

20102416/A

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および治療・
ケア指針の作成、病態解明・治療法開発のための研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉田 誠克

平成23 (2011) 年 3月

目次

| | | | |
|------|--|---------|--------|
| I. | アレキサンダー病の臨床診断指針 | ・・・ | 1 |
| II. | 研究班構成員名簿 | ・・・ | 13 |
| III. | 総括研究報告 | ・・・ | 17 |
| | アレキサンダー病の診断基準および治療・ケア指針の作成、 病態解明・治療法開発のための研究 | | |
| | 京都府立医科大学大学院 神経内科学 | 吉田誠克 | ・・・ 19 |
| IV. | 分担研究報告 | ・・・ | 31 |
| 1. | 新生児期に発症した乳児型 Alexander 病の 2 例 | | |
| | 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科 | 佐々木征行、他 | ・・・ 33 |
| 2. | アレキサンダー病の小児発症例と成人発症例の病理像の対比 | | |
| | 愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理学 | 吉田眞理、他 | ・・・ 35 |
| 3. | 成人型 Alexander 病の特徴的画像所見：“tadpole” appearance | | |
| | 自治医科大学医学部 神経内科 | 滑川道人、他 | ・・・ 37 |
| 4. | <i>GFAP</i> 遺伝子の p.R276L 変異を有する Alexander 病の 3 家系：臨床像，創始者効果 および細胞生物学的検討 | | |
| | 自治医科大学医学部 神経内科 | 滑川道人、他 | ・・・ 39 |
| 5. | 変異 <i>GFAP</i> 導入による Alexander 病ショウジョウバエモデル作成と今後の展望 | | |
| | 京都府立医科大学大学院 神経内科学 | 中川正法、他 | ・・・ 41 |
| V. | 班会議 会議録・抄録集 | ・・・ | 45 |
| VI. | 研究成果の刊行に関する一覧表 | ・・・ | 61 |
| VII. | 研究成果の刊行物・別刷 | ・・・ | 65 |

序文

アレキサンダー病は、病理学的にグリア線維酸性蛋白 **glial fibrillary acidic protein (GFAP)**等から構成されるローゼンタル線維を星状膠細胞に認める難治性の神経変性疾患です。以前は病理学的にしか確定診断ができず、臨床的には主に乳児期発症で前頭部優位の大脳白質病変を特徴とする予後不良の疾患と認識されてきました。しかし、**2001**年に原因遺伝子として**GFAP**遺伝子が報告されて以降、本病は乳児から成人まで広い年齢層で見られる遺伝性疾患であることが判明しました。ただ、稀少疾患であることに加えて、成人期発症例では乳児期発症例とまったく異なる臨床症状、神経放射線学的所見を呈すること、さらには多様な臨床所見を呈する症例が存在することなどから臨床の現場では本病を念頭に置くことさえ困難な状況があるものと推測します。本邦ではこれまで本病に対する組織的・体系的な研究は行われていませんでしたが、われわれは平成**21**年度にフィジビリティスタディとして厚生労働科学研究費補助金を受けて、詳細な患者数や罹患頻度、臨床症状の把握、治療法やケアの実態調査を行い、その結果を集計いたしました。フィジビリティスタディ後の本年度の主な実績の**1**つとして、その調査をもとに臨床診断指針を作成しました。この指針は従来の乳児型、若年型、成人型という年齢別の分類ではなく、神経学的所見と神経放射線学的所見からアレキサンダー病の特徴を示したもので、広く臨床の現場で診断の参考にしていただくことを重視しました。今後、本診断指針が広く参考にされ、診断率が向上することでさらなる臨床情報の収集が可能となり、より病態解明、治療法の開発が加速されることを期待したいと思います。また、各研究分担者は稀少疾患であるアレキサンダー病を複数例経験しており、その臨床的・病理学的所見について病態解明に大きく前進する詳細な検討を行っています。さらには動物モデルの作成など基礎研究面での病態解明アプローチも進行中です。

アレキサンダー病は稀少難病疾患のなかでも“超”稀少難病疾患の部類に属すると思われませんが、未診断の例も少なからず存在すると推測いたします。今後の病態解明・治療法開発の発展のためにはより多くの医療施設、患者様の協力による臨床情報の蓄積が必要となります。今後とも変わらぬご支援を賜りますようお願い申し上げます。

研究代表者 吉田誠克

I. アレキサンダー病診断指針

アレキサンダー病の臨床診断指針

アレキサンダー病は、病理学的にグリア線維酸性蛋白 **glial fibrillary acidic protein (GFAP)**、熱ショック蛋白 27、 α B クリスタリンなどから構成されるローゼンタル線維をアストロサイトに認める神経変性疾患である。以前は病理学的にしか診断できず、主に乳幼児にみられる予後不良の疾患とされていたが、2001年に GFAP 遺伝子変異が原因同定されて以降、遺伝子診断が可能となった。その中で乳児型とは臨床症状が異なる慢性進行型の若年型・成人型の存在も明らかとなった。本診断指針では神経学的所見および神経放射線学的所見をもとにアレキサンダー病の臨床的特徴を示すことで、病理学的検査および遺伝子検査による確定診断法の施行を円滑に行えることを目的とする。なお、アレキサンダー病は発症年齢別に乳児型、若年型、成人型に分類されてきたが、本診断指針では臨床症状と MRI 画像検査をもとに大脳優位型(1 型)、延髄・頸髄優位型(2 型)、中間型(3 型)に分類した。

A. 診断の概略

アレキサンダー病は神経学的所見および神経放射線学的所見から臨床的に大脳優位型(1 型)および延髄・頸髄優位型(2 型)に大別することができる。また、1 型と 2 型の両者の特徴を有する中間型(3 型)も存在する。臨床的にいずれかの型に該当する症例において病理学的検査および遺伝子検査を施行することで確定診断が可能である。

B. 大脳優位型(1型)アレキサンダー病

病型の特徴:

主に乳幼児期発症で、神経学的所見としてけいれん、大頭症、精神運動発達遅滞、頭部 MRI 所見として前頭部優位の大脳白質病変を認めることを特徴とする。機能予後不良の重症例が多い。また、新生児期発症で水頭症や頭蓋内圧亢進症状がみられる症例もある。

I. 神経学的所見

a)高頻度にみられる所見：以下のうち1項目以上を認める

- ・けいれん
- ・精神運動発達遅滞あるいは精神遅滞
- ・大頭症

b)参考となる所見

- ・構音障害
- ・嚥下障害
- ・発声障害
- ・腱反射亢進
- ・四肢・体幹失調
- ・膀胱直腸障害
- ・脊柱異常(側彎・後彎)

II. 頭部 MRI 所見

a)特徴的所見

- ・前頭部優位の白質信号異常
：進行すると萎縮や空洞化を示すこともある

b)参考所見

- ・脳室周囲の縁取り
：T2 強調画像で低信号、T1 強調画像で高信号を示す
新生児発症の症例ではこの所見が診断の手掛かりとなる可能性がある
ある
- ・基底核と視床の異常

- ： T2 強調画像で高信号を伴う腫脹または高・低信号を伴う萎縮
- ・ 脳幹の異常・萎縮
 - ： ・ 延髄あるいは中脳にみられることが多い
 - ・ 腫瘍効果を伴う結節病変を呈することがある
 - ・ 長期生存例では高度の萎縮がみられることがある
- ・ 造影効果
 - ： 脳室周囲、前頭葉白質、視交叉、脳弓、基底核、視床、小脳歯状核、
脳幹など

C. 延髄・脊髄優位型(2型)アレキサンダー病

病型の特徴

学童期あるいは成人期以降の発症で、神経学所見として筋力低下、痙性麻痺、球症状、MRI 所見として延髄・頸髄の信号異常あるいは萎縮を特徴とする。I型に比べると進行は緩徐である場合が多い。家族内発症で無症候の症例も存在する。

I. 神経学的所見

a) 高頻度にみられる所見

- ・筋力低下
：左右差をみとめることがある
- ・腱反射異常
：大部分が亢進
- ・バビンスキー徴候陽性
- ・構音障害
- ・嚥下障害
- ・発声障害

b) 高頻度とはいえないが本病型に特徴的な所見

- ・口蓋ミオクローヌス
：特に家族歴のある口蓋ミオクローヌス症例は本病を疑う

c) 参考となる所見

- ・四肢・体幹失調
- ・眼振
- ・脊柱異常(側彎・後彎)
- ・睡眠異常
：睡眠時無呼吸症候群、REM 睡眠時行動異常など
- ・パーキンソニズム
- ・認知症・精神症状
- ・膀胱直腸障害

II. 頭部 MRI 所見

a)特徴的所見

- ・延髄・上位頸髄の信号異常または萎縮(下記のいずれかの像を呈しうる)
 - ：橋底部が保たれ、延髄および上位頸髄が高度に萎縮するおたまじゃくし様(tadpole appearance)の像(成人発症例に多い)
 - ：延髄および上位頸髄の種々の程度の萎縮に加えて、T2 強調画像における信号異常や造影効果を伴う像
 - ：延髄および上位頸髄の萎縮を伴わない結節性腫瘤像(学童～若年発症例に多い)

b)上記 a)に伴いみられる所見

- ・小脳の萎縮または信号異常
 - ：小脳歯状核に多い
- ・大脳白質異常
 - ：前頭部優位とは限らない(脳室周囲にみられることが多い)
- ・基底核、視床の異常
- ・造影効果

D. 中間型(3型)

1型および2型の両者の特徴を有する型。発症時期は幼児期から青年期まで幅広い。また、1型の長期生存例において2型の特徴がのちに現れることがあるが、これも本型に含める。

I. 神経学的所見

1型の a)高頻度にみられる所見のうち1つ以上および2型の a)高頻度に見られる所見の1つ以上をみとめる

II. 頭部MRI所見

1型の a)特徴的所見および2型の a)特徴的所見をみとめる

E. 確定診断

- ・ 下記の病理学的所見あるいは GFAP 遺伝子異常が認められればアレキサンダー病と確定診断できる。
- ・ 病理学的所見が得られず、遺伝子検査にて GFAP 遺伝子異常を認めない症例でも鑑別疾患を除外できれば臨床的アレキサンダー病と診断してよい。(病理学的にアレキサンダー病と診断できるが GFAP 遺伝子異常を認めない症例が約 10%存在するとされているため)

I. 病理学的所見

・ 大脳型(1 型)

a)肉眼的所見

- ・ 脳重量の増加(巨脳症)
ただし進行すると脳重量は減少する
- ・ 断面では大脳半球白質が陥凹し、しばしば空洞化を認める

b)組織学的所見

- ・ 大脳における広範なローゼンタル線維の出現
- ・ 白質の脱髄

・ 延髄・頸髄型(2 型)

a)肉眼的所見

- ・ 延髄から上位頸髄の萎縮
巨脳症や水頭症はみられない

b)組織学的所見

- ・ ローゼンタル線維の出現
必ずしも延髄、頸髄に多く出現するとは限らない
出現量は病勢を反映しない

注)ローゼンタル線維：アストロサイト細胞質内に認められる封入体。幅 0.5-2.5 μm 、全長は約 10-200 μm で、形状は棍棒状やソーセージ状など細長く不規則な小体で両端が桿状に腫大するものが多い。Hematoxylin-Eosin(HE)染色では好酸性、PTAH や Holzer 染色、髄鞘染色に強染する均一な構造物。血管周囲や軟膜下のアストロサイトのエンドフィートに多数出現する。

II. 遺伝子検査

GFAP 遺伝子エクソンの遺伝子変異

(大部分が点変異。数塩基の欠失や挿入の報告もある。)

(参考) アレキサンダー病の鑑別疾患

megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts

副腎白質ジストロフィー

異染性白質ジストロフィー

メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー

Pelizaeus-Merzbacher 病

Krabbe 病

Vanishing white matter disease

Canavan 病

脳腱黄色腫

多発性硬化症

Neuromyelitis optica

急性散在性脳脊髄炎

進行性多巣性白質脳症

脳腫瘍

脳梗塞

CADASIL

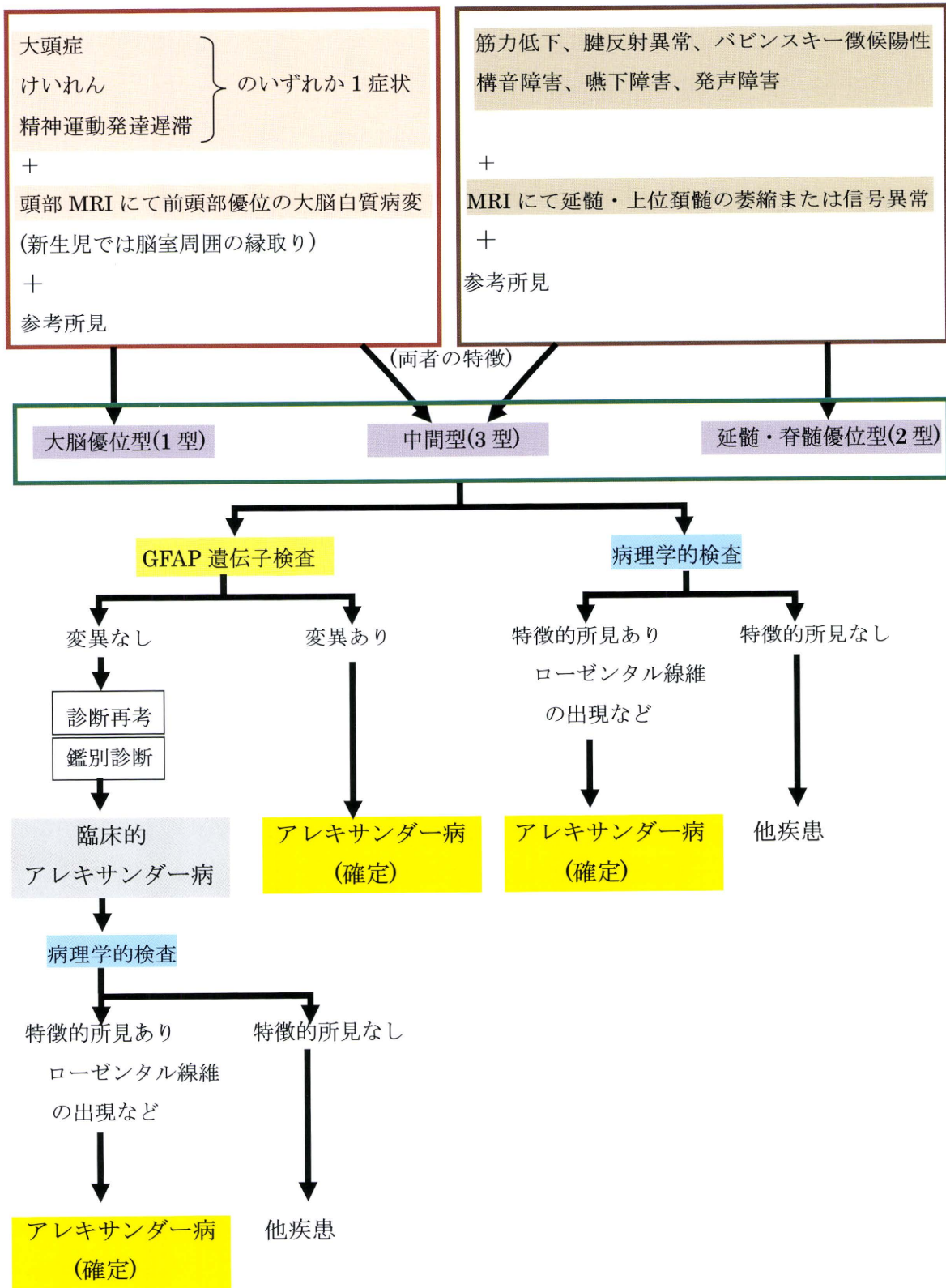
CARASIL

ミトコンドリア脳筋症

遺伝性痙性対麻痺

HTLV-I 関連脊髄症

診断フローチャート



II. 研究班構成員名簿

アレキサンダー病の診断基準および治療・ケア指針の作成、病態
 解明・治療法開発のための研究 研究班構成員名簿

| 区 分 | 氏 名 | 所 属 等 | 職 名 |
|-------|--------|----------------------------------|------|
| 主任研究者 | 吉田 誠克 | 京都府立医科大学大学院・神経内科学 | 助 教 |
| 研究分担者 | 中川 正法 | 京都府立医科大学大学院・神経内科学 | 教 授 |
| | 佐々木征行 | 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科 | 部 長 |
| | 吉田 眞理 | 愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理学、神経内科学 | 教 授 |
| | 滑川 道人 | 自治医科大学医学部・神経内科学 | 講 師 |
| 研究協力者 | 岡本 裕嗣 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座 神経内科学 | 医 師 |
| | 辻野 精一 | 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 | 副部長 |
| | 水田 依久子 | 京都府立医科大学大学院・神経内科学 | 医 師 |
| | 笹山 博司 | 京都府立医科大学大学院・神経内科学 | 大学院生 |
| 事務局 | | 京都府立医科大学 神経内科学教室 | |

III. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総括研究報告書

アレキサンダー病の診断基準および治療・ケア指針の作成、
病態解明・治療法開発のための研究 (H22・難治一般・106)

研究代表者 吉田 誠克 京都府立医科大学大学院 神経内科 助教

研究要旨

アレキサンダー病は、病理学的に glial fibrillary acidic protein (GFAP)等から構成される Rosenthal fibers を星状膠細胞に認めることを特徴とするが、2001年に GFAP 遺伝子が原因遺伝子として報告されて以降、遺伝子検査が確定診断法として用いられる傾向にある。臨床的には乳児型・若年型・成人型に分類されるが GFAP 変異と発症病態・臨床型との関連は十分に解明されていない。われわれは平成 21 年度に全国有病者数調査ならびに臨床情報に関する二次調査を施行し、全国有病者数調査より本邦の患者実数を約 60 名と推定した。また、二次調査により本邦では全く不明だったアレキサンダー病の疫学データ、臨床情報、GFAP 変異の種類、治療の実態を明らかにした。フィジビリティースタディ後の 2 年計画の 1 年目である本年度はこれらの調査を詳細に検討したうえで、海外の文献報告から得られる情報も参考にして、アレキサンダー病の臨床診断指針を確立した。本指針では診断率を上げるために広く臨床医にアレキサンダー病を鑑別診断に挙げていただくことに重点を置いた。そのためには確定診断である病理学的検査あるいは遺伝子検査に至るための臨床情報が重要であると判断し、神経学的所見と MRI 所見を基にした新しい臨床分類(大脳優位型(1型)、延髄・脊髄優位型(2型)、中間型(3型))を提案し、指針を作成した。

分担研究者：

国立精神・神経医療研究センター病院
小児神経科 部長 佐々木征行
愛知医科大学加齢医科学研究所
神経病理学・神経内科学
教授 吉田眞理
自治医科大学 神経内科
講師 滑川道人
京都府立医科大学大学院 神経内科学
教授 中川正法

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
部長 辻野精一
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
神経病学講座 神経内科学 岡本裕嗣
京都府立医科大学大学院 神経内科学
水田依久子
京都府立医科大学大学院 神経内科学
大学院生 笹山博司

研究協力者：

A. 研究目的
アレキサンダー病は、病理学的に glial fibrillary acidic protein (GFAP)等か

ら構成されるRosenthal fiberを星状膠細胞に認める稀な遺伝性神経変性疾患である。現在、アレキサンダー病の原因遺伝子として*GFAP*が注目されているが、乳児型と成人型では臨床症状が大きく異なっており、発症病態・臨床型と*GFAP*変異との関連は未だ明らかになっていない。もちろんアレキサンダー病に対しては有効な治療方法はなく、乳児型は10歳まで生存することは少なく、若年型、成人型においても長期にわたる療養生活を必要とする。本邦での患者数、臨床病型、治療実態などもまったく不明であった。本研究班は、本邦のアレキサンダー病の実態把握を行うこと、それをもとに診断基準を作成すること、これを普及させて医療関係者の関心を高め、診断率の向上を図ること、さらには病態解明と治療法開発を目的として結成された。フィジビリティースタディの平成21年度はアレキサンダー病の全国有病者数ならびに二次調査を日本神経学会、日本小児科学会、日本小児神経学会の関連施設を中心に行った。その結果、46名の患者実数を把握した(回収率74.0%)。疾患の特性上、遺伝子検査あるいは病理診断により確定診断にいたる症例は神経内科あるいは小児科(小児神経科)にほぼ限られると推定されるため、推計患者数は報告患者数/(抽出率×回収率)÷報告患者数/回収率報告=62人であり、およそ200万人に1人の頻度と推定できた。また、二次調査も39例(84.3%)の回答が得られ、臨床症状、神経画像所見、電気生理学的所見、遺伝学的特徴、神経病理学的特徴を把握することができた。フィジビリティースタディ

後の2年計画の1年目である本年度はこれらの調査結果をもとに臨床診断指針を作成した。

B. 研究方法

1. 臨床診断指針の作成

平成21年度に施行した全国有病者数調査ならびに二次調査で得られたアレキサンダー病の臨床的特徴(臨床症状、神経画像所見、電気生理学的所見等)、遺伝学的特徴、神経病理学的特徴をまとめ、第1回班会議(平成22年7月1日開催)にて最終的な臨床診断指針を作成した。確立した診断基準については、日本神経学会、日本小児科学会、日本小児神経学会等の関連学会における成果発表、シンポジウム、論文化することにより医療関係者への普及に努める。

(倫理面への配慮)

本研究はアレキサンダー病患者を対象とし、疾患個人情報や血液・組織試料を用いて行うものであり、各研究機関の研究倫理委員会での承認を得た上で行う。全国有病者数調査および二次調査については患者数、年齢、診断年月日、臨床症状、神経病理学的特徴、治療の現状など実態調査や診断基準作成に必要な最低限の情報を調査するにとどめ、個人が特定できるようなカルテ番号や住所、電話番号の記載は求めない。なお、遺伝子解析の対象者については本研究について十分な説明により研究への理解を求め、文書による承諾を得て行う。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。遺伝子解析をはじめ検体保存に

においてコンピューターにデータを登録際には個人情報に記載せず、番号化(暗号化)で行う。また、データ登録用のコンピューターは専用のものとし、インターネットを通じて外部に漏れないようにする。

C. 研究結果

1. 臨床診断指針の作成

乳児型の神経学的所見では精神遅滞、けいれんを全例に認め、大頭症、痙性麻痺、構音障害、嚥下障害を75%以上の症例で認めた。眼振や口蓋ミオクローヌスを示す症例は今回の調査では認めなかった(表1)。乳児型の頭部MRI所見では大脳白質病変、基底核・視床の異常、脳室周囲rimを全例で認めたほか、造影効果も少数例の報告ではあったが75%と高率に認めた。脳幹の異常は低頻度であった(表2)。成人型の神経学的所見は多彩であったが、四肢筋力低下、腱反射亢進、構音障害、発声障害、嚥下障害といった球脊髄症状を70%以上の症例で認めた(表1)。筋力低下については症状の左右差を呈する症例も少なからず認められた。膀胱直腸障害、四肢体幹失調、眼振といった症状も高率に認めた。国外症例では比較的高率に認めるとされる睡眠時無呼吸症候群などの睡眠異常は33%の症例で認めた。これまで成人型の特徴的所見とされていた口蓋ミオクローヌスは37.5%であった(表1)。認知症(25.0%)や筋強剛(29.4%)も少なからず認められた(表1)。成人型の頭部MRI所見(表3)では延髄・頸髄の異常を全例で認めた。大脳白質病変や基底核・視床の異常については認めない例が半数以上であった(それぞれ

37.5%、50.0%)(表2)。

今回の調査で報告された若年型では知能障害、精神遅滞、構音障害をほぼ全例で認めた(表1)。腱反射亢進、けいれん、大頭症も半数以上の症例で認めた(表1)。若年型の頭部MRI所見では大脳白質病変を全例で認めた(表2)。基底核・視床の異常、脳室周囲rim、脳幹の異常、頸髄の異常、小脳の異常はいずれも半数前後であった(表2)。検討可能であった8例のうちvan der KnaapらのMRI基準を満たしたものは、4例(50%)であった。

今回報告された若年型は乳児型の特徴を有する症例と乳児型に成人型の特徴を伴った(緩徐進行性の乳児型)と思われる症例が認められた。一方で欧米から報告されている成人型の特徴のみをもつ若年型の報告は認めなかった。

アレキサンダー病は新生児から高齢者まで多彩な臨床症状を呈することと超稀少疾患であるために診断されていない症例が少なからず存在すると思われるため、今回診断指針を作成するに当たり、われわれは臨床医に本病を鑑別診断に挙げていただくことで診断率を上げることに重点を置いた。そのためには確定診断である病理学的検査あるいは遺伝子検査に至るための臨床情報が重要と判断した。今回の調査でえられた神経学的所見とMRI所見を発症年齢に関係なくまとめなおすとけいれん、精神運動発達遅滞、大頭症を高頻度に認め、MRIにて前頭葉優位の大脳白質病変をみとめる型と球脊髄症状を高頻度に認め、MRIにて延髄、頸髄に病変の主座を認める型に大別できる。われわれは前者を大脳優位型(1型)、後者

を延髄・脊髄優位型(2型)として新たな臨床分類を提唱した。さらに両者の特徴が併存する症例も少なからず認められ、これを中間型(3型)と定義した(本誌 I. 項)。今回の調査で得られた症例は個別に検討した結果、乳児型 9 例と若年型 3 例が大腦優位型(1型)、成人型 16 例が延髄・脊髄優位型(2型)、乳児型 1 例、若年型 5 例、成人型 1 例の計 7 例が中間型(3型)に該当した(表 3, 4)。

大腦優位型(1型)は「主に乳児期から学童期の発症で、神経学的所見としてけいれん、大頭症、精神運動発達遅滞、頭部 MRI 所見として前頭部優位の大脳白質病変を認めることを特徴とする機能予後不良の重症例が多い。」と定義した。神経学的所見としてけいれん、精神運動発達遅滞あるいは精神遅滞、大頭症のうち 1 項目以上を認め、頭部 MRI にて前頭部優位の大脳白質信号異常を認めれば大腦優位型(1型)アレキサンダー病を疑い、遺伝子検査あるいは病理学的検査を検討することを推奨した。また、比較的頻度の高い嚙下障害、発声障害、腱反射亢進、四肢・体幹失調、膀胱直腸障害、脊柱異常および全例には認められるが非特異的所見と考えられる構音障害は参考所見として記載した。頭部 MRI 所見は van der Knaap の診断基準を満たす症例(5 項目中 4 項目以上)は指針としては条件が厳しいため(今回の調査でも造影検査を行っていない症例が多い)、今回の指針の中では全例で認められた前頭部優位の白質信号異常を除いた 4 項目は参考所見として記載した。

延髄・脊髄優位型(2型)は「学童期あ

るいは成人期以降の発症で、神経学的所見として筋力低下、痙性麻痺、球症状、MRI 所見として延髄・頸髄の信号異常あるいは萎縮を特徴とする。大腦優位型(1型)に比べると進行は緩徐である場合が多い。家族内発症で無症候の症例も存在する。」と定義した。神経学的所見としては筋力低下、腱反射異常、バビンスキー徴候陽性、構音障害、嚙下障害、発声障害といった 70%以上の症例で見られる症状を高頻度に見られる所見として記載し、これに MRI 検査にて延髄・上位頸髄の信号異常または萎縮を認めた症例については延髄・脊髄優位型(2型)アレキサンダー病を疑い、遺伝子検査あるいは病理学的検査を検討することを推奨した。また、口蓋ミオクロオスは高頻度ではなく、他の延髄病変を伴う疾患でも認められるが、家族性で認められる場合は本病を強く示唆すると考え、特徴的な所見として位置づけた。四肢・体幹失調、眼振、脊柱異常、睡眠異常、パーキンソニズム、認知症・精神症状、膀胱直腸障害は頻度が高くないか非特異的な症状であり、参考所見として記載した。MRI 所見では小脳の萎縮または信号異常、大脳白質異常、基底核・視床の異常、造影効果は延髄・脊髄病変に随伴しうるものとして記載した。また、今回の調査でも約 2/3 の症例で家族内発症を認めたこと、その中には無症候例も存在することからこの点についても記載をした。

中間型(3型)は本調査だけではなく、海外の文献も参考にしうえて、乳児型の長期生存例、若年型の一部、10 代後半から 20 代発症の成人型では両者の特徴