

NEJM 勉強会 2014 年度第 8 回 2014 年 6 月 13 日 C プリント 担当：馬場皆人

Case 14-2014: An 11-Month-Old Girl with Developmental Delay  
(New England Journal of Medicine 2014 May 8; 370(19): 1830-1841.)

【行われた診断的検査】

ライソゾーム酵素活性測定、遺伝子検査

白血球の Hexosaminidase A の活性は 3.2%(基準値:>50%)と顕著な低下を認めた。また、遺伝子検査では HEXA 遺伝子に Tay-Sachs 病との関連が知られている変異が見つかった。以上の検査により、Tay-Sachs 病の診断となった。

【最終診断】 Tay-Sachs 病(GM2 ガングリオシドーシス)

☆Tay-Sachs 病

[概要]ライソゾーム病の 1 つ。常染色体劣性遺伝。α-サブユニットをコードする HEXA の遺伝子異常により Hex A 酵素活性が失われることによる。Hex B 酵素活性は正常である。本疾患は 1881 年に最初に網膜にチェリーレッド斑 (Cherry Red Spot) を記載したイギリス人眼科医 Warren Tay と 1887 年に細胞変化と東ヨーロッパのアシュケナージ系ユダヤ人に高頻度であることを報告したアメリカ人神経科医 Bernard Sachs の名前をとって命名された。

[発症頻度] 約 360,000 新生児に 1 人。

アシュケナージ系ユダヤ人では 2,500-3,600 新生児に 1 人。

[症状]GM2 ガングリオシドは脳の神経組織に多く存在し、細胞膜の主要な構成成分であることから上記の 3 病型(Tay-Sachs 病、Sandhoff 病、GM2 ガングリオシド活性化タンパク質欠損症)とも、GM2 ガングリオシドは主として神経細胞に蓄積し、患者は進行性の精神運動障害や眼底黄斑部のチェリーレッド斑(cherry-red spot)などの症状を呈する。肝脾腫、骨変化などは認めないことが多い。3 病型を臨床症状で区別することは難しい。GM2 ガングリオシドーシスは神経症状の発症時期によりいくつかの病型(乳児型、若年型、成人型)に分類される。病型の違いは主として遺伝子変異の違いによる残存酵素活性の差による乳児型: 3-5 ヶ月ころまでは正常に発達するが、神経細胞への GM2 ガングリオシドの蓄積にともない、精神運動発達の遅延、退行が認められ始める。眼底黄斑部のチェリーレッド斑が特徴的である。患児は視覚障害、聴覚障害、嚥下困難、痙攣、筋萎縮、痙麻痺をきたす。3 歳までには死に至ることが多い。

[診断]酵素活性測定、DNA 診断、眼科的検査、病理所見

[治療]根本的治療法は確立していない

## 【鑑別診断】

### ○Key Points

- ・発症時期：(受診のきっかけとなった)発達遅滞は8か月～11か月に生じた
- ・発達レベル：6か月相当
- ・筋緊張亢進
- ・視力は正常のようだが、眼底所見を評価できていない
- ・驚愕反応

### ○発達遅滞

非進行性(静的)神経疾患と進行性(変性)神経疾患に分けられる。一般に、非進行性神経疾患では発達遅滞の徴候を示すが、発達曲線を維持している。進行性神経疾患では、プラトーに達し、その後退行していく。進行性および非進行性神経疾患のオーバーラップがあると2つの区別は難しく、時間経過と注意深く経過観察することが必要である。

発達遅滞は、小児の約1～3%にみられる。原因が決定できるのは50～60%。主な原因として、周産期異常、染色体疾患、脳奇形、中毒、自閉症スペクトラム症が挙げられる。その内、代謝疾患は1～3%を占める。

### ☆各月齢で可能になる代表的診察ポイント

4か月：頸定、追視、あやし笑い、指しゃぶり、両手を合わせる

7か月：座位、ハンカチテスト、陽性支持、興味あるものに手を出す

10か月：つかまり立ち、パラシュート反射、ものまね

1歳：一人で立つ、伝い歩き、ピンチつかみ

### ☆原始反射

歩行反射：6～8週で消失

Moro 反射：4か月で消失

手掌把握反射：4～6か月で消失

非対称性緊張性頸反射：4～6か月で消失

足底把握反射：9か月ごろに消失

### ☆姿勢反射

Landau 反射：3か月で出現、2歳を過ぎると消失

立ち直り反射：5～6か月で出現

パラシュート反射：6～9か月で出現

### ☆発達スクリーニング検査

遠城寺式乳幼児分析的発達検査表

日本版デンバー式発達スクリーニング検査改訂版

津守・稲毛式発達スクリーニング検査 など

## ○筋緊張亢進

本症例では **Babinski** 徴候が両側陽性であった。病変部位として大脳皮質、基底核、中心白質、脳幹の運動経路が考えられ、皮質脊髄路機能異常を示す。新生児・早期乳児における伸展性足底反射の意義は不明である。臨床試験では、健康な新生児の 92～93%で屈曲性足底反射を認めた。一般的に、乳児において伸展性足底反射は非対称性、反射亢進、クローヌスなどの他の所見と合わせて解釈すべきである。

## ○脳性麻痺

痙直性脳性麻痺は分布により、痙直型両麻痺(例：嚢胞性脳室周囲白質軟化症)、痙直型四肢麻痺(例：低酸素-脳虚血傷害)、痙直型片麻痺(例：出生時脳卒中、奇形)に分類される。脳性麻痺の原因は出生前(60%)、出生時(15～20%)、出生後(10%)に分けられる。絨毛膜炎羊膜炎と血栓性脈管症の両者とも原因として考えられている。ある研究では、脳性麻痺の 70～90%で MRI 上の異常所見を認めた。別の研究では、脳性麻痺を伴う主な異常の 43%で MRI 上の白質病変が見られたが、12%は正常であった。アメリカ神経内科学会は脳性麻痺と全般性発達遅滞の評価に最初の診断的検査として MRI を推奨している。

## ☆脳性麻痺

[定義]脳性麻痺とは受胎から新生児までの間に生じた脳の非進行性病変に基づく、永続的なしかし変化し得る運動および姿勢の異常である。その症状は 2 歳までに発現する。進行性疾患や一過性の運動障害、または正常化されるであろうと思われる運動発達遅滞は除外する。

### [麻痺の分布による分類]

四肢麻痺、両麻痺、対麻痺、片麻痺、重複片麻痺、単麻痺、三肢麻痺

### [筋緊張異常の種類による分類]

痙直型、アテトーゼ型、低緊張型、失調型

## ○MRI 所見

視床の MRI 所見の鑑別診断として **GM1** ガングリオシドーシス、**GM2** ガングリオシドーシス、**Krabbe** 病などの遺伝性代謝疾患、低酸素脳症、感染症(例：A 型インフルエンザ感染に伴う脳炎)、低血糖による脳症が挙げられる。

ガングリオシドーシス患者の脳の MRI 所見としては腹側視床において T2WI で低信号、T1WI で高信号、基底核において T2WI で高信号、白質のミエリン低形成がある。GM1 および GM2 ガングリオシドーシスの乳児型を MRI 所見に基づいて鑑別するのは難しい。Krabbe 病の乳児は MRI 上で GM1 または GM2 ガングリオシドーシスに似た所見が見られることもあるが、Krabbe 病の場合は視床および基底核の関与は少なく、脳梁がよく侵される。

☆両側視床対称性病変

急性壊死性脳症

Leigh 脳症

低酸素脳症

Wernicke 脳症

日本脳炎

神経線維腫症 1 型

Wilson 病

Tay-Sachs 病

Krabbe 病

神経セロイドリポフスチン症

GM1 ガングリオシドーシス

☆MRS

[同定される物質]

Cho : 膜ターンオーバーの亢進により増加

NAA : 神経細胞・軸索障害により低下

TMA : 筋細胞の細胞数やターンオーバーの指標

Cr : 定量的な評価の際の基準

[MRS が有用な疾患]

ミトコンドリア病 : 二峰性の乳酸のピークが出現

脳腫瘍 : Cho/Cr の上昇、1.3ppm 付近の異常なピーク

強直性ジストロフィー、Canavan 病 : NAA/Cr の低下

二相性脳症・急性壊死性脳症 : Glu/Gln 高値

GAMT、AGAT、CT1 欠損症 : Cr ピークの低下

Duchenne 型筋ジストロフィー、脊髄性筋萎縮症 : TMA の低下

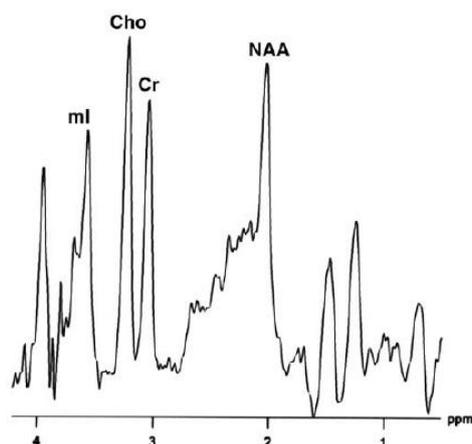


Table 1 脳性麻痺と類似している代謝性および遺伝性疾患

グルタル酸尿症 I 型

Lesch-Nyhan 症候群

3-メチル

ピルビン酸脱水素酵素欠損症

ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症

シトクローム c 酸化酵素欠損症

アルギナーゼ欠損症

オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症

HHH 症候群

コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素欠損症

クレアチン輸送体欠損症

亜硫酸酸化酵素欠損症

モリブデン共因子欠損症

ドーパ反応性ジストニア

乳児神経軸索ジストロフィー

遺伝性痙直対麻痺

毛細血管拡張性運動失調症

Friedreich 失調症

## ○代謝性および変性疾患

成長障害、間欠的な脳症、正常なマイルストーンの消失、家族歴、けいれん、運動障害、視覚・聴覚障害、易刺激性・驚愕反応、知能低下、痙直などの危険信号は、代謝性または変性疾患を疑うきっかけとなる。身体所見が神経代謝疾患の手がかりとなることもある。さまざまな代謝性および変性疾患の発症年齢は異なる。多くのアミノ酸疾患、有機酸疾患、尿素回路疾患、ペルオキシソーム疾患は新生児期に現れる。乳児期に現れる疾患としては、ライソゾーム病(例: Tay-Sachs 病、Krabbe 病、Canavan 病、異染性白質ジストロフィー)、ミトコンドリア疾患(例: Leigh 脳症)、GLUT-1 欠損症、先天性グリコシル化異常症がある。

## ☆Cherry-red spot を示す疾患

Tay-Sachs 病

Sandhoff 病

GM1 ガングリオシドーシス

ムコリピドーシス II 型(I-cell 病)

シアリドーシス I 型

Nieman-Pick 病 C 型

Farber 病

異染性白質ジストロフィー

Hallervorden-Spatz 病

Goldberg 病

ムコ多糖症

## ☆視神経萎縮

ムコ多糖症

GM1 ガングリオシドーシス

Tay-Sachs 病

Sandhoff 病

Niemann-Pick 病

Multiple sulfate deficiency

巨大軸索ニューロパチー

Charcot-Marie-Tooth 病 II 型

白質ジストロフィー

副腎白質ジストロフィー

異染性白質ジストロフィー

Krabbe 病

Canavan 病

Alexander 病

Pelizaeus-Merzbacher 病

## ○驚愕反応

乳児における過剰驚愕反応は過剰驚愕症(Hyperekplexia)の特徴的な所見であるが、本症例の他の症状はこの疾患に典型的ではない。ミオクロニーてんかん、點頭てんかん、低酸素脳症、神経変性疾患では、ミオクロニーけいれんが驚愕反応のように見えることもある。ライソゾーム病の中では、Tay-Sachs 病の乳児で特徴的な驚愕反応が起こる。臨床的には、この驚愕反応は自発的に現れるか、聴覚刺激によって引き起こされ(聴覚過敏)、たいてい 4 か月以前に始まる。

☆聴覚過敏

Tay-Sachs 病

GM1 ガングリオシドーシス

Krabbe 病

SSPE

☆過剰驚愕症

AD、まれに孤発。不意の音、光、触刺激でミオクローヌス様にピクンとしたり、強直し、転倒する。意識障害なし。新生児期～乳児早期に筋緊張亢進が強く、1歳過ぎまでに徐々に軽減する。脳波異常を高頻度に認める。

【参考文献】

内山聖(監修)「標準小児科学第8版」医学書院、2013年

加我牧子、佐々木征行、須貝研司(編著)「国立精神・神経センター小児神経科診断・治療マニュアル改訂第2版」診断と治療社、2009年

厚生労働省難治性疾患克服事業ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班

<http://www.japan-isd-mhlw.jp/index.html>