

200936076A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

アレキサンダー病の診断基準の作成、
全国疫学調査、病態解明・治療法開発のための研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉田 誠克

平成22 (2010) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- アレキサンダー病の診断基準の作成、全国疫学調査、
病態解明・治療法開発のための研究
研究代表者 京都府立医科大学大学院 神経内科学 吉田誠克 . . . 1
- (資料) 全国有病者数調査、二次調査のアンケート用紙 . . . 11

II. 分担研究報告

1. Alexander病乳児型の頭部MRI画像所見
国立精神・神経センター病院 小児神経科 佐々木征行、他 . . . 42
2. 前頭側頭型認知症を呈した高齢発症のアレキサンダー病
愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理学 吉田眞理、他 . . . 43
3. GFAP遺伝子変異(R276L)を有するAlexander病の新たな2症例
自治医科大学医学部 神経内科 滑川道人、他 . . . 45
4. 変異*GFAP*導入によるAlexander病ショウジョウバエモデル作成の試み
京都府立医科大学大学院 神経内科学 中川正法、他 . . . 47

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . 51

IV. 班会議プログラム・抄録 . . . 55

V. 研究成果の刊行物・別刷 . . . 65

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総括研究報告書

アレキサンダー病の診断基準の作成、全国疫学調査、病態解明・
治療法開発のための研究 (H21-難治一般-021)

研究代表者 吉田 誠克 京都府立医科大学大学院 神経内科 助教

研究要旨

アレキサンダー病は、病理学的に glial fibrillary acidic protein (GFAP)等から構成される Rosenthal fibers を星状膠細胞に認めることを特徴とし、原因遺伝子として GFAP が注目されている。臨床的には乳児型・若年型・成人型に分類されるが GFAP 変異と発症病態・臨床型との関連は不明である。有効な治療方法はなく、乳児型は 10 歳まで生存することは少なく、若年型、成人型においても長期にわたる療養生活を必要とする難治性神経変性疾患である。本邦ではこれまで系統的な調査が行われておらず、患者数、臨床病型頻度、臨床情報、治療ケアの実態は全く不明である。本研究は、アレキサンダー病に対する医療関係者の関心を高め、アレキサンダー病の診断基準の作成、実態把握、さらには病態解明と治療法開発を目的とする。平成 21 年度は班会議にて暫定診断基準を作成した上で、全国有病者数調査ならびに臨床情報に関する二次調査を施行、それぞれ 74.0%、78.1%と高い回収率が得られた。全国有病者数調査より本邦の患者実数を約 60 名と推定した。また、二次調査により本邦では全く不明であったアレキサンダー病の疫学データ、臨床情報、GFAP 変異の種類、治療の実態が明らかになった。今後、これらの調査をもとにアレキサンダー病臨床診断基準の確立を図る。

分担研究者：

国立精神・神経センター 小児神経科
部長 佐々木征行

愛知医科大学加齢医科学研究所
神経病理学・神経内科学
准教授 吉田眞理

自治医科大学 神経内科
助教 滑川道人

京都府立医科大学大学院 神経内科
教授 中川正法

研究協力者：

大阪府立急性期・総合医療センター
リハビリテーション科
部長 辻野精一

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
神経病学講座 神経内科学 岡本裕嗣
京都府立医科大学大学院 神経内科学
大学院生 笹山博司

A. 研究目的

アレキサンダー病は、発症年齢により乳児

型、若年型、成人型に分類され、病理学的に glial fibrillary acidic protein (GFAP)、heat shock protein 27、 α B-crystallin などから構成される Rosenthal fibers を星状膠細胞に認める希な遺伝性神経変性疾患である。現在、アレキサンダー病の原因遺伝子として GFAP が注目されているが、GFAP 変異と発症病態・臨床型との関連は不明である。特に成人型アレキサンダー病の臨床症状はきわめて多様であり、診断に難渋する例も少なくない。アレキサンダー病に対しては有効な治療方法はなく、乳児型は 10 歳まで生存することは少なく、若年型、成人型においても長期にわたる療養生活を必要とする。これまで、アレキサンダー病は特定疾患調査研究分野には含まれておらず、臨床調査研究班等による組織的・体系的な研究は行われていない。本邦での患者数、臨床病型、治療実態などもまったく不明である。本研究は、アレキサンダー病に対する医療関係者の関心を高め、アレキサンダー病の診断基準の作

成、実態把握、さらには病態解明と治療法開発を目的とする。

B. 研究方法

1. 診断基準の作成および全国調査

これまでに報告された乳児型、若年型、成人型アレキサンダー病の臨床症状、神経画像検査等をもとにアレキサンダー病の診断基準案を作成し、「特定疾患の疫学に関する研究班」と連携を図りながら、アレキサンダー病の全国有病者数調査を日本神経学会、日本小児科学会、日本小児神経学会の関連施設を中心に行い、各病型別の確定診断例および疑い例の患者実数を把握する。続いて、症例をもつ施設を対象に臨床的（臨床症状、神経画像所見、電気生理学的所見等）、神経病理学的特徴、治療・ケアの実態に対する二次調査を施行し、最終的な診断基準を作成する。また、バンク構築への協力に関する説明文書を作成し、症例をもつ施設には文書を送付して遺伝学的・病理学的解析への協力を募る。確立したアレキサンダー病の診断基準については、日本神経学会、日本小児科学会、日本小児神経学会等の関連学会にて成果発表を行い論文化するとともに啓発パンフレット、教育講演会、シンポジウム等によりアレキサンダー病に対する医療関係者の関心を高める。

2. 病態解明に関する研究

本人または家族の同意を得た場合は採血を行い、*GFAP*の塩基配列の検索と関連遺伝子の解析を行い、*GFAP*変異を伴うアレキサンダー病の臨床的表現型と*GFAP*変異および関連遺伝子との関連を検討し、表現型/遺伝子型関連を明らかにする。アレキサンダー病が疑われる剖検例について病理学的、遺伝学的解析を行い、患者の試料のバンクを構築する。さらに、*GFAP*変異と星状膠細胞障害・神経細胞障害との関連およびその修飾分子との相互作用を解明し、アレキサンダー病の治療法の開発をめざす。

（倫理面への配慮）

本研究はアレキサンダー病患者を対象とし、疾患個人情報や血液・組織試料を用いて行

うものであり、各研究機関の研究倫理委員会での承認を得た上で行う。全国有病者数調査および二次調査については患者数、年齢、診断年月日、臨床症状、神経病理学的特徴、治療の現状など実態調査や診断基準作成に必要な最低限の情報を調査するにとどめ、個人が特定できるようなカルテ番号や住所、電話番号の記載は求めない。なお、遺伝子解析の対象者については本研究について十分な説明により研究への理解を求め、文書による承諾を得て行う。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。遺伝子解析をはじめ検体保存においてコンピューターにデータを登録際には個人情報記載せず、番号化（暗号化）で行う。また、データ登録用のコンピューターは専用のもとし、インターネットを通じて外部に漏れないようにする。

C. 研究結果

1. 診断基準の作成および全国調査

平成21年7月3日に第1回班会議を開催、国内外におけるアレキサンダー病の論文報告を検討し、診断基準案を作成の上、全国有病者数調査および二次調査の施行を決定した。疫学調査の方法については「特定疾患の疫学に関する研究」班の主任研究者である永井正規先生にご助言をいただいた。アレキサンダー病の診断には神経学的診察および神経放射線学的診断が必須であるため、ほぼ全例が神経内科あるいは小児科（小児神経科）で診断されると判断した。そのため、調査対象施設を日本神経学会、日本小児科学会および日本小児神経学会の教育施設および教育関連施設1265施設とした。診断基準案は研究班にて乳児型、若年型、成人型および疑い例に分類して作成した（資料1）。これをもとに過去5年間（2004年8月1日～2009年7月31日）の症例数を対象に平成21年8月より全国有病者数調査を行った（資料1）。結果、同年12月末の締め切りで936施設（74.0%）より有効回答を得た（日本小児科学会および日本小児神経学会関連施設 436施設（81.6%）日本神経学会関連施設 500施設（68.4%））。このうち、

39施設46名の確定症例を確認した。病型別では乳児型15例(32.6%)、若年型10例(21.7%)、成人型21例(45.7%)であった。また、臨床的にはアレキサンダー病が疑われるが遺伝子検査および病理検査にて確定がなされていない「疑い例」も14施設18例把握した。有効回答数と確定症例数から本邦でのアレキサンダー病の有病者数を62.04名と推測した。11月からは確定診断例(46例)および疑い症例(18例)を対象に疫学情報、臨床症状、神経画像検査、生理検査、遺伝子検査、病理学的検査、治療の詳細について二次調査を行った(資料2)。有効回答率は総計78.1%(50例)、確定診断例84.3%(39例)、疑い例61.1%(11例)であった。病型別では乳児型77.3%(11例)、若年型90.0%(9例)、成人型90.5%(19例)であった。他病型と考えられる症例(乳児型で1例)、無症候性の症例(若年型および成人型で各1例)、他施設の症例との重複(若年型および成人型で各1例)を含んでいたため、把握実数は乳児型10例、若年型8例、成人型17例となった(表1)。平均発症年齢は乳児型10.7か月、若年型4.0歳、成人型44.1歳であった。男女比は乳児型で8:2と男児に多い傾向がみられたが若年型、成人型はそれぞれ4:4、9:8と性差は認めなかった。家族内発症は成人型で64.7%と高率に認められたが、乳児型では双胎例の1例のみ、若年型では認めなかった。既往歴については特徴的な疾患は認めなかった。乳児型の神経学的所見(表2)では精神遅滞、けいれん、大頭症、痙性麻痺、構音障害、嚥下障害を高率に認めた。眼振や口蓋ミオクローヌスを示す症例は今回の調査では認めなかった。成人型の神経学的所見(表2)では四肢筋力低下、腱反射亢進、構音障害、発声障害、嚥下障害、膀胱直腸障害を高率に認めた。国外症例では比較的高率に認めるとされる睡眠時無呼吸症候群などの睡眠異常も33%の症例で認めた。また、症状の左右差を呈する症例も少なからず認められた。これまで成人型の特徴的所見とされていた口蓋ミオクローヌスは37.5%、起立性低血圧は7.7%であった。認知症(25.0%)や筋強剛

(29.4%)も少なからず認められた。若年型では腱反射亢進、構音障害、けいれん、知能障害・精神遅滞を高率に認めたが、乳児型に近い臨床症状を示す症例と成人型に近い臨床症状を示す症例があった(表2)。乳児型の頭部MRI所見(表3)では大脳白質病変、基底核・視床の異常、脳室周囲rimの異常を全例で認めたほか、造影効果も高率に認めた。脳幹の異常は低頻度であった。成人型の頭部MRI所見(表3)では延髄・頸髄の異常を全例で認めた。乳児型の特徴である大脳白質病変や基底核・視床の異常については認めない例が半数以上であった(それぞれ37.5%、50.0%)。若年型の頭部MRI所見(表3)では大脳白質病変を全例で認めたが、臨床症状と同様に乳児型の特徴を有する症例と成人型の特徴を有する症例が認められた。電気生理検査(表4)は脳波異常が乳児型、若年型にて、脳幹聴覚誘発電位は全病型にて高率に異常を認める傾向にあった。成人型では末梢神経伝導検査の異常も散見された。遺伝子検査(表4)は無症候例を含めて34例で施行されていた。今回の調査では1例のみtail domainでの1塩基欠失が認められた以外は*GFAP*のエクソンの点変異であった。Domain別では26例がrod domain、3例がtail domainの変異であった(図1)。複数の病型を示す遺伝子変異は5種類認められた(V87G, R88C, R239C, A244V, R276L)。病理学的検索は乳児型で1例(脳生検)、成人型で2例であった。乳児型の症例は双胎例で一方の児の脳生検にてアレキサンダー病の病理学的特徴であるRosenthal fibersを多数認めたことにより両児ともアレキサンダー病と診断したものであった。治療(表4)については乳児型、若年型では抗てんかん薬がてんかんに対して投与した全例で有効との回答であった。成人型については抗パーキンソン病薬や抗痙縮薬、抗てんかん薬の投与が試みられているが有効性は低いと判断された。現在の状況(表4)は乳児型、若年型については把握できた範囲では全例生存、若年型の1例を除き、在宅療養を行っていた。成人型については13例が生存、3例が死亡していた。

在宅療養は9例で、入院あるいは施設入所は4例であった。経管栄養、気管切開を必要とする症例は3例であった。平成21年12月11日に第2回班会議を開催し、全国有病者数調査結果報告および2次調査中間報告を行い、内容を検討した。さらに各研究分担者から各々が経験したアレキサンダー病症例を提示して頂き、臨床的、病理学的な検討を行った。

2. 病態解明に関する研究

変異GFAPの凝集過程を検討するために、2種類のGFPを付した変異GFAP(R239C(rod domainの変異)およびR416W(tail domainの変異))をグリア細胞内に発現させ、タイムラプス解析を行った。R239Cでは約30%で小さな凝集体が細胞質に形成され、それらは経過とともにクラスターを形成し、無構造な凝集体へと変化した。一方、R416Wでは泡沫状あるいは輪状の異常なGFAP構造を示す細胞が多くみられたが、異常な凝集体を形成したのは約20%で、残りは分裂過程に入ることができた。

D. 考察

1. 診断基準の作成および全国調査

全国有病者数調査では74.0%、二次調査では78.1%と高い有効回答率がえられ、本邦では全く不明だったアレキサンダー病の疫学データ、臨床情報、GFAP変異の種類、治療の実態が明らかになった。有病者数は約60名と推定した。病型別では成人型が約半数、乳児型が約1/3、若年型が約1/5であり、GeneReviews(最終更新2007年3月9日)で公開されている頻度(乳児型約63%、若年型約24%、成人型はまれ)と大きく異なる結果であった。乳児型の割合が少なかった理由として、急速進行性で生命予後不良の乳児型の報告がなかったことが一因として挙げられる。その理由としてこのような症例は未診断のまま経過していた可能性、過去5年間の調査であったために主治医の異動などにより把握もれが生じた可能性が考えられる。ただし、本邦からの文献報告をみる限り、生命予後不良の症例が海外文献と比較して非常に少なく、人種差が存在す

る可能性は否定できない。一方、成人型の割合が高かった理由としては遺伝子診断が可能になったことと、論文や学会報告により成人型の存在が広まりつつあることが考えられる。今後予定している臨床診断基準の作成および普及により有病者数及び病型別頻度はさらに変化することが予測されるため、数年後に全国疫学調査を施行することにより改めてデータを得る必要がある。性差は乳児型で男児が多い傾向がみられるが症例数が少ないため優位とはいえず、全体的には性差はないと考える。臨床所見としては乳児型では神経学的所見として知能障害、けいれん、大頭症、痙性麻痺、球症状、MRI所見として大脳白質病変、基底核・視床の異常、脳室周囲のrimの異常、造影効果が特徴であり、国内外の論文報告で報告されている特徴との大きな相違はなかった。成人型は多様な臨床症状を呈するが、筋力低下、痙性麻痺、球症状、膀胱直腸障害が特徴的であり、筋力低下については下肢優位および左右差を認める症例が多かった。ミオクロノスは高頻度ではないが、アレキサンダー病を疑うきっかけとなる症候と考える。また、筋強剛や認知機能障害は国外の文献では記載がほとんどなく、本邦の成人型アレキサンダー病の特徴かもしれない。成人型のMRI所見では延髄・頸髄の異常が特徴的である。乳児型で見られる所見は必須ではない。若年型は乳児型と成人型の両者の特徴を種々の程度に認めた。なお、MRI画像上の病変の進展については分担研究者である佐々木、滑川の項が参考になる。電気生理検査は脳波や脳幹聴覚誘発電位の異常が高率に認められる。後者については蝸牛神経にGFAP凝集が生じることを示したモデルマウスでの研究報告(Masuda M, et al. Neurosci res 2008: 62: 15-24)もあり興味深い。また、成人型においては末梢神経伝導検査の異常を認めることがある。家族内発症は成人型では高率であるが、乳児型、若年型では前者で双胎発症例を認めた以外は認めなかった。乳児型および若年型では新生突然変異が多く、成人型では優性遺伝形式をとることが知られ

ており、この傾向に従う結果であった。また、同一家系内でも異なる病型を示したり、同一変異でも異なる臨床病型を示すことが知られているが、今回の調査では同一家系あるいは同一変異での臨床病型の多様性は乳児型と若年型、または若年型と成人型に限られていた(R416Wでは全病型での報告がある)。病理学的検索については今回の調査ではわずか3例であったが、その中の1例は分担研究者の吉田眞理からの報告であり、成人例において白質変性とアストロサイトの機能障害の関連性、Rosenthal fibersの意義について示唆に富む所見が得られている(詳細については分担研究報告の項)。現在、発症年齢により、乳児型、若年型、成人型に病型分類するのが主流であるが、臨床的には若年型は乳児型の晩期発症・緩徐進行型あるいは成人型の早期発症型と考えられる。また、MRI画像所見からは大脳型(臨床的には乳児型、若年型)、延髄・頸髄型(成人型の大部分、若年型、無症候例)と分類することも可能と思われる。治療面ではけいれんは難治性とされていたが、乳児型、若年型で回答のあった事例についてはほぼ全例で抗てんかん薬が有効であったことは対症療法ではあるが、貴重な情報と考える。過去の報告において難治性てんかんを示す症例が少なからず存在することは事実であるが、今回の調査でこのような症例が全く得られなかったことは本邦では抗てんかん薬に反応する乳児型が比較的多いのかもしれない。成人型については現時点では有効な対症療法は明らかではない。根本的治療については病態解明とともに今後の課題である。予後については、乳児型は従来10歳までに死亡するとされていたが、回答のあった症例のなかには10代後半まで生存している例も少なからず認められたが、この理由として同じ乳児型でも抗てんかん薬が有効で比較的予後良好な症例が存在することとケア方法の向上が要因として挙げられる。乳児型、若年型ではほとんどすべてが在宅療養との返答であったが、これは社会資源の乏しさの反映の可能性もあり、今後の検討事項でもある。

2. 病態解明に関する研究

研究結果の項で述べたタイムラプス解析の結果、GFAPの凝集体の形成過程は変異が存在するドメインにより異なること、また無構造な凝集体を形成する細胞では細胞分裂過程が阻害されることがわかった(Yoshida T, et al. Neurosci Lett 2009: 458: 11-14)。

E. 結論

全国有病者数調査および二次調査により、本邦では全く不明であったアレキサンダー病の有病者数を含む疫学データ、臨床情報、GFAP遺伝子変異の種類、治療の実態が明らかになった。今後、これらの調査をもとにアレキサンダー病臨床診断基準の確立を図る。治療・ケアの実態についてもより詳細な検討が必要である。

F. 健康危険情報 該当なし。

G. 研究発表

吉田誠克

1. 論文発表

1) Yoshida T, Sasayama H, Nakagawa M. The process of inducing GFAP aggregates in astrocytoma-derived cells is different between R239C and R416W mutant GFAP. A time-lapse recording study. Neurosci Lett 2009:458:11-14.

2) Kaneko H, Hirose M, Katada S, Takahashi T, Naruse S, Tsuchiya M, Yoshida T, Nakagawa M, Onodera O, Nishizawa M, Ikeuchi T. Novel GFAP mutation in patient with adult-onset Alexander disease presenting with spastic ataxia. Mov Disord 2009:24:1393-1395.

2. 学会発表

1) 吉田誠克、笹山博司、中川正法. 若年型・成人型アレキサンダー病のGFAP変異と表現型に関する検討. 第50回日本神経学会総会. 2009年5月21日; 仙台.

2) 吉田誠克、滝智彦、森田益次、田中恵子、谷脇雅史、中川正法. 京都府立医科大学遺伝相談室における開設5年間のまとめ. 第54回日本人類遺伝学会. 2009年9月25日; 東京.

3) 吉田誠克、笹山博司、中川正法. 若年型・成人型アレキサンダー病のGFAP 変異と表現型に関する検討. 第54回日本人類遺伝学会. 2009年9月26日 ; 東京.

吉田眞理

1. 論文発表

1) 吉田眞理. FTL-D の病理. *Brain and Nerve* 2009: 61: 1308-1318.

2) 吉田眞理、曾根美恵. 多系統委縮症の神経細胞変性はいかに起こるか? *Brain and Nerve* 2009: 61: 1051-1060.

3) 吉田眞理、三室マヤ、橋詰良夫、早川恵理、平山幹生. 脳肉外腫性血管炎とβアミロイド沈着. *神経内科* 2009: 70: 180-187.

2. 学会発表

1) 吉田眞理他. 第50回日本神経病理学会総会. 2009年6月 ; 高松

滑川道人

2. 学会発表

1) 滑川道人、嶋崎晴雄、本田純子ら. GFAP 遺伝子の missense 変異 (R276L) を有する成人型 ALX の新たな2症例: 当変異が疾患責任変異である更なる臨床的証拠. 第54回日本人類遺伝学会総会. 2009年9月23日 ; 東京.

中川正法

1. 論文発表

1) Kasai T, Tokuda T, Ishigami N, Sasayama H, Foulds P, Mitchell DJ, Mann DM, Allsop D, Nakagawa M. Increased TDP-43 protein in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2009: 117: 55-62.

2) Azuma Y, Shiga K, Ishii R, Yamaguchi T, Niwa F, Nakagawa M. Polymyositis with atypical pathological features associated with thymic carcinoma. *Int Med* 2009: 48: 163-168.

3) Noguchi-Shinohara M, Tokuda T, Yoshita M, Kasai T, Ono K, Nakagawa M, El-Agnaf OM, Yamada M. CSF alpha-synuclein levels in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain res* 2009: 1251: 1-6.

4) Noto Y, Tokuda T, Shiga K, Tsuchiya A, Yazaki M, Matoba S, Nakagawa M. Cardiomyopathy in a Japanese family with the Glu61Lys transthyretin variant: a new phenotype. *Amyloid* 2009: 16: 99-102.

5) Mizuno T, Kondo M, Ishigami N, Tamura A, Itsukage M, Koizumi H, Isayama R, Hosomi A, Nagakane Y, Tokuda T, Sugimoto E, Ushijima Y, Nakagawa M. Cognitive impairment and cerebral hypoperfusion in a CADASIL patient improved during administration of lomerizine. *Clin Neuropharma* 2009: 80: 113-116.

6) Sakai K, Yamada K, Nagakane Y, Mori S, Nakagawa M, Nishimura T. Diffusion tensor imaging may help the determination of time at onset in cerebral ischaemia. *JNNP* 2009: 80: 986-99.

表 1 病型別患者プロフィール

	乳児型	若年型	成人型
報告数 (男女比)	10例(8:2)	8例(4:4)	17例(9:8)
推定発症年齢	10.7±6.7ヵ月 (3~24ヶ月)	4.0±2.3歳 (2歳10ヶ月~9歳)	44.1±12.9歳 (26~61歳)
家族内発症	1家系2例(20.0%)	0例	9家系10例(64.7%)
既往歴	鼠径ヘルニア	停留睾丸 成長ホルモン分泌不全	高血圧、糖尿病、頭部外傷、 甲状腺疾患、心弁膜症
発症から確定診断 までの期間	6.0±4.4ヵ月 (0~14ヶ月)	6.3±3.1年 (1年2ヶ月~10年)	6.9±6.3年 (0~22年)

表 2 病型別神経学的所見

	乳児型	若年型	成人型
筋力低下		42.9% (3/7)	82.4% (15/17)
腱反射異常	85.7% (6/7)	71.4% (5/7)	94.1% (16/17)
亢進	85.7% (6/7)	71.4% (5/7)	94.1% (16/17)
低下・消失			12.5% (2/16)
バビンスキー徴候陽性		57.1% (4/7)	82.4% (14/17)
筋強剛		0% (0/7)	29.4% (5/17)
感覚障害		0% (0/7)	17.6% (3/17)
構音障害	100% (6/6)	100% (8/8)	88.2% (15/17)
発声障害	66.7% (6/9)	37.5% (3/8)	70.6% (12/17)
嚥下障害	75.0% (6/8)	25.0% (2/8)	88.2% (15/17)
眼振	0% (0/6)	0% (0/8)	64.7% (11/17)
四肢失調	20.0% (1/5)	37.5% (3/8)	30.8% (4/13)
体幹失調	20.0% (1/5)	50.0% (4/8)	46.2% (6/13)
口蓋ミオクローヌス	0% (0/6)	0% (0/7)	37.5% (6/16)
起立性低血圧		20.0% (1/5)	7.7% (1/13)
膀胱直腸障害	33.3% (3/9)	12.5% (1/8)	57.1% (8/14)
睡眠異常		25.0% (1/4)	33.3% (4/12)
けいれん	100% (9/9)	87.5% (7/8)	6.3% (1/16)
知能障害・精神遅滞	100% (8/8)	85.7% (7/8)	6.3% (1/16)
認知症			25.0% (4/16)
大頭症	75.0% (6/8)	50.0% (4/8)	
脊柱異常(側彎、後彎)	44.4% (4/9)	50.0% (4/8)	13.3% (2/15)

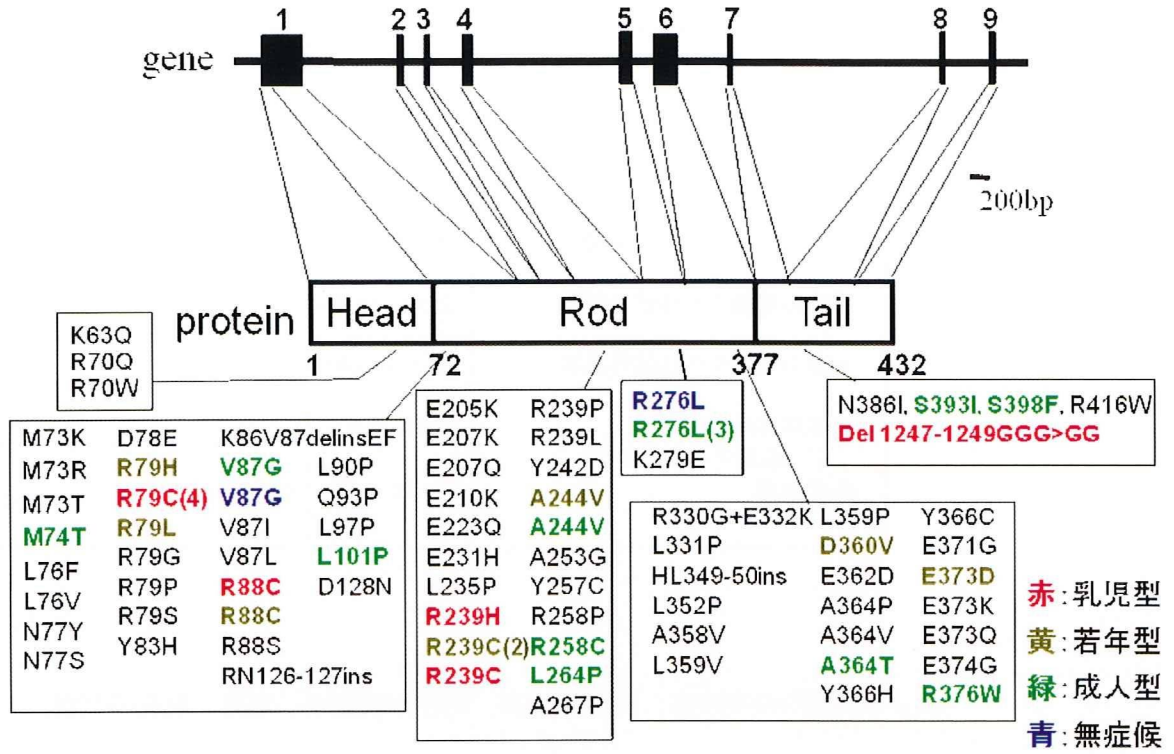
表 3 病型別頭部 MRI 所見

	乳児型	若年型	成人型
前頭部優位の広範な白質信号異常	100% (10/10)	100% (8/8)	37.5% (6/16)
基底核と視床の異常	100% (9/9)	50.0% (4/8)	50.0% (8/16)
脳幹の萎縮または信号異常			
延髄	14.3% (1/7)	62.5% (5/8)	100% (16/16)
橋	14.3% (1/7)	62.5% (5/8)	75.0% (12/16)
中脳	28.6% (2/7)	57.1% (4/7)	75.0% (12/16)
頸髄の萎縮または信号異常	25.0% (1/4)	20.0% (1/5)	100% (16/16)
小脳の萎縮または信号異常	37.5% (3/8)	50.0% (4/8)	62.5% (10/16)
脳室周囲rimの異常 (T1高信号、T2低信号) 造影効果	100% (7/7) 75.0% (3/4)	62.5% (5/8) 50.0% (1/2)	31.3% (5/16) 9.1% (1/11)

表 4 病型別生理検査、遺伝子検査、病理学的検索、治療、現在の状況

	乳児型	若年型	成人型
生理検査			
末梢神経伝導検査 MCS	0% (0/5)	0% (0/3)	30.8% (4/13)
SCS	0% (0/3)	0% (0/1)	15.4% (2/13)
脳波	88.9% (8/9)	83.3% (5/6)	46.2% (6/13)
体性感覚誘発電位	100% (2/2)	66.7% (2/3)	42.9% (3/7)
運動誘発電位	100% (1/1)	施行例なし	100% (3/3)
脳幹聴覚誘発電位	80.0% (4/5)	83.3% (5/6)	80.0% (4/5)
視覚誘発電位	100% (2/2)	100% (1/1)	50.0% (1/2)
遺伝子検査 (GFAP 遺伝子変異)	7例 (1例は詳細不明)	8例	17例 (3例は詳細不明)
病理学的検索	脳生検 1例 人脳白質に 多数のRFs	なし	2例(剖検)
治療			
抗てんかん薬	8例(有効7例)	3例(いずれも有効)	2例(有効1例、無効1例)
TRH	1例(効果不明)	1例(有効)	1例(やや有効)
その他			L-dopa, 抗産縮剤
現在の状況	9例生存(全例在宅) 1例不明	8例全例生存 (7例在宅、1例入院)	13例生存、3例死亡 (在宅9例、入院4例) 1例不明
その他		経管栄養・気切(1例) FDG-PET, MRS	経管栄養・気切(2例)

図1 二次調査で報告された *GFAP* 変異



(参考資料)

全国有病者数調査、二次調査のアンケート用紙

資料1

「アレキサンダー病の有病者数全国調査」へのご協力のお願い

拝啓

皆様におかれましてはますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

アレキサンダー病は、病理学的にグリア線維酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein (GFAP)等から構成されるローゼンタル線維を星状膠細胞に認める難治性の神経変性疾患です。以前は病理学的にしか診断できず、主に乳幼児にみられる予後不良の疾患とされていましたが、2001年に原因遺伝子としてGFAP遺伝子が同定されて以降、遺伝子診断が可能となりました。その中で乳児型とは臨床症状が異なる慢性進行型の若年型・成人型の存在も明らかとなりました。現在、本病は乳児から成人まで広い年齢層で見られる遺伝病として認識されつつあります。しかし、わが国ではこれまで組織的・体系的な研究は行われておらず、詳細な患者数や罹患頻度、臨床症状の把握、治療法やケアの実態調査、病態解明、治療法の開発が必要とされています。

私たちは、アレキサンダー病のわが国での患者数や罹患頻度、診断基準の作成、治療法やケアを含めた全国的な実態調査、病態解明、治療法の開発を目的として、平成21年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）の交付を受けております。今回、研究事業の目的の一つであるわが国でのアレキサンダー病の診断基準を作成するに際し、その実態を把握するための調査を実施することになりました。

つきましては、ご多忙のところ誠に恐縮ではございますが、過去5年間(2004年8月1日～2009年7月31日)の貴診療科における該当疾患患者数を同封の葉書にご記入の上、2009年9月30日までにご返送くださいますようお願い申し上げます。

また、経験症例がない場合でも全国の患者推計に必要でございますので、葉書の「1. なし」に○をつけ、ご返送くださいますようお願い申し上げます。

本研究の趣旨をご理解いただき、何卒アンケートにご協力よろしくお願ひいたします。

敬具

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「アレキサンダー病の診断基準の作成、全国疫学調査、病態解明・治療法開発のための研究」班

研究代表者 吉田 誠克 京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学
研究分担者 吉田 眞理 愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理学・神経内科学
佐々木 征行 国立精神・神経センター病院 小児神経科
滑川 道人 自治医科大学医学部 神経内科学
中川 正法 京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学

連絡先 〒602-8566
京都市上京区河原町広小路上る梶井町 465
京都府立医科大学 神経内科
TEL 075-251-5793/FAX 075-211-8645
E-mail: toyoshid@koto.kpu-m.ac.jp

アンケートについて

1. 調査対象施設

日本神経学会、日本小児科学会および日本小児神経学会の認定施設

2. 調査対象者

各施設の小児科(小児神経科)、神経内科各部長の先生方にご回答をお願いしています。

3. 調査・返送方法

同封のアンケート用紙にご記入後、同封の返信用封筒にてご返送ください。

確定診断・疑い診断については別紙 アレキサンダー病診断基準(案)をご参照ください。

返送締切日： 2009年9月30日

この調査用紙は機械的に集計・分析処理を行い、個人や施設が特定されることはございません。結果につきましては、学会や専門誌への発表を考えておりますが、研究以外のデータの活用は行わないこととお約束いたします。

また、当班ではアレキサンダー病に対する GFAP 遺伝子解析を行っておりますので疑い例ご希望の場合は吉田(E-mail: toyoshid@koto.kpu-m.ac.jp)までご相談ください。

アレキサンダー病 診断基準(案)

アレキサンダー病確定診断

- ・①もしくは②を満たし、かつ③で該当する病型の臨床診断基準を満たすもの

アレキサンダー病疑い診断

- ・①および②を満たさないもの、もしくは施行していないもので、③で該当する病型の臨床診断基準を満たすもの、さらに他疾患を除外できるもの

①病理所見

1.肉眼的所見

- ・乳児型：脳重量の増加、白質の陥凹、空洞形成
- ・若年型・成人型：延髄から上部頸髄の著明な萎縮

2.組織学的所見

広範なローゼンタル線維の出現と白質の脱髄。

②遺伝子検査

GFAP 遺伝子の遺伝子変異(点変異、数塩基の欠失、挿入の報告あり)

③病型別アレキサンダー病の発症年齢、臨床症状、MRI 所見

- ・乳児型アレキサンダー病(生下時から2歳未満の発症)

臨床診断基準：下記1)のうち1つ以上かつ2)のうち4つ以上を満たすもの

1)臨床症状：知能障害

けいれん

大頭症

痙性麻痺

球症状

失調症状

2)MRI 所見：前頭部優位の白質信号異常

脳室周囲の縁取り

基底核と視床の異常

脳幹(特に中脳と延髄)

増強効果

・若年型アレキサンダー病(2歳以上12歳未満の発症)

臨床診断基準：・下記1)を1つ以上かつ2)a)の項目のうち4つ以上を満たすもの
もしくは
・下記1)を1つ以上かつ2)b)の項目を満たすもの

1)臨床症状：知能障害

けいれん

大頭症

痙性麻痺

球症状

失調症状

自律神経症状(膀胱直腸障害、起立性低血圧など)

眼振

認知症

口蓋ミオクローヌス

2)MRI 所見：a) i)前頭部優位の白質信号異常

ii)脳室周囲の縁取り

iii)基底核と視床の異常

iv)脳幹(特に中脳と延髄)

v)増強効果

b)延髄・頸髄の著明な萎縮または信号異常

・成人型アレキサンダー病(12歳以降の発症)

臨床診断基準：・下記1)を1つ以上かつ2)を満たすもの
・下記2)を満たさない場合、1)を3つ以上満たし、かつ他疾患を除外できるもの

1)臨床症状：痙性麻痺(対麻痺または片麻痺)

自律神経症状(膀胱直腸障害、起立性低血圧など)

球症状(構音障害、嚥下障害)

失調症状

眼振

認知機能障害(認知症(前頭側頭型認知症様)、精神遅滞)

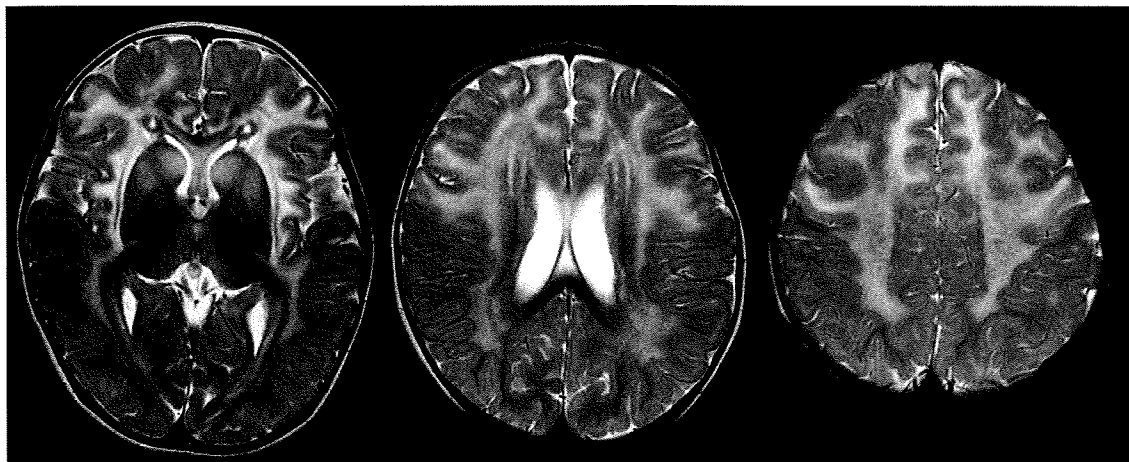
口蓋ミオクローヌス

2)MRI 所見：延髄・頸髄の著明な萎縮または信号異常

(大脳白質病変はみとめられなくてもよい)

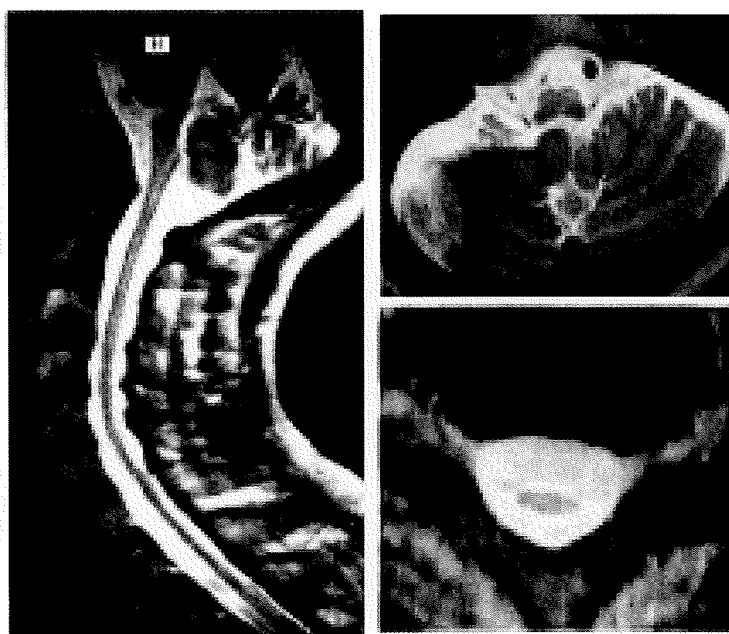
(参考)アレキサンダー病の典型的MRI 所見

1. 乳児型アレキサンダー病



- ・ T2 強調画像ならびに FLAIR 画像で両側の脳白質が前頭部優位に高信号を呈する。
- ・ 皮質下 U-fiber も障害される。
- ・ 両側尾状核と被殻も T2 強調画像にて高信号(T1 強調画像にて低信号)を呈する。
- ・ 側脳室前角直下に T2 強調画像で低信号(T1 強調画像で高信号)を呈する縁取りを認める。

2. 成人型アレキサンダー病



- ・ 著明な延髄～頸髄の萎縮を認める(tadpole appearance)。
(T2 強調画像にて同部位の異常信号を呈し、萎縮が目立たない症例もある)
- ・ 橋および小脳の萎縮は目立たない。
- ・ 脳白質病変は認めない症例も多い。

3. 若年型アレキサンダー病：乳児型、成人型の両者の特徴を呈しうる。

アレキサンダー病 有病者数全国調査用紙

御施設名 _____ 病院 _____ 科 _____
 記載医師御氏名 _____ 記載年月日 2009年__月__日

過去5年間(2004年8月1日から2009年7月31日)の患者数

アレキサンダー病 確定診断例	1.なし	乳児型 _____例(男__例,女__例) 2.あり 若年型 _____例(男__例,女__例) 成人型 _____例(男__例,女__例)

アレキサンダー病 疑い診断例	1.なし	乳児型 _____例(男__例,女__例) 2.あり 若年型 _____例(男__例,女__例) 成人型 _____例(男__例,女__例)

過去1年間(2008年8月1日から2009年7月31日)の確定診断例

乳児型 _____例(男__例,女__例) 若年型 _____例(男__例,女__例) 成人型 _____例(男__例,女__例)

記入上の注意事項

1. 診断については別紙の診断基準に基づいて記載をお願いします。
2. 各病型については発症年齢により以下のように定義させていただきます。
 乳児型：生下時から2歳未満での発症
 若年型：2歳から12歳未満での発症
 成人型：12歳以降での発症
3. 貴診療科における過去5年間(2004年8月1日～2009年7月31日)の上記疾患受診患者数についてご記入ください。
4. 確定診断例がある場合は過去1年間(2008年8月1日から2009年7月31日)の受診患者数についてもご記入ください。
5. 該当患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送ください。
6. 後日、各症例について第2次調査を行う予定ですのでご協力のほどよろしく願いいたします。
2009年9月30日までにご返送いただければ幸いです。

謹啓

先生方には益々御清栄のこととお慶び申し上げます。
このたびは、アレキサンダー病 有病者数全国調査にご協力を賜り、
誠にありがとうございます。厚く御礼申し上げます。
今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

謹白

平成二十一年 十一月吉日

〒六〇二一〇八四一 京都府京都市上京区梶井町四六五 京都府立医科大学 神経内科

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「アレキサンダー病の診断基準の作成、全国疫学調査、病態解明・治療法開発のための研究班」

研究代表者 吉田 誠克