

Sjögren-Larsson 症候群の1例

寺内 昭子 森 哲夫 安河内 聡
黒田 育子 古田 憲子
国立療養所東松本病院小児科

A Case of Sjögren-Larsson Syndrome

Akiko TERAUCHI, Tetsuo MORI, Satoshi YASUKOUCHI,
Ikuko KURODA and Noriko FURUTA.
Division of Pediatrics, Higashi-Matsumoto National Sanatorium

A 23-year-old man with the Sjögren-Larsson syndrome is reported. He was hospitalized in a ward for severely handicapped children when he was fifteen. He had the multiple symptoms described in previous reports: mental retardation, congenital ichthyosis, spastic tetraplegia, speech defect, hypertelorism, a prominent ear, tooth anomalies and a glistening spot on the bilateral maculae. Laboratory data revealed serum and urine amino acid abnormalities and elevated serum immunoglobulin. In addition, we noticed some unusual findings: Verga's ventricle in the brain CT, many vacuolated nuclei and an increased number of tonofilaments in electron microscopic examination of biopsied skin, and positive serum HBs-antigen. His symptoms have not progressed much during the last six years. There was consanguinity in his family but he was the only member with neurological disorders. *Shinshu Med. J.*, 35: 130-136, 1987

(Received for publication March 12, 1986)

Key words : mental retardation, congenital ichthyosis, spastic tetraplegia, amino acid abnormality, HBs-antigen carrier

精神発達遅滞, 先天性魚鱗癬, 痙性四肢麻痺, アミノ酸異常, HBs-抗原保因者

I 緒 言

Sjögren-Larsson 症候群は重度精神発達遅滞, 痙性四肢麻痺, 先天性魚鱗癬を3主徴とし常染色体劣性遺伝形式をとるとされている症候群である。血中のアミノ酸異常やコレステロール高値を呈する例が散見され何らかの代謝異常とも考えられているが詳細は明らかでない。1957年スウェーデンにおける Sjögren と Larsson¹⁾ の28例の報告以来世界では150例以上, 本邦では40例以上の報告がある。最近我々は上記の主徴

の他に血族結婚の存在や網膜黄斑部の小白点を呈する定型例を6年間観察する経験を得た。本例では他に HBs 抗原保因者である事, 脳CT像にて Verga 氏腔を認める事等今までの報告にない所見を合併していた。

II 症 例

23歳, 男子。

主訴

精神発達遅滞, 痙性四肢麻痺, 全身性魚鱗癬, 言語障害。

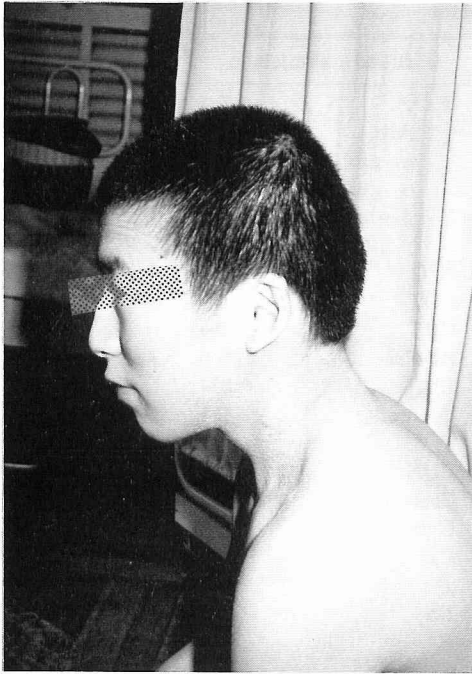


図 1 患部頭部像

魚鱗癬は全身的であるが顔面皮膚では比較的軽度であり前頸部、腋窩部、鼠径部および肘、膝関節の屈側部等皮膚の伸縮が強い部分で重い。

家族歴

父54歳，農業。右外斜視を呈する他は健康。母56歳，健康。姉37歳，健康。血族結婚あり，父方祖母と母方祖父が従姉弟同志。家系内に特記すべき疾患は無い。

既往歴

母は本症例の妊娠中異常無し。在胎36週，生下時体重 2,600 g。骨盤位分娩にて出生。第 1 度仮死，哺乳力低下を呈したため数日間クベースに収容。生下時より皮膚の紅潮が強く皮膚炎として軟膏治療を受けた。紅潮は生後 3 カ月頃より自然に消退し落屑を伴う hyperkeratosis が全身皮膚に出現した。四肢の筋緊張の亢進は新生児期より認められ下肢が交叉伸展位をとる傾向が強かった。生後 2 カ月時整形外科医より左側筋性斜頸，両側尖足，痙性対麻痺，股関節臼蓋形成不全と診断を受けた。運動発達，精神発達ともに遅延し，顎定 1 歳，つかまり立ち 2 歳であったが歩行は不可能。単語の発語は 3 歳頃であった。家庭内で養育を続けていたが 15 歳時，当院の重症心身障害児病棟に入院した。

現症および経過

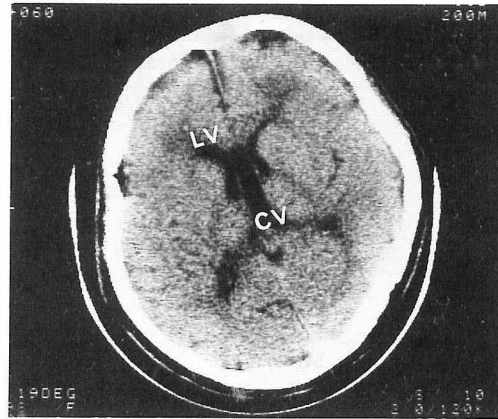


図 2 脳 CT 像

左右の脳室 (LV) の間に過剰脳室 Verga 腔 (C V) を認める。

入院時15歳，身長 124cm，体重 30kg。現在は23歳，身長 140cm，体重 35kg，頭囲 52cm。両眼解離，左耳の側方突出，高口蓋の小奇形を認める。心雑音は聴取せず。表在リンパ節腫脹無し。肝脾腫を触知しない。顔面，被髪頭部，四肢および体幹皮膚は角化と落屑を伴う魚鱗癬を呈する（図1）。腋窩部，肘関節および膝関節屈側部に紅潮を認める。上肢はスプーンを握る，ラジオのスイッチを入れる等が可能であるが下肢は随意的な運動はほとんど不可能である。深部腱反射は亢進し Babinski 反射は左右とも陽性。関節拘縮は脊柱，肩，肘手首，股，膝，足の各関節に軽度から中等度に認められた。精神発達では言語理解可能，単語発語可能で I. Q. は推定60程度であった。発音時に口唇および舌の動きが少なく喉頭部より小さく高い声を発する構音障害を呈した。日常生活では食事，排泄，着衣等は緩慢ながら自分でできた。我々の経過観察中には諸種の症状の増悪は認めず恒常的であった。18歳の時，定期検査により HBs-抗原キャリアであることが判明した。魚鱗癬に対しては全身に10%尿素軟膏を塗布している。その他エトレチナート 30mg/day を内服投与し一部皮膚の魚鱗癬の消退を認め効果を観察中である。

諸検査結果

胸部 X 線写真上異常所見なし。心電図正常，血算，血液生化学検査正常，尿所見正常（表 1）。血中アミノ酸分析では表 2 に示す様に glutamine, cystine 等が正常値をわずかにこえる値を示し，尿中では aspara-

表1 Laboratory data

Peripheral blood		Blood chemistry	
RBC	417×10 ⁴ /mm ³	T. P.	7.4 g/dl
Hb	14.5g/dl	Alb.	61.8 %
Ht	44%	α ₁ -glob.	1.6 %
WBC	6×10 ³ /mm ³	α ₂ -glob.	7.6 %
Baso.	2%	β-glob.	11.0 %
Eo.	7%	γ-glob.	17.5 %
Neut. Band.	7%	A/G	1.65
Neut. Seg.	33%	GOT	15 U
Lymph.	47%	GPT	9 U
Mono.	4%	Al-Pase.	6.6 KAU
Platelets	17×10 ⁴ /mm ³	LDH	334 U
ESR	5 mm/hr	T. Cho.	151 mg/dl
Urine	n p	T. G.	26 mg/dl
Serological test		BUN	10.8 mg/dl
CRP	(-)	Creatinine	1.0 mg/dl
ASLO	20×	Uric acid	5.5 mg/dl
HBs-Ag	84×	Ca	9.5 mg/dl
HBs-Ab	(-)	P	3.7 mg/dl
HBe-Ag	(-)	Na	141 mg/dl
HBe-Ab	100%	K	4.1 mg/dl
Immunological test		Cl	101 mg/dl
Immunoglobulin		TTT	2.6 KU
IgG	1800mg/dl	ZTT	7.0 KU
IgM	276mg/dl	γ-GTP	10 mU/ml
IgA	328mg/dl	β-Lipoprot.	172 mg/dl
serum complement		HDL-Cho.	52 mg/dl
CH50	32.4U/ml	CPK	75 U
lymphocyte subpopulation			
T-cell	77%		
B-cell	6%		

gine, methionine 等が正常値以下を示した。HB ウイルス感染に関する血清学的検査では HBs 抗原84倍と陽性 (RPHA 法), HBs 抗体陰性 (PHA 法), HBe 抗原陰性 (RIA), HBe 抗体100% (RIA) と陽性であった。免疫学的検査では IgG 2,200mg/dl, IgM 276 mg/dl, IgA 328mg/dl, 血清補体価 CH50 32.4U/ml, リンパ球 subpopulation では T-cell 77%, B-cell

6%であった。脳波では基礎波が10-20μVと低電位の他は突発性異常波等を認めなかった。脳CT像では脳皮質の軽度萎縮と Verga 氏腔を認めた(図2)。筋電図上異常電位をみとめず、運動神経伝導速度は尺骨、腓腹神経で正常。眼底では両側とも網膜黄斑部耳側に光輝性小白点を認めた。左側前脛骨部より生検にて得た皮膚組織像は光顕にては角質層増殖、乳頭腫症を認

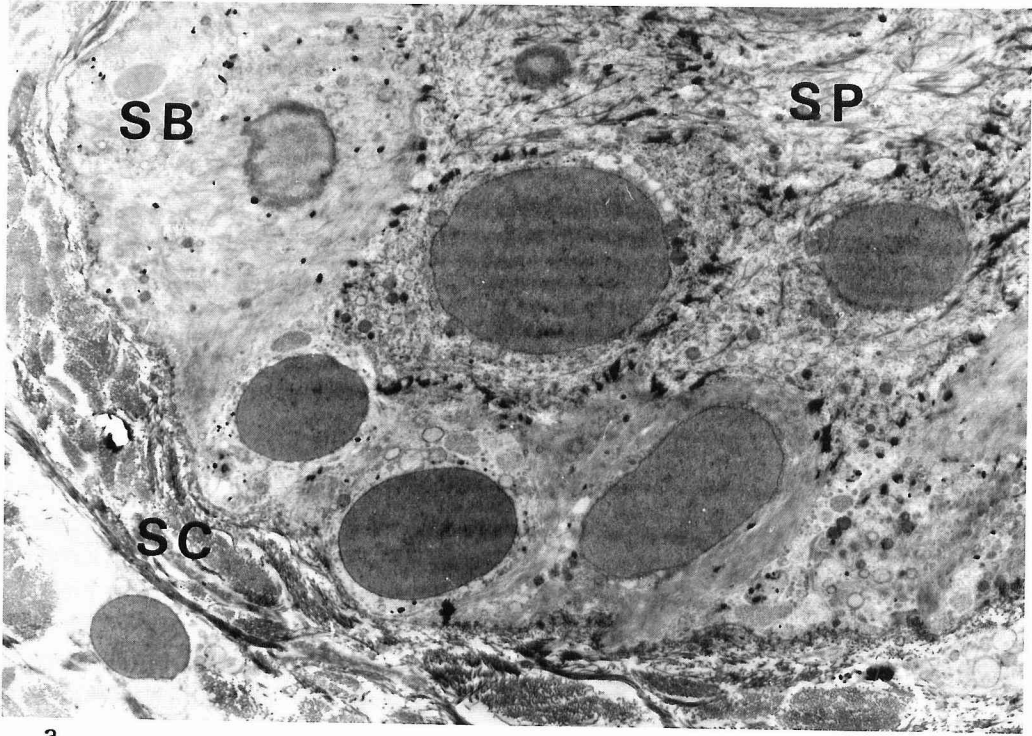
図3 表皮電顕像。(左下腿前面皮膚生検による。)

- a) 基底層 (S.B) においては細胞質内の tonofilament の電子密度は低く filament 構造が不明瞭である。有棘層 (S.S) では正常皮膚に比較して tonofilament の増加, desmosome の増加を認める。

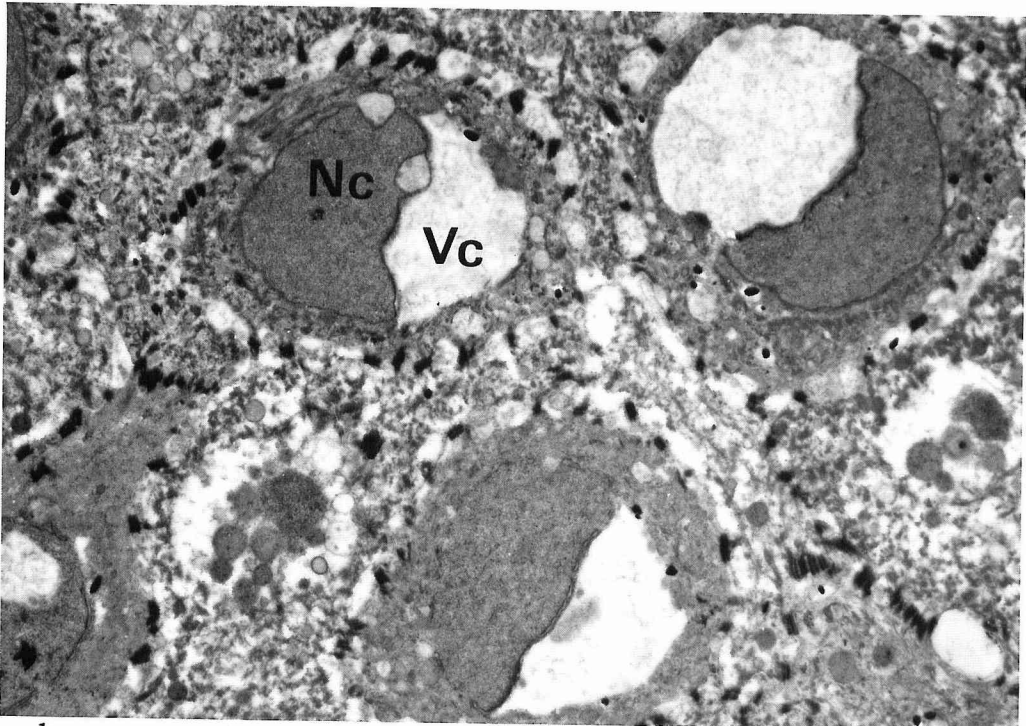
S.C.: 真皮乳頭層 2,900倍

- b) 有棘層の2-3層めよりすでに細胞質内に空胞が多く出現し、空胞 (Vc) に圧迫された核 (Nc) を認める。6,000倍

Sjögren-Larsson 症候群の 1 例



a



b

表2 正常範囲外の値を示した血中および尿中アミノ酸

		normae range
1) 血漿		
Aspartic acid	5.7n mol/ml	(<4n mol/ml)
Hydroxyproline	13.4	(trace)
Glutamine	750.6	(436-713)
Cystine	45.5	(17-14)
1-Methylhistidine	14.8	(<8)
2) 尿		
Asparagine	70.6	(88-300)
α -Amino adipic acid	39.1	(48-120)
Alanine	189.4	(200-650)
Valine	11.9	(39-79)
Cystine	37.4	(44-100)
Methionine	11.4	(53-140)
Isoleucine	trace	(9-36)
3-Methylhistidine	161.5	(180-390)

め表皮は全体に肥厚していた。電顕では有棘細胞層に比べ基底細胞層の tonofilament 束の電子密度は低く線維構造は不明瞭であった(図3a)。有棘細胞層より上層では tonofilament の増加を認めた。有棘層で核内に空胞を持ち核濃縮を示す細胞が散見された(図3b)。

III 考 察

Sjögren-Larsson 症候群¹⁾(以下 S-L 症候群と略す)は中枢神経系の障害や皮膚異常、外表の形態異常のみならず血液および尿中アミノ酸異常、血中コレステロール高値等の血液検査上の問題より代謝異常も疑われながらその病態は明らかでない部分が多い。1970年代初期までの報告の大部分は斎田ら²⁾により詳しくまとめられているがその後の報告例も含め自験例と比較検討した。

1) 主徴

痙性四肢麻痺、先天性魚鱗癬、精神発達遅滞を3主徴とする。皮膚症状は生下時より全身皮膚紅潮を呈して非水泡型先天性魚鱗癬様紅皮症として発症する例が多い。紅潮は本症例では母親の記憶では生後3ヵ月頃まで続いた。紅潮の消退時期には個人差があるが成人に達する頃には腋窩、四肢屈側部に残る程度となる。魚鱗癬は変化せずに続くがまれに拡大、縮小の動きを示す例の報告もある。子宮内皮膚生検による出生前診断も試みられており Kousseff ら³⁾は同胞2例が S-L 症候群であった妊娠23週の胎児の皮膚に明らかな角質の増殖を認め同症と診断している³⁾。

発達遅滞および痙性四肢麻痺の程度には個人差があり社会生活可能な例から重篤な心身障害を呈する例までみられる。ほとんどは加齢にしたがい発達するが点頭てんかんや周産期脳障害を伴った例では退行性の経過をとるものも見られる⁴⁾。

2) 副症状

きわめて多彩である。なかでも眼底病変は頻度が高く50%程度といわれる⁵⁾。黄斑部の変化が主で小白点あるいは色素斑の存在、色素上皮の萎縮等である。眼球組織が皮膚、神経と同様に外胚葉起源のためと推測されている²⁾。視力低下を呈する例もあるが完全な盲目の報告は見当たらない。咀嚼不能等の口腔機能障害を伴う言語障害は単に精神発達遅滞にもとづく発達性の要因だけでなく構音障害の関与が考えられる。Sjögren ら¹⁾は言語障害として、文法にかなわない会話、単語あるいは二語程度の構文、音節の誤り、等をあげている¹⁾。Wiktop ら⁶⁾は加えて舌の前3分の1の部分で認められた知覚障害が構音および燕下の障害の原因となりうると推測している。低身長傾向も問題とされ早産あるいは small for date として出生し成長後は-3シグマ以下の身長を示す例⁷⁾⁸⁾が多い。Theile が集積した111例の S-L 症候群では50%以下⁹⁾の低身長を呈したのは39例、その他の例も大部分が平均値以下であったと報告⁹⁾されている。小奇形の報告も多く唇裂³⁾、鞍鼻¹⁰⁾、小頭²⁾⁴⁾、両眼解離²⁾¹⁰⁾¹¹⁾、下眼瞼外反¹¹⁾等である。歯の異常として歯間隙の開大、エナメル質欠損、重症歯腐の報告もみられる²⁾⁴⁾¹⁰⁾。

検査上の異常としては血中、尿中のアミノ酸値の異常が特異的である。血中アミノ酸では Ionasescu ら¹¹⁾は glutamine を含む数種のアミノ酸の上昇を認めているが我々の例でも glutamine の軽度上昇を示していた。尿中アミノ酸の異常は様々で、正常値より増加しているもの、減少しているもの、またアミノ酸の種類が異なる等である。今村ら⁸⁾は尿中に正常値に比べ増加を示すアミノ酸と減少を示すアミノ酸をそれぞれ数種づつ認めている。減少を示すものは asparagine, methionine, 3-methylhistidine, cystine 等であり本症例に認められた尿中アミノ酸減少と似る。アミノ酸異常は特異な所見であるが異常を示さない報告例もあり本疾患における意味は現在のところ不明である。免疫能について述べた報告は見当たらないが我々の症例は HBs 抗原原因者であり血中 IgA, M, G は持続して高値である。早川ら⁴⁾の例では抗癌剤を多剤服用し血中 IgM が 360mg/dl と高値、Hooft ら¹²⁾

の慢性浸出性腸炎を伴った例では IgG 高値を呈している。これらの免疫グロブリン高値は患者が何らかの免疫能低下の結果慢性持続感染に罹患している状態を示していると推測される。発生率については国内では詳細な統計報告はまだなされていない。スウェーデンでは人口10万に対し0.6の発生といわれる。同国では過去100年間に58例の S-L 症候群の発生を見たがそのうち45例は血族結婚の多い1地方に発生⁵⁾している。米国でも数代にわたり複雑な血族結婚が続いた1家系に14例の発症⁶⁾を認めている。予後については50歳以上の寿命を得た例もあるが大部分は一般の平均寿命の2分の1程度と推測⁹⁾されている。死因⁹⁾は反復する感染症であることが多い。田村らは脳出血により死亡した例に剖検により動脈瘤破裂⁷⁾を認めている。Jagell らは死因として肺炎、肺結核、百日咳、インフルエンザ、溶血連鎖球菌性扁桃腺炎、糖尿病、胃癌、心疾患等を調査⁵⁾により集積している。本報告例において脳CT像上 Verga 氏腔を認めたが他に脳内の異常としてはCT所見上、皮質萎縮および脳室拡大の報告⁴⁾¹³⁾がある。治療については原因が明らかでない現在では対症的なものに留まる。魚鱗癬に対してはサリチル酸ワセリン軟膏や尿素軟膏等の使用が一般的である。共著者の森は本例にビタミンAの誘導体である

エトレチナート(商品名;チガソン)を内服投与し一部皮膚に魚鱗癬の消退をみた効果を得ている。食事療法として中鎖脂肪酸投与により皮膚症状の改善, 言語障害の改善を得たとの報告もあるが追試の結果は一定していない。運動機能が比較的良く保たれ歩行可能な症例では尖足に対してアキレス腱延長術が施行される。鑑別すべき疾患として皮膚症状, 精神発達遅滞より Rud 症候群, また精神発達遅滞, アミノ酸尿より Hurtnup 病等が挙げられるが症状, 検査所見より鑑別は困難でないと思われる。

V 結 語

23歳, 男子の Sjögren-Larsson 症候群の1例について報告した。患者は精神発達遅滞, 痙性四肢麻痺, 先天性魚鱗癬の主症状の他, 副症状として網膜黄斑部の小白点, アミノ酸の軽度の異常, 構音障害, 家系内の血族結婚の存在をみとめた。加えて今までの報告に無い知見として HBs 抗原キャリアであること, および脳CT像上 Verga 氏腔の存在を認めた。

謝 辞

稿を終えるにあたり皮膚電顕所見について御教示を頂きました永田哲士教授に深謝致します。

文 献

- 1) Sjögren, T. and Larsson, T. : Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders. Acta Psychiat Neurol Scand [suppl], 32 : 1-112, 1957
- 2) 斎田俊明, 石橋康正 : 現代皮膚科学大系14A, pp.91-99, 中山書店, 東京, 1981
- 3) Kousseff, B.G., Matsuoka, L.Y., Stenn, K.S., Hobbins, J.C., Mahoney, M.J. and Hashimoto, K. : Prenatal diagnosis of Sjögren-Larsson syndrome. J Pediatr, 101 : 998-1001, 1982
- 4) 早川 泰, 坂本吉正 : 過去4年間経過観察し得た Sjögren-Larsson 症候群の1例. 小児科, 20 : 531-535, 1979
- 5) Jagell, S., Gustavson, K.H. and Holmgren, G. : Sjögren-Larsson syndrome in Sweden. A clinical, genetic and epidemiological study. Clin Genet, 19 : 233-256, 1981
- 6) Wiktop, C.J. and Henry, F. V. : Sjögren-Larsson syndrome and histidinemia : Hereditary biochemical diseases with defect of speech and oral functions. J Speech Hear Disord, 28 : 109-123, 1963
- 7) 田村 勝, 柴崎 尚, 川淵純一, 若尾哲夫, 横田 宏 : Sjögren-Larsson 症候群の1剖検例. 神経内科, 10 : 470-479, 1979
- 8) 今村貴和, 望月達夫 : Sjögren-Larsson 症候群の3例. 整形外科, 35 : 551-558, 1984
- 9) Theile, U. : Sjögren-Larsson syndrome. Humangenet, 22 : 91-118, 1974
- 10) Selmanowitz, V. and Porter, M.J. : The Sjögren-Larsson syndrome. Am J Med, 42 : 412-422, 1967
- 11) Ionasescu, V., Stegink, L., Mueller, S. and Weinstein, M. : Amino acid abnormality in Sjögren-Larsson syndrome. Arch Neurol, 28 : 197-199, 1973

寺内昭子・森哲夫・安河内聡・黒田育子・古田憲子

- 12) Hooft, C., Kriekemans, J., Acker, K. and Devos, E. : Sjögren-Larsson syndrome with exudative enteropathy. Influence of medium-chain triglycerides on the symptomatology. *Helv Pediatr Acta*, 22 : 447-458, 1967
- 13) 井畑充雄, 青野和子, 上田進彦, 清水徹男, 湯浅亮一 : シェグレン・ラルソン症候群の1例. *臨床神経学*, 22 : 661, 1982

(61. 3. 12 受稿)
