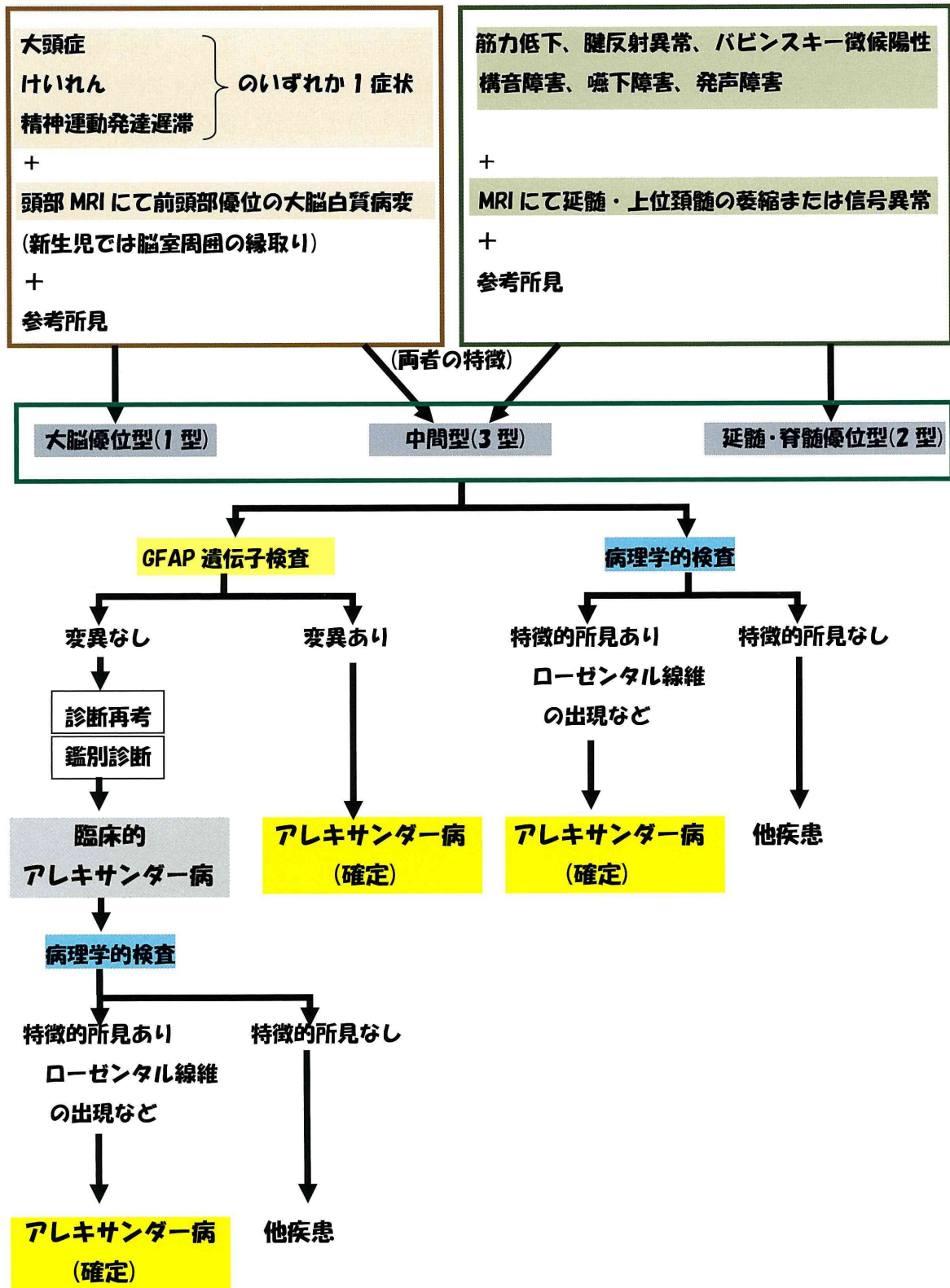
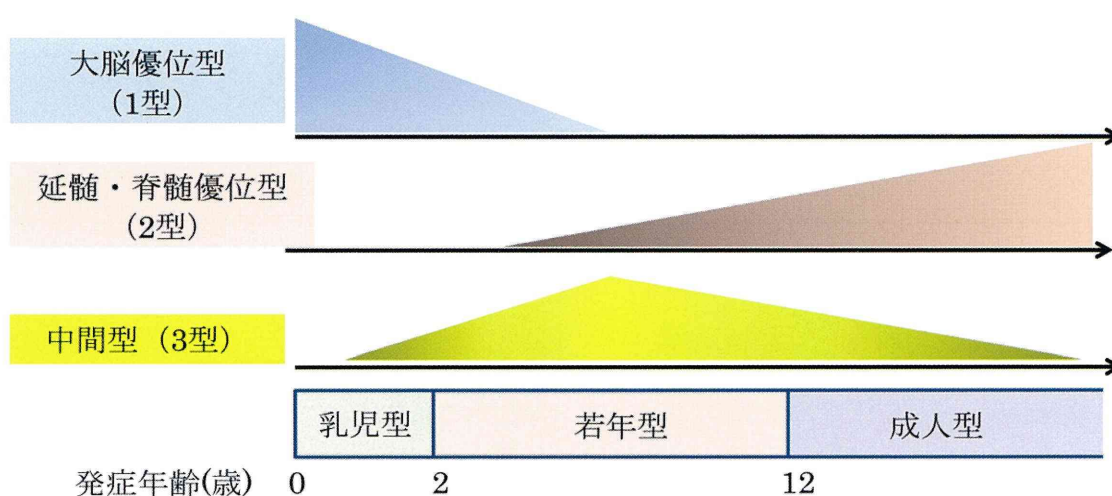


# 診断フローチャート



## 参考) 病型分類について

アレキサンダー病の分類は乳児型(2歳未満の発症)、若年型(2-12歳の発症)、成人型(12歳以上の発症)といった発症年齢別によるものが一般的です。しかし、神経症候や画像所見と臨床表現型は重なる部分も多く、また、特に若年型は多彩な表現型を示すことから、初期診断の段階でアレキサンダー病を鑑別に挙げるのが困難な症例も少なからず存在するものと推測します。以下に神経学的所見および神経画像検査による新分類と従来の発症年齢別分類との対応図を示します。



# アレキサンダー病の臨床診断指針

## 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・脊髄優位型(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)

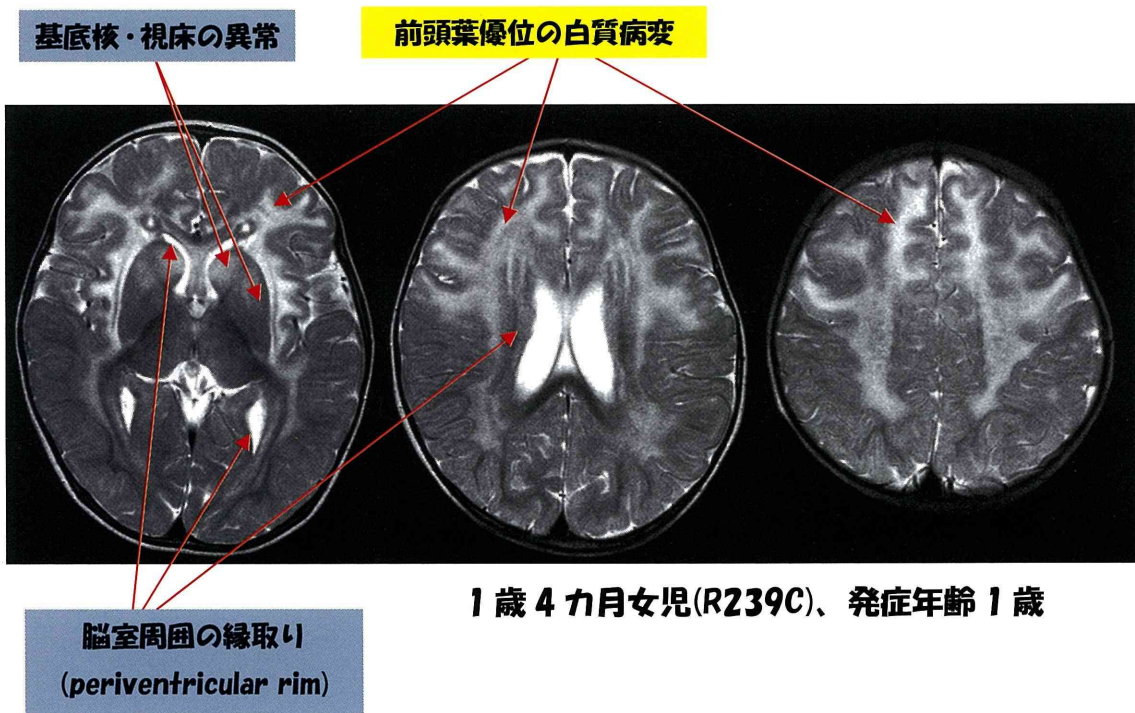
## II. 頭部 MRI 所見

### 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
- ・ 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
- ・パーキンソニスム
- ・認知症・精神症状
- ・膀胱直腸障害

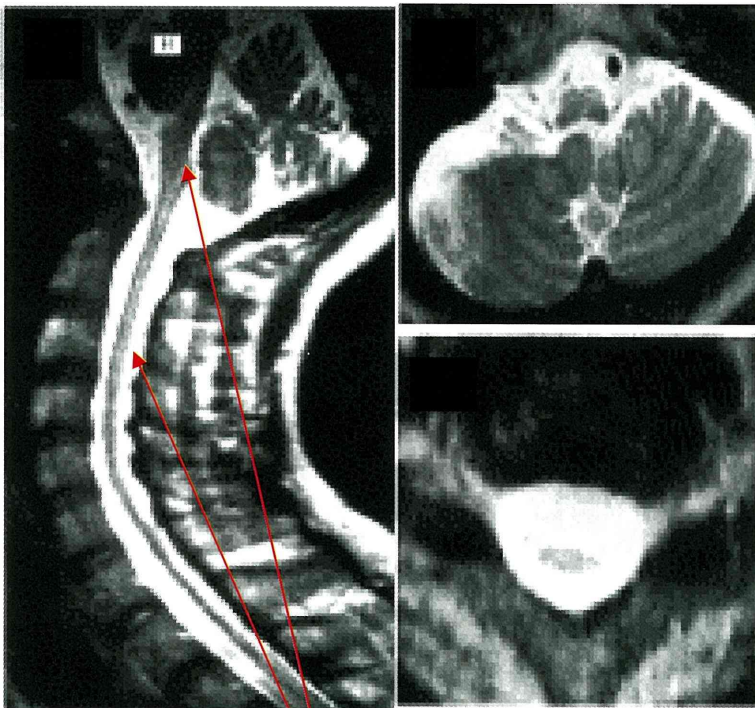
## II. 頭部 MRI 所見

### 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



延髄、上位頸髄の著明な萎縮  
(tadpole appearance)

58 歳女性(V87G)、  
発症年齢 53 歳

## D. 中間型(3型)

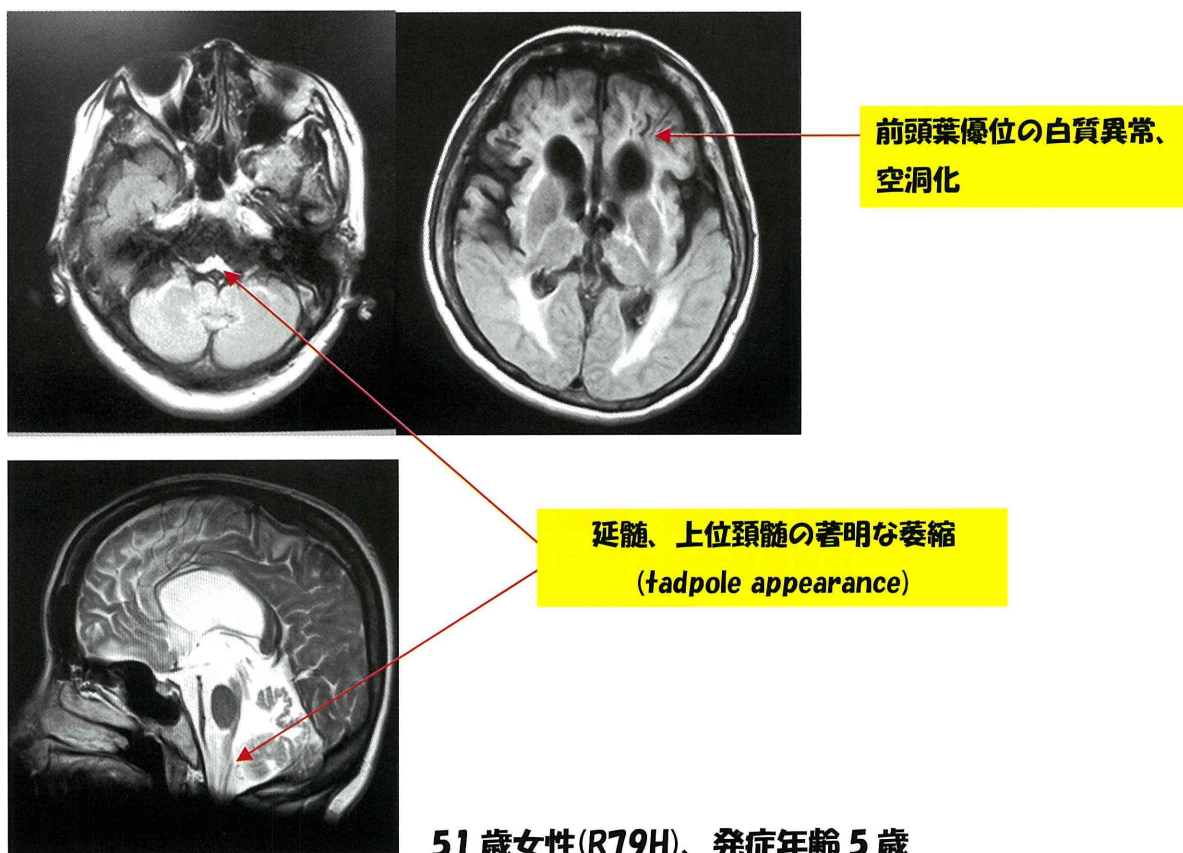
1型および2型の両者の特徴を有する型。発症時期は幼児期から青年期まで幅広い。また、1型の長期生存例において2型の特徴がのちに現れることがあるが、これも本型に含める。

### 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

### ・ 大脳優位型(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

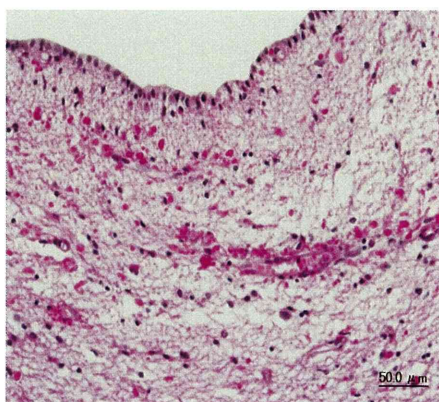
### ・ 延髄・脊髄優位型(2 型)

#### 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



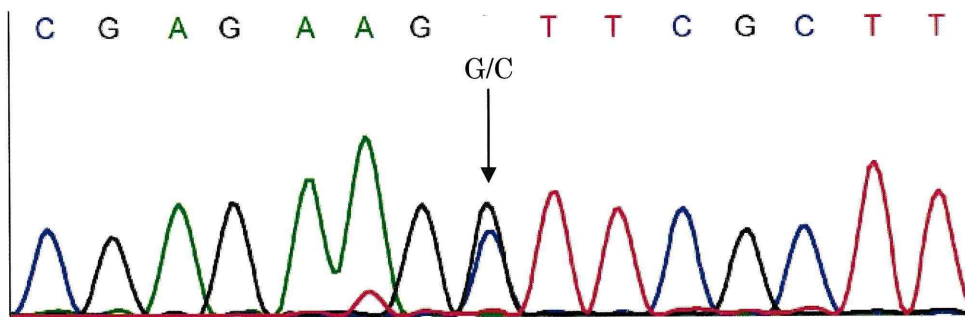
ローゼンタル線維はアストロサイト細胞質内に認められる封入体。幅 0.5-2.5  $\mu\text{m}$ 、全長は約 10-200  $\mu\text{m}$  で、形状は棍棒状やソーセージ状など細長く不規則な小体で両端が棒状に腫大するものが多い。Hematoxylin-Eosin(HE)染色では好酸性を示す。血管周囲や軟膜下のアストロサイトのエンドフィートに多数出現する。



## 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**

**脳髄黄色腫**

**多発性硬化症**

**Neuromyelitis optica**

**Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement  
and elevated lactate (LBSL)**

**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**

**「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 22-23 年度)**

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 部 長
	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	
	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	後期専攻医 大学院生
	笹山 博司	京都府立医科大学大学院・神経内科学	

**\* 診療についてのお問い合わせ先**

- ・ 国立精神・神経医療センター病院 小児神経科 (乳幼児・学童期の症例)  
 担当：佐々木征行 [masasaki@ncnp.go.jp](mailto:masasaki@ncnp.go.jp)
- ・ 京都府立医科大学 神経内科 (若年期以降の症例)  
<http://www.neurology-kpum.com/neurology/>
- ・ 自治医科大学 神経内科 (若年期以降の症例)  
<http://www.jichi.ac.jp/neuro/>

**\* 遺伝子検査につきましては下記いずれかの施設にお問い合わせください。**

(1-3 型まで全症例を対象にしております)

- ・ 自治医科大学 神経内科 (担当：滑川道人)  
[mnamekaw@jichi.ac.jp](mailto:mnamekaw@jichi.ac.jp)
- ・ 京都府立医科大学大学院 神経内科 (担当：吉田誠克)  
<http://www.neurology-kpum.com/neurology/gene/>

## V. ホームページ

URL: <http://www.alexanderdisease-japan.com/>

## トップページ

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

トップページ	
アレキサンダー病の概要	
臨床診断指針	
診断フローチャート	
大脳皮位型(1型)について	
基底・背側皮位型(2型)について	
中間型(3型)について	
アレキサンダー病の病態	
遺伝子検査	
研究班メンバー	
研究業績	
リンク	

#### 最新情報

2012.2.21 ウェブサイト公開しました。

Copyright ©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 | alexanderdisease.jp

## アレキサンダー病の概要

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

トップページ	<h4>アレキサンダー病の概要</h4> <p><b>概要</b></p> <p>アレキサンダー病は病理学的に大脳白質を侵襲して、グリコ糖質性糖性蛋白(GFAP)、αB-クリスタリン、熱ショック蛋白などから構成されるローゼンバウム線維を産生し、細胞死を誘起することを特徴とする希少な遺伝性神経変性疾患である。臨床的には発症年齢により乳児型、幼年型、成人型に分類される。なお、本研究班では臨床症例、MRI画像所見および遺伝子検査結果に基づき、大脳皮位型(1型)、基底・背側皮位型(2型)、中間型(3型)に分類すると診断基準を提示している。アレキサンダー病の約90%ではGFAP遺伝子のC128S変異あるいは11号染色体が認められ、近年では遺伝子検査が確定診断法として主流である。2型ではp.R79A、p.R81A、p.R202GのGFAP遺伝子変異の約70%を占めているが、2型では特に頻度の高い変異は認めない。病態については研究が進みつつあるが十分解明されておらず、治療は対症療法にとどまる。</p> <p><b>疫学</b></p> <p>2008年にアレキサンダー病の診断基準の作成、全国調査、病態解明・治療法開発のための研究班で実施した全国有病者の調査の結果から、本邦での有病率約は約6%と推定される。男女別には2型では男児優位の傾向があるが、1型では性別は認めない。臨床病型別頻度は2型が約半数と最も多く、1型が約1/3、3型が約1/3である。GFAP遺伝子変異が約90%の症例で認められる。2型は常染色体性遺伝形式で家族内発症が約90%認められる。1型は10%程度発症の報告が若干あるが、すべてが新生突然変異と思われる。</p> <p><b>病因</b></p> <p>GFAP遺伝子変異による機能障害が原因と考えられている。病態としてはGFAP発現量がアストロサイトの機能障害を誘起し、αB-クリスタリンの異常、グルタミド酸化ストレス、オートファジーの機能障害などによりグルタミド-アミノ酸サイトの相互作用を障害するといった研究報告がある。遺伝子変異と臨床型との関連については1型では約70%がR79A/R81Aの変異であるが、2型では明らかでない報告が多い。</p> <p><b>症状</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1型は主に乳児発症で、神経学的所見として、大脳症、精神運動発達遅延、頭部MRI所見として前頭部白質の広範囲大脳白質異常を認めることを特徴とする。発症予後不良の重症例が多い。また、新生児期発症で水頭症や髄膜内圧亢進症がみられる症例もある。</li><li>2型は学童期あるいは成人発症の発症で、神経学的所見として筋力低下、慢性麻痺、移行性MRI所見として基底・背側部の異常所見あるいは嚔嚔を特徴とする。2型に比べると進行は緩慢である場合が多い。家族内発症が多く、無症候の症例も存在する。</li><li>3型は2型および1型の両者の特徴を有する型。発症時期は発症から発症まで幅広い。また、1型の表現型を有するが、2型の病型がのちに現れることがあるが、これも不明である。</li></ol>
アレキサンダー病の概要	
臨床診断指針	
診断フローチャート	
大脳皮位型(1型)について	
基底・背側皮位型(2型)について	
中間型(3型)について	
アレキサンダー病の病態	
遺伝子検査	
研究班メンバー	
研究業績	
リンク	

## 臨床診断指針

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

- トップページ
- アレキサンダー病の概要
- 臨床診断指針
- 診断フローチャート
- 大脳優位型(1型)について
- 基底・背側優位型(2型)について
- 中間型(3型)について
- アレキサンダー病の病態
- 遺伝子検査
- 研究班メンバー
- 研究業績
- リンク

### 臨床診断指針

#### A. 目的の概要

アレキサンダー病は神経学的所見および神経病理学的所見から臨床的に大脳優位型(1型)および基底・背側優位型(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。臨床的にいずれの型に該当する症例において遺伝子型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

##### 病態の特徴

主に乳幼児発症で、神経学的所見として、大脳症、精神運動発達遅延、運動失調所見として頭部痛の中心を呈白異常を認めることが特徴とする。無脳子体平面的変化がみられた。新生児期発症で頭部痛や頭蓋内圧亢進症がみられる症例もある。

##### 1. 神経学的所見

① 高頻度認められる所見(以下のうち1項目以上を認める)

- けいれん
- 精神運動発達遅延(または精神遅滞)
- 大脳症

##### ② 参考となる所見

- 痙攣障害
- 低下障害
- 発声障害
- 認知遅延
- 四肢・体幹不調
- 視覚認知障害
- 家族異常(遺伝子型)

##### ③ 頭蓋内所見

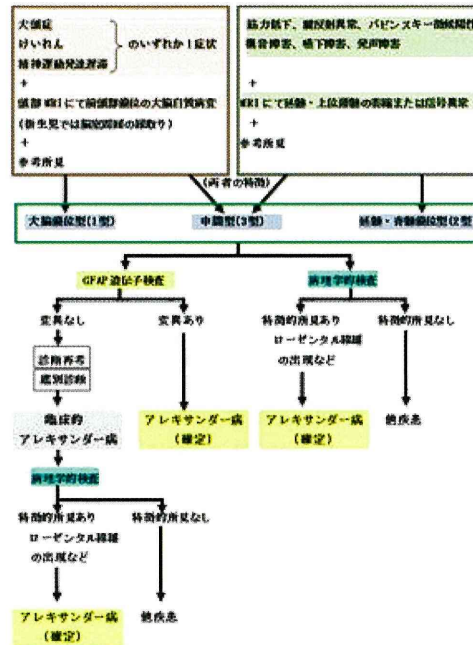
① 特徴的所見

## 診断フローチャート

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

- トップページ
- アレキサンダー病の概要
- 臨床診断指針
- 診断フローチャート
- 大脳優位型(1型)について
- 基底・背側優位型(2型)について
- 中間型(3型)について
- アレキサンダー病の病態
- 遺伝子検査
- 研究班メンバー
- 研究業績
- リンク

### 診断フローチャート



## 大脳優位型(1型)について

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

- トップページ
- アレキサンダー病の概要
- 臨床診断指針
- 診断フローチャート
- 大脳優位型(1型)について
- 延髄・脊髄優位型(2型)について
- 中間型(3型)について
- アレキサンダー病の病態
- 遺伝子検査
- 研究メンバー
- 研究業績
- リンク

#### 大脳優位型(1型)について

##### 概要

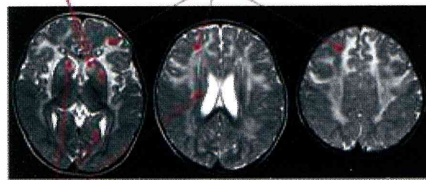
主に乳幼児発症で、神経学的所見として、大脳皮、錐体運動発達遅滞、調節障害として前頭葉優位の大脳白質病変を認めることが特徴とする。無染色体性異常の報告が多い。また、新生児期発症で前頭葉や調節内圧亢進症がみられる症例もある。

##### 臨床的特徴

- ・ 予ばあよまぶさびつに発症する。
- ・ 臨床症状は、調節障害(自覚症)、認知症(いらいら、注意力障害、精神運動発達遅滞など)をきたす。
- ・ 学童期以降に発症することが多いが、成人に達する症例も報告されている。
- ・ 新生児期に発症するものは前頭葉・調節内圧亢進をきたすことが多く、おむしんが必要である。
- ・ 報告症例のほとんどは、発症20年以上が経過しているため、その病態は不明になっている。
- ・ 病理組織学ではRosenthal線維は大脳白質を中心に脳幹深部の部分までびまん性に認められるが、血管周囲に好発的に集積する傾向があり、顆粒状のアストロサイトのエンラフメントも認められる。脳幹深部の脳幹病変は認められる。
- ・ MRIで大脳皮・前頭葉優位の白質病変が特徴的で、側脳室・第三脳室のびまん性脳室拡大を認め、脳梗が進行すると最終形になることがある。また星状細胞の増殖にも異常発現を認める。
- ・ 遺伝的発現形式が知られていない部分に関しては、遺伝子検査による診断も必要である。

##### MRI画像例

新皮質・視床の異常 前頭葉優位の白質病



## 延髄・脊髄優位型(2型)について

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

- トップページ
- アレキサンダー病の概要
- 臨床診断指針
- 診断フローチャート
- 大脳優位型(1型)について
- 延髄・脊髄優位型(2型)について
- 中間型(3型)について
- アレキサンダー病の病態
- 遺伝子検査
- 研究メンバー
- 研究業績
- リンク

#### 延髄・脊髄優位型(2型)について

##### 概要

「延髄・脊髄優位型(2型)」は病変の主眼が延髄を中心とした脳幹および脊髄である。「大脳優位型(1型)」と比較すると、発症年齢は乳児〜成人と様々、また症状の進行もより遅延である。中核となる臨床症状は、調節障害・持続性運動失調である。口蓋・オクルーシスの出現頻度は「確認型」にすぎないが、これを呈する遺伝性神経疾患の大半は、本症であるといわれるほど、その診断的価値は高い。

病理組織学では、近年発症の場合、免疫性神経炎は神経ペーサエッ病がより顕著されるブランク病変が病変の中心に出現し、これは時に腫瘍性、また脳腫瘍のようにもみられる場合もある。成人発症の場合は、延髄-調節にかけての顕明な腫瘍を呈し、一方で延髄深部の腫瘍は保たれる、という発現パターンを呈する。またおもたは「スリム」のようであり、「Rosette appearance」と呼ばれる。

##### 「延髄・脊髄優位型(2型)」の歴史

もとはは、乳児〜成人発症の付随性(構音障害、嚥下障害)、呼吸不全(発作性窒息発作)、四肢麻痺といった神経症状が、またおもたは免疫性神経炎のよう発現、寛解を繰り返すという経過をたどる疾患のうち、その病理学的特徴で、Rosenthal線維がみられた、とする報告があった。その発症の報告の一つが1969年のCase報告である。

一方で、主眼は神経学的異常所見を認めないものの、重篤な全身疾患(各種癌、視神経疾患、進行性肝腎症候群、薬剤中毒、シメツク病など)で死した症例の剖検において、大脳白質にびまん性のRosenthal線維の出現が認められる一群が報告されていた。このように「免疫性神経炎」の群と「進行性肝腎症候群」の群とがあり、成人型アレキサンダー病と同一疾患か否かは疑問視されてきた。

1980年Case Yehenenら「は、口蓋・オクルーシス、慢性脳病変および脳神経を呈し、顕明な延髄から調節にかけての病変を認める。成人発症で免疫性神経炎を伴ったと同一基本を報告した。その病理学的特徴が報告された「基本型」はCase 1の病変。病理でRosenthal線維が確認されたことにより、「(遺伝性)成人型アレキサンダー病」と考えられた。しかしこれを「アレキサンダー病」と同一疾患として扱うべきか議論がなされていた。この点のみをめぐって乳児型と成人型が区別されておらずRosenthal線維はアレキサンダー病以外の疾患でも出現しうるためである。

そこに風吹もあつたのが2011年のGreenleeらの報告である。彼女は、乳児型および延髄型アレキサンダー病の病変が、GAP遺伝子のヘテロシグナルを呈することを報告した。これを契機として、2002年、Okamotoらは、遺伝子異常のある口蓋・オクルーシスと免疫性神経炎を呈する免疫性神経炎を伴ったと同一基本を報告した。その結果、GAP遺伝子異常が確認された。したがってこの報告では病理学が確認されていた。同年、Hamaokaらは、同様に顕明な延髄から調節の病変を呈し、脳幹でRosenthal線維を伴った症例においてGAP遺伝子異常も確認した。これがはじめの病理学を重視したGAP遺伝子異常をもつ成人型アレキサンダー病の報告であった。その後、症例は徐々に蓄積され、現在では70例を超える報告がなされている。なお当初報告された患者1名の延髄にGAP遺伝子異常は認められず、遺伝子異常は1999年、p.Asp178Gluが確認された。

## 中間型(3型)について

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

- トップページ
- アレキサンダー病の概要
- 臨床診断指針
- 診断フローチャート
- 大脳慢位型(1型)について
- 巨脳・脊髄慢位型(2型)について
- 中間型(3型)について
- アレキサンダー病の病理
- 遺伝子検査
- 研究班メンバー
- 研究業績
- リンク

#### 中間型(3型)について

##### 概要

大脳慢位型(1型)および巨脳・脊髄慢位型(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。

##### 臨床的特徴

発症年齢は幼児期から青年期までさまざまであるが臨床的には以下に示す3タイプに大別できる。ただし、これらの3タイプの差は重症度の差によるものと推察され、病態については同一と推察される。

##### ① 乳児期に典型的な1型として発症する例

神経学的には前頭部慢位の大脳白質異常および軽度の巨脳・脊髄慢位を認める。自覚病変の程度は症例により差がある。進行するにつれて自覚病変は空洞化を呈する例が多い。典型的な1型の臨床症状を示すが、進行はやや遅延であり、巨脳・脊髄慢位が徐々に顕在化する。

##### ② 乳児期発症の重症型の長期生存例

神経学的には前頭部慢位の大脳白質異常および軽度の空洞化を認める。空洞化は小脳にも認められることがある。巨脳・脊髄慢位も顕在する。10歳までに歩行不能もしくは寝たきりになっていることが多い。

##### ③ 学童期あるいは青年期に球症状あるいは歩行障害で発症する例

臨床的特徴は前述通りであるが、MRIでは前頭部慢位の大脳白質異常と巨脳・脊髄慢位の両方がともにみられる。いずれの所見も他と比較するとやや軽度である。重症になるにつれてそれぞれの所見も高度になる傾向がある。典型的には学童期以降に巨脳・脊髄慢位で医師側面にかかることが多いと思われ、乳幼児期に比べると巨脳・脊髄慢位の程度は非特異性(1)の人と比較して軽微な経過を辿っていることが多い。

##### 中間型を診断するにあたって

アレキサンダー病の原因遺伝子としてGFAP遺伝子が報告されてから約30年経過する、多くの中間型が見逃されているものと思われる。研究対象者の脳組織から遺伝子検査を依頼された症例においても遺伝性遺伝子の巨脳・脊髄慢位型と巨脳・脊髄慢位型から診断されている症例が少なからず存在する。また、Chavezらは典型的な乳児重症型で発症から15年経過した症例を報告している(Shikama T, et al Brain Dev. 2020;33:604-607)。

中間型は重症の経過と比較すると、初期症状は1型としては軽微(2型としては重症)であり、また一見多彩な神経症状を示すように見える。しかし、臨床的には1型と2型の両者の臨床的特徴が認められており、巨脳・脊髄慢位型(1)の人と巨脳・脊髄慢位の両方を含めては神経学的経過により分けて初期診断は困難ではない。また、歩行障害や球症状のための医師側面を診断する場合は学童期から青年期にかけて、日本では小児神経科医(成人を主に診察する神経科医)いずれも診察する機会をもつ可能性がある。そのため両側面とも中間型のアレキサンダー病に対する知識が必要と思われる。

以下に典型的と思われる中間型の症例を示し、典型的な巨脳・脊髄慢位を示す(個人情報保護のための病名には特定を加えていない)。

## アレキサンダー病の病理

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

- トップページ
- アレキサンダー病の概要
- 臨床診断指針
- 診断フローチャート
- 大脳慢位型(1型)について
- 巨脳・脊髄慢位型(2型)について
- 中間型(3型)について
- アレキサンダー病の病理
- 遺伝子検査
- 研究班メンバー
- 研究業績
- リンク

#### アレキサンダー病の病理

アレキサンダー病は病理学的にはRosenthal(大脳白質や軟膜下)に慢性的に出現する好酸性巨細胞(巨細胞)と巨細胞を伴ったことを特徴とする。アレキサンダー病の原因遺伝子としてGFAP遺伝子が報告されて以降、GFAP遺伝子検査で確定診断する傾向があるが、GFAP遺伝子異常が認められない症例約10%存在していることから病理学的研究は依然として重要な確定診断法である。

##### 臨床的特徴

##### ① 乳児期発症例

- ・ ほとんどの症例で胎重量の増加と巨脳症が認められる。
- ・ 大脳半球白質が縮小し、線状で軟らかい(4)。
- ・ 巨脳は実質が萎縮して空洞化を示すことがある。

##### ② 成人発症例

- ・ 巨脳症はみられず巨細胞の出現は少ない。
- ・ 巨脳から上部神経にかけて軽微な萎縮を示す。



図1 典型的な巨細胞(丸)と巨細胞(棒状)の出現例

##### 組織学的所見

ローゼンタル様構造の巨細胞(丸)と巨細胞(棒状)の出現例を示す。ローゼンタル様構造は軟膜下や巨細胞の血管周囲および巨細胞と軟膜下のAstrocyteのend-footに集積することが多い。

## 遺伝子検査

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

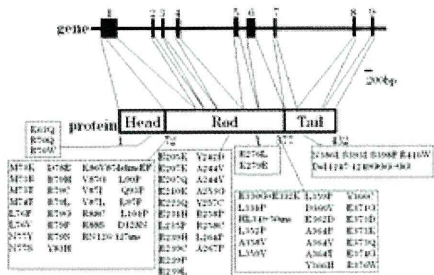
### アレキサンダー病の診断基準および治療・ケア指針の作成、病態解明・治療法開発のための研究

- トップページ
- アレキサンダー病の概要
- 臨床診断指針
- 診断フローチャート
- 大脳神経型（H型）について
- 延髄・脊髄神経型（L型）について
- 中間型（M型）について
- アレキサンダー病の例題
- 遺伝子検査
- 研究班メンバー
- 研究業績
- リンク

#### 遺伝子検査

- 方法として通常末梢血白血球などよりゲノムDNAを抽出しGAP遺伝子のゲノム部分を増幅し、蛋白質コード領域の塩基配列を決定する。または既知の遺伝子変異で高頻度のものをRP-PCRによってスクリーニングすることも可能である。
- これまでGAP遺伝子にどのような変異が報告されてきたか、スウェーデンに近い部分のフレミング変異の報告はありますが、ほとんどはミスセンス変異かデリネーション変異であり、蛋白質が一時的に減少または欠損するものではない。報告された変異は、以下のサイトでアップデートされている。  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/515560932?term=Alexander%20>
- 変異によるA $\beta$ 1-32置換はGAP蛋白質の全長に分布するが、R67、R68、R239、R416などの置換される変異は人種を問わずの発症に共通してみられ、GAPの関与する変異として考えられる。特に、R76はR239は種々アジア圏への変異が報告されている。
- 臨床型によって変異の分布は異なる可能性があるが、必ずしも変異によって臨床型が決定されるわけではない。特に大脳神経型と中間型は別に変異を有することが報告されており、延髄・脊髄神経型にも大脳神経型と中間型で報告されているものと別に変異が報告されている。
- 確定診断として、実際に病態解明に供する検体を得ることは困難であることが多いため、遺伝子検査が実用性である。ただし、遺伝子検査にてGAP遺伝子変異を認めない症例でも診断検査を除外できるは臨床型のアレキサンダー病に診断してよい。なぜなら、病理学的にアレキサンダー病と診断できるがGAP遺伝子変異を認めない症例が約10%存在するとされているためである。その理由としては、遺伝子発現に関与する蛋白質コード領域外の変異、遺伝子重複、他の遺伝子の変異などが考えられるが、これらは今のところまだ報告されていない。

アレキサンダー病にて同定されたGAP遺伝子変異



遺伝子検査の一例（GAP遺伝子エクソン1における変異（R76A））

## 研究班メンバー

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

- トップページ
- アレキサンダー病の概要
- 臨床診断指針
- 診断フローチャート
- 大脳神経型（H型）について
- 延髄・脊髄神経型（L型）について
- 中間型（M型）について
- アレキサンダー病の例題
- 遺伝子検査
- 研究班メンバー
- 研究業績
- リンク

#### 研究班メンバー

「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25-26年度)

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	吉田 誠実	京都府立医科大学大学院・神経内科学	教授
	中川 正彦	京都府立医科大学大学院・神経内科学	教授
	佐々木 延行	国立病院機構京都医療センター 神経小児科	部長
研究分担者	吉田 眞理	愛知医科大学大学院医学研究科 神経病理学、神経内科学	教授
	清川 達夫	自治医科大学医学部・神経内科学	講師
	田本 祐嗣	鹿児島大学大学院医学総合研究科 神経科学講座・神経内科学	助教
研究協力者	北野 清一	大阪府立急性期・総合医療センター ライソリテーション科	部長
	水田 敏久子	京都府立医科大学大学院・神経内科学	後援者/医
	壺山 博司	京都府立医科大学大学院・神経内科学	大学院生



## 研究業績

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

- トップページ
- アレキサンダー病の概要
- 臨床診断指針
- 診断フローチャート
- 大脳像位型(1型)について
- 延髄・脊髄像位型(2型)について
- 中間型(3型)について
- アレキサンダー病の病理
- 遺伝子検査
- 研究班メンバー
- 研究業績
- リンク

#### 研究業績

1. Yoshida T, Nakagawa M. Clinical aspects and pathophysiology of Alexander disease and morphological and functional alteration of astrocyte induced by GFAP mutation. *Neuropathology* 2011; published online.
2. Nakagawa M, Takahara Y, Honda J, Sakoe K, Nao T, Shimazaki H, Yamagata T, Momo M, Nakano I. A novel adult case of juvenile-onset Alexander disease: complete remission of neurological symptoms for over 12 years, despite histologically progressive de novo medullary atrophy. *Neuro Sci* 2011; published online.
3. Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, Nakagawa M, Okamoto Y, Tsujino S, Sawamura H, Mizuta E, Nakagawa M. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. *J Neurol* 2011; DOI: 1990-2000.
4. Yoshida T, Sawamura H, Mizuta E, Okamoto Y, Yoshida M, Kaku Y, Hayashi Y, Yoneda T, Takata Y, Ghetti K, Nakagawa M. Glial fibrillary acidic protein mutations in adult-onset Alexander disease: Clinical features observed in 12 Japanese cases. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 104-108.
5. Shikata T, Watanabe T, Mizuta E, Yoshida T, Nakagawa M, Shimizu N. Serial MRI changes in a patient with infantile Alexander disease and prolonged survival. *Brain Dev* 2011; 33: 604-607.
6. Suzuki H, Yoshida T, Kitada M, Ichikawa J, Sawamura H, Fujihara Y, Mizui Y, Nakagawa M, Kusunoki S. Late-onset Alexander disease with a V67L mutation in glial fibrillary acidic protein (GFAP) and calcifying lesions in the sub-cortical and cortex. *J Neurol* 2011; Published online.
7. Nakagawa M, Takahara Y, Honda J, Shimazaki H, Sakoe K, Nakano I. Adult-onset Alexander disease with focal "Tadpole" brainstem atrophy and unusual bilateral basal ganglia involvement: a case report and review of the literature. *BMC Med* 2010; 8: 21.
8. Ayagi I, Shirogami M, Tetsuani S, Nakagawa M, Yamamoto T. A case of sporadic adult Alexander disease presenting with acute onset, remission and relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1290-1293.
9. Yoshida T, Sawamura H, Nakagawa M. The process of inducing GFAP aggregates in astrocyte-derived cells is different between R290C and R476W mutant GFAP: A time-lapse recording study. *Neurosci Lett* 2009; 458: 11-14.
10. Kaneko H, Hirose M, Katada S, Takahashi T, Naruse S, Tsuchiya M, Yoshida T, Nakagawa M, Ozawa O, Fujihara Y, Mizui Y. Novel GFAP mutation in patient with adult-onset Alexander disease presenting with optic atrophy. *Mov Disord* 2009; 24: 1366-1369.
11. 中田芳雄, 高橋聖也, 越智一秀, 大塚俊輔, 奥川直人, 藤山達男, 藤山謙二, 北澤昌香, 新橋正昭. 遺伝子異常(GFAP)をみたした成人型アレキサンダー病の1例. *臨床神経学* 2009; 49: 358-363.
12. 三宅一夫, 志田眞博, 橋本真実. Alexander病の病理. *神経内科* 2008; 69: 206-214.
13. 吉田眞花, 中川正法. Alexander病の遺伝子診断. *神経内科* 2008; 69: 215-219.
14. 佐々開隆, 佐々木延行. Alexander病の髄芽一歩見例. *神経内科* 2008; 69: 220-225.
15. Mizugami H, Tsuchiya T, Haragawa T, Tsujino S, Nao T. Novel deletion mutation of GFAP gene in an infantile form of Alexander disease. 2008; 36: 59-62.
16. Yoshida T, Taniguchi Y, Arizato T, Okamoto Y, Hirano M, Nakagawa M. The functional alteration of mutant GFAP depends on the location of the domain: morphological and functional studies using astrocyte-derived cells. *J Hum*

## リンク

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

- トップページ
- アレキサンダー病の概要
- 臨床診断指針
- 診断フローチャート
- 大脳像位型(1型)について
- 延髄・脊髄像位型(2型)について
- 中間型(3型)について
- アレキサンダー病の病理
- 遺伝子検査
- 研究班メンバー
- 研究業績
- リンク

#### リンク

- ・ 難病情報センター
- ・ [Nagano Center](#)
- ・ 難病研究連携リンク
- ・ 京制会立医科大学 神経内科
- ・ 自由医科大学 神経内科
- ・ 国立精神・神経医療センター 神経小児科神経科



Copyright ©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 | all rights reserved.

## VI. 班會議會議錄・抄錄集

平成 22 年度厚生労働科研費補助金 難治性疾患克服研究事業

アレキサンダー病研究班 平成 22 年度 第 1 回班会議

(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 7 月 1 日(木) 12 : 30-16 : 00

青蓮会館(京都府立医科大学学友会館) 3F 会議室(302)

#### プログラム

昼食 12 : 30～13 : 00

班会議 13 : 00～16 : 00

#### 議題

1. 班長挨拶、事務連絡
2. アレキサンダー病の診断基準の作成  
全国有病者数調査および二次調査の結果報告(吉田)  
診断基準についての討論(全員)
3. 次回の班会議について(12 月上旬予定)
4. その他

\*\*\*\*\*

平成 22 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

「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」班

研究代表者 吉 田 誠 克

〒602-0841

京都市上京区河原町広小路上る梶井町 465

京都府立医科大学 神経内科

TEL 075-251-5793/FAX 075-211-8645

平成22年度難治性疾患克服研究事業 第1回班会議

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

研究代表者: 吉田 誠克 (京都府立医科大学大学院 神経内科学 助教)

分担研究者: 佐々木 征行 (国立精神・神経センター病院 小児神経科 部長)  
 吉田 眞理 (愛知医科大学加齢医学研究所 神経病理学 教授)  
 滑川 道人 (自治医科大学医学部 神経内科学 講師)  
 中川 正法 (京都府立医科大学大学院 神経内科学 教授)

研究協力者: 岡本 祐嗣 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座)  
 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)  
 水田 依久子 (京都府立医科大学 神経内科学)  
 笹山 博司 (京都府立医科大学大学院 神経内科学)

日時: 2010年7月1日(木) 13:00-16:00  
 会場: 青蓮会館(京都府立医科大学学友会館)

全国有病者数調査結果報告

対象施設: 日本神経学会、日本小児科学会、日本小児神経学会の教育施設および教育関連施設  
 1265施設(小児科関連施設: 534施設、神経内科関連施設: 731施設)  
 対象症例: 2004年8月1日~2009年7月31日の患者数(診断基準案に基づく)  
 調査期間: 2009年8月20日~12月31日

有効回答数: 936施設(小児科関連施設: 436施設、神経内科関連施設: 500施設)  
 有効回答率: 74.0% (小児科関連施設: 81.6%、神経内科関連施設: 68.4%)

報告症例: 確定診断例: 39施設46例  
 疑い診断例: 14施設18例

推定患者数: 62.04人

病型別(確定診断例): 乳児型 15例 (32.6%)  
 若年型 10例 (21.7%)  
 成人型 21例 (45.7%)

全国二次調査結果

対象症例: 全国有病者数調査で「症例あり」と回答された全症例(64例(52施設))

有効回答率: 78.1% (50例)  
 確定診断例 84.3% (39例)  
 乳児型 73.3% (11例): うち若年型1例  
 若年型 90.0% (9例): うち無症候性1例、他施設との重複1例  
 成人型 90.5% (19例): うち無症候性1例、他施設との重複1例  
 疑い診断例 61.1% (11例)

	乳児型	若年型	成人型
報告数 (男女比)	10例(8:2)	8例(4:4)	17例(9:8)
推定発症年齢	10.7±6.7ヵ月 (3~24ヵ月)	4.0±2.3歳 (2歳10ヵ月~9歳)	44.1±12.9歳 (26~61歳)
家族内発症	1家系2例(20.0%)	0例	9家系10例(64.7%)
既往歴	鼠径ヘルニア	停滯嚔丸 成長ホルモン分泌不全	高血圧、糖尿病、頭部外傷、 甲状腺疾患、心弁膜症
発症から確定診断 までの期間	6.0±4.4ヵ月 (0~14ヵ月)	6.3±3.1年 (1年2ヵ月~10年)	6.9±6.3年 (0~22年)

神経学的所見

	乳児型	若年型	成人型
筋力低下	85.7% (3/7)	42.9% (3/7)	82.4% (15/17)
腱反射異常	85.7% (6/7)	71.4% (5/7)	94.1% (16/17)
亢進		71.4% (5/7)	94.1% (16/17)
低下・消失			12.5% (2/16)
パピンスキー徴候陽性		57.1% (4/7)	82.4% (14/17)
筋強剛		0% (0/7)	29.4% (5/17)
感覚障害		0% (0/7)	17.6% (3/17)
構音障害	100% (6/6)	100% (8/8)	88.2% (15/17)
発声障害	66.7% (6/9)	37.5% (3/8)	70.6% (12/17)
嚥下障害	75.0% (6/8)	25.0% (2/8)	88.2% (15/17)
眼振	0% (0/6)	0% (0/8)	64.7% (11/17)
四肢失調	20.0% (1/5)	37.5% (3/8)	30.8% (4/13)
体幹失調	20.0% (1/5)	50.0% (4/8)	46.2% (6/13)
口蓋ミオクローヌス	0% (0/6)	0% (0/7)	37.5% (6/16)
起立性低血圧		20.0% (1/5)	7.7% (1/13)
膀胱直腸障害	33.3% (3/9)	12.5% (1/8)	57.1% (8/14)
睡眠異常		25.0% (1/4)	33.3% (4/12)
けいれん	100% (9/9)	87.5% (7/8)	6.3% (1/16)
知能障害・精神遅滞	100% (8/8)	87.5% (7/8)	6.3% (1/16)
認知症			25.0% (4/16)
大頭症	75.0% (6/8)	50.0% (4/8)	
脊柱異常(側彎、後彎)	44.4% (4/9)	50.0% (4/8)	13.3% (2/15)

MRI所見

	乳児型	若年型	成人型
前頭部優位の広範な白質信号異常	100% (10/10)	100% (8/8)	37.5% (6/16)
基底核と視床の異常	100% (9/9)	50.0% (4/8)	50.0% (8/16)
脳幹の萎縮または信号異常			
延髄	14.3% (1/7)	62.5% (5/8)	100% (16/16)
橋	14.3% (1/7)	62.5% (5/8)	75.0% (12/16)
中脳	28.6% (2/7)	57.1% (4/7)	75.0% (12/16)
頸髄の萎縮または信号異常	25.0% (1/4)	20.0% (1/5)	100% (16/16)
小脳の萎縮または信号異常	37.5% (3/8)	50.0% (4/8)	62.5% (10/16)
脳室周囲rimの異常 (T1高信号、T2低信号)	100% (7/7)	62.5% (5/8)	31.3% (5/16)
造影効果	75.0% (3/4)	50.0% (1/2)	9.1% (1/11)

	乳児型	若年型	成人型
生理検査			
末梢神経伝導検査 MCS	0% (0/5)	0% (0/4)	30.8% (4/13)
SCS	0% (0/3)	0% (0/2)	15.4% (2/13)
脳波	88.9% (8/9)	85.7% (7/7)	46.2% (6/13)
体性感覚誘発電位	100% (2/2)	50.0% (2/4)	42.9% (3/7)
運動誘発電位	100% (1/1)	施行例なし	100% (3/3)
脳幹聴覚誘発電位	80.0% (4/5)	71.4% (5/7)	80.0% (4/5)
視覚誘発電位	100% (2/2)	50.0% (1/2)	50.0% (1/2)
遺伝子検査 (計37例) (GFAP遺伝子変異)	10例* (2例は詳細不明)	8例	17例 (3例は詳細不明)
病理学的検索	脳生検 1例 大脳白質に 多数のRFs	なし	2例(剖検)
治療			
抗てんかん薬	8例(有効7例) 1例(効果不明)	3例(いずれも有効) 1例(有効)	2例(有効1例、無効1例) 1例(やや有効) L-dopa、抗痙攣剤
現在の状況	9例生存(全例在宅) 1例不明	8例全例生存 (7例在宅、1例入院)	13例生存、3例死亡 (在宅9例、入院4例) 1例不明
その他		経管栄養・気切(1例) FDG-PET, MRS	経管栄養・気切(2例)