

## F. 研究発表

### 論文発表

1. Sumida K, Inoue K, Takanashi J, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H, Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Matsuda H, Sato N. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev* in press.
2. Takanashi J. Neurochemistry of hypomyelination investigated with MR spectroscopy. *Magn Reson Med Sci* 2015; 14: 85-91.
3. Yamamoto T, Takanashi J, Kurosawa K, Deguchi K, Osaka H, Inoue K. 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 Dev* 2015; 36: 716–720.
4. Okanishi T, Yamamoto H, Hosokawa T, Ando N, Nagayama Y, Hashimoto Y, Maihara T, Goto T, Kutota M, Kawaguchi C, Yoshida H, Sugiura K, Itomi S, Ohno K, Takanashi J, Hayakawa M, Otsubo H, Okumura A. Diffusion-weighted MRI for early diagnosis of neonatal herpes simplex encephalitis. *Brain Dev* 2015; 37: 423-431.
5. Takeuchi A, Okamoto N, Fujinaga N, Morita H, Shimizu J, Akiyama T, Ninomiya S, Takanashi J, Kubo T. Progressive brain atrophy in Schinzel–Giedion syndrome with a *SETBP1* mutation. *Eur J Med Genet* 2015; 58: 369-371.
6. Miyatake S, Tada H, Moriya S, Takanashi J, Hirano Y, Hayashi M, Oya Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Atypical giant axonal neuropathy arising from a homozygous mutation by uniparental isodisomy. *Clin Genet* 2015; 87: 395-397.
7. Miyatake C, Koizumi S, Narazaki H, Asano T, Osaka H, Kurosawa K, Takanashi J, Fujino O. Clinical pictures in Pelizaeus-Merzbacher disease: a report of a case. *J Nippon Med Sch.* 2015; 82: 74-75.
8. 高梨潤一: 小児神経疾患における MR spectroscopy (MRS) の臨床応用. 続・イメージからせまる小児神経疾患. 日本小児神経学会編. 診断と治療社 2015, 19-22.

### 学会発表

1. 高梨潤一: MR spectroscopy を理解しようの基礎編. 第 58 回 神経放射線カンファレンス 2015.4.13.
2. 高梨潤一: MR spectroscopy を用いた神経疾患モデルマウス脳代謝解析. 第 3 回 日本生物物理学会九州支部・熊本大学イメージングセミナー 2015.5.7.
3. 高梨潤一: Neurochemistry in hypomyelination on MR spectroscopy. 第 56 回 日本神経学会学術大会 2015.5.20-23.
4. 高梨潤一: 臨床から迫る白質変性症. 第 57 回 日本小児神経学会学術集会 2015.5.27-30.
5. 高梨潤一: MR で診る脳代謝: MR スペクトルスコピーのあれこれ. 第 56 回 神奈川小児神経懇話会 2015.7.25.
6. 高梨潤一: MR spectroscopy で診る脳病態. 第 8 回 Neuro-imaging Refresher Club 2015.11.1.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

後天性白質疾患に関する研究

研究分担者 松井 大 大津赤十字病院神経内科部長

**研究要旨**

遺伝性白質疾患の遺伝子診断を、コストや労力の点から効率よく行うためには、後天性白質疾患の鑑別を、臨床所見や画像所見から適切に行う必要がある。本研究では、主に当科にて診療を行った後天性白質疾患の症例を検討し、後天性白質疾患の鑑別のポイントについて考察を行った。

**A. 研究目的**

実際の臨床の現場においては、遺伝性ではない後天性の白質疾患が多く、遺伝性の白質疾患の診断のためには、遺伝子診断の前に、後天性白質疾患を除外することが必要となる。本研究では、後天性の白質疾患を除外するための鑑別のポイントについて考察することとする。

**B. 研究方法**

主に、最近5年間の間に当科で診療した後天性白質疾患の症例の頭部MRIの画像所見を検討する。

（倫理面への配慮）

個人を特定できる情報は消去した上で検討

**C. 研究結果**

悪性リンパ腫は、比較的均一に造影される。ビンスワンガー病は、T2強調像でびまん性の高信号を認める。脳アミロイドアンギオパチーでは、T2\*強調像にて多発する microbleeds を認める。ヘルペス脳炎では、拡散強調像が、病巣の早期検出に有効で、両側性に病変が形成される場合は、左右非対称である。低酸素脳症では、拡散強調像が診断に有用である。CO中毒では、両側大脳白質と淡蒼球にT2強調像で高信号を認める。Marchiafava-Bignami病は、腫大した脳梁はT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を示す。多発性硬化症は、病巣はその形状から ovoid lesion や Dawson's finger と呼ばれ、造影病変は、結節状あるいはリング状を示す。SLEの中樞病変の画像所見は多彩であるが、脳血管障害や脱髄病変を呈することがある。

**D. 考察**

基本的には、臨床所見・頭部MRIの所見より後天性白質疾患の鑑別は可能であるが、中には鑑別が困難な症例もある。多発性硬化症の Open-ring sign は脳腫瘍との鑑別に有用である。CADASILは、Notch3遺伝子変異により生じる遺伝性疾患で、ビンスワンガー病と類似した画像所見であるが、CADASILは、側頭極までT2強調像で高信号を認める点が、鑑別のポイントである。遺伝性の白質疾患の場合、白質病変は左右対称性に認められることが多い。

**E. 結論**

遺伝性白質疾患の診断には、遺伝子診断が必要となることが多いが、遺伝子診断をコストや労力の面から、効率よく行うためには、臨床所見や画像所見から可能な限り後天性白質疾患を鑑別することが極めて重要である。

**F. 健康危険情報**

なし。

**G. 研究発表**

なし。

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 三重野 牧子 自治医科大学情報センター医学情報学准教授

**研究要旨**

希少疾患におけるガイドライン作成および患者レジストリについて、今後遺伝性白質を対象としたガイドライン作成および患者レジストリ構築を行っていく上で基礎資料となる文献検索および国際動向に関する検討を行った。既存のエビデンスが少ない中、通常推奨される方法にできるだけ近い形で、グローバルにもローカルにも活用可能なガイドラインおよび継続性のあるレジストリを目指す必要がある。

**A. 研究目的**

本研究で対象としている遺伝性白質疾患をはじめとする希少疾患については、Minds等で推奨されるシステマティックレビューを基本とするような方法で診療ガイドラインを作成することが困難であることが予想される。

初年度である平成27年度は、現状把握および国内外でどのような議論がなされているかを中心に概観することとした。

**B. 研究方法**

診療ガイドライン作成については、Mindsの基本に戻った上で、希少疾患を対象とした場合に生じる問題点と課題について、国内外の動向も踏まえて議論する。同様に、患者レジストリ構築に関して生じ得る問題点についても検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は、診療ガイドライン作成方法と患者レジストリ構築に関する方法論研究であるため、個人情報保護に係る問題は生じない。

**C. 研究結果**

1. 診療ガイドライン作成について

診療ガイドライン作成における基本方針とされるMindsでは、診療ガイドラインを「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義している。作成目的の明確化、作成主体の決定、事務局・診療ガイドライン作成組織の編成、スコープ作成、システマティックレビュー、推奨作成、診療ガイドライン草案作成、外部評価・パブリックコメント募集、公開、普及・導入・評価、改訂のプロセスを経る。

希少疾患を対象とした場合、ガイドラインのベースとなるべき臨床研究が困難であるために、いわゆるエビデンスレベルの高い研究の実施が難しい。母集団が少なく、対象患者の選定や登録も難しく、さらに研究の実施可能性に影響をおよぼす、患者の地理的分布の違いも予想される。統計的有意性に関して、十分な検出力を担保できるサンプルサイズを得ることも難しい。疾病の自然経過に関する情報の乏しさ、エンドポイントとして頑健な指標が何であるか、評価可能なバイオマーカーは存在するか、

等の問題も挙げられる。

こうした多くの課題は世界共通の問題となっているが、そのような中ですでに欧州を中心にワーキンググループが立ち上がり、議論が交わされている。難病・希少疾患対策の国際動向については児玉ら（児玉知子、富田奈穂子、難病・希少疾患対策の国際的な動向、保健医療科学 2011; 60(2): 105-111) に詳しい。その後、欧州 (EU) では、RARE-Best Practices のプロジェクトが 2013 年に始動しており、以下に概観する。

EU で始まった RARE Best Practices では、たとえ大規模試験が難しい希少疾患が対象であっても、信頼に足る診療ガイドラインとするには、もっとも良く得られたエビデンスにもとづいてどのように開発されてアップデートされたかという基本原則に則っている必要があるとしている。RARE Best Practices は大きく分けて 4 つの phase から成っている (1: 「希少疾患についての診療ガイドラインの現状について」、2: 「希少疾患の最良の診療ガイドラインについての方法論的な質の標準について決定し、同意する」、3: 「最良の診療ガイドラインのパイロット版の検討」、4: 「最良の診療ガイドラインでの検討プロセスについての図説」)。文献レビューの方法としては、明確な CQ の定義 (PICO: Patients characteristics, Intervention assessed, Control intervention, Outcome measures, Study design)、包括的な文献検索、含めるものとデータ外挿のものとの研究の選択方法について、含めた研究の方法論的な質の評価方法、データ統合を行う方法について注意する必要がある。また、エビデンスレベルや推奨の強さのグレーディングについて、存在するか、さらにその記述についてのグレーディングシステム、費用効果、介入に関する検討が必要である。推奨の形式化について、パネリスト間

でのコンセンサスに到達した方法を記述する。ピアレビューは、内的あるいは外的、専門家あるいは患者により行われる。方法の記述は普及と実装のプロセスを経る。またガイドラインのアップデートに関しては定期的なアップデートの計画、アップデート頻度等の検討が行われる。2 番目の phase にて、効果の推定値の信頼度 (エビデンスの質) を評価するため、また、希少疾患の推奨を開発するための最良の方法論への同意がなされる。ここで、このプロセスはすでに定評のある GRADE アプローチを用いる。4 つの phase に関する検討結果が、2016 年までには公表されることが期待されている。

EU では、上記以外にも、公的機関である EU Task Force Rare Diseases が reference center やレジストリ、疫学調査、EU レベルでの施策形成等を行ってきている。また、Rare Disease Task Force (RDTF) と呼ばれる部門で罹患情報や死亡情報の管理を行っている。NGO の患者団体である EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) はホームページも充実しており、情報提供および交流の場となっている。

一方、米国に注目すると、2015 年夏には FDA、CDER、CBER により Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry についてドラフトガイダンスが公開され、自然史研究について、その疾患の病態生理・同定・バイオマーカーの利用について、非臨床研究について、効果の指標 (エンドポイント)、有効性と安全性のエビデンス等について等のセクションに分かれて検討が行われている。米国では国立の研究所が運営に関与している Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN) が 2003 年より結成され、疾患タイプごとにコンソーシアムを作って患者グループと協働した活動を行っている。2009 年までの Phase I にてデータセンターを構築し

た。2015年12月には200を超える希少疾患について研究が行われ、4万人以上の患者が登録されている。

## 2. 患者レジストリについて

患者レジストリとは、WHOの定義によれば、「あらかじめ決められた科学的、臨床的、あるいは政策的目的を果たすために、系統的あるいは総括的な方法によって収集された個人に関する単一の情報を含む文書のファイル」である。米国のNational Committee on Vital and Health Statisticsでは、「ある特定の疾患あるいは健康関連イベントの生起が起こりやすい条件（たとえばリスク因子）あるいは健康に悪影響を及ぼすことが知られているか疑われるような物質（あるいは機会）への前の曝露をもつ人についての情報の収集、所蔵、検索、解析、普及についての組織されたシステム」と定義している。

希少疾患を対象としたレジストリの目的も、明確にする必要がある。有病割合、発症率について詳細にモニターすること、自然史を確立するための基礎とすること、遺伝性疾患であれば genotype と phenotype の情報を得ること、臨床的有用性や、安全性モニタリングに関連したアウトカム調査も重要である。Orphanet

(<http://www.orpha.net>) のレポートシリーズに、欧州における Rare Disease Registries に関して、特定の疾患あるいは疾患群について地域・国・欧州全体・全世界別あるいは公的・営利・非営利の別のレジストリ一覧が公開されている。全体のおよそ8割が公的団体により運営されているとの報告である。レジストリ数の多いところとして、フランスで134、ドイツで

124、イギリスで84のレジストリが挙げられている。

さまざまな目的で構築されたレジストリがある一方で、乱立による問題も看過できない。今後、遺伝性白質疾患レジストリを検討していく上では、たとえば J-RARE あるいは Remudy といったすでに存在するレジストリとの連携について、実施可能性を探索する必要がある。

## D. 考察

国境を越えたネットワーク化が進む今、すでに欧州および米国で議論されてきている知見あるいは方法論を基礎としつつ、我が国に必要な視点も加味した、グローバルにもローカルにも活用可能なガイドラインおよび継続性のあるレジストリを目指す。国際協調に対しては、すでに異なる国々によって合意形成されてきている EU の方法が参考になると考えられる。

## E. 結論

希少疾患における診療ガイドライン作成および患者レジストリ構築のための基礎資料について検討した。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
なし。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

LIASによる進行性大脳白質障害について

研究分担者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

**研究要旨**

**研究目的：**

遺伝性大脳白質障害の中には、乳幼児期にはまったく症状を示さなかったにも関わらず、徐々に症状を示し、進行性に経過する疾患が存在する。その中には既知の疾患概念に合致せず、近年のゲノム解析の進歩により新たに明らかになった疾患もある。それらの新たな疾患概念を確立させ、本邦における実態を把握する必要がある。

**研究方法：**

従前より行っているゲノム解析において、既知の疾患概念に合致しない症例を収集し、エクソーム解析によってゲノム診断を試みた。

**結果と考察：**

LIASの複合ヘテロ変異によるグリシン脳症(glycine encephalopathy)を示した1例が明らかになった。

**結論：**

今後、さらに情報を収集するとともに、未診断例の診断支援を行っていく予定である。

**A. 研究目的**

遺伝性大脳白質障害の中には、乳幼児期にはまったく症状を示さなかったにも関わらず、徐々に症状を示し、進行性に経過する疾患が存在する。その中には既知の疾患概念に合致せず、近年のゲノム解析の進歩により新たに明らかになった疾患もある。それらの新たな疾患概念を確立させ、本邦における実態を把握する必要がある。本研究においては、進行性に大脳白質障害を来す疾患に関して、本邦における実態を明らかにすることにある。

**B. 研究方法**

(1) 新規例の診断

従前よりの診断サポートにおいて、多くの未診断例が存在していた。それらの患者についてゲノム解析拠点と協力してゲノム解析を行った。

(2) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく研究を行うことから、個人情報に配慮する必要があるため、東京女子医科大学の倫理委員会に申請し、承認を得た。

**C. 研究結果**

症例

21歳の日本人女性。血族婚なし。生後18ヵ月まで精神運動神経に異常はなかった。生後19ヵ月時に上気道感染症に罹り、その3日後突然嘔吐と意識障害、不随意運動を示すようになった。急性期には頭部MRIにも髄液所見にも異常はなかったが、2週間後の血液検査でケトンの上昇はないものの、glycineの上昇が認められた。意識障害は遷延し、3ヵ月後のMRI検査で白質のT2高信号が認められた。患者はその後、経管栄養を要している。有意語はなく、視線が合わず、いわゆる寝たきりの状態である。難治てんかんも続い

ている。MRI では脳の萎縮が進行している。

全エクソーム解析により、*LIAS* の複合ヘテロ変異が認められた。これらの変異はそれぞれ、両親から受け継がれていた。事後に臨床症状を確認し、グリシン脳症として矛盾しないことが明らかになった。

#### D. 考察

症例は *LIAS* の複合ヘテロ変異を示しており、非ケトン性高グリシン血症 (non-ketotic hyperglycinemia) と診断した。

#### E. 結論

本研究において、未診断進行性大脳白質障害患者に対して全エクソーム解析を行ったところ、稀な代謝疾患を同定した (Tsurusaki Y, et al. Novel compound heterozygous mutations in *LIAS* cause glycine encephalopathy. *J Hum Genet* 60: 631-5, 2015.)。未診断症例においては、このような代謝疾患の診断が見過ごされている可能性があり、詳細に分析し、患者情報を蓄積する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Okamoto N, Toribe Y, Shimojima K, Yamamoto T. 2016. Tatton-Brown-Rahman syndrome due to 2p23 microdeletion. *Am J Med Genet A* [in press].
2. Igarashi A, Okumura A, Shimojima K, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a family with a *PRRT2* mutation. *Brain*

Dev [in press]

3. Itakura A, Saito Y, Nishimura Y, Okazaki T, Ohno K, Sejima H, Yamamoto T, Maegaki Y. Successful treatment of migrating partial seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome with bromide. *Brain Dev* [in press]
4. Sumida K, Inoue K, Takanashi J-I, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H, Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Mastuda H, Sato N. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev* [in press]
5. Yamamoto T, Igarashi N, Shimojima K, Sangu N, Sakamoto Y, Shimoji K, Niijima S. Use of targeted next-generation sequencing for molecular diagnosis of craniosynostosis: identification of a novel de novo mutation of *EFNB1*. *Congenit Anom (Kyoto)* [in press]
6. Yamamoto T. Characteristics of epileptic encephalopathy related to *CDLK5* mutations. *J Pediatr Epilepsy* [in press].
7. Oka M, Shimojima K, Yamamoto T, Hanaoka Y, Sato S, Yasuhara T, Yoshinaga H, Kobayashi K. A novel *HYLS1* homozygous mutation in living sibs with Joubert syndrome. *Clin Genet* [in press].

8. Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura KI, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication syndrome. *Am J Med Genet A* [in press].
9. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. A novel *TUBB3* mutation in a sporadic patient with asymmetric cortical dysplasia. *Am J Med Genet A* [in press].
10. Yamamoto T, Shimojima K, Yano T, Ueda Y, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Loss-of-function mutations of *STXBPI* in patients with epileptic encephalopathy. *Brain Dev* 38: 280-4, 2016.
11. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Yamamoto T, Kobayashi M. Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome. *Brain Dev* 38: 109-12, 2016.
12. Yamamoto T, Yoshioka S, Tsurusaki Y, Shino S, Shimojima K, Shigematsu Y, Takeuchi Y, Matsumoto N. White matter abnormalities in an adult patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Brain Dev* 38: 142-4, 2016.
13. Sangu N, Shimojima K, Okumura A, Ando T, Yamamoto T. Characteristics of patients with benign partial epilepsy in infancy without *PRRT2* mutations. *Epilepsy Res* 118: 10-13, 2015.
14. Shimojima K, Okumura A, Yamamoto T. A de novo microdeletion involving *PAFAH1B (LISI)* related to lissencephaly phenotype. *Data in Brief* 118: 488-91, 2015.
15. Yamamoto T, Shimojima K, Shibata T, Akiyama M, Oka M, Akiyama T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Novel *PLA2G6* mutations associated with an exonic deletion due to non-allelic homologous recombination in a patient with infantile neuroaxonal dystrophy. *Human Genome Variation* 2: 15048, 2015.
16. Shimojima K, Okumura A, Hayashi M, Kondo T, Inoue H, Yamamoto T. *CHCHD2* is down-regulated in neuronal cells differentiated from iPS cells derived from patients with lissencephaly. *Genomics* 106: 196-203, 2015.
17. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Ninomiya S, Kubota M. Leukoencephalopathy associated with 11q24 deletion involving the gene encoding hepatic and glial cell adhesion molecule in two patients. *Eur J Med Genet* 58: 492-6, 2015.
18. Yamamoto T, Takanashi J, Kurosawa K, Deguchi K, Osaka H, Inoue K. 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 37: 988-9, 2015.
19. Kawahara T, Watanabe H, Omae R, Yamamoto T, Inazu T. A novel *PHEX* mutation in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. Case Rep Genet 2015: 301264, 2015.
  20. Nishigaki S, Hamazaki T, Saito M, Yamamoto T, Seto T, Shintaku H. Periventricular heterotopia and white matter abnormalities in a girl with mosaic ring chromosome 6. Mol Cytogenet 8: 54, 2015.
  21. Yamamoto T, Shimojima K, Kimura N, Mogami Y, Usui D, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Recurrent occurrences of *CDKL5* mutations in patients with epileptic encephalopathy. Human Genome Variation 2: 15042, 2015.
  22. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. Characteristics of 2p15-p16.1 microdeletion syndrome; review and description of two additional patients. Congenit Anom (Kyoto). 55: 125-32, 2015.
  23. Tsurusaki Y, Tanaka R, Shimada S, Shimojima K, Nakashima M, Saito H, Miyake N, Yamamoto T, Matsumoto N. Novel compound heterozygous mutations in *LIAS* cause glycine encephalopathy. J Hum Genet 60: 631-5, 2015.
  24. Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Hoshino A, Hachiya Y, Ohto T, Hashi Y, Nishida K, Mitani M, Kinjo S, Tsurusaki Y, Matsumoto N, Morimoto M, Yamamoto T. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease. Brain Dev 37: 960-6, 2015.
  25. Yamamoto T. [Editorial] Epilepsy in numerical chromosomal abnormalities. J Pediatr Epilepsy 4: 2-3, 2015.
  26. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Ikeda H, Oguni K. Epilepsy in 1p36 deletion syndrome is not associated with deletion size. J Pediatr Epilepsy 4: 4-7, 2015.
  27. Okumura A, Yamamoto T, Kurahashi H, Takasu M. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. J Pediatr Epilepsy 4: 8-16, 2015.
  28. Akiyama T, Yamamoto T. Epilepsy and other symptoms associated with chromosome 9q34.11 microdeletion. J Pediatr Epilepsy 4: 23-9, 2015.
  29. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Eto K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Oguni H, Okamoto N. Xq28 duplications and epilepsy: Influence of the combinatory duplication of *MECP2* and *GDI1*. J Pediatr Epilepsy 4: 30-4, 2015.
  30. Tsurusawa R, Ihara Y, Ogawa A, Yamamoto T. 16p11.2 microdeletion/microduplication syndrome and benign infantile epilepsy. J Pediatr Epilepsy 4: 35-40, 2015.
  31. Okumura A, Ishii A, Shimojima K, Kurahashi H, Yoshitomi S, Imai K,

- Imamura M, Seki Y, Shimizu T, Hirose S, Yamamoto T. Phenotypes of children with 20q13.3 microdeletion affecting *KCNQ2* and *CHRNA4*. *Epileptic Disord* 17: 165-71, 2015.
32. Yamamoto T, Shimojima K. A novel *MED12* mutation associated with non-specific X-linked intellectual disability. *Human Genome Variation* 2: 15018, 2015.
33. Mimaki M, Shiihara T, Watanabe M, Hirakata K, Sakazume S, Ishiguro A, Shimojima K, Yamamoto T, Oka A, Mizuguchi M. Holoprosencephaly with cerebellar vermis hypoplasia in 13q deletion syndrome: Critical region for cerebellar dysgenesis within 13q32.2q34. *Brain Dev* 37: 714-8, 2015.
34. Yoshitomi S, Takahashi Y, Ishizuka M, Yamaguchi T, Watanabe A, Nasu H, Ueda Y, Ohtani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y, Tanahashi Y, Aiba K, Ohta H, Shimada S, Yamamoto T. Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications. *Brain Dev* 37: 874-9, 2015.
35. Okumura A, Arai E, Kitamura Y, Abe S, Ikeno M, Fujimaki T, Yamamoto T, Shimizu T. Epilepsy phenotypes in siblings with Norrie disease. *Brain Dev* 37: 978-82, 2015.
36. Aoyama Y, Yamamoto T, Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinoshita Y, Fukao T. Application of multiplex ligation-dependent probe amplification, and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in two patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Int J Mol Med* 35: 1554-60, 2015.
37. Masuda T, Ueda M, Ueyama H, Shimada S, Ishizaki M, Imamura S, Yamamoto T, Ando Y. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts caused by compound heterozygous mutations in *MLC1*, in patients with and without subcortical cysts in the brain. *J Neurol Sci* 351: 211-3, 2015.
38. Kawahara T, Watanabe H, Omae R, Yamamoto T, Inazu T. A novel *PHEX* mutation in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Case Reports in Genetics* 301264, 2015
39. Shimojima K, Okumura A, Ikeno M, Nishimura A, Saito A, Saito H, Matsumoto N, Yamamoto T. A de novo *TUBB4A* mutation in a patient with hypomyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brai Dev* 37: 281-5, 2015.
40. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K,

- Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* 37: 515-26, 2015.
41. Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A. Single nucleotide variations in *CLCN6* identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures. *Plos One* 10: e0118946, 2015.
42. Shimojima K, Okamoto N, Tamasaki A, Sangu N, Shimada S, Yamamoto T. An association of 19p13.2 microdeletions with Malan syndrome and Chiari malformation. *Am J Med Genet A* 167A: 724-30, 2015.
43. Chong PF, Haraguchi K, Torio M, Kirino M, Ogata R, Matsukura M, Sakai Y, Ishizaki Y, Yamamoto T, Kira R. A case of pontine tegmental cap dysplasia with comorbidity of oculoauriculovertebral spectrum. *Brain Dev* 37: 171-4, 2015.
44. Furukawa T, Sakamoto H, Takeuchi S, Ameri M, Kuboki Y, Yamamoto T, Hatori T, Yamamoto M, Sugiyama M, Ohike N, Yamaguchi H, Shimizu M, Shibata N, Shimizu K, Shiratori K. Whole exome sequencing reveals recurrent mutations in *BRCA2* and *FAT* genes in acinar cell carcinomas of the pancreas. *Sci Rep* 5: 8829, 2015.
45. Okami N1, Aihara Y, Akagawa H, Yamaguchi K, Kawashima A, Yamamoto T, Okada Y. Network-based gene expression analysis of vascular wall of juvenile Moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* 31: 399-404, 2015.
2. 著書
1. 山本俊至. 遺伝カウンセリング. 特集 周産期医学必修知識 第8版. 「周産期医学」46巻増刊号 [in press]
  2. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 検査と技術 [in press]
  3. 山本俊至 (訳). 染色体異常と大規模DNA変化を調べるための遺伝子検査技術. ゲノム医学, 菅野純夫・福嶋義光 編. メディカルサイエンスインターナショナル, 東京 [in press]
  4. 山本俊至. ダウン症候群・染色体異常. こどもの神経の診かた, 新島新一, 山内秀雄, 山本仁 編. 医学書院, 東京 [in press]
  5. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 小児内科 47: 1809-12, 2015.
  6. 島田姿野, 山本俊至. 感染症をきっかけに退行が進行する1歳男児. 日本小児神経学会 編. 続・イメージからせまる小児神経疾患. 診断と治療社, 東京, 2015, pp47-8.

7. 山本俊至. 1p36 欠失症候群. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針, 医学書院, 東京, 2015, pp182-3.
  8. 山本俊至. Rett 症候群. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針, 医学書院, 東京, 2015, pp684-685.
  9. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編. 小児疾患診療のための病態生理 2 小児内科 47 巻増刊号, pp184-190.
  10. 山本俊至. 染色体検査とアレイ CGH. 松原洋一, 呉繁夫, 左合治彦 [編] こどもの病気 遺伝について聞かれたら. 診断と治療社, 東京, pp237-40, 2015
  11. 山本俊至 (訳). 先天性疾患の疫学および遺伝的基礎. 衛藤義勝 [監修] ネルソン小児科学第 19 版 (日本語訳), エルゼビアジャパン pp1802, 2015.
  12. 山本俊至. アレイ CGH 法によるてんかんの分子診断. 医学のあゆみ 253; 543-7, 2015.
3. 学会発表
    1. 山本俊至. 診断未定の難病を抱える子どもの診断. 第 10 回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム, 2016. 2. 28, 大阪.
    2. 山本俊至, 下島圭子. 疾患 iPS 細胞による小児発達障害の病態解析. 再生医療実現化研究事業・再生医療実現化拠点ネットワークプログラム合同シンポジウム「科学者たちによる挑戦～iPS 細胞を用いた疾患・創薬研究～」, 2015. 12. 14, 東京.
    3. 山本俊至, 下島圭子, 奥村彰久, 石井敦士, 広瀬伸一. エクソーム解析によ
  - って明らかになった *CLCN6* 変異はてんかん関連である. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015. 10. 14-17 東京.
  4. 下島圭子, 山本俊至. トリオ解析の結果良性バリエーションと考えられた large CNV の検討. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015. 10. 14-17 東京.
  5. 三宮範子, 下島圭子, 高橋勇弥, 大橋伯, 遠山潤, 山本俊至. 7q31.33-q32.1 微細欠失と知的障害・発達障害. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015. 10. 14-17 東京.
  6. 山本俊至, 下島圭子, 斎藤聡. 次世代シーケンサー・パネル解析結果を用いた隠れマルコフモデルによるゲノムコピー数解析の試み. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015. 10. 14-17 東京.
  7. 島田姿野, 山本俊至, 下島圭子, 永田智. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の日本人患者における *MLCI* 遺伝子変異解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015. 10. 14-17 東京.
  8. Yamamoto T. Genetic basis of benign infantile epilepsy. International Symposium on Benign Infantile Seizures, 2015. 9. 25-26, Tokyo.
  9. 山本俊至. 出生前診断に用いられる遺伝子検査; マイクロアレイの考え方. 日本産科婦人科学会, 『生殖医療に関する遺伝カウンセリング受入れ可能な臨床遺伝専門医』認定講習会, 2015. 7. 20, 東京.
  10. 下島圭子, 岡本伸彦, 三宮範子, 山本俊至. 2p15-p16.1 微細欠失の 2 例-既報告例 18 例との比較-. 第 55 回 日本先天

- 異常学会学術集会／第 38 回小児遺伝学会学術大会, 2015. 7. 25-27, 横浜.
11. 三宮範子, 五十嵐成, 坂本優子, 下地一彰, 新島新一, 安藤智博, 下島圭子, 山本俊至. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *EFNB1* 変異が認められた craniofacial syndrome の女児例. 第 55 回 日本先天異常学会学術集会／第 38 回小児遺伝学会学術大会, 2015. 7. 25-27, 横浜.
  12. 山本俊至, 下島圭子. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *MED12* 変異が認められた非特異的知的障害の男児例. 第 55 回 日本先天異常学会学術集会／第 38 回小児遺伝学会学術大会, 2015. 7. 25-27, 横浜.
  13. 下島圭子, 梅村綾子, 植松貢, 中山東城, 丸山幸一, 井上健, 山本俊至. *SLC16A2* 変異による Allan-Herndon-Dudley 症候群の 3 例. 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015. 6. 25-8, 千葉.
  14. 三宮範子, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. 進行性大脳白質障害の実態把握と遺伝子診断. 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015. 6. 25-8, 千葉.
  15. 山本俊至, 下島圭子, 金子博之, 岡本伸彦, 斎藤潤, 北島康司, 永田浩一, 矢田俊彦, 小坂仁, 山形崇倫. ゲノム構造異常によって発症した自閉症・発達障害の疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明と治療法開発. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015. 5. 28-30, 大阪.
  16. 島田姿野, 下島圭子, 平澤恭子, 永田智, 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査による 1p36 欠失症候群 50 例の遺伝型表現型相関解析. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015. 5. 28-30, 大阪.
  17. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Kurahashi H, Takasu M, Shimizu T. 3p interstitial deletion including *PRICKLE2* in identical twins with autistic features. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015. 5. 28-30, 大阪.
  18. Kurahashi H, Okumura A, Igarashi A, Abe S, Takasu M, Kobayashi K, Ohmori I, Ouchida M, Hirose S, Ishii A, Takahashi S, Awaya T, Yamamoto T. An update of phenotype of infantile epilepsy with a *PRRT2* mutation. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015. 5. 28-30, 大阪.
  19. 金子博之, 下島圭子, 山本俊至. 疾患 iPS 細胞による小児神経疾患の病態解析. JST-再生医療実現拠点ネットワークプログラム [疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究]・JST-CREST [iPS 細胞領域] 合同シンポジウム「科学者たちによる難病への挑戦～iPS 細胞を用いた疾患研究～」. 2015. 2. 23, 東京.

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

アレキサンダー病の診断基準改定

分担研究者 吉田 誠克 京都府立医科大学大学院 神経内科学

**研究要旨**

われわれは2011年に全国調査データならびに論文報告をもとに「アレキサンダー病の臨床診断基準」を作成したが、本病は非常に稀な疾患であることから「診断指針」としての意義を強調した内容であった。診断基準発表からの5年間でわれわれの施設に依頼されたGFAP遺伝子検査は依頼検体数、陽性検体数いずれも倍増している。さらに、2015年7月から本病が指定難病となった。以上より「診断指針」としての役割から「診断基準」への転換が必要な時期と考えられ、診断基準の妥当性について自験例を中心に検討のうえ改訂を行った。

対象はGFAP遺伝子検査陽性アレキサンダー病31症例（1型：3例、2型：20例、3型：8例）。神経症状、MRI画像所見、確定診断（遺伝子検査および病理学的検査）の診断項目と、大脳優位型、延髄・脊髄優位型、中間型の3病型分類からなる基本的構成は妥当と判断した。一方、「確定診断」として必須項目に挙げていた「GFAP遺伝子検査」および「病理学的検査」については、前者においては保険適応がなく、検査可能施設もごく少数に限定されていること、後者においては生前検査が稀であることが問題点として挙げられた。改定診断基準では「遺伝子検査」あるいは「病理学的検査」にて診断された場合をdefiniteとし、これらの検査が施行できていない場合はより厳密にした神経所見と画像所見の項目を満たすことおよび鑑別診断を行うことによりprobableとして確定診断とした。

**A. 研究目的**

われわれは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」班にて2009年に全国調査を行い、そのデータならびに論文報告をもとに2011年にアレキサンダー病の臨床診断基準を作成した。この診断基準は本病の診察経験がない小児神経および神経内科医

でも発症年齢に関係なく神経学的所見とMRI所見から本病を鑑別診断に挙げることにより、病理学的検査あるいは遺伝子検査という確定診断法に円滑に到達できることを目的とした。そのため、「指針」としての役割を意識して作成した。

京都府立医科大学神経内科では2006年からGFAP遺伝子検査を全国の施設より承っているが、2011年までの6年間の依頼検体数は39検体（うちGFAP遺伝子変異陽

性例：11(陽性率 28.2%))であったが、診断基準発表後の2012年～2015年末の約4年で81検体(うちGFAP遺伝子変異陽性例：24(陽性率 29.6%))と倍増している。これはGFAP遺伝子検査を公に実施している施設が本邦ではほぼ当施設に限られていることが影響していると思われるが、変異陽性率も保たれていることから本病に対する認識も高まっていることが伺われる。さらに、2015年7月から本病は指定難病となった。以上の流れを踏まえて、当施設で収集した遺伝子型-臨床表現型の関連を再検討して2011年診断基準を見直し、「診断指針」の観点から「診断基準」を意識した改定を行った。

## B. 研究方法

対象：アレキサンダー病疑いのために当施設にGFAP遺伝子検査の依頼があった検体のうち、病原性バリエーションと判断した31症例。

方法：2011年の診断基準発表前の症例は各依頼施設からのサマリー、診断基準発表後の症例については診断基準をもとに作成した所定の書式に基づいた臨床情報に基づいて診断指針の妥当性を検討し、さらにPubMedに公開されている国内外のアレキサンダー病の症例報告も参考に改定案を作成した。なお、改定案は本研究班の班会議にて議論のうえ、修正を加えて確定版とした。

## C. 研究結果

大脳優位型(1型：3例)：GFAP遺伝子変異陽性患者は3例であった。神経所見の「主要徴候」に挙げた「けいれん」「大

頭症」「精神運動発達遅延」の3項目のうち1つ以上は全例で満たしていた。MRI画像所見においては診断基準に挙げた5項目のうち必須条件とした「前頭部優位の白質信号異常」は3例とも認められたが、その他2項目を満たした症例は2例、1項目のみ満たした症例は1例であった。

延髄・脊髄優位型(2型：20例)：神経所見の「主要徴候」に挙げた項目の頻度は「筋力低下」：55.0%、「腱反射異常」：80.0%、「バビンスキー徴候陽性」：70.0%、「構音障害」：65.0%、「嚥下障害」：52.6%、「発声障害」：42.1%、「口蓋ミオクローヌス」：16.7%であった。一方、「主要徴候」に含めなかった「四肢・体幹失調」が77.8%、「自律神経障害」が55.6%と主要徴候と同程度の頻度で認められ、中には小脳症状が主体の症例も存在した。さらに高頻度ではないが「筋強剛」(21.1%)のためにパーキンソン症候群と診断されていた症例が複数存在した。MRI画像所見では「延髄・上位頸髄の萎縮または信号異常」が全例で認められた。また、「小脳歯状核の信号異常」(63.2%)も高率に認められ、「延髄の異常」が軽度であったがこの所見が本病を疑うきっかけとなった症例も存在した。

中間型(3型)(8例)：1型の特徴のうち「精神遅滞」(75.0%)とMRIにおける「前頭部優位の白質信号異常」(87.5%)と高頻度に認められた。2型の特徴として、神経所見は2型と同様の傾向であったが、MRIにおいて「延髄・上位頸髄の萎縮または信号異常」が全例で認められ、「小脳歯状核の信号異常」も全例で認められた。

また、われわれの解析では認めなかつ

たが、「反復性嘔吐」が唯一の症状であった小児の症例が国内外で 2 報の報告があり、画像所見も両側延髄背側の結節状病変と比較的典型的な画像所見を示していた。複視や側彎などの脊柱異常も当施設の症例や症例報告でも散見された。

#### D. 考察

以上の解析結果から、神経症状、MRI 画像所見、確定診断(遺伝子検査および病理学的検査)の診断項目と、大脳優位型、延髄・脊髄優位型、中間型の 3 病型分類からなる 2011 年診断基準の基本的構成は「指針」として妥当と判断された。

一方、修正点は以下の通りである。第 1 に 2011 年度診断基準では診断項目を各病型別に「主要徴候」として列挙したが、各病型間でオーバーラップする所見も多いことから、診断項目は病型別にせずひとまとめにして、III に「診断のカテゴリー」を設けて各病型の臨床的特徴を踏まえた充足項目を提示することにした。さらに冒頭に疾患概念と病型分類の概要を記載することで本疾患の特徴を理解しやすくすることに努めた。第 2 に「GFAP 遺伝子変異の同定」あるいは「病理学的検査において特徴的なローゼンタル線維を認めること」を確定診断として必須項目としていたが、前者においては現時点で保険適応検査ではなく、検査可能施設もごく少数に限定されており、後者においては生前診断が行われることは稀であることから、これらの検査が施行できない場合でも本病と診断できることが診断基準として重要と考えられた。改定診断基準では「遺伝子検査」あるいは「病理学

的検査」にて診断された場合を definite とし、これらの検査が施行できていない場合はより厳密にした神経所見と画像所見の項目を満たし、鑑別診断を十分に行うことにより probable として確定診断とした。1 型の MRI 所見については GFAP 遺伝子変異が報告される以前に報告された van der Knaap ら(2001)の MRI 診断基準項目が現在でも有用と考えられ、これに従って 5 項目中 4 項目以上を満たすことを基準とした。2 型の MRI 所見については「延髄・上位頸髄の信号異常または萎縮」が非常に特徴的で、ほぼ全例で認められることからこの所見を必須項目とした。第 3 に「運動失調」、「自律神経症状」は主要徴候と同程度に高頻度に認められる神経所見であり、また「筋強剛」は高頻度ではないがパーキンソン症候群として誤診されていた症例が複数存在したことから鑑別疾患として重要な徴候と判断し、今回の基準に「神経症状」に掲げた。また、われわれの解析では認めなかったが、国内外で「反復性嘔吐」が唯一の症状であった報告があり、画像所見は 2 型に矛盾しないことからこれも追加した。また、「小脳歯状核の信号異常」も有用な所見となる場合もあることを踏まえて、これを追加した。複視や脊柱異常については「主要徴候」に随伴して生じる支持所見レベルと判断し、診断基準には記載しないことにした。

#### E. 結論

以上の検討をもとに、別紙のとおりアレキサンダー病の診断基準(2016 年改訂)を作成した。

問題点としては、画像所見の条件を厳密にしたうえでGFAP遺伝子検査や病理学的検査診断がなくても診断可能とするために設けた“probable Alexander disease”の妥当性（感度・特異度）の検討が挙げられる。1型については van der Knaapらの2001年MRI診断基準項目に従い、世界基準とは思われるが、造影所見まで含めることが本邦の実情に合わない可能性もあり、基準項目数の妥当性は検討を要する。また、2型の「延髄・上位頸髄の信号異常または萎縮」はこれまでの当施設での解析症例および論文報告をみる限りでは非常に高い診断的価値を有するものと考えられるが、特に萎縮に関しては診断医の主観に頼るところがあり、定量的評価が望まれる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Iwasaki Y, Saito Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Aiba I, Saito K, Mizuta I, Yoshida T, Nakagawa M, Yoshida M. An autopsied case of adult-onset bulbo-spinal form Alexander disease with a novel S393R mutation in the GFAP gene. Clin Neuropathol. 2015;34:207-214.

2) Yoshida T, Mizuta I, Saito K, Kimura Y, Park K, Ito Y, Haji S, Nakagawa M, Mizuno T. Characteristic abnormal signals in medulla oblongata- ‘eye

spot’ sign: four cases of elderly-onset Alexander disease. Neurology clinical practice. 2015;5:259-262.

3) Sugiyama A, Sawai S, Ito S, Mukai H, Beppu M, Yoshida T, Kuwabara S. Incidental diagnosis of an asymptomatic adult-onset Alexander disease by brain magnetic resonance imaging for preoperative evaluation. J Neurol Sci 2015;354:131-132.

4) 小坂仁、吉田誠克. 遺伝子異常による白質脳症「アレキサンダー病」. 小児慢性特定疾病 - 診断の手引き 診断と治療社. 2015.

### 2. 学会発表

1) 吉田誠克, 水田依久子, 斉藤光象, 向井麻央, 中川正法, 水野敏樹. 延髄脊髄優位型アレキサンダー病の臨床的・遺伝学的検討. 第56回日本神経学会学術大会. 2015年5月21日; 新潟.

2) 吉田誠克. Alexander病の臨床. 他の白質変性症との鑑別ポイント. 第34回日本認知症学会学術集会. 2015年10月2日; 青森 (シンポジウム).

## H. 知的所有権の取得状況

なし

(別紙)

## アレキサンダー病診断基準(2016年改定)

### I. 疾患概念および臨床病型

#### A. 疾患概念

新生児から成人まで幅広い年齢にみられる進行性の中枢神経白質疾患であり、病理学的に大脳白質、上衣下および軟膜下のアストロサイトにローゼンタル線維を認めることが特徴である。大多数の症例で glial fibrillary acidic protein (GFAP) 遺伝子変異を認める。

#### B. 臨床病型

1. 大脳優位型 (1 型) : 神経学的所見として、けいれん、大頭症、精神運動発達遅滞を認め、頭部 MRI にて前頭部優位の大脳白質病変を認めることが特徴である。主に乳幼児期発症で、機能予後不良の重症例が多い。新生児期発症例では水頭症や頭蓋内圧亢進症状をきたし、生命予後不良である。
2. 延髄・脊髄優位型 (2 型) : 神経学的所見として、筋力低下、痙性麻痺、球/仮性球麻痺、運動失調、自律神経障害などを種々の組み合わせで認め、MRI にて延髄・上位頸髄の信号異常あるいは萎縮を認めることが特徴である。学童期から成人期以降の発症で、他の病型と比較して緩徐な経過をとることが多い。
3. 中間型 (3 型) : 1 型および 2 型の両者の特徴を有する。発症時期は幼児期から成人期まで幅広い。

### 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. 四肢運動障害：筋力低下、痙性麻痺、小脳性運動失調、筋強剛
5. 球麻痺あるいは仮性球麻痺：嚥下障害、構音障害、発声障害
6. 自律神経障害：起立性低血圧、膀胱直腸障害、睡眠時無呼吸
7. 口蓋ミオクローヌス
8. 反復性嘔吐

#### B. MRI 所見

1. 前頭部優位の大脳白質信号異常
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. 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
5. 脳幹の異常・萎縮
  - 1) 中脳の信号異常

2) 延髄・上位頸髄の異常.

- a) 橋底部が保たれ、延髄および上位頸髄が萎縮する像
- b) T2 強調画像における延髄錐体や頸髄の信号異常
- c) 萎縮を伴わない結節性腫瘤像

6. 小脳歯状核門の信号異常あるいは萎縮

C. 遺伝子検査および病理学的検査

- 1. 遺伝子検査：GFAP 遺伝子変異を同定
- 2. 病理学的検査：大脳白質，上衣下および軟膜下のアストロサイト細胞質内に特徴的なローゼンタル線維を認める

D. 鑑別診断

Pelizaesus-Merzbacher 病をはじめとする先天性大脳白質形成不全症, 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, Krabbe 病, Vanishing white matter disease, Canavan 病, 脳髄黄色腫, 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, 脳血管障害, 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, ALS など大脳白質や延髄・脊髄に病変の主座を認める疾患

III. 確定診断：

Definite: ①A.の 1~3.の 1 項目以上、および B.の 1~5.のうち 1.を含む 1 つ以上の所見を認める

②A.の 4~8.の 1 項目以上、および B.の 5.の 2).に挙げる項目の 1 つ以上の所見を認める

上記の①あるいは②を満たし、C.の 1.あるいは 2.を認めた場合

Probable: ①A.の 1~3.の 1 項目以上、および B.の 1~5.のうち 4 つ以上の所見を認める

②A.の 4~8.の 1 項目以上、および B.の 5.の 2).に挙げる項目の 1 つ以上および 6.の所見を認める

上記の①あるいは②を満たし、D.の鑑別診断を除外できた場合

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表