

副腎白質ジストロフィー症の診断指針
特に早期診断のための指針について

分担研究者：加我 牧子（東京都立東部療育センター）

研究要旨

副腎白質ジストロフィー（adrenoleukodystrophy; ALD）は、ABCD1蛋白をコードする *ABCD1* 遺伝子の異常によるX連鎖性の遺伝性疾患で、さまざまな病型がある。中枢神経の白質や副腎に障害をきたし、病型にもよるが急速に進行し、死に至る病でもある。現時点では極早期の診断と幹細胞移植が現実的な治療法であり、診断基準の確定と早期治療が重要であり、新生児スクリーニングの実施や遺伝子治療の普及が待たれる疾患である。本研究では超早期診断を目指して、発症前男児の診断を含む適切な診断ガイドラインを作成することにした。

A．研究目的

副腎白質ジストロフィー症（ALD）の診断指針、特に早期診断のための指針を作成する。

ALDにおける小児大脳型の自然歴は発症後数年以内に死に至ることが知られ、現時点では発症早期の幹細胞移植が現実的な唯一の治療法である。大部分が伴性劣性遺伝で、家族歴から新生児期にALDと診断される症例も出てきており、診断指針を提案するためには、臨床所見、臨床検査の詳細な検討と経過の確認が重要である。本疾患の完治をめざすためには発症前の極早期における診断指針の策定が求められておりこのための研究を行うことにした。

B．研究方法

これまで発表されている報告や成書を集約し、本疾患に関する情報を渉猟した。また現在までにMRIにて脱髄病変が確認される前段階で神経心理学的検査に異常を生じる症例があることを明らかにしてきていること、発症前の視覚誘発電位VEPの高振幅を指摘してきていることを前提に通常の脳波検査における周波数解析の有用性を含む方法についても検討した。

（倫理面への配慮）

診断基準作成につき倫理的問題はないと考える。脳波検査については臨床検査の範囲内で行うこととし、脳波検査の意義と必要な場合は鎮静の意義と副作用について説明を行い、保護者と理解が可能な年齢であれば本人の同意を得て行った。

C．研究結果

ALDの診断指針

・疾患概要

ALDは、ペルオキシソーム膜に存在するABCD1蛋白をコードする *ABCD1* 遺伝子の異常によるX連鎖性の遺伝性疾患で、中枢神経の白質や副腎に障害をきたす。病型によって発症年齢、主として障害される脳部位、疾患の進行速度は異なるが、自然歴ではいずれも疾患は進行し、高度の運動機能障害、知的機能の障害、自律神経機能の障害などをひきおこし、生命予後もきわめて不良である病型が多い。現時点では大脳型の治療法は発症早期の造血細胞移植のみが現実的な治療法であり、早期診断が極めて重要である。

・臨床病型

本症には小児大脳型、思春期大脳型、

Adreno-myelo-neuropathy (AMN)型、成人大脳型、小脳・脳幹型、アジソン型、女性発症者、に加えて未発症男児の型がある。は小児大脳型3～10歳で発症して大脳半球に広範な進行性脱髄をきたす。思春期大脳型では発症が10歳を超え進行はややゆっくりである。adrenomyeloneuropathy (AMN)は20歳以降に痙性歩行で発症する。成人大脳型は性格変化、知能低下、精神状態で発症する、アジソン型は副腎不全症状のみの型であるが、他の病型でも顕性あるいは不顕性の副腎機能低下を伴うことがあり注意が必要である。臨床型は多彩であるが、未発症男児では臨床的には文字通り、検査結果以外の異常は示さない。

・診断基準

・主要臨床症状

徐々に発症する神経系の症状が、進行性に悪化する変性疾患の様相を呈する。家族歴を確認できることも多い。

・診断の参考となる検査成績

血液極長鎖脂肪酸の増加と *ABCD1* 遺伝子の変異が認められる。また顕性あるいは不顕性の副腎機能低下が認められ、ACTH 負荷試験の反応低値がみられる。病期により視覚異常（視野障害、視覚失認など）、聴覚異常（聴覚失認など）のほか自律神経機能異常も見られる。

神経心理学的検査では発症に先行して異常がみられる場合がある。

神経生理学的に聴性脳幹反応（Auditory Brainstem Response, ABR）、視覚誘発電位（Visual evoked response, VEP）の異常が見られ、継時的に悪化する点も重要である。

頭部 CT では大脳白質の異常低吸収領域、東部 MRI では T1 で同部位の低信号、T2 で高信号域の存在。

脳波上の局在的徐波の存在も早期診断のマーカーとなる可能性があるが、今後症例を重ねてのさらなる検討を要する。

・確定の根拠となる検査

- ・血中極長鎖脂肪酸の高値と *ABCD1* 遺伝子変

異を示す。

・確定診断

臨床症状と経過、家族歴から疑診をおき、血中極長鎖脂肪酸を測定し、高値を示せば確定診断できる。*ABCD1* 遺伝子変異を確認することが望ましい。

鑑別診断

- ・亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)
- ・痙性下肢麻痺
- ・視覚障害
- ・聴覚障害
- ・脳腫瘍
- ・異染性白質ジストロフィー症など白質変性疾患
- ・注意欠如多動性障害
- ・学習障害
- ・心因反応
- ・精神疾患の発症
- ・その他

D．考察

発症極早期の幹細胞移植が現実的な唯一の治療法であり、極長鎖脂肪酸の新生児スクリーニングへの導入も視野にいれ、遺伝子治療の普及が待たれる状態である、

E．結論

本診断基準を利用して、早期診断を行なわれる環境が整うようにする必要がある。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Auditory agnosia as the clinical symptom of childhood adrenoleukodystrophy. *Brain Dev* (in press)

2. 学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

