

**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、病源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症候と判断し、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 bulbospinal 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