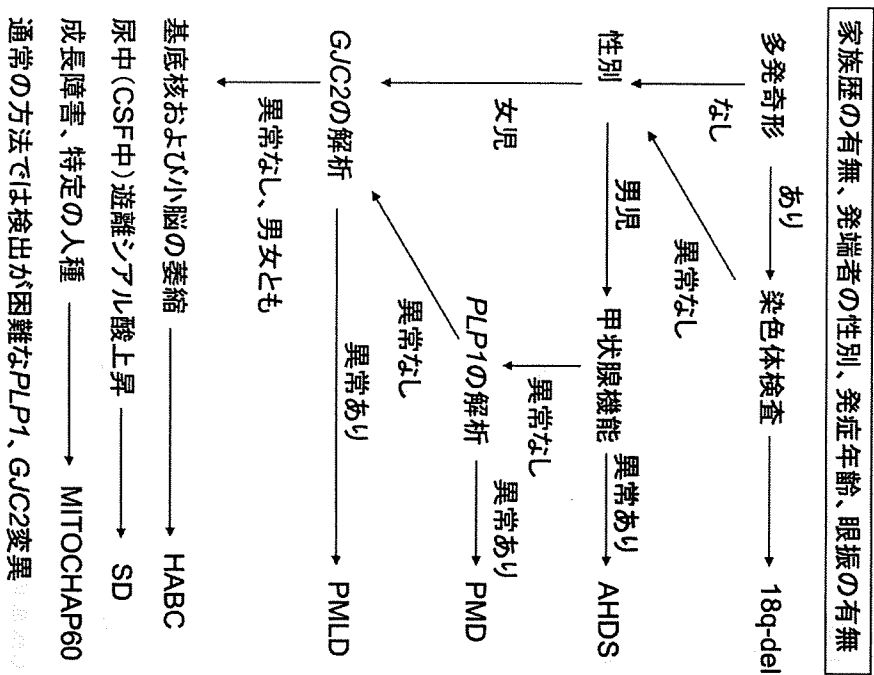


図1 先天性大脳白質形成不全症の診断・分類のためのフローチャート

第1群 遺伝子診断のアルゴリズム



第2群 遺伝子診断のアルゴリズム

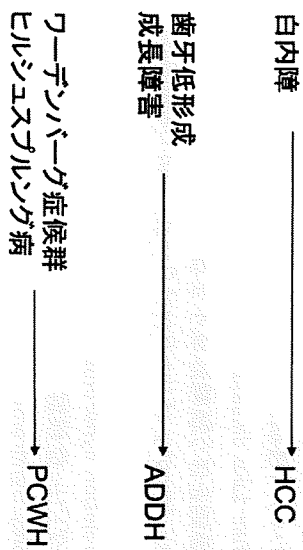


図2 先天性大脳白質形成不全症の遺伝子診断アルゴリズム

表1 先天性大脳白質形成不全症の分類

疾患名	OMIM	略号	HLD分類	遺伝形式	遺伝子座	原因遺伝子
<b>第1群; 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</b>						
(1) ペリツェウス・メルツバッツハ病 Pelizaeus-Merzbacher disease	#312080	PMD	HLD1	X 劣	Xq22	PLP1
(2) ペリツェウス・メルツバッツハ様病1 Pelizaeus-Merzbacher-Like disease 1	#608804	PMLD1	HLD2	常劣	q42.13	GJC2
(3) 基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症 Hypomyelination with Atrophy of the Basal Ganglia and Cerebellum	%612438	HABC	HLD6	不明	不明	不明
(4) 18q 欠失症候群 Chromosome 18q Deletion syndrome	#601808	18qDEL		染色体	18q22-qter	MBP
(5) アラン・ハーンドン・ダドリー症候群 Allan-Herndon-Dudley Syndrome	#300523	AHDS		X 劣	Xq13.2	SLC16A2
(6) Hsp60 シヤパロン病 Mitochondrial Hsp60 Chaperonopathy	#612233	MITCHAP60	HLD4	常劣	2q33.1	HSPD1
(7) サラ病 Salla disease	#604369	SD		常劣	6q13	SLC17A5
<b>第2群; 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</b>						
(1) 先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症 Hypomyelination and Congenital Cataract	#610532	HCC	HLD5	常劣	7p15.3	FAM126A
(2) 失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症 Ataxia, Delayed Dentition, and Hypomyelination	%612440	ADDH	HLD7	不明	不明	不明
(3) 脱髄型末梢神経炎、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 Peripheral Demyelinating Neuropathy, Central Dysmyelinating Leukodystrophy, Waardenburg Syndrome, and Hirschsprung Disease	#609136	PCWH		常優	22q13	SOX10

HLD;Hypomyelinating Leukodystrophy の略。OMIMでは先天性大脳白質形成不全症に含まれる疾患の一部をHLDとして分類している。X 劣;X 連鎖劣性、常劣;常染色体劣性、常優;常染色体優性。

## 第一群；主として中枢神経の先天性髄鞘形成不全症

### (1) ペリツェウス・メルツバッハ病

Pelizaesus-Merzbacher disease、PMD、HLD1、OMIM#312080

#### 疾患の概念

X連鎖性劣性遺伝形式をとる中枢神経系の髄鞘形成不全症であるため、患者は例外を除き男児のみである。神経病理学的には、“中枢神経系白質の髄鞘が消失・あるいは極度に低下するが、神経細胞および軸索は保持され、あきらかな脱髄性変化を伴わず、残存した髄鞘が斑状の tigroid の像を呈する”ことを特徴とする。遺伝学的には、プロテオリピドプロテイン1(proteolipid protein 1; *PLP1*)遺伝子の異常がこの疾患の主たる原因である。

#### 臨床症状

生直後から遅くも1ヶ月程度までに眼振で気づかれることが多い。水平性眼振であることが多く、代償性の頭部振戦を認める場合がある。生後から半年程度までは筋緊張低下の症状を呈するが、原始反射の消失が遅れ、バビンスキー反射は半年を超えても陽性であり、やがて腱反射の亢進も明らかになり一次ニューロンの問題を示す。小脳症状としての企図振戦は1歳過ぎには、注意深く観察すると明らかであることが多い。また2歳頃にはアテトーゼ様の異常肢位が発現してくる。このように中枢神経系の、運動、運動制御系、基底核のすべての症状が相次いで出現するのがこの疾患の特徴であるが、後年眼振は目立たなくなり、関節拘縮が進むと小脳症状も気づかれず、年長児で痙性と固縮をもつ脳性麻痺として診断されている例も多い。また乳幼児期の運動知的発達が正常で、学童期以降にゆっくりと退行する、X連鎖性痙性対麻痺の表現型をとることもある。通常10-20歳代を過ぎると症状の退行が始まり、平均寿命は30歳前後である。症状の退行と平行して、画像上の脳萎縮を認める。

#### 検査・画像所見

検査所見では、聴性脳幹反応では、II波以降がまだらな中枢伝導時間を反映して消失する。末梢神経伝導速度は正常であるが、PLP1欠失など機能喪失型の変異による症例では、軽度低下する。血清生化学・尿所見に異常は認めない。髄液所見では、蛋白上昇を含め明らかな異常は認めない。脱髄疾患とは異なり myelin basic protein の値も正常範囲から正常上限であることが多い。MRI画像は極めて特徴的であり、T2強調画像では瀰漫性の白質の高信号およびT1強調画像で、皮質・白質のコントラストが消失(あるいは低下)していることが特徴的である。一般的に、T2強調像の信号では正常の新生児期よりも髄鞘化に乏しく年齢が長じても変化が乏しい。T1強調画像上は、ゆっくりとした髄鞘化を認めるが、皮質・白質のコントラストが悪い。CT検査では、非特異

的な大脳萎縮を認めるのみで診断的な情報は少ない。

### 遺伝子診断

*PLP1* 遺伝子重複、点変異、遺伝子欠失など様々な変異が存在する。*PLP1* 遺伝子重複はほぼ半数（50–75%）の症例で認める。これは、定量的 PCR 法や間期核 FISH 法などにより正常の 2 倍量の *PLP1* の存在により確認できる。また、新たな技術として MLPA（Multiplex ligation-dependent probe amplification）やアレイ CGH（microarray-based comparative genomic hybridization）などでも診断可能である。2 割前後（15–25%）の患者では、*PLP1* タンパクコード領域やスプライズ部位の点変異による。アミノ酸置換型変異が最も頻度が高いが、他にスプライシング異常やナンセンス変異、挿入あるいは欠失なども認める。変異の検出には、直接塩基配列決定法などを用いる。*PLP1* 遺伝子全長の欠失は稀である（2%以下）。欠失は上記のいずれの方法でも検出される。PMD 遺伝子診断は、変異の多様性を念頭に置き、異なる検査方法を組み合わせる必要がある。

## (2) ペリツェウス・メルツバッハ様病 1

Pelizaeus-Merzbacher Like Disease 1、PMLD1、HLD2、OMIM#311601

### 疾患概念

臨床的には PMD と区別がつかない症状を呈するにもかかわらず、*PLP1* 遺伝子の異常を認めない症例を Pelizaeus-Merzbacher Like Disease と呼び、PMD と区別する。従来、PMD 女児例として報告されたいたものを含む。稀な疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとり、原因遺伝子は gap junction protein C2 (*GJC2*) 遺伝子である。

### 臨床症状と検査所見

生後早期より眼振を認め、1歳前に運動発達遅滞に気づかれ、その後 PMD と同様に錐体路症状、小脳症状、基底核症状が明らかになる。また、聴性脳幹反応では中枢伝導時間の延長を示し、頭部 MRI の T2 強調画像では白質のびまん性高信号などの所見を呈する。これらの臨床症状や検査所見は PMD に酷似する。一方で、33 例の報告例の内 12 例で自立歩行が可能であると報告されており PMD より最大運動発達は良好である。しかしながら全例で 10 歳前に退行が始まり、10 歳までには支持歩行を失う。痙性下肢麻痺の経過をとる軽症例の報告もある。

### 原因遺伝子

*GJC2* 遺伝子(別名 *Cx47* あるいは *GJA12*)の異常が 2004 年に報告され、遺伝学的にも PMD とは異質であることが明らかとなった。その一方で、*GJC2* 変異のない PMLD 患者も存在することから、これ以外の遺伝子の関与も示唆されている。既知の変異は、すべてコード領域内の変異であるので、遺伝子診断では、塩基配列決定法などを用いて変異を検出する。これらの変異は、オリゴデンドロサイトの細胞膜上のギャップ・ジャンクションの機能を喪失させると考えられている。

### (3) 基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症

Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum,  
HABC、HLD6、OMIM%612438

#### 疾患概念

先天性の白質形成不全に加えて、基底核（尾状核頭、および被核に顕著）の進行性萎縮を認める疾患。HABCは、2002年に初めて症例報告され、2007年に疾患概念として確立された新しい疾患である。血族婚例が有ることより、常染色体劣性が疑われるが、原因遺伝子は未同定である。

#### 臨床症状

生下時には異常なく、眼振も認めない症例が多い。最大運動機能としては、支持歩行を3歳頃までに獲得する。10歳前に発達退行を示し数年の経過で支持歩行を消失する。生下時にははっきりしないが、徐々に痙性、小脳失調を示し、錐体外路症状（アテトーゼ、ジストニア、固縮）が出現するのが特徴である。精神遅滞は、中等度から重度だが笑顔などでコミュニケーションをとりとうとする。半数近くの症例で知覚性難聴や小頭症、低身長をみる。

#### 検査所見

頭部MRIではびまん性のT2強調高信号を呈する。脳幹は低信号だが錐体路が高信号として描出されるのが特徴である。白質容量は低下して脳室拡大を認める。大脳および小脳白質に認めるT2の高信号は徐々に低信号化し、ミエリンの消失を反映する。小脳、特に虫部の萎縮性変化が著しい。視床・淡層球は保たれるが被殻は小さく、やがて消失する。尾状核も徐々に萎縮する。

#### 原因遺伝子

原因遺伝子は未同定である。

#### (4) 18q 欠失症候群

Chromosome 18q Deletion syndrome, 18qdel, OMIM#601808

##### 疾患概念

18q 欠失症候群は、18番染色体長腕端部欠失による染色体異常症候群で、欠失範囲に多数の遺伝子が含まれるため、多様な症状をきたす。大脳白質形成不全症は Myelin basic protein (MBP) 遺伝子の欠失が原因である。

##### 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。生命予後は良好である。18q 欠失症候群の重要な合併症として、尿管逆流、尿路感染症があげられる。

##### 検査所見

頭部 MRI では T2 強調画像にて大脳白質の高信号を認める。大脳白質全体の高信号から散在性の高信号までその程度は様々である。脳梁の低信号は保持されやすい。血液検査において IgA 欠損や成長ホルモン分泌低下がしばしば認められる。末梢神経伝導速度、視覚誘発電位は正常との報告がある。聴性脳幹反応に関しては報告が見あたらない。

##### 遺伝子診断

18q21→qter の長腕端部欠失の報告が多く、症例の 3/4 は de novo 変異 (発端者突然変異) である。他に家族性の相互均衡転座、de novo 転座、家族性の逆位などの報告がある。診断は G 分染法染色体検査および FISH 法を用いる。症状に関与する染色体責任部位は 18q22→q23 とされる。大脳白質病変を呈する症例では、FISH 解析で 18q23 に位置する MBP 遺伝子の 1 コピー欠失を同定する。髄鞘化遅延は MBP 遺伝子のハプロ不全によりおこると推測される。



## (5) アラン・ハーンドン・ダドリー-症候群

Allan-Herndon-Dudley syndrome 、AHDS、OMIM#300523

### 疾患概念

X連鎖精神遅滞症候群の1つである。重度の精神発達遅滞、構音障害、アテトーゼ運動、筋低形成、痙性対麻痺を主症状とし、乳幼児期からMRI検査により髄鞘化の遅れが認められる。Xq13.2に存在する solute carrier family 16, member 2 (*SLC16A2*; monocarboxylic acid transporter 8 (*MCT8*)) 遺伝子の異常による甲状腺ホルモンの膜輸送の障害が原因と考えられている。近年、*PLP1* などの既知遺伝子異常を認めない Pelizaeus-Merzbacher 病患者の約1割が *SLC16A2* (*MCT8*) の変異を有することが報告された。

### 臨床症状

いわゆる症候性 X連鎖精神発達遅滞を示すが、幅広い症状のスペクトラムを示す。最重症例においては、著しい低緊張、眼振、ジストニア、強直性痙性対麻痺を示し、運動や言語の発達遅滞を示す。軽症例は男性にも女性にも認められ、筋緊張低下から次第に痙性対麻痺や構音障害、失調歩行、舞踏病運動、顔面筋罹患を来す。甲状腺ホルモン以外の内分泌機能に異常はなく、内臓奇形などは合併しない。難聴も認められない。

### 検査・画像所見

甲状腺ホルモンの異常と特徴的な画像所見を示す。甲状腺ホルモン検査ではT4低値、T3高値を示し、TSHは正常値の上限を示すことが多い。頭部MRI検査では初期にはほとんど異常が見られないこともあるが、次第に皮質萎縮、あるいはT2強調画像でのび慢性高信号などの髄鞘低形成の所見を示す。文献的に聴性脳幹反応の報告はないが、中枢神経における伝達速度が低下するとされている。

### 遺伝子診断

*SLC16A2* (*MCT8*) の変異を塩基配列決定などで同定する。*SLC16A2* は X染色体 q13.2 に位置し、12膜貫通ドメインを持つタンパクをコードしている。*SLC16A2* (*MCT8*) は甲状腺ホルモンの膜能動輸送に関わっていると考えられている。ナンセンス変異やミスセンス変異が報告されており、変異により重症度が異なる。*SLC16A2* (*MCT8*) 領域の転座による女児例の報告もある。以下のような症状を示す場合、*SLC16A2* (*MCT8*) 変異を疑う。

1. 重度精神運動発達遅滞を伴う X連鎖痙性対麻痺
2. 頭部MRI画像で髄鞘形成障害を認める
3. 甲状腺ホルモン検査でT4低値、T3高値、TSHは正常値の上限を示す

## (6) HSP60 シャペロン病

Mitochondrial Hsp60 chaperonopathy、MitCHAP60、HLD4、OMIM #612233

### 疾患概念

ミトコンドリアシャペロニンHsp60蛋白質の異常による先天性大脳白質形成不全症である。原因遺伝子は2q33.1に位置するHsp60遺伝子(*HSPD1*)で、常染色体劣性遺伝形式をとる。これまでに報告されたのは、血族結婚を繰り返したイスラエルの大家系のみである。

### 臨床症状

上記家系の10名の症例報告によると、生直後～3ヶ月より筋緊張低下、眼振、精神運動発達遅滞に気付かれる。顕著な痙性、発達遅滞、退行をみる。てんかんの合併は約半数に見られる。摂食不良による栄養不良ならびに成長障害をみる。20歳までに嚥下性肺炎や原因不明の突然死により死亡する症例が多い。出生後1-2年で死亡する重症例もある。2年以上生存した患者は、進行性の四肢の痙性麻痺と拘縮を認める。家族内・家族間での表現型の差異を認める。

### 検査所見

MRIで大脳および小脳白質にT2強調画像でび漫性に高信号を呈し、髄鞘化を全く認めない。脳梁の菲薄化と脳室拡大、脳幹と小脳の萎縮も認める。聴性脳幹反応ではI波の遅延とII波以降の消失をみる。

### 遺伝子診断

*HSPD1*のDNA塩基配列決定法による。上記の家系ではD29G変異のホモ接合体で発症し、ヘテロ接合体の保因者は無症状である。*HSPD1*の他の変異は、常染色体優性遺伝形式をとる痙性対麻痺13型(SPG13;OMIM#605280)の原因となる。

## (7) サラ病

Salla disease、SD、OMIM#604369

### 疾患概念

サラ病は、常染色体劣性遺伝形式をとり、ライソゾームへのシアル酸蓄積を特徴とする。MRI 所見上、先天性大脳白質形成不全症に共通するび慢性白質病変を呈する。原因遺伝子は、*SLC17A5* 遺伝子 (6q14-q15) である。同じ遺伝子変異による infantile sialic acid storage disorder (ISSD, OMIM#269920) は乳児期に致命的であるが、サラ病は乳児期に発症するが進行は緩徐であり軽症型ないし成人型とされる。

### 臨床症状

多くの症例はフィンランド (サラ地方) に集積している。発達遅滞、発達退行、身体発育不全、運動失調、眼振、筋緊張低下、痙性、てんかんなどを呈する。

### 検査所見

尿中遊離シアル酸 (N-acetylneuraminic acid [NANA]) の増加が診断に有用である。まれに尿中 NANA の増加を見ない症例も存在するが、髄液中の NANA は全ての症例で増加する。MRI では T2 強調画像で白質の広範な高信号 (hypomyelinating pattern) を認め、Pelizaeus-Merzbacher 病と近似する。MRS 検査では NAA の高値を呈するが、これは NANA と N-acetylaspartate (NAA) は 1.5 テスラ MR 装置では区別できないためであり、実際には NANA の増加を反映しており、診断的に有用である。末梢神経伝導速度は約半数で低下するが、視覚誘発電位、聴性脳幹反応は通常正常である。

### 遺伝子診断

サラ病は、*SLC17A5* 遺伝子の R39C の創始者異常による症例がほとんどであり、本邦での症例は報告されていない。近年、フィンランド人で見いだされている R39C の変異以外にも少数のサラ病の原因遺伝子変異が明らかになっている。変異 *SLC17A5* のグルタミン酸/アスパラギン酸トランポーター機能異常による神経伝達障害が大脳病変の分子病態と推測される。

## 第2群；中枢神経および末梢神経の先天性髄鞘形成不全症

### (1) 先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症

Hypomyelination and congenital cataract、HCC、HLD5、OMIM#610532

#### 疾患概要

白質形成不全と白内障を合併する1疾患単位として、2006年に初めて報告された常染色体劣性遺伝形式をとる新しい先天性大脳白質形成不全症である。稀少で、これまで10例の報告があるのみである。

#### 臨床症状

生後1ヶ月未満に白内障に気づかれ、定額や座位獲得は異常ないが、1歳過ぎに歩行が未獲得であることより発達遅滞に気づかれる。2歳頃までに支持歩行を獲得するが、独立歩行には至らない。緩弱に退行し、9/10例で成人までに歩行を消失する。全例で錐体路徴候があり、病的反射は陽性だが腱反射は低下していることが特徴である。9/10例で小脳症状を認めており、また末梢神経症状として筋力低下と下肢遠位筋の萎縮を認めている。基底核症状（ジストニア、アテトーゼなど）については記載がない。精神発達遅滞は軽度から中等度で、熱性痙攣以外の痙攣は2例で認めている。

#### 検査所見

9/10例で末梢神経伝導速度の低下を認め、末梢神経生検では有髄線維の減少と、電顕上、髄鞘形成不全像が認められている。またMRI所見は、びまん性T2高信号とT1での同等あるいは軽度高信号を呈すが、一部脳室周囲にT2の強い高信号、T1の低信号領域を認め、このような部位では白質の水分含量が増大している可能性が示されている。

#### 遺伝子診断

疾患原因遺伝子 *FAM126A*(*DRCTNNB1A*) (7p15.3) のDNA塩基配列決定法により変異を同定する。*FAM126A* はβカテニン/Wntシグナルに関連し、オリゴデンドロサイトの分化への関与が示唆されている。

## (2) 失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症

Ataxia, delayed dentition, and hypomyelination, ADHD, HLD7, OMIM

612440

### 疾患概念

進行性の失調、乏歯・欠歯などの歯牙低形成を特徴とする大脳白質形成不全症である。発症は、幼児期から小児期早期で症状は全体に進行性である。現在まで報告症例数が20家系足らずの稀な疾患である。原因遺伝子は未同定である。殆どが孤発例であるが、血族婚家系での同胞発生もあり、常染色体劣性および常染色体優性遺伝形式いずれの可能性もあり、遺伝的異質性が考えられる。ほかに、精神遅滞、下垂体低ゴナドトロピン性性腺機能低下なども合併することもある。

### 臨床症状

乳幼児期の発達は正常なことが多い。しかし、独歩達成時期から運動発達の遅れが目立つようになる。幼児期正常発達例でも10代前半までには運動失調が目立つようになり、症状が目立つ年齢にはやや家系ごとに幅がある。錐体路症状の有無は症例ごとに異なる。乏歯・欠歯などの歯牙低形成（主に切歯が欠損）は幼児期から気づかれる。ほかに、筋緊張低下、成長障害なども目立つことがある。下垂体性低ゴナドトロピン性性腺機能不全による二次性徴を認めない例もあるが、この内分泌学的特徴が本症に共通する特徴であるかは、報告症例の年齢の違いが大きいためにはっきりしない。精神発達は、正常から中等度精神遅滞まで幅がある。予後に関しては症例数が少ないため不明である。

### 検査所見

頭部MRIにて、T2強調画像での大脳白質のびまん性高信号による髄鞘低形成と小脳の萎縮を認める。脳梁は菲薄化する。MRSでの診断も有用で、大脳白質におけるmyo-inositolの上昇と、N-acetylaspartate (NAA) およびcholineの低下を特徴とする。歯牙低形成は、パノラマ撮影で切歯の欠損を確認する。

### 遺伝子診断

原因遺伝子および遺伝子座は未同定である。

(3) 脱髄型末梢神経炎、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

Peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and Hirschsprung disease, PCWH, OMIM#609136

**疾患概念**

オリゴデンドロサイトの発生異常に加え、シュワン細胞、メラノサイト、腸管ガングリア細胞など神経堤由来細胞の発生異常を本態とする稀な疾患である。臨床的には、中枢神経系の髄鞘形成不全に加え、末梢神経系では脱髄型ニューロパチーを呈し、さらにワーデンバーグ症候群、ヒルシュスプルング病を合わせた4症候群を合併する。原因遺伝子はSOX10で、常染色体優性遺伝形式をとるが、多くは突然変異による孤発例である。

**臨床症状**

多くの症例で出生直後にヒルシュスプルング病に対する外科的治療を要する。神経症状については、重症例では、生直後より末梢・中枢ともに髄鞘形成がほとんど見られず、早期に死亡の転機をとる。中等度の症例では、精神運動発達遅滞と低緊張、約半数で痙性四肢麻痺を呈するとともに、脱髄型ニューロパチーを合併する。軽症例では軽度の運動発達遅滞と脱髄型ニューロパチーを呈する。ワーデンバーグ症候群に関しては虹彩や毛髪、皮膚等の部分的な低色素と感音性難聴を呈する。

**検査所見**

頭部MRIでは、T2強調画像にて様々な程度で大脳白質のびまん性高信号を認める。重症例では白質の形成不全による脳幹や小脳、大脳白質の萎縮を認める。一方、軽症例では脳室周囲白質の軽微な高信号を認める。末梢神経伝導速度の低下も様々な程度で認める。

**遺伝子診断**

ほとんどの症例は、原因遺伝子SOX10のコード領域の点変異によるもので、DNA塩基配列決定法により検出する。多くは患児に新規の変異として起こる。SOX10を含むゲノム領域の欠失の報告もある。

## II 治療指針

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。

### (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、第二次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、第二次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。

### (5) 呼吸障害・摂食障害

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。

### (6) 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・メルツバッハ病を例にとると、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、ナル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。



## 資料 IV

# Pelizaeus-Merzbacher 病の 遺伝カウンセリングガイドライン

平成 22 年 2 月 1 版

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」

分担研究者 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤健司  
代表研究者 国立精神・神経センター 神経研究所 井上 健

### はじめに

遺伝カウンセリングとは、疾患の特性、遺伝様式、疾患がもつ意味を患者とその家族に伝え、理解を促し、医学的かつ個人的な決断が下せるように援助するプロセスを意味する。疾患がもつ意味は、それぞれの個人にとって捉え方が異なり、また、文化や宗教の影響も受ける。わが国においては、臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーが専門職として遺伝カウンセリングに関わっている。Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) は X 連鎖劣性遺伝形式をとる代表的な先天性大脳白質形成不全症の一つである。その診断においては遺伝カウンセリングが診療の一環として不可欠である。本稿では、Pelizaeus-Merzbacher 病の遺伝カウンセリングを進める際に役立つと思われる情報をガイドラインとしてまとめた (参考資料 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests>)。

## 1. 家族における遺伝的評価

### 1) 男性発端者の親

発端者の父親は発症せず、変異の保因者でもない。罹患児および 1 名の別の家系内罹患者を有する女性は、ヘテロ接合 (保因者) である。家系解析で発端者が唯一の家系内罹患者であった場合は、その罹患男性の母親は保因者であるか、あるいは、その罹患男性は *PLP1* 遺伝子の新生突然変異の可能性がある。実際には、家族歴の有無にかかわらず発端者の母親は殆どの場合、*PLP1* 遺伝子変異の保因者である。新生突然変異例は、主に *PLP1* 遺伝子の点変異例で報告されてきた [Dlouhy et al 1993, Pratt et al 1995, Hodes et al 1998]。一方、*PLP1* 重複変異では、父方由来 (母方祖父) の生殖細胞系列で新生突然変異がしばしば見られるが、発端者での新生突然変異の報告はない [Woodward, Kendall, Vetrie, Malcolm 1998; Mimault et al 1999]。

## 2) 男性発端者の同胞

同胞におけるリスクは、母親が保因者であるか否かにより異なる。*PLP1* 変異を有する保因者女性が、児に変異を受け渡す可能性は 50% である。変異を受け継いだ男性は罹患する。また、変異を受け継いだ同胞女性は保因者となるが、ときに軽度から中等度の症状を呈することもある。注意すべき点として、罹患男性において比較的軽症の神経学的症状（複雑型、あるいは純粋な痙性対麻痺）をもたらす *PLP1* アレルは、ヘテロ接合の女性での神経学的徴候（遅発性痙性対麻痺や知的退行など）と関連する傾向がある [Hurst et al 2006]。ヘテロ接合女性が臨床的に罹患する可能性が最も高いのは、兄弟が欠失や早期終止コドンとなる点変異などの *PLP1* ナル (null) 変異の場合で、可能性が最も低いのは兄弟が *PLP1* 重複の場合である。*PLP1* 重複のヘテロ接合女性は偏った X 染色体不活化状態を有していることが報告されている [Woodward et al 2000]。

また、性腺モザイクも注意する必要がある。この場合は、母親の末梢血 DNA で病因となる変異が検出されなくても、発端者の同胞が病因となる変異を受け継ぐ可能性は一定の確率である [Woodward et al 2003]。

## 3) 男性発端者の子孫

典型的な PMD 男性は子孫を残せないが、痙性対麻痺の患者では生殖能力がある。罹患男性は、その全ての娘に *PLP1* 変異を受け渡すことになり、息子に受け渡すことはない。

## 4) 男性罹患者の他の家族

発端者の母方おばやその子孫は、保因者あるいは罹患者になる可能性がある（性や家系内の近さ、発端者の母親が保因者かどうかにもよる）。罹患男性の症状が比較的軽症の場合には、ヘテロ接合女性は神経学的徴候（遅発性痙性対麻痺および知的退行など）を呈することがある。

## 2. 保因者診断

ヘテロ接合女性は、一般的には神経学的に正常だが、ときに軽度から中等度の症状を呈することもある。分子遺伝学的検査で保因者診断が可能なのは、*PLP1* の病因変異が罹患家族で同定されている場合か、家系内連鎖解析で明らかになっている場合である。

## 3. 遺伝カウンセリングに関連したその他の問題

### 1) 表現型の多様性

児が罹患者になる可能性があるカップルに、同じ家系内の同胞や血縁者間でもさまざまな表現型（症状）があることを認識させることは重要である。男性罹患者が軽症である家系では、次世代では重症となることもある。

## 2) Xq22 から離れた座位への挿入重複

元々の *PLP1* 遺伝子座である Xq22 から離れた染色体部位に新たな挿入が起こって生ずる *PLP1* 重複変異は、*PLP1* 関連疾患の稀な原因となることがあるが、遺伝カウンセリング上難しい問題をもたらす。理由は、遺伝様式として必ずしも X 連鎖でなくなるからである[Hodes et al 2000; Inoue, Osaka et al 2002]。

## 3) 家族計画

遺伝的リスクを決定し、保因状況を明らかにし、出生前診断の適用を相談する時期は、妊娠前が望ましい。

## まとめ

Pelizaesus-Merzbacher 病の遺伝カウンセリングの難しさは、X連鎖劣性遺伝であることと、発症メカニズムが重複（タンデム、転座挿入）や点変異、ナル変異など多岐にわたり複雑であることが上げられる。適切な遺伝カウンセリングを進めるために正確な診断は不可欠と考えられる。

## 第1回市民公開セミナーのお知らせ

# 先天性大脳白質形成不全症の克服へ向けて

～症状と診断、治療をめざした研究の現状と展望～

## 第1回市民公開セミナー

先天性大脳白質形成不全症は、ペリツェウスーメルツバッハ病など、非常に稀ながら重度の障害を伴う小児難治性神経疾患です。現在、医療現場ではその診断や症状、予後などについてどこまでわかっているのか。病気の原因はどこまで解明されているのか。そして、治療を目指してどのような研究が行われているのか。本セミナーでは、患者さんご家族など一般の方々を対象に、専門の医師や研究者がわかりやすく解説をします。

日時；平成21年7月18日土曜日 13時～15時  
場所；神奈川県立こども医療センター 講堂（新棟2階）

### 【第一部 教育講演】

#### 1. 先天性大脳白質形成不全症はどんな病気？

神奈川県立こども医療センター神経内科 小坂 仁

#### 2. 先天性大脳白質形成不全症の遺伝について

神奈川県立こども医療センター遺伝科 黒澤健司

#### 3. 先天性大脳白質形成不全症の治療を目指した研究について

国立精神・神経センター神経研究所 井上 健

### 【第二部 懇親会】

お茶とお菓子を用意します。

気軽な相談や、ご家族同士のご歓談に！

主催 厚生労働科学研究補助金  
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 代表研究者 井上 健

連絡先 神奈川県立こども医療センター  
神経内科 小坂 仁 [hosaka@kcmc.jp](mailto:hosaka@kcmc.jp)  
電話 045-711-2351 (代表)  
参加希望者は上記まで事前登録をお願いします。  
アクセスの詳細は神奈川県立こども医療センター  
ホームページをご参照ください。

