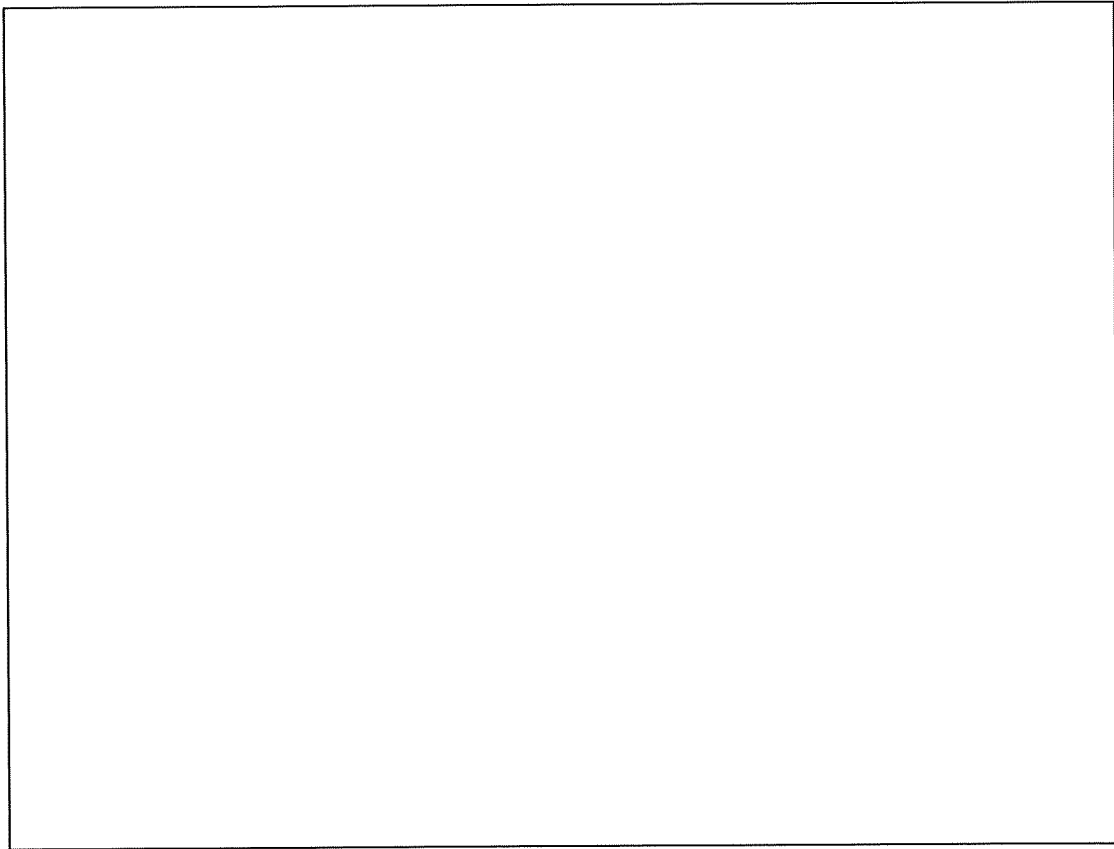


E. その他（臨床症状、画像所見、治療、病理所見などで記入しきれなかったことなどにご利用ください）

A large, empty rectangular box with a thin black border, intended for additional notes or information. It occupies the central portion of the page below the text.

ご協力ありがとうございました。

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、ご多忙の中、アレキサンダー病 全国二次調査にご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。調査結果については報告書および論文の形でまとめさせていただく予定であります。今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

謹白

平成二十二年 一月吉日

〒六〇二一〇八四一 京都府京都市上京区槐井町四六五 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

分 担 研 究 報 告 書

Alexander 病乳児型の頭部 MRI 画像所見

佐々木征行¹⁾ 野々田豊¹⁾、小牧宏文¹⁾、佐久間啓¹⁾

1) 国立精神・神経センター病院小児神経科

研究要旨

我々が経験した Alexander 病乳児型 3 症例の頭部 MRI 画像所見について検討した。大脳で共通する異常所見としては、(1) 前頭部優位の白質信号異常 (T2 強調画像高信号、T1 低信号)、(2) 側脳室周囲の縁取り、(3) 基底核と視床の T2 高信号を認めた。小脳・脳幹では、(4) 小脳髄質・中脳被蓋・延髄背側に T2 高信号を認めた。(5) Gd による造影では造影効果を側脳室周囲の縁取り部に認めた。症例により大脳白質容量に差を認めたものの、(1) ~ (5) の共通点を認め、頭部 MRI 画像所見が診断に有用であった。

A. 研究目的

Alexander 病診断基準作成にあたり、乳児期発症例の頭部 MRI 画像所見について再検討する。

B. 研究方法

自験 3 例について頭部 MRI 画像所見を後方視的に検討し、過去の文献報告例と比較検討した。

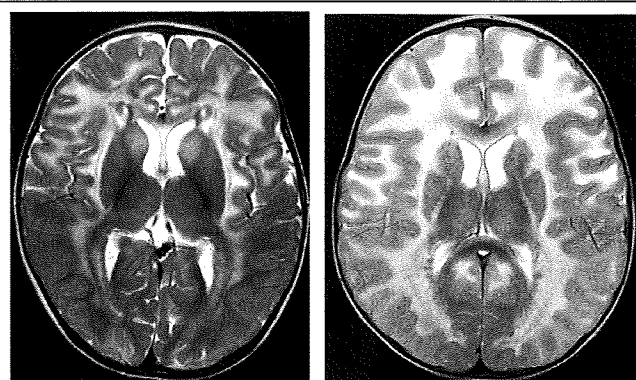
症例概要：2 例は 1 歳代、1 例は 2 歳代で、いずれも乳児期後半から精神運動発達の遅れを認めた。また 2 例で +2SD 以上の大頭を認めた。この 3 例は、いずれも *GFAP* 遺伝子の R239C 変異を認めた。

C. 研究結果

3 例ともに大脳で共通する異常所見としては、(1) 前頭部優位の白質信号異常 (T2 強調画像高信号、T1 低信号)、(2) 側脳室周囲の縁取り、(3) 基底核と視床の T2 高信号を認めた。小脳・脳幹では、(4) 小脳髄質・中脳被蓋・延髄背側に T2 高信号を認めた。(5) Gd による造影では、造影効果を側脳室周囲の縁取り部に認めた。

症例により大脳白質容量には差を認めたものの、前頭葉白質優位の信号異常と容量増加は共通していた。

程度の差はあるが、全例で脳幹部に異常信号領域を認めた。早期より脳幹の障害も来しやすいことが示唆された。



症例 1

症例 3

3 例とも大脳白質の信号異常は前頭葉が主体であった。うち 1 例では、大脳白質の信号異常が全体的に及ぶだけでなく大脳白質容量も全体的に大きく増加していた。

この大脳白質の異常に加えて、側脳室周囲の縁取り、基底核の信号異常の組み合わせは他の疾患では認められず、頭部 MRI での診断は非常に特異性が高いと考えられた。

E. 結論

頭部 MRI は乳児型 Alexander 病の診断に有用。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 1. 論文発表 なし 2. 学会発表なし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

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

報告者氏名 吉田眞理¹⁾

饗場郁子²⁾、奥田聡³⁾、橋詰良夫¹⁾、中川正法⁴⁾

1) 愛知医科大学加齢医科学研究所、2) 国立東名古屋病院神経内科、3) 名古屋医療センター神経内科、4) 京都府立医科大学大学院神経病態制御学

研究要旨

アレキサンダー病(A病)は小児期に発症しローゼンタールファイバー(RF)が出現し白質変性をきたす疾患として知られているが、近年 GFAP 遺伝子異常が明らかになり、成人発症例も報告されている。われわれは著明な白質変性をきたし、初期から前頭側頭型認知症が前景となった死亡時 73 歳女性例の A 病の臨床病理像を検討し高齢者の白質変性の鑑別疾患としての A 病の重要性を指摘した。また高齢発症例は小児期発症例に比して大脳白質変性の進行や RF 形成に違いがある可能性が示唆された。

A. 研究目的

アレキサンダー病(A病)は小児期に発症し、ローゼンタールファイバーが出現し白質変性をきたす疾患として知られているが、近年 GFAP 遺伝子異常が明らかになり、成人発症例も少数報告されている。われわれは臨床的に前頭側頭型認知症を呈した症例を、病理学的・遺伝子学的に検討し、GFAP 遺伝子異常を示す高齢発症の A 病であることを確認したので報告する。

B. 研究方法

症例は死亡時 73 歳女性。病理学的、遺伝子学的な検索に関して家族の同意を得ている。病理学的には通常の検索に加えて、GFAP、リン酸化ニューロフィラメント免疫染色などを施行し検討した。

C. 研究結果

〔臨床所見〕(既往歴) 29 歳時に両側の網膜剥離により光覚弁となる。(家族歴) 弟は 58 歳時行動異常で発症し進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) と診断され 68 歳時死亡。長男は歩行障害があり 45 歳時自殺。

(現病歴) 62 歳時より幻覚、幻聴、64 歳時より

歩行障害が出現、65 歳時 PSP を疑われた。MRI では初期から著明な脳幹、特に延髄の萎縮と前頭側頭葉の萎縮を認めた。徐々に無動無言状態となり、末期に S 状結腸癌を合併し死亡、全経過 11 年。

〔神経病理学的所見〕(1) 肉眼的には未固定脳重 800g、割面では大脳皮質・白質の萎縮軟化が強く、延髄は高度萎縮を示した。(2) 組織学的には大脳白質の有髄線維の脱落と粗鬆化が強く、オリゴデンドログリアは残存しているがアストロサイトの増生が乏しかった。ローゼンタールファイバーの形成は側脳室上衣下ではみられたが、大脳深部白質の血管周囲での形成は乏しかった。脳幹部では黒質の細胞脱落を認め、延髄は中脳、橋に比してきわめて小さく、錐体では小径有髄線維の脱落が強く、脊髄錐体路の変性を認めた。脳室上衣下や、黒質、延髄網様体、錐体路、脊髄前角の血管周囲にはローゼンタールファイバーを多数認めた。(3) 視神経萎縮(4) 老人性変化 NFT Braak stage II、老人斑や Lewy 小体は認めなかった。

〔遺伝子診断〕GFAP exon 4 の Arg258Cys の変異を認めた。

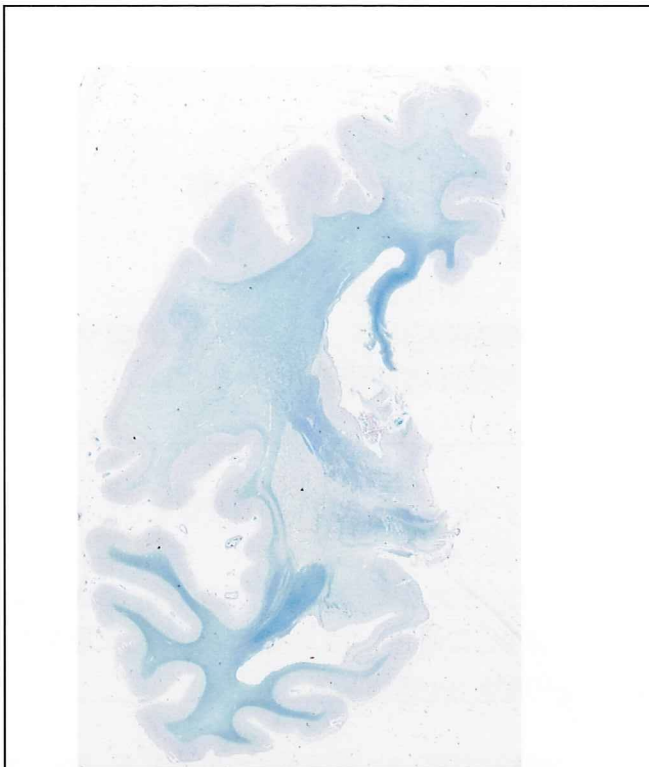


図 1 大脳白質の変性 髄鞘染色

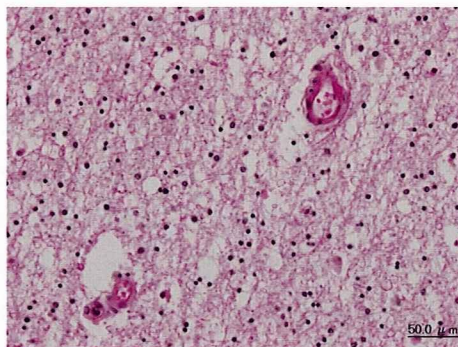


図 2 大脳深部白質の血管周囲にはローゼンタールファイバーの形成は乏しい HE 染色

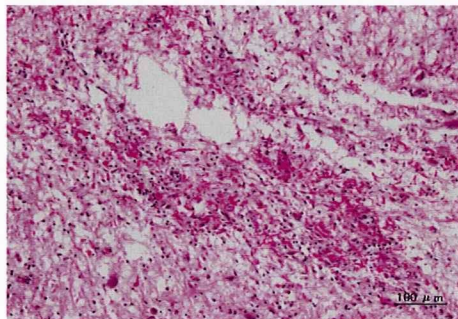


図 3 延髄網様体のローゼンタールファイバー HE 染色

D. 考察

成人発症の A 病の臨床特徴は、進行性の痙性麻痺、球麻痺/仮性球麻痺、口蓋ミオクローヌスであり、MRI では著明な延髄および上部脊髄の萎縮が特徴とされている。通常、大脳白質異常は軽度か目立たないとされているが、本例では著明な白質変性をきたし、初期から前頭側頭型認知症が前景となった点が特徴である。高齢者の白質変性の鑑別疾患として A 病は重要である。

また本例では大脳白質変性は脳幹、脊髄の変性より遅くはじまり、緩徐に進行する可能性が示唆された。さらにローゼンタールファイバーの形成は A 病の特徴的な病理所見であるが、本例の大脳白質では、変性がおきているにもかかわらず GFAP 陽性のアストロサイトの存在自体が乏しく、血管周囲のローゼンタールファイバーの形成もほとんどみられなかったことから、白質変性にアストロサイトの機能障害あるいは変性脱落が強く関連していることが示唆される。

E. 結論

高齢発症し、臨床的に前頭側頭型認知症を呈した A 病の臨床病理像を報告した。発症年齢による病理像の相違を明らかにすることは A 病におけるアストロサイトの機能障害を解明するうえで重要なヒントとなる可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 吉田 眞理 .Brain and Nerve 61:1308-1318,2009
2. 吉田 眞理, 曾根 美恵 .Brain and Nerve 61:1051-1060,2009

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 高松市

GFAP 遺伝子変異 (R276L) を有する Alexander 病の新たな 2 症例

分担研究者 滑川 道人 自治医科大学医学部 神経内科

研究協力者：瀧山 嘉久¹⁾，嶋崎 晴雄²⁾，本多 純子²⁾，迫江 公己³⁾，中野 今治²⁾

1) 山梨大学医学部 神経内科，2) 自治医科大学医学部 神経内科，3) 山梨大学医学部 血液科

研究要旨

GFAP 遺伝子の missense 変異(R276L)を有する Alexander 病(ALX)の新たな 2 症例を報告した。症例 1：60 歳男性。頭部 MRI では典型的な頸髄～延髄の著明な萎縮に加え，成人型 ALX では通常みられない基底核病変がみられた。症例 2：23 歳女性。元来食思不振症があり，9 歳より周期性嘔吐が加わり発育遅延がみられた。13 歳時には周期性嘔吐は自然軽快し，現在は無症状だが，経時的 MRI では信号変化を伴わずに延髄萎縮が進行している。これらの 2 症例は GFAP 遺伝子の R276L 変異が ALX の疾患責任変異である更なる臨床的証拠である。

A. 研究目的

2001 年に Alexander 病(ALX)の責任遺伝子が GFAP であることが判明して以降，若年型や成人型の存在も知られるようになった。成人型 ALX の臨床症状は，球症状，痙性麻痺，失調，口蓋ミオクロームスなどであり，延髄～頸髄の著明な萎縮という特徴的な MRI 画像を呈する。その像は「tadpole appearance」と呼ばれ，一見すると忘れがたい印象を与える奇妙な萎縮である。

2002 年に我々は GFAP 遺伝子の missense 変異(c.827G>T, p.R276L)を有する遺伝性成人型 ALX（病理確定診断）を報告した。以降 7 年経過したが，同変異を有する報告はない。GFAP 遺伝子内には SNPs も少なくなく，missense 変異が疾患責任変異であることを確定するには慎重を要する。そこでこの変異を有する新たな症例を探索する。

B. 研究方法

本症に特徴的な延髄～頸髄の著明な萎縮を呈する 7 例で GFAP 遺伝子検査を施行した。

C. 研究結果

2 例（いずれも孤発例）で上記変異を認め，4

例では別の GFAP 遺伝子変異を同定した。また 1 例では GFAP 遺伝子変異がなかった。なおこの 2 例では，それ以外の exon および exon-intron junction 領域には SNPs を含めて異常はなく，さらに 88 例（正常対照 78 例，疾患対照 10 例）ではこの変異を認めなかった。

症例呈示

患者 1：60 歳男性。46 歳時，脳挫傷以降，性格変化（易怒性）。徐々に言語不明瞭。57 歳時より歩行障害。59 歳時より嚥下障害。60 歳時の所見では，痙性四肢不全麻痺，仮性球麻痺，失調および認知機能障害を認めたが，口蓋ミオクロームスなし。頭部 MRI では典型的な「tadpole appearance」に加え，両側基底核病変を認めた。

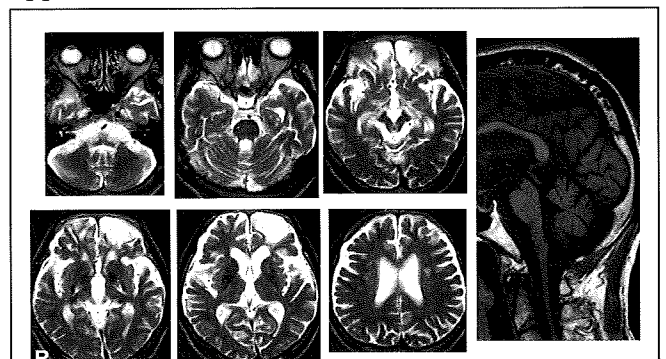


図1：症例1の頭部MRI画像.

左優位の前頭葉の脳挫傷後遺症に加えて、典型的な「tadpole appearance」、すなわち著明な頸髄～延髄および中脳被蓋の萎縮を認める一方で橋底部の膨らみが保たれるという奇妙な脳幹萎縮を認める。さらに成人型ALXでは通常みられない両側基底核病変がみられる。

症例2：23歳女性。幼少時より食が細かったが、9歳から周期性の食後嘔吐が出現。発育遅延の原因精査で施行した11歳時の頭部MRIにて、延髄背側に7mm大の造影病変あり。その他には異常所見なし。2年後には造影効果は消退し、周期性嘔吐も自然軽快。現在は140cmと低身長ではあるが、神経学的異常は認めない。しかし経時的MRIにて、信号変化を伴わずに延髄～頸髄萎縮の進行が確認された。



図2：症例2における経時的MRI変化.

左から11歳、13歳、16歳、19歳、23歳時の画像を示す。16歳時より経時的に延髄萎縮の進行が確認できる。なおこの萎縮部位には信号変化や造影効果を伴う病変は確認できない。

D. 考察

症例1は典型的な「tadpole appearance」を呈し、これには延髄～頸髄の著明な萎縮に加えて、中脳被蓋の萎縮も関与していることを再確認させた。またこの症例では、通常成人型ALXではみられない基底核病変が明らかであった点が興味深かった。

症例2では臨床的に非典型的な神経性食思不振症の、そしてMRI画像からは脳幹部腫瘍の鑑別疾患としてALXが挙げられることを示している。

またこの症例は症状が自然軽快してから10年以上も無症状で経過している点も特徴的である。ALXの臨床症状は自然軽快しうることもありえ、予後は決して悲観的ではない可能性を示唆した。

さらにこの症例は、成人型ALXの特徴である著明な延髄～頸髄萎縮の形成過程を追った点が重要である。経過を追った報告は1例のみ(Romano et al, Lancet Neurol 2007)である。今までは萎縮は信号変化や造影効果を伴う活動性病変の癍痕と考えられていたが、本例の観察から、それ以外の萎縮の進行がありうる事が明らかとなった。

これらの2症例は、GFAP遺伝子のR276L変異が、ALXの責任変異である更なる臨床的証拠であるといえる。この変異を有する症例はこれで4例となり、本邦のALX全国調査で最も頻度の高い遺伝子変異であることが判明した。

E. 結論

GFAP遺伝子のR276L変異が疾患責任変異である更なる臨床的証拠を示した。成人型ALXでも基底核病変がありうる事、ALXの臨床症状は自然軽快し、10年間以上も神経学的異常を呈さないことがありうる事、そして延髄萎縮の進行過程を観察できた。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：現在投稿中および準備中

2. 学会発表：

滑川道人，嶋崎晴雄，本多純子ら。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。(抄録集 p.200)

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

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
(分担)研究報告書

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

分担研究者 中川正法 京都府立医科大学大学院 神経内科学

研究協力者 笹山博司¹⁾、山口政光²⁾、永井里佳²⁾

1)京都府立医科大学大学院 神経内科学 2)京都工芸繊維大学大学院 染色体工学

研究要旨

Alexander 病の病態モデルとして変異 *GFAP* を導入したショウジョウバエモデルを作成することを試みた。Wild-type、R239C、R416W の *GFAP* 発現ベクターをそれぞれ作成し、ショウジョウバエの受精卵に遺伝子導入させた。スクリーニング検査にて各 *GFAP* が導入されたショウジョウバエを確認できたため、今後 line 化を行っていく予定である。ショウジョウバエは遺伝子の効果が表現型として現れるので、ヒトの遺伝病の病態機序を明らかにする上で有用であり、本研究により Alexander 病の原因解明が進む可能性がある。

A. 研究目的

現在までに Alexander 病のモデルとして培養細胞、マウスを使った研究がおこなわれてきたが、病態機序を解明するには不十分である。われわれは病態解明へのモデルとして変異 *GFAP* を導入したショウジョウバエモデルを作成し研究を行うことで Alexander 病の原因究明の可能性を示す。

B. 研究方法

遺伝子導入をさせるための *GFAP* 発現ベクター(wild-type、R239C、R416W)を作成した。この発現ベクターはW遺伝子をマーカーとしてもつがヒト GFP 遺伝子も同時に導入した。作成したベクターをショウジョウバエの受精卵にマイクロインジェクションを行い遺伝子導入させた。*GFAP* を保

有するショウジョウバエの表現型は赤眼になるため、赤眼のショウジョウバエを回収する。続いて赤眼のショウジョウバエとバランス染色体をもつショウジョウバエとを交配させる(図 1)。

C. 研究結果

スクリーニングにて変異 *GFAP* を導入したショウジョウバエに赤眼がみられた(wild-type、R239C、R416W)(図 2)。赤眼を呈するショウジョウバエを 1 匹ずつ回収し、バランス染色体をもつショウジョウバエ系統と交配し、次世代で生まれてくるショウジョウバエで line 化を行う。

D. 考察

ショウジョウバエとヒトは生物としての

基本的仕組みに大きな違いは認めない。シヨウジョウバエは遺伝子の効果が表現型として現れるので、ヒトの遺伝病の病態機序を明らかにする上でも有用である。ただし、シヨウジョウバエは、ヒトの神経系を構成する遺伝子のホモログをほぼ有するが *GFAP* はシヨウジョウバエにホモログを有していないため、表現型にうまく表れない可能性もある。また、表現型に現れた場合も慎重な検討が必要である。

E. 結論

Alexander 病の病態モデルとしてシヨウジョウバエモデルの作成を試みた。本研究によるシヨウジョウバエモデルを用いることにより Alexander 病の原因解明が可能になるものと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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 Neuropathologica* 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. *Internal Medicine* 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 research* 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. *Clinical Neuropharmacology* 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: 986-990.

H. 知的所有権の取得状況

なし

図1 ショウジョウバエモデル作成のための交配図

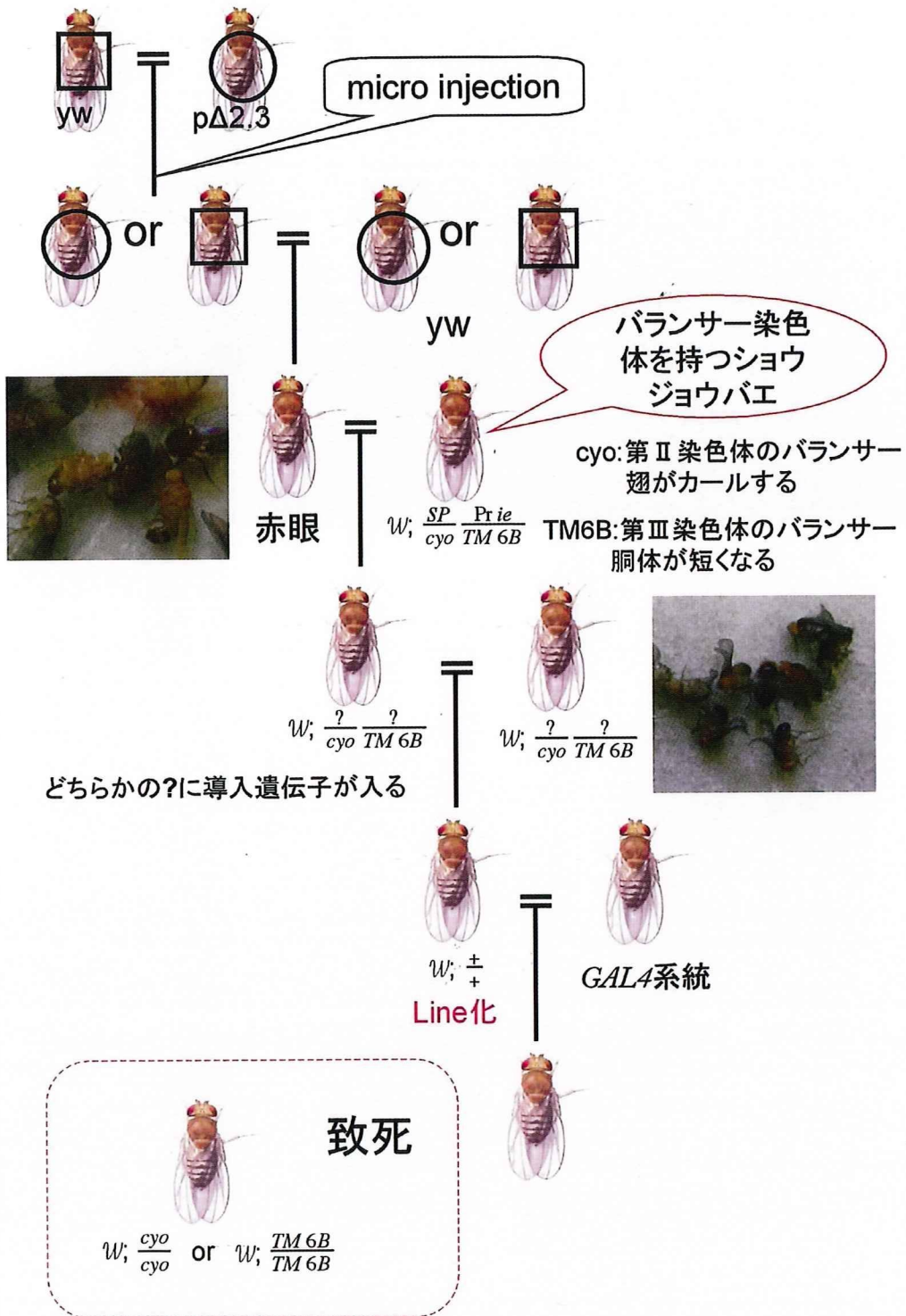


図2 スクリーニング：赤眼(矢印)のショウジョウバエに遺伝子が導入されている



研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	Neuroscience Letters	458	11-14	2009
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.	Movement Disorders	24	1393-1395	2009
吉田眞理, 三室マヤ, 橋詰良夫, 早川恵理, 平山幹生.	脳肉芽腫性血管炎とβアミロイド沈着.	神経内科	70	181-187	2009
吉田眞理	FTLD-Uの病理	BRAIN and NERVE	61	1308-1318	2009
吉田眞理, 曾根美恵.	多系統萎縮症の神経細胞変性はいかに起こるか?	BRAIN and NERVE	61	1051-1060	2009
Kasai T, Tokuda T, Ishigami N, Sasayama H, Foulds P, Mitchell DJ, Mann DM, Allsop D,	Increased TDP-43 protein in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis.	Acta Neuropathologica	117	55-62	2009

Azuma Y, Shiga K, Ishii R, Yamaguchi T, Niwa F, Nakagawa M.	Polymyositis with atypical pathological features associated with thymic carcinoma.	Internal Medicine	48	163-168	2009
Noguchi-Shinohara M, Tokuda T, Yoshita M, Kasai T, Ono K, Nakagawa M,	CSF alpha-synuclein levels in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease.	Brain research	1251	1-6	2009
Noto Y, Tokuda T, Shiga K, Tsuchiya A, Yazaki M,	Cardiomyopathy in a Japanese family with the Glu61Lys transthyretin variant: a new phenotype.	Amyloid	16	99-102	2009
Mizuno T, Kondo M, Ishigami N, Tamura A, Itsukage M, Koizumi H, Isayama R, Hosomi A, Nagakane Y,	Cognitive impairment and cerebral hypoperfusion in a CADASIL patient improved during administration of lomerizine.	Clinical Neuropharmacology	80	113-116	2009
Sakai K, Yamada K, Nagakane Y, Mori S, Nakagawa M,	Diffusion tensor imaging may help the determination of time at onset in cerebral ischemia.	JNNP	80	986-990	2009

班会議プログラム・抄録

第 1 回アレキサンダー病研究班会議

「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)」班(アレキサンダー病研究班)の第 1 回班会議を下記の内容で行いたいと存じます。

日時：平成 21 年 7 月 3 日(金)
昼食 午後 12 時 30 分～13 時
班会議 13 時 ～15 時

場所 京都府立医科大学 基礎学舎 3F 会議室

議題

1. 班長挨拶
2. 出席者の自己紹介
3. 研究費の経理処理について(山崎)
4. 研究班の目的と研究の進め方について(吉田)
難治性疾患克服研究事業の研究計画内容の報告
アレキサンダー病オーバービュー
当院で施行した GFAP 遺伝子解析について
5. 全国疫学調査の内容について
6. 次回の班会議について
7. その他

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
〒602-0841
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

平成 21 年度厚生労働科研費補助金 難治性疾患克服研究事業

アレキサンダー病研究班 平成 21 年度 第 2 回班会議

(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 12 月 11 日(金) 12:30-15:00 京都府立医科大学 基礎学舎 3F 会議室

プログラム

昼食 12:30~13:00

研究発表 13:00~15:00 (1 演題 15 分 (発表 10 分、質疑応答 5 分))

1. 「Alexander 病の全国有病者数調査結果報告および臨床症状に関する二次調査中間報告」

京都府立医科大学神経内科 吉田誠克

2. 「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、小牧宏文、佐久間 啓
野々田 豊

3. 「前頭側頭型認知症を呈した高齢発症の Alexander 病」

愛知医科大学加齢医科学研究所	神経病理学	吉田眞理、橋詰良夫
国立東名古屋病院	神経内科	饗場郁子
名古屋医療センター	神経内科	奥田聡
京都府立医科大学	神経内科	中川正法

4. 「GFAP 遺伝子の missense 変異(R276L)を有する成人型 Alexander 病の新たな 2 症例」

自治医科大学	神経内科	滑川道人、嶋崎晴雄、本多純子、中野今治
山梨大学医学部	血液内科	迫江公己
同	神経内科	瀧山嘉久

5. 「家族性 Alexander 病(V87G)2 剖検例の臨床・病理」

鹿児島大学医歯学総合研究科	神経内科・老年病学	岡本裕嗣、児玉大介、高嶋 博
岩尾病院		中村尚人
鹿児島大学分子病理病態研		出雲周二
京都府立医科大学	神経内科	中川正法

6. 「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	笹山博司、中川正法
京都工芸繊維大学大学院	染色体工学	山口政光、永井里佳

演題 1

Alexander 病の全国有病者数調査結果報告および臨床症状に関する二次調査中間報告

京都府立医科大学	神経内科	吉田誠克、笹山博司 中川正法
国立精神・神経センター	小児神経科	佐々木征行
愛知医科大学加齢医科学研究所	神経内科	吉田眞理
自治医科大学	神経内科	滑川道人
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	神経内科・老年病学	岡本裕嗣
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	辻野精一

【目的】本邦における Alexander 病の全国的な実態把握、診断基準の確立を行うこと。【方法】日本神経学会および日本小児科学会、日本小児神経学会の教育施設及び教育関連施設 1265 施設を対象に 2004 年 8 月から 2009 年 7 月における Alexander 病の有病者数調査を行った。Alexander 病の定義は論文報告から暫定的に作成した臨床診断基準に GFAP 遺伝子変異あるいは特徴的な病理所見を認めたものを「確定例」、臨床的に Alexander 病が疑われるが GFAP 遺伝子変異陰性の症例を「疑い例」とした。症例をもつ施設については病型別に臨床所見、病理所見および治療・ケアの現状について二次調査を行った。

【結果】全国有病者数調査の回答率は 73.3%。「確定例」は 39 施設 46 名（乳児型 15 例（32.6%）、若年型 10 例（21.7%）、成人型 21 例（45.7%））、有病者数は約 60 名と推定。「疑い例」は 14 施設 18 名。二次調査は回答率 50.0%（12 月 7 日現在）。中間報告ではあるが各病型の臨床的特徴を報告する。

【結論】本邦における Alexander 病の総有病者数および病型別有病者数を明らかにした。二次調査の結果がまとめ次第、診断基準および治療・ケアの指針の作成に着手する。

演題 2

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、小牧宏文、佐久間 啓
野々田 豊

【はじめに】Alexander 病は非常に稀な疾患である。乳児型では、大頭に加えて精神運動発達遅滞、けいれん発作などを伴うことが多い。診断には頭部 MRI が有用である。我々が経験した Alexander 病患者の頭部 MRI 所見について検討した。また 10 年間経過を追っている乳児型 Alexander 病の女児で認められた頭部 MRI 画像所見の変化についても報告する。

【症例】初診時 1 歳から 4 歳の女児 3 例、男児 1 例である。いずれも大頭を認めた。1 例は熱性けいれんで MRI 検査を受けて偶然異常を指摘された。他の 3 例は精神運動発達遅滞を伴った。4 例ともに GFAP 遺伝子変異を確認して診断した。

【頭部画像所見】4 例いずれも、大脳では前頭部優位の白質信号異常 (T2 強調画像高信号, T1 低信号), 脳室周囲の縁取り, 基底核と視床の T2 高信号, 小脳白質に加え中脳被蓋と延髄背側に T2 高信号を認めた。Gd による造影効果を脳室周囲の縁取り部に認めた。2 歳の男児では、皮質下白質に FLAIR 画像で低信号を認め、初期より嚢胞状の変化があると考えた。そのため当初この患児は Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC) も疑われていた。

長期経過をみた 1 例では、9 歳時には皮質下白質が T2 で高信号, T1 と FLAIR で低信号を認め、嚢胞化していた。1 歳時と比較して脳幹の萎縮が進行していた。また橋から延髄背側部に T2 高信号部位に認めた。

【考察】今回検討した Alexander 病の小児では、病初期より比較的均質な頭部 MRI 画像が得られた。前頭葉皮質下から基底核まで広がる信号異常と脳室周囲の縁取りが特徴的であった。症例によっては皮質下の嚢胞状の変化が病初期より現れることがあり、MLC との鑑別を要する場合がある。長期経過を追った例では、脳幹異常信号は病初期より認めていたが、仮性球麻痺と口蓋ミオクロームスはずっと遅れて出現した。通常乳児型では口蓋ミオクロームスの記載はない。乳児型でも長期経過を追うと、脳幹の異常が進行するために口蓋ミオクロームスが出現することがある。