

## 先天性大脳白質形成不全症の診断と治療

小坂仁<sup>1</sup>、新保祐子<sup>1</sup>、黒澤健司<sup>2</sup>、永井淳一<sup>3</sup>、井上健<sup>4</sup>

神奈川県立こども医療センター 神経内科 1)、遺伝科 2)、検査科 3)

国立精神・神経センター 神経研究所 4)

### 先天性大脳白質形成不全症の診断

Pelizaeus-Merzbacher Disease, PMD(*PLP1*) : 原因遺伝子である *PLP1* の解析を行い、新規遺伝子変異を 3 例において見いだした。また *PLP1* 変異にはスプライシング異常をきたすと思われる変異が含まれる。これらの病因意義を検証するための mRNA 解析系の確立は、臨床上重要である。脳での発現量を 100 とした場合、血液：ファイibroblast：iPS での相対発現量は 0 : 1 : 10-20 であった。iPS は *PLP1*mRNA 解析ためのあるいはそれ以外の髄鞘化不全原因遺伝子探索のリソースとしても重要なことが示唆された。また T7 リガーゼを用いて、線形増幅することにより、血液からも *PLP* mRNA の検出が行えることを示した。Pelizaeus-Merzbacher Like Disease, PMLD(*JGC2*) : 初めて *JGC2* 発現調節部位の異常を見だし、分子レベルでの解析を進め、髄鞘化における *JGC2* の働きを明らかにした。Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum, HABC : 原因遺伝子確定を目的に髄鞘化に関わる候補遺伝子の解析を行ったが異常を見だし得なかった。Hypomyelination and congenital cataract, HCC, (*DRCTNNB1A*) : 2 例について *DRCTNNB1A* 解析を行った。いずれも片側アレルのミスセンス変異を見いだした。

### 根本治療薬の開発

PLP 重複による PMD 患者の治療薬開発を目的として細胞スクリーニングより得られた、候補薬の中から 8 種類を選定した。これらの薬物を正常マウスに人で安全性が確認されている最大量を体重換算し、1 週間強制投与した。その後片側大脳より mRNA を抽出し、発現量を測定した。その結果、1 種類の薬物で mRNA の有意な減少をみた。(p<0.05)

分担研究抄録

## 7テスラ MR 装置を用いた Pelizaeus-Merzbacher 病モデルマウス (Msd マウス) 脳画像研究

亀田メディカルセンター小児科

高梨潤一

抄録

Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) では髄鞘低形成を反映して、T2 強調画像にて広範な高信号を呈する。また MR spectroscopy (MRS) では髄鞘マーカーである Choline (Cho) の低下が報告されている。今回 PMD のモデルマウス (Msd マウス) の脳画像解析を施行した。

対象・方法；対象は Pelizaeus-Merzbacher 病のモデルマウス (Msd マウス、3 週齢) 8 匹、正常マウス (3 週齢) 10 匹である。放射線医学総合研究所の 7 テスラ MR 装置を用いて MRI (T2 強調画像 TR/TE=3000/10N (N=1-10), slice thickness 1mm; MRS, PRESS 法, TR/TE/NEX=2500/20/256, VOI=2x2x2mm, analyzed with LCModel) を撮像した。

結果；T2 強調画像で Msd マウス白質は正常マウス白質に比して高信号を呈した。T2 map では白質のみならず灰白質、基底核にも T2 値の有意な延長を認めた。MRS では、N-acetylaspartate (NAA) の上昇と Choline (Cho) の低下を認めた。Cho は髄鞘のマーカーであり、その低形成を反映した所見と考えられた。NAA 高値は N-acetylaspartylglutamate (NAAG) 高値を反映している可能性がある。

結論；モデルマウスの脳形態を明瞭に、脳代謝を非侵襲的に解析することが可能となり、新たな治療法の有用性評価などに応用可能である。

分担研究抄録

## Pelizaeus-Merzbacher 病の遺伝カウンセリング

黒澤健司<sup>1)</sup>、小坂仁<sup>2)</sup>、永井淳一<sup>3)</sup>、西川智子<sup>4)</sup>

神奈川県立こども医療センター 1) 遺伝科、2) 神経内科、3) 検査科、4) 認定遺伝カウンセラー

Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) の遺伝カウンセリングの難しさは、本疾患が 1) 遺伝的異質性の高い先天性大脳白質形成不全症の一つであることのほかに、2) 児の診断が母親の保因者状態を示唆すること、3) 診断確定を目的とした検査では X 連鎖性疾患としての説明のほかに染色体異常症に由来する場合を想定し説明が必要なこと、などが上げられる。現在まで当施設では 69 家系の解析を行い、PLP1 重複を 16 家系 (転座 1 家系、挿入 1 家系)、遺伝子内変異を 5 家系に検出した。重複家系 11 家系で母親の保因者診断がなされていた。直接面接をして、次子の希望がある (あった) と答えた家系は、6 家系であった。保因者診断施行率および次子希望の割合は、他の遺伝性疾患と比較しても低くない。この背景に、PMD が家族に受容されていることや遺伝的問題が正確に理解されていること、などが上げられる。面接を通して明らかとなった家族の葛藤を、文献的考察を加えつつまとめた。(本症の遺伝子解析研究においては、施設内倫理委員会の承認を得ている)

分担研究抄録

## 先天性大脳白質形成不全症における網羅的遺伝子診断と遺伝子型・ 症状関連分析

山本俊至

東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート 特任准教授

### A. 研究目的

Plizaeus-Merzbacher 病(以下)、PMD と診断される先天性大脳白質形成不全症は多くの場合、*PLP1* 遺伝子の重複あるいは遺伝子変異による。このうち特に重複例においては、ゲノムの重複サイズと臨床症状との関連はまだよくわかっていない。この関連性を明らかにすることを目的として解析を行った。

### B. 研究方法

*PLP1* に関して、直接塩基決定法による全塩基解析と MLPA 法によるゲノムコピー数解析を行い、重複が疑われる症例に関してアレイ CGH 法でその領域範囲を解析し、さらに fiber-FISH 法で挿入方向を確定した。異常が認められなかった症例については *GJC2* と *SLC16A2* の解析を行った。

(倫理面への配慮) 学内倫理委員会の承諾を得て行った。

### C. 研究結果

MLPA 法により、*PLP1* の重複が疑われる所見を示した 7 症例についてアレイ CGH 法で重複領域を決定し、いずれも 1 Mb 以下であった。過去に報告のない、*PLP1* の部分重複が 1 例存在した。挿入方向は全例タンデム方向であった。臨床症状との関連では、重複サイズが小さな症例でも症状が重い例があり、相関はなかった。*GJC2* と *SLC16A2* は 10 検体超の解析で異常が認められなかった。

### D. 結論

*PLP1* の重複による PMD では臨床症状を規定する要因として、重複ゲノム領域の大きさではなく、重複が起こった領域の複雑なゲノム構造異常の関わりが想定された。さらに詳細な検討が必要である。

分担研究抄録

## 当施設における PLP1 遺伝子解析の実際と後方視的検討： 先天型 Pelizaeus-Merzbacher 病から家族性痙性対麻痺 2 型まで

岩城 明子

(九州大学生体防御医学研究所・遺伝情報実験センター・ゲノム機能学分野)

当施設では病理所見により Pelizaeus-Merzbacher 病 (PM 病) と診断された男児で本邦初となった PLP1 遺伝子(*PLP1*)の点変異を報告して以来、全国の臨床医から依頼を受け PM 病疑いの患者の遺伝子解析を行ってきた。当初は点変異のみ知られていたが、その後 *PLP1* の完全重複 (コピー数異常) や欠失でも発症すること、さらに両下肢の痙性だけが最初に出現し病気の進行に伴い他の症状も現われる家族性痙性対麻痺 2 型 (SPG2) も *PLP1* の異常で起ることが明らかとなった。我々はこれまでに PLP1 遺伝子病を数多く経験し、点変異 26 例、重複 26 例、欠失 1 例を同定している。欧米からの報告に比べ点変異が多く見られた。また、点変異の位置と種類は家系ごとに異なり、重症な先天型 PM 病から成人発症 SPG2 まで幅広いスペクトラムを呈することがわかった。今年度報告した症例と合わせて発達到達点を基準に症例を分類し後方視的検討を行った。PM 病が疑われた症例で PLP1 遺伝子異常が同定されたのは半数程度であったことより遺伝的多様性が示唆された。

**Pelizaeus-Merzbacher 病の治療法開発にむけた研究：基盤整備**

井上 健、守村敏史、余 荔華

国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第二部

背景：現在、PMD をはじめとする先天性大脳白質形成不全症には、根治療法がない。我々は、先天性大脳白質形成不全症の治療法開発を目指して、多面的なアプローチを行なっている。その経過について発表する。

方法と結果：PMD のモデルマウスとして、点変異モデル MSD に加え、重複のモデルとなる Tg を入手し、コロニーを確立している。MSD は昨年までにクルクミンによる治療法研究に用いて、その効果を実証した。Tg マウスはヘテロ接合体では6ヶ月齢から tremor などの神経症状が出現する遅発性の髄鞘破壊と軸索変性が起こることが知られている。一方ホモ接合体は MSD 同様に約4週齢で死亡する。現在、我々はこれらのマウスを用いて、クルクミンほか複数の薬剤投与による治療効果の検証を行なっている。

候補薬剤の分子薬理機序の解明には、培養系での解析が必須である。そこで、我々はオリゴデンドロサイトの初代培養系を確立した。様々な条件検討により、1%HS+thyroid hormone 投与により、PLP1 と MBP の発現と樹状突起の伸展など、成熟したオリゴデンドロサイトを得ることができるようになっている。

考察：先天性大脳白質形成不全症の治療法開発に向けた取り組みについて報告した。患者からの生体試料の収集とともに、基礎研究の基盤整備は、治療法開発のための大きな柱になる。これらの研究試料は、小動物用 MRI を用いた画像解析研究など、新たな手法を用いた病態解明研究にも有用である。今後、これらのモデル動物や培養細胞系を用いて、先天性大脳白質形成不全症の治療法開発のための基礎研究を進めていく。



2009年11月

診療科 責任者様

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究班  
研究代表者 井上 健  
（国立精神・神経センター神経研究所）

特定疾患の疫学に関する研究班  
研究代表者 永井正規  
（埼玉医科大学大学公衆衛生学）

### 「先天性大脳白質形成不全症の全国実態調査」へのご協力をお願い

拝啓

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患研究事業）「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究」班と「特定疾患の疫学に関する研究」班との共同研究により、わが国における先天性大脳白質形成不全症（ペリツェウス・メルツバッハ病及びその類縁疾患）の実態を把握するための全国疫学調査を実施することになりました。本調査研究は、日本小児神経学会の支援を受け、全国の医学部大学病院小児科および小児神経科専門医師が所属する医療機関に対してご協力お願いしております。

つきましては、ご多忙中のところ誠に恐縮でございますが、過去1年間（2008年4月1日～2009年3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11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。診断基準（案）を同封させて頂きましたので、これを参考にして頂けますと幸いです。患者ありの場合は、葉書の「1. あり」に○をつけ、症例数をご記入ください。そのうち、遺伝子診断による変異が同定されている症例の数もお分かりでしたらご記入いただけますと幸いです。

また、該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、葉書の「0. 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。

該当する患者ありの場合は、後日個人票を送らせて頂きますので、あわせてご協力くださいますよう重ねてお願い申し上げます。

この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

何卒ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

敬具

先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究班 事務局  
〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1  
国立精神・神経センター神経研究所  
疾病研究第二部 室長 井上 健  
電話: (042)346-1713 FAX: (042)346-1743  
Eメール: kinoue@ncnp.go.jp



平成 21 年 9 月 18 日

御 依 頼

日本小児神経学会会員各位

先生には益々ご健勝で御活躍のことと存じます。

さて日本小児神経学会共同研究支援委員会では下記研究の支援を行っています。

本委員会は学会員の研究を支援し、その成果で患者に対して治療として還元ができることを願っております。

本研究が発展し新たな研究成果を得るためには、会員の皆様の積極的なご協力が不可欠です。井上 健先生の研究申請課題について御協力のほどよろしくお願いいたします。

研究課題番号	09-04
申請者氏名	井上 健
所属機関	国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第二部 電話番号：042-346-1713 FAX:042-346-1743 Email:kinoue@ncnp.go.jp
研究課題名	「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究」
依頼内容	学会員による全国疫学調査の調査票の記入と返送、さらに対象患者の遺伝子解析研究への参加の要請。

日本小児神経学会共同研究支援委員会

委員一同

委員長 杉江 秀夫

日本小児神経学会理事長 大澤真木子

## 先天性大脳白質形成不全症の診断基準（案）

### I. 中枢神経系の白質（髄鞘）の形成が先天的あるいは遺伝的に不十分な疾患群

画像所見：頭部 MRI の T2 強調画像で、白質にびまん性の高信号領域を認める。

臨床所見：精神運動発達遅滞があり、次第に痙性四肢（下肢）麻痺を呈する。

本調査では、さらに下記の 3 群に分けて調査を行います。

#### (1) Pelizaeus-Merzbacher Disease（疑い症例を含む）

主に男児で、多くは病初期に眼振を認め、乳児期より腱反射亢進および原始反射の残存を認める。小脳症状やジストニアを呈する症例もある。

聴性脳幹反応は、多くは II 波以降の後期成分の減弱ないし消失を認める。多くは末梢神経伝導が正常であり、中枢神経に限局した異常を示す。

半数以上の例でプロテオリピドプロテイン (PLP1) 遺伝子の異常が証明される（注 1）。

#### (2) Pelizaeus-Merzbacher Like Disease

女児あるいは男児で上記 (1) の特徴を示し、PLP1 遺伝子変異（遺伝子重複、欠失および点変異）が除外されたもの、あるいは Gap junction protein A12; GJCA12（別名 connexin 47）遺伝子に変異が見出された（あるいはその疑いがある）もの。

#### (3) その他の先天性大脳白質形成不全症（診断未確定例を含む）

上記の基準を満たさないが、中枢神経系の髄鞘形成不全を病態の一部あるいは全部として認めるもの（注 2）。

#### ～除外診断～

白質の病変が、明確に脱髄（髄鞘の破壊）によると考えられる疾患。たとえば副腎白質ジストロフィー症 (ALD)、異染性白質ジストロフィー症 (MLD) など。

注 1 遺伝子解析による PLP1 遺伝子異常は必ずしも本調査での診断には必須でなく、臨床診断のみ（遺伝子診断未施行）の症例を含む。

注 2 髄鞘の低形成以外に染色体異常、基底核萎縮、小脳萎縮、末梢神経病変、白内障、若白髪、歯数不足、骨病変、性腺機能低下症、T3 高値かつ TSH 正常、感音性難聴、ヒルシュスプルング病のうち 1 つ以上の症状を呈することがある。

先天性大脳白質形成不全症 全国実態調査 一次調査票

施設名；

診療科名；

記載医師氏名；

記載年月日； 平成21年 月 日

患者の有無と例数およびそのうち遺伝子変異が証明された例数

(1) Pelizaeus-Merzbacher Disease	0. なし	1. あり ____例	うち遺伝子 変異あり ____例
(2) Pelizaeus-Merzbacher Like Disease	0. なし	1. あり ____例	うち遺伝子 変異あり ____例
(3) その他の先天性大脳白質形成不全症	0. なし	1. あり ____例	うち遺伝子 変異あり ____例

注意事項；

- ・同封の診断基準案を参照の上、貴診療科の2008年度1年間(2008.4.1-2009.3.31)の受診患者についてご記入ください。
- ・患者ありの場合は、1.に○をつけ、例数をご記入下さい。そのうち遺伝子変異が同定済みの症例の数を隣の欄にご記入願います。
- ・該当患者のない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、0.なしとしてご返送ください。
- ・後日各症例について二次調査を行いますのでご協力ください。**2009年11月30日までにご返送頂ければ幸いです。**

お問い合わせは 国立精神・神経センター神経研究所  
疾病研究第二部 井上 健

電話：(042)346-1713 FAX：(042)346-1743 Email:kinoue@ncnp.go.jp まで

2010年1月

診療科 責任者様

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究班  
研究代表者 井上 健  
（国立精神・神経センター神経研究所）

特定疾患の疫学に関する研究班  
研究代表者 永井正規  
（埼玉医科大学大学公衆衛生学）

### 「先天性大脳白質形成不全症の全国実態調査」へのご協力をお願い

拝啓

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、過日、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患研究事業）「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究」班と「特定疾患の疫学に関する研究」班との共同研究により、わが国における先天性大脳白質形成不全症（ペリツェウス・メルツバッハ病及びその類縁疾患）の実態を把握するための全国疫学調査のご依頼を致しましたが、まだご回答を頂いておりません。

つきましては、ご多忙中のところ誠に恐縮でございますが、できる限り正確な調査をいたしたく、過去1年間（2008年4月1日～2009年3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、2010年1月31日までにご返送くださいますようお願い申し上げます。診断基準（案）を同封させて頂きましたので、これを参考にして頂けますと幸いです。患者ありの場合は、葉書の「1. あり」に○をつけ、症例数をご記入ください。そのうち、遺伝子診断による変異が同定されている症例の数もお分かりでしたらご記入いただけますと幸いです。

また、該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、葉書の「0. 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。

該当する患者ありの場合は、後日個人票を送らせて頂きますので、あわせてご協力くださいますよう重ねてお願い申し上げます。

この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

また、本状と行き違いにご回答を頂いている場合には、失礼をお許し下さい。

何卒ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

敬具

先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究班 事務局  
〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1  
国立精神・神経センター神経研究所  
疾病研究第二部 室長 井上 健  
電話: (042)346-1713 FAX: (042)346-1743  
Eメール: kinoue@ncnp.go.jp

2010年2月

診療科 責任者様 主治医様

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究班

研究代表者 井上 健

（国立精神・神経センター神経研究所）

特定疾患の疫学に関する研究班

研究代表者 永井正規

（埼玉医科大学大学公衆衛生学）

## 「先天性大脳白質形成不全症の全国実態調査」へのご協力をお願い

拝啓

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

先般、先天性大脳白質形成不全症（ペリツェウス・メルツバッハ病及びその類縁疾患）の全国疫学調査（一次調査）につきまして、貴診療科のご協力をお願い申し上げましたところ、ご多忙中にもかかわらずご協力をいただき誠にありがとうございました。

ご回答に基づきまして、第二次調査個人票を同封致しました。重ねてのお願いで誠に恐縮ですが、一次調査でご回答いただきました過去1年間（2008年4月1日～2009年3月31日）の貴診療科における先天性大脳白質形成不全症の症例（一次調査の葉書のコピーを同封致しました）につきまして、個人票に可能な範囲でご記入いただき、2月末日までにご返送いただきますようお願い申し上げます。個人票の記載内容につきましては、個人の秘密は固く守り、患者の皆様への直接の問い合わせは致しません。本調査研究は、日本小児神経学会の共同研究支援の指定を受け、国の「疫学研究に関する指針」に基づき、国立精神・神経センター倫理委員会にて審査・承認されております。対象となる患者さんの同意を得る必要はございませんが、同封の「先天性大脳白質形成不全症の患者様へのお知らせとお願い」の文書を院内に掲示、あるいは対象患者様ご家族にお渡し願います。

また、匿名化のために、貴院のカルテ番号は個人票には記載せず、同封の【第二次調査個人票の“調査対象者番号”とカルテ番号対応表】（水色）にご記入いただき、個人票には対応する“調査対象者番号”のみをご記入くださいますようお願いいたします。なお、お手数ですが、対応表は2011年12月末日まで、貴院にて保管いただきますようお願い申し上げます。保管期間を過ぎましたら、シュレッダーにかけるなどお取り扱いにご注意の上、破棄して頂いて結構です。

先生方には多大なご負担をおかけすることとなり、誠に恐縮でございますが、二次調査についても、何卒ご協力くださいますようよろしくお願い申し上げます。いただいた情報をもとに、本邦における先天性大脳白質形成不全症の実態を明らかにすることにより、まだ認識度が低いこの疾患の患者の皆様への医療行政サービスの向上への一助になれば、と班員一同考えております。

なお、本研究班では、先天性大脳白質形成不全症の医療の充実を目指し、疫学調査以外にも遺伝子診断の臨床応用への基盤整備、リンパ芽球など生体試料の収集と登録、患者家族会設立のサポート、治療法開発のための基礎研究などを行っております。本疫学調査以外の分野でも先生方からのご指導、ご協力を賜りたいと考えておりますので、今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

何卒ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

敬具

先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究班 事務局

〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

国立精神・神経センター神経研究所

疾病研究第二部 室長 井上 健

電話: (042)346-1713 FAX: (042)346-1743

Eメール: kinoue@ncnp.go.jp

## 先天性大脳白質形成不全症の患者様へのお知らせとお願い

当院では、厚生労働省の研究班と協力して、「全国疫学調査」を行うことになりました。ペリツェウス・メルツバハ病などの先天性大脳白質形成不全症は、日本に何人ぐらいの患者様がいらっしゃるのか、どのような症状があり、どのような治療を受けておられるのかほとんどわかっておりません。そこで当院では厚生労働省の研究班に協力をしてこれらを調査し、得られた成果をこの病気の診断や治療のために役立てたいと考えております。このため、先天性大脳白質形成不全症で当院受診中の患者様に、調査へのご協力をお願い申し上げます。

### 【ご協力いただきたいこと】

- あなたの診療情報(カルテに記載されている検査結果など)を使わせて下さい。

### 【ご協力にあたり、ご理解いただきたいこと】

- あなた個人あるいはご家族にお電話などで直接問い合わせることは一切ありません。調査は、あなたの主治医が、カルテに記載されている検査結果などを、所定の調査票に記入することにより行います。
- あなた個人の情報は、厳重に管理します。調査票には「性、生年月(日は除く)」、「氏名のイニシャル」および「住所の都道府県名」を記載します。しかし「カルテ番号、実際の氏名、都道府県名以外の住所、電話番号」など、個人を特定出来る情報は記載しません。また、調査票の内容は、すべて数字に置き換えます。その後、全体として統計的に集計するのみであり、個人の内容が外部に漏れることは決してありません。集計した結果は、学術論文などで公表されることがあります。ご希望があれば集計結果の概略を主治医を介してお知らせ致しますので、お申し出ください。
- この調査に関してご質問などがございましたら、主治医または下記までお問い合わせ下さい。

〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1  
国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第2部  
「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究」班 研究代表者 井上 健  
電話: 042-346-1713 ファックス: 042-346-1743

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究班  
特定疾患の疫学に関する研究班

研究代表者 井上 健  
(国立精神神経センター 神経研究所)  
研究代表者 永井正規  
(埼玉医科大学 公衆衛生学)

医療機関控え用

**先天性大脳白質形成不全症 全国疫学調査**  
**【第二次調査個人票の“調査対象者番号”とカルテ番号対応表】**

記載者御氏名

「第二次調査個人票」投函日: 2010 年 月 日

調査対象者番号	カルテ番号	氏名	性別	生年月日
1			男・女	(昭・平) 年 月 日
2			男・女	(昭・平) 年 月 日
3			男・女	(昭・平) 年 月 日
4			男・女	(昭・平) 年 月 日
5			男・女	(昭・平) 年 月 日
6			男・女	(昭・平) 年 月 日
7			男・女	(昭・平) 年 月 日
8			男・女	(昭・平) 年 月 日
9			男・女	(昭・平) 年 月 日
10			男・女	(昭・平) 年 月 日
11			男・女	(昭・平) 年 月 日
12			男・女	(昭・平) 年 月 日
13			男・女	(昭・平) 年 月 日
14			男・女	(昭・平) 年 月 日

この通し番号を、第二次調査個人票の“調査対象者番号”欄にご記入ください。

この対応表は、個人票の記入内容について後日お問い合わせさせて頂く必要が生じた場合に、カルテ番号を同定するために必要ですので、2011年12月末日まで貴院にてカギのかかるところに保管して下さいますようお願い申し上げます。保管期間経過後は、シュレッダーにかける等お取り扱いにご注意の上、破棄頂いて結構です。

先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究班 事務局  
〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1  
国立精神・神経センター神経研究所  
疾病研究第二部 室長 井上 健  
電話: (042)346-1713 FAX: (042)346-1743  
Eメール: kinoue@ncnp.go.jp

## 先天性大脳白質形成不全症 第二次調査個人票

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究班  
特定疾患の疫学に関する研究班

所在地: \_\_\_\_\_

貴施設名: \_\_\_\_\_

記載者氏名: \_\_\_\_\_

担当科名: 1. 小児科 2. その他( \_\_\_\_\_ ) 記載年月日: 2010年 月 日

この票は実態把握のためのみに使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号に○をつけ、必要事項をご記入ください。

調査対象者番号 別紙対応表 参照		性	1. 男	生 年 月	(1. 昭 2. 平) 年 月 現在( )歳
患者姓・名のイニシャル (例: いのうえけんはLK.)		別	2. 女	居 住 地	都・道・府・県・不明
発症年齢	( 歳・月・週・生直後)頃 ・ 不明			貴施設初診年月	(1. 昭和 2. 平成) 年 月 ・ 不明
初発症状	1. 眼振 2. 発達遅滞 3. その他( )				
診断した医療機関	1. 貴施設 2. 他施設 3. 不明		確定診断月日	(1. 昭和 2. 平成) 年 月 ・ 不明	
診断	1. Pelizaeus-Merzbacher Disease (PMD) 2. Pelizaeus-Merzbacher Like Disease (PMLD) 3. その他の先天性大脳白質形成不全症( ) 4. 診断未確定				
家族歴 (複数可)	1. 有 (a. 兄弟 b. 姉妹 c. 父 d. 母 e. 叔父 f. 叔母 g. その他( )) 2. 無				
遺伝子解析	1. 行った (下記の質問にもご回答願います) 2. 行ってない 下記項目中の解析施設の欄は次の番号でお答えください。 1.九州大学 2.横浜市立大学 3.東京女子医科大学 4. 神奈川県立こども医療センター 5. その他(施設名記入)				
遺伝子変異の種類	1. プロテオリピドプロテイン1(PLP1)遺伝子検査 (解析施設: ) 1. 施行せず 2. 異常なし 3. 異常あり(重複、それ以外: ) 2. Gap junction protein A12(GJA12)遺伝子検査 (解析施設: ) 1. 施行せず 2. 異常なし 3. 異常あり(変異の内容: ) 3. その他の遺伝子変異 (解析施設: ) 遺伝子名: (変異の内容: )				
保因者診断	1. 施行した 2. 未施行 (a. 施行希望有り b. 施行希望無し)				
遺伝カウンセリング	1. 体制有り (a. 貴施設内 b. 他院併診) 2. 体制無し				
診断確定後、家族からの質問があった事項(複数可)	1. 保因者診断 2. 出生前診断 3. 予後 4. 治療 5. 公的補助のこと 6. その他( )				
通院の状況	1. 入院が主 2. 外来が主 3. 入院と外来が半々 4. 施設入所中 5. その他( )				
これまでに見られた臨床症状	1. 眼振 2. 難聴 3. 乳児期の低緊張 4. 麻痺 (a. 四肢麻痺 b. 両麻痺 c. 対麻痺) 5. 錐体路徴候 (a. 腱反射亢進 b. 病的反射陽性) 6. 嚥下困難 7. 固縮 8. 痙性 9. アテトーゼ 10. ジストニア 11. 小脳症状 12. 痙攣 13. 白内障 14. 若白髪 15. 歯数不足 16. 思春期遅発症 17. 感音性難聴 18. ヒルシュスプリング病 19. その他( )				
うち現在は消失しているもの	上記の番号で記載してください ( 1, 2, 3, 4( ), 5( ), 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 )				
運動発達	1. 定額 2. 座位 3. 歩行補助具を使用して移動 4. 自力歩行 5. 階段を昇れる 6. 自転車に乗れる				
知的発達	1. 有意識(パパ、ママなど一語以上) 2. 二語文がいえる 3. 感情を表現できる 4. 日常会話に不自由しない 5. 通常の会話が可能				

裏面に続く



画像診断 MRI	1. 施行せず 2. 白質びまん性の高信号領域 (T2強調像) 3. 皮質白質コントラストの低下 (T1強調像) 4. 尾状核あるいは被殻のT2高信号または萎縮 5. 大脳びまん性萎縮 6. 小脳萎縮 7. その他( )
CT	1. 施行せず 2. 白質びまん性の低吸収 3. びまん性萎縮 4. その他( )
MRS	1. 施行せず 2. 正常 3. 異常 (所見; )
<b>検査所見</b>	
聴性脳幹反応	施行せず、正常、異常(I-V潜時の延長、その他 )
体性感覚誘発電位	施行せず、正常、異常(中枢伝導時間の延長、その他 )
末梢神経伝導速度	施行せず、正常、異常(伝導速度の延長 m/s 部位: 神経、その他 )
染色体検査	1. 施行せず 2. 正常 3. 異常 (所見; )
甲状腺ホルモン検査	1. 施行せず 2. 正常 3. 異常 (所見; )
LH-RH負荷試験	1. 施行せず 2. 正常 3. 異常 (所見; )
<b>臨床経過</b>	
運動発達の最高レベル	1. 未定類 2. 定類 3. 座位 4. 歩行補助具を使用して移動 5. 自力歩行
言語発達の最高レベル	1. 有意語なし 2. 有意語あり 3. 二語文がいえる
最大レベルの獲得年齢	(運動発達 歳 / 言語発達 歳)
退行が始まった年齢	歳
退行の具体的な内容	(例:座位は、6歳頃消失) ( は 歳頃消失) ( は 歳頃消失)
<b>治療と医療的ケアの内容</b>	
	1. 気管切開 2. 喉頭気管分離 3. 胃瘻 4. 噴門形成術 5. 人工呼吸管理 (a. 気切下 b. 非侵襲的) 6. 吸引 7. 注入栄養 8. 酸素投与 9. リハビリテーション 10. 抗痙攣剤 11. 筋弛緩剤 12. ボトックス治療
医療上の問題点や診断の疑問点、遺伝カウンセリング上苦慮した点、あるいは今後の遺伝子検査の希望などご自由にお書きください。	
さらに詳細に画像所見を検討するためにMRI画像を、お送り頂くことは可能でしょうか？(個人情報保護の観点より、患者氏名の消去をお願いします。消去の方法について不明の場合は、ご相談ください。)	
	1. 可能 (a. CD b. フィルムコピー) 2. 不可能 (可能な場合は、料金着払いで、お願いすることがあります。)

ご協力誠にありがとうございます。同封の返信用封筒にて2010年2月末日までに下記までご返送ください。

調査結果の概略は、後日ご報告させていただきます。先生方の診療のお役に立つことができれば幸いです。もし患者様から結果のお問い合わせがありました際には、お手数ですがご説明いただけますと幸いです。

〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第二部

先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究 研究代表者 井上 健

電話: (042)346-1713 FAX: (042)346-1743 Eメール: kinoue@ncnp.go.jp

### 資料 III

## 先天性大脳白質形成不全症の診断基準と治療指針

# 先天性大脳白質形成不全症の診断基準・治療指針

(平成22年2月)

## I 診断基準

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

髄鞘の構成成分や髄鞘化に必要な因子などの遺伝的な異常が原因で起こる、中枢神経系の髄鞘化の広範かつ著明な低下あるいは停止を特徴とする疾患群。現在までにペリツェウス・メルツバッハ病をはじめ、10疾患が知られている(表1)。脱髄性疾患および代謝性や全身性障害に伴う二次的な髄鞘化障害による疾患は除外する。

共通して認められる臨床症状および検査所見;

### 必須所見

- (1) 錐体路障害: 痙性四肢(下肢)麻痺
- (2) MRI画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。脱髄の所見は除外。

### 随伴所見

- (3) 眼振
- (4) 精神運動発達遅滞
- (5) 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
- (6) 基底核障害: 固縮、ジストニア
- (7) てんかん
- (8) 電気生理学的検査所見: 誘発電位では中枢伝導障害を示す。

臨床症状の特徴;

錐体路障害は、幼児期には低緊張のことが多いが、上下肢の腱反射が亢進し、バビンスキー反射等の病的反射が残存し、次第に痙性四肢(下肢)麻痺を呈する。複合型あるいは単純型痙性対麻痺の表現型をもつ軽症例の存在が知られており、下肢痙性が初発症状のことがある。精神運動発達遅滞はほとんどの症例でみられる。一般的に運動障害が、知的障害よりも高度であり、言語理解力が表出言語能力を上回る。小脳障害は遠心路、求心路ともにおこる。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、緩弱言語などが認められることがある。固縮やジストニアなどの基底核症状は、経

過にともなって出現する場合も多い。白質異常により、皮質症状としてのてんかんを合併することもある。生理学的検査では、聴性脳幹反応や体性感覚誘発電位、視性誘発電位では中枢性伝導障害を示す。また、末梢神経伝導速度あるいは筋電図所見により末梢神経障害がある場合は I 群、ない場合は II 群に分類する。画像検査では、MRI 撮影が診断的に有用かつ必須である。T2 強調画像で、白質にびまん性の高信号領域を認める。CT 像では、白質の低吸収域を呈することがあるが、診断の有用性は低い。血清・生化学的所見では、アラン・ハーン・ドリー症候群を除き、特異的な所見はない。

### 鑑別診断の進め方；(図 1-2 参照)

まず MRI 所見より、T2 強調画像での高信号が正常の髄鞘化の遅延・停止なのか脱髄なのかを明らかにする。軽度の髄鞘化遅延は、半年以上の経過において再検査し、髄鞘化遅延の有無を確定する。脱髄性疾患では、T2 強調画像で著しい高信号を呈する部位を認めることが多く、同部位は T1 強調画像では低信号を呈することがある。髄鞘化遅延の判断には、正常小児の髄鞘化パターンを知ることが必要である。ついで末梢神経伝導速度測定などにより末梢神経障害のない群 (1 群) と末梢神経障害を合併する群 (2 群) に大別する。各群に含まれる疾患を示す (表 1)。

次に遺伝学的な検査を念頭に鑑別診断を進める。家族歴の有無、発症者の性別、発症年齢、眼振の有無などの臨床情報が重要である。第 1 群については、まず、多発奇形を伴う場合には、18q 欠失症候群を疑い、染色体検査あるいは 18q サブテロメア FISH を行う。男児で甲状腺機能異常を認める場合は AHDS を疑う。これらの異常がない先天性大脳白質形成不全症の男児の場合は、最も頻度の高い PMD を疑い、*PLP1* 遺伝子異常の検索を行う。*PLP1* の異常が認められない男児、あるいは女児の症例では、PMLD を疑い *GJC2* 遺伝子の異常を検索する。これらで異常が認められない場合は、SD、MitCHAP60、HABC の可能性を疑う。SD では尿中あるいは髄液中の遊離シアル酸の高値、HABC では基底核や小脳の萎縮が特徴である。一方で、*PLP1* 遺伝子の部分重複や *PLP1* や *GJC2* の翻訳領域外の変異など、一般的な遺伝子解析方法では検出が困難な稀な変異による PMD あるいは PMLD1 の可能性も考慮する。

第 2 群については、随伴する症状の特徴から、比較的容易に鑑別が可能である。白内障を伴う場合には HCC、歯牙低形成や成長障害が認められれば ADDH、ワーデンバーグ症候群やヒルシュスプルング病を認める場合には PCWH と考えられる。

本分類基準のいずれの疾患にも該当しない症例が少なからず存在することから、まだ疾患概念が確立なされていない先天性大脳白質形成不全症があると考えられる。