



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Title	ペルオキシソーム形成異常症 Zellweger症候群を中心に(本文(Fulltext))
Author(s)	下澤, 伸行; 鈴木, 康之
Citation	[小児内科] vol.[39] no.[増刊] p.[536]-[538]
Issue Date	2007-11
Rights	Tokyo Igakusha (東京医学社)
Version	出版社版 (publisher version) postprint
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/40819

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

ペルオキシソーム形成異常症—Zellweger 症候群を中心に

下澤伸行*
Nobuyuki Shimozawa

鈴木康之**
Yasuyuki Suzuki

key words: Zellweger 症候群, 髄鞘化障害, migration の異常

画像診断のポイント

- ① 頭部エコー：側脳室の著明な拡大, 脳梁後部の germinolytic cysts。
- ② 頭部 X 線 CT：側脳室拡大, 脳白質の低吸収域像。
- ③ 頭部 MRI：脳回形成異常, T1 強調画像で白質の低信号, T2 強調画像で高信号, subependymal germinolytic cysts。
- ④ 単純 X 線写真：膝蓋骨, 寛骨臼, 大腿骨大転子などにみられる点状~異常石灰化。

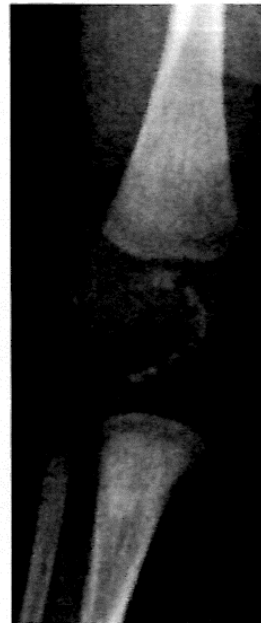


図1 Zellweger 症候群患児の膝関節単純 X 線膝蓋骨の点状石灰化像。

● 疾患の概念

Zellweger 症候群 (ZS) [MIM 214100] は 1964 年に脳肝腎に異常をきたす家族性の奇形症候群として報告され, 1973 年に本症患者の肝細胞や腎尿管細胞におけるペルオキシソームの欠損が報告された。その後, より軽症の臨床像を呈する新生児型 adrenoleukodystrophy (NALD) [MIM 202370] と乳児型 Refsum 病 (IRD) [MIM 266510] の 3 つからなる Zellweger spectrum と, 致死性の骨系統疾患として分類されていた Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 1 [MIM 215100] とともに, ペルオキシソームにおける蛋白の輸送や膜の生合成にかかわるさまざまな PEX 遺伝子の単一遺伝子異常によるペルオキシソーム形成異常症 (peroxisome biogenesis disorders: PBD) [MIM

601539] の概念が確立し, ZS はその極型と位置づけられている。以下に Zellweger spectrum 3 疾患の臨床像を示す。

ZS は出生直後よりの筋緊張低下, 前額突出・大泉門開大・鼻根部扁平・内眼角贅皮・両眼隔離・小顎などの顔貌異常, 白内障や緑内障, 角膜混濁, 網膜色素変性などの眼科的異常, 肝腫大, 腎皮質小嚢胞, 関節の異常石灰化 (図 1) に哺乳障害, 重度の精神運動発達遅滞, けいれんを呈し, 肝機能障害 (トランスアミナーゼの高値, 直接・間接ビリルビンの高値, 凝固因子の低下など) が進行して生後数カ月で死亡する。神経病理学的には大脳半球, 小脳 Purkinje 細胞, 下オリーブ核にみられる migration の異常と sudanophilic leukodystrophy が特徴的で, そのほかに肝臓の腫大・線維化, 肝

* 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 [〒501-1193 岐阜市柳戸 1-1]

TEL 058-293-3170 FAX 058-293-3172 E-mail: nshim@gifu-u.ac.jp

** 同 医学部医学教育開発研究センター

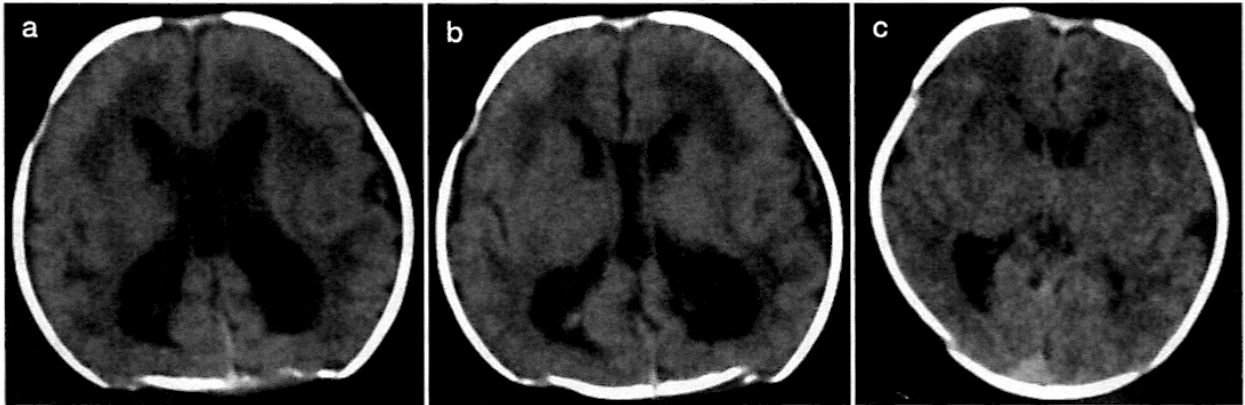


図2 Zellweger 症候群患児の頭部 CT
 a, b : 側脳室拡大, Vergae 腔, 白質低吸収域像(生後 7 日の患者)。
 c : 透明中隔嚢胞(生後 25 日, 別の患者)。

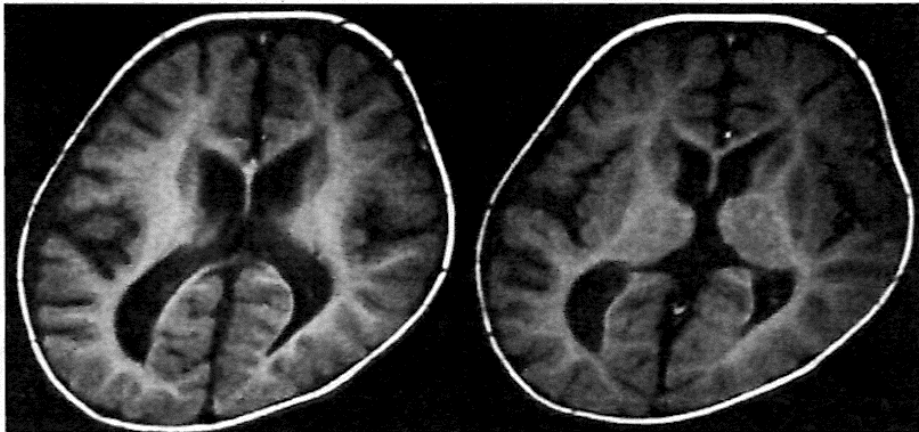


図3 Zellweger 症候群患児の頭部 MRI
 脳回形成異常, 側脳室拡大。

硬変, 腎皮質小嚢胞などの病理学的所見も認める。

NALD は ZS より臨床的に若干軽症で顔貌異常や眼科的異常, 難聴, 肝腫大の程度も軽く, 腎嚢胞や関節の石灰化は認めない。生下時よりの筋緊張低下, 経過とともに難治化する進行性のけいれんを認める。生存期間は平均 2.2 歳である。神経病理学的には neuronal migration の異常や髄鞘化遅延は ZS より軽度だが, 生存期間の長さを反映して脱髄や大脳皮質の萎縮所見は ZS より高度に認める。

IRD は軽度の顔貌異常と網膜色素変性, 難聴, 肝腫大, 精神運動発達遅滞を認めるが関節の石灰化は認めない。Zellweger spectrum のなかではもっとも軽症で生存例を含めた観察時の平均生存年齢は 6.4 歳以上で成人生存例の報告もある。神経病

理的には 12 歳男児例の報告があり, Purkinje 細胞の heterotopia と小脳顆粒細胞の hypoplasia を認めるが大脳皮質, 白質には明らかな異常は認めていない。

● 画像所見

1. Zellweger 症候群

1) 胎児エコー/MRI

妊娠後期の胎児エコーにて側脳室の拡大を認め, MRI にて脳回形成異常, 髄鞘化障害, 脳室周囲の pseudocysts を認める症例がある。さらに肝脾腫や腎の microcysts を認める報告もある¹⁾。

2) 頭部エコー

側脳室の拡大と subependymal germinal cysts を認める²⁾。

3) 頭部 CT

側脳室拡大, 脳白質の低吸収域像, とくに透明中隔嚢胞や Vergae 腔を認める報告がある(図2)。

4) 頭部 MRI

頭部 MRI 画像では脳回形成異常, 髄鞘化障害を示す T1 強調画像で白質の低信号, T2 強調画像での高信号像, subependymal germinolytic cysts が特徴的で³⁾, 側脳室拡大や脳梁低形成の報告もある(図3)。

5) 単純 X 線写真

膝蓋骨, 寛骨臼, 大腿骨大転子などにみられる点状~異常石灰化像が認められる(図1)。

2. 新生児型 adrenoleukodystrophy や乳児型 Refsum 病

Zellweger spectrum の3疾患単位の間で明確な区分はなく, より軽症の臨床経過を呈する症例では脳室拡大や脳回形成異常, 髄鞘化障害より白質変性や大脳皮質の萎縮所見を認める傾向にある。

● 確定診断の方法

Zellweger 症候群を含めた Zellweger spectrum の診断は上述の臨床症状, 画像診断などより, まず血清極長鎖脂肪酸を測定してその蓄積を確認する。さらに確定診断には皮膚生検より培養線維芽細胞を樹立して, ペルオキシソームに局在するカタラーゼの抗体を用いてその局在を確認し, 異常

が認められれば細胞融合を行って, 12 群ある相補性群のどれかを確定する。さらに, その群の病因である PEX 遺伝子(PEX1, 2, 3, 5, 6, 10, 12, 13, 14, 16, 19, 26)の変異を同定することにより確定される。

一方, RCDP type 1 は PEX7 遺伝子異常によるが生化学的には血清極長鎖脂肪酸の蓄積は認めず, 血清脂肪酸分析にてプラスマローゲンの減少やフィタン酸の蓄積を確認後, PEX7 遺伝子変異を同定して診断が確定される^{4,5)}。

参考: ペルオキシソーム病のホームページ

<http://www1.gifu-u.ac.jp/~lsrc/dgr/shimozawa-hp/index.html>

文 献

- 1) Mochel F, Grebille AG, Benachi A, et al : Contribution of fetal MR imaging in the prenatal diagnosis of Zellweger syndrome. *Am J Neuroradiol* **27** : 333-336, 2006
- 2) Russel IM, van Sonderen L, van Straaten HL, et al : Subependymal germinal cysts in Zellweger syndrome. *Pediatr Radiol* **25** : 254-255, 1995
- 3) Barkovich AJ, Peck WW : MR of Zellweger syndrome. *Am J Neuroradiol* **18** : 1163-1170, 1997
- 4) 下澤伸行, 鈴木康之 : ペルオキシソーム病. *小児科診療* **69** : 1646-1652, 2006
- 5) Shimozawa N : Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. *J Inher Metab Dis* **30** (2) : 193-197, 2007

* * *