

血液透析を導入し長期生存中の有馬症候群 (脳-眼-肝-腎症候群)の1例

片瀬 香織 橋爪喜代子 米田 託成 吉田 俊子

A case of Arima syndrome (Cerebro-oculo-hepato-renal syndrome)
in long-term survival with hemodialysis

Kaori KATASE, Kiyoko HASHIZUME, Takunari YONEDA,
and Toshiko YOSHIDA

Department of Nephrology, Yodogawa Christian Hospital, Osaka, Japan

要 旨

血液透析を導入し、長期生存中の有馬症候群の1例を経験したので報告する。症例は25歳の女性。出生時より筋緊張低下を認めた。0歳時に後頭蓋窩嚢胞切除術を受けた際、小脳虫部欠損を認めDandy-Walker症候群と診断された。精神運動発達遅滞を認めたが、言語理解可能で有意発語あり、7歳時に独歩可能となった。11歳時に多嚢性嚢胞腎を指摘されたが、16歳時に食道静脈瘤破裂で入院となり、この際有馬症候群と診断された。腎機能は徐々に増悪し透析導入のため23歳時に腎臓内科入院となった。会話可能で小学校入学程度の知能を有し、理学所見で低身長、右眼瞼下垂、眼角解離、鼻根部平坦で口唇が閉じない特徴的顔貌を認めた。検査所見では汎血球減少、肝障害、腎障害を認めた。脳MRIでは小脳虫部欠損、腹部CTで著明な肝脾腫と両腎萎縮を認めた。網膜電図は低電位であり、眼底に網膜色素変性を認めた。血液透析は出血傾向のためメシル酸ナファモスタットを抗凝固剤として用い、導入経過は順調であった。

有馬症候群は脳-眼-肝-腎症候群とも呼ばれ、小脳虫部欠損が疾患概念の中核をなし、重度の精神運動発達遅滞と視力障害、眼瞼下垂を含む特徴的顔貌、肝線維症、腎障害など多臓器の病変を呈する。本症例は既報告例に比し精神発達遅滞、視力障害が軽度であり、ある程度自立できた。本症候群患者は10代前半までに腎不全で死亡することが多く、精神運動遅滞などの他の合併症状を考慮して透析療法を考慮することが患者のQOLの向上および延命につながると考えられた。

We report a long-term survival case of Arima syndrome requiring hemodialysis. The patient, now 25 years of age, was hypotonic at birth. She was diagnosed with Dandy-Walker syndrome at an early month of age when she underwent posterior cranial fossa cystectomy and vermian agenesis was confirmed. With some delay in psychomotor development, she showed the development of language comprehension and meaningful speech and started to walk without aid at the age of 7 years. Polycystic kidneys were found at 11 years, and Arima syndrome was diagnosed at 16 years when she presented herself to our hospital with rupture of esophageal varices. With progressive deterioration of renal function, she was placed on chronic hemodialysis at 23 years. She presented short stature, right blepharoptosis and telecanthus on physical examination ; pancytopenia, liver dysfunction and renal failure on laboratory studies ; agenesis of cerebellar vermis on magnetic resonance imaging ; reduced amplitude of electroretinographic response, and retinal pigmentary changes under funduscopy. Hemodialysis was initiated uneventfully except that nafamostat mesilate was used as anticoagulant because of her bleeding tendency.

Arima syndrome, also known as cerebro-oculo-hepato-renal syndrome, is a disorder characterized by cerebellar vermis aplasia and other clinical features such as profound psychomotor retardation, severe visual impairment, characteristic facial appearance with blepharoptosis, hepatic fibrosis and progressive renal insufficiency. The clinical findings of our patient were consistent with Arima syndrome though her psychomotor retardation and visual impairment were relatively moderate as compared with those previously reported. As most patients with Arima syndrome may die of uremia in their early teens, dialysis therapy should be considered to improve the patient's survival and quality of life depending on the severity of psychomotor retardation and other systemic disorders.

Jpn J Nephrol 2006; 48: 731-735.

Key words : cerebro-oculo-hepato-renal syndrome, Arima syndrome, cerebellar vermis agenesis, infantile polycystic kidney disease, hemodialysis

はじめに

有馬症候群は、1971年有馬らが脳形成異常、多発性嚢胞腎、網膜色素上皮異常、片側性眼瞼下垂を示す同胞2例を含む3例を最初に報告した常染色体劣性遺伝の症候群である¹⁾。重度の精神運動発達遅滞、視力障害、肝線維症、腎機能障害などを呈することから脳-眼-肝-腎症候群とも呼ばれている稀な疾患であるが²⁾、多くの症例は腎不全や消化管出血のため成人までに死亡し、生命予後不良である^{3,4)}。

今回われわれは、23歳で血液透析(以下、HD)を導入し長期生存中の有馬症候群の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：25歳，女性

主 訴：腎機能障害

家族歴：兄が同症候群で腎不全，食道静脈瘤破裂により18歳で死亡，父が慢性腎不全のためHD中(原疾患不明)，同胞4人のうち年下の2人は健康。近親結婚(-)

現病歴：妊娠中著変なく在胎39週で自然分娩，出生時体重3,150g，出生時呼吸障害，切迫仮死を認めApgar scoreは6点であったが，その後の呼吸異常は認めなかった。出生時より筋緊張低下，四肢腱反射低下を指摘されていた。0歳時に後頭蓋窩嚢腫切除術を施行されたが，小脳虫部欠損を認めDandy-Walker症候群と診断された。7歳で歩行可能となるが軽度精神発達遅滞を認め，IQ40~50であった。11歳時多発性嚢胞腎を指摘され，尿蛋白(+)，BUN20mg/dLであった。16歳時食道静脈瘤破裂のため入院，内視鏡的食道静脈瘤結紮術を施行され，この際有馬症候群と診断された。その後，腎不全，食道静脈瘤，汎血球減少などのため外来通院していた。腎不全が徐々に増悪



Fig. 1. Photographs of patient

a : 5 years of age, b : 25 years of age

写真の掲載に際しましてはご本人及びご家族のご承諾を得ております

し22歳時に右前腕に内シャントを作製した。23歳時尿毒症症状を認め，HD導入目的に2003年2月17日当科入院となった。

入院時現症：身長137cm，体重33.7kg，血圧128/70mmHg，脈拍90/分整，体温36.8°C。会話可能で小学校入学程度の知能を有した。右眼瞼下垂，両眼開離，両外眼筋麻痺，鼻根部平坦で口唇が閉じない特徴的顔貌を呈した。眼瞼結膜貧血様，黄疸なし。呼吸整，肺野ラ音(-)，心収縮期雑音Levine3/6度。腹部右季肋下に肝4横指触知，左季肋下に脾臓下部まで触知。運動失調認めず。四肢筋萎縮あり，浮腫認めず(Fig.1)。

入院時検査所見(Table)：BUN75.7mg/dL，Cr5.16mg/dLと腎不全を認めた。末梢血ではpancytopeniaを認めた。またトランスアミナーゼの軽度上昇， γ -GTP116IU/L，ALP734IU/L， NH_3 90 $\mu\text{g/L}$ と肝機能障害を認めた。

画像所見：脳MRIでは後頭蓋窩嚢胞，小脳虫部無形成を認めた(Fig.2)。腹部CTでは両腎萎縮と著明な肝脾腫を認めた(Fig.3)。眼底は網脈絡膜萎縮様変化・網膜色素変性変化を示し，網膜電図にて電位の低下を認めた。

Table. Laboratory data on admission

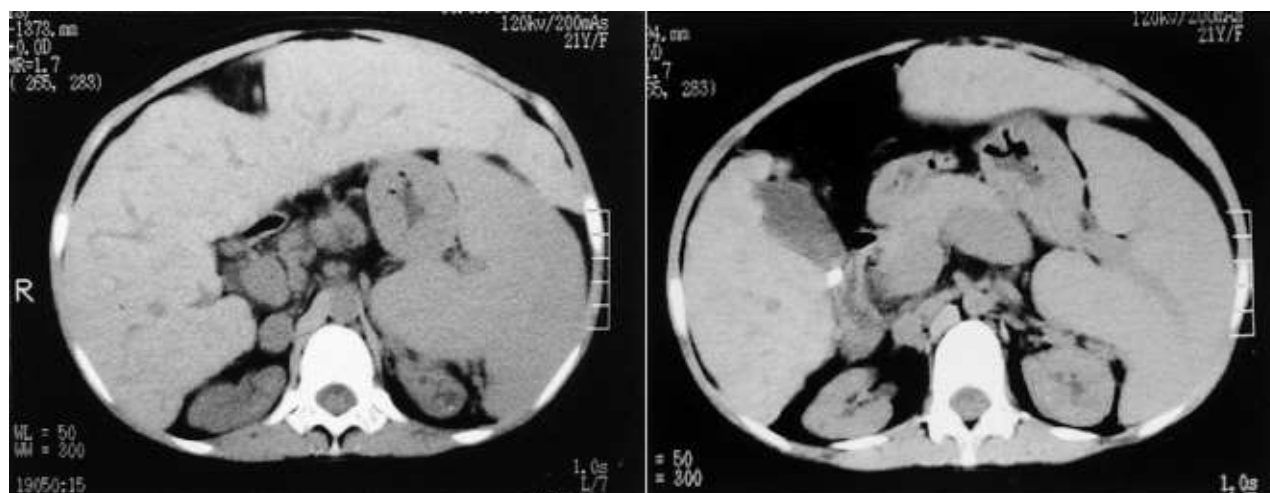
Peripheral blood	T. P	7.2 g/dL	Blood gas analysis(O ₂ 2 L/min)		
WBC	2,200/ μ L	Alb	3.7 g/dL	pH	7.489
RBC	228 \times 10 ⁴ / μ L	T-Cho	172 mg/dL	pO ₂	149.6 mmHg
Hb	7.3 g/dL	TG	145 mg/dL	pCO ₂	16.8 mmHg
Ht	23.4 %	Na	146 mEq/L	HCO ₃	12.5 mmol/L
Plt	2.5 \times 10 ⁴ / μ L	K	4.0 mEq/L	Urinalysis	
PT-INR	1.27	Cl	114 mEq/L	Sp. Gr.	1.006
Blood chemistry	BUN	75.7 mg/dL	urobilinogen	(\pm)	
AST	36 IU/L	Cr	5.16 mg/dL	occult blood	(\pm)
ALT	38 IU/L	Ca	7.9 mg/dL	keton body	(-)
LDH	210 IU/L	P	5.6 mg/dL	glucose	(-)
γ -GTP	116 IU/L	UA	7.7 mg/dL	protein	(2+)
NH ₃	90 μ g/dL	CRP	0.07 mg/dL	pH	6.5
ALP	734 IU/L	Intact PTH	690 pg/mL	WBC	(-)
T-Bil	0.9 mg/dL				

a|b

**Fig. 2. Brain MRI**

a : Axial image, b : Sagittal image

a|b

**Fig. 3. Abdominal CT**

入院後経過：入院翌日よりHDを導入した。血小板減少による出血傾向を認めたため、抗凝固剤はメシル酸ナファモスタットを用いた。汎血球減少(WBC 2,000/ μ L前後, Hb 6~7 g/dL, Plt 2~3万/ μ L)に対しては、G-CSF 50 μ g/1~2週, エリスロポエチン9,000単位/週および濃厚赤血球(MAP)輸血, 出血増悪時には適宜血小板輸血で対応した。導入当初はキシロカイン[®]外用にて穿刺を嫌がり啼泣するためシングルニードルとし, 血流は徐々に200 mL/分まで上げていった。透析導入は順調に施行でき, 第16病日に退院となった。退院後は外来にて週2回各4時間の透析を続けていたが, 2003年3月肝不全が進行, NH₃が上昇しアミノ酸輸液やラクツロース[®]投与を開始。同年4月MAP輸血後も貧血が改善せず多数の不規則抗体が出現し, 溶血を認め5月に再入院となった。溶血性貧血に対しプレドニンが開始となり, Hb 4~5 g/dLから6~7 g/dLと改善したため約3週間で退院となった。以後2004年1月より通常の穿刺とし, 同年8月より週3回の維持透析を行っている。

考 察

本症例は乳児早期から小脳虫部欠損, 眼瞼下垂を含む顔貌異常, 視力障害, 精神運動発達遅滞, 筋緊張低下を呈し, 肝機能障害, 腎機能障害を認め, 臨床的に有馬症候群(脳-眼-肝-腎症候群)に一致する。

脳-眼-肝-腎症候群は先天的に小脳虫部の無形成が疾患概念の中核をなし, 特徴的な他の病変や症状が加わって形成される症候群であり, 有馬症候群以外に多臓器の病変を示す類縁疾患として, Joubert症候群, Dekaban症候群, COACH症候群(cerebellar vermis hypo/aplasia, oligophrenia, congenital ataxia, coloboma, hepatic fibrosis syndrome)がある⁹⁾。共通の症状として筋緊張低下, 精神運動発達遅滞を示し, いずれの症候群も小脳虫部欠損と同一時期の器官発生異常を合併するが, 各々の症候群の症例報告でも一部重複したり, 一部の症状を欠いている不全型と考えられる症例もあり, いずれも稀な疾患で例数が少なく, 程度の差なのか別の疾患であるのか鑑別困難な場合がある^{5,6)}。有馬症候群, Joubert症候群およびCOACH症候群などはMollar tooth anomaly⁷⁾を示す一連の類縁疾患としてまとめられる傾向にもある。Joubert症候群^{8~10)}は出生時からの発作性多呼吸・無呼吸を特徴とする。本症例は出生時呼吸障害を指摘されており, Joubert症候群にみられる発作性多呼吸・無呼吸であったのが鑑別に重要であ

るが¹¹⁾, Joubert症候群は中枢性呼吸異常が特徴であり, ときに腎病変を伴うが⁹⁾, 腎不全が進行する以前に幼少時に死亡することが多い。COACH症候群^{12,13)}では運動失調を認め, Dandy-Walker奇形はなく腎障害は少ないため本症例とは異なる。Dekaban症候群¹⁴⁾は類似しているが, 眼瞼下垂および特徴的顔貌, 肝硬変はみられない。特に眼瞼下垂は明確な病巣は規定できないとされているが, 有馬症候群として報告された例では全例に伴っており⁶⁾, 他の症候群ではJoubert症候群として報告された33例中2例に認めるのみである^{9,15)}。以上より本症例は有馬症候群と最も合致している。

有馬症候群は腎不全で死亡することが多く, 腎病変は本症候群の生命予後を決定する重要な因子である。有馬症候群の腎の特徴として, 有馬は最初の同胞例の報告で, 臨床的には多尿, 蛋白尿がときに(+), BUN高値を認め, 病理では腎嚢胞, 尿細管萎縮, 形成不全と多数の拡張像, 尿細管腔にエオジン好染性のコロイド状物質, 間質に小円形細胞, 線維芽細胞, 多量の膠原線維の集合, 電顕所見としてBowman嚢基底膜の不均等な肥厚と迂曲, 遠位尿細管上皮は萎縮, 近位尿細管基底膜は肥厚と述べている¹⁾。しかし有馬症候群やその近似例として報告されている症例では, 多発性嚢胞腎に加えて腎異形成症の所見を持つ例があることなど腎病変も病理学的に均一ではなく, 加齢による変化も考慮する必要があるとされている^{16~18)}。今回われわれの症例では, 11歳時嚢胞腎を指摘されていたが, 透析導入時は萎縮腎であり年齢的に変化したことも考えられる。

有馬症候群に対し, 現在までに8歳と2歳の2例の腹膜透析(以下, PD)導入例が各々報告されている^{19,20)}。本症例は巨脾のためPDでは有効な腹腔容積が低下していると考えられたこと, 出血・感染の危険が大きいと考えられたこと, また家族にPD手技に対する不安感・負担感があったこと, 体重は30 kg以上ありシャントに適した血管があったこと, などによりHDを選択した。慢性腎不全は認めるが透析に至っていない有馬症候群の症例^{18,21)}, また, HDを施行されたCOACH症候群例は2例報告されているが^{22,23)}, われわれの検索し得た範囲では, HDを施行している有馬症候群の報告は本症例のみである。

有馬症候群の既報告例と比較し本症例に特徴的であったことは, 腎機能障害の進行が緩徐であり, 網膜電図は低値であったが反応を認め視力障害が軽度であったこと, 精神運動発達遅滞が軽度で言語理解可能であり, 有意発語を認めること, 独歩可能であることなどである。本症例はある

程度自立できたが、同症候群であった本症例の兄は精神発達遅滞が重度で発語なく、独座不可であった。家族と話し合いHD, PDは施行せず腎不全, 消化管出血で18歳時に死亡した。有馬症候群の死因は腎不全であることが多く、精神障害, 肝不全など、他の身体状況を考慮しつつ透析療法を施行することにより、同症候群の患者の延命およびquality of lifeの改善につながると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本症例のためにご尽力いただきました淀川キリスト教病院総合内科岩田暢子先生に深謝致します。

本稿の要旨は第34回日本腎臓学会西部部会において発表した。

文 献

1. 有馬正高, 小野和郎, 久田和子, 半田照彦. 脳形成異常, 多発性嚢胞腎, 網膜色素上皮異常, 片側性眼瞼下垂を示す一家族性症候群. 脳と発達 1971; 3: 330-332.
2. 諸岡啓一. 有馬症候群(脳-眼-肝-腎症候群). 小児科診療 1993; 56: 147.
3. 山野恒一. 有馬症候群(脳-眼-肝-腎症候群). 小児科診療 2001; 64: 141.
4. Matsuzaka T, Sakuragawa N, Nakayama H, Sugai K, Kohno Y, Arima M. Cerebro-oculo-hepato-renal syndrome (Arima's syndrome): a distinct clinicopathological entity. J Child Neurol 1986; 1: 338-346.
5. 須貝研司. Joubert症候群を含む小脳虫部低形成/無形成. 日本臨牀 2000; 31: 435-438.
6. 松坂哲應, 須貝研司, 桜川宣男, 河野義恭, 中山 宏, 有馬正高. 脳-眼-肝-腎症候群(Cerebro-Oculo-Hepato-Renal syndrome)の1特殊型 有馬症候群の独立性について. 日小児会誌 1986; 90: 1322-1334.
7. Maria BL, Hoang KBN, Tusa RJ, Mancuso AA, Hamed LM, Quisling RG, Hove MT, Fennell EB, Booth-Jones M, Ringdahl DM, Yachnis AT, Creel G, Frerking B. 'Joubert syndrome' revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. J Child Neurol 1997; 12: 423-430.
8. Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. Neurology 1969; 19: 813-825.
9. King MD, Dudgeon J, Stephenson JBP. Joubert's syndrome with retinal dysplasia: neonatal tachypnoea as the clue to a genetic brain-eye malformation. Arch Dis Child 1984; 59: 709-718.
10. Lewis SME, Roberts EA, Marcon MA, Harvey E, Phillips MJ, Chuang SA, Buncic JR, Clarke JTR. Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis: an entity in the spectrum of oculo-encephalo-hepato-renal disorders. Am J Med Genet 1994; 52: 419-426.
11. Bordarier C, Aicardi J. Dandy-Walker syndrome and agenesis of the cerebellar vermis: diagnostic problems and genetic counseling. Dev Med Child Neurol 1990; 32: 285-294.
12. Verloes A, Lambotte C. Further delineation of a syndrome of cerebellar vermis hypo/aplasia, oligophrenia, congenital ataxia, coloboma, and hepatic fibrosis. Am J Med Genet 1989; 32: 227-232.
13. Gentile M, DiCarlo A, Susca F, Gambotto A, Caruso ML, Panella C, Vajro P, Guanti G. COACH syndrome: report of two brothers with congenital hepatic fibrosis, cerebellar vermis hypoplasia, oligophrenia, ataxia, and mental retardation. Am J Med Genet 1996; 64: 514-520.
14. Dekaban AS. Hereditary syndrome of congenital retinal blindness (Leber), polycystic kidneys and maldevelopment of the brain. Am J Ophthalmol 1969; 68: 1029-1037.
15. Dekaban AS. Neurological disorders associated with congenital retinal blindness. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) Handbook of clinical neurology. Vol 22. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1975: 527-543.
16. Senior B, Friedmann AI, Braudo JL. Juvenile familial nephropathy with tapetoretinal degeneration. A new oculorenal dystrophy. Am J Ophthalmol 1961; 52: 625-633.
17. 松坂哲應. 脳-眼-肝-腎症候群(有馬症候群). 小児科臨床 1988; 41: 1211-1218.
18. 久保田雅也, 篠崎昌子, 石崎朝世, 倉田清子. 腎病変進行の緩徐な脳-眼-肝-腎症候群(有馬症候群)の1例. 脳と発達 1991; 23: 596-600.
19. 宿谷明紀, 臼井信男, 今立明宏, 村松康男, 赤司俊二. 慢性腎不全に対しCAPD施行中の有馬症候群の1例. 日小児腎不全会誌 2000; 20: 112-115.
20. 野口まゆみ, 石田敏章, 金澤亜錦, 宮澤真理, 山下信子, 藤本喜史, 吉川清志. 脳・眼・肝・腎症候群(有馬症候群)の1例. 日小児会誌 2003; 107: 702.
21. 濱田裕之, 坂井智行, 佐藤典子, 郷間英世. 有馬症候群の長期生存例. 国立病院療養所総合医学会講演抄録集 2003; 58: 276.
22. 豊田和寛, 平岡敬介, 小田昌代, 和泉雅章, 井上 徹, 中西 健, 高光義博, 谷澤隆邦, 善本哲郎, 野島道生, 島博基. 慢性腎不全を合併したCOACH症候群の1例. 日透析医会誌 2001; 34: 846.
23. 大野雅樹, 島田司巳, 新谷 寛. COACH症候群の姉弟例. 日小児会誌 2001; 105: 325.