

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「脳腱黄色腫症の実態把握と診療標準化のためのガイドライン作成班」
主任研究者 関島良樹
信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

脳腱黄色腫症の全国疫学調査 一次調査のお願い

拝啓

初秋の候、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「脳腱黄色腫症の実態把握と診療標準化のためのガイドライン作成班」は、本邦における脳腱黄色腫症の実態調査のために全国疫学調査を実施することとなりました。脳腱黄色腫症は、種々の神経症状、腱黄色腫、動脈硬化、白内障、骨粗鬆症、下痢など多彩な症状を呈し、未診断例が多く存在すると考えられます。一方で、近年の研究の進展により、ケノデオキシコール酸やスタチンなどによる有効な治療法が確立されつつあり、本症の正確な実態を調査する必要性がございます。また本調査は、脳腱黄色腫症に対する行政施策や研究の推進に必要不可欠なものであると考えます。

つきましては、お手数をおかけいたしまして誠に恐縮でございますが、過去3年間（2012年9月1日～2015年8月31日）の貴診療科における脳腱黄色腫症の経験の有無（患者数）を返信用ハガキにご記入の上、2015年10月15日までにご返送くださいます様、お願い申し上げます。本一次調査に関しては、症例の有無および症例数のみの調査でございますので、現行の統合倫理指針（旧疫学倫理指針を含む）により情報提供を行う病院では倫理審査委員会の承認は必要なく、患者への説明や同意も必要ありません。なお、情報の提供先である信州大学では倫理委員会の承認を得ております。

該当症例がない場合も、貴施設からのお返事が調査に非常に重要であるため、ご返送くださいます様お願い申し上げます。ご不明な点がございましたら、下記までお問い合わせ下さい。

該当する患者情報に関して、後日詳細をお尋ねさせていただきますが、あわせてご協力を賜ります様、重ねてお願い申し上げます。

敬具

脳腱黄色腫症全国疫学調査事務局
関島 良樹

〒390-8621 松本市旭3-1-1

信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

TEL: 0263-37-2673, FAX: 0263-37-3427

Email: sekijima@shinshu-u.ac.jp

返信用

所属施設

診療科

記載者氏名

脳腱黄色腫症症例 1. あり 2. なし

ありの場合：症例数 (例)

該当症例がない場合にも「2. なし」に○をつけてご返送ください。

「1. あり」の場合は、症例数をご記載ください。

10月15日までにご返送ください。

脳腱黄色腫症の全国疫学調査 二次調査のお願い

拝啓

厳寒の候、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先般、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「脳腱黄色腫症の実態把握と診療標準化のためのガイドライン作成班」が実施致しました「脳腱黄色腫症の全国疫学調査(一次調査)」につきまして、ご協力を賜り誠にありがとうございました。お陰様で本邦における脳腱黄色腫症の実態を把握することができました。

脳腱黄色腫症は、種々の神経症状、腱黄色腫、動脈硬化、白内障、骨粗鬆症、下痢など多彩な症状を呈し、未診断例が多く存在すると考えられます。一方で、近年の研究の進展により、ケノデオキシコール酸やスタチンなどによる有効な治療法が確立されつつあります。また、今後必要となります診療標準化のためのガイドライン作成のために、本疾患に関する詳細な臨床情報や検査結果などを解析する必要があります。つきましては、先生方より頂戴いたしましたご回答に基づきまして、二次調査を行わせて頂きたく存じます。

重ねてのお願いで恐縮でございますが、一次調査でご回答頂きました過去3年間(2012年9月1日～2015年8月31日)の貴診療科における脳腱黄色腫症の症例につきまして、同封の調査票に可能な範囲でご記入いただき、2016年2月15日までにご返送くださいます様、お願い申し上げます。

現行の倫理指針により、本調査は、人体試料を用いない既存情報のみの観察研究であるため、対象者個別のインフォームド・コンセント取得は必要ございません。また、連結可能匿名化を行うことから、情報提供を行う病院(貴院)での倫理審査委員会の承認は必ずしも必要ではありません。なお、情報の提供先である信州大学では倫理委員会の承認を得ております。

対象となる患者様が研究対象となることを拒否できる機会を確保するため、同封致しました本調査に関する情報公開用文書を貴院の外来に掲示して頂きますようお願い申し上げます。

ご不明な点がございましたら、下記までお問い合わせ下さい。ご多忙のところ大変恐縮でございますが、何卒よろしくお願い申し上げます。

敬具

脳腱黄色腫症全国疫学調査事務局
〒390-8621 松本市旭 3-1-1
信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科
TEL: 0263-37-2673 FAX: 0263-37-3427
Email: sekijima@shinshu-u.ac.jp

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成」研究班 全国疫学調査（第二次調査）

記載者の情報

記載者 氏名		所属施設 ・部署	
-----------	--	-------------	--

患者基本情報

匿名化番号* (患者に対応する匿名化番号を記載して下さい)		人種	1. 日本人 2. その他 ()	性別	1. 男 2. 女	生年月日 (西暦)	年 月 日
----------------------------------	--	----	-------------------------	----	--------------	--------------	-------

*匿名化番号と患者カルテ番号（患者）との対応表は貴施設で保管してください

家族歴

近親者の 発症の有無	1. あり（続柄の詳細： ） 2. なし 3. 不明 確定診断されていない疑わしい症例があれば以下の（ ）内に続柄を記載して下さい （続柄の詳細： ）
両親の 血族婚	1. あり（関係の詳細： ） 2. なし 3. 不明

発症時の状況

発症年齢	() 歳ころ（正確にわからない場合でも大凡の年齢をご記載ください）
初発症状 (複数選択可)	1. 下痢 2. 白内障 3. 腱黄色腫 4. 骨粗鬆症（病的骨折） 5. 冠動脈疾患 6. 閉塞性動脈硬化症 7. 脳血管障害 8. 精神発達遅滞・認知機能障害 9. てんかん 10. 小脳失調 11. 痙性麻痺（錐体路徴候） 12. ジストニア 13. パーキンソニズム（振戦・固縮・無動） 14. 脊髄後索障害・脊髄性感覚障害 15. 末梢神経障害 16. その他（具体的な症状： ）
病 型	1. 古典型（小児期に下痢，白内障，腱黄色腫で発症する事が多く，多彩な神経障害を呈する） 2. 脊髄型（下肢の痙性や感覚障害などの慢性に経過するミエロパチーを主症状とする） 3. 不明

診断時の状況

診断時年齢	() 歳（正確にわからない場合でも大凡の年齢をご記載ください）
血清コレステロール濃度	1. 実施 () $\mu\text{g/mL}$ 検査実施施設（1.SRL, 2.その他, 3.不明） 2. 未実施
血清総コレステロール濃度	1. 実施 () mg/dL 2. 未実施

<p><i>CYP27A1</i> 遺伝性解析</p>	<p>1. 実施 (変異の詳細：蛋白レベル) (変異の詳細：cDNA レベル) 記載例 (蛋白) : ホモの場合 : p.R405Q/ p.R405Q ; 複合ヘテロの場合 : p.A335V /p.R405Q 記載例 (cDNA) : ホモの場合 : c.1214G>A /c.1214G>A ; 複合ヘテロの場合 : c.1004C>T /c.1214G>A</p> <p>2. 未実施</p>
---------------------------------	---

経過中に出現した症状と症状出現時の年齢（正確にわからない場合でも大凡の年齢をご記載ください）

下痢	1. あり（ 歳） 2. なし 3. 不明	てんかん	1. あり（ 歳） 2. なし 3. 不明
白内障	1. あり（ 歳） 2. なし 3. 不明	小脳失調	1. あり（ 歳） 2. なし 3. 不明
腱黄色腫	1. あり（ 歳） （部位： ） 2. なし 3. 不明	痙性麻痺（錐体路徴候）	1. あり（ 歳） 2. なし 3. 不明
		ジストニア	1. あり（ 歳） 2. なし 3. 不明
骨粗鬆症（病的骨折）	1. あり（ 歳） 2. なし 3. 不明	パーキンソンニズム （振戦，筋固縮，無動）	1. あり（ 歳） 2. なし 3. 不明
冠動脈疾患	1. あり（ 歳） 2. なし 3. 不明	脊髄後索障害・ 脊髄性感覚障害	1. あり（ 歳） 2. なし 3. 不明
閉塞性動脈硬化症	1. あり（ 歳） 2. なし 3. 不明	末梢神経障害	1. あり（ 歳） 2. なし 3. 不明
脳血管障害	1. あり（ 歳） 2. なし 3. 不明	その他 （ ）	1. あり（ 歳）
精神発達遅滞・ 認知機能障害	1. あり（ 歳） 2. なし 3. 不明	その他 （ ）	1. あり（ 歳）

最終診察時の状況（modified Rankin Scale の0～5 の何れかに○をつけて下さい）

最終診察時の年齢（ 歳）		
modified Rankin Scale		参考にするべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
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	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
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	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
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	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助*を必要とするが、平地での歩行，食事，身だしなみの維持，トイレなどには介助*を必要としない状態である
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	平地での歩行，食事，身だしなみの維持，トイレなどには介助*を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
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	常に誰かの介助**を必要とする状態である

**介助とは、手助け，言葉による指示および見守りを意味する。杖・歩行器などの補助具は介助に含めない。

MRI 所見（複数回実施している場合は直近の検査所見を記載してください）

脳 MRI	1. 実施 2. 未実施
萎縮部位 (複数選択可)	1. 大脳 2. 小脳 3. 脳幹 4. なし
異常信号の部位 (複数選択可)	1. 小脳歯状核 2. 小脳白質 3. 淡蒼球 4. 線条体 (被殻・尾状核) 5. 視床 6. 皮質脊髄路 7. 大脳白質 8. 中脳黒質 9. その他 (部位:) 10. なし
脳・頸部血管の 狭窄の有無	1. あり 2. なし 3. 不明
脊髄 MRI	1. 実施 2. 未実施
病変部位 A (複数選択可)	1. 頸髄 2. 胸髄 3. 腰髄 4. なし
病変部位 B (複数選択可)	1. 後索 2. 側索 3. その他 (部位:) 4. なし

脳波所見（複数回実施している場合は、最も異常の認められた検査の所見を記載してください）

脳 波	1. 実施 2. 未実施
てんかん性 異常の有無	1. あり 2. なし
徐波化の有無	1. あり 2. なし
その他の異常 所見の有無	1. あり (具体的な異常所見:) 2. なし

神経伝導検査所見（複数回実施している場合は、最も異常の認められた検査の所見を記載してください）

神経伝導検査	1. 実施 2. 未実施
運動神経伝導速度 (MCV) の遅延	1. あり 2. なし
終末潜時の延長	1. あり 2. なし
複合筋活動電位 (CMAP) の低下または消失	1. あり 2. なし
感覚神経伝導速度 (SCV) の遅延	1. あり 2. なし
感覚神経活動電位 (SNAP) の低下または消失	1. あり 2. なし
その他の異常所見の有無	1. あり (具体的な異常所見:) 2. なし

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「脳髄黄色腫症の実態把握と診療標準化のためのガイドライン作成班」

脳髄黄色腫症の全国疫学調査 二次調査に関する情報公開

現在、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「脳髄黄色腫症の実態把握と診療標準化のためのガイドライン作成班」では、脳髄黄色腫症の実態把握、有効な治療法の確立、診療標準化のためのガイドライン作成のための全国二次調査を実施しています。

調査内容：脳髄黄色腫症の患者様の発症年齢，臨床症状，検査所見，治療経過

- ✓ 複数の施設から同一の患者様が登録されることを防ぐため，生年月日も調査しますが，この目的以外に生年月日に関する情報は使用しません。患者様の氏名，住所，連絡先，病院のカルテ番号，などの個人情報には調査しません。
- ✓ 日本における脳髄黄色腫症の患者様全体の調査結果を学会会議や論文で発表する予定ですが，患者様個人が特定できる内容の発表は致しません。
- ✓ 本調査研究は，主任研究者が所属する信州大学の倫理委員会の承認を得ています。

本研究の対象者となることを拒否される場合は対象と致しませんので，主治医もしくは，下記の主任研究者（関島良樹）までご連絡下さい。

ご不明な点がございましたら，下記までお問い合わせ下さい。

問い合わせ先：

〒390-8621 松本市旭 3-1-1

信州大学医学部 脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

関島良樹（主任研究者）

TEL: 0263-37-2673 FAX: 0263-37-3427

脳髄黄色腫症全国疫学調査（二次調査）

個人票の匿名化番号と患者カルテ番号との対応表

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「脳髄黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成」研究班

注) この対応表は、貴施設で保管して下さい。
連結可能匿名化のため、調査事務局には返送しないでください。

匿名化番号	患者カルテ番号
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

「脳腱黄色腫症の実態把握と 診療ガイドライン作成」研究班

代表挨拶 - HOME

組織

診療ガイドライン案 - PDF

診療ガイドライン案 - WEB

疾患概念

疫学

臨床症状・病型

[＜古典型＞](#)[＜脊髄型＞](#)[＜新生児胆汁うっ滞型＞](#)

検査所見

[＜生化学的検査＞](#)[＜画像検査＞](#)[＜遺伝子検査＞](#)

脳腱黄色腫症の診断基準

重症度分類

鑑別診断

治療

[＜ケノデオキシコール酸＞](#)[＜ヒドロキシメチルグルタリルCoA（HMG-CoA）還元酵素阻害薬＞](#)[＜LDLアフェレーシス＞](#)[＜個々の症状に対する治療＞](#)

確定診断後のフォローアップの指針

予後

文献

重要度分類表

代表挨拶

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成」研究班

研究代表者 関島良樹

信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

脳腱黄色腫症は、種々の神経症状、腱黄色腫、動脈硬化、白内障、骨粗鬆症、下痢、胆汁うっ滞など多彩な症状を呈し、未診断例が多く存在すると考えられます。一方で、近年の研究の進展により、ケノデオキシコール酸やスタチン製剤などによる有効な治療法が確立されつつあり、本症を正確に早期診断し、適切に治療を行うことは非常に重要です。

「脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成」研究班では、2015年～2016年にかけて本症を診療されている全国の先生方にご協力頂き、脳腱黄色腫症に関する全国調査を実施させて頂きました。その結果、2012年9月～2015年8月の3年間に日本全国で41名の脳腱黄色腫症の患者さんが医療施設で治療を受けられていることを確認しました。全国調査の結果は、詳細を解析し今後発表させて頂きます。

また当研究班では、全国調査の結果を基に本症の診断基準の改定案とガイドライン案を作成しました。今後、皆様からのご意見を参考に最終的な改訂診断基準とガイドラインを発表したいと思いますが、我々の研究班の成果を脳腱黄色腫症の診断と治療にいち早くお役立て頂きたいと考え、このホームページで公開させて頂きました。

脳腱黄色腫症に関するご質問、改訂診断基準案やガイドライン案に関するご意見などありましたら、遠慮なく当研究班にお問い合わせ頂ければ幸いです。

2017年2月

注）本診療ガイドライン案および改訂診断基準案は暫定的なものであり、皆様からのご意見を参考に改定し、関連学会の承認を得て最終的なガイドライン、診断基準となります。我々の研究班では、研究成果を脳腱黄色腫症の診断と治療にいち早くお役立て頂きたいと考え、このホームページで公開しています。ガイドライン案、診断基

[HOME](#) » [組織](#)

[代表挨拶 - HOME](#)

[組織](#)

[診療ガイドライン案 - PDF](#)

診療ガイドライン案 - WEB

[疾患概念](#)

[疫学](#)

[臨床症状・病型](#)

[＜古典型＞](#)

[＜脊髄型＞](#)

[＜新生児胆汁うっ滞型＞](#)

[検査所見](#)

[＜生化学的検査＞](#)

[＜画像検査＞](#)

[＜遺伝子検査＞](#)

[脳髄黄色腫症の診断基準](#)

[重症度分類](#)

[鑑別診断](#)

[治療](#)

[＜ケノデオキシコール酸＞](#)

[＜ヒドロキシメチルグルタリルCoA（HMG-CoA）還元酵素阻害薬＞](#)

[＜LDLアフェレーシス＞](#)

[＜個々の症状に対する治療＞](#)

[確定診断後のフォローアップの指針](#)

[予後](#)

[文献](#)

[重要度分類表](#)

組織

研究代表者

関島 良樹 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

研究分担者

小山 信吾 山形大学医学部第3内科

稲葉 雄二 信州大学医学部小児科

濃沼 政美 帝京平成大学薬学部

注) 本診療ガイドライン案および改訂診断基準案は暫定的なものであり、皆様からのご意見を参考に改定し、関連学会の承認を得て最終的なガイドライン、診断基準となります。我々の研究班では、研究成果を脳髄黄色腫症の診断と治療にいち早くお役立て頂きたいと考え、このホームページで公開しています。ガイドライン案、診断基

診療ガイドライン案

脳腱黄色腫症 Cerebrotendinous Xanthomatosis

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成」研究班

疾患概念

疫学

臨床症状・病型

- <古典型>
- <脊髄型>
- <新生児胆汁うっ滞型>

検査所見

- <生化学的検査>
- <画像検査>
- <遺伝子検査>

脳腱黄色腫症の診断基準

重症度分類

鑑別診断

治療

- <ケノデオキシコール酸>
- <ヒドロキシメチルグルタリル CoA (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬>
- <LDL アフェレーシス>
- <個々の症状に対する治療>

確定診断後のフォローアップの指針

予後

文献

重要度分類表

疾患概念

脳腱黄色腫症(MIM#213700)は、*CYP27A1* 遺伝子変異を原因とする常染色体劣性の遺伝性疾患である¹⁻⁴⁾。*CYP27A1* 遺伝子は、ミトコンドリアに局在するシトクロム P 450 酵素の一つである 27-水酸化酵素(CYP27A1, EC 1.14.15.15)をコードしており、脳腱黄色腫症の患者では遺伝子変異により本酵素活性が著しく低下している。27-水酸化酵素は、肝臓における一次胆汁酸の合成に必須の酵素であり、酵素欠損により胆汁酸の合成障害をきたす(図)。一次胆汁酸のうち、コール酸は胆汁アルコールを介して合成されるが、本症患者ではケノデオキシコール酸の合成が著減し、血清中コレスタノールが上昇する(図)。また、ケノデオキシコール酸は胆汁酸合成経路の律速酵素であるコレステロール7 α -水酸化酵素の発現を抑制しているが、本症患者ではこのネガティブフィードバックが減少し、血清中コレスタノールが更に上昇する結果となる(図)⁵⁾。上昇したコレスタノールが脳、脊髄、腱、水晶体、血管などの全身臓器に沈着し、様々な臓器障害を惹起する。下痢や胆汁うっ滞は、ケノデオキシコール酸の欠乏や胆汁アルコールの上昇などコレスタノールの蓄積以外の機序によると推測される。

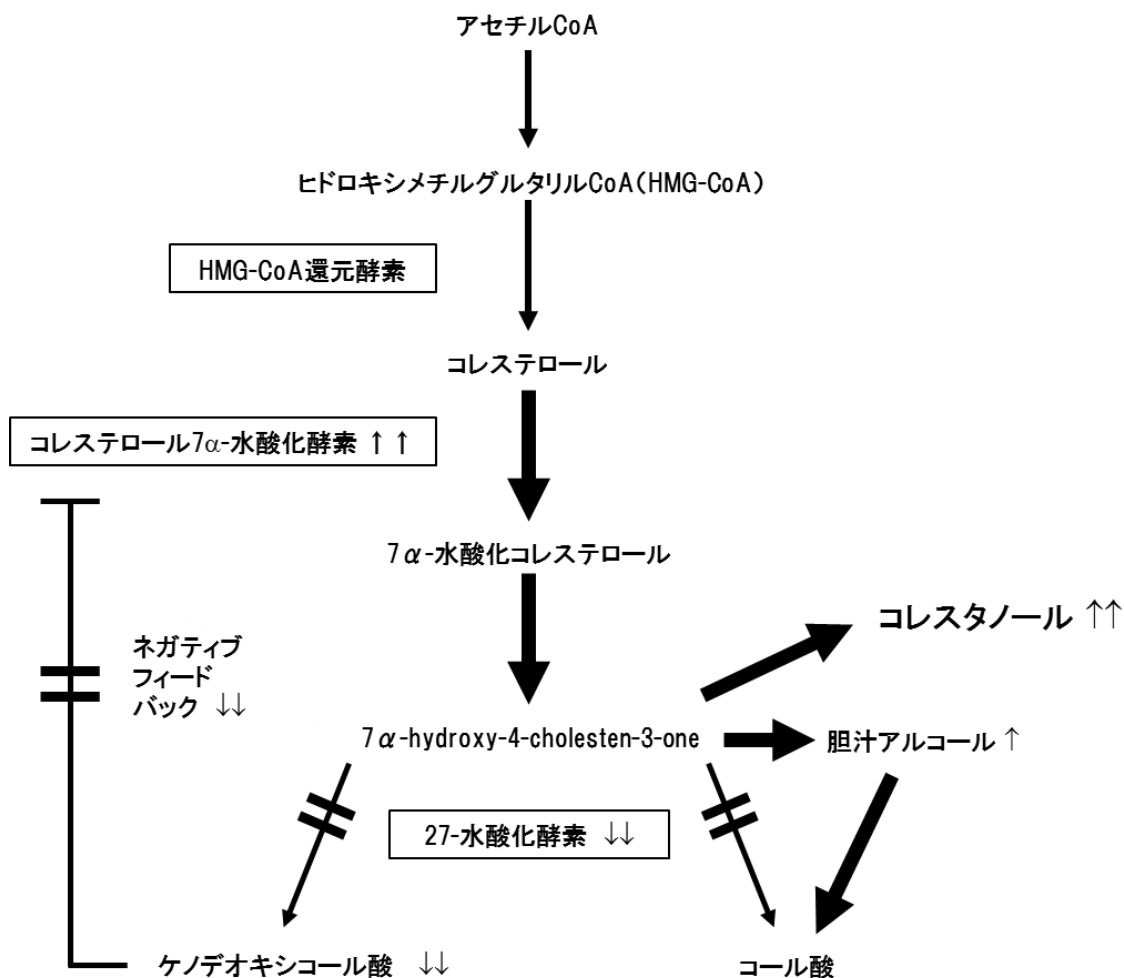


図 脳腱黄色腫症患者における胆汁酸合成障害

疫学

これまでに本邦から約 60 例の報告がある。また、「脳髄黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成」研究班が実施した全国調査では、2012 年 9 月～2015 年 8 月の 3 年間に日本全国で 45 例の脳髄黄色腫症患者の存在が確認された。

一方、ExAC (The Exome Aggregation Consortium) と呼ばれるコントロール集団のデータベースを用いた *CYP27A1* 遺伝子の病原性変異頻度の検討による本症の頻度は、ヨーロッパ人で 134,970～461,358 人に 1 人、アフリカ人で 263,222～468,624 人に 1 人、アメリカ人で 71,677～148,914 人に 1 人、東アジア人で 64,267～64,712 人に 1 人、南アジア人で 36,072～75,601 人に 1 人と推測されている⁶⁾。この推測が正しいと仮定すると本邦の患者数は 1,000 例以上となり、非常に多くの未診断患者が存在する可能性がある。

臨床症状・病型

脳髄黄色腫症は、多彩な臨床症状を呈する古典型 (classical form)、痙性対麻痺を主徴とする脊髄型 (spinal form) に大別することができる。更に、新生児期～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞を主徴とする病型が近年注目されている。以下に各病型の臨床症状を記載する。

<古典型>

古典型は、古くから知られている典型的な脳髄黄色腫症の病型である⁷⁾。古典型は新生児期～小児期に発症することが多く、初発症状としては、遷延性黄疸・胆汁うっ滞、下痢、白内障、精神発達遅滞、てんかん、歩行障害が多い^{7,8)}。本症で最も早期に出現しうる症状は、遷延性黄疸・胆汁うっ滞であり、一定数の患者に新生児期の遷延性黄疸の既往があることが明らかになっている(後述)^{9,10)}。下痢は、10 歳未満で発症することが多く^{7,10)}、約半数の患者が小児期に下痢を反復し小児科医を受診しているとの報告がある¹⁰⁾。白内障は、71～96%の患者で認められ^{7,8,10-12)}、10 歳代に気づかれることが多い^{7,10)}。以上から、慢性の下痢や白内障を有する小児に遭遇した場合、脳髄黄色腫症を疑うべきであるとの指摘がある¹³⁾。

腱黄色腫は 20 歳代に生じることが多く^{7,10)}、アキレス腱に好発するが、膝(膝蓋腱)・肘(上腕三頭筋の腱)・手指伸筋の腱など他の部位に見られることもある。また、本症患者でも経過を通して腱黄色腫が認められない症例も稀ではない^{7,8,10,12)}ことに注意が必要である。若年性の骨粗鬆症も本症に特徴的であり、その頻度は 21%～67%で^{10,11)}、30 歳代の発症が多い¹⁰⁾。動脈硬化による冠動脈疾患の合併も報告されている^{14,15)}。

本症における神経症状は、精神発達遅滞、認知機能障害、小脳失調、ジストニアやパーキンソニズムなどの錐体外路症状、錐体路障害による痙性歩行、てんかん、末梢神経障害など多彩である。個々の症状の出現頻度は、錐体路徴候が 64%～100%、小脳失調が 36%

～89%，知的障害が48%～61%，精神症状が44%～61%，てんかんが26%～33%，パーキンソニズムが9%と報告されており，末梢神経障害も神経生理学的検査でのみ検出される潜在性の障害も含めると41%～79%と高頻度に認められる^{7,8,10,12)}。神経症状の平均的な出現年齢は，知的障害が10歳未満，てんかんが10歳代～20歳代，錐体路徴候・小脳失調・精神症状が20歳代，パーキンソニズムが30歳代と報告されている^{7,10)}。

< 脊髄型 >

古典型とは別に，下肢の痙性や感覚障害などの慢性に進行するミエロパチーを主症状とする脊髄型の病型が存在することが，オランダやスペインから報告されている^{8,16)}。これらの論文に記載されている脊髄型の症例は，痙性麻痺以外の高度の神経症状，腱黄色腫，下痢を呈する例は比較的少なく，古典型に比べ比較的予後が良好である^{8,16)}。画像所見としては，頸髄～胸髄の側索および後索に長軸方向に長いT2強調像高信号病変を呈する症例が多い（後述）。

上記の症例に加え，近年，ミエロパチー以外の神経症状を全く欠く，純粋な脊髄型の脳腱黄色腫症が数例報告されている¹⁷⁻²⁰⁾。このうち2例は本邦からの報告であり，いずれの症例も成人発症で緩徐進行性の痙性対麻痺と脊髄性感覚障害による歩行障害を主訴に神経内科を受診している^{17,18)}。これらの報告から，原因不明の痙性対麻痺やミエロパチーとして見逃されている脳腱黄色腫症患者が存在する可能性があり，慢性に進行するミエロパチーの鑑別として本症を考慮すべきである。

< 新生児胆汁うっ滞型 >

脳腱黄色腫症で最も早期に出現しうる臨床症状は，新生児期から乳児期の遷延性黄疸や胆汁うっ滞であり，多くの症例は原因不明のいわゆる新生児肝炎・乳児肝炎などと診断されている。脳腱黄色腫症と診断された患者の後方視的検討^{9,10)}によると，新生児期から乳児期に明らかな遷延性黄疸や胆汁うっ滞所見の記録が残っていたのは11%～15%であったが，記録が残っていなかったり見過ごされていた症例が多いと考えられ，実際の新生児期から乳児期の遷延性胆汁うっ滞の頻度はより高いと予想される。記録が確認された症例の中には2ヶ月～8ヶ月間に及ぶ黄疸の遷延を認める例もあるが，基本的に乳児期に自然軽快している⁹⁾。しかし，肝不全が進行し生後4ヶ月で死亡した症例²¹⁾や，本症罹患者の同胞が13ヶ月齢時に胆汁うっ滞を伴って死亡したという報告⁹⁾もみられる。また，本症患者の同胞で胎児期に死亡したものが44家系中4名存在したと報告されている⁹⁾。乳児期の胆汁うっ滞に関して詳細な経過報告のある症例では，いずれもトランスアミナーゼとアルカリフォスファターゼの上昇は認めたものの，γグルタミルトランスぺプチダーゼ（γGTP）は上昇していなかった^{9,21,22)}。これは，胆汁うっ滞の原因が胆汁酸合成障害による胆汁分泌障害であるため，胆管の障害が起こりにくくγGTPが上昇しないためと考えら

れている。従って、新生児期・乳児期の胆汁うっ滞を示す例でこのような逸脱酵素のパターンをとっている場合には、脳腱黄色腫症をより強く疑う必要がある²¹⁾。乳児期に肝生検を施行した例では、巨細胞の出現とリンパ球浸潤、胆汁うっ滞等を呈する非特異的肝炎の所見であったと報告されている^{9,21,22)}。

新生児期から乳児期に胆汁うっ滞を呈した脳腱黄色腫症患者の予後に関する前向き研究はなく、これらの症例の何%が将来古典型または脊髓型の脳腱黄色腫症に移行するのかは不明である。

検査所見

<生化学的検査>

脳腱黄色腫症では、27-水酸化酵素の活性低下による生化学検査異常が認められる(図)。最も重要なのは血清コレステロール高値であり、本邦ではSRLで測定可能である。本邦で実施した全国調査における脳腱黄色腫症患者(全例成人)の血清コレステロールの平均値は $21.4 \pm 10.5 \mu\text{g/mL}$ ($5.8 \sim 49.6 \mu\text{g/mL}$)であった(健常者の平均値 \pm SD: $2.35 \pm 0.73 \mu\text{g/mL}$, SRLのデータ)。海外の複数の多数例の検討でも乳幼児(2.9~5.0歳)を含む全例(130例)で血清コレステロールの上昇が認められている^{7,8,10-12)}。

本症患者では尿中への胆汁アルコール排泄増加も認められるが、現在本邦で臨床検査として測定可能な検査施設は存在しない。

<画像検査>

MRIで両側性に小脳歯状核、淡蒼球、皮質脊髄路、小脳脚、脳室周囲白質にT2強調像高信号を認めることが本症の特徴である。病変の出現頻度は、脳室周囲白質が71~100%、歯状核が76~79%、皮質脊髄路が67~86%、淡蒼球が63~86%と報告されている^{7,23,24)}。さらに、ミエロパチーを呈する症例では、頸髄~胸髄の側索および後索にT2強調像高信号を認める場合がある^{16,17)}。

腱黄色腫もMRIを用いることにより定量的な評価が可能である。また、理学所見やMRIで腱黄色腫が明らかでない患者において、⁶⁷Gaシンチグラフィーで微細な黄色腫が検出された報告もある¹⁷⁾。

<遺伝子検査>

脳腱黄色腫症の原因遺伝子は、*CYP27A1* 遺伝子であり、患者は変異をホモ接合体または複合ヘテロ接合体で有する。これまでに50種類以上の変異が報告されており、ミスセンス変異が65%、ナンセンス変異が20%、欠失・挿入変異が16%、スプライス変異が18%を占める²⁵⁾。明らかな臨床型と表現型との相関は見いだされていない。*CYP27A1* 遺伝子以外の原因遺伝子は知られていない。

脳腱黄色腫症の診断基準

A 症状

1. 腱黄色腫
2. 進行性の神経症状または精神発達遅滞*
3. 若年発症の白内障
4. 若年発症の冠動脈疾患
5. 小児～若年発症の慢性の下痢
6. 若年発症の骨粗鬆症
7. 新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞

*進行性の神経症状としては、認知機能障害、小脳症状、錐体路症状、錐体外路症状、けいれん、脊髄性感覚障害、末梢神経障害などの頻度が高い

B 生化学的検査所見

血清コレステロール濃度 4.5 $\mu\text{g/mL}$ 以上

(健常者の平均値 \pm SD : 2.35 \pm 0.73 $\mu\text{g/mL}$)

C 遺伝学的検査

CYP27A1 遺伝子の変異

(変異をホモ接合体または複合ヘテロ接合体で認める)

D 鑑別診断

以下の疾患による血清コレステロール高値を除外する。

- 家族性高コレステロール血症
- シトステロール血症
- 閉塞性胆道疾患
- 甲状腺機能低下症

上記疾患の鑑別が困難な場合や上記疾患と脳腱黄色腫症の合併が否定できない場合は、*CYP27A1* 遺伝子検査を実施する。*CYP27A1* 遺伝子の病原性変異が確認された場合は、上記の疾患を合併していても脳腱黄色腫症の診断が可能である。

<診断のカテゴリー>

Definite : A の 1 項目以上 + B + C + D

Probable : A の 1 項目以上 + B + D

Possible : A の 1 項目以上 + B

重症度分類

文末の表を参考に重症度を決定する。

鑑別診断

臍黄色腫と血清コレスタノール高値を呈する家族性高コレステロール血症とシトステロール血症が重要な鑑別疾患となる。但し、これらの疾患では、胆汁うっ滞、慢性の下痢、白内障、骨粗鬆症、神経症状を呈することはないため、これらの症状を認める場合は臍黄色腫症が強く疑われる。この他、閉塞性胆道疾患や甲状腺機能低下症で血清コレスタノールが上昇する場合があります鑑別が必要である。

神経症状の観点からは、脊髄小脳変性症や痙性対麻痺との鑑別が重要である。原因が特定できない小脳失調症や痙性麻痺の症例、特に MRI で小脳歯状核、淡蒼球、皮質脊髄路、小脳脚、脳室周囲白質、または頸髄～胸髄の側索および後索に T2 強調像高信号を認める症例では、本症を疑い血清コレスタノールの測定を実施する必要がある。

治療

<ケノデオキシコール酸>

臍黄色腫症の治療は、*CYP27A1* 遺伝子変異に起因する胆汁酸合成障害（図）によって著減しているケノデオキシコール酸の補充療法が中心となる。ケノデオキシコール酸投与により胆汁酸合成経路の律速酵素であるコレステロール 7 α -水酸化酵素へのネガティブフィードバック（図）が正常化し、血清コレスタノールの上昇や尿中への胆汁アルコール排泄増加といった生化学的検査異常が改善する。また、その結果として組織へのコレスタノールの蓄積が抑制される。

臨床的にも、ケノデオキシコール酸の投与により下痢は速やかに改善し²⁶⁾、臍黄色腫も退縮傾向を示す場合もある²⁷⁾。骨粗鬆症に関しても骨密度が増加したとする報告がある²⁸⁾。認知機能、痙性麻痺、小脳症状、末梢神経障害などの精神・神経症状や脳波所見に関しても、早期治療による改善が期待できる^{12,29)}。

ケノデオキシコール酸の投与量は成人例では 750 mg/日¹²⁾、小児例では 15 mg/kg/日²⁹⁾が推奨されている。本剤の副作用としては肝機能障害が多く、このため薬剤の減量や中止をせざるを得ない場合もある¹⁷⁾。乳幼児では本剤投与により肝腫大を伴う黄疸を呈した例も報告されている³⁰⁾。この症例では、5 mg/kg/日の投与量で治療を再開したところ、2.8 歳までの観察で肝機能障害の再燃はなく、血清コレスタノールも基準値内に維持され、精神運動発達も良好に経過したと報告されている³⁰⁾。同様に、比較的低用量でも血清コレスタノールの低下が認められる症例があり、推奨量での治療が困難な場合には、副作用がない範囲の投与量での継続が望ましい。

本邦ではケノデオキシコール酸（チノカプセル[®]）は胆石症に対して認可されており、

脳髄黄色腫症に対する使用は保険適応外となる。

<ヒドロキシメチルグルタリル CoA (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬>

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン製剤）は高コレステロール血症の治療薬として広く用いられているが、本剤によりコレスタノールの産生も抑制される（図）可能性が高いことから、脳髄黄色腫症に対してもスタチン製剤による治療が試みられている（保険適応外）。スタチン製剤単独の有効性に関しては、ロバスタチン（13mg/日）で血清コレスタノールの正常化と黄色腫の縮小が認められたとの報告³¹⁾がある一方で、ロバスタチン（40mg/日）は血清コレスタノール値を低下させなかったとの報告もあり³²⁾、その評価は一定していない。

多くの症例ではケノデオキシコール酸との併用でスタチン製剤が用いられており、ケノデオキシコール酸にスタチン製剤を追加することにより血清コレスタノールの更なる低下が認められた報告^{27,33)}や、尿中への胆汁アルコール排泄が正常化したとの報告がある³⁴⁾。一方、併用療法からスタチン製剤単独へ変更することで、コレスタノールの再上昇とともに臨床症状の増悪をきたしたとの報告もある^{27,34)}。

<LDL アフェレーシス>

LDL アフェレーシスにより脳髄黄色腫症患者の血清コレスタノールの低下が認められるが（保険適応外）、その臨床症状に対する効果については一定の見解は得られていない³⁵⁻³⁷⁾。また、LDL アフェレーシスの2週間後には血清コレスタノールは前値に戻ってしまうことが報告されている³⁷⁾。脳髄黄色腫症では長期的な疾患管理が必要であることや、治療侵襲性という観点から、LDL アフェレーシスは本症の治療として現実的な選択ではないとする意見がある³⁸⁾。

<個々の症状に対する治療>

脳髄黄色腫症の全身症状のうち高頻度に認められる白内障は手術療法の適応となる。髄黄色腫に関しては、疼痛や機能障害を呈する場合や整容上の問題がある場合には手術療法を考慮する^{39,40)}。

本症に関連した精神・神経症状は多彩であり、個々の症状に対する対症療法が必要となる。具体的には、うつなどの精神症状に対する薬物療法⁴¹⁾、てんかんに対する抗てんかん薬^{42,43)}、パーキンソニズムに対するL-ドーパ療法⁴⁴⁾、ジストニアに対するボツリヌス療法⁴⁵⁾などが挙げられる。てんかんは、抗てんかん薬でコントロール良好な例が多い⁷⁾。パーキンソニズムに関しては、L-ドーパの効果は限定的であり、ケノデオキシコール酸による治療にもかかわらず進行性の経過をとる例が多いとされている⁴⁴⁾。

確定診断後のフォローアップの指針

新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞や冠動脈疾患の急性期，白内障や腱黄色腫症に対する外科的手術の際には入院管理が必要である．状態が落ち着いていれば，1～3ヶ月毎の外来評価を実施する．

- 外来では，一般的な身体所見に加え，神経学的な評価を行う．
- 一般的な血液生化学検査（血算，肝・腎機能，脂質）は年2回程度，治療薬変更後や異常値が認められた際にはより頻回に実施する．
- 血清コレステロール（保険適応外）は治療効果判定の指標となるため，最低年1回，治療薬変更後はより頻回に検査することが推奨される．
- 白内障などの眼科的評価，骨密度の測定，心電図・胸部レントゲン・心エコーなどによる心機能評価，脳・脊髄MRI，脳波，神経生理検査は，各症状の好発年齢や状況に応じて1～数年ごとに実施する．

予後

新生児～乳児期に肝不全や胆汁うっ滞で死亡する場合がある^{9,21)}．小児期以降は，精神・神経症状の重症度が患者のQOLを大きく左右する．また，本症において生じうる若年性動脈硬化症・心血管病変は，成人以降に致死的なイベントとなりうる¹⁵⁾．治療前の血清コレステロール値と治療反応性との相関はないとされている⁸⁾．

脳腱黄色腫症は治療可能な疾患であり早期治療により良好な経過をとりうるが，一旦重篤な精神・神経症状が確立してしまうと治療による症状の改善は限定的であり，神経症状が進行していくことが報告されている^{8,13)}．治療反応性，機能予後，生命予後の改善には早期診断・早期治療が極めて重要である⁴⁶⁾．

文献

- 1) Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, *et al.* Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem* 1991;266:7779-83.
- 2) Cali JJ, Russell DW. Characterization of human sterol 27-hydroxylase. A mitochondrial cytochrome P-450 that catalyzes multiple oxidation reaction in bile acid biosynthesis. *J Biol Chem* 1991;266:7774-8.
- 3) 小山信吾, 加藤丈夫. 脳腱黄色腫症の病態. *臨床神経* 2016;56:821-6.
- 4) 関島良樹. 脳腱黄色腫症の疾患概念と臨床像の多様性. *神経内科* 2017; 86:368-73
- 5) Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, *et al.* Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science (New York, NY)* 1999;284:1362-5.
- 6) Appadurai V, DeBarber A, Chiang PW, *et al.* Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. *Molecular genetics and*

metabolism 2015;116:298-304.

- 7) Verrips A, Hoefsloot LH, Steenbergen GC, *et al.* Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2000;123:908-19.
- 8) Pilo-de-la-Fuente B, Jimenez-Escrig A, Lorenzo JR, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur J Neurol* 2011;18:1203-11.
- 9) Clayton PT, Verrips A, Sistermans E, *et al.* Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of inherited metabolic disease* 2002;25:501-13.
- 10) Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, *et al.* A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of inherited metabolic disease* 2014;37:421-9.
- 11) Lee MH, Hazard S, Carpten JD, *et al.* Fine-mapping, mutation analyses, and structural mapping of cerebrotendinous xanthomatosis in U.S. pedigrees. *J Lipid Res* 2001;42:159-69.
- 12) Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1984;311:1649-52.
- 13) Berginer VM, Gross B, Morad K, *et al.* Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. *Pediatrics* 2009;123:143-7.
- 14) Inanloorahatloo K, Zand Parsa AF, Huse K, *et al.* Mutation in CYP27A1 identified in family with coronary artery disease. *Eur J Med Genet* 2013;56:655-60.
- 15) Valdivielso P, Calandra S, Duran JC, *et al.* Coronary heart disease in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of internal medicine* 2004;255:680-3.
- 16) Verrips A, Nijeholt GJ, Barkhof F, *et al.* Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 1999;122:1589-95.
- 17) Abe R, Sekijima Y, Kinoshita T, *et al.* Spinal form cerebrotendinous xanthomatosis patient with long spinal cord lesion. *The journal of spinal cord medicine* 2016;39:726-9.
- 18) Yanagihashi M, Kano O, Terashima T, *et al.* Late-onset spinal form xanthomatosis without brain lesion: a case report. *BMC neurology* 2016;16:21.
- 19) Nicholls Z, Hobson E, Martindale J, *et al.* Diagnosis of spinal xanthomatosis by next-generation sequencing: identifying a rare, treatable mimic of hereditary spastic paraparesis. *Practical neurology* 2015;15:280-3.
- 20) Saute JA, Giugliani R, Merkens LS, *et al.* Look carefully to the heels! A potentially treatable cause of spastic paraplegia. *Journal of inherited metabolic disease* 2015;38:363-4.
- 21) von Bahr S, Bjorkhem I, Van't Hooft F, *et al.* Mutation in the sterol 27-hydroxylase gene associated with fatal cholestasis in infancy. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2005;40:481-6.
- 22) Pierre G, Setchell K, Blyth J, *et al.* Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis

- with cholic acid therapy. *Journal of inherited metabolic disease* 2008;31 Suppl 2:S241-5.
- 23) Barkhof F, Verrrips A, Wesseling P, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: the spectrum of imaging findings and the correlation with neuropathologic findings. *Radiology* 2000;217:869-76.
 - 24) De Stefano N, Dotti MT, Mortilla M, *et al.* Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2001;124:121-31.
 - 25) Gallus GN, Dotti MT, Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci* 2006;27:143-9.
 - 26) van Heijst AF, Wevers RA, Tangerman A, *et al.* Chronic diarrhoea as a dominating symptom in two children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 1996;85:932-6.
 - 27) Nakamura T, Matsuzawa Y, Takemura K, *et al.* Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholestanol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1991;40:741-6.
 - 28) Martini G, Mignarri A, Ruvio M, *et al.* Long-term bone density evaluation in cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of improvement after chenodeoxycholic acid treatment. *Calcified tissue international* 2013;92:282-6.
 - 29) van Heijst AF, Verrrips A, Wevers RA, *et al.* Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Eur J Pediatr* 1998;157:313-6.
 - 30) Huidekoper HH, Vaz FM, Verrrips A, *et al.* Hepatotoxicity due to chenodeoxycholic acid supplementation in an infant with cerebrotendinous xanthomatosis: implications for treatment. *Eur J Pediatr* 2016;175:143-6.
 - 31) Lewis B, Mitchell WD, Marenah CB, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: biochemical response to inhibition of cholesterol synthesis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:21-2.
 - 32) Batta AK, Salen G, Tint GS. Hydrophilic 7 beta-hydroxy bile acids, lovastatin, and cholestyramine are ineffective in the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 2004;53:556-62.
 - 33) Verrrips A, Wevers RA, Van Engelen BG, *et al.* Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1999;48:233-8.
 - 34) Luyckx E, Eyskens F, Simons A, *et al.* Long-term follow-up on the effect of combined therapy of bile acids and statins in the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: a case report. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;118:9-11.
 - 35) Mimura Y, Kuriyama M, Tokimura Y, *et al.* Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis

- with low-density lipoprotein (LDL)-apheresis. *J Neurol Sci* 1993;114:227-30.
- 36) Dotti MT, Lutjohann D, von Bergmann K, *et al.* Normalisation of serum cholestanol concentration in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis by combined treatment with chenodeoxycholic acid, simvastatin and LDL apheresis. *Neurol Sci* 2004;25:185-91.
- 37) Ito S, Kuwabara S, Sakakibara R, *et al.* Combined treatment with LDL-apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductase inhibitor for cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci* 2003;216:179-82.
- 38) Berginer VM, Salen G. LDL-apheresis cannot be recommended for treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci* 1994;121:229-32.
- 39) 村松英俊, 齋藤昌美, 梁井まり, 他. 脳髄黄色腫症に対する外科的治療の経験. 日本形成外科学会誌 2009;29:27-33.
- 40) 梶ひろみ, 梶彰吾, 鶴田純二, 他. 巨大なアキレス腱黄色腫を free flap で再建した脳髄黄色腫症の 1 例. 形成外科 1993;36:693-9.
- 41) Fraidakis MJ. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. *Translational psychiatry* 2013;3:e302.
- 42) Arlazoroff A, Roitberg B, Werber E, *et al.* Epileptic seizure as a presenting symptom of cerebrotendinous xanthomatosis. *Epilepsia* 1991;32:657-61.
- 43) Koyama S, Kawanami T, Tanji H, *et al.* A case of cerebrotendinous xanthomatosis presenting with epilepsy as an initial symptom with a novel V413D mutation in the CYP27A1 gene. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:1021-3.
- 44) Su CS, Chang WN, Huang SH, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis patients with and without parkinsonism: clinical characteristics and neuroimaging findings. *Mov Disord* 2010;25:452-8.
- 45) Lagarde J, Sedel F, Degos B. Blepharospasm as a new feature of cerebrotendinous xanthomatosis. *Parkinsonism & related disorders* 2013;19:764-5.
- 46) Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, *et al.* Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clinical neuropharmacology* 2013;36:78-83.

重症度分類表

modified Rankin Scale (mRS), 食事・栄養, 呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて, いずれかが3以上を対象とする.

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

	modified Rankin Scale	参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
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	自覚症状および他覚症状はあるが, 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
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	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが, 日常生活は自立している状態である
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	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが, 通常歩行, 食事, 身だしなみの維持, トイレなどには介助を必要としない状態である
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	通常歩行, 食事, 身だしなみの維持, トイレなどには介助を必要とするが, 持続的な介護は必要としない状態である
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	常に誰かの介助を必要とする状態である常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

食事・栄養 (N)

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 (R)

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.

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状, 検査所見等に関して, 診断基準上に特段の規定がない場合には, いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし, 当該疾病の経過を示す臨床症状等であって, 確認可能なものに限る).
2. 治療開始後における重症度分類については, 適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で, 直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする.
3. なお, 症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが, 高額な医療を継続することが必要な者については, 医療費助成の対象とする.

脳腱黄色腫症の診断基準

A 症状

1. 腱黄色腫
2. 進行性の神経症状または精神発達遅滞*
3. 若年発症の白内障
4. 若年発症の冠動脈疾患
5. 小児～若年発症の慢性の下痢
6. 若年発症の骨粗鬆症
7. 新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞

*進行性の神経症状としては、認知機能障害、小脳症状、錐体路症状、錐体外路症状、けいれん、脊髄性感覚障害、末梢神経障害などの頻度が高い

B 生化学的検査所見

血清コレスタノール濃度 4.5 $\mu\text{g/mL}$ 以上

(健常者の平均値 \pm SD : 2.35 \pm 0.73 $\mu\text{g/mL}$)

C 遺伝学的検査

CYP27A1 遺伝子の変異

(変異をホモ接合体または複合ヘテロ接合体で認める)

D 鑑別診断

以下の疾患による血清コレスタノール高値を除外する。

- 家族性高コレステロール血症
- シトステロール血症
- 閉塞性胆道疾患
- 甲状腺機能低下症

上記疾患の鑑別が困難な場合や上記疾患と脳腱黄色腫症の合併が否定できない場合は、*CYP27A1* 遺伝子検査を実施する。*CYP27A1* 遺伝子の病原性変異が確認された場合は、上記の疾患を合併していても脳腱黄色腫症の診断が可能である。

<診断のカテゴリー>

Definite : A の 1 項目以上 + B + C + D

Probable : A の 1 項目以上 + B + D

Possible : A の 1 項目以上 + B