

同時期に腎後性腎不全をきたした成人型Cockayne症候群(CS type III)の姉妹例

国立成育医療センター 神経内科

古山晶子 島田隆史 星野英紀

久保田雅也



はじめに

コケイン症候群 (Cockayne syndrome: CS) は、様々な速度で進行する成長障害と全身性の変性疾患として特徴づけられ、古典的CS (CS I 型)、より重症で早期発症のCS II 型、晩期発症で軽症のCS III 型の3つの臨床型に分類される、常染色体劣性遺伝疾患である。

このうちCS III 型の頻度は低く、報告例も少ない。今回、CS III 型の姉妹例を経験したので報告する。

これまでの経過

四人姉妹の次女、三女として双胎、未熟児で出生（詳細は不明）。

発達歴に異常なし。

小学校低学年までは運動能力も正常だった。

小学校高学年より、マラソンで最下位になるなど運動が苦手となり、歩行時のふらつき、ミオクローヌスが徐々に出現した。学業成績も落ちてきた。姉妹で同様の経過をたどったが、妹のほうがやや症状は先行していた。脊髄小脳変性症の疑いでフォローされていたが、確定診断には至っていなかった。



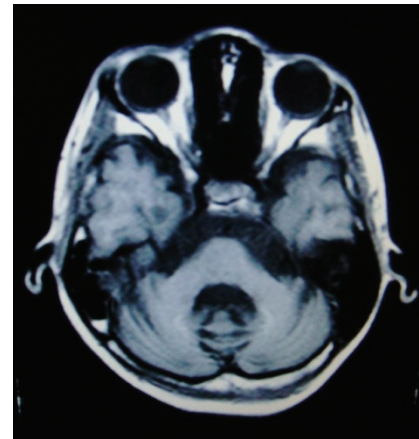
掲載の許可をいただいています。

2004年の検査所見(妹)

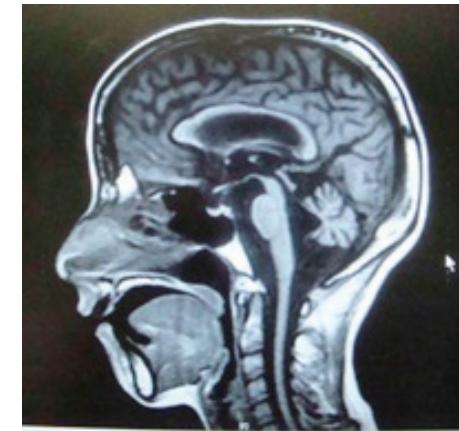
頭部MRI

- 小脳>大脳の萎縮
- 大脳白質はびまん性にT2WI高信号
- 線条体は左右対称性にT1WI高信号(CTで石灰化)

MRI



R L



R L

末梢神経伝導速度

感覚神経優位の低下

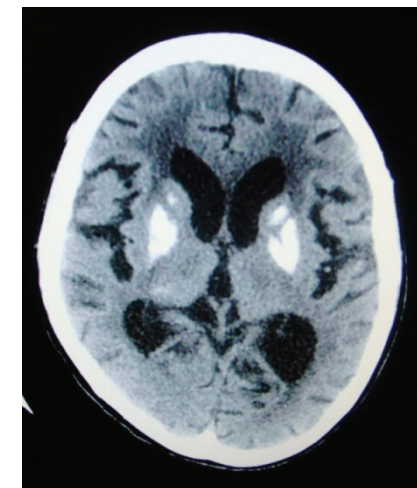
右正中神経: MCV 54.7m/s

SCV31.9m/s

右尺骨神経: MCV52.9m/s

SCV35.2m/s

CT

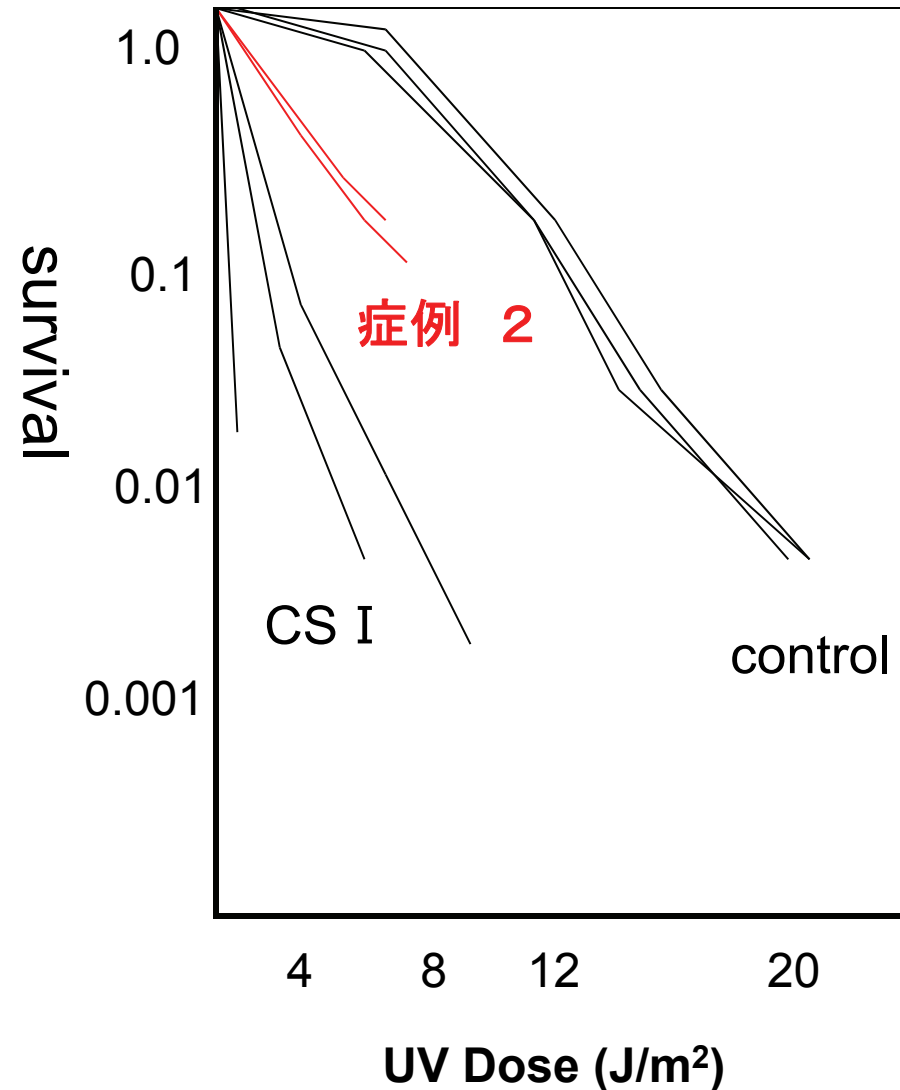


2004/10

皮膚線維芽細胞の紫外線感受性

徐々に特異顔貌が明らかとなり、妹に対し2004年(24歳時)、皮膚線維芽細胞の紫外線感受性試験を行ったところ、CS I型と正常コントロールの中間の感受性を示した。臨床症状と合わせてCS III型と診断した。

千葉大学教育学部基礎医科学
杉田克生先生





症例1 姉(28歳)

入院前週より嘔吐、下痢、血尿あり。点滴、CCL内服を行っていた。症状改善せず、次第に傾眠傾向となったため受診、入院となった。

移乗: 車椅子(自分で押すことは出来ない)

食事: 普通食、水分はむせあり。

排泄: ふだんはおむつを使用。不十分なときは1日数回の圧迫排尿を行っていた。便秘あり、ラキソベロン内服中。

養育環境: 朝夕は両親、日中はヘルパーと在宅で過ごす。ヘルパーは膀胱圧迫はしていなかった。

入院時身体所見

体重31kg(普段より-4kg) るいそうあり。
ある程度の会話、意思疎通は可能
発語は断綴性でゆっくり、構音は不明瞭。
典型的なCockayne顔貌あり。
皮膚は薄く粗造で乾燥している。
眼振なし、眼球運動正常
自力での立位保持不可
四肢の筋緊張亢進あり。rigidityあり。
関節拘縮、変形あり。
振戦あり、Chorea様の不随意運動あり。
深部腱反射は消失
Babinski反射 +/+， ankle clonus -/-

一般検査所見

WBC 13.300/ μ l
RBC 510×10^4 / μ l
Hb 13.4g/dl
Ht 40.7%
plt 41.6×10^4 / μ l

(vein)
pH 7.393
pCO₂ 26.9mmHg
HCO₃ 18.7mmol/L
BE -7.1mmol/L
iCa 1.18mmol/L
Lactate 2.40mmol/L
AG 8.2mmol/L

TP 6.4g/dl
ALB 3.0g/dl
TB 0.32mg/dl
CK 31U/l
AST 23U/l
ALT 33U/l
LDH 182U/l
BS 111mg/dl
BUN 76.3mg/dl
Cr 1.63mg/dl
UA 11.0mg/dl
Na 131mEq/l
K 6.2mEq/l
Cl 105mEq/l
Ca 9.1mg/dl
CRP 6.2mg/dl

カテーテル尿

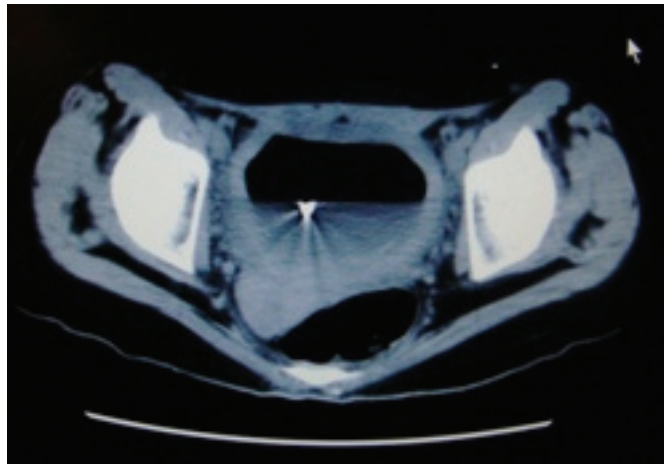
SG 1.021
PH 7.5
Pro 3+
Glu-
Ket 1+
OB 3+
Uro +/-
Bil -
WBC 3+
Nit 1+
RBC >100/HP
WBC >100/HP
SC <1/HP

尿
血液 培養陰性

治療経過 (姉)



入院1日目 右腎エコー



入院2日目 CT

バルーンを留置したところ、混濁した血尿が大量に排泄された。輸液とバルーン留置のみで尿性状、血液データは速やかに改善した。エコー、CTにて膀胱壁の著明な肥厚を認めた。

原病による末梢神経障害のため下位型の神経因性膀胱を生じ、結果として腎後性の腎不全を発症したと考えられた。

症例2 妹(28歳)

姉の入院を受け、明らかかな症状はなかったものの、妹も腎エコーを行った。

右優位の両側水腎症、水尿管、膀胱の著明な拡大を認めた。また、血液検査にて腎機能低下もあり、姉と同様、腎後性腎不全と考えられた。

WBC 7.33/ μ l
RBC 348 \times 104/ μ l
Hb 9.0g/dl
Ht 53.0%
plt 27.2 \times 104/ μ l

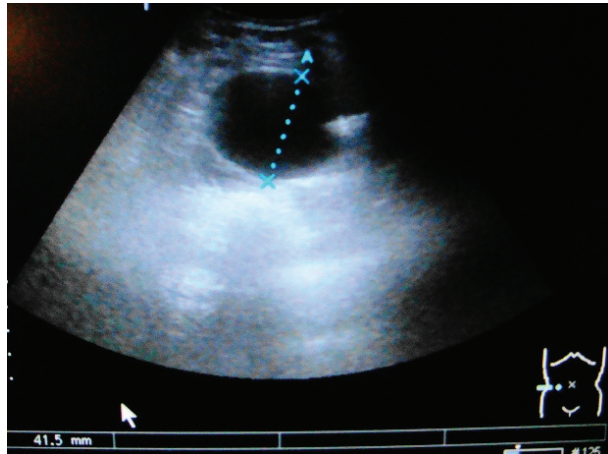
TP 6.6g/dl
BUN 33.0mg/dl
Cr 1.47mg/dl
Na 138mEq/l
K 3.6mEq/l
Cl 106mEq/l

CRP 1.9mg/dl

カテーテル尿

SG 1.018
PH 5.5
Pro 3+
Glu-
Ket 2+
OB 3+
Uro +/-
Bil -
WBC 3+
Nit -
RBC >100/HP
WBC 10-19/HP
SC <1/HP

治療経過 (妹)



入院前 右腎エコー



入院15日目 右腎エコー

バルーン挿入直後より1300ml以上の尿流出あり。姉と比較し全身状態は良好であった。経口摂取が不十分であったため、点滴によるhydrationも行った。尿の性状、腎機能障害は数日で改善した。間欠的自己導尿の適応と考えられたが、日中は両親が不在となるため、バルーンカテーテルのみ留置し、一日数回の開放を行うこととした。



Cockayne症候群の分類

① CSI型 (古典型CS)

胎生期および出生直後の成長は正常であるが、2歳までに成長障害が出現する。身長、体重、頭囲は正常の5パーセントを遙かに下回る。視力障害、聴力障害、中枢神経および末梢神経障害の進行により重度の身体障害を来し、20歳前後で死亡する。

② CS II型 (先天型CS)

出生時からの成長障害を特徴とし、ほとんど神経学的な発達を伴わない。先天性の白内障あるいは眼の構造異常を認め、出生早期から脊柱の側彎、後彎、関節の拘縮がみられる。多くは7歳までに死亡する。

③ CSIII型 (緩徐進行型CS)

ほぼ正常の成長・認知機能発達あるいは遅い時期の発症を特徴とする。頻度は少ない。



CSの主要症状

神経系： 筋緊張、筋ト一又スの亢進、反射の消失
または亢進、歩行障害、不随意運動

眼科系： 眼球陥没、網膜色素変性、白内障、
視神経萎縮、涙液減少

皮膚科系： 無汗症、頬部発赤、光線過敏

内分泌系： 停留精巣、性成熟の遅延、欠落、
妊娠はCSⅢ型でのみ報告あり。

腎臓系： 腎機能異常、病理学的異常の報告あり。
(通常臨床的に問題になることは少ない)

消化器系： 肝機能障害、便秘



考察

CSは中枢神経系、末梢神経系いずれの障害もきたすことが知られているが、腎病変は主要症状ではない。CSⅡ型ではネフローゼの報告が数例あるものの、CSⅢ型において腎病変の報告はこれまでない。この症例においては末梢神経障害のため、膀胱排尿筋の収縮不全があるものと考えられる。残尿の増加に対し、長期間にわたって不十分な圧迫排尿が行われたことにより、炎症性の膀胱壁の肥厚と腎後性腎不全を引き起こしたと考えられた。バルーン留置のみで速やかに尿所見、血液検査所見が改善したことから、腎機能自体は保たれていたと考えられる。



症例のまとめ

- CSにおいては、紫外線障害によるRNA合成の回復がおこらず、転写された遺伝子の損傷修復がみられないことで早老症を呈する。
- 今症例の紫外線感受性が中間を示すことと、表現型が軽症であることとの関係を直接示す報告はないものの、CSの病変の主体はDNA修復障害であることを考えると、修復障害が軽度であるため、症状が軽症かつ緩徐であることが示唆される。
- 年長のCS患者では、典型的CSには見られない症状が発現する可能性があり、注意が必要である。