとく腱反射低下、消失、末梢神経伝導速度の低下は本症の病期症状進展と必ずしも一致していない。すなわち中枢神経内病変と末梢神経内病変とが必ずしも平行しないことを推測させる。また腱反射が stage 1～2 にむしろ亢進する時期があるが、これは中枢神経内病変の程度の強さに比べ、末梢神経病変がほとんどないか軽いために腱反射亢進し、末期には末梢神経病変も進行してくるため末梢神経伝導速度低下、腱反射低下をきたすものと思われる。

脳波所見では、G.L.D に特徴的な所見はないが<sup>15)</sup>、病期の進行に応じての変化がみられ、初期は正常であるが、しだいに基礎波の徐波化、spindle の消失、棘波の出現、さらに多棘波、多焦点性棘波等が報告されている。症例 1 では生後 6 カ月時、基礎波の非対称、軽度徐波化、右後頭部に棘波を示し、以後多焦点棘波を認め、生後 10 カ月時より両上肢のミオクロニー様発作がはじまり、1 歳 4 カ月まで続いた。1 歳 7 カ月時の脳波はむしろ低電位化し、棘波は消失していた。このように末期にはむしろ、けいれん発作をおこしえない程度に脳変性が強くなったものと思われる。症例 2 では生後 8 カ月頃よりねむり際に四肢ミオクロニー発作、眼振が出現、生後 11 カ月時の脳波では両側中心部、頭頂部に同期性又は非同期性に棘波が頻発し、その後、後頭部にも棘波出現し、けいれん発作は 1 歳すぎまで時々みられた。末期脳波では基礎波は、単調な、低電位化を示し、棘波出現は減少しており、症例 1 と同様な過程が考えられた。

今までの報告例と比べ、われわれの症例において、希な点は症例 1 における肥満、症例 2 の頻発する不規則呼吸発作である。症例 2 では生下時体重、身長、頭囲共に正常であつたが、生後 4 カ月発病以後体重増加が殆どみられず、1 歳 4 カ月当科初診時 8 kg で、頭囲も小さく  $-2.5SD$  であつた。嘔吐症状が強い場合は、やせが目立ち、また頭囲、身長共に小である報告が多い<sup>5)8)12)20)</sup>。Krabbe 病報告例の中で肥満を示した症例は Jacob<sup>16)</sup> ら

Malone<sup>17)</sup> らの報告をみるにすぎず、詳細な記載はない。症例 1 は生後 3 カ月以後体重増加に気づき、以下後  $+2SD$  の肥満状態が続いている。患児の摂取カロリーは 80～100cal/kg/日であり、過剰とはいえない。また患児の家族歴に肥満者はみられず、患児の内分泌学的検索にても異常をつかめえなかつた。死亡時まで 4 回、肺炎をくりかえして当科入院しているにもかかわらず、 $+2SD$  の肥満状態が持続していることは、何か中枢性因子を示唆させるが、詳細は明らかではない。Krabbe 病において経過中に不規則呼吸が長期間観察されたとの報告は殆どみあたらず。Ellis ら<sup>18)</sup> は胎児診断した本症患児の兄に periodic breathing を認めたと報告している。一般的に不規則呼吸をきたす原因として末梢性の上・下気道閉塞、代謝障害、肺、心疾患、中枢性の呼吸調節の障害、けいれん性等があげられる。症例 2 の不規則呼吸発作は 1 歳 3 カ月時より死亡時（1 歳 8 カ月）まで頻度の差はあつてもほとんど毎日観察され、単なる一過性のものではない。患児に心肺著変なく、入院中、われわれは気道確保のため挿管を行ない、また時々吸引も行なつた。しかし酸素テント内で喘鳴なく、気道閉塞がないと思われる時、かつ Astrup にて pH,  $PO_2$ ,  $PCO_2$  が正常である時も不規則呼吸は軽快したが時々観察された。ただ脳波を含めたポリグラフを施行しなかつたので、てんかん性無呼吸発作を否定しえない。Smalhout<sup>19)</sup> は不規則呼吸の型、呼吸数等により呼吸障害の中枢神経障害部位診断を推測しており、表 8 に掲げた。症例 2 における不規則呼吸は、① まず、あくび、しやくりを 2—3 回くりかえし、後に無呼吸が 1—2 分持続する。② 吸気時持続する apneustic 様呼吸、③ 1 分間のうち 2—3 秒無呼吸 3—5 回の三つの型がある。これらはいずれも橋下部～延髄の障害が示唆される。また患児に嚥下障害がくる頃よりみられたことは、いつそう上記部位障害の可能性を強く疑わせる。ばくぜんと橋下部、延髄の障害といつても、より詳しい局在は病理学的所見にまたねばならない。ただ酸素テント内、挿管による呼吸改

表8 Scheme in the assessment of central respiratory disorders<sup>19)</sup>


---

posthyperventilation apnoea: bilateral hemispheric dysfunction	
periodic respiration (Cheyne-Stokes): bilateral hemispheric dysfunction + diencephalic disorder	
heaving respiration: transition form of periodic respiration	
central neurogenic hyperventilation: lesion in the rostral portion of the tegmentum pontis extending to the mesencephalon	
machine-like regular respiration: mesencephalic lesion	
apneusis: bilateral lesion of the pons at the level of the trigeminal motor nucleus	
couplet periodic breathing, cluster breathing: low pontine and high medullary lesions	
bradypnoea: an unspecific stem symptom. usually encountered in supratentorial pressure increase	
sighing respiration	} low medullary dysfunction
irregular respiration	
atactic respiration	
gasping respiration: often agonal, almost complete loss of medullary centres	
apnoea: complete loss of medullary centres	

---

善など末梢性気道閉塞も少なからず関与していたと思える。

鑑別診断: 生後すぐに, また一定期間正常発達をとげた後, 乳児期に発症し著明な退行性を示す中枢神経変性疾患は, 初発症状として痙性, 過敏性又は運動失調などの運動機能の退行を表わし, 知能退行は後に出現する脳白質を主座病変とする群 leucodystrophy と, 知能退行, けいれん, 視力障害等の症状で発病し, 痙性, 失調症状が後に出現する脳灰白質を主座病変とする群 (neuronal disease) に大きく分類される<sup>20)</sup>. 表9に乳児期発病する主な脳変性疾患を掲げる. われわれの2例とも生後3—4カ月に上肢痙性, 過敏性で発病しているので, leucodystrophy の群に入る. 検査所見で髄液たんぱくの増加があり, 眼底所見は2例とも末期に視神経萎縮のみを示し, 肝脾腫なく, 頭囲増大なく, 臨床的に Krabbe 病が疑われ, 白血球中 galactocerebroside- $\beta$ -galactosidase 活性測定により診断確定した. なお, 中枢神経変性疾患の中には同じ酵素欠損, 病理学的所見を呈していても, 発病年齢, 臨床症状, 経過が異なる数種類のタイプをもつ疾患 (metachromatic leucodystrophy, G.L.D. 等), また酵素欠損の一部が異なっても同じ臨床所見を示す疾患 (GM<sub>2</sub>-gangliosidosis),

表9 乳児期に発病する主な脳変性疾患

- 
- I. degenerations of cerebral gray matter
    - A. neurovisceral storage diseases
      - GM<sub>1</sub> gangliosidosis (type 1, type 2)
      - GM<sub>2</sub> gangliosidosis (Tay-Sachs病, Sandhoff病)
      - Gaucher病 (infantile form)
      - Niemann-Pick病 (classic form)
      - I cell病
      - lipomucopolysaccharidosis
      - Farber病 (lipogranulomatosis)
      - fucosidosis
      - mannosidosis
      - Hurler病
      - neuronal ceroid lipofuscinosis (Bielschowsky-Jansky型)
      - Pompe病
    - B. degenerations of gray matter without neuronal storage
      - Alpers病
      - Leigh病
      - kinky hair disease
      - infantile neuroaxonal dystrophy
  - II. degenerative disorders of cerebral white matter
    - A. leucodystrophy
      - Canavan病
      - Alexander病<sup>21)</sup> (infantile type)
      - Pelizaeus Merzbacher病<sup>22)</sup> (classical form)
      - globoid cell leucodystrophy (infantile type)
      - metachromatic leucodystrophy (infantile type)
    - B. demyelinating diseases
- 

病理的所見が同じでも発病年齢, 臨床所見の異なる型をもつ疾患 (Alexander 病<sup>21)</sup>等) など様々である. G.L.D. には infantile onset (Krabbe 病) と late onset がある. late onset<sup>23)</sup> は infantile onset に比べ発病年齢が2—5歳と遅く, 初発症状の多くは視力障害を示し, 検査所見では髄液たんぱく, 末梢神経伝導速度共に正常であり adrenoleucodystrophy との鑑別を要する.

## 結 語

1. 生前に白血球 galactocerebroside- $\beta$ -galactosidase 活性を測定し Krabbe 病と診断した2例 (生後3カ月上肢の痙性で発病した6カ月の女兒—診断を剖検で確認—, 兄も本疾患で死亡し, 生後4カ月上肢の痙性で発病した1歳4カ月の男児) につき報告した.

2. 今までの報告例に比べまれな点は, 症例1の肥満, 症例2の末期における不規則呼吸の頻発であり, それらの原因を中枢神経系の障害による

ものと推測した。

3. 本症における臨床症状として、筋緊張、腱反射、検査所見として髄液たんぱく、脳波、末梢神経伝導速度等の経過について述べ、若干の考察を加えた。

なお症例1は、昭和51年3月13日、第267回日本小児科学会東京都地方会で塚本らが口演した。

# 文 献

- 1) **Collier, J. and J.G. Greenfield:** The encephalitis periaxialis of Schilder: A clinical and pathological study with an account of two cases, one of which was diagnosed during life. *Brain* **47** 489~519 (1924)
- 2) **Suzuki, K. and Y. Suzuki:** Globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease) deficiency of galactocerebroside  $\beta$ -galactosidase, Proceedings of the National Academy of Sciences **66** 302~309 (1970)
- 3) **鈴木義之:** Leukodystrophy. *小児医学* **8** 821~849 (1975)
- 4) **Matsuyama, H., I. Minoshima and I. Watanabe:** An autopsy case of leucodystrophy of krabbe type. *Acta Pathologica Japonica* **13** 195~199 (1963)
- 5) **緒方 絢・久米一弘・伊東靖夫・鶴沢春生・梁井 昇・勝木司馬之助・田中健蔵:** Krabbe 型 Leukodystrophy の1剖検例. *神経進歩* **13** 318~328 (1969)
- 6) **金子 仁・植草富二郎:** Krabbe 型 Leukodystrophy の1剖検例. *神経進歩* **13** 435 (1969)
- 7) **横田 清・湯浅 洸・満留昭久・高嶋幸男・黒川徹・竹下研三:** Globoid Cell Leucodystrophy の1剖検例. *脳と発達* **5** 296~305 (1973)
- 8) **Wada, Y., T. Arakawa, N. Chida, A. Onuma, H. Nakagawa, K. Iinuma, Y. Yoshimura, S. Nakajima and Y. Suzuki:** Globoid cell leukodystrophy. The first case with antemortem diagnosis in Japan. *Tohoku J Exp Med* **115** 53~59 (1975)
- 9) **落合靖男・有馬正高・高橋和郎:** Globoid cell leucodystrophy の1例. *小児科臨床* **27** 1092~1096 (1974)
- 10) **Hagberg, B., H. Kollberg, P. Sourander, and H.O. Akesson:** Infantile globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease). A clinical and genetic study of 32 Swedish cases 1953~1967. *Neuropädiatrie* **1** 74~88 (1969)
- 11) **Hagberg, B.:** The clinical diagnosis of Krabbe's infantile leucodystrophy. *Acta Paediat Scand* **52** 213 (1963)
- 12) **Hagberg, B., P. Sourander and L. Svennerholm:** Diagnosis of Krabbe's infantile leucodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **26** 195~198 (1963)
- 13) **Dunn, H.G., B.D. Lake, C.L. Dolman and J. Wilson:** The neuropathy of Krabbe's infantile cerebral sclerosis (globoid cell leucodystrophy). *Brain* **92** 329~344 (1969)
- 14) **Bischoff, A. and J. Ulrich:** Peripheral neuropathy in globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease), ultrastructural and histochemical findings. *Brain* **92** 861~870 (1969)
- 15) **Blom, S. and B. Hagberg:** EEG findings in late infantile metachromatic and globoid cell leucodystrophy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* **22** 253~259 (1967)
- 16) **Jacob, J.C., K.M. Kutty, M. Islam, R.G. Dominic and G. Dawson:** Krabbe's disease; globoid cell leukodystrophy. *CMA Journal* **108** 1398~1400 (1973)
- 17) **Malone, M.J., M.C. Szoke and G.L. Looney:** Globoid leukodystrophy 1. clinical and enzymatic studies. *Arch Neurol* **32** 606~612 (1975)
- 18) **Ellis, W.G., E.L. Schneider, J.R. McCulloch, K. Suzuki and C.J. Epstein:** Fetal globoid cell leucodystrophy (Krabbe disease). Pathological and biochemical examination. *Arch Neurol* **29** 253~257 (1973)
- 19) **Smalhout, B.:** Central respiratory disorders *Handbook of clinical neurology* **1** 650~684 (1969) North-Holland Publ. Co., Amsterdam.
- 20) **Norman, M.G., M.H. Gans and J.A. Lowden:** Failure to thrive and spasticity in a 5-month old girl. *J Pediatr* **83** 1078~1082 (1973)
- 21) **Russo, L.S., A. Aron and P.J. Anderson:** Alexander's disease: A report and reappraisal. *Neurology* **26** 607~614 (1976)
- 22) **Stark, G.:** Pelizaeus-Merzbacher disease. *Develop Med Child Neurol* **14** 806~809 (1972)
- 23) **Young, E., J. Wilson, A.D. Patrick and L. Crome:** Galactocerebroside deficiency in globoid cell leucodystrophy of late onset. *Arch Dis Child* **47** 449~450 (1972)
- 24) **Widell, S.:** Protein content of CSF in normal children. Personal investigations. *Acta Paediat* **47** Suppl 115, 44~57 (1958)