

症例報告

Sjögren-Larsson 症候群の兄妹例
—特異な MRI および SSEP 所見を中心に—

東京女子医科大学 小児科学（主任：福山幸夫教授）

ヤナガキ	シゲル	オグニ	ヒロカズ	ナカノ	カズトシ
柳垣	繁	小国	弘量	中野	和俊
マルヤマ	ヒロシ	オオサワ	マキコ	フクヤマ	ユキオ
丸山	博	大澤	真木子	福山	幸夫

（受付 平成5年6月24日）

A Sibling Case of Sjögren-Larsson Syndrome: Unusual MRI and SSEP Findings

Shigeru YANAGAKI, Hirokazu OGUNI, Kazutoshi NAKANO, Hiroshi MARUYAMA,
Makiko OSAWA and Yukio FUKUYAMA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College

We report here a sibling case of Sjögren-Larsson syndrome with unusual magnetic resonance image (MRI) and short latency sensory evoked potential (SSEP) findings, presenting as lesions in the cerebral white matter.

Case 1: A 4-year-4-month-old male. He could not walk without support until age 2. At age 4, he had mild spastic diplegia and low density areas in frontal lobe white matter on brain CT. His T2-weighted MRI showed high intensity areas in the same distribution. SSEP showed a prolonged N₁₃₋₂₀ interval (Lt. +5.7 SD, Rt.; +7.9 SD).

Case 2: A 1-year-4-month-old girl, the sister of case 1. She walked without support at 1 year 5 months. She had ichthyosis on the dorsa of her hands and feet and in axillary regions. Deep tendon reflexes were exaggerated in all extremities. SSEP showed a normal N₁₃₋₂₀ interval (+0.45 SD). Cranial MRI revealed bilateral periventricular high intensity areas which were more widespread than those of her elder brother. Findings of particular interest were the early appearance of white matter abnormalities on CT and MRI, late appearance of spasticity and prolonged latency of SSEP.

These findings suggest that SSEP reflects white matter function more accurately than do neuroradiological findings.

はじめに

Sjögren-Larsson 症候群 (S-L 症候群) は、①先天性魚鱗癬(様紅皮症)、②精神遅滞、③痙性麻痺、④時に網膜色素変性を伴う常染免疫性劣性遺伝性疾患とされている。臨床的には上記の他に、脆い頭髪・両眼開離・神経性難聴・骨歯牙エナメル質異常の記載もある。今回我々は早期に診断し得た S-L 症候群の兄妹例において核磁気共鳴画像法 (MRI) および短潜時体性感覚誘発電位 (SSEP) の興味深い異常所見を認めたので報告す

る。

症 例

1. 家族歴 (図 1)

父 (III-1) にアトピー性皮膚炎と蕁麻疹の既往、母方祖母 (II-12) に糖尿病。曾祖父の兄弟 (I-4) に小人症と下肢麻痺を合併するものが 1 例いるが詳細は不明である。

2. 症例 1

4 歳 5 カ月、男児。
主訴：発達の遅れ。

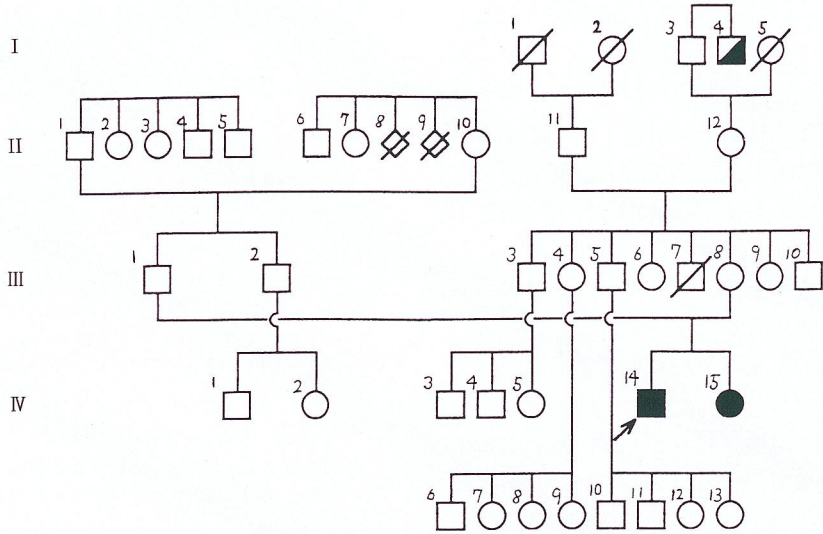


図1 本症例の家族歴

曾祖父の兄弟（I-4）は小人症と下肢麻痺を合併している。

現病歴：妊娠・分娩は異常なく，在胎38週2,840gで出生した。定頸3カ月，座位保持6～7カ月，あやし笑い3カ月，人見知り9カ月と発達はほぼ正常であったが，独歩開始が2歳0カ月と遅れた。有意語は2歳頃，二語文出現は3歳6カ月と遅

かった。また両親は生後6カ月頃より手足のしわが多いことに気付いていた。

現症：身長1.5cm（-0.2SD），体重15.5kg（-0.2SD），栄養状態良好な男児である。顔貌は正常。胸腹部理学的所見に以下に延べる皮膚所見以外特



図2 症例1の頸部および腹部の皮膚所見
角化亢進による皮膚の粗像化と膜様落屑を認めた。

記すべき所見なく、肝脾腫も認めなかった。頸部・腋窩部・下側腹部・足背部皮膚に左右対称性に魚鱗癬を認めた(図2)。神経学的所見では、脳神経は異常なし。両下肢膝蓋腱反射およびアキレス腱反射の亢進と上肢では上腕二頭筋および三頭筋反射の軽度亢進を認めたが、Babinski 反射は陰性であった。小脳症状・知覚異常は認めなかった。これらより痙性不全両麻痺と考えられた。IQはTKビネー式知能テストで88であった。

検査所見：血液生化学諸検査は正常、乳酸、ビルビン酸、血液ガス、ライソゾーム酵素(表1)、髄液の一般所見、乳酸、ビルビン酸、その他尿中アミノ酸有機酸分析、染色体核型も正常であった。

腋窩部生検皮膚のH-E染色で、角質は中等度の角質肥厚でバスケット網籠状を呈し、表皮は軽度の棘細胞増殖とその部位での顆粒層増殖があり、真皮には軽度の乳頭腫症および真皮上層の軽度のリンパ球浸潤が認められた。これらより魚鱗癬様皮膚症と診断された(図3)。

神経生理学的検査：聴性脳幹反応(ABR)で両側I-V波潜時が+2.6SDと軽度に延長していた。視覚誘発電位(VER)は正常。運動神経伝導速度(MCV)では脛骨神経のみ-5.0SDと遅延していた。感覚神経伝導速度(SCV)は正常であった(表2)。

短潜時体性感覚誘発電位(SSEP)ではN₁₃₋₂₀間の潜時が左側で+5.7SD、右側では+7.9SDと著明に延長していた(図4・表3、図5・表4)

表1 症例1のライソゾーム酵素検査

酵 素	活 性 (nmol/mg protein/hr)	対 照
arylsulfatase A	15.0	30.2±11.4
α-fucosidase	1.92	3.9±1.7
α-galactosidase	0.75	2.9±1.9
β-galactosidase	2.98	10.3±5.8
α-glucosidase	0.46	1.6±0.4
β-glucosidase	0.27	0.42±0.34
β-glucuronidase	2.46	8.9±3.8
β-hexosaminidase total	3.36	11.5±4.6
A	61.0%	60~85%
B	39.0%	15~40%
α-mannosidase	4.20	10.6±4.9



図3 症例1の腋窩部生検皮膚所見
H-E染色、400倍、角質は中等度の角化亢進でバスケット網籠状を呈し表皮は軽度の棘細胞症と顆粒層の増殖があり、真皮は軽度の乳頭腫症と真皮上層のリンパ球浸潤を認めた。

表2 症例1の神経生理学的検査

		潜 時 (msec)		対照 (msec)	
				平均	SD
ABR	Wave I-V	Lt.	4.8(+2.6 SD)	4.30	0.19
		Rt.	4.8(+2.6 SD)		
VEP	Wave IV	Lt. eye	WNL	4.30	0.19
		Rt. eye			
MCV	Lt. Median	N.	50.4(-0.4 SD)	53.3	7.7
	Lt. Ulnar	N.	59.5(-0.01SD)	59.4	9.1
	Lt. Peroneal	N.	46.8(-0.7 SD)	54.8	11.6
	Lt. Tibial	N.	32.3(-5.0 SD)	49.5	3.4
SCV	Lt. Median	N.	62.3(-1.0 SD)	67.4	4.9
	Lt. Sural	N.	52.0(+0.7 SD)	49.2	6.08

ABR：聴性脳幹反応、VEP：視覚誘発電位、MCV：運動神経伝導速度、SCV：感覚神経伝導速度、Lt.：左、Rt.：右、WNL：正常範囲、N：神経。

頭部CTでは両側前頭葉皮質下深部の白質の一部と尾状核頭部に低吸収域を認めた(図6)。この病変は、頭部MRIにおいてT₁では極く軽度に低信号域として、T₂強調像にてより明瞭に周囲の白質と区別される高信号域として認められた(図7、8)。

3. 症例2

1歳4カ月、女兒(症例1の妹)。妊娠・出産歴に特記すべきことなし。定頸3カ月、あやし笑い4カ月、独歩開始が1歳2カ月で1歳4カ月現在著明な遅れは認められないが、軽度の魚鱗癬を認める。神経学的には、ごく軽度の腱反射亢進を示

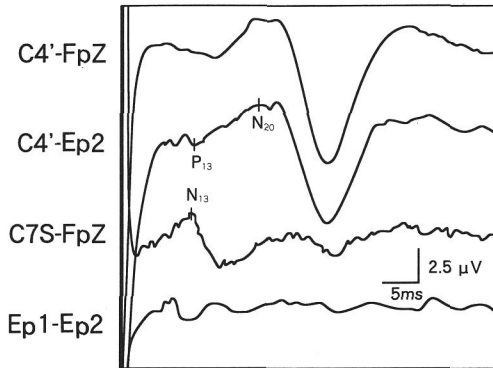


図4 症例1のSEEP(左正中神経刺激)
C4'は脳波の右中心部電極の1cm 後方, Fpzは左右前頭電極の中央部, C7Sは第7頸椎極突起上の電極, Ep1および2は左右の Erb point.

表3 症例1のSSEP(左正中神経刺激)の潜時

	潜時(msec)	SD	対照(3~6歳) N=6
N ₁₃	9.75	+1.1	8.89±0.78
N ₂₀	18.6	+2.9	14.56±1.4
N ₁₃₋₂₀	8.85	+5.7	6.0±0.5

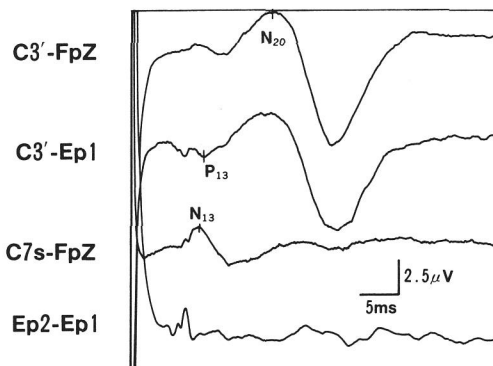


図5 症例1のSSEP(右正中神経刺激)
C3'は脳波の左中心部電極の1cm 後方, その他は図4と同様.

表4 症例1のSSEP(右正中神経刺激)の潜時

	潜時(msec)	SD	対照(3~6歳) N=6
N ₁₃	9.55	+0.85	8.89±0.78
N ₂₀	19.5	+3.5	14.56±1.4
N ₁₃₋₂₀	9.95	+7.9	6.0±0.5



図6 症例1のCT
前頭葉皮質下深部白質の一部と尾状核頭に低吸収域を認めた.

した。原始反射は把握反射・足底反射が陰性、Babinski 反射も陰性だった。

SSEPではN₁₃₋₂₀が+0.45SDと正常であった(図9・表5)。ABRも正常だった。

頭部MRIでは、proton density像にて両側大脳半球の前頭部から頭頂部にかけての皮質下および深部頭頂部に広範囲に高信号域を認めた(図10)。

考 察

S-L症候群は1956年 Sjögren によって初めて報告された北欧に多く発生する疾患である¹⁾²⁾。その病因については永らく不明であったが、1987年以来 Rizzo らは本症候群の白血球および繊維芽細胞において fatty alcohol: NAD⁺ oxidoreductase の活性低下を報告した^{3)~5)}。さらに最近 Lake らは組織化学的に Hexanol dehydrogenase 活性として、この fatty alcohol: NAD⁺ oxidoreductase 活性を測定し、魚鱗癬を伴う疾患のなかで、S-L 症候群においてのみ本酵素が特異的に著減していると報告し、本症候群の病因として注目されている⁶⁾。

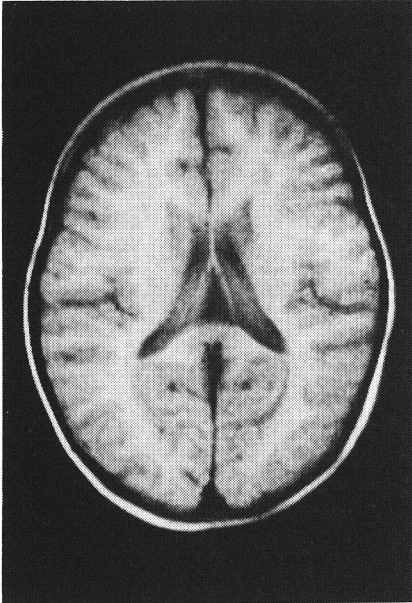


図7 症例1のMRI. TR500, TE25, T₁強調像
前頭葉皮質下白質に極軽度の低吸収域を認めた。

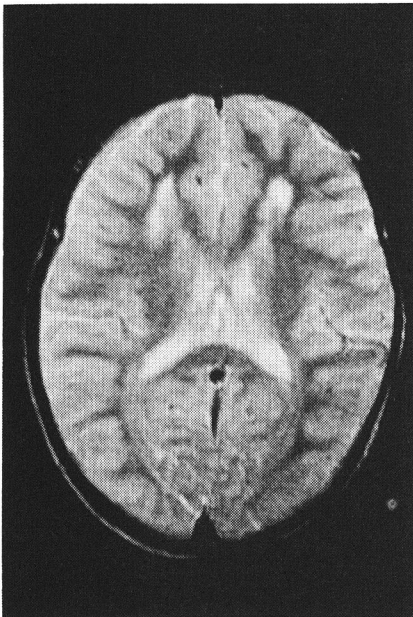


図8 症例1のMRI. TR2000, TE110, T₂強調像
前頭部白質に高信号域を認めた。

S-L 症候群においては、従来より大脳白質の髄鞘形成異常が報告されており⁷⁾, 最近 CT⁸⁾⁹⁾で大脳

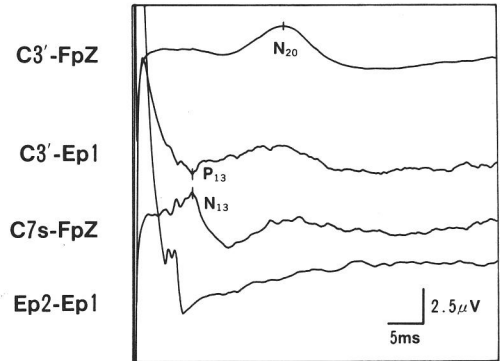


図9 症例2のSSEP(右正中神経刺激)
記号は図4と同様。

表5 症例2のSSEP(右正中神経刺激)の潜時

	潜時(msec)	SD	対照(3~6歳) N=7
N ₁₃	8.15	-1.6	10.55±1.5
N ₂₀	20.5	-0.61	22.2±2.8
N ₁₃₋₂₀	12.75	0.45	11.9±1.9

白質の低吸収域, T₂強調 MRI¹⁰⁾で高信号域としてとらえられることが報告されている。しかし, 今回報告したようなSSEPの異常はまだ報告されていない。SSEPにおけるN₁₃₋₂₀つまり頸髄—大脳一次感覚領野の障害が早期より認められることは, 同部位のMRIの白質異常とも合致する所見と考えられた。S-L症候群のsubclinical stageにあって未だ明らかな痙性麻痺の認められなかった1歳の妹では, CTおよびMRIでより広範囲の異常所見を示したが, SSEPの所見は正常範囲であった。すなわちSSEPの変化は神経放射線学的所見に比すこし遅れるが神経障害を反映しておりMRIより簡易に行えるので, 本症の診断や病状進退状況の判断に有用であると考えられた。

結 論

1. S-L症候群の兄妹例を報告した。
2. CTおよびMRI所見にて大脳白質の異常,
3. 兄のSSEPで延髄—大脳レベルの異常が認められた。
4. SSEPは痙性麻痺の程度と相関する可能性があり, 白質の異常をより機能的に評価できる可能性があると考えられた。

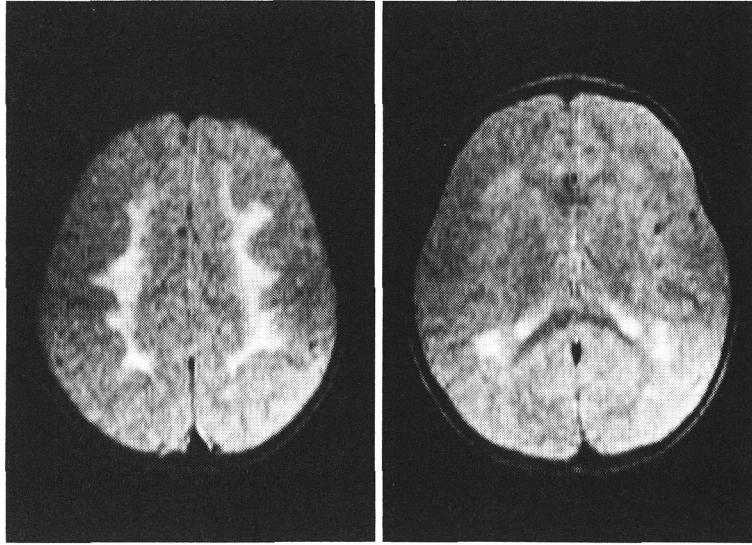


図10 症例2のMRI. TR2000, TE22, proton density 像
 両側大脳半球の前頭部から頭頂部にかけての皮質下および深部頭頂部に広範囲に高信号域を認めた。

本報告の要旨は第19回関東小児神経学研究会において報告した。

文 献

- 1) **Sjögren T**: Oligophrenia combined with congenital ichthyosiform erythrodermia, spastic syndrome and macular-retinal degeneration. *Acta Genet* 6 : 80-91, 1956
- 2) **Sjögren T, Larsson T**: Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders: A clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 32 : 1112, 1957
- 3) **Rizzo WB, Dammann AL, Craft D et al**: Sjögren-Larsson syndrome: Deficient fatty alcohol: NAD⁺ oxidoreductase (FAO) activity in mixed leukocytes. (abstract), *Am J Hum Genet* 41 : A16, 1987
- 4) **Rizzo WB, Dammann AL, Craft DA**: Sjögren-Larsson syndrome: Impaired fatty alcohol oxidation in cultured fibroblasts due to deficient fatty alcohol: Nicotinamide adenine dinucleotide oxidoreductase activity. *J Clin Invest* 81 : 738-744, 1988
- 5) **Rizzo WB, Dammann AL, Craft DA et al**: Sjögren-Larsson syndrome: Inherited defect in the fatty alcohol cycle. *J Pediatr* 115 : 228-234, 1989
- 6) **Lake BD, Smith VV, Judge MR et al**: Hexanol dehydrogenase activity shown by enzyme histochemistry on skin biopsies allows differentiation of Sjögren-Larsson syndrome from other ichthyoses. *J Inher Metab Dis* 14 : 338-340, 1991
- 7) **Sylvester PE**: Pathological findings in Sjögren-Larsson syndrome. *J Ment Defic Res* 13 : 267-275, 1969
- 8) 森下真次, 小長谷正明, 小長谷陽子ほか: Sjögren-Larsson 症候群が疑われた3同胞例のMRIによる検討. *臨床神経学* 30 : 1118-1122, 1990
- 9) **Gomori JM, Leibovici V, Zlotogorski A et al**: Computed tomography in Sjögren-Larsson syndrome. *Neuroradiology* 29 : 557-559, 1987
- 10) **Mulder LJMM, Oranje AP, Loonen MCB**: Cranial CT in the Sjögren-Larsson syndrome. *Neuroradiology* 29 : 569, 1987