

CLN2は急速に進行する小児神経変性疾患です

常に一步先を行く

—セロイドリポフスチン症2型 (CLN2) を早期発見するために

CLN2-SPECIFIC
CARE

TEST
FOR CLN2

NEW ONSET,
UNPROVOKED
SEIZURES

EARLY
LANGUAGE
DELAY?



BIOMARIN®

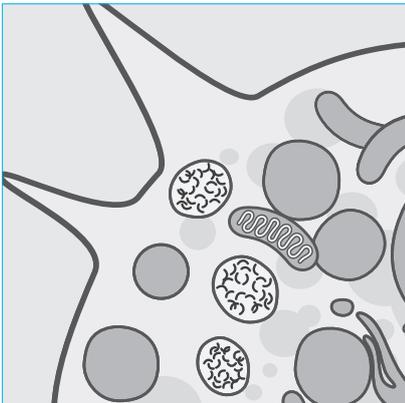
CLN2は、希な進行性の小児神経変性疾患です^{1,2}

- CLN2は、常染色体劣性遺伝形式のライソゾーム蓄積症 (LSD) で、最も多く見られる神経セロイドリポフスチン症 (NCL) の一種です³
- NCLは、「バッテン病」とも呼ばれ、小児期や青年期における認知障害の主たる原因となっています^{1,4}
- NCLは14のタイプに分類され、以下のような病因および臨床的特徴を有します¹：
 - 発症年齢および症状が異なる重度かつ進行性の神経変性³
 - 顆粒状、曲線状および指紋状の、神経および網膜変性⁵
 - 主たる症状として、痙攣発作、認知障害および失明がある³
 - 古典的なものと非古典的なものがある¹

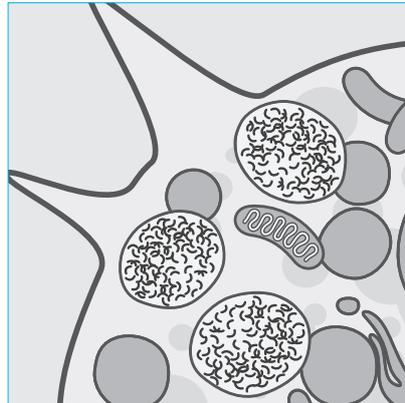
CLN2とは...

- 推定発生率は出生児100,000人あたり約0.5人です²
- 古典的遅発乳児型は、その表現型は異なるものの、ヨーロッパで最も多く認められます⁵
- 6歳に達する頃には、認知機能の低下、運動失調、失明に至ります³

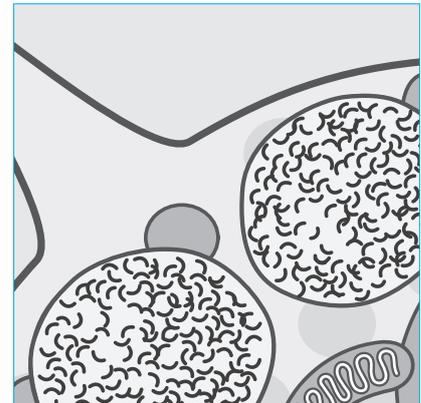
CLN2における神経変性はTPP1酵素活性の低下・欠損が原因です¹



TPP1遺伝子変異により、ライソゾーム (リソゾーム) 中の基質からN末端トリペプチドを切断するプロテアーゼであるTPP1の活性が欠損する^{1,5}。



TPP1の欠損または活性低下によりライソゾーム内で代謝されるべき基質が蓄積される^{5,6}。



時間の経過とともに、細胞の機能不全、細胞死、萎縮が生じる^{4,6}。

**CLN2ではライソゾームにおいて過剰な蓄積が継続し、
深刻な病状の進行が認められます**

早期診断はCLN2においてきわめて重要です^{7,12}

- 初回発作発症からCLN2診断までの期間は平均2年とされ、その期間で機能喪失が劇的かつ急速に進行します^{8,12}
- 専門家らにより、小児に対する古典的なCLN2の早期診断を促進するため、新たな方法が検討されています⁷

CLN2の 初期の徴候 および症状

てんかん発作が認められる前に言語発達遅延が生じていると、CLN2が可能性の一つとして疑われます⁷

- CLN2では、非誘発性てんかん発作は通常2～4歳の間に発症します；初回発作が熱性痙攣であることもあります^{1,9}
- DEM-CHILD registryに登録されたCLN2患者の疾患の特徴を定量的に評価した結果、CLN2患者の83%に言語発達遅延が認められました⁸
- まれに、運動失調、発達遅延/停滞がみられることもあります^{6,10}

早期の言語発達遅滞について問診し、CLN2疑いを高めます⁷

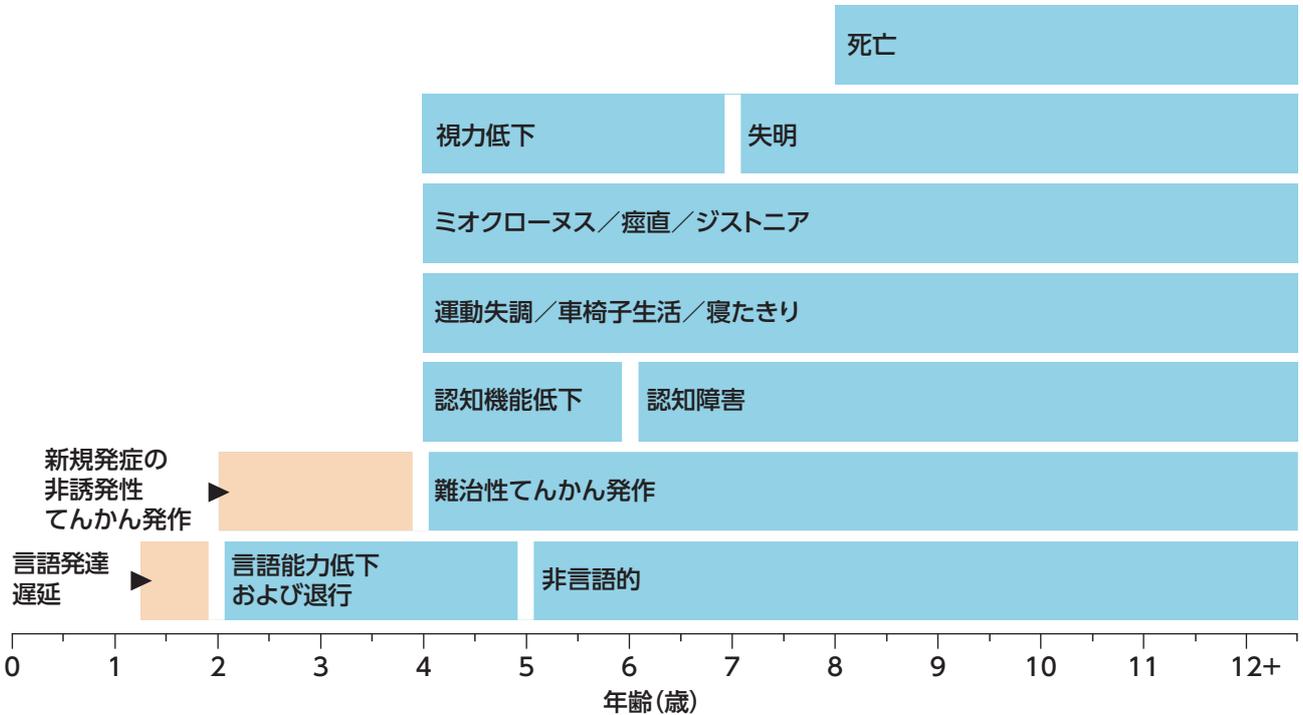


- 言語発達遅延とてんかん発作はそれぞれがCLN2で多く認められ、てんかん発作が認められる前に言語発達遅延が生じていると、CLN2が疑われます^{7,8}
 - 新規発症の非誘発性てんかん発作を有する2～4歳の小児の25%未満が言語発達遅延も有していました¹¹
- 2～4歳の小児でこのような症状が認められる場合には、CLN2の検査を行うことが望ましいです^{7,12}

早期の言語発達遅延を調べることで、
CLN2を早く診断できる可能性があります

CLN2では、年齢に伴って症状が悪化し、著しい機能喪失を認めます

古典的CLN2の症状および機能喪失の時間経過^{1,3,5,6,9,10}



記載した年齢範囲は古典的遅発乳児型の平均です。CLN2の非定型症例では発症年齢、進行速度、および疾患徴候の点で異なります。

CLN2の古典的遅発乳児型では…

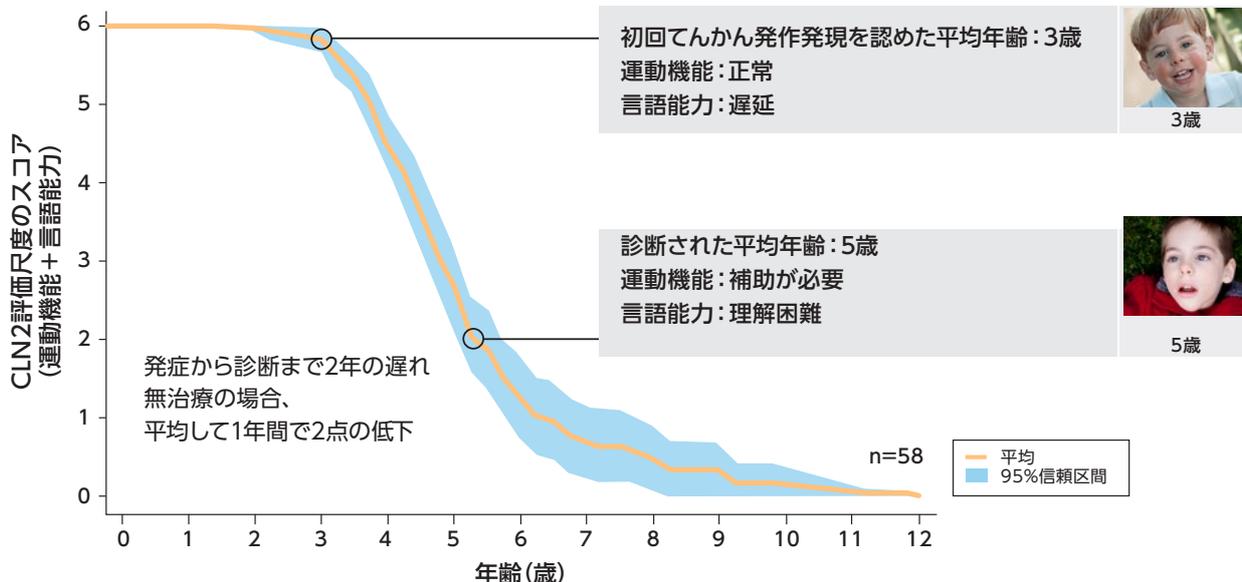
- リポピグメントのリソソーム蓄積は出生前期に始まると考えられますが、生後から発症までの精神運動発達は正常であることが多いです⁶
- てんかん発作を機に医療機関を受診するのが一般的ではあるが、多くの患者では言語発達の遅延が最初の症状として表れます^{8,12}
- 他のNCLとは異なり、CLN2では失明に至るのは後期です^{1,3,13}

**CLN2の2つの主たる症状は、
新規発症の非誘発性てんかん発作と早期の言語発達遅延です**

CLN2は時間との闘いです

CLN2における経時的な運動機能および言語能力低下⁸

CLN2の自然経過—運動機能と言語能力の低下⁸



NCL患者を登録した最大規模の多国籍症例レジストリであるDEM-CHILD registryから収集されたCLN2を有する被験者58名の10年以上の自然経過^{8,18} 無治療の古典的遅発乳児型を有するCLN2患者の経過を示す。写真は家族からの承諾を得て掲載している。

CLN2臨床評価尺度¹³

運動機能	言語能力
<p>3 正常に歩行。すなわち際立った運動失調又は病的な転倒がない。</p>	<p>3 正常。すなわち明瞭かつ年齢相応の言語を話し、言語能力の低下はまだ認められない。</p>
<p>2 独歩は可能（介助なしに10歩以上歩ける）であるが、明らかに不安定な歩き方、頻回の転倒することがある。</p>	<p>2 明らかな異常を認める。すなわち理解しにくい単語がある。ただし、考え、要望、必要なものを短い文で伝えることはできる。本スコアは、これまでの獲得言語（それぞれの患者が最も獲得した到達点）からの低下を意味する。</p>
<p>1 介助なしには歩行できない又は四つ這いのみ。</p>	<p>1 ほとんど理解不能。すなわち理解できる言葉をほとんど発しない。</p>
<p>0 歩行又は四つ這いができない。</p>	<p>0 理解できる言葉及び発声がない。</p>

スコアが高いほど、機能が良好であることを示す

スコア合計点の最大値は6である

$$\mathbf{3} \text{ (運動機能)} + \mathbf{3} \text{ (言語能力)} = \mathbf{6}$$

患児によっては、年齢相応の言語スキルが発達していない可能性があります。この場合、患児のベスト機能を「正常」レベルとして扱います。患児のベストから悪化した場合、スコアが低下します。

診断までの2年は長すぎます：早期診断が重要です

非誘発性てんかん発作を新規発症した2～4歳の小児では、CLN2を疑う必要があります⁷

CLN2に 関連する てんかん発作

CLN2患者では、一般的には2～4歳で非誘発性てんかん発作が生じます¹

- てんかん発作の多くは非誘発性のものですが、初回発作が熱性痙攣であることもあります⁹
- てんかん発作は疾患経過に伴って長期に認めます¹⁴
- 主にミオクローニー発作がみられますが、全般性強直間代や欠神発作、ミオクローヌス、脱力発作、間代発作、強直発作がみられることもあります^{6,9,12}

小児CLN2患者では、CLN2診断のための検査が行われないうちにてんかんと診断されることが多いです
このため、以下のような問題が生じます^{7,14}:

- 抗てんかん薬(AED:Antiepileptic Drug)が投与され、その副作用によりCLN2の診断がより困難となります
- CLN2の検査実施が遅延します
- 確定診断のために重要なステップを踏むことができなくなります

診断が遅れると、CLN2の小児およびその家族は多くの場合、以下の問題を経験します:

- 多くの医師を渡り歩き、多くの検査を受けるものの、診断にいたらない不満感⁷
- 学校、仕事、社会的交流への不参加
- 診断に対する不安および未知への恐怖
- 家族計画に不可欠な遺伝に対する親の認識の欠如⁶

**診断が遅れると
CLN2に対するQOL改善のためのケアが受けられません**

多くのCLN2患者では発症初期に言語発達遅延がみられます⁸

言語発達 遅延の既往

CLN2患者の83%に言語発達遅延が認められました⁸

- 言語発達遅延とてんかん発作はそれぞれがCLN2で多く認められ、てんかん発作が認められる前に言語発達遅延が生じていると、CLN2が疑われます^{7,8}
 - 新規発症の非誘発性てんかん発作を有する2～4歳の小児の25%未満が言語発達遅延も有していました¹¹

• 言語発達遅延の定義⁸:

- 生後18ヵ月以内に1単語も話せない
- 生後24ヵ月以内に2単語により構成される文章を話せない
- 生後36ヵ月以内に文章を話せない

- CLN2患者に言語発達遅延が必ずしも認められるわけではありません—初期症状として、運動機能の低下や運動失調が現れる場合もあります¹⁰

2～4歳の小児で非誘発性てんかん発作が新規発症した場合…⁷

- 現在の能力が正常に見えても、言語発達遅延を調べます
- 明らかな症状を認める前の、年齢別の言語習得に注目します
- てんかん発作と言語発達遅延の顕著な症状を有する小児においてCLN2の検査をします

CLN2の診断に必要な検査

臨床検査により、CLN2の確定診断が可能となります。最も重要な検査として、TPP1酵素活性検査と、TPP1遺伝子検査があります⁷

TPP1酵素活性検査

白血球	<ul style="list-style-type: none">• 推奨されるサンプルです• CLN2の臨床的徴候がみられる場合に診断できます
Dry blood spot (DBS)	<ul style="list-style-type: none">• 白血球におけるTPP1酵素活性の欠乏および/または遺伝子検査とともに診断できます• 検査は簡便でありサンプルは容易に郵送可能です
線維芽細胞 (皮膚生検)	<ul style="list-style-type: none">• CLN2の臨床的徴候がみられる場合に診断できます• あまり一般的なサンプルではありません

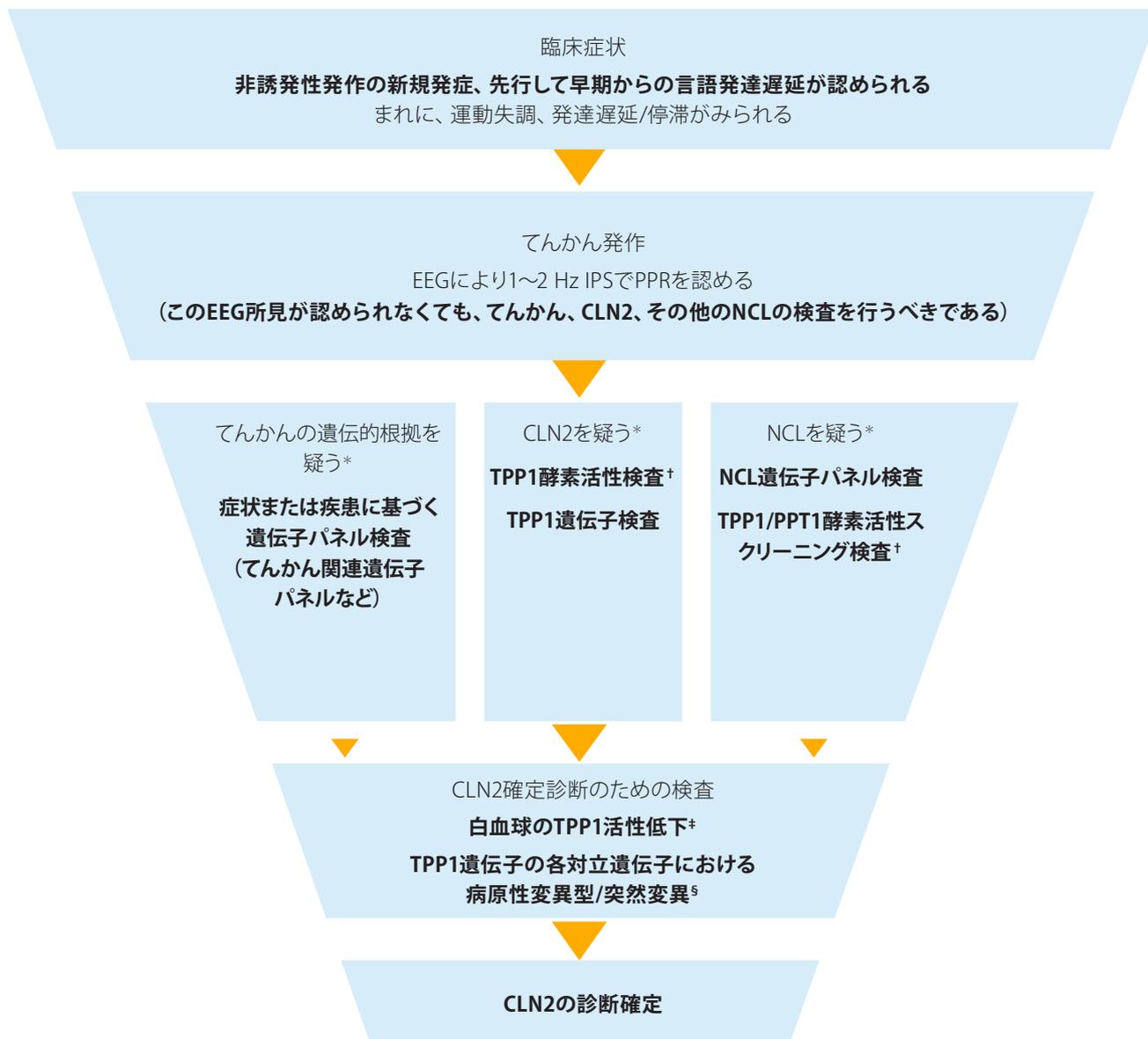
TPP1遺伝子検査

単一遺伝子シーケンシング	<ul style="list-style-type: none">• TPP1遺伝子変異を検出
遺伝子パネル	<ul style="list-style-type: none">• 症状特異的なパネル(てんかん、運動失調)、または疾患特異的なパネル(NCL、LSD)を用います• CLN2特異的なパネルでなくても診断の一助となり得ます
全エクソーム	<ul style="list-style-type: none">• 全エクソーム解析

- 2つの病原性突然変異が検出され、それぞれの対立遺伝子における突然変異であると確定できる場合、遺伝子検査のみで診断することができます⁷
- CLN2では2つの突然変異が多く報告されています(c.509-1G>Cおよびc.622C>T);約80%の患者で1つまたは両方が認められました^{6,7,15}
- 遺伝子検査は遺伝カウンセリングおよび家族計画に重要です⁷

CLN2疾患の確定診断には、酵素・遺伝子検査が必要です⁷

CLN2の診断アルゴリズム⁷



参考: Fietz M et al. Mol Genet Metab. 2016;119:160-167.

* MRI検査、OCT/VEP/ERG/FA検査、電子顕微鏡検査などの追加検査が望ましい。

† Dry blood spotまたは唾液などのサンプルを用いたTPP1酵素活性検査を実施する。PPT1酵素活性検査を同時に行うことによりCLN1の診断も可能である。

‡ 他のサンプルを用いたTPP1酵素活性の検査も診断の一助となり得る。

§ 単一遺伝子配列決定、遺伝子パネル、または全エクソーム/ゲノムシーケンスを含む。

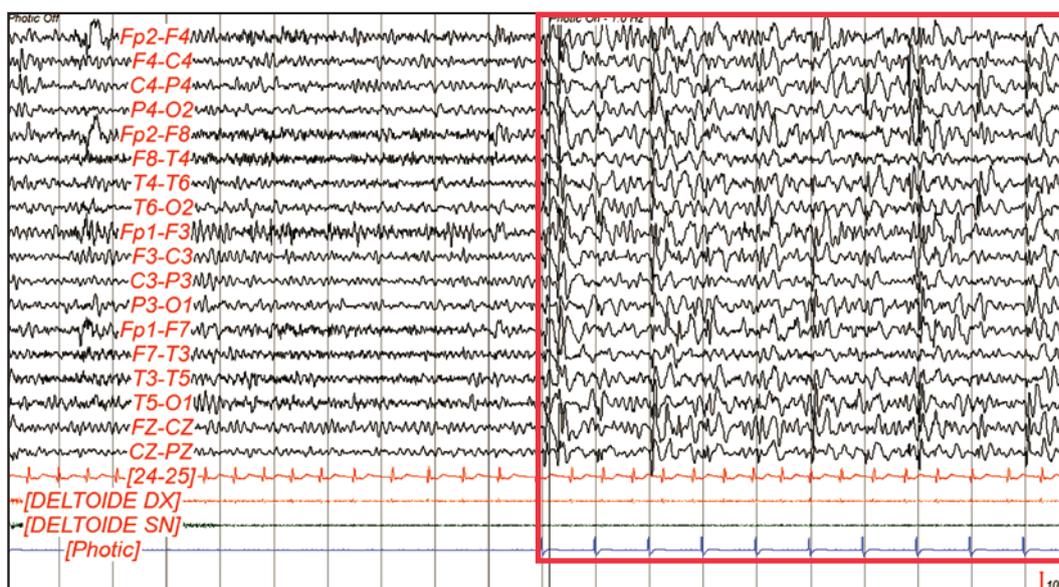
EEG: 脳波、IPS: 間歇的光刺激、PPR: 光突発反応、OCT: 光干渉断層撮影、VEP: 視覚誘発電位、ERG: 網膜電図、FA: 蛍光眼底造影、NCL: 神経セロイドリポフスチン症

本アルゴリズムに従うと、CLN2を迅速に診断できます

低周波(1~2Hz)間歇的光刺激(IPS)での脳波(EEG)は、CLN2の診断を支援するために使用できます^{5,6}

早期診断の
ヒント

- 光突発反応(PPR)はCLN2患者で多く認められ、他のてんかんで認められるPPRとは区別できる特徴を有します¹⁶
- 低周波(1~2 Hz)のIPSで、多くのCLN2症例で高振幅の後頭部棘波を誘発します^{5,6}



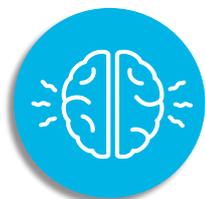
Nicola Specchio, MD, PhD. の許可を得て使用した EEG

CLN2の小児では大多数で低周波IPSへの反応が認められました¹⁶

- 他の臨床検査により診断を確定する必要があります
- 全てのCLN2の小児がこの反応を示すわけではないため、低周波IPSへの反応を認めない場合でも、CLN2が疑われる場合は、引き続き精密検査を実施し、診断を確定する必要があります^{5,16}
- 低周波IPSでのEEGは、早期の鑑別診断に達するために有用な評価ですが、CLN2を確定診断するものではありません

1~2 Hz IPSでの光突発反応が認められるEEGは、
もう1つのCLN2の早期徴候です

CLN2の鑑別診断は疾患の進行段階によって異なります



以下のような初発痙攣発作／てんかん発作を有する小児ではCLN2が疑われる ⁷	
てんかん	<ul style="list-style-type: none"> 特にミオクロニー発作に関連するもの <ul style="list-style-type: none"> - ミオクロニー発作 (Doose syndrome) - 良性ミオクロニー発作 - 進行性ミオクロニー発作 (Dravet症候群、Lafora病、Unverricht-Lundborg病、赤色ぼろ線維を伴うミオクロニー発作など) 他のてんかん (Lennox-Gastaut症候群など)、SCN1AやSCN2Aなどのチャンネル病
ミオクロニー発作に関連するメタボリックシンドローム	<ul style="list-style-type: none"> ミオクロニー発作に関連する可能性があるメタボリックシンドローム (シアリドーシス、ガラクトシアリドーシスなど)

以下のような進行性神経変性を診断された小児ではCLN2疾患が疑われる ⁷	
認知障害を伴うてんかんに関連する灰白質病変	<ul style="list-style-type: none"> その他のNCL、特にCLN1、CLN5、CLN6、CLN7、CLN8、CLN14など遅発乳児型で発症する疾患 ガングリオシドーシス (Tay-Sachs病など) ムコ多糖症 (III型) ムコリピドーシス Niemann-Pick病C型 ペルオキシソーム障害 ミトコンドリア病
運動機能に関連する白質異常およびMRI所見の異常	<ul style="list-style-type: none"> 白質ジストロフィー <ul style="list-style-type: none"> - Krabbe病 - 異染性白質ジストロフィー - 副腎白質ジストロフィー

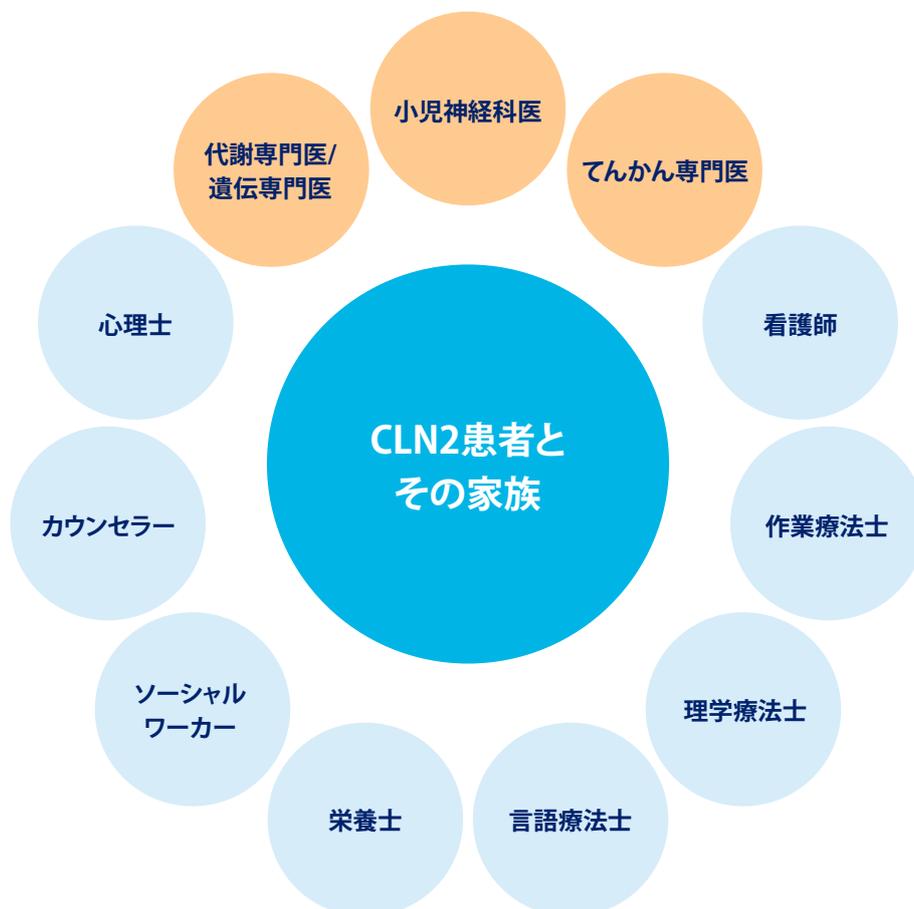
その他の進行性の小児脳障害は除外されるべきである ¹³	
<ul style="list-style-type: none"> 炎症および感染 腫瘍 水頭症 中毒症 	

鑑別診断を報告できる追加の検査:

- 脳磁気共鳴画像 (MRI) - 脳室周囲白質高信号強度を伴う進行性の小脳および大脳萎縮を示します^{5,6}
- 視覚誘発電位 (VEP) - 疾患早期に高電位が観察されますが、疾患末期には電位は低下します⁶
- 網膜電図 (ERG) - 視力低下が臨床的に検出される前に電位が低下することがあります^{5,6}
- 光干渉断層撮影 (OCT) - 網膜変性および高反射物質の蓄積により進行を評価します^{14,17}
- 電子顕微鏡 (EM) - 皮膚生検で認められたCLN2と関連する明らかな曲線的な蓄積体をライソゾーム (リソソーム) に検出します³

鑑別診断で早期にCLN2を検討すると、迅速な診断に結びつきます

CLN2治療においては、他職種の専門家の連携により構築される集学的医療チームにより患者とその家族のQOLを良好に維持することが可能となります¹⁴



CLN2の管理目標は病態進行に伴い見直す必要があります¹⁴

- 疾患の経過全体にわたり、管理目標の再評価およびケアの再評価が重要です
 - 進行期には、可能な限り長期間に機能を維持することが目標です
 - 後期には、失われた機能からQOLを維持することが目標になります
 - 幅広いケアという視点から家族のニーズを理解することで、CLN2における疾患管理の戦略的アプローチに違いが生じます

CLN2を有する小児の管理には、集学的ケアが重要です

CLN2における包括的な治療アプローチを以下に示しました

CLN2における疾患管理の戦略



てんかん発作の管理方法¹⁴

- CLN2におけるてんかんの管理では、副作用とのリスクベネフィットを考慮しつつ発作の頻度を減らしかつ重症度を緩和することが重要です
- 必要に応じて、最小限の抗てんかん薬を投与します(2~3剤を併用することが多い)
- てんかん発作が継続してみられる場合、または新たな症状や急変がみられる場合には、治療内容の見直しが必要となります。また、抗てんかん薬の副作用を疾患の進行に伴う症状悪化と捉えないよう注意が必要です。
- 転倒時の安全や怪我のリスクを最小限にするために家族教育を行い、ある程度のてんかん発作を認めても、できるだけ快適になるようQOLの維持を支援します



運動障害の管理¹⁴

- CLN2では、重度のミオクローヌス(てんかん性および非てんかん性)、ジストニア、痙攣を特徴とする運動障害がみられます
- 治療の目標は、これらの発症の頻度と重篤度を軽減することです
- 理学療法は、これらの症状が発現した小児における運動障害の緩和、および筋緊張の緩和を促します



栄養および消化器系の管理¹⁴

- 摂食、嚥下障害、呼吸器／消化器系の合併症を管理します。栄養バランスの取れた食事を摂取し、誤嚥や便秘を予防しつつ、分泌物、逆流、嚥下困難を管理することは、CLN2患者における栄養管理に不可欠です
- 小児がまだ経口で食事中に摂食・嚥下を評価することは、誤嚥の予防に役立ちます
- 代替栄養補給方法(経管栄養など)とその開始の時期については、家族の意見や患者の希望を考慮することが重要です
- 便秘や胃食道逆流などの消化管症状を管理するためのガイダンスを提供します

**CLN2における疾患管理は、
小児および家族のQOLにプラスの影響を及ぼします**

疾患管理の重要点に対処することは、ケアの最適化に大事です



疼痛管理の戦略¹⁴

- 疼痛の最も多く見られる原因は、筋収縮／ジストニア、痙直／肢位異常、および便秘です
 - その他の原因には逆流、尿閉、皮膚傷害／潰瘍、ミオクローヌス、および末梢性ニューロパチーがあります
- 疼痛と他の症状（倦怠感、不安、恐怖、孤独など）を区別することが重要です
- 疼痛の評価には家族からの意見を聞くことも有用です
- 疼痛の管理において、薬物治療と非薬物治療（温熱療法、装具、理学療法など）を用いることができます



理学療法¹⁴

- 理学療法や作業療法により、患者の機能の維持、自立可能な状態の保持が期待できます
- 理学療法は、週に2～3回受けることが推奨されます
- 著しい機能の低下を伴うため、早期の段階で装具の使用や治療方法について検討することが重要です

家族および介護者は、疼痛評価、および自宅での理学療法を強化する上で重要な役割を果たします

教育および社会的アプローチは、CLN2患者の生活へプラスの影響を及ぼします¹⁴



教育および社会的介入

- 学校へ定期的に通うことにより日常生活のリズムや社会活動への参加を維持することができます
- 記号やジェスチャーなどの代替コミュニケーション手段を学習することで、発語ができなくなった後でもコミュニケーションをとることが可能です
- 集学的医療チームと家族間による良好な連携は、CLN2患者の継続的なケアのために重要です

家族へのサポートは、患児のケアを最適化するための重要な要素です

- CLN2患者・家族会などのコミュニティー活動への参加も推奨されます

家族は患者会から有益な支援や情報を得ることが可能です

常に一步先を行く—CLN2を早期発見する



2～4歳の小児で非誘発性てんかん発作が新規発症した場合⁷⁾:

- 現在の言語能力が正常に見えても、早期の言語発達遅延を調べます
- 明らかな症状を認める前の、年齢別の言語習得に注目します
- 2～4歳の小児でこのような症状が認められる場合には、CLN2の検査をします

早期診断により、患者と家族は、推奨される治療、教育、および社会的側面からのサポートを受けることができ、QOLにプラスの影響を及ぼします^{12,14}。

参考文献: 1. Schulz A et al. NCL diseases-clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1832: 1801-1806. 2. Claussen M et al. Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in West Germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders. *Am J Med Genet*. 1992; 42: 536-538. 3. Mole SE, Williams RE. Neuronal ceroid-lipofuscinoses. 2001 Oct 10 [Updated 2013 Aug 1]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al., eds. *GeneReviews*[®]. 4. Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: from past to present. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1762: 850-856. 5. Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetics*. 2005; 6: 107-126. 6. Chang M et al. CLN2. In: Mole S, Williams R, and Goebel HH, eds. *The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten Disease)*. 2nd ed. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2011: 80-109. 7. Fietz M et al. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2016; 119: 160-167. 8. Nickel M S et al. Natural history of CLN2 disease: quantitative assessment of disease characteristics and rate of progression. Poster presented at the 12th Annual WORLDSymposium 2016, 29 February-4 March 2016, San Diego, CA, USA. LB-20. 9. Perez-Poyato MS et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: mutations in the CLN2 gene and clinical course in Spanish patients. *J Child Neurol*. 2013; 28: 470-478. 10. Worgall S et al. Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA. *Hum Gene Ther*. 2008;19: 463-474. 11. Åndell E et al. The incidence of unprovoked seizures and occurrence of neurodevelopmental comorbidities in children at the time of their first epileptic seizure and during the subsequent six months. *Epilepsy Res*. 2015; 113: 140-150. 12. Schulz A et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis-2 (CLN2) disorder, a type of Batten disease caused by TPP1 enzyme deficiency: current knowledge of the natural history from international experts. Poster presented at the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium, 1-4 September 2015, Lyon, France. P-562. 13. Steinfeld R et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet*. 2002; 112: 347-354. 14. Williams RE et al. Management strategies for CLN2 disease. *Pediatr Neurol*. 2017; 69: 102-112. 15. Kousi M et al. Update of the mutation spectrum and clinical correlations of over 360 mutations in eight genes that underlie the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Hum Mutat*. 2012; 33: 42-63. 16. Albert DV et al. Unique characteristics of the photoparoxysmal response in patients with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: can EEG be a biomarker? Poster presented at the 14th International Child Neurology Congress (ICNC) 1-5 May 2016, Amsterdam, The Netherlands. 17. Orlin A et al. Spectrum of ocular manifestations in CLN2-associated Batten (Jansky-Bielschowsky) disease correlate with advancing age and deteriorating neurological function. *PLoS One*. 2013; 8: e73128. 18. DEM-CHILD: A treatment oriented research project of NCL disorders as a major cause of dementia in childhood(. <http://www.dem-child.eu/index.php/background-16.html>) Accessed June 2019.

B:OMARIN[®]

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目1番6号
JR新宿ミライナタワー

2022年7月作成
BN-006B
APAC-CLN2-00099