

＝ 症 例 報 告 ＝

長期経過を追えた Canavan 病の日本人女性例

水口 浩一¹⁾ 星野 英紀²⁾ 浜口 弘³⁾ 久保田雅也¹⁾

要旨 Canavan 病は Ashkenazi Jews に多いが、日本では非常に稀である。当院にて本疾患の約 21 年にわたる長期経過を追えたので報告する。症例は 21 歳女性、生後 4 カ月以降、発達遅滞あり、4 歳から座位不能の退行、画像的特徴と尿中 N-acetyl-aspartate の排泄増加から疑われ、皮膚線維芽細胞での aspartoacylase 活性の欠如から Canavan 病と診断された。進行性の経過をとり、様々な医療ケアが必要となるが、生命予後と意思表示能力は保たれている。人種による表現型の多様性があるのかもしれない。

見出し語 Canavan 病, N-acetyl-aspartate, aspartoacylase, 白質ジストロフィー, proton MR spectroscopy

はじめに

Canavan 病 (CD) 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。1993 年に Hamaguchi ら¹⁾ が報告した本症例が、日本で最初に生化学的に診断された症例であった。当院にて、この症例の 21 年にわたる長期経過を追えたので、その経過と、病因などに関する最近の知見を合わせて報告する。

I 症 例

症 例 21 歳女性 (診断時は 4 歳)

家族歴 父方の祖母、母方の祖父がいとこ同士。姉 2 人は健常、流産なし、周産期異常は認めず。

診断までの経過 定額 5 カ月、寝返り 9 カ月、座位 1 歳 9 カ月と運動発達の遅れを認めた。4 歳から座位不安定となる退行があり、当院を受診した。身長 93 cm (−2SD)、頭囲 51.6 cm (+1.5SD) と頭囲拡大を認めた。4 歳の時点で、発語は数語あり、簡単な意思疎通は可能であったが、座位は不安定で、筋緊張低下と四肢の病的反射陽性、深部腱反射亢進、眼振、小脳症状を認めた。眼底は異常なし。頭部 CT でびまん性の大脳白質の低吸収域を認め、尿中 NAA 排泄増加、皮膚線維芽細胞での ASPA 活性の欠如から CD と診断した。遺伝子検索では、1143T (428T > C) のホモ変異を認めた。5 歳でてんかん発作が出現するが、脳波では突発波を認めず clonazepam にてけいれんのコントロールは良好であった。8 歳で支え座位、ずりばいも不可能となり、以後はゆるやかに進行性の経過をたどった。15 歳の時には身長 136 cm、体重 24.3 kg で、簡単な意思表示は可能な状況であるが、発語はなくなり、下肢に強い関節拘縮を伴う痙性四肢麻痺でベッド臥床状態であった。17 歳で生活は全介助を要するようになり、経口摂取の低下と体重減少 (18 kg) を認め、経管栄養を導入した。体重は 22 kg と増加したが、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。

CD の画像所見は、頭部 CT ではびまん性に白質の低吸収域を認め、MRI では皮質下白質優位のびまん性 T₂ 高信号を認め、時に淡着球、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 (H-

¹⁾ 国立成育医療センター神経内科

²⁾ 東京都立東大和療育センター小児科

³⁾ 東邦大学医療センター大橋病院小児科

連絡先 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療センター神経内科 (水口浩一)

E-mail: miizu0609@s07.niscom.net

(受付日: 2008. 11. 12, 受理日: 2009. 1. 7)

MRS)では、NAAピークの増加を認め、NAA/コリン比(正常範囲:1.0-2.4)の上昇を認める。本症例では、画像上の変化は、4歳の診断当初から、頭部MRI上はU-fiber、両側淡蒼球、視床にT₂低信号、T₂高信号を示し、¹H-MRSではNAAのピークの上昇を示し、NAA/コリン比も4.5と上昇していた。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している(図1, 2)。

II 考 按

CDは日本では、1993年にHamaguchiら¹⁾が報告した本症例がおそらく日本で唯一の症例である。本疾患は通常、乳児早期に発症し、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。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²⁾。本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、報告例も限られているので、症例の蓄積が必要な疾患である。CDにおける近年の知見を本症例と合わせ考察する。

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。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ではNAAが上昇し、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

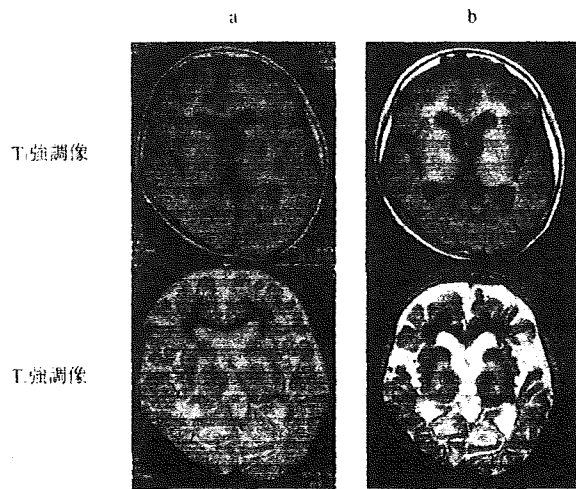


図1 頭部MRIの経時的変化

a: 11歳時, b: 18歳時
皮質下後位の白質、淡蒼球にT₂高信号を広汎に認める。また、びまん性の脳萎縮を認め、18歳の時点では、萎縮の所見は進行している。

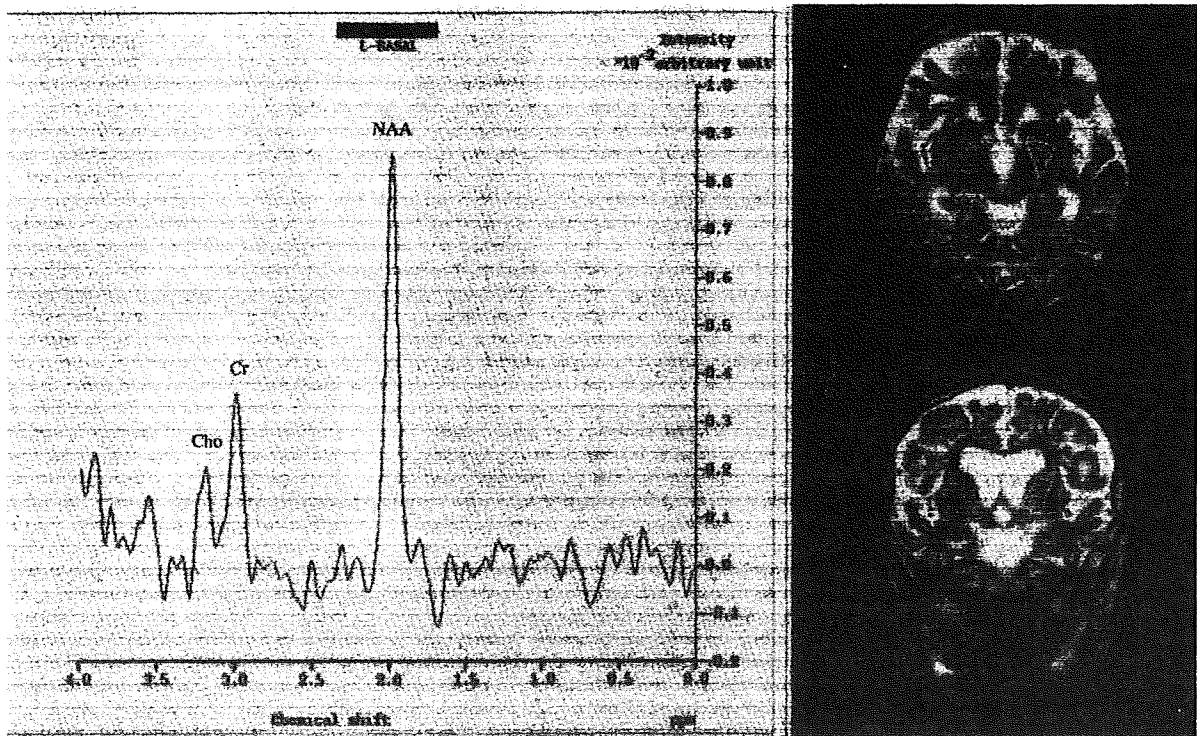
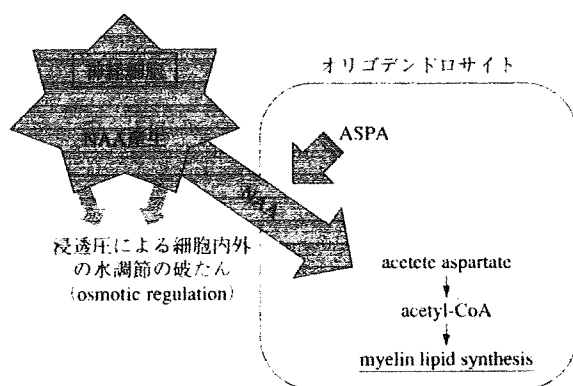


図2 Proton MR spectroscopy (18歳時)

NAAピークの著高を認める。また、NAA/Cho比の上昇も明らかである。



ASPA: aspartoacylase

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¹⁾。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²⁾。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の中核障害の機序と想定される(図3)。CDは、髄鞘や白質間質の浮腫から大頭を呈し、本症例も病初期は大頭であったが、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³⁾、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。通常は、神経細胞の減少によりNAA産生は減少していくが、大脳白質内のNAA蓄積は依然強く存在しており、今後も経時的に観察していきたい。

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⁴⁾。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。また、Non-Jewishでも多種の変異があるが、そのうちA305E(914C > A)変異が40%程度を占める。現在、日本における遺伝子型の報告⁵⁾は本症例の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る。わが国でもCD症例の集積が必要である。また、病態としてNAAの中核における機能を理解するために興味深い疾患である。

本論文の要旨は第50回日本小児神経学会総会(2008年5月、東京)にて発表した。

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) 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.
- 5) Baslow MH. Canavan's spongiform leukodystrophy: a clinical anatomy of a genetic metabolic CNS disease. *J Mol Neurosci* 2000; **15**:61-9.
- 6) 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.
- 7) 小林恵子, 桜川宣男. Canavan病. 先天代謝異常症候群(上巻). 領域別症候群シリーズNo.18. 日本臨牀別冊. 大阪:日本臨牀社, 1998:385-8.

Long Term Clinical Course of Canavan Disease — a Rare Japanese Case

Koichi Mizuguchi, MD, Hideki Hoshino, MD, Hiroshi Hamaguchi, MD and Masaya Kubota, MD
 Division of Neurology, National Center for Child Health and Development, Tokyo (KM, HH, MK) ;
 Tokyo Metropolitan Higashiyamato Medical Center for Handicapped, Higashiyamato, Tokyo (HHa) ;
 2nd Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine, Ohashi Hospital, Tokyo (KM)

Canavan disease (CD), which is a rare disease in Japan, is an autosomal-recessive neurodegenerative disorder caused by mutations in aspartoacylase, an enzyme that deacetylates N-acetylaspartate to generate free acetate in the brain. CD affected children usually die by the age of 10 years. Here we report a long term clinical course of a 21-year-old Japanese woman who was diagnosed as CD at the age 4. This patient is the only reported case of CD in Japan that has been biochemically confirmed. Although this patient is currently bed-ridden with spastic quadriplegia and severe mental retardation, her general condition is quite stable. This patient showed a milder clinical course compared to the majority of CD patients. Because this is the only reported case of CD in Japan, we hypothesize that there might be an ethnic phenotypic polymorphism in CD.

No To Hattatsu 2009;41:353-6

第39回小児神経学セミナーのお知らせ

期 日 平成21年11月21日(土)～23日(月)

会 場 ホテルコスモスクエア国際交流センター

(<http://www.cosmo-center.co.jp/>)

〒559-0034 大阪市住之江区南港北1-7-50

地下鉄中央線コスモスクエア駅下車、サークルバス3分、
会場までの所要時間は、大阪から約30分、大阪空港から
約1時間です。

プログラム

第1日(11月21日)

<小児神経疾患の新しい予防・治療>

① 14:00～15:20 脳性麻痺

根津敦夫(横浜療育医療センター)

② 15:40～17:00 筋疾患

大澤真木子(東京女子医大・小児)

(C) 17:20～18:40 [CC] 片麻痺で発症し意識障害を

呈した10歳男児

19:00～20:30 懇親会

第2日(11月22日)

③ 8:50～10:10 乳幼児の発作性疾患と治療

鈴木保宏(大阪府立母子保健総合医療センター・小神)

④ 10:30～11:50 小児神経疾患と予防接種

永井利三郎(大阪大大学院・生命育成看護科学)

⑤ 13:10～14:30 手術療法を主体とした脳神経外科疾患

—動画を中心に

伊達 勲(岡山大学院・脳神経外科学)

⑥ 14:50～16:10 ライソゾーム病

難波栄二(鳥取大生命機能研究

支援センター・遺伝子探索)

(GD) 16:30～17:50 Group Discussion

G1—てんかんと脳波

G2—画像と病理

G3—ビデオでみる症候学

G4—論文—なぜ書く? どう書く?

(C) 19:00～21:00 [CPC] 学業の遅れと歩行の異常で

発症し、多彩な神経症状が進行した男子症例

第3日(11月23日)

⑦ 9:00～10:20 子どもの発達と睡眠障害

宮本品恵(道立旭川肢体不自由児

総合療育センター・小児)

⑧ 10:40～12:00 AD/HDの診断と治療

宮島 祐(東京医大・小児)

⑨ 13:10～14:30 低酸素虚血と脳エネルギー代謝

岩田欧介(久留米大・小児)

定 員 120名

9月1日現在、定員に若干の余裕がありますので、

受講希望の方は学会事務所へお問い合わせ下さい。

受講料 37,000円

この他に宿泊費、懇親会費として26,400円～28,500

円が必要です。

受講申込方法

電話で定員の問い合わせおよび予約の上、本誌41巻

4号(平成21年7月号)に綴じ込まれた「受講申込

書」に所定の事項を記入し、受講費用とともに現金

書留あるいは銀行振込でお申し込み下さい。

平成21年9月1日

〒162-0055 東京都新宿区余丁町9-4

メディットピア抜弁天5F

日本小児神経学会

第39回小児神経学セミナー

TEL. 03-3351-4125

FAX. 03-3351-4067

[IV] 班員名簿

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
班員名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	星野 英紀	国立成育医療センター 第一専門診療部神経内科	医 員
研究分担者	久保田雅也	国立成育医療センター 第一専門診療部神経内科	医 長
	井上 義人	金沢医科大学総合医学研究所 人類遺伝学研究部門	講 師
研究協力者	古山晶子	国立成育医療センター 第一専門診療部神経内科	レジデント
	柏井洋文	国立成育医療センター 第一専門診療部神経内科	レジデント
	水口浩一	東邦大学小児科	大学院生
	浜口 弘	東大和療育センター	小児科

