

200906186A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

カナバン病の実態把握とケア指針に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 星 野 英 紀

平成22(2010)年 3月

目次

[I] 総括・分担研究報告書

研究代表者	星野英紀	1
研究分担者	井上義人	5
研究分担者	久保田雅也、研究協力者 水口浩一	9

[II] 参考資料

一次アンケート	14
---------	----

[III] 研究成果の刊行に関する一覧表と別刷

15

[IV] 班員名簿

20

[I] 総括・分担研究報告書

カナバン病の実態把握とケア指針に関する研究

研究代表者 星野 英紀 国立成育医療研究センター 神経内科 医員

研究要旨

カナバン病は aspartoacylase(ASPA)の欠損による N-acetyl-aspartate (NAA) の蓄積が、進行性の中枢神経系障害を呈する白質変性症の1つである。乳児早期に精神運動発達遅滞、大頭、筋緊張低下、痙性、運動失調が出現し、知的運動退行を認める疾患である。多くは10年以内に死亡し、診断は尿中のNAAの著明な上昇(正常上限の20倍以上)、皮膚線維芽細胞中のASPA活性の低下、特徴的な画像所見(頭部MRI上の白質病変)から行う。病因遺伝子は17番染色体短腕に存在し常染色体劣性遺伝形式をとり、近年、NAAの機能や遺伝子変異など本疾患に対する理解が深まりつつある。Ashkenazi Jewsに多く発症するが、日本では非常に稀な疾患である。現在国立成育医療研究センター神経内科では日本で唯一確定診断されたカナバン病の患者をフォローし、経過を報告してきた(Hamaguchi et al. 1993, 水口、星野ら 2009)。発生に人種差があり、日本人に極めて稀であることは推測されるが、これまで実態調査がなされたことはなく原因不明のままフォローされている症例の存在があると考えられる。本研究では、日本におけるカナバン病の頻度を、その疑い例を含めたアンケート調査により把握し、ガスクロマトグラフによる尿中NAAのスクリーニング検査によりカナバン病疑い例の洗い出しとスクリーニング検査の確立を目指す目的で行われた。結果、疑い例を含めても、カナバン病の診療経験のある施設は2施設2症例のみであることが判明した。1例はすでに死亡しており、その詳細な生前情報は不明であった。現在生存している1名は、胃瘻、経鼻エアウェイのデバイスを使用し、寝たきり、ADL全介助であるが、現在も在宅で生活されており、通常10歳までに死亡するといわれる海外の報告例とやや異なる経過をとっている。

A. 研究目的

カナバン病は aspartoacylase(ASPA)の欠損による N-acetyl-aspartate (NAA) の蓄積が、進行性の中枢神経系障害を呈する白質変性症の1つである。多くは乳児早期に精神運動発達遅滞、大頭、筋緊張低下、痙性、運動失調が出現し、けいれんや視神経萎縮など認め、退行していく疾患である。

診断は尿中のNAAの著明な上昇(正常上限の20倍以上)、皮膚線維芽細胞中のASPA活性の低下、特徴的な画像所見(頭部MRI上の白質病変)から行う。病因遺伝子は17番染色体短腕に存在し常染色体劣性遺伝形式をとり、近年、NAAの機能や遺伝子変異など本疾患に対する理解が深まりつつある。これまでの報告では、日本においては、研究代

表者が所属する国立成育医療研究センターでフォローしている患者が唯一確定診断されたカナバン病であった(Hamaguchi et al. 1993, 水口、星野ら 2009)。

カナバン病はAshkenazi Jewsに多く、この場合の遺伝子型は2種類(E285A:854A>C, Y231X:693C>A)の変異が98%を占める。現在、日本における遺伝子型の報告は我々がフォローしている症例のI143T(428T>C)だけである。発生頻度に強い人種差があり、遺伝子型の人種による集積も認められることから、人種による表現型の多様性も考えられ、我々は日本でのカナバン病症例の集積が必要であると考えた。カナバン病は一般的には通常、乳児期早期に発症し、座位や発語を獲得することなく進行性の経過をとり10歳までに呼吸器感染症などで死亡するとされる。しかし我々がフォロー中の日本で唯一確定診断された同病22才女性是在宅で家族のケアを受け臨床的に安定している。これが特殊な例なのか病型の多様性を反映したものかは症例の蓄積を待つしかない。

カナバン病で中枢神経系に蓄積するNAAは、髄鞘化に必要なアセテートの供給源である。また、NAAは浸透圧活性を有し、カナバン病では細胞間質やオリゴデンドロサイトで浮腫性変化を起こす。つまり、NAAの代謝系異常による髄鞘形成、成熟や浸透圧の調節の障害がカナバン病の病態と関連すると想定される。尿試料を用いたガスクロマトグラフによるNAAの分析法はカナバン病患者のスクリーニングと同時に化学診断が可能である(Y.Inoue et al., J. Chromatogr. B. 806: 33-39 (2004))。尿採取によるNAA測定は患者にストレスを与えることもなく簡便な方法であり、埋もれてい

るカナバン病疑い症例のスクリーニングとしての意義は大きいと考えられる。

本研究では、カナバン病症例の実態調査を行い、同時に同病が疑われる白質変性症の患者に対して尿中 NAA のスクリーニング検査の確立を行う目的で行われた。

B. 研究方法

1) カナバン病の実態調査

カナバン病は小児期に発症する神経変性疾患であるため、その主たる診療は、中核病院小児科、大学病院、小児病院、療育センターであると考えられた。我々は、カナバン病の実態調査のために、全国921施設にハガキを送付しアンケート調査を施行した。アンケートの質問内容は、「これまでカナバン病と診断された、もしくは疑いがあるが未診断の、大脳白質変性疾患の患者経験」と、「今後カナバン病疑いの患者がいた場合に尿中NAA測定を依頼したいと思うか」というものであり、668施設(回答率72.5%)より回答を得た。

2) カナバン病生存例の尿中 NAA の解析

研究分担者の井上により、当院のカナバン病現存例の尿中 NAA 濃度測定が行われた。これまで得られた対照群のデータからは、年齢が高まるに従って尿中 NAA 濃度が低下することがわかっているが、データは12歳以下までであった。現在追跡可能な22歳のCanavan病患者1名のほか、正常対照群として26-34歳の11名の健常者の尿中NAAを測定した。

3) カナバン病のケア指針作成に関して

アンケート調査により導き出されたカナバン病症例の臨床症状の検討を行い、ケア指針の作成を行う。

C. 研究結果

1)カナバン病の実態調査 (アンケート結果)

668施設より得たアンケート調査の結果、カナバン病と確定診断された症例の診療経験があると答えた施設は、当施設を含めてわずかに2施設2症例のみであった。小児期発症の脳白質変性疾患は疑っても診断に至らない例もあると考えられるが、日本では非常に稀な疾患であることが改めて示された。当院のほかに診療経験を持つ施設の症例はすでに死亡しており、生前の病態の詳細な聴取は困難であった。

2)カナバン病生存例の尿中NAA解析

カナバン病患者1名を含む6名のNAA濃度をそれぞれの年齢相当群に対する異常度 $n[n-(\text{NAA濃度}-\text{対照群平均値})/\text{対照群標準偏差}]$ を求めた。その結果は、Canavan病患者が依然高い異常値を示す一方、対照群ではすべて正常範囲内に収まった。詳細は分担研究者井上の報告を参照願いたい。

3)カナバン病のケア指針に関して

今回のアンケートによる全国調査で、全国に生存例が1例のみであることが判明した。そのため、ケア指針を作成することは困難である。現在生存している自験例は上気道閉塞による呼吸障害、嚥下障害を認め19歳で経鼻エアウェイを使用開始した。胃食道逆流に伴う嘔吐で注入困難、低栄養となり、20歳で胃瘻造設および噴門形成術を行った。現在21歳となり、意思表示は上肢大関節と頸部の運動のみによって可能で、上下肢ともに関節拘縮を伴う痙性四肢麻痺状

態であるが、意識レベルは比較的保たれ簡単な問いかけに反応する。呼吸状態、栄養状態は安定し、入院頻度は減少した。現在、在宅にて家族と生活を送っている。

D. 考察

今回のアンケート調査では、日本においてはカナバン病の症例が少なくその実態を把握するには不十分であった。しかし、未診断例の存在も否定できず、その診断スクリーニング検査の確立は必要である。カナバン病の治療としては、Assadiらが、カナバン病の6例でリチウム投与により、H-MRSで脳室内の過剰NAAが減少し白質の髄鞘化が進行し、神経症状が改善したことを報告した (Eur J Paediatric Neurology 2009)。近年、白質変性症の画像診断が進歩してきて新たな遺伝子の同定が進んでおり、白質変性疾患の疾患分類の再編成が行われてきている。一部の白質変性疾患では、治療的な基礎研究も進んでいる。今後我々は、尿中NAAの正常対照群でのデータをまとめ、未診断の臨床的カナバン病疑い群を抽出し、早期発見のためのスクリーニング検査法の確立と治療法の解明につなげていきたいと考えている。

E. 結論

カナバン病の実態把握およびケア指針作成のため、アンケートによる全国調査を施行した。結果、カナバン病の診療経験があるのは2施設2症例のみであることが判明した。現在も生存する1例は、胃瘻、経鼻エアウェイなどのデバイスを使用し、神経症状は緩徐に進行しながらも、現在も在宅生

活を送っている。本例では現在も尿中 NAA は対照と比較して高値であり、診断的特異性も高いとされるため、未診断の脳白質変性疾患のスクリーニング検査の確立と治療法の解明をさらに目指していきたいと考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

水口浩一、星野英紀、浜口弘、久保田雅也 長期経過を追えた Canaban 病の日本人女性例 脳と発達 2009;41:353-6.

2. 学会発表

水口浩一、星野英紀、浜口弘、久保田雅也 長期経過を追えた Canaban 病の日本人女性例 第 50 回日本小児神経学会総会 2008, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

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）
分担研究報告書

カナバン病の実態把握とケア指針作成のための研究

カナバン病のスクリーニング検査としての尿中 NAA 測定

研究分担者 井上 義人 金沢医科大学総合医学研究所講師

研究要旨 進行性の中樞神経系障害を呈する白質変性症の 1 つであるカナバン病では aspartoacylase(ASPA)の欠損により N-acetylaspartate (NAA) が蓄積することが知られている。本研究ではカナバン病患者の尿中 NAA 濃度は年齢とほとんど関係なくほぼ一定であるが、健常者において年齢が高まるにつれて尿中 NAA 濃度が低下することを明らかにした。このため被験者の NAA 濃度を年齢の影響を排除するために年齢相当の対照群を用いて異常度を算出することで、尿中 NAA 測定がカナバン病と他の類似疾患との鑑別や確定診断に有用であることを示した。

尿採取による NAA 測定は患者にストレスを与えることもなく簡便な方法であり、埋もれているカナバン病疑い症例や乳児早期に精神運動発達遅滞を呈する患者でのスクリーニング検査としての意義は大きいと考えられた。

A. 研究目的

カナバン病は aspartoacylase(ASPA)の欠損による N-acetylaspartate (NAA) の蓄積が生じ、進行性の中樞神経系障害を呈する白質変性症の 1 つである。多くは乳児早期に精神運動発達遅滞、大頭、筋緊張低下、痙性、運動失調が出現する。その後、けいれんや視神経萎縮など認め、退行していく疾患である。多くは 10 年以内に死亡し、診断は尿中 NAA の著明な上昇（正常上限の 20 倍以上）、皮膚線維芽細胞中の ASPA 活性の低下、特徴的な画像所見(頭部 MRI 上の白質病変)から行う。

カナバン病は発生に人種差があり、日本人に極めて稀であることが推測されるが、これまで実態調査がなされたことはなく原因不明のままフォローされている症例の存在があると考えられる。

本研究では日本におけるカナバン病の発生頻度、多様な症状の出現の年齢依存性、

診療の実態、また死亡例の検索から死因の解析を行い、治療およびケアのための指針を作成し、患者家族の QOL の改善を目指すものである。

実態調査において疑い症例の尿中 NAA 測定を施行し確定診断の一助とする。

また、将来的には乳児早期に精神運動発達遅滞を呈する患者でのスクリーニング検査に尿中 NAA 測定を組み込むことを目的とする。

B. 研究方法

尿試料はカナバン病患者 1 名を含む 6 名の NAA 測定希望者から採取した。また、成人対照群として 26~34 才の男性 11 名から採取した。

NAA 測定はガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC/MS) を用いる方法によった (Y. Inoue et al., J. Chromatogr. B. 806: 33-39 (2004))。測定された NNA 濃度は既報

(T. Kuhara et al., J. Inher. Metab. Dis. 25: 98-106(2002)) に従って log₁₀ 変換した値を用い、それぞれの年齢相当群に対しての異常度 n を

$$[n = (\text{NAA 濃度} - \text{対照群平均値}) / \text{対照群標準偏差値}]$$

の上記の式で算出し、異常判定を行った。

(倫理面での配慮)

患者情報の収集、および検体 (尿) 採取に際して十分な説明と同意、匿名化、患者家族の人権擁護に配慮した研究体制が組まれた。

C. 研究結果

既報で得られた対照群のデータから年齢が高まるに従って尿中 NAA 濃度が低下することがわかっていたが、今回新たに追加した、26~34 才の男性 11 名の成人群の尿中 NAA 濃度は 4~12 才の群よりさらに低値であった (図 1)。対照群の NAA 濃度を log₁₀ 変換することで、各群は正規分布を取った。これら 6 群のうち、11 生日~1 ヶ月と 1 ヶ月~1 才の 2 群間を除き、すべての対照群間には 1%以下の危険率で有意差を認めた。年齢が高まるにつれて尿中 NAA

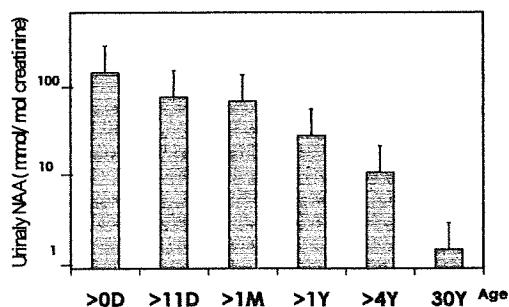


Fig.1 Average and SD of Urinary NAA in Control Groups

濃度はさらに低下していくことが明らかになった。

カナバン病患者 1 名を含む 6 名の NAA 測定希望者の尿中 NAA 濃度とそれぞれの年齢相当群に対しての異常度 n を表 1 に示した。22 才になったカナバン病患者(P01)が依然高い異常値を示した以外、残り 5 名の尿中 NAA の異常度 n はすべて正常範囲内に納まった。

Table 1 Urinary NAA Concentration in a Patient, and Suspected Patients.

Patients	Age	NAA *	Abnorm.**	Control Gr.
P 01	22y	1420	10.7 (11.5 30y)	4y ~12y
P 02	7y	11.5	-1.1	4y ~12y
P 03	7y	11.3	-1.1	4y ~12y
P 04	8m	48.6	-0.6	1m ~1y
P 05	8y	4.0	-3.6	4y ~12y
P 06	17y	5.7	-2.8	4y ~12y
P 01-1	9m	2360	7.3	1m ~1y
P 01-2	1y	3390	9.7	1y ~4y
P 01-3	3y9m	2170	8.7	1y ~4y

*: mmol/mol creatinine, **: n = (X-Mean)/S.D.

表 1 中の P01-1~P01-3 は以前に P01 から採取した尿を再分析した測定結果で、各年齢相当の対照群を用いて算出した異常度 n も併せて示した。P01 の尿中 NAA 濃度は、全て異常高値であり、中でも 1 才時が最高であった。異常度は 22 才時が最大であった。ただ、これらの数値の変化は健常者のように加齢の影響を大きく受けていなかった。

D. 考察

これまでに得られた対照群のデータから、年齢が高まるに従って尿中 NAA 濃度が低下することがわかっていたが、既報の対照群は 12 才以下のデータしかなかった。

他方、わが国で唯一のカナバン病患者(P01)が既に22才になり、継続追跡中であつたが、既存の対照データは12才までの被験者から得られたもので、P01の年齢は対照群の範囲外であつた。そこで、既報において尿中NAA濃度に性差がないことは確認済みのため、26~34才の健常男性11名の尿中NAAを測定し、成人の対照群として追加して、今回の測定データの対照群のひとつとした。

健常者群の11生日~1ヶ月と1ヶ月~1才の2群間でNAA濃度に有意差を認めなかったのは、11生日~1才までの12ヶ月間に平均濃度で約2分の1へと激減しており、この期間の減少の仕方に個人差が出たため、これら2群間で有意差を認めることができなかつたのかも知れない。いずれにしても、年齢が高まるにつれて尿中NAA濃度が低下していく傾向には変わりなかつた。ただ、カナバン病患者では健常者と同じ程度の低下傾向は認められなかつた。

カナバン病患者の多くは10年以内に死亡すると言われているが、わが国で唯一のカナバン病患者(P01)は22才になった現在も在宅で家族のケアを受け臨床的に安定しているため、今回成人年齢に達したカナバン病患者の尿中NAA測定を行うことができた意味は大きい。幼年期に比較して成人になった今回のNAA濃度のわずかな低下が、健常者と同様に加齢による低下傾向であるのかを、さらなる追跡調査により明らかにすることも興味深い。健常者では新生児期に高値であつた尿中NAA濃度が4才過ぎには平均値で5分の1に、さらに年齢が進み30代では約20分の1に低下することが明らかになったが、P01では22才にな

つても尿中NAA濃度がほとんど低下していなかつた。その結果、尿中NAA異常度は年齢が進むに伴い逆に増大傾向になつた。

22才のP01の尿中NAA濃度を今回追加した30才の群を対照として算出した場合の異常度が11.5で、4~12才の群を対照とした時の10.7と比較してそれほど上昇していないような印象を受けた。ところが、生後8ヶ月のP04では年齢相当の対照群に対しての異常度は-0.6であつたが、30才の群を対照とした場合には一挙に異常度が4.5となつた。このように、カナバン病であるかどうかの異常判定には年齢相当の対照群の値を用いる必要性がより明確にできたと考える。

尿中NAAの異常度算出に年齢相当の対照群を用いることで、カナバン病と他の類似疾患との鑑別がより明確にできることが示せた。また、尿採取によるNAA測定は患者にストレスを与えることもなく実施でき、かつ簡便な方法であるため、埋もれているカナバン病疑い症例や乳児早期に精神運動発達遅滞を呈する患者でのスクリーニング検査としての意義は大きいと考えられる。

E. 結論

カナバン病患者の尿中NAA濃度は年齢とほとんど関係なくほぼ一定であつたのに対し、健常者では年齢が進むにつれ低下する傾向にあつた。年齢相当の対照群のNAA濃度を用いて異常度を求める異常判定法の必要性が明確になつた。ここに示した尿中NAAの異常判定法はカナバン病と他の類似疾患との鑑別やカナバン病の確定診断の一助となることが明らかになつた。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

未発表

2. 学会発表

未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

カナバン病の診断基準作成および実態把握のための研究

カナバン病の診断と現状について

研究分担者 久保田雅也 国立成育医療研究センター 神経内科医長
研究協力者 水口浩一 東邦大学医学部小児科

研究要旨 カナバン病はすべての人種に存在する疾患とされているが、頻度は人種差が著明である。Ashkenazi Jews で極めて頻度が高く、common mutation の保因率は 1:40~57 とされ、有病率は 1/6,400-13,456 とされる。Non-Jews では頻度はきわめて稀となる。今回全国調査を行ったが、日本においては 1 例のみしか診断されていないという結果であった。尿中 NAA 測定という簡便な診断スクリーニングの開発は稀ではあるが今後の患者発掘に有用であると思われる。

A. 研究目的

カナバン病は aspartoacylase(ASPA)の欠損による N-acetyl-aspartate (NAA) の蓄積が、進行性の中樞神経系障害を呈する白質変性症の 1 つである。多くは乳児早期に精神運動発達遅滞、大頭、筋緊張低下、痙性、運動失調が出現する。その後、けいれんや視神経萎縮など認め、退行していく疾患である。多くは 10 年以内に死亡する。診断は尿中の NAA の著明な上昇(正常上限の 20 倍以上)と、皮膚線維芽細胞中の ASPA 活性の低下、特徴的な画像所見から行う。病因遺伝子は 17 番染色体短腕に存在し常染色体劣性遺伝形式をとり、近年、NAA の機能や遺伝子変異など本疾患に対する理解が深まりつつある。本疾患の頻度には人種差が存在し、Ashkenazi Jews に多く発症するが、日本では非常に稀な疾患で、1993 年に Hamaguchi ら¹⁾が報告した症例が、日本で最初に生化学的に診断された症例であった。日本にはきわめて少ない疾患であるがカナバン病 (CD) に関して最近の知見を含め検討した。

B. 研究方法

臨床経過、頻度、診断(画像所見、NAA 測定、分子遺伝学的検査)につき従来の報告および自験例の臨床経過の詳細を検討した。

C. 研究結果

【臨床経過】

臨床として、低緊張、大頭、定頸不能が 3-5 か月ま

で認められた場合は CD を強く疑う。乳児早期に発症し、その後、座位や発語を獲得することなく進行性の経過をとり 10 歳までに呼吸器感染症などで死亡する。しかし、近年では医療的ケアの改善により長期生存する症例も認められるが、さまざまな医療支援が必要となる³⁾。また、頭部 MRI や CT での脳萎縮の進行は本疾患の簡便な病状進行の指標とされている²⁾。

【頻度】

CD はすべての人種に存在する疾患とされているが、頻度は人種差が著明である。Ashkenazi Jews で極めて頻度が高く、common mutation の保因率は 1:40~57 とされ、有病率は 1/6,400-13,456 とされる。Non-Jews では頻度はきわめて稀となる。日本においては 1 例のみしか診断されていない¹⁾。CD に関する、多くの症例や臨床データの報告は Ashkenazi Jews 由来である。

【診断】

〈画像所見〉

CD は特徴的な画像所見を呈する。頭部 CT ではびまん性に白質の低吸収像を認める。MRI では皮質下白質優位のびまん性 T₂ 高信号を認め、時に淡蒼球、視床、歯状核に対称性の T₂ 高信号を認めるのが特徴である。また、proton MR spectroscopy (¹H-MRS)では、NAA ピークの増加を認め、NAA/コリン比(正常範囲:1.0-2.0)の上

昇を認める¹⁾。晩期には白質病変だけでなく皮質の萎縮も著明となるが、¹H-MRSでNAAは依然高いピークを示す。

〈NAAの測定〉

Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)による尿中NAAの増多である。平均濃度は1回尿で $1440.5 \pm 873.3 \mu\text{mol/mmol creatinine}$ (control $23.5 \pm 16.1 \mu\text{mol/mmol creatinine}$)。一部の症例ではCDであっても尿中NAA排泄量が著明に増多しない場合があるが、それでも5倍以上の値はとる。

髄液、血液中のNAAも高値をとるが、尿中NAAの方が著しく高値となるため、CDの診断には尿を用いるのが望ましい⁴⁾。

羊水：妊娠16-18週でのNAA濃度は上昇を認め、出生前診断の1つとして用いることができる⁵⁾。

〈ASA活性の測定〉

皮膚線維芽細胞、末梢血白血球、羊膜細胞が用いられCDでは活性の低下もしくは消失が認められる。キャリアでは活性は半減している。

〈分子遺伝学的検査〉

*変異の同定

Ashkenazi Jewsでは2つの変異で98%を占める。また、Ashkenazi Jews以外のヨーロッパ圏内では1つの変異が患者の40-60%の頻度を占める。変異の地域集積が認められる。(図1)

それ以外の人種ではきわめてまれであり、北欧、トルコ、中国など各国で変異遺伝子の報告があるが、症例報告レベルであり、大きな集団のレポートではD114Yが4家系、D249Vが2家系で報告⁶⁾などあるが、遺伝子変異の報告は各国で症例報告レベルであり、アジア圏でも頻度やcommon mutationなどに関する大規模なスタディは行われていない。

*分子遺伝学的検査の利用法

分子遺伝学的検査も臨床的に利用でき、CDの保因率の高いAshkenazi Jewsではキャリアの判定、出生前診断などに利用されている。

D. 考察

【CDの病態とNAA】

CDは¹H-MRSで、NAAピークの増加を認め、NAA/コリン比の上昇を認める。一方、脱髄疾患、虚血性脳疾患、Alzheimer病など多くの神経疾患でNAAピークは低下し、これは正常神経細胞の密度に相関すると考えられている。一方、CDは中枢でNAAの蓄積を起こす疾患であり、この疾患の研究がNAAの中枢での機能の解明につながっている。

NAAは大脳皮質の神経細胞内のミトコンドリアで合成され、白質のオリゴデンドロサイトへと輸送される。一方、ASPAはNAAをアスパラギン酸とアセテートに分解する酵素で、白質のオリゴデンドロサイトに限局して発現している。

CDではASPA欠損により、オリゴデンドロサイトでのNAAの蓄積とアセテート欠乏が起こる。NAAは、髄鞘化に必要なアセテートの供給源であり、CDの病態としてアセテートの欠乏による髄鞘化障害が一つの障害機序とされる⁷⁾。また、NAAは浸透圧活性を有し、CDでは細胞間質やオリゴデンドロサイトで浮腫性変化を起こす⁸⁾。つまり、NAAの代謝系は髄鞘形成、成熟や浸透圧の調節に関係し、これらがCDの中枢障害の機序と想定される(図2)。

【遺伝型と表現型について】

CDにおける遺伝子型と表現型についての関連についての検討もなされているが、多くの変異は遺伝子型と表現型の関連は認めず、同一家系内でも表現型は異なるとされている。しかし、一部の軽症型(Y288C)や極度に重症なケースでは遺伝子型と表現型の関連が認められることもあると考えられているが結論はでない⁹⁾。

現在、日本における遺伝子型の報告¹⁰⁾は本症例のI143Tだけである。発生頻度に強い人種差があり、遺伝子型の人種による集積も認められることから、人種による表現型の多様性の存在も考えられる。今後わが国でもCD症例の集積が必要である。

【治療】

CDの治療で、まだ有効なものは確立されておらず(まだ研究段階、臨床試験段階の治療)、対症療法

が主体である。呼吸、栄養、感染、維持水分量、けいれんの管理などである。嚥下障害の問題は大きな医療的な問題となる。

CD ノックアウトマウスを用いていくつか治療のトライアルがなされている。

〈遺伝子治療〉

AAV-2(aden-associated virus)ベクターを用いた遺伝子治療が CD における中枢神経症状に対して試みられており期待されている¹¹⁾。

〈CD の病態に基づく治療〉

*リチウム製剤：神経保護作用があり、NAA 低下作用も有する¹²⁾。

*アセテートの補充：アセテート前駆体である Glycerol triacetate(GTA)の補充¹³⁾。など CD の病態に基づいた治療も試みられている。

【日本人症例に関して】

CD は日本では、1993 年に Hamaguchi ら¹⁾が報告した症例が日本で唯一の症例である。その症例は乳児期に発症し、21 歳まで、上気道性の呼吸障害と関節拘縮に伴う自発運動の低下を認め、重度の障害による様々な医療的ケアが必要となるが、進行は比較的緩徐で、意識レベルや生命予後は保

たれている。また、幼児期に座位や単語の獲得ができていた点を考えると比較的軽症型であり、通常と異なる経過であるといえる³⁾。日本において、CD は非常に稀な疾患であり、今後の症例の蓄積が必要な疾患である。

CD は、髄鞘や白質間質の浮腫から大頭を呈するが、本症例では病初期に大頭であったが、長期的には脳萎縮の進行にともない小頭となった。画像所見も、晩期には白質病変だけでなく皮質の萎縮も顕著となった。脳萎縮の進行は本疾患の簡便な病状進行の指標とされており²⁾、本症例も画像上の萎縮進行に伴い、機能障害が進行した。一方、¹H-MRS で NAA は依然高いピークを示している。神経細胞の減少により NAA 産生は減少していくはずであるが、大脳白質内の NAA 蓄積は依然強く存在していたことは興味深い点である。

E. 結論 CD は日本では、1993 年に Hamaguchi ら¹⁾が報告した症例が日本で唯一の症例である。今回の全国調査でも新たな症例は見いだせなかった。尿中 NAA 測定という簡便な診断スクリーニングの開発は稀ではあるが今後の患者発掘に有用であると思われる。

【文献】

- 1) Hamaguchi H, Nihei K, Nakamoto N, et al. A case of Canavan disease : the first biochemically proven case in a Japanese girl. Brain Dev 1993; 15: 367-71.
- 2) Janson CG, McPhee SW, Francis J, et al. Natural history of Canavan disease revealed by proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) and diffusion-weighted MRI. Neuropediatrics 2006; 37: 209-21.
- 3) Traeger EC, Rapin I. The clinical course of Canavan disease. Pediatr Neurol 1998; 18: 207-12.
- 4) Matalon R, Michals K, Kaul R. Canavan disease: from spongy degeneration to molecular analysis. J Pediatr, 1995;127:511-7
- 5) Bebbett MJ, Gibson KM, Sherwood WG, Divry P, Rolland MO, Elpeleg ON, Rinaldo P, Jakobs C. Reliable prenatal diagnosis of Canavan disease (aspartoacylase deficiency): comparison of enzymatic and metabolite analysis. J Inher Metab Dis. 1993;16:831-6
- 6) Olsen TR, Tranebhaeg L, Kbittingen EA, Hagenfeldt L, Moller C, Nilssen O. Two novel aspartoacylase gene (ASPA) missense mutations specific to Norwegian and Swedish patients with Canavan disease. J Med Genet. 2002;39:e55
- 7) Namboodiri AM, Peethambaran A, Mathew R, et al. Canavan disease and the role of N-acetylaspartate in myelin synthesis. Mol Cell Endocrinol 2006; 27: 216-23
- 8) Baslow MH. Canavan's spongiform leukodystrophy : a clinical anatomy of a

genetic metabolic CNS disease. *J Mol Neurosci* 2000; 15: 61-9.

- 9) Tacke U, Olbrich H, Sass JO, et al. Possible genotype-phenotype correlations in children with mild clinical course of Canavan disease. *Neuropediatrics* 2005; 36: 252-5.
- 10) 小林恵子, 桜川宣男. Canavan 病. 先天代謝異常症候群(上巻). *日本臨床* 1998; 18: 385-8.
- 11) McPhee SW, Janson CG, Samulski RJ, Camp AS, Francis J, Shera D, Lioutermann L, Freese A, Leone P. Immune responses to AAV in a phase I study for Canavan disease. *J Gene Med.* 2006;8:577-88
- 12) Assadi M, Janson C, Wang DJ, Goldfarb O,

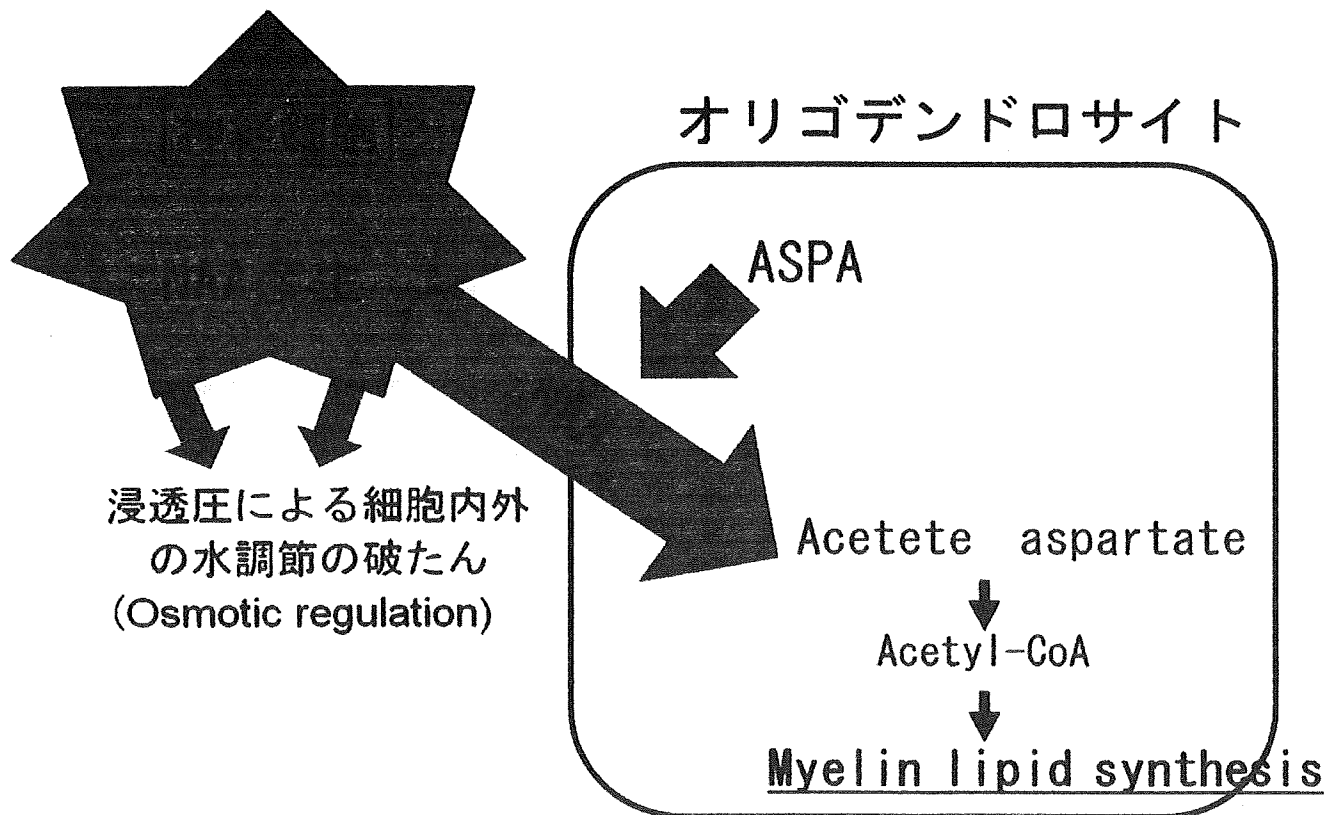
Suri N, Bilaniuk L, Leone P. Lithium citrate reduces excessive intra-cerebral N-acetyl aspartate in Canavan disease. *Eur J Pediatr Neurol.* 2009

- 13) Madhavarao CN, Arum P, Anikster Y, Mog SR, Staretz-Chacham O, Moffett JR, Gruberg NE, Gahl WA, Namboodiri AM. Glyceryl triacetate for Canavan disease: A low-dose trial in infants and evaluation of a higher dose for toxicity in the tremor rat model. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:640-50

図 1

Analysis of ASA gene mutations detected	Mutation Detection Rate	
	Jewish	Non-Jewish
E285A and Y231X	98%	3%
A305E	1%	40-60%
422-2A-G	1%	-

図 2



F. 研究発表

2008, 東京

1. 論文発表

水口浩一、星野英紀、浜口弘、久保田雅也 長期経過を追えた Canaban 病の日本人女性例 脳と発達 2009;41:353-6.

2. 学会発表

水口浩一、星野英紀、浜口弘、久保田雅也 長期経過を追えた Canaban 病の日本人女性例 第 50 回日本小児神経学会総会

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[II] 参考資料

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）
カナバン病の診断基準作成および実態把握のための研究班

一次調査票

貴施設名： _____

貴診療科： _____

ご記入者氏名： _____

ご記入日： 平成 21年 _____ 月 _____ 日 _____

1. 貴病院においてこれまでにカナバン病と診断された、もしくは疑いはあるが未診断の患者様の人数（入院、外来を問いません、また年齢も問いません）をご教示下さい。

() 名

該当する患者様がおられない場合には、「0」とご記入ください。

2. カナバン病疑いの白質変性症の患者様がおられる場合、尿中NAAの測定を希望されますか。

() 希望する () 希望しない

[III] 研究成果の刊行に関する一覧表と
別刷

研究成果の刊行に関する一覧表

【H21. 4. 1～H22. 3. 31】

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
Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Furukawa S	Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection.	Brain Dev.	31	731-8	2009
Mizuguchi K, Hoshino H, Nagasawa T, Kubota M.	Extracorporeal membrane oxygenation in a patient with propionic acidemia: a therapeutic option for cardiac failure.	J Inherit Metab Dis	In press	[Epub ahead of print]	2009 May 4
Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M, Uetake K, Jun Toyohama, J, Ogata T, Saitoh S	Maternal Uniparental Disomy 14 Syndrome Demonstrates Prader-Willi Syndrome-Like Phenotype	J Pediatr	155	900-903	2009
Tanuma N, Miyata R, Kumada S, Kubota M, Takashi J, Okumura A, Hamano S, Hayashi M.	The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion	Brain Dev	32	435-439	2010
Kuhara T, Ohse M, Inoue Y, Shinka T	Five cases of beta-ureidopropionase deficiency detected by GC/MS analysis of urine metabolome.	J Mass Spectrom	44	214-221	2009
佐々木匡子、久保田雅也、小沢浩	てんかんをもつ重症心身障害児・者に対する腹腔鏡周術期のフェノバルビタール大量療法	小児科臨床	62	2009-2013	2009
久保田雅也	小児科医の立場から	日本臨床	68	145-150	2010
星野英紀、久保田雅也	バルプロ酸によるFanconi症候群	小児科	50	1575-1580	2009
水口浩一、星野英紀、浜口弘、久保田雅也	長期経過を追えたCanavan病の日本人女性例	脳と発達	41	353-356	2009