

症例報告

Savant 症候群が特徴的であった成人発症の ニーマン・ピック病 C 型 variant biochemical phenotype の 1 例

濱谷 美緒¹⁾ 陣上 直人¹⁾ 植村 健吾^{1)2)*} 仲宗根眞恵³⁾
木下 久徳¹⁾ 山門 穂高¹⁾ 二宮 治明³⁾ 高橋 良輔¹⁾

要旨：症例は 40 歳男性。新生児期に遷延性黄疸を認めた。幼少時に自閉症が判明し、カレンダー計算能力をもち savant 症候群を合併した。15 歳に幻視と幻聴を認め、30 代後半から垂直方向の核上性注視麻痺、四肢脱力発作、小脳失調を認めた。臨床像からニーマン・ピック病 C 型 (Niemann-Pick disease type C; NPC) を疑い、培養皮膚線維芽細胞の filipin 染色から NPC の variant biochemical phenotype と考えた。成人期発症の NPC は精神神経症状が主体となり、相対的に症状が軽い variant biochemical phenotype を呈することが多いとされ、診断は困難である。NPC は皮膚生検と遺伝子検査により診断可能であり、近年本邦でも治療薬が承認されているため、特徴的な臨床症状を呈する場合は検索を行うことが重要である。

(臨床神経 2016;56:424-429)

Key words：ニーマン・ピック病 C 型、垂直性核上性注視麻痺、filipin 染色、savant 症候群、variant biochemical phenotype

はじめに

ニーマン・ピック病 C 型 (Niemann-Pick disease type C; NPC) は、進行性の臓器症状、精神神経症状をきたす常染色体劣性遺伝の疾患で、コレステロールのエステル化障害と輸送障害により細胞内に遊離型コレステロールや糖脂質が蓄積するライソゾーム病の一種である¹⁾。培養皮膚線維芽細胞の filipin 染色の有無が診断の指標となるが、原因遺伝子である *NPC1* あるいは *NPC2* の遺伝子変異の同定により確定される場合もある。

臨床像は幅広く、一般的に胎児期、乳児期に発症するほど胎児水腫や新生児遷延性黄疸、肝脾腫などの臓器障害が前景に立ち致命的で、幼少期以後に発症する場合は眼球運動障害や小脳失調、カタプレキシー、精神症状などの緩徐進行性の精神神経症状を呈する²⁾。学童期から成人期発症例では上記の特徴的症狀がより穏やかなため、症状から同疾患を想起することはより困難である。近年精神神経症状に特に奏功する治療薬が本邦でも使用可能となり、臨床症状から NPC を診断することは重要となっている。

我々は、幼少時からの精神症状と成人発症の垂直性核上性注視麻痺と小脳失調を呈し、培養皮膚線維芽細胞の filipin 染色で NPC の variant biochemical phenotype と診断した 1 例を

経験したため、その他に見られた多彩な症状、検査結果とともに報告する。

症 例

患者：40 歳、男性

主訴：垂直方向の眼球運動障害、眼瞼下垂、幻視・幻聴
既往歴：小児喘息、高血圧。

内服薬：バルプロ酸ナトリウム 600 mg/day、アリピプラゾール 12 mg/day、トリヘキシフェニジル塩酸塩 6 mg/day、テルミサルタン 20 mg/day、ジルチアゼム塩酸塩 100 mg/day、テブレノン 50 mg/day、アンプロキシソール塩酸塩 45 mg/day。

周産期：母親 37 歳での出産で、妊娠中に一過性の下腿浮腫を認めた。3,080 g で満期出生した。遷延性新生児黄疸を認めたが、肝脾腫や腹水は指摘されなかった。

発達・発育歴：1 歳 6 か月に自閉症が判明した。運動発達は特に問題なく、普通学級で進級した。高校卒業後コンピューター関連の専門学校へ進学した。卒業後は一般会社に就職した。人間関係の構築は時に不良であった。

生活歴：喫煙なし、飲酒なし。

家族歴：同胞に類症はなく、近親婚もなく、糖尿病、てんかん、低身長、難聴の家族歴もなかった。

*Corresponding author: 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 [〒 606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54 番地]

¹⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

²⁾ 医療法人有隣会伊敷病院

³⁾ 鳥取大学医学部保健学科生体制御学

(Received November 19, 2015; Accepted March 16, 2016; Published online in J-STAGE on May 14, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000846

現病歴：1歳6か月まで発語がなく自閉症が判明し、任意の日付の曜日を瞬時にこたえるカレンダー計算能力 (calendar-calculating ability) を認めていた。15歳ごろから幻視・幻聴を認め、複数の抗精神病薬の投与をうけたが奏功せず、症状増悪のため、25歳で会社を退職した。34歳の時に発熱・下痢・嘔吐が数日持続した際に、突然意識消失し四肢の硬直を認めたことがあり、てんかんとして近医からバルプロ酸ナトリウムが開始された。37歳で、左側優位の眼瞼下垂と上下方視時の複視のため、当院を受診した。初診時には、正中視で左眼は外転位をとり、両眼とも下方優位の垂直方向の注視麻痺を認めた。また、断続性発語と不明瞭発語を認めた。上方視の繰り返しや握力測定による疲労現象は明らかではなく、各種検査から重症筋無力症は否定的であった。38歳ごろからふらつきや易転倒性が出現し、意識障害を伴わない突然の四肢脱力発作も生じるようになった。前者に対し抗精神病薬による薬剤性の影響を疑い、トリヘキシフェニジルを開始したが症状の改善は見られなかった。39歳でふらつきや易転倒性は増悪し、またカレンダー計算に時に誤りが見られるようになった。40歳時に、精査目的に当院入院となった。

一般身体所見：身長 182 cm，体重 120 kg，高口蓋あり。肝脾腫なし。そのほか特記すべき異常所見を認めない。

神経学的所見：改訂長谷川式簡易知能評価スケール 28/30 点，Mini-Mental State Examination 30/30 点，Frontal Assessment Battery 17/18 点。失点はいずれも語想起の項目であった。左直接対光反射消失と右間接対光反射消失あり，正中視で左眼は外転位であった。滑動性・衝動性追従眼球運動で下方優位の垂直性注視麻痺を認め，前庭動眼反射は保たれていた (Fig. 1)。また側方注視時に，対側眼の軽度の内転障害を認めた。四肢筋力は低下なく，筋萎縮は認めなかった。筋緊張は正常範囲内で，不随意運動や寡動は認めなかった。四肢の深部腱反射は低下し，足底反射は伸展型であった。断続性発語と不明瞭発語を認め，鼻指鼻試験は左優位に両側拙劣であった。失調

性歩行があり，継ぎ足歩行は不可能で，Romberg 徴候は陰性であった。感覚障害は認めなかった。排尿障害や排便障害はなく，起立性低血圧も認めなかった。

検査所見：血液検査 血液生化学所見：血糖 88 mg/dl，HbA1c (NGSP) 6.0%，乳酸 14.5 mg/dl (正常値：3.0~17.0 mg/dl)，ビルビン酸 1.53 mg/dl (正常値：0.30~0.94 mg/dl)。免疫学所見：CRP 0.0 mg/dl，IgG 783 mg/dl，IgA 72 mg/dl，IgM 96 mg/dl，抗アセチルコリン受容体抗体 < 0.2 nmol/l。内分泌学的所見：TSH 2.02 μ U/ml，FT4 0.955 ng/dl，FT3 2.68 pg/ml。

髄液所見：糖 49 mg/dl，蛋白 31.1 mg/dl，細胞数白血球 1/ μ l，うち単核球 1/ μ l，乳酸 16.1 mg/dl，ビルビン酸 0.88 mg/dl。細胞診：class II，悪性所見なし。

脳 MRI：大脳皮質にびまん性に萎縮あり。中脳被蓋にも軽度の萎縮あり。左視神経萎縮，外眼筋の軽度菲薄化を認めた (Fig. 2A~C)。

¹²³I-IMP SPECT：左半球優位にびまん性の大脳の血流低下あり。基底核，視床にも血流低下を認めた (Fig. 2D)。

胸腹部 CT：脂肪肝あり，肝脾腫なし。腫瘍性病変やリンパ節腫脹なし。胸腺腫なし。

四肢筋 CT：筋に明らかな萎縮や脂肪変性なし。

脳波：後頭部優位律動は 8~9 Hz で organization は不良であった。両側前頭部に間欠性非律動性徐波を認めた。

電気生理学的検査：反復刺激試験で減衰を認めず。神経伝導検査で明らかな異常所見を認めなかった。

テンシロンテスト：客観的には明らかな改善を認めなかった。

眼科的検査：視力 RV = 0.5p (1.2×S -2.0D)，LV = 0.6p (0.7×S -0.5D C -0.5D A 75°)，眼底：右は正常，左は視神経萎縮を認めた。視野検査 (ゴールドマン視野計)：右正常，左マリ奥特盲点の拡大と周辺部の視野障害を認めた。眼圧：右 13 mmHg，左 13 mmHg。

経過：垂直性核上性注視麻痺と幻覚・幻視などの精神症状，

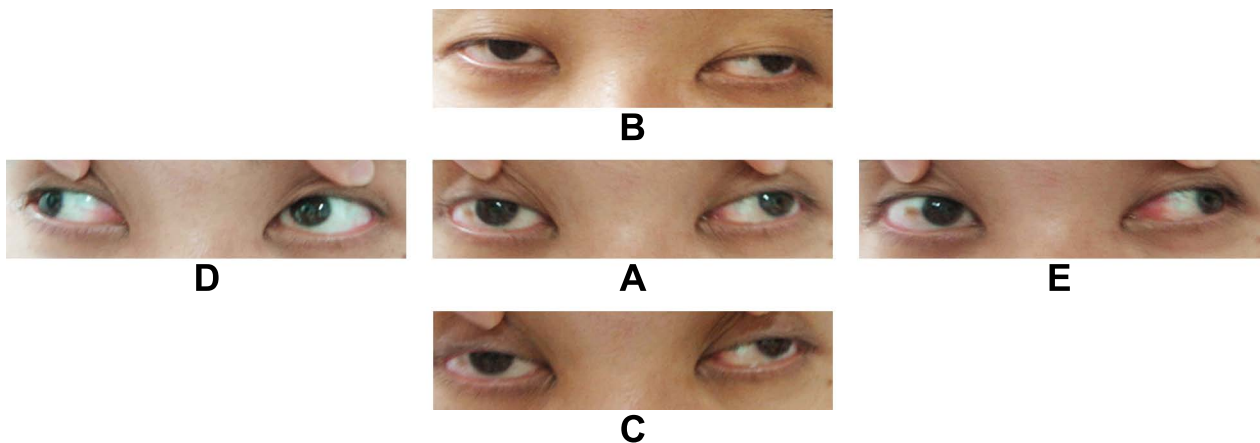


Fig. 1 Ocular movement abnormalities.

Left exotropia was observed (A). The voluntary saccades, the horizontal saccades and eye movements with pursuit were all altered in vertical plane (B, C), but relatively mildly in horizontal plane (D, E). In lateral gaze, eyeball adduction was slightly disturbed bilaterally. The vestibulo-ocular reflex produced adequate eye movements in vertical plane (not shown). (published with the patient's consent-to-disclose).

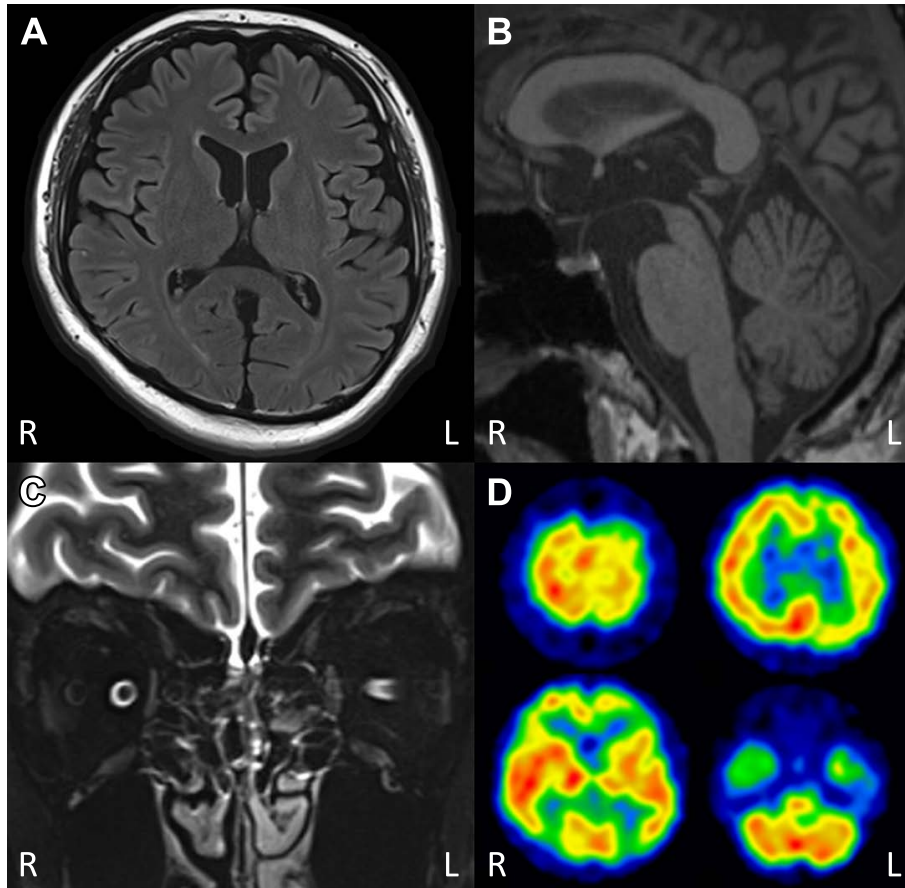


Fig. 2 Brain MRI and SPECT at age 40.

Axial fluid attenuation inversion recovery image revealed diffuse cerebral atrophy (A). Sagittal T₁-weighted image showed mild atrophy of midbrain tegmentum (B). Left optic nerve atrophy and bilateral extraocular muscle thinning were observed on coronal T₂-weighted image (C). ¹²³I-IMP-SPECT revealed diffuse cerebral hypo-perfusion including basal ganglia and thalamus with predominance in the left hemisphere (D).

出生時の遷延性黄疸からNPCを疑った。右側腹部から皮膚生検を行い、培養皮膚線維芽細胞のfilipin染色を行ったところ、NP-40（非イオン性界面活性剤）非処理下での染色で、核周囲に淡い陽性の染色像を認めた（Fig. 3）。引き続き、書面による承諾を得て遺伝子検査を行った。培養皮膚線維芽細胞から抽出したDNAを用いて、NPCの原因遺伝子であるNPC1の全25 exon（exon周囲の50 bp含む）をPCR直接シーケンス法で解析した結果、病原性変異は検出されなかったが、同細胞由来のNPC1の遺伝子産物であるNPC1のウェスタンブロットでは正常群に比して発現量が低下していた（Fig. 4）。なお、NPC2については、全5 exonを同様に解析したが、参照配列と一致していた。Miglustatの投与を開始し、投与開始後2年間の間で劇的な改善は見られていないが、臨床症状の悪化や副作用も認めず継続投与している。

考 察

本症例では、遷延性新生児黄疸、成人発症の垂直性核上性

注視麻痺や失調、幻視や幻聴を主体とする精神症状といった特徴的な症状からNPCを疑った。経過中にみられた意識障害を伴わないカタプレキシー様の四肢脱力発作も、同様にNPCを示唆する症状であると考えた。

NPC成人発症における精神神経症状は、小脳失調（76%）、垂直性核上性注視麻痺（75%）、構音障害（63%）、認知機能障害（61%）、運動障害（58%）、精神症状（45%）、嚥下障害（37%）、錘体路障害（9%）、てんかん（9%）、難聴（4%）、カタプレキシー（4%）とされる³⁾。なかでも若年発症の垂直性核上性注視麻痺は特異度の高い症状であり、初期には衝動性眼球運動が下方視優位に障害され滑動性追従眼球運動は相対的に保たれることが多い。精神症状、小脳失調、カタプレキシーを合併する際には、NPCを疑うことが重要である。

NPCは、培養皮膚線維芽細胞のfilipin染色と、NPC1あるいはNPC2の遺伝子変異の同定により診断される¹⁾²⁾⁴⁾。Filipinは遊離コレステロールに結合し蛍光を発する物質であり、これを用いれば、NPCの培養皮膚線維芽細胞において細胞内に蓄積した遊離コレステロールを確認することが可能となる。

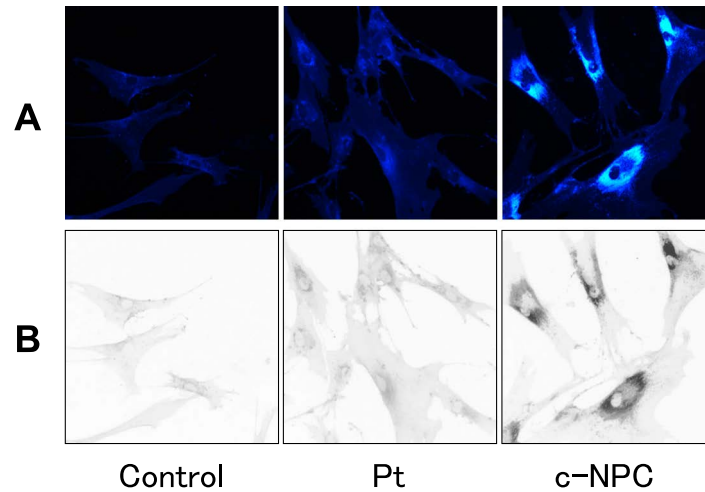


Fig. 3 Filipin staining of cultured fibroblasts from skin biopsy.

Mildly abnormal filipin staining pattern representing relatively small amount of intracellular cholesterol storage was observed, resembling the variant biochemical phenotype of NPC. The original picture (A) and grayscale inverted picture (B). Abbreviation: Pt. our patient, c-NPC. classical biochemical phenotype of Niemann Pick disease type C.

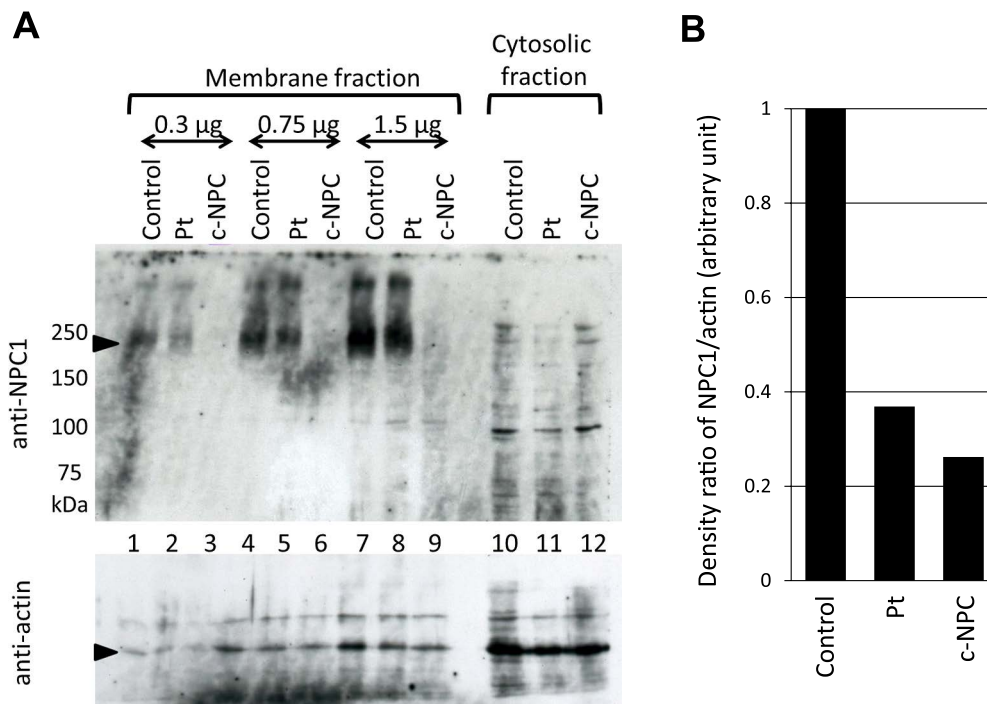


Fig. 4 Anti-NPC1 western blot analysis and densitometry.

Western blot analysis of NPC1 (lane 1-3: 0.3 μ g per lane, 4-6: 0.75 μ g per lane, 7-9: 1.5 μ g per lane, membrane fraction) (A) and densitometry of NPC1 (lane 4-6, expressed as NPC1/actin ratio) (B). Actin was used as a loading control. The amount of *NPC1* gene products was mildly reduced in our patient, compared to 'classical' NPC. The primary antibodies recognizing NPC1 were obtained from Abcam (ab36983, 1:1000, Cambridge, MA); actin from Santa Cruz Biotechnology (sc-10731, 1:10000, Santa Cruz, CA). Pt. our patient, c-NPC. classical biochemical phenotype of Niemann Pick disease type C.

典型的な NPC (classical biochemical phenotype) では、核周囲を中心に細胞内コレステロールの蓄積が観察される。本症例では、この classical type と比べると染色のシグナルは弱いも

の、核周囲に弱い染色が見られた。正常例との比較では明らかな染色異常を確認した。

既報告では、NPCの一部に本症例のように filipin 染色での染

色が相対的に弱い一群が存在し, variant biochemical phenotype と分類される⁵⁾⁶⁾. この variant type では, classical type と比して非エステル化コレステロールの蓄積が軽度であり, 学童期, 成人期での発症が多く, より緩徐な進行を呈し精神神経症状が主となることが多い.

本症例では NPC1 の exon 領域のシークエンス解析では原因となりうる変異は指摘できなかったが, variant type を呈する群では数~50%程度は NPC1 のコーディング領域の配列は正常であり感度は低い^{7)~9)}. また intron 領域の変異についてもこれまで報告がある¹⁰⁾. Variant type については他に未知の原因遺伝子が存在する可能性があるが, 現時点では同定されていない. 一方, ウェスタンブロットでは NPC1 の発現低下を認め, 病態に関わっている可能性が示唆された. 特徴的な臨床症状や経過をふまえて考慮すると, 本症例は NPC に矛盾しない.

経過中に見られたカレンダー計算能力については, 精神神経障害によるハンディキャップを持ちながら一方で突出した「才能の小島」を持つとされる savant 症候群を合併していたと考えられる. Savant 症候群では左前頭側頭部の血流低下と相対的な右大脳半球の機能亢進が特異な能力の発現に関与するとされ, 本症例での SPECT 画像と合致する. Savant 症候群は, 本症例でも見られた自閉症との併存が多数報告されている. NPC では精神症状を呈することがよく知られているが, その症例数が限られることから, 精神症状の詳細については明らかにされていない. 自閉症や savant 症候群については過去に報告はなく, NPC の病態に関与しているかどうかは不明である¹¹⁾.

また, 本症例で見られた片側視神経萎縮や血液中のビルビン酸値の軽度上昇については, 過去に NPC での報告はない. NPC では, ミトコンドリア機能障害や酸化ストレスが病態に関与している可能性があり¹²⁾, NPC1 ノックアウトマウスでは脳組織の乳酸値が上昇し, ビルビン酸の好気分解が障害されていることが報告されている¹³⁾. ミトコンドリア病に対してのさらなる検討も必要であるが, これらの異常は NPC の病態で説明できるかもしれない.

脳 MRI では, 軽度の中脳被蓋の萎縮を認め, 眼球運動障害とあわせて進行性核上性麻痺 (PSP) も鑑別に挙げたが, 発症年齢が低く, 多彩な精神症状がある点で否定的であった. NPC でも中脳の萎縮が見られるという報告もあり, 本症例でも NPC による変化と考えられる¹⁴⁾.

NPC の治療としては, グリコシルセラミド合成酵素阻害薬である miglustat が 2012 年 5 月に薬価収載され販売が開始された. NPC では, 神経細胞内へのコレステロールや糖脂質の蓄積により精神神経症状を呈するとされ, miglustat による蓄積物質の産生低下が神経学的症状の安定化, 進行抑制に寄与すると考えられている^{15)~19)}. 本症例でも投与し 2 年経過をみているが明らかな増悪はないため, 一定の効果を示している可能性はあり, 効果判定にはより長期的な経過をみる必要がある. NPC の発症時期は, 新生児期から成人期まで幅広いが, miglustat は若年発症や成人発症例にも有効性が高いこと

が明らかになっている.

精神神経症状を主とする成人発症例では, NPC の診断は時に困難であり, PSP と診断されている, あるいは診断に至っていない症例も多く存在すると考えられる. さらに本症例のような variant type は, 遺伝子検査も陰性の場合があり, 臨床経過と filipin 染色の結果からの臨床診断となる. 臨床像は多様性に富み, 本症例では過去に合併の報告のない自閉症や savant 症候群, 片側視神経萎縮や血中ビルビン酸高値を認め, 併せて報告した. 成人の神経症状に対しても治療の選択肢が存在することから, 疾患の周知ならびに早期診断が強く望まれる.

謝辞: 皮膚生検と線維芽細胞の培養を施行いただきました京都大学医学研究科皮膚科の八木洋輔先生と谷岡末樹先生, 画像所見に対し助言をくださった京都大学神経内科の澤本伸克先生に深謝いたします.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

- 1) 大野耕策. Niemann-Pick 病 C 型とは. 神経内科 2014;80:619-624.
- 2) Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis 2010;5:16-33.
- 3) Sévin M, Lesca G, Baumann N, et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. Brain 2007;130:120-133.
- 4) Patterson MC, Hendriks CJ, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. Mol Genet Metab 2012;106:330-344.
- 5) Vanier MT, Rodriguez-Lafrasse C, Rousson R, et al. Type C Niemann-Pick disease: spectrum of phenotypic variation in disruption of intracellular LDL-derived cholesterol processing. Biochim Biophys Acta 1991;1096:328-337.
- 6) Jamrozik Z, Szczudlik P, Lugowska A, et al. A case report of 'variant' biochemical phenotype of Niemann-Pick C disease and a discussion of therapeutic options. Neurol Neurochir Pol 2013; 47:86-89.
- 7) Sun X, Marks DL, Park WD, et al. Niemann-Pick C variant detection by altered sphingolipid trafficking and correlation with mutations within a specific domain of NPC1. Am J Hum Genet 2001;68:1361-1372.
- 8) Park WD, O'Brien JF, Lundquist PA, et al. Identification of 58 novel mutations in Niemann-Pick disease type C: correlation with biochemical phenotype and importance of PTC1-like domains in NPC1. Hum Mutat 2003;22:313-325.
- 9) Yamamoto T, Nanba E, Ninomiya H, et al. NPC1 gene mutations in Japanese patients with Niemann-Pick disease type C. Hum Genet 1999;105:10-16.
- 10) Greer WL, Dobson MJ, Girouard GS, et al. Mutations in NPC1 highlight a conserved NPC1-specific cysteine-rich domain. Am J Hum Genet 1999;65:1252-1260.
- 11) 高畑圭輔, 加藤元一郎. 自閉症サヴァンと獲得性サヴァンの神経基盤. Brain Nerve 2008;60:861-869.
- 12) Vázquez MC, Balboa E, Alvarez AR, et al. Oxidative stress: a pathogenic mechanism for Niemann-Pick type C disease. Oxid

- Med Cell Longev 2012;2012:205713.
- 13) Kennedy BE, LeBlanc VG, Mailman TM, et al. Pre-symptomatic activation of antioxidant responses and alterations in glucose and pyruvate metabolism in Niemann-Pick Type C1-deficient murine brain. PLoS One 2013;8:e82685.
 - 14) Walterfang M, Macfarlane MD, Looi JC, et al. Pontine-to-midbrain ratio indexes ocular-motor function and illness stage in adult Niemann-Pick disease type C. Eur J Neurol 2012;19:462-467.
 - 15) Zervas M, Somers KL, Thrall MA, et al. Critical role for glycosphingolipids in Niemann-Pick disease type C. Curr Biol 2001;11:1283-1287.
 - 16) Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, et al. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. J Child Neurol 2010;25:300-305.
 - 17) Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. Mol Genet Metab 2010;99:351-357.
 - 18) Patterson MC, Vecchio D, Prady H, et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. Lancet Neurol 2007;6:765-772.
 - 19) Pineda M, Wraith JE, Mengel E, et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. Mol Genet Metab 2009;98:243-249.

Abstract

A case of variant biochemical phenotype of Niemann-Pick disease type C accompanying savant syndrome

Mio Hamatani, M.D.¹⁾, Naoto Jingami, M.D.¹⁾, Kengo Uemura, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Naoe Nakasone³⁾, Hisanori Kinoshita, M.D.¹⁾, Hodaka Yamakado, M.D., Ph.D.¹⁾, Haruaki Ninomiya, M.D., Ph.D.³⁾ and Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Neurology, Ishiki Hospital

³⁾Department of Biological Regulations, Tottori University Faculty of Medicine

A 40-year-old man was referred to our hospital because of vertical supranuclear gaze palsy, frequent sudden loss of muscle tonus and ataxia for several years. He had a history of prolonged neonatal jaundice. He was given a diagnosis of autism in his childhood, followed by a diagnosis of schizophrenia in his teenage. He also developed a savant skill of calendar calculating. ¹²³I-IMP-SPECT showed decreased cerebral blood flow in the left frontotemporal lobe as often seen in savant syndrome. Although genetic analysis of *NPC1* and *NPC2* revealed no pathogenic mutation, filipin staining of cultured fibroblasts from his biopsied skin revealed a certain amount of intracellular cholesterol storage pattern, indicating a variant biochemical phenotype of Niemann-Pick disease type C (NPC). The diagnosis of adulthood onset NPC is difficult and challenging, especially for neurologists, because the symptoms and signs are not as clear as those in the classical childhood onset NPC and this subtype is not yet widely known. However, the diagnosis can be made by a combination of filipin staining of fibroblast and/or gene analysis. As a disease-specific therapy for NPC has been approved in Japan, the diagnosis of NPC is of significance.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:424-429)

Key words: Niemann-Pick disease type C (NPC), vertical supranuclear gaze palsy, filipin staining, savant syndrome, variant biochemical phenotype
