

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究年度終了報告書

クラッベ病、異染性白質ジストロフィーに関する調査研究

分担研究者：酒井 規夫（大阪大学大学院医学系研究科小児科学）

研究要旨

ライソゾーム病の一つであるクラッベ病、異染性白質ジストロフィーは、現在臨床的に応用できる治療法は、発症早期における造血幹細胞移植のみである。我々は、臨床研究を推進するためには、診断基準を策定し、より多くの患者を診断する必要がある。そこで、本年度はクラッベ病、異染性白質ジストロフィーの診断基準（案）を作成した。

A．研究目的

クラッベ病、異染性白質ジストロフィーはいずれも遺伝性白質ジストロフィーの原因疾患として重要な疾患であり、早期診断により造血幹細胞移植が可能であるが、診断、治療とも簡易なものではない。また今後酵素補充療法や遺伝子治療の治験も始まると予想されるが、正確で早期の診断はより良い診療のために必須の要件である。

そこで、本年度は診断基準（案）の策定を行った。

B．研究方法

クラッベ病、異染性白質ジストロフィーの疾患概要、臨床病型、診断基準、鑑別診断の各項目について、情報の取りまとめと検討を行った。

（倫理面への配慮）

本年度は、患者情報や解析は行わなかったため、倫理面での問題はないと判断した。

C．研究結果

以下に、クラッベ病、異染性白質ジストロフィーの診断基準（案）を示す。

クラッベ病の診断基準（案）

疾患概要

Krabbe 病（globoid cell leukodystrophy；GLD）はライソゾーム病の一つで、代謝性

脱髄疾患の一つである。ライソゾーム酵素の一つであるガラクトセレブロシダーゼ（GALC 14q31.3, EC 3.2.1.46）の欠損により、細胞障害性をもつサイコシンの蓄積から中枢、末梢の神経線維の脱髄をきたし、中枢、末梢神経障害を来す疾患である。

臨床病型

発症年齢により下記のように 4 つに分類される。国内では乳児型 41%、後期乳児型 20%、若年型 10%、成人型 29%と報告されている。

乳児型

生後 6 ヶ月までに発症し易刺激性の亢進、定額の不安定、哺乳不良などの退行が見られ、急速に進行して 1 歳までに寝たきりとなることが多い。

後期乳児型

生後 7 ヶ月から 3 歳で発症し、易刺激性、精神運動発達遅延、退行がみられる。

若年型

4—8 歳で視力障害、歩行障害、失調などで発症し、緩徐に進行する。

成人型

9 歳以降に精神症状などで発症し 5—10 年の経過で歩行障害、認知障害、視力障害などが緩徐に進行する。

診断基準

A. 主要臨床所見

1. 乳児期、生後6ヶ月までに易刺激性の亢進、定額の不安定、哺乳不良、などを認め、発達退行を示す。
2. 幼児期およびそれ以降の時期において、歩行障害、知能障害、高次機能障害、視力障害、聴力障害などが出現する。
3. 同胞に本疾患と診断された（もしくは本疾患と疑われる）症例がいる。

B. 診断の参考となる検査所見

1. 頭部MRIにおいてT2, FLAIRで左右対称性の白質の高輝度領域を認める。
2. 末梢神経伝導速度(MCV)の低下を認める。
3. 髄液検査にて髄液蛋白の増加を認める。

C. 診断の根拠となる検査

1. 末梢血リンパ球におけるガラクトセレブロシダーゼの酵素活性が欠損もしくは著しく低下している。
2. 培養皮膚線維芽細胞におけるガラクトセレブロシダーゼの酵素活性が欠損もしくは著しく低下している。
3. 末梢血リンパ球、培養皮膚線維芽細胞から抽出したDNAにおけるGALC遺伝子検査にて、既報の病的変異が2アレルで証明される。

D. 確定診断

下記、いずれかの条件を満たす時に確定診断できる。

A、Bの各項において、1つ以上の陽性項目を認め、C.1.もしくはC.2.を満たす場合

A、Bの各項において、1つ以上の陽性項目を認め、C.3.を満たす場合

VI. 鑑別診断

- ・ 白質ジストロフィー(副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、Alexander病など)、ミエリン形成不全症(Pelizaeus-Merzbacher病、MCT8

異常症など)は臨床症状、画像的にも類似点が多く鑑別を要する。

- ・ 発達退行、頸性四肢麻痺をきたす疾患も鑑別疾患である。
- ・ 副腎白質ジストロフィー、Pelizaeus-Merzbacher病、MCT8異常症はX連鎖性遺伝であること、副腎白質ジストロフィーでは末梢神経伝導速度があまり低下しないことなども参考になる。

補足説明

A. 主要臨床所見

- ・ 中枢神経の脱髄により知能障害、高次機能障害、視力障害、聴力障害、などを呈する。上位運動神経の脱髄により、痙性対麻痺、深部腱反射亢進、バビンスキー反射陽性などの所見をしめす。下位運動神経の脱髄から末梢神経障害がおり運動神経伝導速度の低下が認められる。
- ・ 病型によって、症状の進行は著明に異なるため、とくに若年型、成人型においては初期での発症がわかりにくいことに注意が必要である。

B. 診断の参考となる検査所見

- ・ 頭部MRI; T2, Flair法にて白質の高輝度領域を認める。特に側脳室の後角周囲から広がることが多いが、乳児型では診断された時にはかなり全般的に広がっていることも多い。若年型、成人型では白質ジストロフィーの領域も狭い為にT2のみでは後角周囲の変化を見落とすこともあるため、Flair法を併用することが望ましい。またdiffusion法では白質ジストロフィーの進行部位が特に高輝度になっていることがあり有用である。
- ・ 末梢神経伝導速度; クラッペ病では末梢神経障害も来すことが特徴であり、上肢、下肢の末梢神経伝導速度の測定が重要である。典型的には正常の半分以下のことが多いが、成人型などではその低下は

軽度のことがあるので、必ずしも著明な低下を認めるとは限らない。

- ・ 髄液検査；髄液検査で蛋白の高値は乳児型では著明であることが多く、重要な所見である。またNSEなども高値となることが多いが、オリゴクローナルバンドは認めない。

C. 診断の根拠となる検査

- ・ A.の臨床症状から疑った場合には、上記B.1.-3.の検査を行ない、どれか一つ以上が陽性であればCの酵素診断、遺伝子診断を行ない診断する。培養皮膚線維芽細胞での酵素活性低下が確定すれば確定診断と言える。もしくは遺伝子診断にて既報の変異が2つ同定されても確定診断と言える。日本人で報告はないが、酵素活性が低値でGALC遺伝子に変異がなく、SAPAに変異を認めた報告がある。

D. 確定診断

- ・ 培養皮膚線維芽細胞での酵素活性低下が確定すれば確定診断と言える。もしくは遺伝子診断にて既報の変異が2つ同定されても確定診断と言える。日本人で報告はないが、酵素活性が低値でGALC遺伝子に変異がなく、SAPAに変異を認めた報告がある。

異染性白質ジストロフィーの診断基準（案）

疾患概要

異染性白質ジストロフィーはライソゾーム病の一つで、代謝性脱髄疾患の一つである。ライソゾーム酵素の一つであるアリアルスルファターゼA（ARSA 22q13.33, EC 3.1.6.8）の欠損により、中枢、末梢神経にスルファチドが蓄積し、ミエリン形成細胞（中枢でオリゴデンドロサイト、末梢でシュワン細胞）の障害により脱髄を来す。

臨床病型

発症年齢により下記のように4つに分類される。

後期乳児型

2歳までに歩行障害、嚥下障害などで発症し、1-2年の経過で急速に神経症状が進行する。最も多い病型。

若年型

4-12歳で成績低下、失禁、歩行障害などで発症し、ゆっくり進行する。

成人型

13歳以降に精神症状などで発症し5-10年の経過で進行する。

診断基準

E. 主要臨床所見

4. 2歳までに歩行障害、嚥下障害などで発症し、1-2年の経過で急速に神経症状が進行する
5. 幼児期以降から成績低下、失禁、歩行障害、精神症状などで発症し、ゆっくり進行する
6. 同胞に本疾患と診断された（もしくは本疾患と疑われる）症例がいる。

F. 診断の参考となる検査所見

4. 頭部MRIにおいてT2, FLAIRで左右対称性の白質の高輝度領域を認める。
5. 末梢神経伝導速度（MCV）の低下を認める。
6. 髄液検査にて髄液蛋白の増加を認める。
7. 尿中スルファチドの増加を認める。

G. 診断の根拠となる検査

4. 末梢血リンパ球におけるアリアルスルファターゼAの酵素活性が欠損もしくは著しく低下している。
5. 培養皮膚線維芽細胞におけるアリアルスルファターゼAの酵素活性が欠損もしくは著しく低下している。
6. 末梢血リンパ球、培養皮膚線維芽細胞から抽出したDNAにおけるARSA遺伝子検査にて、既報の病的変異が2アリアルで証明される。

H. 確定診断

下記、いずれかの条件を満たす時に確定診断できる。

A、Bの各項目において、1つ以上の陽性項目を認め、C.1.もしくはC.2.を満たす場合

A、Bの各項目において、1つ以上の陽性項目を認め、C.3.を満たす場合

VI. 鑑別診断

- ・ 白質ジストロフィー(副腎白質ジストロフィー、クラッベ病、Alexander 病など)、ミエリン形成不全症 (Pelizaeus-Merzbacher 病、MCT8 異常症など) は臨床症状、画像的にも類似点が多く鑑別を要する。
- ・ 発達退行、頸性四肢麻痺をきたす疾患も鑑別疾患である。
- ・ 副腎白質ジストロフィー、Pelizaeus-Merzbacher 病、MCT8 異常症は X 連鎖性遺伝であること、副腎白質ジストロフィーでは末梢神経伝導速度があまり低下しないことなども参考になる。

D . 考察

ライソゾーム病の治療としては、酵素補充療法や造血幹細胞移植、基質阻害剤などが臨床応用されているが、クラッベ病、異染性白質ジストロフィーでは臨床応用できる治療法は発症早期の造血幹細胞移植に限られており、またドナーの問題や合併症の問題がある。このために、今後はシャペロン療法、遺伝子治療などの開発がこの疾患には重要となってくる。

今後、治療法開発のためには、臨床研究が重要であり、患者の診断のための診断基準の作成が必要となる。そのために、今回改めて診断基準 (案) の策定を行った。今後、さらに治療法なども含めた診療ガイドラインの策定も進める予定である。

E . 結論

クラッベ病、異染性白質ジストロフィーの診断基準 (案) を作成することにより、今後、稀少疾患の診断及び治療が推進されることが期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hossain MA, Otomo T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Hamada Y, Ozono K, Sakai N., Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form., **Gene.** 534(2):144-54, 2014
- 2) Kimura Y, Mihara M, Kawarai T, Kishima H, Sakai N, Takahashi M and Mochizuki H, Efficacy of deep brain stimulation in an adolescent patient with DYT11 myoclonus-dystonia, *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2:57-59, 2014
- 3) Narita A, Shirai K, Kubota N, Takayama N, Takahashi Y, Onuki T, Numakura C, Kato, M, Hamada Y, Sakai N, Ohno A, Asami M, Matsushita S, Hayashi A, Kumada T, Fujii T, Horino A, Inoue T, Kuki I, Asakawa K, Ishikawa H, Ohno K, Nishimura Y, Tamasaki A, Maegaki Y and Ohno K, Abnormal pupillary light reflex with chromatic pupillometry in Gaucher disease, *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1(2): 135-140, 2014

2. 学会発表

- 1) Norio Sakai, Risk benefit analysis for newborn screening for Krabbe disease in Japan, The 2nd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, 6.9.2014
- 2) Norio Sakai. Molecular analysis and

- treatment for lysosomal diseases., III Scientific and practical conference with international participation, 6.10-11, 2014
- 3) 濱田悠介、和田芳朗、近藤秀仁、山崎早苗、中野さやか、苛原 香、富永康仁、青天目信、下野九里子、酒井規夫、住田裕、大園恵一、異なる臨床経過を辿っているプロピオン酸血症兄弟例の検討、第十回 近畿先天代謝異常症研究会、7.13.2014
 - 4) 尾形侑香、村西加奈子、近藤秀仁、山崎早苗、中野さやか、濱田悠介、苛原 香、富永康仁、青天目信、下野九里子、酒井規夫、大園恵一、当科における小児型ポンペ病4症例への酵素補充療法の経過、第十回 近畿先天代謝異常症研究会、7.13.2014
 - 5) M A Hossain, K Higaki, M Shinpo, E Nanba, Y Suzuki, M Alfadhel, K Ozono, N Sakai, Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: chaperone effect of NOE Von β -galactosidase activities in galactosialidosis fibroblasts, SSIEM2014, 9.3.2014
 - 6) 苛原香、ゴーシェ病2型、第2回ゴーシェ病フォーラム、9.20.2014
 - 7) 酒井規夫、異染性白質ジストロフィーの診断と治療戦略、米子セミナー、10.12.2014
 - 8) 近藤秀仁、新寶理子、濱田悠介、苛原香、酒井規夫、大園恵一、異なる臨床経過を呈したゴーシェ病の兄弟例、第19回日本ライソゾーム病研究会、10.3.2014
 - 9) 衛藤義勝、岩本武雄、藤崎美和、高村歩美、梅田稔子、辻嘉代子、大橋十也、井田博幸、衛藤薫、濱田悠介、新寶理子、近藤秀仁、苛原香、酒井規夫、Niemann Pick C(NPC)患者での血清オキシステロール測定診断への有用性に関して、第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
 - 10) 田中あけみ、濱崎考史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基道、加藤剛二、小林良二、加藤俊一、ムコ多糖症II型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS遺伝子変異について、第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
 - 11) Hideto Kondo, Michiko Shimpo, Yusuke Hamada, Kaori Irahara, Koji Tominaga, Shin Nabatame, Norio Sakai, Keiichi Ozono, The investing of pyruvate therapy for patients with mitochondrial disorders, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
 - 12) Kaori Irahara, Yusuke Hamada, Sanae Yamazaki, Sayaka Nakano, Hideto Kondo, Michiko Shimpo, Norio Sakai, Keiichi Ozono, The study of developmental profile in patients with mucopolysaccharidosis type 2, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
 - 13) Yoichi Wada, Norio Sakai, Kunihiko Aya, Shinsuke Ninomiya, Kenji Waki, Yoshio Arakaki, The late infantile form of metachromatic leukodystrophy with intrathecal enzyme replacement therapy, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
 - 14) Michiko Simpo, Hideto Kondo, Yusuke Hamada, Kaori Irahara, Norio Sakai, Keiichi Ozono, Six cases of metachromatic leukodystrophy, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
 - 15) 酒井規夫、ホセイン モハマッド・A、クラッペ病に対するケミカルシャペロン、シンポジウム遺伝疾患に対する低分子シャペロン療法、第59回日本人類遺伝学会、11.19-22.2014、舟掘
 - 16) 田中あけみ、濱崎考史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基道、新寶理子、加藤剛二、小林良二、澤田智、鈴木康之、石毛美香、麦島秀雄、矢部晋正、加藤俊一、ムコ多糖症II型重症型の

造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS
遺伝子変異について、第59回日本人類遺
伝学会、11.19-22.2014、舟掘

17) Norio Sakai, Lysosomal diseases;
Basic pathology and treatment
strategy、リエゾンラボ研究会、
12.17.2014、熊本

18) 酒井規夫、先天型、古典型筋強直性ジス
トロフィーの小児期における診療のポイ
ント 第6回遺伝カウンセリングアドバン
ストセミナー、1.10.2015、大阪

G . 知的財産権の出願・登録状況
なし