

201510087A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小坂 仁

平成28 (2016) 年 4月

# 目 次

I. 総括研究報告	
遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築 -----	1
小坂 仁	
(資料) 大脳白質形成不全症ほか診断基準、遺伝性白質疾患重症度分類、 第8回市民公開セミナープログラム、第9回市民公開セミナープログラム、 平成27年度合同班会議プログラム	
II. 分担研究報告	
1. 海外の先天性大脳白質形成不全症研究者との連携の確立に関する研究 -----	21
井上 健、出口 貴美子 (研究協力者)	
(資料) 国際PMDカンファレンスプログラム	
2. Canavan病 (CD) 診断基準について -----	28
久保田 雅也、星野 英紀 (研究協力者)	
3. GeneReviews (2013年改訂版) にみられるPelizaeus-Merabacher病研究の進展 -----	30
黒澤 健司	
(資料) PLP1関連疾患 (PLP1-Related Disorders)	
4. 次世代シーケンスの有用性と遺伝子診断スキーム -----	55
才津 浩智	
5. 大脳白質障害の臨床診断について -----	60
佐々木 征行	
(資料) 表1. 一次性大脳白質障害の古典的分類と代表的疾患 表2. 髄鞘低形成に含まれる疾患に特有の症状	
6. 白質変性症の画像診断に関する研究 -----	77
高梨 潤一	
7. 後天性白質疾患に関する研究 -----	79
松井 大	
8. 希少疾患におけるガイドライン作成の方法および患者レジストリの方向性 -----	80
三重野 牧子	
9. <i>LIAS</i> による進行性大脳白質障害について -----	83
山本 俊至	
10. アレキサンダー病の診断基準改定 -----	91
吉田 誠克	
(資料) アレキサンダー病診断基準	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	97
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	101

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

総括研究報告書

遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築

（H27－難治等（難）－一般－020）

研究代表者 小坂 仁 自治医科大学 小児科教授

研究要旨

本年度は、白質疾患医療支援ネットワークの形成として下記の研究を行った。

①診断基準・診療ガイドラインの作成と、次世代遺伝子診断システムの構築。

②和文・英文医療情報を掲載したポータルサイトの構築・運営。

③臨床/基礎研究者・患者会・企業連携と診断・治療・相談システムの確立。

以上より、国内外の情報と発信をポータルサイトに集約し、遺伝性白質疾患の早期診断・治療体制確立による医療の均てん化と国内発治験研究基盤の形成に寄与した。

研究分担者

井上 健	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部 室長
久保田 雅也	国立成育医療研究センター 神経内科 医長
黒澤 健司	神奈川県立こども医療センター 遺伝科 部長
才津 浩智	浜松医科大学 医化学 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
高梨 潤一	東京女子医科大学八千代医療センター 小児科 教授
松井 大	大津赤十字病院 神経内科 部長
三重野 牧子	自治医科大学 情報センター 准教授
山本 俊至	東京女子医科大学 統合医科学研究所 准教授
吉田 誠克	京都府立医科大学大学院 神経内科学 講師

A. 研究目的

目的；中枢神経の大多数を占めるグリア細胞（右図1、中のオリゴデンドロサイト、アストロサイト、ミクログリアに対応）の遺

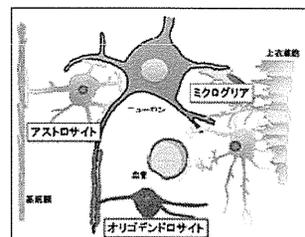


図1、脳の構成細胞とグリア

伝性疾患は、大脳や小脳脳の“白質”が主たる罹患部位であることから遺伝性白質疾患と総称される。その臨床症状と治療には共通点が多く横断的に扱うメリットが大きい。小児から成人までを包括する、13疾患；（1）Pelizaeus-Merzbacher 病 2）Pelizaeus-Merzbacher 様病 1（3）基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症（4）18q 欠失症候群（5）Allan-Herndon-Dudley 症候群 6）HSP60 chaperon 病（7）Salla 病（8）小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性大脳白質形成不全症（9）先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症（10）失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症（11）脱髄型末梢神経炎・中枢性髄鞘形成不全症・Waardenburg 症候群・Hirschsprung 病（12）Alexander 病（13）Canavan 病 を扱う横断的な研究を行う。いずれも根本治療法がなく、重症で進行性の経過をたどり、終生医療的介入を要する。また診療経験のある医師が少なく、患者は、情報や診断、治療が得られていない。今年度は下記の課題に取り組んだ。

①白質疾患医療支援ネットワークの構築と運営；学会の支援が決定し、関連する政策研究事業、AMED 班との連携のもと主として臨床・画像を中心とした相談窓口を設置し、主治医に対する、相談システムを開始する。

②診療ガイドラインの作成；当該班研究の学会支援決定、診断基準、重症度分類の策定・改定を行い、また患者レジストリの方向性について研究を行う。

③次世代遺伝子診断システムの構築と運営；班員が個別に行ってきた遺伝子診断を、新しい次世代遺伝子解析システムに移行する。

④ポータルサイトの構築と運営（情報を集約化、診断・治療・研究のプラットフォームを作る）

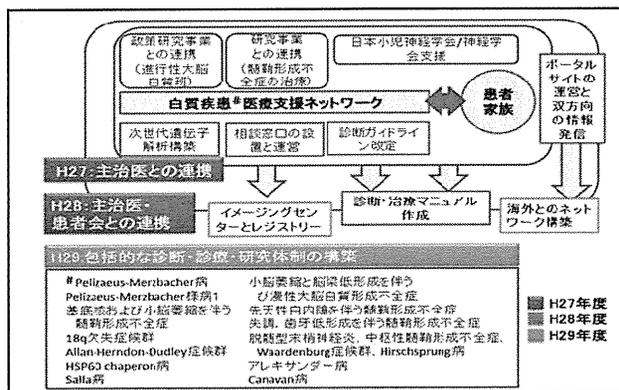


図 2. 研究の概観

## B. 研究方法

下記のようなメンバー；氏名（所属）、主たる担当、で行った。

小坂 仁（自治医科大学小児科学）研究統括、患者データベース作成、井上 健（国立精神・神経医療研究センター神経研究所、疾病研究第二部）診断システムの構築と海外との連携。治療研究との連携、三重野 牧子（自治医科大学情報センター）患者データベースの作成、運用、吉田 誠克（京都府立医科大学大学院神経内科）白質疾患医療支援ネットワーク、治療研究、久保田 雅也（国立成育医療研究センター神経内科／東京大学大学院）白質疾患医療支援ネットワーク、診断治療ガイドラインの改定、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）白質疾患医療支援ネットワーク、松井 大（大津赤十字病院神経内科）診断治療ガイドラインの改定、才津 浩智（浜松医科大学医化学）遺伝子診断システムの構築、高梨潤一（東京女子医科大学八千代医療センター小児科）画像診断システムの構築、白質疾患医療

支援ネットワーク、黒澤 健司（神奈川県立こども医療センター遺伝科）白質疾患医療支援ネットワーク、山本 俊至（東京女子医科大学統合医科学研究所）白質疾患医療支援ネットワーク、ガイドライン作成。

主としてメール会議にて討議し、重要な事項は2回の班会議（注）をへて決定した。

（注）平成 27 年 11 月 12 日（京都、関西班）、平成 28 年 2 月 8 日（東京、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」（井上班）との合同会議）

## C. 結果および成果

### 1. 学会からの共同研究支援

—小児神経学会に共同研究支援を要請し、受理された(2015年11月25日)。

### 2. 診断基準の策定・改訂

—班員により診断基準の策定・改定を行った。資料 1；診断基準

### 3. 重症度分類の策定・改訂

—班員により重症度分類の策定・改定を行った。資料 2；重症度分類

### 4. 診療ガイドラインの策定・改訂

—本年度は希少疾患における診療ガイドラインのあり方の研究を自治医大情報センター三重野らを中心に行った。

### 5. 次世代遺伝子診断システムの構築

—今年度は次世代シーケンス解析を組み込んだ遺伝性白質疾患の実施体制、運用方法につき才津らを中心に行われ、実際に診断が実施された。

### 6. 医療支援ネットワークの運営開始

—市民公開セミナーを平成 27 年 7 月に東京、同年 11 月に大阪と 2 回開催した。参加家族数は東京 20 家族、大阪 15 家族で、教育・福祉・医療施設から患者の援助者の参加あり。講演は、疾患理解と研究の最前線の情報を知るというテーマを主体に班員によって行われた。東京では、患者組織の国際動向に関して、国立保健医療科学院の児玉知子氏に講演を依頼し、班員以

外の臨床家・研究者とのネットワークを拡充している。また、今年からの試みとして、当事者として親の会のメンバーによる講演を実施し、公演終了後活発な討論、相談を実施した。永続的なポータルサイトを利用した、医療支援ネットワークの運営に関しては、現在安全性の観点から詳細を班内で検討中である。

資料 3; セミナー開催要項

#### 7. 白質疾患ポータルサイトの構築と運営

—umin 内に白質疾患ポータルサイトを立ち上げ、班員により、診断・治療に関する最新の総説を執筆しアップロードした。

[http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden\\_about.html](http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_about.html)

遺伝性白質疾患とは

班員紹介 (各班員)

遺伝性白質疾患の臨床診断 (佐々木 征行)

遺伝性白質疾患の画像診断 (高梨 潤一)

後天性白質疾患 (松井 大)

またこれらの英文も作成し、海外への発信が可能な形とした。

#### 8. 国際シンポジウム開催

—Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) 国際シンポジウムを開催。日本における遺伝性白質疾患の取り組み紹介と国際共同研究のため、米国遺伝性白質疾患 (PMD) 創設研究者退任に合わせ、北米遺伝学会に合わせ実施し、欧州、米国、日本の研究者による研究発表と、患者会の国際連携につき討議し、今後の連携を確認した。

#### 9. Gene Review の翻訳

—遺伝性疾患のレビュー; Gene Review の日本語訳を完成。ポータルサイトにリンクし、最新かつ最も詳しい情報を掲載した。

Pelizaeus—Merzbacker 病 (黒澤健司)

Alexander 病 (吉田誠克)

#### D. 考察

H27 年度は、白質疾患医療支援ネットワークの構築と運営を目的とし、学会の支援を受け、関連する政策研究事業、AMED 班との連携のもと主として臨床・画像を中心とした相談を開始した。セミナーを大阪と東京で開催した。初めて、企業に参加を呼びかけ、開発担当者の出席を得ており、ネットワークの形成に近づいた。また

診療ガイドラインの作成に関して、当該班研究の学会支援決定、診断基準、重症度分類の策定・改定は終了した。エビデンスの少ない希少疾患における治療を含めた、診療ガイドライン (準ずる診療マニュアル) の内外の動向を調査し、今後の方向性の研究を行ったので、H28 年度に作成する。また患者レジストリの方向性について研究を行い、既存のシステムへの統合をはかる。また次世代遺伝子診断システムの構築と運営について、今後画像診断は、精神・神経センターの IBISS プラットフォームに統合し先進的疾患 MRI 画像データベースとのリンクを確立することが需要である。本年度ポータルサイトに関しては、充実しつつあり、今年度は更に欧州白質変性症協会などと連携して、医療情報 (診断基準、治験情報、専門診療機関、論文紹介、家族会情報、海外情報等) を更に掲載し、順次情報の英文化を行い、海外データベースとリンクさせ、希少難病ホームページのモデルとなることを目指す。

#### E. 健康危険情報

特になし。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
1. Omata T, Nagai J, Shimbo H, Koizume S, Miyagi Y, Kurosawa K, Yamashita S, Osaka H, Inoue K. A splicing mutation of proteolipid protein 1 in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Dev.* 2016;38:581-584.
2. Osaka H, Inoue K. Pathophysiology and emerging therapeutic strategies in Pelizaeus-Merzbacher Disease. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2015;127:1447-1459.
3. Kodera, H., H. Osaka, M. Iai, N. Aida, A. Yamashita, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, H. Saito, N. Matsumoto. "Mutations in the glutaminyl-tRNA synthetase gene cause early-onset epileptic encephalopathy." *J Hum Genet* 2015;60(2): 97-101.
4. Kouga, T., H. Shimbo, M. Iai, S. Yamashita, A. Ishii, Y. Ihara, S. Hirose, K. Yamakawa., H. Osaka. "Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome." *Brain Dev* 2015;37(2): 243-249.
5. Miyatake, C., S. Koizumi, H. Narazaki, T. Asano, H. Osaka, K. Kurosawa, J. Takanashi,

- O. Fujino . "Clinical pictures in Pelizaeus-Merzbacher disease: a report of a case." *J Nippon Med Sch* 2015;82(2): 74-75.
6. Nakamura, S., H. Osaka, S. Muramatsu, S. Aoki, E. F. Jimbo, T. Yamagata. "Mutational and functional analysis of Glucose transporter I deficiency syndrome." *Mol Genet Metab* 2015.
  7. Ohba, C., K. Haginoya, H. Osaka, K. Kubota, A. Ishiyama, T. Hiraide, H. Komaki, M. Sasaki, S. Miyatake, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, F. Tanaka, H. Saitsu and N. Matsumoto. "De novo KIF1A mutations cause intellectual deficit, cerebellar atrophy, lower limb spasticity and visual disturbance." *J Hum Genet* 2015.
  8. Ohba, C., M. Kato, N. Takahashi, H. Osaka, T. Shiihara, J. Tohyama, S. Nabatame, J. Azuma, Y. Fujii, M. Hara, R. Tsurusawa, T. Inoue, R. Ogata, Y. Watanabe, N. Togashi, H. Koderu, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, F. Tanaka, H. Saitsu, N. Matsumoto. "De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy." *Epilepsia* 2015;56(9): e121-e128.
  9. Okada, H., G. Hasegawa, M. Tanaka, H. Osaka, Y. Shiotsu, H. Narumiya, M. Inoue, K. Nakano, N. Nakamura, M. Fukui. "Association between Hemoglobin Concentration and the Progression or Development of Albuminuria in Diabetic Kidney Disease." *PLoS One* 2015;10(5): e0129192.
  10. Saitsu, H., R. Fukai, B. Ben-Zeev, Y. Sakai, M. Mimaki, N. Okamoto, Y. Suzuki, Y. Monden, H. Saito, B. Tziperman, M. Torio, S. Akamine, N. Takahashi, H. Osaka, T. Yamagata, K. Nakamura, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, M. Shiina, K. Ogata and N. Matsumoto. "Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay." *Eur J Hum Genet* 2015.
  11. Sasaki, M., C. Ohba, M. Iai, S. Hirabayashi, H. Osaka, T. Hiraide, H. Saitsu, N. Matsumoto. "Sporadic infantile-onset spinocerebellar ataxia caused by missense mutations of the inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 gene." *J Neurol* 2015;262(5): 1278-1284.
  12. Tada, H., J. I. Takanashi, H. Okuno, M. Kubota, T. Yamagata, G. Kawano, T. Shiihara, S. I. Hamano, S. Hirose, T. Hayashi, H. Osaka, M. Mizuguchi. "Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD)." *J Neurol Sci* 2015.
  13. Takano, K., Y. Tsuyusaki, M. Sato, M. Takagi, R. Anzai, M. Okuda, M. Iai, S. Yamashita, T. Okabe, N. Aida, Y. Tsurusaki, H. Saitsu, N. Matsumoto, H. Osaka. "A Japanese girl with an early-infantile onset vanishing white matter disease resembling Cree leukoencephalopathy." *Brain Dev* 2015;37(6): 638-642.
  14. Tamaura, M., H. Shimbo, M. Iai, S. Yamashita, H. Osaka. "Seizure recurrence following pyridoxine withdrawal in a patient with pyridoxine-dependent epilepsy." *Brain Dev* 2015; 37(4): 442-445.
  15. Wada, T., K. Takano, Y. Tsurusaki, N. Miyake, M. Nakashima, H. Saitsu, N. Matsumoto, H. Osaka. "Japanese familial case of myoclonus-dystonia syndrome with a splicing mutation in SGCE." *Pediatr Int* 2015;57(2): 324-326.
  16. Yamamoto, T., J. Takanashi, K. Kurosawa, K. Deguchi, H. Osaka, K. Inoue. "Comment on "Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: Report of a new case and review of the literature" by Azzolini S et al. *Brain & Development* 2014;36:716-720." *Brain Dev* 2015;37(10): 988-989.
2. 学会発表
    1. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome.  
Sachie Nakamura<sup>1</sup>, Hitoshi Osaka<sup>1</sup>, Shinichi Muramatsu<sup>2</sup>, Naomi Takino, Shiho Aoki<sup>1</sup>, Eriko F. Jimbo<sup>1</sup>, Kuniko Shimazaki, Tatsushi Onaka, Sumio Ohtsuki, Takanori Yamagata<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, <sup>2</sup> Division of Neurology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, <sup>3</sup> Department of Neurosurgery, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, <sup>4</sup> Division of Brain and Neurophysiology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, <sup>5</sup> Department of Physiology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, <sup>6</sup> Department of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan.  
第 21 回日本遺伝子治療学会学術集会 2015.7.24-26. 大阪
    2. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome.

Sachie Nakamura<sup>1</sup>, Hitoshi Osaka<sup>1</sup>, Shinichi Muramatsu<sup>2,f</sup>, Naomi Takino<sup>2</sup>, Shiho Aoki<sup>1</sup>, Eriko F. Jimbo<sup>1</sup>, Kuniko Shimazaki<sup>3</sup>, Tatsushi Onaka<sup>4</sup>, Sumio Ohtsuki<sup>5</sup>, Takanori Yamagata<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, <sup>2</sup> Division of Neurology, <sup>3</sup> Department of Neurosurgery, <sup>4</sup> Division of Brain and Neurophysiology, Department of Physiology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan; <sup>5</sup> Department of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan; <sup>f</sup>Center for Gene and Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2016. 10. 6~10 Baltimore, MD

3. 生直後より呼吸障害を認め、気管切開術を要した Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) の 1 例

植田綾子<sup>1</sup>, 小池泰敬<sup>1</sup>, 矢田ゆかり<sup>1</sup>, 河野由美<sup>1</sup>, 新保裕子<sup>2</sup>, 小坂仁<sup>1</sup>, 山形崇倫<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> 自治医科大学小児科, <sup>2</sup> 神奈川県立こども医療センター第 57 回日本小児神経学会 2015.5.27-30. 大阪

4. 遺伝性神経難病の治療を目指して、教育講演 小坂仁. 熊本大学拠点形成研究 A 主催 平成 27 年度第 4 回講演会 2015 年 10 月 30 日 (金) 熊本大学医学部

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

## 資料 2; 診断基準;

### (1) ペリツェウス・メルツバッハ病の診断基準 (2015年5月作成)

#### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1. あり 2. なし 3. 不明
2. 眼振	1. あり 2. なし 3. 不明
3. 精神運動発達遅滞	1. あり 2. なし 3. 不明
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

#### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域(脱髄性疾患の所見のあるものは除外する)	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 遺伝子解析; PLP1 異常	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
3. 聴性脳幹反応でのIIないしIII波以降の消失	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー> (上記I~IIの項目より、該当すれば項目口にチェックを入れて下さい)

Iのうち1を含む二つ以上とIIの1に加え、IIの2あるいはIIの3を満たす男性

### (2) ペリツェウス・メルツバッハ様病1の診断基準 (2015年5月作成)

#### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1. あり 2. なし 3. 不明
2. 眼振	1. あり 2. なし 3. 不明
3. 精神運動発達遅滞	1. あり 2. なし 3. 不明
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

#### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域(脱髄性疾患の所見のあるものは除外する)	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 遺伝子解析; GJC2 異常	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー> (上記I~IIの項目より、該当すれば項目口にチェックを入れて下さい)

ペリツェウス・メルツバッハ病が除外され、Iのうち1を含む二つ以上とIIの1あるいはIIの2を満たす男性および女性

(3) 基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症 (2015年5月作成)

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1. あり 2. なし 3. 不明
2. 眼振の頻度は少ない	1. あり 2. なし 3. 不明
3. 精神運動発達遅滞	1. あり 2. なし 3. 不明
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
5. 基底核障害：固縮、ジストニア、アテトーゼ	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。加えて大脳基底核の進行性萎縮。 (脱随性疾患の所見のあるものは除外する)	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 遺伝子解析：TUBB4 異常	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー> (上記I～IIの項目より、該当すれば項目□にチェックを入れて下さい)

<input type="checkbox"/> I のうち 1 を含む二つ以上と II の 1 あるいは II の 2 を満たす
---

(4) 18q 欠失症候群の診断基準 (2015年5月作成)

I. 主要臨床症状(下記の症状のうち、1つでも該当する場合は「該当」を選択。そのうち、該当する項目に☑を入れて下さい)

<input type="checkbox"/> 1. 成長障害 (特に低身長) <input type="checkbox"/> 2. 発達遅滞 <input type="checkbox"/> 3. 筋緊張低下 <input type="checkbox"/> 4. 協調運動障害 <input type="checkbox"/> 5. 眼振 <input type="checkbox"/> 6. 伝音性難聴 <input type="checkbox"/> 7. けいれん <input type="checkbox"/> 8. 小頭症、顔面正中部低形成、落ちくぼんだ目 などからなる特徴的顔貌 <input type="checkbox"/> 9. その他 ( )	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
---	--------------------

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域 (脱随性疾患の所見のあるものは除外する)	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 遺伝子解析；G 分染法染色体検査あるいは FISH 法、マイクロアレイ染色体検査にて MBP 遺伝子を含む 18q23 領域の欠失を認める。	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー> (上記I～IIの項目より、該当すれば項目□にチェックを入れて下さい)

<input type="checkbox"/> I のうち 1 および 2 を含む二つ以上と II の 1 に加え、II の 2 を満たす
--

(5) アラン・ハーンドン・ダドリ-症候群の診断基準 (2015年5月作成)

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1. あり 2. なし 3. 不明
2. 眼振	1. あり 2. なし 3. 不明
3. 精神運動発達遅滞	1. あり 2. なし 3. 不明
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
5. 基底核障害：固縮、ジストニア	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域（脱髄性疾患の所見のあるものは除外する）	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 甲状腺ホルモン検査にて、T4 低値、T3 高値。TSH は正常値上限。	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
3. 遺伝子解析；SLC16A2 異常	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー>（上記Ⅰ～Ⅱの項目より、該当すれば項目口にチェックを入れて下さい）

□Ⅰのうち1を含む二つ以上とⅡの1に加え、Ⅱの2あるいはⅡの3を満たす

(6) HSP60 chaperon 病の診断基準（2015年5月作成）

Ⅰ. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1. あり 2. なし 3. 不明
2. 眼振	1. あり 2. なし 3. 不明
3. 精神運動発達遅滞	1. あり 2. なし 3. 不明
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
5. 基底核障害：固縮、ジストニア	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
6. てんかん、成長障害	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

Ⅱ. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域（脱髄性疾患の所見のあるものは除外する）	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 遺伝子解析：HSPD1 異常	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー>（上記Ⅰ～Ⅱの項目より、該当すれば項目口にチェックを入れて下さい）

□Ⅰのうち1を含む二つ以上とⅡの1あるいはⅡの2を満たす

(7) サラ病の診断基準（2015年5月作成）

Ⅰ. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1. あり 2. なし 3. 不明
2. 眼振	1. あり 2. なし 3. 不明
3. 精神運動発達遅滞	1. あり 2. なし 3. 不明
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
5. 基底核障害：固縮、ジストニア	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

Ⅱ. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域（脱髄性疾患の所見のあるものは除外する）	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 尿中遊離シアル酸の増加	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
3. 遺伝子解析：SLC17A5 異常	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー>（上記Ⅰ～Ⅱの項目より、該当すれば項目口にチェックを入れて下さい）

□Ⅰのうち1を含む二つ以上とⅡの1に加え、Ⅱの2あるいはⅡの3を満たす

(8) 小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性大脳白質形成不全症の診断基準 (2015年5月作成)

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1. あり 2. なし 3. 不明
2. 眼振	1. あり 2. なし 3. 不明
3. 精神運動発達遅滞	1. あり 2. なし 3. 不明
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
5. 基底核障害：固縮、ジストニア	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび慢性的の高信号領域。加えて脳梁低形成と小脳（ことに皮質）萎縮。 （脱随性疾患の所見のあるものは除外する）	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 遺伝子解析：POLR3A あるいは POLR3B 異常	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー> (上記 I～II の項目より、該当すれば項目口チェックを入れて下さい)

<input type="checkbox"/> I のうち 1 を含む二つ以上と II の 1 あるいは II の 2 を満たす
---

(9) 先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症の診断基準 (2015年5月作成)

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1. あり 2. なし 3. 不明
2. 白内障	1. あり 2. なし 3. 不明
3. 精神運動発達遅滞	1. あり 2. なし 3. 不明
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
5. 末梢神経障害：筋力低下と下肢遠位筋の萎縮	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび慢性的の高信号領域（脱随性疾患の所見のあるものは除外する）	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 末梢神経伝導速度の低下	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
3. 遺伝子解析：FAM126A 異常	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー> (上記 I～II の項目より、該当すれば項目口チェックを入れて下さい)

<input type="checkbox"/> I のうち 1 および 2 を含む二つ以上と II の 1 に加え、II の 2 あるいは II の 3 を満たす
--

(10) 失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症の診断基準 (2015年5月作成)

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1. あり 2. なし 3. 不明
2. 歯牙低形成	1. あり 2. なし 3. 不明
3. 精神運動発達遅滞	1. あり 2. なし 3. 不明
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
5. 下垂体低ゴナドトロピン性性腺機能低下	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび慢性的の高信号領域。加えて小脳の萎縮。 （脱随性疾患の所見のあるものは除外する）	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
---	--------------------

2. パノラマ撮影で切歯の欠損	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
3. 遺伝子解析：POLR3A あるいは POLR3B 異常	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー>（上記Ⅰ～Ⅱの項目より、該当すれば項目□にチェックを入れて下さい）

□Ⅰのうち1を含む二つ以上とⅡの1に加え、Ⅱの2あるいはⅡの3を満たす

(11) 脱髄型末梢神経炎、中枢性髄鞘形成不全症、ワーデンバーグ症候群、ヒルシュスプルング病の診断基準  
(2015年5月作成)

**Ⅰ. 主要臨床症状**

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1. あり 2. なし 3. 不明
2. 眼振	1. あり 2. なし 3. 不明
3. 精神運動発達遅滞	1. あり 2. なし 3. 不明
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
5. 脱髄性末梢神経障害	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
6. ワーデンバーグ症候群；感音性難聴および虹彩、毛髪、皮膚等の低色素性皮膚症状	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
7. ヒルシュスプルング病	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

**Ⅱ. 重要な検査所見**

1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域（脱髄性疾患の所見のあるものは除外する）	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 末梢神経伝導速度の低下	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
3. 遺伝子解析：SOX10 異常	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー>（上記Ⅰ～Ⅱの項目より、該当すれば項目□にチェックを入れて下さい）

□Ⅰのうち1.5.6.7.の3項目を含む四つ以上とⅡの1に加え、Ⅱの2あるいはⅡの3を満たす

(12) Canavan 病 (2015年12月作成)

診断方法	<p>I. 主要臨床症状（多くは乳幼児期に出現）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 精神運動発達遅滞、退行</li> <li>2. 筋緊張低下</li> <li>3. 大頭症、頸定不能</li> <li>4. 痙性、深部腱反射亢進、病的反射陽性</li> </ol> <p>II. 重要な検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 尿中の N-acetyl-aspartate (NAA) の著明な上昇（正常上限の 20 倍以上）</li> <li>2. 皮膚線維芽細胞中の aspartoacylase (ASPA) 活性の低下</li> <li>3. MRI (T2/FLAIR) で対称性、皮質下優位の白質の高信号、白質優位の萎縮、あるいは <sup>1</sup>H-MRS で NAA ピークの増加と NAA/Cho 比の上昇（正常：1.0-2.4）</li> <li>4. 遺伝子解析；ASPA 遺伝子異常</li> </ol> <p>III. その他の所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 追視不良、視神経萎縮</li> <li>2. 摂食・嚥下障害</li> <li>3. けいれん</li> <li>4. 運動失調</li> <li>5. 常染色体劣性遺伝形式の家族歴</li> </ol>
------	--

	I. 三つ以上と II. 二つ以上を満たす場合、本症と診断する
	<p>カナバン病病型</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 先天型 生後数週以内に症状が顕在化する。</li> <li>2. 乳児型 最も多くみられる群で生後6か月頃には低緊張型発達遅滞が明らかになり、大頭症も認められる。</li> <li>3. 若年型 4-5才までに発症する。</li> </ol>

### (13) アレキサンダー病診断基準(案) (2015年12月作成)

#### I. 各病型の特徴

1. 大脳優位型 (1型) : 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。新生児期の発症では水頭症や頭蓋内圧亢進症状を認め、乳児期発症と比較してより重篤である。
2. 延髄・脊髄優位型 (2型) : 学童期から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、嚥下・構音障害、運動失調、自律神経障害、MRI 所見として延髄・上位頸髄の信号異常あるいは萎縮を特徴とする。進行は緩徐であることが多いが、急性増悪を示す症例も存在する。家族内発症が比較的多く認められる。
3. 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。

#### II. 診断基準

##### A. 神経症状

1. けいれん
2. 大頭症
3. 精神運動発達遅滞
4. 筋力低下
5. 腱反射異常
6. バビンスキー徴候陽性
7. 構音障害
8. 嚥下障害
9. 発声障害
10. 口蓋ミオクローヌス
11. 運動失調
12. 自律神経障害 : 起立性低血圧、膀胱直腸障害、睡眠時無呼吸
13. 筋強剛
14. 難治性吃逆

##### B. MRI 所見

1. 前頭部優位の白質信号異常
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 以下のいずれかの像を呈する延髄・上位頸髄の信号異常または萎縮.
  - 1) 橋底部が保たれ、延髄および上位頸髄が萎縮する像(tadpole appearance)
  - 2) T2 強調画像において延髄錐体や頸髄の信号異常を伴う像("eye spot" sign)
  - 3) 萎縮を伴わない結節性腫瘍像

## 7. 小脳歯状核の信号異常

### C. 遺伝子検査および病理学的検査

1. 遺伝子検査：GFAP 遺伝子異常
2. 病理学的検査：アストロサイト細胞質内のローゼンタル線維

### III. 診断のカテゴリー

確定診断：C.のいずれかを認めた場合

- 1型：A.の1~3.の1項目以上、およびB.の1~5.のうち1.を含む2つ以上の所見を認める
- 2型：A.の4~14.の1項目以上、およびB.の6.あるいは7.の所見を認める
- 3型：A.の1~3.の1項目以上かつ4~14.の1項目以上、およびB.の1.および6.の所見を認める

疑い：1~3型のいずれかの臨床的特徴を有するが、C.のいずれの項目も満たさず、他の疾患が除外できた場合

## 資料2: 重症度分類:

### ■ 重症度分類に関する事項

Cailloux らの分類 (下記の項目のうち、該当する項目に☑を記入すること)

<input type="checkbox"/>	Form 0 運動発達なし
<input type="checkbox"/>	Form 1 定額まで獲得 (2-4歳の間に)
<input type="checkbox"/>	Form 2 座位まで獲得 (2-5歳の間に)
<input type="checkbox"/>	Form 3 座位を獲得 (1-2歳の間に) 後、補助歩行まで可能
<input type="checkbox"/>	Form 4 自立歩行が可能

### modified Rankin Scale (mRS) 【該当する番号 (0~6) に○を囲んでください】

0.まったく症候がない	1.症候はあっても明らかな障害はない (日常の勤めや活動は行える)
2.軽度の障害 (発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える)	
3.中等度の障害 (何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える)	4.中等度から重度の障害 (歩行や身体的要求には介助が必要である)
5.重度の障害 (寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする)	6.死亡

### 食事・栄養【該当する番号 (0~5) に○を囲んでください】

0.症候なし	1.時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない
2.食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする	3.食事・栄養摂取に何らかの介助を要する
4.補助的な非経口的栄養摂取 (経管栄養、中心静脈栄養など) を必要とする	5.全面的に非経口的栄養摂取に依存している

### 呼吸【該当する番号 (0~5) に○を囲んでください】

0.症候なし	1.肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない	2.呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある
3.呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる		
4.喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要	5.気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要	

### ■ 人工呼吸器に関する事項 (使用者のみ詳細記入)

使用の有無	1.あり 2.なし		
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行		
生活状況	食事	車椅子とベッド間の移動	□自立 □軽度介助 □部分介助 □全介助
	整容	トイレ動作	□自立 □部分介助 □全介助
	入浴	歩行	□自立 □軽度介助 □部分介助 □全介助
	階段昇降	着替え	□自立 □部分介助 □全介助
	排便コントロール	排尿コントロール	□自立 □部分介助 □全介助
			□自立 □部分介助 □全介助

# 先天性大脳白質形成不全症の克服へ向けて

## 第8回市民公開セミナー

テーマ：患児を取り巻く環境

先天性大脳白質形成不全症は、ペリツェウス・メルツバッハー病などの稀ながら重度の障害を伴う小児難治性神経疾患です。8回目のセミナーとなる今回は、難病対策を巡る行政の方向性や親の会のあり方について皆様と考えていきたいと思っております。また、講演後に親の会主催の懇親会を企画しました。是非、ふるってご参加ください。第9回セミナーは11月1日（日）大阪大学病院にて開催の予定です。

日時 平成27年7月19日（日）

受付：12時～ 講演：13時～（託児あり 受付12時半まで）

場所 産業技術総合研究所 臨海副都心センター別館 11階会議室

東京都江東区青海2-4-7 TEL: 03-3599-8001（代表）

### 【講演】

- 先天性大脳白質形成不全症ってどんな病気？  
自治医科大学 小児科 小坂 仁
- 先天性大脳白質形成不全症研究の進展  
国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 井上 健
- 希少疾患施策の国際動向～患者組織との関わり～  
国立保健医療科学院 国際協力研究部 児玉（川島）知子
- 子どもたちを見守る親の体験から  
PMD 親の会メンバー

### 【親の会 総会・懇親会】

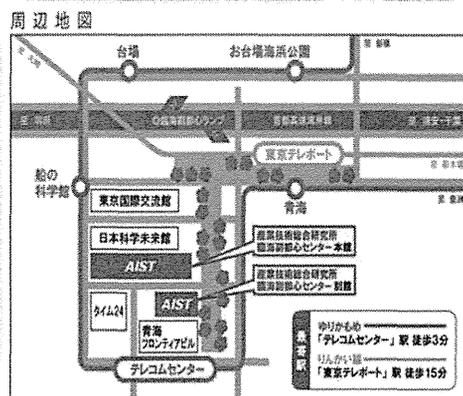
懇親会は17時より開催予定です。お気軽にご参加ください。申し込み、参加費（実費）等についてはセミナーの参加申込者に別途ご連絡。

主催 先天性大脳白質形成不全症リサーチ・ネットワーク  
「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」班  
「遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」班  
<http://kcmc.jp/pmd/index.html>

連絡先 国立精神・神経医療研究センター病院 遺伝カウンセリング室  
杉本立夏（すぎもと はるか）(iden@ncnp.go.jp)

参加希望者は上記までメールにて事前登録（締め切り6月30日）をお願いします。情報は上記ウェブサイトにてアップいたします。

会場へのアクセスの詳細は産総研ホームページ（臨海副都心センター）をご参照ください。



# 先天性大脳白質形成不全症の克服へ向けて

## 第9回市民公開セミナー

テーマ：西日本に広げる輪

先天性大脳白質形成不全症は、ペリツェウス・メルツバッハー病などの稀ながら重度の障害を伴う小児難治性神経疾患です。第9回目のセミナーは、昨年に引き続き2度目の大阪での開催になります。今回は、会場を阪大病院に移しての開催です。

日時 平成27年11月1日(日)

受付：12時～ 講演：13時～

場所 大阪大学医学部附属病院 14階講堂

大阪府吹田市山田丘2番15号 TEL: 06-6879-5111 (代表)

参加費 無料

### 【講演】

- 先天性大脳白質形成不全症ってどんな病気？

自治医科大学 小児科 小坂 仁

- 先天性大脳白質形成不全症研究の進展

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 井上 健

- 先天性大脳白質形成不全症の遺伝カウンセリング

神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤健司

- 子どもたちを見守る親の体験から

PMD 親の会代表 藤原吉幸

主催 先天性大脳白質形成不全症リサーチ・ネットワーク

「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」班

「遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」班

<http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/>

連絡先 先天性大脳白質形成不全症親の会

事務局 (pmd-info@m7.gyao.ne.jp)

参加希望者は上記までメールにて事前登録(締め切り10月18日)をお願いします。情報は上記ウェブサイトアップいたします。

会場へのアクセスの詳細は大阪大学医学部附属病院ホームページをご参照ください。



国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」  
(課題番号：15ek0109016h0002)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
「遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」  
(課題番号：H27-難治等(難)一般-020)

## 平成27年度 合同班会議

### プログラム

日時：平成28年2月14日(日) 10:00 ~  
場所：東京女子医科大学病院 総合外来センター 5F 大会議室  
(〒162-8666 東京都 新宿区 河田町8-1)

10:00 ~ 10:05 ご挨拶

武村 真治 (国立保健医療科学院 研究事業推進官)

**「遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」班会議**

10:05 ~ 10:25 本年度の成果および課題

小坂 仁 (自治医科大学 小児科学)

10:25 ~ 10:35 希少疾患におけるガイドライン作成の方法および  
患者レジストリの方向性

三重野 牧子 (自治医科大学 情報センター)

10:35 ~ 10:50 国際PMDカンファレンス

井上 健 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部)

10:50 ~ 11:10 アレキサンダー病の診断基準改定

吉田 誠克 (京都府立医科大学大学院 神経内科)

11:10 ~ 11:25 休憩

11:25 ~ 11:40 カナバン病の診断基準について

星野 英紀 (帝京大学 小児科学)

11:40 ~ 11:55 白質障害の臨床診断

佐々木 征行 (国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部)

11:55 ~ 12:10 白質変性症の画像診断

高梨 潤一 (東京女子医科大学 八千代医療センター 小児科)

12:10 ~ 12:25 後天性白質疾患

松井 大 (大津赤十字病院 神経内科)