

## 症例報告

## Floppy infant, 肝腫大, 肝機能異常から乳児期に診断したZellweger症候群の1例

長谷川 朝彦<sup>1)\*</sup>, 山崎 和子<sup>1)</sup>, 下澤 伸行<sup>2)</sup>, 阪井 裕一<sup>1)</sup>

1) 埼玉医科大学 総合医療センター 小児科

2) 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

在胎38週6日, 出生体重2856gで出生した男児. 出生直後より著明な筋緊張低下を認め, 人工呼吸管理を行った. 前額突出, 大きな大泉門, 鞍鼻, 眼間開離, 小顎などの特異的顔貌, 腎皮質嚢胞, 関節内の石灰化, 肝腫大と高度の肝機能異常を認め, 血中極長鎖脂肪酸が著明に増加していたことより, Zellweger症候群と診断した. Zellweger症候群は, 根本的な治療がなく, 多くが1歳までに死亡する生命予後が不良な疾患である. 高度の医療的ケアを必要としたが, 家族の希望により在宅療養へ移行し, 在宅での看取りを行った. 新生児マス・スクリーニング検査や一般的な代謝異常症のスクリーニングで異常を認めなくても, 筋緊張低下と肝腫大, 肝機能障害などの所見がある場合, Zellwegerスペクトラムを念頭に置き, 早期に血中極長鎖脂肪酸の測定を行うことが重要であると考えられた.

*J Saitama Medical University 2017; 44(1): 22-26*

(Received April 20, 2017 / Accepted May 16, 2017)

**Keywords:** Zellweger syndrome, floppy infant, hepatomegaly, hypertransaminasemia, very long chain fatty acids (VLCFA)

## はじめに

Zellweger症候群はペルオキシソーム形成異常症の一つで, ペルオキシソームの形成不全によりペルオキシソームに局在すべき諸酵素が細胞質に留まるため, 脂肪酸を含めた複数の代謝障害や器官形成異常を来す疾患である. 出生時より著明な筋緊張低下を呈し, 顔貌異常や四肢形成異常, 重度精神運動発達遅滞, 痙攣, 肝腫大, 肝機能異常等の特徴とする<sup>1,2)</sup>. 一方, 肝機能異常以外の低血糖, アシドーシス, 高ケトン血症等の代謝異常を示唆する検査所見に乏しく, 診断が難しい. 多くは1歳までに肝機能障害が増悪し, 凝固機能低下による出血傾向, 感染症, 呼吸機能低下等により死亡する予後不良の疾患である<sup>1,2)</sup>.

今回, floppy infant, 大泉門の著明な開大, 前額突出, 鞍鼻, 四肢短縮, 肝腫大, 肝機能異常を認め, 血中極長鎖脂肪酸の上昇からZellweger症候群と診断し, 在宅での療養, 看取りを行った症例を経験したので報告する.

## 症 例

症 例: 日齢0, 男児

主 訴: 筋緊張低下, 呼吸障害.

家 族 歴: 特記すべき事項なし. 血族結婚なし.

母 体 歴: 26歳, 1経妊1経産. 第1子は健常女児.

周産期歴: 胎児エコーで, 脳梁低形成と脳室拡大を指摘されていた.

現 病 歴: 当院にて在胎38週6日に経陰分娩で出生した. Apgar scoreは1分値3点, 5分値4点, 10分値6点であった. 筋緊張の低下があり, 自発呼吸が弱く, 出生時に気管内挿管を行い, 100%酸素投与下で用手換気を行いながら, NICUに入院した.

入院時現症: 体重2,856g (appropriate-for-dates infant), 身長43cm, 頭囲33cm, 胸囲32cm, 脈拍165/分, 血圧60mmHg / 32mmHg, 右上肢の酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)85%(FiO<sub>2</sub>1.0), 体温36.4℃であった. 大泉門の著明な開大(3cm×4cm), 前額突出, 鞍鼻, 両側先天性内反足, 四肢短縮を認めた. 肺聴診で両側の吸気音が弱く, 胸郭の運動が不良であった. 心音は清. 腹部は平坦, 軟で肝臓を肋骨下部から3cm触知した. 全身の筋緊張低下を認めた. 皮膚には異常所見を認めなかった.

入院時検査所見: (血算) WBC 17700/μL, Hb 14.7 g/dL, Plt 33.1×10<sup>4</sup>/μL (生化学) TP 4.8 g/dL, ALB 2.8 g/dL, CK 367 U/L, AST 102 U/L, ALT 21 U/L, T-Bil 2.4 g/dL,

\*著者: 埼玉医科大学 総合医療センター 小児科 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981 Tel: 049-228-3550 Fax: 049-226-1424

E-mail: thase@saitama-med.ac.jp [平成29年4月20日受付 / 平成29年5月16日受理]

○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません.

D-Bil 0.8 mg/dL, LDH 695 U/L, BUN 6 mg/dL, Cr 0.47 mg/dL, 血清糖 160 mg/dL, Na 140 mEq/L, K 4.3 mEq/L, CRP 0.1 mg/dL (静脈血ガス) pH 7.064, pO<sub>2</sub> 38.2 mmHg, pCO<sub>2</sub> 61.3 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 16.7 mmol/L, BE- 11.9 mmol/L, Lac 7.7 mmol/L

入院時画像所見：サーファクタント気管内投与後に撮影した胸部単純X線写真では、右気胸を認めた。頭部超音波検査では、脳梁低形成、脳室拡大があった。心臓超音波検査では、径4.7mmの動脈管開存を認めた。動脈管の血流は右左短絡であり、三尖弁逆流(TR) I度で、心室中隔壁は左室側への軽度突出を認めた。腹部超音波検査では、両側の腎皮質に2-5mmの嚢胞を多発性に認めた(図2d)。

入院後経過：NICU入院後より、FiO<sub>2</sub> 1.0で人工呼吸管理を開始したが、酸素化が悪く、胸郭の動きが悪かったことから、呼吸急迫症候群の可能性を考慮し、サーファクタントの気管内投与を行った。サーファクタント投与後も、FiO<sub>2</sub> 1.0での人工呼吸管理下にて、SpO<sub>2</sub>が右上肢90%、下肢70%と上下肢差があり、心臓超音波検査ではTR、心室中隔壁の左室側突出、動脈管の右左短絡血流等の新生児遷延性肺高血圧症を示唆する所見がみられたため、一酸化窒素吸入療法を開始し、日齢3まで継続した。また、胸部単純X線写真にて右気胸の所見があり、high frequency oscillationによる人工呼吸管理を行った。日齢15に抜管し、経鼻的持続陽圧呼吸(nasal continuous positive airway pressure: N-CPAP)を行ったが、日齢50に中止した。しかし、生後3ヶ月頃よ

り上気道狭窄が強くなり、N-CPAPを再開した(図1)。

入院時は胎児ジストレスによる乳酸値の上昇と呼吸不全による混合性のアシドーシスを認め、軽度の組織障害によると考えられるAST, LDH, CKの上昇を認めた。入院後、全身状態の安定化が図られるとともに、生後16時間後にはアシドーシス、乳酸値は改善し、日齢3にはAST, LDH, CKは正常化した。しかし、その後より徐々に肝逸脱酵素、胆道系酵素や胆汁酸の上昇が認められるようになり、高値が持続した(図1)。一方、T-Bilの上昇は認めなかった。プロトロンビン時間は、生後2ヶ月時にPT 80%, 3ヶ月時に60%に低下した。血小板数は正常であった。このため、肝機能障害と凝固異常に対して、脂溶性ビタミンの補充とビタミンKの投与を行った。

3ヶ月頃よりSpO<sub>2</sub>低下を伴うミオクロニー発作が出現した。脳波で左頭頂後頭部に棘波を認め、カルバマゼピンを開始した。

全身の合併症の検索では、頭部MRIで脳室拡大、脳梁形成異常があり(図2 a, b)、下肢単純X線で両側膝関節内の石灰化を認めた(図2 c)。腹部エコーでは左葉の腫大を認めるのみであった。その他に聴性脳幹反応検査で両側の高度難聴を認めた。

筋緊張低下、肝機能異常や全身の先天奇形の原因検索を行ったが、血糖値、アンモニア値、乳酸値、ビルビン酸値、血液ガス検査、新生児マス・スクリーニング検査(タンデムマス法)、血漿アミノ酸分析は正常であった。染色体

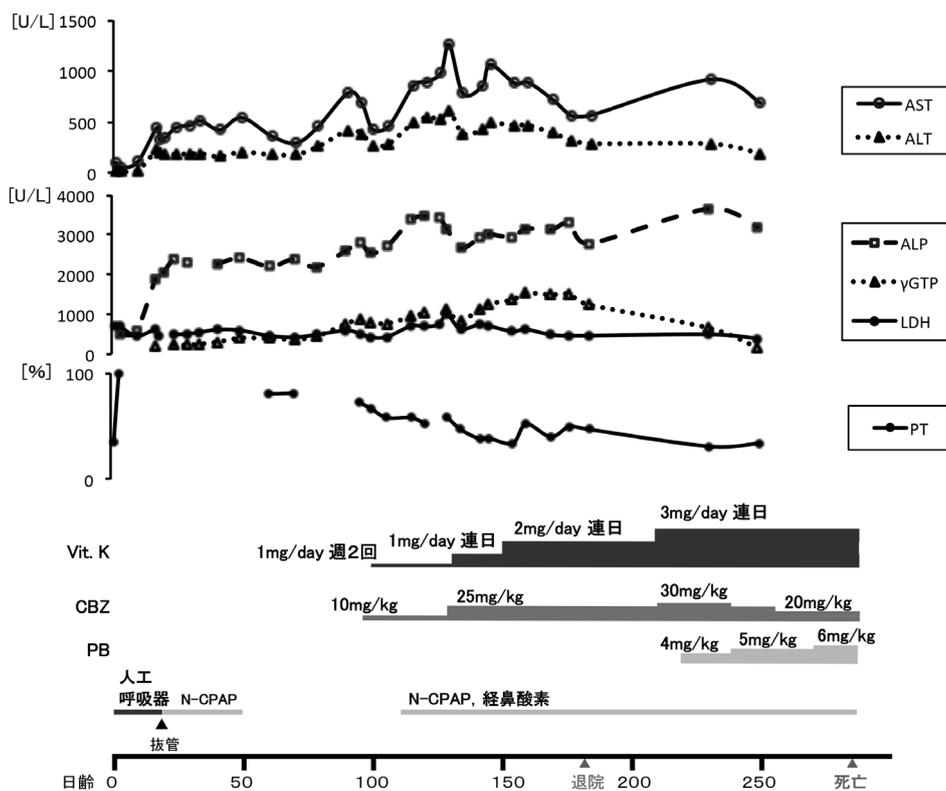


図1. 入院時経過表. Vit. K: メナテトレンオン, CBZ: カルバマゼピン, PB: フェノバルビタール, N-CPAP: nasal continuous positive airway pressure.

G-band 検査は 46XY で, トキソプラズマ, 風疹ウイルス, サイトメガロウイルス, 単純ヘルペスウイルスの抗体価の上昇は認めなかった。

出生直後からの著明な筋緊張低下に加え, 前額突出, 大きく開大した大泉門, 鞍鼻, 眼間分離, 小顎などの特異的顔貌があり, 腎皮質嚢胞, 関節内の石灰化, 肝腫大と高度の肝機能異常があることから, Zellweger スペクトラムを疑った。生後 3 ヶ月時に血中極長鎖脂肪酸を測定したとこ

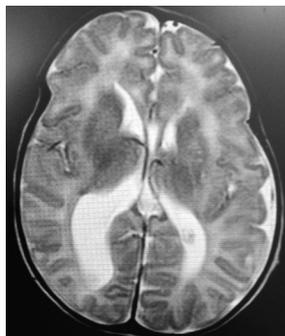


図 2a. 頭部MRI検査.

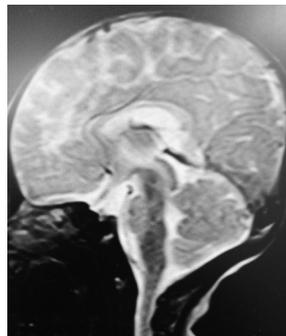


図 2b. 頭部MRI検査.

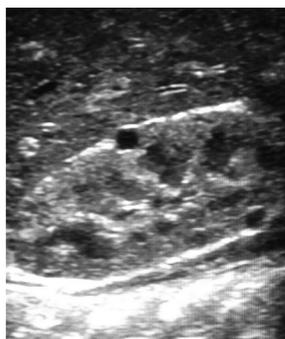


図 2c. 腎臓超音波検査.



図 2d. 下肢単純X線検

ろ, 著明な増加があり, また, 同時に測定した血中プラズマローゲン, DHAが低下していた(表1)。そこで両親にインフォームドコンセントを得て, 患者皮膚生検検体より培養線維芽細胞を樹立し, 抗カタラーゼ抗体染色を行ったところ, カタラーゼを含むペルオキシソーム顆粒が細胞質内に認められなかった(図3 a)。次に, 細胞融合による相補性解析を行ったところ, E群との相補性がなく, *PEX1* 遺伝子異常が判明した(図4 b, 表2)。*PEX1* 遺伝子解析の結果, エクソン4のナンセンス変異(c.403C>Tp.Arg135X)及び, エクソン13のナンセンス変異(c.2092G>Tp.Glu698X)があり, 複合ヘテロ接合体であった。両親の遺伝子検査では, 父親は(c.2092G>Tp.Glu698X)のヘテロ接合体で, 母親は(c.403C>Tp.Arg135X)のヘテロ接合体であった。両親の血中極長鎖脂肪酸分析は正常であった。

生後4ヶ月時にZellweger症候群の診断が確定した。両親に本疾患の根本的な治療法がなく, 肝機能障害や凝固障害への対処療法が主となること, 生命予後が不良であることを告知した。両親は児の在宅療養を希望されたため, 経鼻経管栄養と在宅用人工呼吸器によるN-CPAPでの在宅医療移行準備を進め, 生後6ヶ月時に退院した。自宅での生

表 1. 血中の極長鎖脂肪酸, プラズマローゲン, フィタン酸, DHA, C24:0はテトラコサン酸(リグノセリン酸), C25:0はペンタコサン酸, C26:0はヘキサコサン酸(メロチン酸), C22:0はドコサン酸(ベヘン酸), C16:0 DMAはジメチルアセタール(プラズマローゲンの測定物質), C16:0はヘキサデカン酸(パルミチン酸), Phytはフィタン酸, DHAはドコサヘキサエン酸をそれぞれ示し, それぞれの比で評価した。対照群平均は健常高校生の50人の平均値を示した<sup>12)</sup>

	症例	対照群平均
C24:0 / C22:0	2.54	1.043
C25:0 / C22:0	0.161	0.024
C26:0 / C22:0	0.603	0.012
C16:0 DMA / C16:0	0.001	0.008
Phyt / C16:0	0.0004	0.001
DHA / C16:0	0.034	0.341

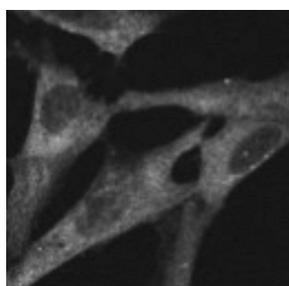


図 3a. 患者の線維芽細胞の抗カタラーゼ抗体染色標本.

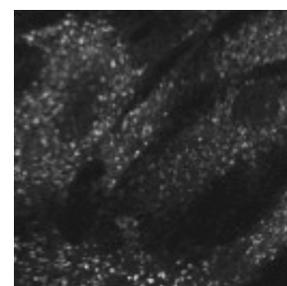


図 3b. 健常人の線維芽細胞の抗カタラーゼ抗体染色標本.

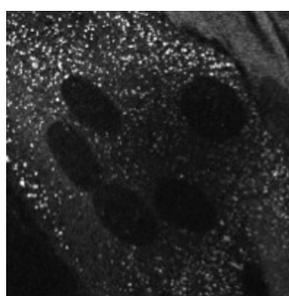


図 4a. 患者線維芽細胞とC群細胞との融合細胞の抗カタラーゼ抗体染色.

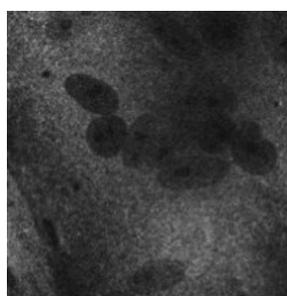


図 4b. 患者線維芽細胞とE群細胞との融合細胞の抗カタラーゼ抗体染色.

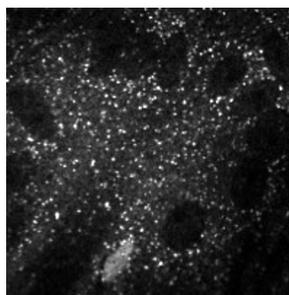


図 4c. 患者線維芽細胞とF群細胞との融合細胞の抗カタラーゼ抗体染色.

表2. ペルオキシソーム形成異常症の遺伝的相補性群.  
文献1, P13表1を改変して掲載.

相補性群		病因遺伝子	染色体座位
岐阜	米国		
A	8	<i>PEX26</i>	22q.11.21
B	7	<i>PEX10</i>	1p36.32
C	4	<i>PEX6</i>	6p21.1
D	9	<i>PEX16</i>	11p11.2-12
E	1	<i>PEX1</i>	7q21-22
F	10	<i>PEX2</i>	8q21.1
G	12	<i>PEX3</i>	6q23-24
H	13	<i>PEX13</i>	2p14-16
J	14	<i>PEX19</i>	1q22
	2	<i>PEX5</i>	12p13.3
	3	<i>PEX12</i>	17q12
K		<i>PEX14</i>	1p36.2
R	11	<i>PEX7</i>	6q21-22.2
	16	<i>PEX11β</i>	1q21.1

活により、本人の表情や反応が格段に良くなり、快、不快を明確に表現するようになった。さらに、家族が傍にいと安心し、嬉しそうな表情をするまでの発達がみられた。しかし、肝機能障害、凝固障害はさらに増悪し、てんかん発作の頻度が増加し、気道分泌物の咯出も徐々に困難になった。それでも家族は最期まで自宅での療養を希望され、9ヵ月時に自宅で永眠した。

## 考 察

ペルオキシソームは酵母からヒトまでの真核生物に存在する細胞小器官である。ヒトのペルオキシソームは50種類以上もの異なった酵素の活性に関わっており、極長鎖脂肪酸のβ酸化、プラズマローゲンや胆汁酸の生合成などの脂質代謝だけでなく、過酸化水素の生成を伴う種々の物質酸化など多くの代謝における重要な役割を担っており、生体の維持、成長発達にとって必須の細胞小器官である<sup>3,4)</sup>。

ペルオキシソーム形成異常症は、ペルオキシソームの膜の生合成やタンパクの局在に関わる蛋白であるペルオキシソーム形成因子(ペルオキシシン)群をコードする*PEX*遺伝子異常による常染色体劣性遺伝性疾患である<sup>1,2)</sup>。現在、原因となる*PEX*遺伝子は14個同定され<sup>2)</sup>、そのうちrhizomelic chondrodysplasia punctata type1 (RCDP type1)の病因である*PEX7*遺伝子異常と、近年報告された*PEX11β*遺伝子異常<sup>5)</sup>を除く12個の*PEX*遺伝子異常が、Zellwegerスペクトラムの原因遺伝子とされている。

Zellwegerスペクトラムの共通する臨床症状は、出生時からの筋緊張低下、特異顔貌(前額突出、鞍鼻)、脳室拡大や透明中隔嚢胞、哺乳障害、精神運動発達遅滞、痙攣、肝腫大、肝機能障害、腎嚢胞、白内障などの眼科疾患、関節内石灰化等であるが、その臨床的重症度に基づいてZellweger症候群、新生児副腎白質ジストロフィー、乳

児型レフサム病の3つに分類される。最重症型であるZellweger症候群の本邦における発生頻度は、少なくとも30-50万人に1人の割合と推定される<sup>6)</sup>。

Zellwegerスペクトラムにおける、ペルオキシソームの脂質代謝機能の障害では、脂肪酸β酸化の障害によって、極長鎖脂肪酸の蓄積、ジカルボン酸の蓄積による尿中排泄の増加、側鎖脂肪酸の酸化障害による胆汁酸合成の中間代謝産物であるdihydroxy-cholestanic acid (DHCA)やtrihydroxycholestanic-acid (THCA)の蓄積を認め、α酸化障害による血中フィタン酸の蓄積や、プラズマローゲンの合成異常による血中や組織でのプラズマローゲンの低下を認める<sup>1,2)</sup>。さらに、近年、ペルオキシソームは活性酸素種(ROS)を副産物として生成する種々の酸化酵素とH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>分解酵素であるカタラーゼを有し、細胞内酸化-還元バランスの維持に重要な役割を担っていることが報告されており、Zellwegerスペクトラムでは、そのバランスの破綻による細胞障害への影響が示唆されている<sup>7)</sup>。

Zellwegerスペクトラムは、多彩な臨床症状を示す一方で、低血糖、高ケトン血症、代謝性アシドーシスやアンモニア・乳酸・ピルビン酸の異常値などの代謝異常を示唆する所見は認めないのが特徴である。このため、筋緊張低下や肝機能異常、特異顔貌などの所見がある場合は、ペルオキシソーム代謝異常症を疑って、血中極長鎖脂肪酸の測定をすることが重要である。また、Zellwegerスペクトラムでは、尿中有機酸分析で非ケトン性ジカルボン酸尿・パラヒドロキシフェニル乳酸の増加もみられる。これらの異常が確認できれば確定診断のために皮膚生検で得られた患者組織の培養線維芽細胞を樹立し、ペルオキシソームに局在する抗カタラーゼ抗体を用いた蛍光染色を行って、細胞質内にペルオキシソーム顆粒が染まらなければZellwegerスペクトラムと診断される。さらに、既知の*PEX*遺伝子異常をもつ細胞(相補性患者群)と患者細胞の細胞融合を行い、ペルオキシソームの局在化を認めなければ、その相補性群に属する*PEX*遺伝子に異常があると判明し、その*PEX*遺伝子の遺伝子解析により変異の同定が可能である(表2)。

本症例は、極長鎖脂肪酸の蓄積とプラズマローゲンの低下を認め、重度の臨床症状からZellweger症候群と診断した。細胞融合検査は、相補性群E群(表2)で、*PEX1*遺伝子の異常が判明した。*PEX1*遺伝子変異は、ペルオキシソーム形成異常症の70%を占める<sup>8,9)</sup>。Zellwegerスペクトラムでは*PEX*遺伝子変異のgenotypeと生化学的、臨床的重症度は相関する傾向があることが報告されており<sup>10,11)</sup>。本症例は両方のアレルにナンセンス変異をもつ複合ヘテロ接合体であったために重症化したと考えられた。

本症例は、生後早期は呼吸循環管理などの積極的な治療を行った。しかしながら、診断確定後は、本疾患に対して現時点では根本的な治療がなく、肝機能障害・凝固障害に対してのビタミン剤投与、呼吸障害、てんかん発作、感染症への対症療法が主となり、生命予後が不良であることから、児の短い貴重な余命の過ごし方を家族と話し合い、家

族の希望で、在宅療養への移行を優先した。複数のデバイスを必要とする医療的ケア児のNICUからの在宅移行は難しく、重症の児であるほど在宅療養の時期を逸して、やむなくNICUで死亡することも少なくない。Zellweger症候群と診断できたことで両親の希望に寄り添い、家族形成支援を行うことが出来たと思われる。

## 結語

出生時からの筋緊張低下と特異顔貌、肝腫大、肝機能障害などの所見がある場合、Zellwegerスペクトラムを念頭に置き、血中極長鎖脂肪酸の測定を行うことが重要である。

## 参考文献

- 1) 下澤伸行著. ペルオキシソーム病ハンドブック 2013, 大阪: 日本臨牀社; 1999.
- 2) Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab.* 2016; 117(3): 313-21.
- 3) Fujiki Y, Okumoto K, Kinoshita N, Ghaedi K. Lessons from peroxisome-deficient Chinese hamster ovary (CHO) cell mutants. *Biochim Biophys Acta.* 2006 Dec; 1763(12): 1374-81.
- 4) Wanders RJ. Metabolic functions of peroxisomes in health and disease. *Biochimie.* 2014; 98: 36-44.
- 5) Ebberink MS, Koster J, Visser G, Spronsen Fv, Stolte-Dijkstra I, et al. A novel defect of peroxisome division due to a homozygous non-sense mutation in the *PEX11β* gene. *J Med Genet.* 2012; 49(5): 307-13
- 6) Shimozawa N, Nagase T, Takemoto Y, Suzuki Y, Kondo N. Genetic heterogeneity in Japanese patients with peroxisome biogenesis disorders and evidence for a founder haplotype for the most common *PEX10* gene mutation. *Am J Med Genet* 2003; 120A: 40-3.
- 7) Fransen M, Nordgren M, Wang B, Apanasets O. Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: implications for human disease. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1822(9): 1363-73.
- 8) Yik WY, Steinberg SJ, Moser AB, Moser HW, Hacia JG. Identification of novel mutations and sequence variation in the Zellweger syndrome spectrum of peroxisome biogenesis disorders. *Hum Mutat.* 2009; 30(3): E467-80.
- 9) Ebberink MS, Mooijer PA, Gootjes J, Koster J, Wanders RJ, et al. Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder. *Hum Mutat.* 2011; 32(1): 59-69.
- 10) Shimozawa N, Zhang Z, Suzuki Y, Imamura A, Tsukamoto T, Osumi T, et al. Functional heterogeneity of C-terminal peroxisome targeting signal 1 in *PEX5*-defective patients. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 262: 504-8.
- 11) Walter C, Gootjes J, Mooijer PA, Portsteffen H, Klein C, Waterham HR, et al. Disorders of peroxisome biogenesis due to mutations in *PEX1*: phenotypes and *PEX1* protein levels. *Am J Hum Genet.* 2001; 69(1): 35-48.
- 12) Takemoto Y, Suzuki Y, Horibe R, Shimozawa N, Wanders RJ, Kondo N. Gas chromatography/mass spectrometry analysis of very long chain fatty acids, docosahexaenoic acid, phytanic acid and plasmalogen for the screening of peroxisomal disorders. *Brain Dev* 2003; 25(7): 481-7

## A floppy infant diagnosed with Zellweger syndrome presenting with hepatomegaly and hypertransaminasemia

Tomohiko Hasegawa<sup>1)\*</sup>, Kazuko Yamazaki<sup>1)</sup>, Nobuyuki Shimozawa<sup>2)</sup>, Yuichi Sakai<sup>1)</sup>

1) Department of pediatrics, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Saitama, Japan

2) Division of Genomics Research, Life Science Research Center, Gifu University, Gifu, Japan

Here, we report on a neonate who was born at 38 weeks and 6 days of gestation with a birth body weight of 2,856g. He presented with a classical clinical picture of Zellweger syndrome (i.e., severe hypotonia, abnormal facial appearance in the form of a high forehead with a widely open anterior fontanel, saddle nose and brachygnathia, multiple cysts of the kidneys, abnormal calcifications in the knee joints, hepatomegaly and early onset severe hypertransaminasemia). Since elevated levels of very long chain fatty acids (VLCFA) in the lipid profile were detected, he was diagnosed with Zellweger syndrome. Patients with this disease usually die during the first year of life, therefore the patient was highly dependent on medical care, and the parents wished to take him home to receive palliative care along with regular medical visits. Zellweger syndrome should be considered in infants with severe hypotonia and early onset hepatocellular disorder and VLCFA measurement is essential for diagnosis.