

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

Canavan 病(CD)診断基準について

研究分担者 久保田 雅也 国立成育医療研究センター神経内科
研究協力者 星野 英紀 帝京大学小児科

研究要旨

カナバン病（CD）は本邦において遺伝子診断された例は1例のみである。まさに稀少難病であるが未診断例もいると考えられ海外文献等を参考に診断基準案を作成した。乳幼児期の低緊張型発達遅滞・退行に加え、大頭などの臨床徴候と画像上の白質変性所見があればまず CD が鑑別の対象に入ってくる。MRS 上の NAA 増加が CD の可能性を示唆し、尿中 NAA の著明な増加は最も診断的価値があると考えられる。

A．研究目的

カナバン病（CD）は1931年にCanavanにより最初に記載されたアスパルトアシラーゼ（aspartoacylase (ASPA)）の欠損により起こる常染色体劣性遺伝の海綿状変性を伴う白質ジストロフィーである。本邦では遺伝子診断された例は1例のみである^{1,2}。まさに稀少難病であるが未診断例もいると考えられ海外文献等を参考に診断基準案を作成した。

B．研究方法

既報告例、本邦の1例を含めて臨床症状、病型、頭部画像所見、尿中 NAA などから診断基準案を作成した。
（倫理面への配慮）

本研究は対象者への研究の意義、個人情報保護、不利益について説明および同意をとった上で行われた。

C．研究結果（診断基準案）

．主要臨床症状

多くは乳幼児期より出現する

1. 精神運動発達遅滞・退行
2. 筋緊張低下
3. 大頭症
4. 痙性

．検査所見

1. 尿中NAAの著明上昇（正常の20倍以上）
2. 皮膚線維芽細胞中のASPA活性の低下
3. 頭部MRI T2強調画像で両側対称性の皮質下白質優位の高信号、白質優位の萎縮、¹H-MRSでNAAピークの増加とNAA/Cho比の上昇
4. 遺伝子解析：ASPA遺伝子異常

．3つ以上と ．2つ以上を満たす場合、本症と診断する。

．その他の所見

1. 視神経萎縮
2. 摂食・嚥下障害
3. けいれん
4. 運動失調
5. 常染色体劣性遺伝形式の家族歴

カナバン病病型

先天型 生後数週以内に症状が顕在化する。

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、大頭症が認められる。

若年型 4-5才までに発症する

D．考察

CDは全ての人種にみられるものの稀な疾患でほとんどはアシュケナジー・ユダヤ人であり、日本人では1例が確定診断されたのみである。アシュケナジーユダヤ人におけるASPA遺伝子変異は2種類（E285A;854A>C, Y231X;693C>A）の変異が98%を占める。また、非アシュケナジーユダヤ人でも多種の変異があるが、そのうちA305E(914C>A)変異が40%程度を占める。多くの変異は遺伝子型と表現型の関連は認めない。

乳幼児期の低緊張型発達遅滞・退行に加え、大頭などの臨床徴候と画像上の白質変性所見があればまずCDが鑑別の対象に入ってくる。MRS上のNAA増加がCDの可能性を示唆し、尿中NAAの著明な増

加が最も診断的価値があると考えられる。遺伝子診断はまだ一般的ではないがエクソム解析を利用すれば既知の遺伝子異常であれば診断のしほり込みには有用である。

E . 結論

CDは稀少難病であるが、未診断例もいると考えられ海外文献等を参考に診断基準案を作成した。

F . 健康危険情報

特になし。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1 Hoshino H, Kubota M. Canavan disease: Clinical features and recent advances in research. *Pediatrics International* 2014;56:477-483.
- 2 久保田 雅也 Canavan病 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 先天異常/先天奇形 先天形態形成異常 巨頭(脳)症 日本臨床別冊神経症候群IV 2014, pp159-164

2. 学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし