

神経・筋疾患

アレキサンダー病

1. 概要

a. 定義

病理学的にアストロサイトの細胞質にグリア線維性酸性蛋白(GFAP)、 α B-クリスタリン、熱ショック蛋白などから構成されるローゼンタル線維を認めることを病理学的特徴とし、約 98%の症例において GFAP 遺伝子変異を認める稀な遺伝性神経変性疾患である。臨床症状および MRI 画像所見より大脳優位型(1 型)、延髄・脊髄優位型(2 型)、中間型(3 型)の 3 病型に分類される。

b. 疫学

頻度:本邦の有病者数は約 50 名、有病率は 270 万人に 1 人と推定される。ただし、未診断例が少なからず存在することが想定される。

性差:1 型では男児優位の傾向があるが、2 型・3 型では男女差は認めない。

病型別頻度:本邦では約半数が 2 型、約 1/4 が 1 型、残りの約 1/4 が 3 型である。

c. 病因・病態

約 98%の症例において GFAP 遺伝子のミスセンス変異あるいは数塩基欠失や挿入を認める。常染色体優性遺伝形式をとる。1 型はほぼすべてが de novo 変異であるが、2 型では約 60%に家族内発症を認める。病態に関しては変異 GFAP および過剰発現した GFAP がアストロサイト内のストレス経路の活性化やプロテアソーム系の障害をもたらすことが実験的に示されており、GFAP 遺伝子変異は GFAP に対して機能獲得性に作用すると推測されているが、血管系やニューロンなどに対するアストロサイトにおける下流の影響は機能喪失性に作用する可能性がある。しかし、病態解明は十分行われていないのが現状である。

d. 症状

大脳優位型(1 型):主に乳幼児期発症で、神経学的所見としてけいれん、大頭症、精神運動発達遅滞、頭部 MRI 所見として前頭部優位の広範な大脳白質異常を認めることを特徴とする。機能予後不良の重症例が多い。また、新生児期発症例では水頭症や頭蓋内圧亢進症状がみられ重症である。

延髄・脊髄優位型(2 型):学童期あるいは成人期以降の発症で、神経学的所見として筋力低下、痙性麻痺、球症状、MRI 所見として延髄・頸髄の信号異常あるいは萎縮を特徴とする。1 型に比べると進行は緩徐である場合が多い。家族内発症が多く、無症候の症例も存在する。

中間型(3 型):1 型および 2 型の両者の特徴を有する型。発症時期は幼児期から青年期まで

幅広い。学童期に食後あるいは起床時に繰り返す嘔吐と体重減少を認める症例がある(MRIにて延髄背側最後野付近の異常信号を認める症例に多い)。

e. 治療

現時点では根本治療はなく、対症療法にとどまる。痙攣に対して抗てんかん薬の投与が行われる。痙性が高度の場合には抗痙縮薬の投与が行われるが、筋力低下を伴う症例では注意が必要。

f. ケア

栄養管理、併発する感染症に対する抗生物質の投与、学習障害や認知機能障害に対する療育を行う。運動機能障害は筋力低下、痙性麻痺、四肢・体幹失調が認められるが、症状には個人差があり、適切な評価のうえでのリハビリテーションが望まれる。

g. 食事・栄養

嚥下障害がみられる場合は、とろみ食にするなど食事形態の工夫が必要である。

h. 予後

新生児期発症例は難治性けいれんおよび水頭症のため生存期間は数日から数か月と非常に予後不良である。乳児期以降発症の1型の生存期間は14年くらいとする報告があるが、ケアの向上により近年では10代後半まで生存する症例もある。機能予後は不良で、経管栄養、人工呼吸管理が必要となることが多い。2型の進行は緩徐な症例が多いが、急激に悪化する症例も散見される(誘因は明らかでない)。生存期間も数年から30年以上と症例による差が大きい(25年くらいとする報告がある)。3型の機能予後は、1型よりも良好、2型よりも不良である。生存期間は数年から40年以上とやはり症例による差が大きい。

先天性大脳白質形成不全症

1) 概要

a. 定義

大脳をはじめとする中枢神経系の白質の髄鞘形成が遺伝的要因により先天的に不完全（低形成）な疾患群である。末梢髄鞘形成不全の合併の有無により、大きく2群に分けられる（表1）。

<u>主として中枢神経の先天性髄鞘形成不全を呈する疾患群</u>			
ペリツェウス・メルツバッハ病 (PMD)	X 劣	Xq22	<i>PLP1</i>
ペリツェウス・メルツバッハ様病 1 (PMLD1)	常劣	1q42.13	<i>GJC2</i>
基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症	常優	19p13.3	<i>TUBB4A</i>
18q 欠失症候群	染色体	18q22-qter	<i>MBP</i>
アラン・ハーンドン・ダドリー症候群 (AHDS)	X 劣	Xq13.2	<i>SLC16A2</i>
Hsp60 シャペロン病	常劣	2q33.1	<i>HSPD1</i>
サラ病	常劣	6q13	<i>SLC17A5</i>
小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性大脳白質形成不全症	常劣	12q23.3	<i>POLR3B</i>
<u>中枢神経および末梢神経の先天性髄鞘形成不全を呈する疾患群</u>			
先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症	常劣	7p15.3	<i>FAM126A</i>
失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症	常劣	10q22.3	<i>POLR3A</i>
脱髄型末梢神経障害、中枢性髄鞘形成不全症、ワーデンバーグ症候群、Hirschsprung 病	常優	22q13	<i>SOX10</i>

b.疫学

平成 20 年に実施した全国疫学調査の結果、先天性大脳白質形成不全症全体の本邦での発症率は、10 万出生あたり 1.4 人である。その中では、ペリツェウス・メルツバツハ病の頻度が最も高く、男子 10 万出生あたり、1.45 人と推定された。

c.病因・病態

ほとんどが遺伝性である。11 疾患すべてにおいて原因遺伝子が同定されている。最も頻度が高い PMD は *PLP1* 遺伝子の変異でおこる。それ以外に、*GJC2*, *TUBB4A*, *MBP*, *SLC16A2*, *HSPD1*, *SLC17A5*, *POLR3B*, *FAM126A*, *POLR3A*, *SOX10* などの遺伝子の異常でおこる事が知られている。一方で、臨床的に先天性大脳白質形成不全症と診断された患者の 3 分 2 程度でしか原因遺伝子変異が見いだされておらず、上記以外にも未同定の疾患原因遺伝子が存在すると思われる。

d.症状

末梢神経障害の合併の有無により 2 群に分類される。PMD では、生直後から遅くも 1 ヶ月程度までに眼振に気づかれる。著明な発達遅滞を主徴とし、生後から半年程度までは筋緊張低下、錐体路障害による痙性四肢麻痺。1 歳過ぎに小脳症状としての企図振戦、2 歳頃にはアテトーゼ様の異常肢位が発現してくる。それ以外の疾患では、これらの症状以外に他の随伴症状を呈する事がある。

e.治療

先天性大脳白質形成不全症では、現在のところ根本的な治療がないため、各症状に対応した治療を行う。運動障害に対するハビリテーション療法、てんかん発作がある症例では抗てんかん薬、ジストニアに対する筋弛緩薬やボツリヌス毒素、股関節の痙性脱臼に対する外転位保持夜間装具や整形外科的な腸腰筋延長・切離術、経口摂取困難例に対する経胃管あるいは胃瘻からの栄養補給などが挙げられる。

f.ケア

遺伝カウンセリング

診断を進める上で遺伝カウンセリングは不可欠である。先天性大脳白質形成不全症は遺伝的異質性が高いため、遺伝カウンセリングは慎重に行う。ペリツェウス・メルツバツハ病を例にとると、X 連鎖劣性遺伝であることのほかに、発症メカニズムが重複(タンデム、転座挿入)や点変異、null 変異など多岐にわたり複雑であることがわかる。また、遺伝医療の専門家(臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラー)も加わったチーム医療を考慮する必要がある。

g.食事・栄養

喉頭咽頭機能不全のために、誤嚥性肺炎を起こしやすい。経口摂取が難しい症例では、経胃管あるいは胃瘻からの栄養補給が行われる。筋緊張亢進のために、胃食道逆流を伴う症例では、噴門形成術を併用する。

h.予後

疾患の自然歴に関する詳細は不明である。重度の精神運動発達遅滞のため、多くの患者は生涯にわたって生活全般にわたる介助を要する。発達は一定年数後に停止し、10 歳代から緩徐に退行する事が多い。重症患者は、10 歳前後で死亡する事がある。多くは 20~30 歳代まで生存すると思われる。

2) 診断

①診断基準

(1)ペリツェウス・メルツバッハ病

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域 (脱髄性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 遺伝子解析; *PLP1* 異常 (保険診療として収載)
3. 聴性脳幹反応での II ないし III 波以降の消失

I.のうち1. を含む二つ以上と II. 1. および、2.または 3.を満たす男性を本症と診断する。

(2)ペリツェウス・メルツバッハ様病1

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域 (脱髄性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 遺伝子解析; *GJC2* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上と II. 1. に加え、2. を満たす男性および女性を本症と診断する。

(3)基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振の頻度は少ない
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア、アテトーゼ

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。加えて大脳基底核の進行性萎縮。
(脱髄性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 遺伝子解析; *TUBB4* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上と II.1.または 2.を満たすものを本症と診断する。

(4)18q 欠失症候群

I. 主要臨床症状

成長障害(特に低身長)、発達遅滞、筋緊張低下、協調運動障害、眼振、伝音性難聴、けいれん、小頭症、顔面正中部低形成、くぼんだ眼球、眼裂狭小、鯉様の口などの多様な臨床症状を呈する。

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。症例により程度が様々。
(脱髄性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 遺伝子解析; G 分染法染色体検査および FISH 法にて 18q21→qter の長腕端部の欠失を認める。

I.のうち1. 2.を含む2項目以上と、II.1.および 2.を満たすものを本症と診断する。

(5)アラン・ハーンドン・ダドリー症候群

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。
(脱髄性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 甲状腺ホルモン検査にて、T4 低値、T3 高値。TSH は正常値上限。
3. 遺伝子解析; *SLC16A2* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上と II.1.および 2.または 3.を満たすものを本症と診断する。

(6)HSP60 chaperon 病

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア
6. てんかん、成長障害

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。
(脱髄性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 遺伝子解析; *HSPD1* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上とII. の1.または2.を満たすものを本症と診断する。

(7) サラ病

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域
(脱髄性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 尿中遊離シアル酸の増加
3. 遺伝子解析; *SLC17A5* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上とII.の1.および2.または3.を満たすものを本症と診断する。

(8) 小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性大脳白質形成不全症

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見:T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。加えて脳梁低形成と小脳(ことに皮質)萎縮。(脱髄性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 遺伝子解析;*POLR3A* あるいは *POLR3B* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上と II. の 1. または 2.を満たすものを本症と診断する。

(9)先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症

I. 主要臨床症状

1. 痙性麻痺あるいは下肢麻痺
2. 白内障
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 末梢神経障害:筋力低下と下肢遠位筋の萎縮

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見:T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域
(脱髄性疾患の所見のあるものは除外する)
2. 末梢神経伝導速度の低下
3. 遺伝子解析;*FAM126A* 異常

I.のうち1. 2.を含む二つ以上と II. の 1.および 2.または 3.を満たすものを本症と診断する。

(10)失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 歯牙低形成
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 下垂体低ゴナドトロピン性性腺機能低下

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見:T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。加えて小脳の萎縮。
(脱髄性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. パノラマ撮影などにて歯数の減少
3. 遺伝子解析;*POLR3A* あるいは *POLR3B* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上と II.の 1.および 2.または 3.を満たすものを本症と診断する。

(11)脱髄型末梢神経障害、中枢性髄鞘形成不全症、ワーデンバーグ症候群、ヒルシュスプルング病

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 脱髄性末梢神経障害
6. ワーデンバーグ症候群; 感音性難聴および虹彩、毛髪、皮膚等の低色素性皮膚症状
7. ヒルシュスプルング病

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。
(脱髄性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 末梢神経伝導速度の低下
3. 遺伝子解析; *SOX10* 異常

I.の 1.5.6.7.からの 3 項目を含む4項目以上の症状を呈し、II.の 1.および 2.または 3.を満たすものを本症と診断する。

②重症度分類

Cailloux らの分類(Cailloux et al. EurJHumGenet 2000;8:837-845)を用いる。

Form 0	運動発達なし
Form 1	定頸まで獲得(2-4歳の間に)
Form 2	座位まで獲得(2-5歳の間に)
Form 3	座位を獲得(1-2歳の間に)後、補助歩行まで可能
Form 4	自立歩行が可能

modified Rankin Scale (mRS)

3)治療 治療方針

(1)精神運動発達遅滞

知的障害に運動障害を伴うことから、より罹患率の高い脳性麻痺児と同様の療育を受けることが実際的である。保健所あるいは診断を行った病院より、療育センターや病院のリハビリテーション科を紹介する。聴性脳幹反応が異常であるために、聴覚異常と判定される場合があるが、通常聴力に異常は認めない。言語理解まで獲得された場合、表出性言語能力よりも受容性言語理解がまさっている。脳性麻痺との違いは、発達退行が脳性麻痺よりもはっきりと現れる点である。

(2)てんかん

先天性大脳白質形成不全症の患者のうち、どれほどの割合にてんかんを認めるかについては、統計的な報告はないが、10-20%程度と推定される。治療は一般的な小児のてんかんの治療法に基づく。発作のタイプにより、部分発作にはカルバマゼピン(5-15 mg/kg, 2X)を第一選択とし、第二選択薬としてはラモトリジン、トピラマート(4-10 mg/kg, 2X)、ゾニサミド(4-10 mg/kg, 2X)、バロプロ酸(15-40 mg/kg, 3X)、クロバザム(0.2-1 mg/kg, 2X)等のベンゾジアゼピン系抗痙攣薬を用いる。全般発作には第一選択薬バロプロ酸、フェノバルビタール(2-5 mg/kg, 1-2X)を用い、第二選択薬としてはラモトリジン、トピラマート、ゾニサミド、クロバザム等のベンゾジアゼピン系抗痙攣薬を用いる。

(3)ジストニア

全身性のジストニアに関してはエペリゾン(ミオナール)(1-4mg/kg, 3X)、ジアゼパム(0.1-0.3mg/kg, 1-3X)、バクロフェン(リオレサール)(0.1-0.3-0.6mg/kg, 1-3X)、ダントロレンナトリウム(ダントリウム)(0.5mg/kg-3mg/kg, 2-3X)、ジサニジン(テルネリン)(0.05-0.1-0.15mg/kg, 1-3X)などフェノバルビタール(2-5 mg/kg, 1-2X)を用いる。局所性のジストニアでは、ボツリヌス毒素(1-3U/Kg)を用いる(最大3ヶ月毎)。

(4)股関節の痙性脱臼

大腿骨が内転・内旋・屈位になりやすいためにおこる。外転位保持夜間装具が必要となる場合がある。高度例では整形外科的な腸腰筋延長・切離術をおこなう。

4)鑑別診断

脱髄性大脳白質疾患;ミトコンドリア病、ライソゾーム病、ペルオキシソーム病、アミノ酸代謝異常、葉酸代謝異常、糖化異常症などの遺伝性白質疾患が鑑別に上がる。

http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_about.html

参照

5)最近のトピックス

治療法開発に関しては、様々な基礎研究および臨床研究が実施されているが、明らかな治療効果を認めたものはない。米国では Stem Cell Inc により神経幹細胞の移植治療が4例の PMD 患者に実施され、治療の安全性が確認されている。

本邦でも PMD に対するクルクミン療法などの臨床試験が計画されている。

6)概要本疾患の関連資料・リンク

1. 「先天性大脳白質形成不全症:PMD と類縁疾患に関するリサーチネットワーク」
ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~pmd>
2. 井上 健 それ以外の先天性大脳白質形成不全症 編集 水澤英洋
新領域別症候群シリーズ 28「神経症候学(第2版)III」 日本臨牀社 p876-883. 2014
3. 井上 健 髄鞘低形成(Pelizaeus-Merzbacher 病) 編集 水澤英洋
新領域別症候群シリーズ 29「神経症候学(第2版)IV」 日本臨牀社 p264-269. 2014
4. Osaka, H., Inoue, K.: Pathophysiology and emerging therapeutic strategies in Pelizaeus-Merzbacher Disease. Expert Opinion on Orphan Drugs 3(12):1447-58, 2015.

7) 研究班

「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」研究班

および「遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」班

研究班名簿は別添参照