

## 脳髄黄色腫症の早期診断のために

### 脳髄黄色腫症(CTX：cerebrotendinous xanthomatosis)とは？

脳髄黄色腫症は、若年性白内障、下痢、種々の神経症状(精神発達遅滞、てんかん、知的障害など)、髄黄色腫、動脈硬化、骨粗鬆症、新生児期の胆汁うっ滞／黄疸など多彩な症状を呈する常染色体劣性遺伝疾患(CYP27A1 遺伝子の変異を原因とする)です。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検討されており、本症を早期診断し、症状が深刻化する前に治療開始することが非常に重要と考えられています([脳髄黄色腫症診療ガイドライン 2018](#))。

### 脳髄黄色腫症の疫学

「脳髄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」が実施した「脳髄黄色腫症に関する全国疫学調査」(2012年9月～2015年8月)において、日本全国で40名の患者が確認されました。また、遺伝子の病原性変異頻度から推測した場合、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ります。

本邦の全国疫学調査の結果では、発症から診断までに平均で16.5±13.5年を要しており、特に小児期において、症状が現れているにもかかわらず診断・治療に至らず、成人後に症状が進行してから、診断に至る例がほとんどです。従って、小児期に診断し、早期に治療を開始することにより、各種症状の発現を抑制し、不自由なく日常生活を送れるようにすることが期待されます。

### 小児期に発現する臨床症状

脳髄黄色腫症で最も早期に現れる症状・所見は、新生児期の原因不明の遷延性黄疸や胆汁うっ滞です。本症と診断された患者の後方視的検討によると、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%ですが、特記すべき所見として認識されず見過ごされた症例は少なくないと考えられ、実際の頻度はより高いと推測されます。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るものの、γグルタミルトランスペプチダーゼ値の上昇を認めませんでした。したがって、新生児胆汁うっ滞を示す患者でこのような逸脱酵素のパターンを呈している場合には、本症の存在に留意して対応する必要があります。

新生児期の遷延性黄疸や胆汁うっ滞以外に、小児期に見られやすい症状として、白内障、難治性下痢、知的障害、発達遅滞、てんかん発作が知られています。若年性白内障は本症患者の71～96%で認め、多くは10歳代で気づかれています。本症の35～92%が小児期に下痢を反復して小児科の受診歴があり、下痢の平均発症年齢は3.7～9.8歳です。知的障害は本症の48～70%に合併し、小児早期には発達遅滞として気づかれます。本症における発達遅滞の平均発症年齢は6.5歳です。また、てんかんの合併を33%の患者で認め、平均発症年齢は10.3歳です。

これらの小児期から発現する症状は、本症の小児期の診断の鍵となると考えられます。ただし、すべての症状が必ず出現するという訳ではなく、症例ごとに臨床像が異なる場合があることに注意が必要です。

## 脳腱黄色腫症が疑われましたら

本症は早期診断(別紙「脳腱黄色腫症の診断基準」参照)が重要なポイントとなりますので、以下のような患者さまにお心当たりがございましたら、脳神経内科医等に相談のうえ、血清コレステロール濃度測定(保険適応外:(株)エスアールエルで測定可能)および CYP27A1 遺伝子検査(保険適応外)の実施をご検討ください。

- 若年で白内障になった方
- 何度も下痢で受診する方
- 精神発達遅滞、てんかん、知的障害(学習障害など)のある方
- 新生児期の原因不明の胆汁うっ滞、黄疸、肝障害のある方

## 血清コレステロール濃度測定および CYP27A1 遺伝子検査、 その他脳腱黄色腫症に関する相談の連絡先

〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1  
信州大学医学部 内科学第三 教授 関島 良樹  
TEL:0263-37-2671、FAX:0263-37-3427  
Email: sekijima@shinshu-u.ac.jp

## CYP27A1 遺伝子検査の依頼先

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に関する研究班  
原発性高脂血症に関する調査研究班  
ホームページからオーダー可(無償):<http://www.ctx-guideline.jp/guideline/>

## 参考文献

- 1) 脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018. 日本神経学会. [Internet].2018 [cited 2019 September 5]. Available from: <http://www.ctx-guideline.jp/>
- 2) Sekijima Y, Koyama Y, Yoshinaga T, Koinuma M, Inaba Y. Nationwide survey on cerebrotendinous xanthomatosis in Japan. J Hum Genet. 2018;63(3):271-80.
- 3) 稲葉 雄二, 関島 良樹. 小児期から認知されるべき疾患 脳腱黄色腫症. 日児誌 2020;124(10):1475-83.

## 脳腱黄色腫症の診断基準

<p><b>A 症状</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 腱黄色腫</li> <li>2. 進行性の神経症状*または精神発達遅滞</li> <li>3. 若年発症の白内障</li> <li>4. 若年発症の冠動脈疾患</li> <li>5. 小児～若年発症の慢性の下痢</li> <li>6. 若年発症の骨粗鬆症</li> <li>7. 新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞</li> </ol> <p>*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</p>
<p><b>B 生化学的検査所見</b></p> <p>血清コレステロール濃度 4.5 µg/mL 以上 (健常者の平均値±SD : 2.35±0.73 µg/mL)</p>
<p><b>C 遺伝学的検査</b></p> <p><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)</p>
<p><b>D 鑑別診断</b></p> <p>以下の疾患による血清コレステロール高値を除外する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・家族性高コレステロール血症</li> <li>・シトステロール血症</li> <li>・閉塞性胆道疾患</li> <li>・甲状腺機能低下症</li> </ul> <p>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、<i>CYP27A1</i> 遺伝子検査を実施する。<i>CYP27A1</i> 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。</p>
<p>&lt;診断のカテゴリー&gt;</p> <p>Definite : A の 1 項目以上+B+C+D</p> <p>Probable : A の 1 項目以上+B+D</p> <p>Possible : A の 1 項目以上+B</p>