

## 139 先天性大脳白質形成不全症

### ○ 概要

#### 1. 概要

中枢神経系の髄鞘の形成不全により大脳白質が十分に構築されないことによっておこる症候群である。生直後からの眼振と発達遅滞、痙性四肢麻痺、小脳失調やジストニアなどの症状を呈する。代表的なものはペリツェウス・メルツバッハ病(PMD)である。PMDを含め、下記のこれまでに11疾患が同定されている。

- (1) ペリツェウス・メルツバッハ病
- (2) ペリツェウス・メルツバッハ様病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) アラン・ハーンドン・ダドリー症候群
- (6) Hsp60 シャペロン病
- (7) サラ病
- (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、ワーデンバーグ症候群、ヒルシュスプルング病

#### 2. 原因

ほとんどが遺伝性である。11疾患すべてにおいて原因遺伝子が同定されている。最も頻度が高い PMD は PLP1 遺伝子の変異でおこる。それ以外に、GJC2、TUBB4A、MBP、SLC16A2、HSPD1、SLC17A5、POLR3B、FAM126A、POLR3A、SOX10 などの遺伝子の異常でおこる事が知られている。一方で、臨床的に先天性大脳白質形成不全症と診断された患者の3分の2程度でしか原因遺伝子変異が見いだされておらず、上記以外にも未同定の疾患原因遺伝子が存在すると思われる。

#### 3. 症状

末梢神経障害の合併の有無により2群に分類される。PMD では、生直後から遅くも1ヶ月程度までに眼振に気づかれる。著明な発達遅滞を主徴とし、生後から半年程度までは筋緊張低下、錐体路障害による痙性四肢麻痺。1歳過ぎに小脳症状としての企図振戦、2歳頃にはアテトーゼ様の異常肢位が発現してくる。それ以外の疾患では、これらの症状以外に他の随伴症状を呈する事がある。

#### 4. 治療法

痙攣・痙性に関して各種抗痙攣薬・筋弛緩薬が対症療法として用いられるが、現在のところ、根本的な治療法はない。

#### 5. 予後

重度の精神運動発達遅滞のため、多くの患者は生涯にわたって生活全般にわたる介助を要する。発達は一定年数後に停止し、10歳代から緩徐に退行する事が多い。重症患者は、10歳前後で死亡する事がある。多くは20～30歳代まで生存すると思われる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200 人
2. 発病の機構  
不明(疾患原因遺伝子は同定されているが、発病に関する病態は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(抗痙攣薬・筋弛緩薬などによる対症療法のみ。)
4. 長期の療養  
必要(重度の精神運動発達遅滞を呈するため、多くは自宅療養。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
最大発達到達度に基づく Cailloux らの分類(form 0 から form 4)を用いて、0～2または 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。

○ 情報提供元

「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究」  
「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療を目指した研究」  
「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」  
研究代表者 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 室長 井上健

## <診断基準>

### (1)ペリツェウス・メルツバツハ病

#### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
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
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア

#### 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。)
2. 遺伝子解析: *PLP1* 異常 (保険診療として収載)
3. 聴性脳幹反応での II ないし III 波以降の消失

I.のうち1. を含む二つ以上と II. 1. および、2.または 3.を満たす男性を本症と診断する。

### (2)ペリツェウス・メルツバツハ様病1

#### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
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
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア

#### 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。)
2. 遺伝子解析: *GJC2* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上と II. 1. に加え、2. を満たす男性および女性を本症と診断する。

### (3)基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症

#### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺

2. 眼振の頻度は少ない
3. 精神運動発達遅滞
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
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア、アテトーゼ

## 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。)
2. 遺伝子解析; *TUBB4* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上と II.1.または 2.を満たすものを本症と診断する。

## (4)18q 欠失症候群

### I. 主要臨床症状

成長障害(特に低身長)、発達遅滞、筋緊張低下、協調運動障害、眼振、伝音性難聴、けいれん、小頭症、顔面正中部低形成、くぼんだ眼球、眼裂狭小、鯉様の口などの多様な臨床症状を呈する。

### 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。症例により程度が様々。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 遺伝子解析; G 分染法染色体検査および FISH 法にて 18q21→qter の長腕端部の欠失を認める。

I.のうち1. 2.を含む2項目以上と、II.1.および 2.を満たすものを本症と診断する。

## (5)アラン・ハーンドン・ダドリー症候群

### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
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
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア

### 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。)
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。

### 3. 遺伝子解析;*SLC16A2*異常

I.のうち1. を含む二つ以上とII.1.および2.または3.を満たすものを本症と診断する。

### (6)HSP60 chaperon 病

#### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
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
5. 基底核障害:固縮、ジストニア
6. てんかん、成長障害

#### 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。)
2. 遺伝子解析;*HSPD1*異常

I.のうち1. を含む二つ以上とII. の1.または2.を満たすものを本症と診断する。

### (7)サラ病

#### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
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
5. 基底核障害:固縮、ジストニア

#### 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。)
2. 尿中遊離シアル酸の増加
3. 遺伝子解析;*SLC17A5*異常

I.のうち1. を含む二つ以上とII.の1.および2.または3.を満たすものを本症と診断する。

## (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

### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
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
5. 基底核障害:固縮、ジストニア

### 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。)
2. 遺伝子解析;*POLR3A* あるいは *POLR3B* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上とII. の 1. または 2.を満たすものを本症と診断する。

## (9)先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症

### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 白内障
3. 精神運動発達遅滞
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
5. 末梢神経障害:筋力低下と下肢遠位筋の萎縮

### 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)
2. 末梢神経伝導速度の低下
3. 遺伝子解析;*FAM126A* 異常

I.のうち1. 2.を含む二つ以上とII. の 1.および 2.または 3.を満たすものを本症と診断する。

## (10)失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症

### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 歯牙低形成

3. 精神運動発達遅滞
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
5. 下垂体低ゴナドトロピン性性腺機能低下

## 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。加えて小脳の萎縮。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. パノラマ撮影で切歯の欠損
3. 遺伝子解析；*POLR3A* (10q22.3) あるいは *POLR3B* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上とII.の 1.および 2.または 3.を満たすものを本症と診断する。

## (11) 脱髓型末梢神経炎、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

### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
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
5. 脱髓性末梢神経障害
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
7. ヒルシュスプルング病

### 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。)
2. 末梢神経伝導速度の低下
3. 遺伝子解析；*SOX10* 異常

I.の 1.5.6.7.からの 3 項目を含む4項目以上の症状を呈し、II.の 1.および 2.または 3.を満たすものを本症と診断する。

## ＜重症度分類＞

Cailloux らの分類 (Cailloux et al. EurJHumGenet 2000;8:837-845) を用いて、0～2 または 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。

Form 0 運動発達なし

Form 1 定頸まで獲得(2-4歳の間に)

Form 2 座位まで獲得(2-5歳の間に)

Form 3 座位を獲得(1-2歳の間に)後、補助歩行まで可能

Form 4 自立歩行が可能

## 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、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
6_	死亡	

日本脳卒中学会版

## 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。