

告示番号 4 疾患群 神経・筋疾患

疾病名 先天性大脳白質形成不全症

概念・定義

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起こる症候群である。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（表1;11疾患と原因遺伝子）。

- (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)基底核及び小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症
- (4)18q欠失症候群
- (5)MCT8欠損症
- (6)Hsp60 シャペロン (chaperon) 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)脱髄型末梢神経障害、中枢性髄鞘形成不全症、ワーデンバ

一グ症候群、ヒルシュスブルング病

臨床症状

先天性大脳白質形成不全症に共通して認められる所見としては、運動路の障害による種々の程度の痙性四肢（下肢）麻痺があり、眼振、知的障害、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、不明瞭言語など、大脳基底核障害：固縮、ジストニア、てんかんなどを呈す。幼児期には低緊張のことが多いが、上下肢の腱反射が亢進し、Babinski 反射等の病的反射が残存し、次第に痙性四肢（下肢）麻痺を呈する。複合型あるいは単純型痙性対麻痺の表現型をもつ軽症例の存在が知られており、下肢の痙性が初発症状のことがある。運動障害・知的障害はほとんどの症例で見られる。一般的に運動障害が、知的障害よりも高度であり、言語理解力が表出言語能力を上回る。小脳障害は遠心路、求心路ともに起こる。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、不明瞭言語などが認められることがある。固縮やジストニアなどの大脳基底核症状は、経過にともなって出現する場合も多い。白質異常により、皮質症状としてのてんかんを合併することもある。

その他、18q欠失症候群に特徴的な臨床症状としては、成長障害（特に低身長）、伝音性難聴、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が挙げ

られる。また MCT8 欠損症では、四肢の固縮やジストニア姿勢、重度の運動障害・知的障害が特徴的である。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では近視、先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症では白内障、などそれぞれの遺伝子異常に対応した症状も認める。

治療

根本的な治療が存在しないため、何れも症状に対して下記のような治療を行う。

■てんかん

てんかん発作の抑制は難治な場合が多いため、発作に伴う外傷、脳症、誤嚥、入院などを防ぐことを目標にする。治療は発作のタイプにより、部分発作にはカルバマゼピン(10-20 mg/kg 分 2)を第一選択とし、第二次選択薬としてはレベチラセタム(40-60mg/kg 分 2)、ラモトリジン(1-15 mg/kg 分 2)、トピラマート(5-9 mg/kg 分 2)、ゾニサミド(4-8 mg/kg 分 2)、バルプロ酸(10-30 mg/kg 分 2-3)、クロバザム(0.2-1 mg/kg 分 2)等を用いる。全般発作には第一選択薬バルプロ酸、フェノバルビタール(2-5mg/kg 分 1-2)を用い、第二次選択薬としてはラモトリジン、トピラマート、ゾニサミド、クロバザム等を用いる。

■ジストニア、痙直

ジストニアは不随意、持続的な屈筋、伸筋の同時収縮で、ねじれや異常な姿勢になる。随意運動、感情、不快な刺激などで誘

発され、本人へ疼痛、整形外科的な障害をもたらす。痙直は、相動性伸張反射の増強を主体とする筋緊張が亢進した状態である。それにより疼痛や歩行などの運動が障害されるようであれば、理学療法や定期的なストレッチ運動などで管理する。薬物療法としては、全身性の筋緊張亢進、ジストニアに関してはエペリゾン(1-4mg/kg 分 3)、ジアゼパム(0.1-0.3mg/kg 分 1-3)、バクロフェン(0.1-0.3-0.6mg/kg 分 1-3)、ダントロレンナトリウム(0.5-3mg/kg 分 2-3)、ジサニジン(0.05-0.1-0.15mg/kg 分 1-3)、フェノバルビタール(2-5 mg/kg 分 1-2)を用いる。重症例では、バクロフェンの髄腔内注入、深部脳刺激療法などがある。局所性のジストニア、痙直では、ボツリヌス毒素(1-3U/Kg)を用いる(最大3ヶ月毎)。

■側弯・股関節脱臼

側弯は進行性で心肺機能や生活の質にも影響を与える。大切なことは予防することであり、毎回の診察時に確認する。疑われた場合は、レントゲン写真で確認し、装具で調整する。Cobb 角が 40-50 度を超えてくる場合は手術が考慮される。股関節脱臼は筋緊張低下、痙直、けいれん、骨の脆弱性などが原因で、かつ大腿骨が内転・内旋・屈位になりやすいためにおこる。外転位保持夜間装具が必要となる場合がある。高度例では整形外科的な腸腰筋延長・切離術をおこなう。

■呼吸・摂食障害

重症度の高い患者に対しては、早期から嚥下困難や気道保護へ注意しておくことが肝心である。咽頭喉頭機能不全のために誤嚥性肺炎を起こしやすい。経口摂取が難しい症例では、経鼻胃管あるいは胃瘻からの栄養補給が行われる。筋緊張亢進のために、胃食道逆流を伴う症例では、噴門形成術を併用する。レントゲン撮影下の嚥下機能の評価をし、適切な栄養や水分の補給をより安全に行うため、経管栄養の適応を検討する。機械的な呼吸補助具は他の筋疾患では有効であることが多いが、この疾患群でも症状に応じて検討する価値はある。

■視覚、聴覚、言語障害

大脳皮質や網膜の障害、白内障、緑内障で視力障害をきたす。聴覚も同様に大脳皮質障害による。急激に意思疎通が不良になった患者では、聴力検査を試みるべきである。視覚障害や聴覚障害のある子どもとのコミュニケーションに際しては、電気的なコミュニケーションツールなどを用いると容易になることがある。

■睡眠障害

頻度は多いが周囲に気付かれにくい。原因は、疼痛、行動障害、多剤服用薬剤の副作用、舌根沈下などによる閉塞性呼吸障害、大脳障害による自律神経失調など多岐にわたる。環境調整から開始するが、投薬ではメラトニンが最も安全で忍容性が高く、効果も期待できる。次に鎮静効果のあるベンゾジアゼピン

系のゾルピデムやテマゼパムなども用いられるが、過睡眠、筋緊張低下による舌根沈下、分泌物増加があるので、導入や維持は慎重に行う。