

# 痙性歩行で発症した成人型Krabbe病の一例

濱内朗子<sup>1) 2)</sup>、中原岩平<sup>1) 2)</sup>、阿部剛典<sup>1) 2)</sup>、仁平敦子<sup>1) 2)</sup>、  
溝渕雅広<sup>1) 2)</sup>、佐光一也<sup>1) 2)</sup>、尾野英俊<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 中村記念病院 神経内科、<sup>2)</sup> 同 てんかんセンター、<sup>3)</sup> 同 放射線科

## A case of adult onset Krabbe disease presenting as spastic gait

Akiko HAMAUCHI, M.D. <sup>1) 2)</sup>, Gampei NAKAHARA, M.D. <sup>1) 2)</sup>, Takenori ABE, M.D. <sup>1) 2)</sup>,  
Atsuko NIHIRA, M.D. <sup>1) 2)</sup>, Masahiro MIZOBUCHI, M.D. <sup>1) 2)</sup>, Kazuya SAKO, M.D. <sup>1) 2)</sup>, Hidetoshi ONO, M.D. <sup>3)</sup>

Department of Neurology<sup>1)</sup>, Epilepsy Center<sup>2)</sup>, Radiology<sup>3)</sup>, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, JAPAN

Phone: 011-231-8555, FAX: 011-231-8385.

E-mail: pathos-aki@med.nmh.or.jp

### Summary :

Krabbe disease, or globoid cell leukodystrophy, is a demyelinating disorder caused by a genetic deficiency of lysosomal enzyme galactocerebrosidase (GALC). GALC deficiency results in the accumulation of galactosylsphingosine which is considered to be neurotoxic to both the central and peripheral nervous system. The most frequent form of Krabbe disease has an infantile onset, whereas the late-onset form is less common. We herein describe a 71-year-old woman who had insidious onset of disease in her 30s, presenting as weakness in both legs. Progressive weakness and spasticity in the both legs gradually developed, with signs of pyramidal tract involvement. Gene examination provided a definitive diagnosis of adult onset Krabbe disease.

## はじめに

Krabbe病、またはgloboid-cell leukodystrophy (GLD)は、ライソゾーム酵素の一つであるガラクトセレブロシダーゼ (GALC) の遺伝子変異によって発症する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症の一つである。GALC活性の欠損により、神経毒性をもつサイコシンが蓄積することで中枢神経および末梢神経の脱髄性変化をきたすとされる。乳児型、後期乳児型、若年型、成人型に分類されるが、多くは乳児型であり、生後3-6ヶ月で発症し、1年以内に死亡することが多い。今回我々は、成人期に痙性歩行で発症し、遺伝子検査によりKrabbe病と診断した症例を経験したので報告する。

症例：71才女性

主訴：歩行障害

現病歴：30歳代後半より両下肢の上がりの悪さを自覚していた。50歳頃から両下肢のつっぱりのため階段昇降が困難となった。56歳頃から杖歩行となり、室内も伝い歩きとなった。X-11年(60歳時)に当院を初診し、両下肢痙性を認め、孤発性痙性対麻痺として経過観察となった。その後徐々に歩行障害は増悪し、X-9年(62歳時)には車いす生活となった。X-6年(65歳時)頃からは、両上肢の使いづらさも出現したため、X-5年に入院精査を行った。その際に副腎白質ジストロフィー(adrenoleukodystrophy: ALD)の保因者の可能性も考え、遺伝子検査を行うも疾患の特定には至らなかった。X年、脳MRI所見からKrabbe病が疑われ、精査目的に再入院となった。

発達歴：処女歩行の遅れなし

既往歴：10歳代：虫垂炎手術 19歳：左卵巣嚢腫手術  
20歳代：反復性麻痺性イレウス 64歳：左大腿骨骨折  
67歳：腰椎圧迫骨折 右下肢骨折

家族歴：同胞6名の第5子 父方祖母、父、姉に歩行障害があったが、詳細不明

入院時現症：一般診察では、身長155cm、体重37kgとるい瘦があり、腹部に手術痕を認めた。神経学的診察では、軽度認知機能低下(MMSE: Mini Mental State Examination 25/30 FAB: Frontal Assessment Battery 14/18)、両下肢遠位筋優位の筋萎縮、両下肢遠位筋優位の筋力低下(徒手筋力テストで下肢近位筋2~3、下肢遠位筋1~2)があり、自力歩行不能で電動車イスを使用、下顎反射陽性、筋伸張反射は両上肢で亢進、両下

肢は高度亢進、両側Tromner反射陽性、両側Babinski反射およびChaddock反射陽性、両膝から以遠の温痛覚、触覚、振動覚低下を認めた。

検査所見：血液検査では、末梢血、生化学、凝固検査では異常なく、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin-converting enzyme; ACE)の上昇もなかった。また、各種ビタミン、甲状腺機能を含めた各値は正常範囲内であり、各種自己抗体、HTLV1抗体も陰性であった。

画像所見：脳MRI検査では、T2強調(T2WI)およびFLAIR画像にて両側中心前回皮質下から放線冠にかけて錐体路に沿って淡く高信号変化を呈しており、両側側脳室三角部から後角周囲白質にも高信号変化を認めた(Fig. 1 A,B)。両側錐体路、側脳室周囲白質病変は11年前にも淡い高信号変化を呈していたが、ごく軽微な変化であった(Fig. 2)。病変は経時的に徐々に拡大し、明確化していた。尚、脊髓病変はみられなかった。X-5年入院時のMRスペクトロスコピー(MRS: magnetic

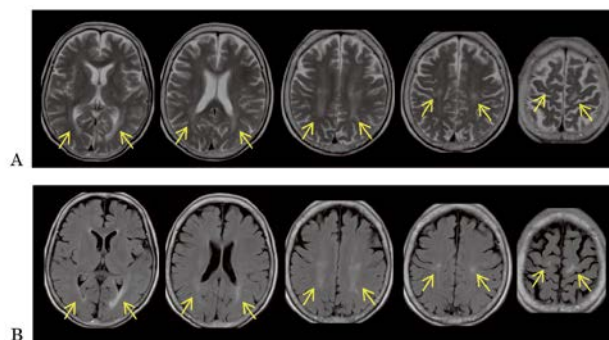


Fig. 1) Brain MRI findings on admission  
(A) T2-weighted images (T2WI)  
(B) Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images Brain MR imaging revealed symmetrical hyperintensity on T2WI and FLAIR images along the corticospinal tracts, extending from the pre-central gyri to the corona radiata. T2WI and FLAIR images also showed hyperintense lesions in the posterior periventricular white matters.

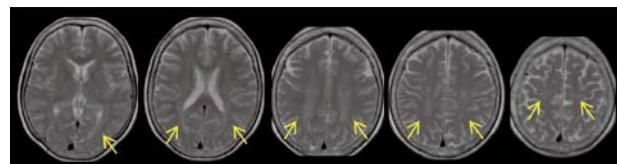


Fig. 2) Brain MRI findings at the first visit  
T2WI slightly showed hyperintense lesions in the bilateral corticospinal tracts and bilateral posterior periventricular white matters at the first visit.

resonance spectroscopy) では、脱髄を示唆するCho/Cr比の上昇、NAA/Crの低下はなかった。末梢神経伝導検査 (NCS : nerve conduction study) では、両側脛骨神経は複合筋活動電位 (CMAP : compound muscle action potential) の軽度低下を認め、腓骨神経は両側とも描出不能であった。腓腹神経は、左側は感覚神経活動電位 (SNAP : sensory nerve action potential) の軽度低下を認め、右側は描出不能であった。下肢では、運動神経、感覚神経とも軸索障害が主体の所見であった (Fig.3)。

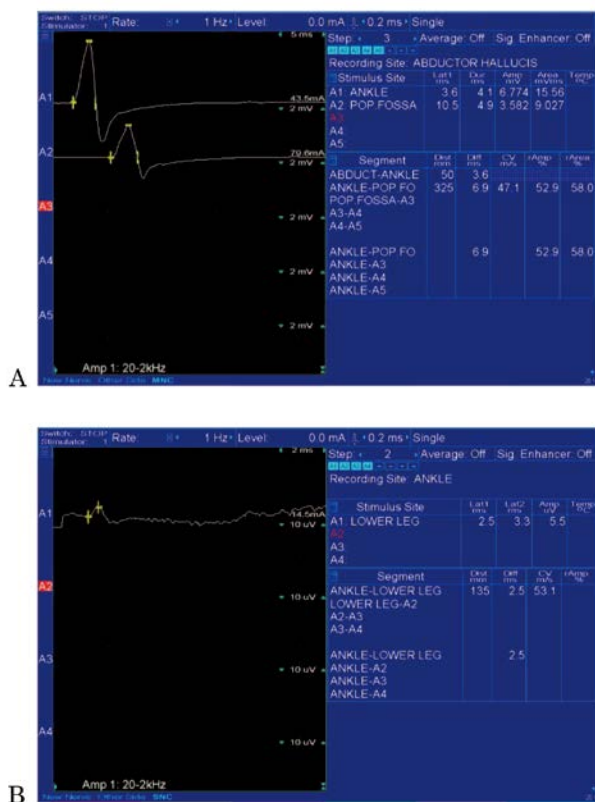


Fig. 3) Nerve conduction studies (NCS)  
 (A) NCS shows low amplitude compound muscle action potential (CMAP) in the right tibial nerve.  
 (B) NCS shows low amplitude sensory nerve action potential (SNAP) in the left sural nerve.

上肢については、運動神経、感覚神経とも正常範囲内であった。X-5年に行った下肢の体性感覚誘発電位 (SEP : somatosensory evoked potentials) は描出不能であった。代謝・遺伝子検査 : ALDで蓄積する極長鎖脂肪酸の上昇はなく、ABCD1遺伝子変異も認めなかった。一方で、Krabbe病の責任遺伝子であるGALC遺伝子にp.D528N変異とp.L618S変異を認めた。

臨床経過 : 本症例は、左右対称性の大脳白質病変が徐々に拡大し、明瞭化していることに加え、末梢神経障害を呈していることから、前回入院時にも先天性代謝異常症を疑った。その際は、ALDの保因者を疑い、極長鎖脂肪酸の測定やABCD1遺伝子変異の有無を検討したが、いずれも陰性であった。その後、MRI画像所見の経時的変化からKrabbe病を疑い、GALC遺伝子の変異を認めたことから確定診断に至った。対症療法を行いながら経過観察中である。

考察 : 大脳白質病変の鑑別は、しばしば難渋する。左右対称性の融合性白質病変で若年発症の場合には、先天性疾患である可能性が高く、MRI画像の病変部位から分類がなされている<sup>1)</sup>。本症例は、錘体路や側脳室後角周囲の後頭葉、頭頂葉を主体に左右対称性に白質変化を呈しており、Krabbe病やALD、異染性白質ジストロフィー (metachromatic leukodystrophy : MLD) などを鑑別に挙げる必要がある。いずれも成人発症する病型があり、脱髄を主体とした末梢神経障害を伴うが、成人発症の場合には軽微であることも多い。Krabbe病とMLDは、ライゾーム病に分類され、常染色体劣性遺伝形式をとる。Krabbe病は1人/10万~20万人、MLDは1人/4万~16万人の頻度といわれる。一方、ALDはペルオキシソームにおける極長鎖脂肪酸の分解異常によって引き起こされ、X連鎖形式の遺伝性疾患である。男児1人/2~3万人の頻度とされるが、女性保因者も加齢とともに発症する場合があります。多くは痙性歩行を主症状とし、排尿障害や軽微な末梢神経障害を伴うことがある。鑑別に当たっては、遺伝形式やMLDでは側脳室周囲白質病変が前頭葉優位であることが参考となる。

Krabbe病は、発症時期により4型に分類され、乳児型、後期乳児型、若年型、成人型に分かれる<sup>2)</sup>。典型的な症候を呈する乳児型では、生後6か月までに発症し、易刺激性の亢進、定顔不良、哺乳不良などの退行がみられ、急速に進行して1歳までに寝たきりとなることが多い。一方、成人型では9歳以降に精神症状などで発症し、5~10年の経過で歩行障害 (痙性麻痺をきたすことが多い)、認知機能障害、視力障害などが緩徐に進行する。既報告では乳児型が80~90%を占めると言われてきたが<sup>3)</sup>、日本人症例における割合は、乳児型41%、後期乳児型20%、若年型10%、成人型29%と成人型の割合も多いことが判明している<sup>4)</sup>。最近の海外からの報告でも乳児型の割合は今までのように多くないとされており<sup>5)</sup>、以前のデー

## 文 献

タは若年型、成人型の診断率が低いことによる可能性を指摘している<sup>6)</sup>。本症例も診断までに数年を要しており、先天性代謝疾患を疑った際に成人型Krabbe病を鑑別に挙げるべきであった。若年型や成人型では、神経症状の軽い早期に造血細胞移植を行った場合には有効性が報告されており、移植後1年程度してから進行が抑制されると考えられている<sup>7)</sup>。また、酵素補充療法（髄注）や遺伝子治療がモデル動物で有効であったとする報告もあり<sup>8)</sup>、根本的な治療法へのアプローチがなされつつある。早期診断がより重要となる可能性があり、緩徐進行性の歩行障害に左右対称性の大脳白質病変や末梢神経障害を認めた場合には、Krabbe病も積極的に疑い精査を行う必要がある。

結語：痙性歩行で発症した成人型Krabbe病の1例を報告した。Krabbe病は成人期の発症頻度も高いため、大脳白質病変や痙性対麻痺の症例では鑑別疾患の一つに挙げ精査する必要がある。

謝辞：GALC遺伝子変異解析を行って頂いた大阪大学大学院医学系研究科D5生体統合医学小児発達学小児科 苛原 香先生、酒井 規夫先生に深謝申し上げます。

- 1) Schiffmann R, van der Knaap MS: An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*, 2009; 72: 750-759.
- 2) Wenger DA, Escolar ML, Luzi P, et al.: Galactosylceramide lipidosis: Globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease), OMMBID (The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease), Chapter 147.
- 3) Wenger DA, Suzuki K, Suzuki Y: Galactosylceramide lipidosis: Globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). In: Scriver CR ed. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill; 2001. P3669-3694.
- 4) Hossain MA, Otomo T, Saito S, et al.: Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form. *Gene*, 2014; 534 (2) : 144-154.
- 5) Duffner PK, Barczykowski A, Kay DM, et al.: Later onset phenotypes of Krabbe disease: results of the world-wide registry. *Pediatr Neurol*, 2012; 46 (5) : 298-306.
- 6) 酒井規夫: クラッベ病. 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 神経症候群 (第2版), 2014; 28: 766-769.
- 7) Sakai N.: Pathogenesis of leukodystrophy for Krabbe disease: molecular mechanism and clinical treatment. *Brain Dev*, 2009; 31 (7) : 485-487.
- 8) Kondo Y, Wenger DA, Gallo V, et al.: Galactocerebroside-deficient oligodendrocytes maintain stable central myelin by exogenous replacement of the missing enzyme in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005; 102: 18670-18675.