

## 脳腱黄色腫症

### 要約

脳腱黄色腫症は *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。*CYP27A1* 遺伝子は 27-水酸化酵素をコードしており、脳腱黄色腫症患者では本酵素活性が著しく低下している。その結果、血清コレスタノールが上昇し、脳、脊髄、腱、水晶体、血管などの全身臓器にコレスタノールが沈着することにより、様々な臓器障害をきたす。本症の臨床症状は、腱黄色腫、新生児期の胆汁うっ滞、小児期の難治性下痢、若年性白内障・冠動脈疾患・骨粗鬆症といった全身症状と、精神発達遅滞・認知症、小脳性運動失調、てんかん、錐体路症状、錐体外路症状、末梢神経障害といった神経症状に大別される。病型には、多彩な臨床症状を呈する古典型、痙性対麻痺を主徴とする脊髄型、神経症状を認めない非神経型、新生児胆汁うっ滞型がある。診断は、臨床症状から本症を疑い血清コレスタノール値の上昇を確認する。*CYP27A1* 遺伝子検査により確定診断を行うことが望ましい。治療としてはケノデオキシコール酸の有効性が確立している。早期治療により良好な経過をとりうるが、治療が遅れると重篤な後遺症を残す。脳腱黄色腫症は治療可能な疾患であり、早期診断・治療が非常に重要である。

### はじめに

脳腱黄色腫症は古くから知られている脂質代謝異常症であるが、その臨床像は多様であり未診断例が非常に多い。本症はケノデオキシコール酸などによる疾患修飾療法が可能な疾患であり、早期診断・治療が非常に重要である。本稿では、最近実施された本邦における全国調査結果<sup>1)</sup>、最新の診断基準・診療ガイドライン<sup>2)</sup>を含め、脳腱黄色腫症についての最近の知見を概説する。

### 疾患の概要（特徴・合併症・自然予後など）

脳腱黄色腫症は、*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<sup>3-6)</sup>、主にコレスタノールが全身臓器に沈着することにより様々な臓器障害が惹起される。臨床病

型は、多彩な臨床症状を呈する古典型<sup>7-10)</sup>、痙性対麻痺を主徴とする脊髓型<sup>1,8,11-14)</sup>、神経症状を認めない非神経型<sup>1)</sup>、新生児胆汁うっ滞型<sup>9,15-17)</sup>に分類される(表1)<sup>1,2)</sup>。典型的な古典型脳腱黄色腫症は、小児期に慢性の下痢、白内障、精神発達遅滞/退行、てんかん、歩行障害などで発症することが多い。腱黄色腫(図1)は20歳代に生じることが多くアキレス腱に好発するが、黄色腫を認めない例も稀ではない。若年性の骨粗鬆症や冠動脈疾患の合併も多い。未治療のまま経過すると進行性の神経症状により、高度の日常生活動作障害を呈する。



図1. 脳腱黄色腫患者のアキレス腱黄色腫 (Intern Med 53: 2725-2729, 2014<sup>18)</sup>より転載).

(A) 肉眼所見. (B) 単純レントゲン. (C) MRI T1強調像.

表 1. 脳腱黄色腫症の病型

病 型	特 徴
古典型	<p>小児期に下痢や白内障で発症することが多く，腱黄色腫，冠動脈疾患，骨粗鬆症，進行性の神経・精神症状など多彩な臨床症状を呈する病型.</p> <p>神経・精神症状としては，精神発達遅滞，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，末梢神経障害などを認める.</p>
脊髄型	<p>成人期発症で，亜急性から慢性に経過する痙性対麻痺を主症状とする病型.</p> <p>血清コレステロール値は古典型よりも低値であることが多い.</p>
非神経型	<p>腱黄色腫など非神経症状のみを呈する病型.</p> <p>家族性高コレステロール血症やシトステロール血症との鑑別が必要.</p>
新生児胆汁うっ滞型	<p>新生児期新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞を呈する病型.</p> <p>将来的に他の病型に移行する可能性がある.</p>

## 疾患頻度

「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40例の脳腱黄色腫症患者の存在が確認された<sup>1)</sup>。また，これまでに本邦から約60例の本症患者の報告がある。一方，ExAC (The Exome Aggregation Consortium)のデータベースを用いた *CYP27A1* 遺伝子変異の検討による本症の頻度は，東アジア人で64,267～64,712人に1人と推測されており<sup>19)</sup>，本邦の潜在的な患者数は1,000人以上である可能性がある。現在PROLIPIDという全国レベルでの原発性高脂血症患者の登録調査研究が実施されており，脳腱黄色腫症に関しても今年度から登録が開始される。

## 遺伝学

*CYP27A1* が脳腱黄色腫症の原因遺伝子であり、患者は *CYP27A1* 遺伝子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<sup>20)</sup>。日本人では、c.1214G>A (p.R405Q)が 31.6%、c.1421G>A (p.R474Q)が 26.3%、c.435G>T (p.G145=)が 15.8%と頻度が高いことが全国調査で明らかになっている<sup>1)</sup>。本症の遺伝形式は常染色体劣性であり、ヘテロ接合体の保因者が臨床症状を呈した報告はない。

## 病態

*CYP27A1* 遺伝子は、27-水酸化酵素をコードしており、脳腱黄色腫症の患者では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、酵素欠損によりケノデオキシコール酸などの胆汁酸の合成障害をきたす(図 2)。また、ケノデオキシコール酸によるコレステロール分解へのネガティブフィードバックが消失するため、コレスタノール・胆汁アルコールの産生が助長される(図 2)<sup>21)</sup>。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の機序によると推測される。

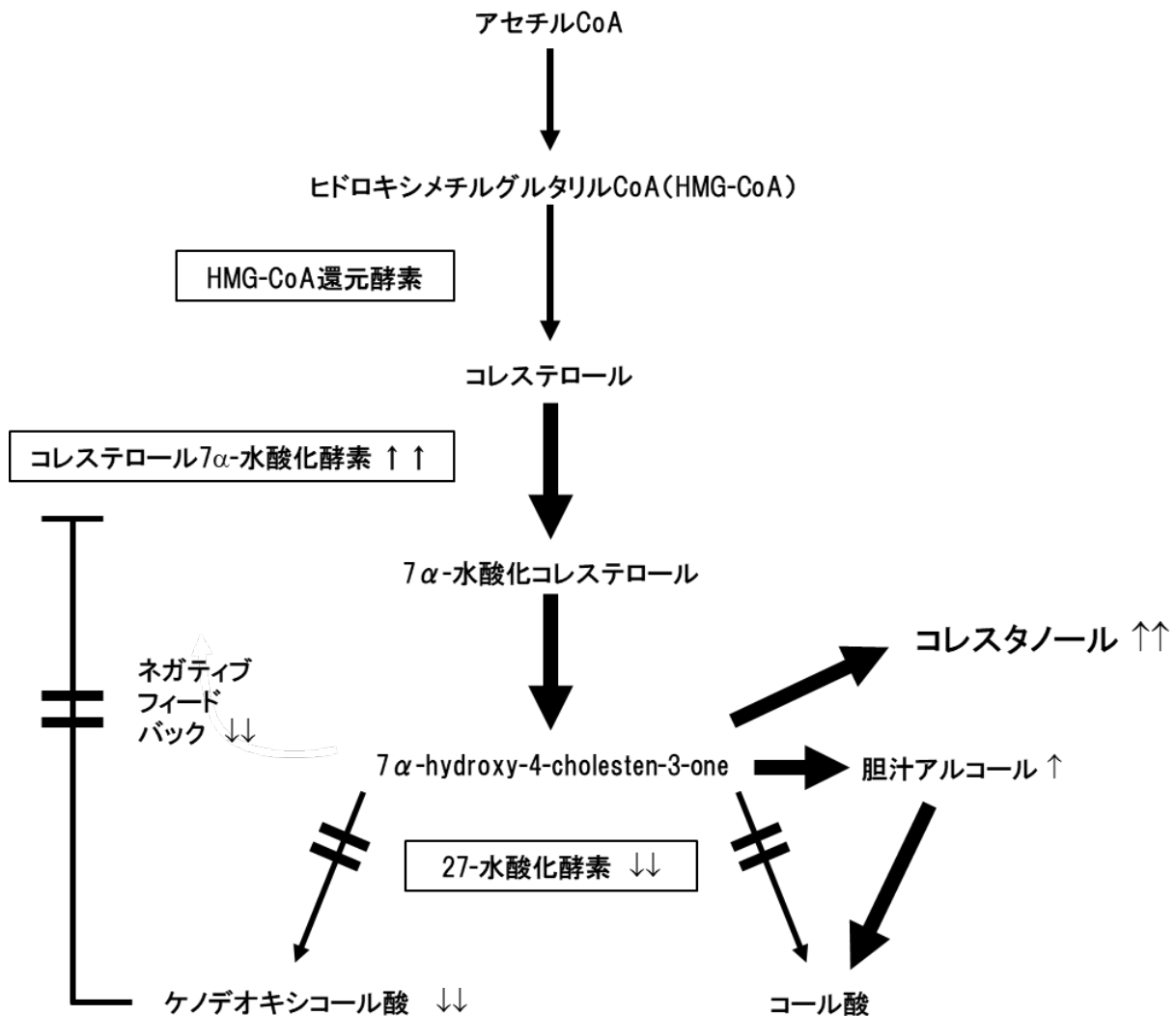


図2 脳腱黄色腫症の病態（脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018<sup>2)</sup>より転載）

本症患者は *CYP27A1* 遺伝子変異により 27-水酸化酵素活性が著減している。その結果、ケノデオキシコール酸の産生が低下し、血清中コレスタノールが上昇する。ケノデオキシコール酸低下によりコレステロール 7 $\alpha$ -水酸化酵素へのネガティブフィードバックが減少するため、血清中コレスタノールは更に上昇する。上昇したコレスタノールが全身臓器に沈着し臓器障害を惹起する。

## 我が国の診断基準と診断方法の実際

現在指定難病の認定に用いられている旧診断基準は難病センターのホームページ ([http://www.nanbyou.or.jp/upload\\_files/File/263-201704-ki\\_jyun.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/File/263-201704-ki_jyun.pdf)) で参照可能である。2018年に改訂された新しい診断基準<sup>1,2)</sup>を表2に示す。

表2. 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髄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髄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

髄黄色腫，進行性の神経症状または精神発達遅滞，若年発症の白内障・下痢・冠動脈疾患・骨粗鬆症，新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞など本症を疑う症状を認めた場合，血清コレスタノールの測定を行う。血清コレスタノールは外注検査が可能であるが保険収載はされていない。血清コレスタノールが上昇（ $4.5 \mu\text{g/mL}$  以上）しており，他疾患が否定されれば Probable，さらに *CYP27A1* 遺伝子の変異が証明されれば Definite の診断となる。

## 鑑別診断

家族性高コレステロール血症とシトステロール血症は、腱黄色腫と血清コレスタノール高値を呈するため、脳腱黄色腫症の重要な鑑別疾患である。但し、これらの疾患では、神経・精神症状、胆汁うっ滞、慢性の下痢、白内障、骨粗鬆症を呈することはほとんどないため、これらの症状を認める場合は脳腱黄色腫症が強く疑われる。また、脳腱黄色腫症では、家族性高コレステロール血症やシトステロール血症のような著明な高 LDL コレステロール血症を呈する事はない。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性運動失調症や痙性麻痺の症例、特に MRI で小脳歯状核、淡蒼球、皮質脊髓路、小脳脚、脳室周囲白質（図 3A）<sup>1,7,22,23)</sup>、または頸髄～胸髄の側索および後索（図 3B）<sup>11,12)</sup>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。また、原因が特定できない新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞でも本症を念頭に精査を進める必要がある。

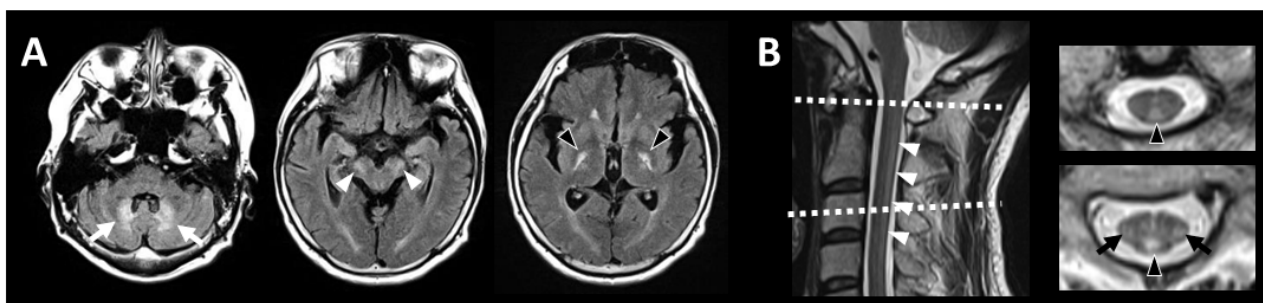


図 3 脳腱黄色腫症患者の MRI 所見 (A) 脳 MRI FLAIR 画像 (Intern Med 53: 2725-2729, 2014<sup>18)</sup>より転載). 小脳歯状核 (白矢印), 皮質脊髓路 (白矢頭), 淡蒼球 (黒矢頭) に高信号を認める. (B) 脊髄 MRI T2 強調画像 (神経内科 86: 368-373, 2017<sup>24)</sup>より転載). 頸髄後索 (黒矢頭) および側索 (黒矢印) に長軸方向に長い高信号 (白矢頭) を認める.



## 現在の治療法

疾患修飾療法を中心は、著減しているケノデオキシコール酸の補充（保険適応外）である。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 $\alpha$ -水酸化酵素へのネガティブフィードバック（図2）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。早期治療により臨床症状の改善も期待できる<sup>1,25-29</sup>。ケノデオキシコール酸の投与量は成人例では750 mg/日<sup>26</sup>、小児例では15 mg/kg/日<sup>29</sup>が推奨されている<sup>2</sup>。HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン製剤、保険適応外）<sup>1,27,30,31</sup>もコレスタノールの産生を抑制することが知られており、多くの症例で治療に用いられているが、臨床的な有用性のエビデンスは十分に蓄積されていない。LDLアフェレシス（保険適応外）も血清コレスタノールを低下させることが可能であるが<sup>1,32-34</sup>、約2週間で治療前値に戻ってしまう<sup>34</sup>ことからケノデオキシコール酸やスタチン製剤による治療効果が不十分な例に実施を検討する。

## 将来展望

現在本邦で、脳腱黄色腫症に対するケノデオキシコール酸の治療が計画されており、近い将来保険適応になる可能性がある。本邦で実施した全国調査の結果では、本症の診断までに平均で16.5  $\pm$  13.5年を要しており、特に小児期の未診断例が多いとが明らかになっている<sup>1</sup>。現状では、診断・治療の遅れにより重篤な神経系の後遺症を残している患者が多い。今後、発症早期に診断・治療介入することで本症患者の予後が改善すると期待される。

## 文献

- 1) Sekijima Y, *et al.* Nationwide survey on cerebrotendinous xanthomatosis in Japan. *J Hum Genet* **63**: 271-80, 2018
- 2) 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編. 脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018.
- 3) Cali JJ, *et al.* Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem* **266**: 7779-83, 1991
- 4) 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* **266**: 7774-8, 1991
- 5) 小山信吾, 加藤丈夫. 脳腱黄色腫症の病態. *臨床神経* **56**: 821-6, 2016
- 6) 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* **86**: 368-73, 2017
- 7) Verrips A, *et al.* Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* **123**: 908-19, 2000
- 8) Pilo-de-la-Fuente B, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur J Neurol* **18**: 1203-11, 2011
- 9) Mignarri A, *et al.* A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* **37**: 421-9, 2014
- 10) Lee MH, *et al.* Fine-mapping, mutation analyses, and structural mapping of cerebrotendinous xanthomatosis in U.S. pedigrees. *J Lipid Res* **42**: 159-69, 2001
- 11) Verrips A, *et al.* Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* **122**: 1589-95, 1999
- 12) Abe R, *et al.* Spinal form cerebrotendinous xanthomatosis patient with long spinal cord lesion. *J Spinal Cord Med* **39**: 726-9, 2016

- 13) Yanagihashi M, *et al.* Late-onset spinal form xanthomatosis without brain lesion: a case report. *BMC Neurol* **16**: 21, 2016
- 14) Nicholls Z, *et al.* Diagnosis of spinal xanthomatosis by next-generation sequencing: identifying a rare, treatable mimic of hereditary spastic paraparesis. *Pract Neurol* **15**: 280-3, 2015
- 15) Clayton PT, *et al.* Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* **25**: 501-13, 2002
- 16) von Bahr S, *et al.* Mutation in the sterol 27-hydroxylase gene associated with fatal cholestasis in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **40**: 481-6, 2005
- 17) Pierre G, *et al.* Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy. *J Inherit Metab Dis* **31 Suppl 2**: S241-5, 2008
- 18) Yoshinaga T, *et al.* Clinical and Radiological Findings of a Cerebrotendinous Xanthomatosis Patient with a Novel p.A335V Mutation in the CYP27A1 Gene. *Intern Med* **53**: 2725-9, 2014
- 19) Appadurai V, *et al.* Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. *Mol Genet Metab* **116**: 298-304, 2015
- 20) Gallus GN, *et al.* Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci* **27**: 143-9, 2006
- 21) Makishima M, *et al.* Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* **284**: 1362-5, 1999
- 22) Barkhof F, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: the spectrum of imaging findings and the correlation with neuropathologic findings. *Radiology* **217**: 869-76, 2000

- 23) De Stefano N, *et al.* Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* **124**: 121-31, 2001
- 24) 吉長恒明, 関島良樹. 脳腱黄色腫症の画像所見の特徴. *神経内科* **86**: 368-73, 2017
- 25) van Heijst AF, *et al.* Chronic diarrhoea as a dominating symptom in two children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Acta Paediatr* **85**: 932-6, 1996
- 26) Berginer VM, *et al.* Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* **311**: 1649-52, 1984
- 27) Nakamura T, *et al.* Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholestanol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* **40**: 741-6, 1991
- 28) Martini G, *et al.* Long-term bone density evaluation in cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of improvement after chenodeoxycholic acid treatment. *Calcif Tissue Int* **92**: 282-6, 2013
- 29) van Heijst AF, *et al.* Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Eur J Pediatr* **157**: 313-6, 1998
- 30) Lewis B, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: biochemical response to inhibition of cholesterol synthesis. *Br Med J (Clin Res Ed)* **287**: 21-2, 1983
- 31) Verrips A, *et al.* Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* **48**: 233-8, 1999
- 32) Mimura Y, *et al.* Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with low-density lipoprotein (LDL)-apheresis. *J Neurol Sci* **114**: 227-30, 1993
- 33) Dotti MT, *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* **25**: 185-

91, 2004

- 34) Ito S, *et al.* Combined treatment with LDL-apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductase inhibitor for cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci* **216**: 179-82, 2003

(執筆責任者：関島良樹，小山信吾)