

2023年11月7日放送

脳髄黄色腫症の早期診断と治療に向けて

長野県立こども病院
副院長 稲葉 雄二

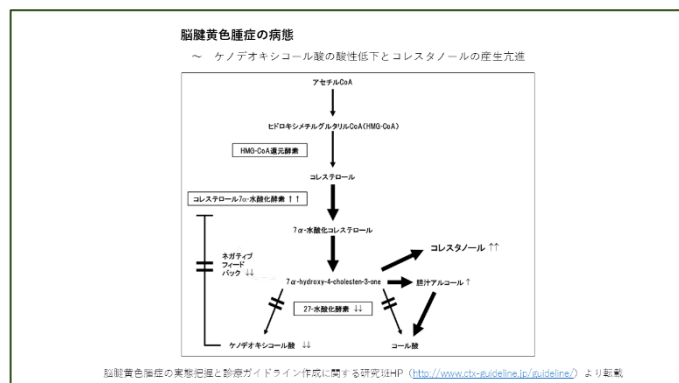
脳髄黄色腫症は、神経組織をはじめとする全身諸臓器にコレスタノールという物質が蓄積する進行性疾患で、難病指定されています。通常は成人期に診断されますが、近年、診断と治療法が確立し、小児期に如何に早く治療開始できるかが重要な疾患となりましたので、その点を踏まえ、ご説明します。

まず、基本病態、そして疫学、症状、診断と治療、最後に早期発見の方法についてご説明します。

基本病態

この疾患の原因は、ミトコンドリアのチトクローム P450 酵素の一つであります 27-水酸化酵素をコードする *CYP27A1* という遺伝子の変異によって、酵素活性が低下することによります。

この酵素は、肝臓でのコール酸とケノデオキシコール酸の合成に必須の酵素です。活性低下によって、ケノデオキシコール酸の合成が著しく減少するとともに、その前駆物質からのコレスタノール合成が増加します。さらに、ケノデオキシコール酸は胆汁酸合成経路の律速酵素をネガティブフィードバックで抑制しているため、ケノデオキシコール酸が減少するとネガティブフィードバックがかかりにくくなって、より一層コレスタノールが増加します。その結果、産生が亢進したコレスタノールが脳、脊髄、腱、水晶体、血管などの組織に沈着し、様々な障害を惹



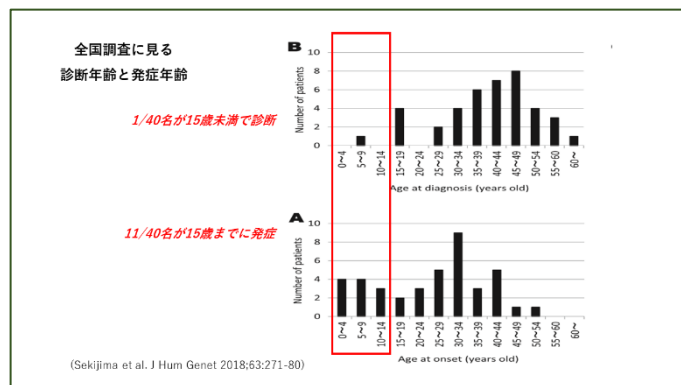
起するのが、基本病態です。

疫学

次に疫学です。

信州大学の関島教授が中心となって行なった全国調査では、40名の患者さんの存在が確認されました。平均発症年齢が24.5歳であったのに対して、診断されたのは平均41歳と、15年以上の診断ラグがありました。小児期に注目すると、10歳未満で発症した方が8名、10代での発症が5名でしたが、20歳までに診断された方は13名中5名でした。

また、遺伝情報のデータベースを用いて、この遺伝子の病原性変異頻度を検討した研究によると、東アジア人では約60,000人に1人と推測されました。すなわち、本邦の患者数は計算上1,000名以上に上り、報告例の10倍以上の未診断患者が存在する可能性があります。



症状

次に、本疾患の症状について、年代別にご説明します。

まず、新生児期には、遷延性の黄疸や胆汁うっ滞を来すことがあり、しばしば原因不明の乳児肝炎と診断されています。

後方視的検討によりますと、脳髄黄色腫症の患者で乳児期に明らかな遷延性黄疸の記録が残っていたのは11~15%とされていますが、気付かれていないケースは少なからずあると考えられます。この時期の症状は、基本的には自然軽快するとされていますが、海外の報告の中には肝不全が進行し生後4か月で死亡した症例や、数ヶ月に及ぶ黄疸の遷延を認めた重症例の報告もあります。特徴的な検査所見としては、ASTやALTの上昇は認めるものの、 γ GTPの上昇は起こしにくいとされています。肝生検所見は非特異的肝炎の所見で、生検だけでの診断は難しいと考えられます。

	発症年齢		発現頻度	
	海外の報告	本邦の調査 (年)	海外の報告	本邦の調査 (%)
新生児胆汁うっ滞			11-15	0
難治性下痢	3.7-9.8	18.5	35-92	20
知的障害、発達遅滞	6.5	7.4	60	70*
てんかん	10.3	12.3	10-33	10
若年性白内障	10代	30.3	71-96	60
健黄色腫	20代以降	33.6	50-100	95
痙性対麻痺	20-30代	38.1	64-100	60
小脳失調	20-30代	34.3	36-89	42.5
パーキンソン症状	30代	36.0	9-20	20
認知機能低下	30代以降	37.7	48-70	70*
骨粗鬆症・病的骨折	30代以降	44.0	10-67	10
冠動脈疾患		52.5		20

次に、幼児期から学童期にみられる症状です。

発達の遅れ、知的障害、難治性下痢、白内障、てんかん発作が知られています。

知的障害は本症の 48～70%に合併し、小児期では発達の遅れとして気づかれます。さらに、行動や人格の障害、気分・感情障害、そして学習障害が生じやすいとされ、いわゆる神経発達症の症状を呈している可能性があります。

てんかんの合併は 26～33%とされ、その平均発症年齢は 10.3 歳でした。てんかんを発症しないまでも、脳波異常の出現率は高く、徐波化が 90%の患者で、てんかん性放電を 70%で認めたとの報告があります。

小児期にはこれら神経や発達の問題に加え、35～92%が下痢を反復して受診した既往がありました。下痢の平均発症年齢は 3～10 歳でした。若年性白内障は 71～96%で、多くは 10 代で気づかれていました。

以上が、小児期の症状ですが、いずれも、非特異的な症状ですので、気付かれにくい原因の一つになっていると言えます。

続いて、成人期ですが、病名にある腱の黄色腫は 50～100%の患者で認められ、多くは 20 代で気付かれます。アキレス腱に好発するのは有名ですが、膝蓋腱や上腕三頭筋腱などにも見られます。

成人期の神経症状は知的障害、小脳失調、ジストニアやパーキンソニズム、痙性歩行、てんかん発作、末梢神経障害など多彩です。認知症や精神病性の症状は成人期にも見られます。脳の MRI 画像では、様々な領域で T2・FLAIR で高信号を来することが知られていますが、小児例での報告はありません。

診断・治療

次に、診断について述べます。

診断基準は、「脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究班」の HP にありますが、簡単に申します。

これまで述べた何らかの症状に加え、生化学的マーカーである血清中のコレステロール濃度の測定が最も簡便かつ重要です。カットオフ値は 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、それ以上であれば本症を疑います。

疑ったら、コレステロール高値を来しうる疾患として、家族性高脂血症などを除外します。確定診断としては *CYP27A1* 遺伝子の変異を確認してなされます。コレステロール測定は外注業者に依頼可能で、遺伝子検査は研究班のホームページから依頼できます。

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 <small>*認知機能障害、小脳症状、腱性路症状、腱性外路症状、けいれん、 腎臓性感覚障害、末梢神経障害などの頻度が高い</small>	B. 検査所見 血清コレステロール濃度 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 (健常者の平均値 \pm SD: 2.35 \pm 0.73 $\mu\text{g}/\text{mL}$) C 遺伝学的検査 <i>CYP27A1</i> 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 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、甲状腺機能低下症などによる血清コレステロール高値を除外する。
<診断のカテゴリー> Definite : A \geq 1 項目 + B + C + D Probable : A \geq 1 項目 + B + C Possible : A \geq 1 項目 + B	

次に、治療です。

治療は、ケノデオキシコール酸の経口投与によってなされます。

病態でご説明したとおり、ネガティブフィードバックの抑制によって亢進していた胆汁酸合成経路が、ケノデオキシコール酸の投与によってネガティブフィードバックが正常に機能し、血清コレスタノールの濃度の異常な産生が解除されます。

小児例では下痢が速やかに改善し、1年後には発達の遅れも改善したという報告があります。しかし、精神・神経症状が明確になった後では、治療効果は限定的で、病状は進行するとされています。

本症の長期フォローアップ研究によりますと、24歳以前にケノデオキシコール酸で治療開始された症例では、神経症状の改善または進行抑制を認めました。しかし、24歳以降に治療開始された症例では、血清コレスタノール値が低下したにもかかわらず、神経症状の改善例はわずかで、進行性の機能低下を呈しました。すなわち、治療反応性と予後の改善には小児期における治療の開始が極めて重要といえます。

なお、日本ではケノデオキシコール酸は、胆石症に適応のあるチノカプセルとして知られています。近年、脳髄黄色腫症に対する治験がなされましたので、今後、適応取得すると思われます。

早期発見の方法

それでは、小児期における早期発見のポイントについて述べます。

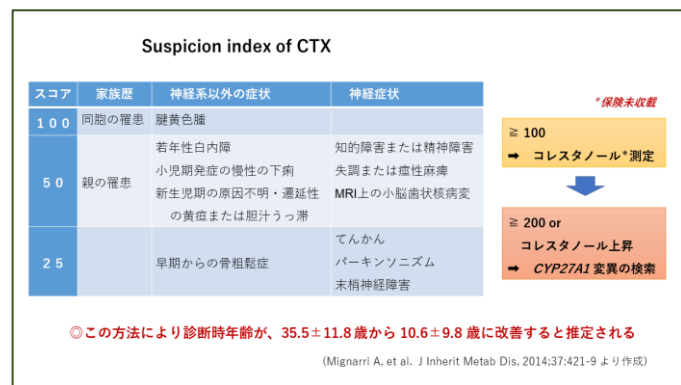
海外では、濾紙血を用いた新生児スクリーニングが研究されていますが、実用化にはまだ時間はかかると思いますので、是非知っておいていただきたいのが、早期に疑うための **Suspicion index** の存在です。

簡単に申し上げますと、以下の症状のうち、2種類以上当てはまる場合には、血清コレスタノール値を測定せよ、といったものです。

その症状は、脳髄黄色腫の家族歴、新生児期の原因不明の遷延性黄疸や胆汁うっ滞、若年性白内障、小児期発症の慢性の下痢、知的障害や精神症状などの神経発達症に見られる症状、運動失調や痙性対麻痺、MRI上の小脳歯状核病変です。そして、血清コレスタノールが高値であれば遺伝子検査に進みます。

この評価方法を用いることによって平均 35.5 歳で診断されていたものが、10.6 歳に診断されると推定されています。

この評価方法を用いることによって平均 35.5 歳で診断されていたものが、10.6 歳に診断されると推定されています。



繰り返しになりますが、脳髄黄色腫症はまれな疾患ではありますが、小児期に診断し治療を開始することによって成人期に進行する神経学的予後を大きく改善し、人生を変えることができます。是非、小児科診療の中で、認識していただけたらと思います。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>