

20020750

ライソゾーム病の病態の解明及び
治療法の開発に関する研究

平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金
(特定疾患対策研究事業)
研究報告書

平成 15 年 3 月

主任研究者 衛 藤 義 勝

目次

はしがき	1
研究組織	2
総括研究報告	
*ライソゾーム病の病態解明及び治療法の開発に関する研究	衛藤 義勝 3
分担研究報告	
*ライソゾーム病の本邦における実態調査	大橋 十也 9 井田 博幸ほか
*Fabry 病の自然経過に関する研究	大和田 操 15
*成人ハンター病の QOL に関する検討	鈴木 康之ほか 19
* Late-onset Krabbe 病の当科経験例 2 例の臨床的特徴と遺伝子変異	辻 省次 20
*ライソゾーム病の早期診断法の開発に関する研究	北川 照男ほか 23
*ライソゾーム病の遺伝子治療に関する研究	田中 あけみ 26
* ライソゾーム病における ALD(Activities of daily living)と QOL(Quality of life) の検討	高柳 正樹 31
* Gaucher 病 y I 型患者ににおける血中サイトカイン等の動態に関する研究	芳野 信 34
*ライソゾーム病の遺伝子治療に関する研究	島田 隆 37
*日本人若年型 acid maltase 欠損症の高頻度遺伝子変異及び新規遺伝子変異の同定	辻野 精一 41
* ケミカルシャペロン療法実施のための β -ガラクトシドーシス細胞スクリーニング	鈴木 義之 43
* GM1-ガングリオシドーシスに対する治療法ケミカルシャペロン法の開発	難波 栄二 45
* ライソゾーム病の神経障害に対する治療法の開発に関する研究	大野 耕策 49
*リソゾーム病における骨病変と骨代謝マーカーに関する研究	乾 幸治 52
*Schindler/Kanzaki 病の病態解明に関する研究	桜庭 均 54
* ニーマンピック病 A・B 型の病態に関する研究	高田 五郎 57
*研究成果の刊行一覧	60

はしがき

平成 13 年度より厚生労働省の関係各位のご援助により特定疾患としてライソゾーム病 28 疾患が追加されライソゾーム病患者にとり大変な福音となりました。又同時に厚生科学研究費の助成を得てライソゾーム病患者の我国での実態調査並びに生活の QOL, 患者動態を明らかにすることにより今後のライソゾーム病患者の我国の診断指針の作成並びに治療への研究を進めていくことに本研究班は大変重要な役割を荷なうこととなります。

平成 14 年度も様々な研究の成果もあがり研究と担当して頂いた班員の研究者の方々にも深謝いたし、次年度への益々の研究成果の発展をお願い致したく存じます。

主任研究者 衛藤 義勝

平成 14 年度特定疾患研究事業ライソゾーム病の病態解明及び
治療法の開発に関する研究組織

氏名	所属	職名	分担研究課題
衛藤 義勝	東京慈恵会医科大学小児科 DNA 医学研究所	教授	総括
大橋 十也	東京慈恵会医科大学小児科 DNA 医学研究所	助教授	ライソゾーム病の本邦における実態調査
井田 博幸	東京慈恵会医科大学小児科	助教授	ライソゾーム病の本邦における実態調査
鈴木 義之	国際医療福祉大学	教授	ケミカルシャペロン療法実施のための β -ガラクトシダーゼ細胞スクリーニング
芳野 信	久留米大学小児科	教授	Gaucher 病 I 型患者ににおける血中サイトカイン等の動態に関する研究
田中 あけみ	大阪市立大学小児科	助教授	ライソゾーム病の遺伝子治療に関する研究
島田 隆	日本医科大学生化学第 2	教授	ライソゾーム病の遺伝子治療に関する研究
乾 幸治	大阪大学小児科	助教授	リソゾーム病における骨病変と骨代謝マーカーに関する研究
高田 五郎	秋田大学小児科	教授	ニーマンピック病 A・B 型の病態に関する研究
高柳 正樹	千葉こども病院	医長	ライソゾーム病における ALD(Activities of daily living) と QOL(Quality of life) の検討
大野 耕策	鳥取大学脳神経小児科	教授	ライソゾーム病の神経障害に対する治療法の開発に関する研究
大和田 操	日本大学小児科	助教授	Fabry 病の自然経過に関する研究
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科 神経内科	教授	Late-onset Krabbe 病の当科経験例 2 例の臨床的特徴と遺伝子変異
辻野 精一	国立精神神経センター神経研究所	室長	日本人若年型 acid maltase 欠損症の高頻度遺伝子変異及び新規遺伝子変異の同定
難波 栄二	鳥取大学遺伝子実験施設	助教授	GM1-ガングリオシドーシスに対する治療法ケミカルシャペロン法の開発
鈴木 康之	岐阜大学医学部医学教育開発 研究センター	教授	成人ハンター病の QOL に関する検討
桜庭 均	東京都臨床医学総合研究所	部長	Schindler/Kanzaki 病の病態解明に関する研究
北川 照男	東京都予防医学協会	理事長	ライソゾーム病の早期診断法の開発に関する研究

平成14年度厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
「ライソゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究」
総括研究報告書

主任研究者 衛藤義勝 東京慈恵会医科大学教授

研究要旨

本年度の本研究班の目的は昨年度に引き続き（1）ライソゾーム病の本邦における実態調査（2）ライソゾーム病患者の生活調査（3）ライソゾーム病の診断指針の作成（4）ライソゾーム病のスクリーニング法の開発（5）ライソゾーム病の酵素補充療法の検討（6）ライソゾーム病の新しい治療法の開発（7）ライソゾーム病の病態の解明である。それぞれの分担研究者によりテーマにそった研究が行われた。（1）に関しては井田、大橋らが平成13年度に行った全国調査で回答を得た259施設に対して2次調査票を配布した。110施設より回答を得た。2次調査では診断の確実性と現時点でのADL, QOLに関する質問を重点的に行い、ある程度のライソゾーム病患者のADL, QOLを明かにした。大和田は1996年に行われたファブリー病に関する全国調査で回答のあった39例に関し再度調査を行いファブリー病の自然経過を検討した。（2）に関しては鈴木（康）高柳が様々なライソゾーム病の患者を対象にWeeFIM, FIM, 独自のスコアリングによる患者ADLの検討を行い、それぞれの有用性を明らかにした。（3）に関しては、班員全員でそれぞれの疾患につき検討を加えFabry病、Danon病で現行の診断基準に問題点のあることを確認し訂正を加えた。（4）に関してはファブリー病に関して北川が尿中の α -galactosidase AをELISA法で測定し、そのスクリーニング法を開発した。また尿globotriaosylceramide (GL3)の測定もスクリーニングに有効と思われた。（5）に関しては芳野がゴーシェ病で現在酵素補充療を行っている患者の血中サイトカインの測定を行い治療マーカーとしての有用性を明らかにした。（6）に関しは鈴木（義）大野、難波らがケミカルシャペロン法によるライソゾーム病の治療法の有効性を明らかにした。対象疾患は β -galactosidase欠損症、Gaucher病であり、特定の遺伝子変異には有効であった。島田はAAVベクターを用いてファブリー病モデルマウスに遺伝子治療を行い、心エコーをマウスに施行、その有効性を明らかにした。また田中はアデノウイルスベクターを用いてGM1gangliosidosisのモデルマウスに対して遺伝子治療を行いやはりその有効性を明らかにした。（7）に関して、乾はムコ多糖症、I-cell病、Gaucher病、Farber病患者における骨密度、骨代謝マーカーを検索し、骨密度の低下と骨代謝マーカーの統計をとり、骨病変が明らかなものにおいては骨密度が低下しているものも認められ、なんらかの骨代謝異常が疑われることを明らかにした。桜庭はSchindler/Kanzaki病の遺伝子変異の蛋白分子構造にあたる影響を明らかにした。また同疾患の細胞内蓄積物質を明らかにした。辻野は本邦糖原病II型6例の遺伝子解析を行い3例の新規遺伝子変異を突き止めた。辻は成人発症のKrabbe病2例の詳しい臨床検討と分子生物学的検討を加えた。高田はある種のサイトカインにてacid sphingomyelinaseの細胞外分泌が亢進することを観察し、高サイトカイン血症がもたらす細胞内、細胞外病態にacid sphingomyelinaseの関与する可能性を示唆した。大野らはニーマンピック病C型では、アルツハイマー病と同様の神経原繊維性変化がアポEの遺伝子型が ϵ 4のhomozygousな場合に見られることを明らかにした。

分担研究者氏名・所属施設名及び所属施設における職名

井田博幸	東京慈恵会医科大学小児科	助教授
大橋十也	東京慈恵会医科大学小児科 DNA医学研究所	助教授
鈴木義之	国際医療福祉大学	教授
芳野信	久留米大学小児科	教授
田中あけみ	大阪市立大学小児科	助教授
島田隆	日本医科大学生化学第2	教授
乾幸治	大阪大学小児科	助教授
高田五郎	秋田大学小児科	教授
高柳正樹	千葉こども病院	医長

大野耕策	鳥取大学脳神経小児科	教授
大和田操	日本大学小児科	助教授
辻省次	東京大学大学院医学系研究所 神経内科	教授
辻野精一	国立精神神経センター神経研究所	室長
難波栄二	鳥取大学遺伝子実験施設	助教授
鈴木康之	岐阜大学医学部医学教育開発 研究センター	教授
桜庭均	東京都臨床医学総合研究所	部長
北川照男	東京都予防医学協会	理事長

A 研究目的

ライソゾーム病は、細胞内小器官であるライソゾームに存在する酵素の遺伝的欠損により、当該酵素の機能が蓄積し様々な臨床症状を呈する疾患群である。ゴーシェ病、ムコ多糖症、ファブリー病などをはじめ約30種類の疾患が知られている。現在、疾患別の全国的な人数、その患者さんのADL、QOLは明らかでない。患者さんの実数および、現在の状況を把握することにより行政面での適切な対策が可能になると同時に医学的にも患者疾患の障害進行度などの自然歴を明らかにすることが可能となる。これは酵素補充療法、骨髄移植療法などの有効な治療法の効果判定にも重要な基礎データとなる。ライソゾーム病は特定疾患としての承認を得て医療費が補助されているが、その診断基準は臨床的に不適当なものもある。それに検討を加え改訂を加えることは患者さんの経済的負担を軽減する意味で重要である。また近年は酵素補充療法、骨髄移植療法などライソゾーム病に有効な治療法が行われている。このような治療法の原則は早期発見、早期治療であるが、疾患の特殊性からかライソゾーム病で早期に発見される症例は珍しい。その意味においてマススクリーニング法の開発は患者予後を大きく改善する可能性があり非常に有用である。一方、現行の酵素補充療法がどれくらい臨床効果を挙げているかを明らかにすることも、今後の新しく開発されるであろう治療法と比較する意味でも重要である。また現行の治療法では全く効果の認められない予後不良のライソゾーム病も数多く存在しそれらに対する新しい治療法を開発することは患者さんのQOLを大幅に改善するとともに、人道的見地からも重要である。また遺伝子レベル、蛋白レベル、細胞レベルでのライソゾーム病の分子病理を検討することは今後、治療法の選択にも大きな情報を与えるものと思われる。昨年度に引き続き上記のテーマについて検討を加えた。

B 研究方法

(1) ライソゾーム病の本邦における実態調査：

一次調査で回答のあった259施設の患者に対し2次調査を施行した。2次調査は主に診断の確実性と現時点でのADLを調査した。大和田らはファブリー病の自然歴を明らかにするため1996年に施行したファブリー病の全国調査で明らかになった39例の男性患者を対象として追跡調査を行った。

(2) ライソゾーム病患者の生活調査：

ライソゾーム病患者のADLをFIM (Functional Independence Measure, ニューヨーク州立大)、その小児用であるWeeFIM, を用いてパイロット的に行い、その評価を行った。また独自のスコアリングシステムにても評価した。

(3) ライソゾーム病の診断指針の作成：

班員全員で現在の診断指針(神経変性疾患に関する研究班、特発性心筋症に関する研究班編)を検討しその問題点を明らかにした。

(4) ライソゾーム病のスクリーニング法の開発：

モノクローナル抗体を用いてのELISA法にて尿中 α -galactosidase A測定することによりファブリー病がスクリーニング可能かどうかを検討した。cut-off値設定のため健常人(1500人)、ファブリー病患者(5人)の尿を対象としてスクリーニングを行った。またファブリー病の蓄積物質であるglobotriaosylceramide (GL3)の尿中排泄量を測定することによりスクリーニングが可能かどうかを検討した。測定方法はTandem-Mass法(LC-MS/MS法)を用いた。対象は健常者2例、患者4例、保因者3例であった。

(5) ライソゾーム病の酵素補充療法の検討：

ゴーシェ病の酵素補充療法の効果を判定する目的で1例の酵素補充療法中のI型患者を対象にM-CSF, TNF- α , s-CD14, などのサイトカインと既知の治療マーカーであるアンギオテンシン変換酵素、酸性

フォスファターゼ、血色素量、血小板数を継時的に測定した。

(6) ライソゾーム病の新しい治療法の開発：

(ア) ファブリー病の欠損酵素である、 α -galactosidase A を発現する AAV ベクターを作成し、モデルマウスに筋肉内投与した。投与後、様々な治療効果を検討した。今回は特に心エコーにより心機能の評価を行った。

(イ) GM1 ガングリオシドーシスの欠損酵素である β -galactosidase を発現するアデノウイルスベクターを作成した。それを経静脈的に生後 1~2 日のモデルマウスに投与し、生化学的、組織学的に治療効果を検討した。

(ウ) ケミカルシャペロンとなりうる新しい物質 N-octyl-4epi- β -valienamine (NOEV) を β -galactosidase 欠損症の患者より得た 27 種の培養皮膚線維芽細胞に加え酵素還元効果のスクリーニングを行った。また NOEV、1-デオキシガラクトノジリマイシン、N-(n-ブチル)-デオキシガラクトノジリマイシンを日本人特有の遺伝子変異をもつ GM1-ガングリオシドーシスの培養皮膚線維芽細胞に添加し酵素活性の上昇を検討した。またやはり、様々な glucose 類似体をゴーシェ病の細胞に添加し変異酵素 (β -glucosidase) の活性を上昇させる物質をスクリーニングした。また酵素活性が上昇した変異酵素蛋白の細胞内分布を検討した。

(7) ライソゾーム病の病態の解明：

(ア) ライソゾーム病の骨密度の検討を行った。対象とした疾患はムコ多糖症 I 型 3 例、ムコ

多糖症 II 型 3 例、I-cell 病 1 例、Gaucher 病 I 型 4 例、Farber 病 1 例であり、また対照として銅代謝疾患である Wilson 病 5 例においても、骨密度を測定した。骨密度は DEXA 法で腰椎、全身骨で評価した。また各患者において血液および尿中骨マーカーを調べた。骨吸収マーカーとして ICTP (I 型コラーゲン C-テロペプチド)、尿中デオキシピリノジン、尿中 NTx (I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド)、骨形成マーカーとして骨型 ALP (BAP)、オステオカルシン (OC) を調べた。

(イ) Schindler/Kanzaki 病は欠損酵素が同様であるにも関わらず臨床症状に大きな差がある。それを解明するため両疾患で知られている変異酵素の 3 次元モデリングにより構造学的検討を加えた。また排泄されるオリゴ糖にも異なるため細胞内蓄積物質を免疫組織学的に検討した。

(ウ) 日本人ボンペ病症例、成人発症の Krabbe 病の臨床的検討と遺伝子変異の検討を行った。

(エ) ある種のサイトカインにてニーマンピック病の欠損酵素であるスフィンゴミエリナーゼの細胞外への分泌が高まることが知られている。高サイトカイン血症を呈する疾患におけるにおける、スフィンゴミエリナーゼの分泌亢進が、その病態に及ぼす影響を検討する目的で高サイトカイン血症を呈する疾患における血漿中スフィンゴミエリナーゼ活性を測定した。

(オ) ニーマンピック病 C 型患者剖検脳で、神経原繊維性変化を示す例の ApoE の遺伝子型を検索した。

C 研究結果

(1) ライソゾーム病の全国調査では診断は 91.2%の症例で酵素診断が施行されており大半の症例で診断が確実と思われた。遺伝子検査は遺伝子が判明している疾患のうち 42.2%の症例で行われていた。ADL の評価は Kurihara のスコアリングシステムで行った。評価項目は精神発達、移動、排泄、着替え、食事について行った。ADL が不良な疾患はゴーシェ病 II 型、Krabbe 病、NCL などであった。以上、現時点における本邦ライソゾーム病患者のおおまかな ADL が判明した。大和田が行った 39 例のファブリー病患者の追跡調査 (5 年後) では本症の特徴である四肢の疼痛は 20 歳以下で初発することが多いこと、(約 80%)、しかも疼痛は 30~40 歳代に達しても持続していることが多いこと、透析を要する腎不全に進行するのは早くて 30 歳代後半、多くは 40 歳代前半であること、40 歳代では心不全症状が進行することが示された。

(2) FIM による成人型ハンター症候群の QOL の評価は FIM の質問項目は日常生活を良く反映しており、身体機能・QOL を評価するのに適した手段と考えられた。今回の調査結果から、成人の軽症型ハンター病患者は全般的には身体的制約があるものの QOL を保持しようと努力しており、治療により QOL の改善が望めると考えられた。WeeFIM および今回の研究班で使用した 2 次調査票を利用した高柳らの検討ではアイセル病、重症型ハンター症候群、セロイドリポフスチノーシスにおいては ADL の評価はきわめて低値を示した。ゴーシェ病の III 型の症例ではその病期の進行につれその評価は低下し病状の把握に有用と思われた。QOL は重症型ハンター症候群では低く、ゴーシェ病の I 型の症例では高かった。

(3) ライソゾーム病の診断指針の作成はファブリー病、Acid maltase 欠損症の診断基準に問題点が指摘され訂正を加えた。

(4) ライソゾーム病のスクリーニング

ではファブリー病を対象として行った。まず尿中の α -galactosidase A の安定性につき検討を加えた。摂氏 4 度の保存で 2 日間は安定であることが判明した。健常人では尿中、血中の酵素量および活性は相関していた。Cutt-off 値を酵素蛋白量として 3.0ng/ml としたところ敏感度 100%、特異度 96.3%であった。また尿の GL3 の測定も健常人 (2 例) に比してファブリー病患者 (5 例) では高値を示しスクリーニングに有効であると思われた。

(5) ゴーシェ病における酵素補充療法におけるサイトカインの動態に関する検討では治療開始直後に M-CSF, TNF- α が高値を示し治療経過と共に低下した。病勢の推移の非特異的指標になると思われた。

(6) リソゾーム蓄積症の新しい治療法の開発では大きく分けて 2 つのアプローチを行った。一つは遺伝子治療でありもう一つは低分子物質を用いてのケミカルシャペロン法である。AAV を用いての遺伝子治療の検討ではファブリー病を対象としてモデルマウスを用いての検討を行った。ファブリー病モデルマウスではベクターを筋肉内投与後、血清中の酵素活性は上昇し 3 2 週まで活性の上昇を維持した。各臓器においても酵素活性の上昇を認め 2 5 週間活性は維持された。蓄積物質 (Gb3) に対するモノクローナル抗体を用いた検討では治療群では全く臓器に蓄積は認められなかった。これは電子顕微鏡における検討でも同様の結果であった。心エコーによる検討でも心肥大は治療群では著名に抑制された。GM1 ガングリオシドーシスにおけるアデノウイルスベクターを用いた検討では治療マウスにおいて β -ガラクトシダーゼ活性は脳組織を含め各臓器で上昇し、組織の X-Gal 染色パターンと一致して活性が上昇していた。脳の組織染色においても β -ガラクトシダーゼ活性を持つ細胞が散見され、また、脂質分析でも G_{M1} ガングリオシドの蓄積抑止が認められた。生後間もないマウスにおいては、経静脈的に脳への遺伝子導入が可能であることが示され、さ

らに、治療効果も認められた。一方ケミカルシャペロン法の検討では N-octyl-4epi- β -valienamine (NOEV) を様々な変異をもつ細胞株に加えたところ日本人 GM1 ガングリオシドーシスの代表的な変異である R201C 遺伝子異常をもつ細胞で、残存酵素活性の有意な上昇が確認できガングリオシドを低下させることが判明した。また GlcX (新しい化合物) でも F213I 変異をもつゴーシェ病細胞で活性の上昇を認めた。さらに変異蛋白の量がライソゾームで増加することが判明した。

(7) ライソゾーム病の病態の研究は下記のとうの結果であった。まづライソゾーム患者の骨病変の検討では骨密度に関しては Gaucher 病で軽度の低下、Farber 病で高度の低下を認めた。骨代謝マーカーに関しては、正常値も幅があり、一定の傾向は明らかには認めなかった。

Schindler/Kanzaki 病について両者の変異酵素、および蓄積物質の違いにつき検討した。Kanzaki 病でみられる R329Q/W による α -NAGA の 3 次元構造変化は、Schindler 病でみられる E325K による変化よりも大きく、構造学的解析結果は生化学的解析結果とよく対応した。後者でみられる重度の神経障害は、 α -NAGA 活性低下以外の因子による可能性が考えられた。また、Kanzaki 病患者由来の培養皮膚繊維芽細胞を試料とした化学分析の結果、細胞内に蓄積する主な物質は、 α -NAGA の基質であることが明らかになった。成人クラッペ病のの遺伝子型と表現型の関係を明らかにした。日本人ポンペ病の新しい変異を発見した。またニーマンピック病の欠損酵素であるスフィンゴミエリナーゼに関する研究では、高サイトカイン血症を呈する疾患ではスフィンゴミエリナーゼの細胞外分泌が亢進していることを明らかにした。これはニーマンピック病の病態を考える上で重要と思われた。ニーマンピック病 C 型の研究でアルツハイマー病と同様の神経原繊維性変化がアポ E の遺伝子型が ϵ 4

の homozygous な場合にみられることを明らかにした。

D 考察

今回の 2 次調査では診断が確実であること、現在の患者さんの QOL、ADL を中心に質問をした。大半の患者さんで、診断は酵素診断、蓄積物質の証明をしており、本邦においてはライソゾーム病の診断はかなり信頼性をもって行われていることが判明した。また現時点での QOL、ADL に関する検討では中枢神経系をおかすライソゾーム病では、すでに ADL も Kurihara のスコアで一桁になっていることが多かった。これは症状がかなり進んだ状態になってから診断がつくことが大半のためと思われた。骨髄移植、酵素補充療法などの治療法が存在する現在、後述するスクリーニング法を開発し早期発見、早期治療を実施することが重要と思われた。大和田が行ったファブリー病の 5 年後の追跡調査ではある程度本邦における本症の自然歴が明らかになった。治療法が開発された現在、本症の自然歴を明らかにすることは非常に重要であり今後も継続的に行ってゆく予定である。FIM による成人ハンター病の QOL の評価は非常に有用と思われた。患者さんの日常生活をかなり把握できた。来年度は他の疾患にも応用して行く予定である。また高柳らの WeeFIM および今回の 2 次調査票にもとづき作成したスコアリング法による検討でも ADL をよく反映した。診断基準の検討ではファブリー病、acid-malattse 欠損症の改定案を作成した。スクリーニング法の開発はファブリー病を対象に行った。ファブリー病で全人口を対象としてスクリーニングする方法はまだ確立されたものはない。今回尿中 galactosidase A を ELISA 法でその酵素蛋白自体をスクリーニングする方法を検討した。本法は Cut-off 値を適切に設定することにより敏感度、特異度とも満足の行く結果であり有用と思われた。また今年度は尿 GL3 についても検討を加え、GL3 の測定にてもスクリーニング可能と

思われた。我が国では3歳児の健康診断の際に集団検尿が行われておりこの尿を用いてのスクリーニングが可能と思われた。ゴーシェ病は現在唯一ライソゾーム病で酵素補充量法が行われている疾患である。本年度は酸性フォスファターゼ、アンギオテンシン変換酵素以外の治療マーカーとして血清サイトカイン濃度の有効性を明らかにした。今後は症例を増やして血清サイトカインの治療マーカーとしての有効性を検討してゆく予定である。AAVを用いてのファブリー病の治療はモデルマウスに効果を認め期待できる治療法であることが判明した。今後はヒトへの応用をも視野にいれ安全性の面も含め検討を加えてゆく予定である。またケミカルシャペロン法は *in vitro* では、ある特定の遺伝子変異に関しては効果が認められた。低分子物質による治療法であるので BBB を通過できることも予測されライソゾーム病の中樞神経障害を治療できるかもしれない。現在特定の遺伝子変異をもったモデルマウスの作成も進行しており、これらのマウスを用いて本法の中樞神経障害への効果を検討する予定である。ライソゾーム病の病態の解明であるが、遺伝子レベル、蛋白レベル、細胞レベル臨床レベルにおける検討がおこなわれた。一つのライソゾーム病といっても病態は異なる場合が多くその病態を明らかにすることは治療法の選択にも大きな影響をあたえる可能性があり今後も検討を加えてゆく予定である。

E 結論

ライソゾーム病の全国調査の2次調査を行い、ある程度本邦におけるライソゾーム病患者の QOL, ADL の実態が明らかとなった。QOL, ADL の評価では FIM は有効であると思われこれを利用した調査を次年度行う予定である。また治療法が開発された疾患では大和田らが行った追跡調査は自然歴を知る上で非常に重要と思われた。診断指針に関しては改訂を行った。スクリーニング法は重要な課題であり今回の研究である程度有効な方法も開発さ

れた。酵素補充療法に関しては今回はゴーシェ病に限ったが今後あらたに他のライソゾーム病に対しても行われる予定であり、他の治療法と比較する意味でも現時点での効果と問題点を、データとして蓄積することは重要と思われた。新しい治療法の開発ではそれぞれ遺伝子治療法、ケミカルシャペロン法と有効な治療法がマウスレベル、細胞レベルで証明された。ヒトへの応用に向けて積極的に研究を展開する予定である。最後に病態に関する様々な検討が行われ、様々な疾患の遺伝子レベル、蛋白レベル、細胞レベルでの異常が明らかとなった。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

各分担研究者の報告書を参照

表 1：代表的 2 次調査表

ライソゾーム病全国疫学調査 二次調査個人票（異染性白質ジストロフィー）

厚生労働省特定疾患対策研究事業
ライソゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究班

1 報告者

フリガナ 御氏名				御施設		
記入日	西暦 () 年 () 月 () 日	診療科名				
御住所	〒					
TEL		FAX		e-mail		

2 患者さんについて

イニシャル	氏 () 名 ()	生年 月日	西暦 () 年 () 月 () 日生 () 歳 () ヶ月
性別	男 ・ 女		
現住所	() □都 □道 □府 □県	推定発症年齢	() 歳 () ヶ月

3 現在の ADL (評価日 西暦 () 年 () 月 () 日)

診療の形態	<input type="checkbox"/> 入院 (<input type="checkbox"/> 病院 <input type="checkbox"/> 療養所 <input type="checkbox"/> リハビリ施設 <input type="checkbox"/> その他) <input type="checkbox"/> 通院 (<input type="checkbox"/> 在宅 (<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 半介助 <input type="checkbox"/> 全介助) <input type="checkbox"/> 就労または就学中)
精神発達	<input type="checkbox"/> 日常会話 <input type="checkbox"/> 2 語文 <input type="checkbox"/> 1 語文 <input type="checkbox"/> 喃語 <input type="checkbox"/> 視線が合う (発語なし) <input type="checkbox"/> 視線があわない
移動	<input type="checkbox"/> 独歩 <input type="checkbox"/> 杖 <input type="checkbox"/> 車椅子 <input type="checkbox"/> ハイハイ <input type="checkbox"/> お座り可 <input type="checkbox"/> 臥床
トイレ	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 教えられる <input type="checkbox"/> 教えられない
着替え	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 半介助 <input type="checkbox"/> 全介助
食事	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 半介助 <input type="checkbox"/> 全介助

4 診断

酵素診断	<input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常) 基質名 <input type="checkbox"/> paramitrochatechol sulfate <input type="checkbox"/> その他 () 検体 <input type="checkbox"/> 白血球 <input type="checkbox"/> 繊維芽細胞 <input type="checkbox"/> その他 ()	
遺伝子解析	<input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (遺伝子型 /)	
の証明 蓄積物質	生化学的	尿中サルファタイトの排泄の検索 <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常)
	病理学的	直腸粘膜生検での MCB の検索 <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有)
診断時期	西暦 () 年 () 月	

5 特異的臨床症状 (評価日 西暦 () 年 () 月 () 日)

分類	<input type="checkbox"/> 乳幼児型 <input type="checkbox"/> 若年型 <input type="checkbox"/> 成人型 <input type="checkbox"/> activator 欠損		
身長	() cm	体重	() kg
神経症状	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (<input type="checkbox"/> 痙攣 <input type="checkbox"/> 運動障害 <input type="checkbox"/> 知能障害 <input type="checkbox"/> 感覚障害 <input type="checkbox"/> その他 ())		
初発症状			
その他の症状			

6 疾患特異的臨床検査 (検査日 西暦 () 年 () 月 () 日)

頭部 MRI	<input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 脱髄あり (施行日 西暦 () 年 () 月))
頭部 CT	<input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 脱髄あり (施行日 西暦 () 年 () 月))
ABR	<input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常 (施行日 西暦 () 年 () 月))
髄液蛋白上昇	<input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (施行日 西暦 () 年 () 月))
神経伝達速度	<input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常)
その他の異常	

7 疾患特異的治療

<input type="checkbox"/> 骨髄移植 (施行日 西暦 () 年 () 月) (※現在の状態 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 拒絶 <input type="checkbox"/> キメラ)
<input type="checkbox"/> その他 ()
<input type="checkbox"/> 無

※備考欄 (コメントがございましたらご記入下さい。)

表2：Kurihara らの ADL スコアリングシステム

精神発達

7	日常会話	6	2語文	5	1語文	3	喃語	2	視線が合う	1	視線が合わない
---	------	---	-----	---	-----	---	----	---	-------	---	---------

移動

7	独歩	5	杖	5	車椅子	5	ハイハイ	3	お座り	1	臥床
---	----	---	---	---	-----	---	------	---	-----	---	----

トイレ

7	自立	4	教えられる	1	教えられない
---	----	---	-------	---	--------

着替え

7	自立	4	半介助	1	全介助
---	----	---	-----	---	-----

食事

7	自立	5	半介助	3	全介助	1	経管栄養
---	----	---	-----	---	-----	---	------

平成14年度厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
「ライソゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究」
分担研究報告書

分担研究者 大橋十也 東京慈恵会医科大学 助教授
研究協力者 衛藤義勝 東京慈恵会医科大学 教授
井田博幸 東京慈恵会医科大学 助教授
栗原まな 神奈川県総合 部長
リハビリテーションセンター

研究要旨

本年度は昨年度行ったライソゾーム病全国調査の2次調査を行った。2次調査では診断の確実性と現在の患者のADL(Activities of Daily Life)を評価した。診断は91.2%の症例で酵素診断が施行されており大半の症例で診断が確実と思われた。遺伝子検査は遺伝子が判明している疾患のうち42.2%の症例で行われていた。ADLの評価はKuriharaのスコアリングシステムで行った。評価項目は精神発達、移動、排泄、着替え、食事について行った。ADLが不良な疾患はゴーシェ病II型、Krabbe病、NCLなどで一方、ファブリー病、ポンペ病、ゴーシェ病I型では高得点であった。以上、現時点における本邦ライソゾーム病患者のおおまかなADLが判明した。数年後に追跡調査を行う予定である。また、より詳しくADLを評価できるFIM, WeeFIMを用いての評価も行ってゆく予定である。

A. 研究目的

ライソゾーム病蓄積症は稀な疾患であり本邦では多くの施設が少数の患者を診療しているのが現状である。そのため全体としての患者さんの実態は不明な点が多い。今回は診断の確実性と患者さんのADL, QOLを明らかにする目的で平成13年度に行った1次調査で回答のあった施設に対し2次調査を施行した。

B. 研究方法

一次調査で回答の得られた259施設(患者数は約550人)に対して2次調査を行った。出来るだけ全疾患で統一がとれるように2次調査票を作成した。代表的なものを示す(表1)。現在のADLは栗原らの報告したスコアリングシステム(Kurihara M et al. Brain & Development, 20:519-523, 1998)を用いて点数化した(表2)。これは精神発達、移動方法、トイレ、着替え、食事などを7点満点で評価するものである。最高点は35点、最低が5点である。今回は現時点で集計可能な疾患のみを対象とした。

C. 結果

合計259施設に2次調査票を配付した。平成15年3月現在110施設(回収率42.8%)合計297症例の回答を得た。この内38症例が死亡または重複症例であった。よって検討を加えたものは259例である。診断方法に関しては酵素活性を測定しているものは91.2%、酵素活性と蓄積物質で診断したもの

は68.5%、遺伝子検査をしたものは42.2%であった。ライソゾーム病の場合酵素活性低下の証明が診断に関して必要かつ十分条件なので、大半の症例は診断としては問題がないと考えられた。ADLを点数化したものを表3に示す。ADLが不良な疾患はゴーシェ病II型、Krabbe病、NCLなどであった。

D. 考察

今回の2次調査より、おおまかではあるが各種ライソゾーム病のADLが明らかになった。神経系をおかす疾患では極端に点数が低かった。これはライソゾーム病の診断がつくのがかなり、神経症状が進行してから付く場合が多いためと、やはり進行が早いと思われる。症例数が少ない疾患があり評価が困難な面もあった。その他の問題点は全項目回答が得られず点数化ができなかった例があること、今回の調査表では4歳以下では出来なくて当然の項目もあり、4歳以下の症例には適応が困難であった点があげられる。参考までに5歳以下の症例を抜いたADLのスコア一表を示す(表4) 今後はライソゾーム病の自然歴を明らかにするためにもある程度時間が、立ってから再度調査を行いライソゾーム病の自然歴を明らかにしたい。今回のスコアリングシステムはkuriharaらが開発したものであり非常に簡便であるがまだその妥当性に関して国際的な評価はない。今後は本年度の研究でもパイロット的に行い、有用であったFIM, WeeFIMによる評価も行ってゆく予定である。

E. 結論

ライソゾーム病全国調査の2次調査を行った。現在でのある程度の患者のADLが明らかとなった。

F. 健康危機情報

なし。

G. 1.研究発表

- 1) Sakamoto T, Kawazoe Y, Shen JS, Takeda Y, Arakawa Y, Ogawa J, Oyanagi K, Ohashi T, Watanabe K, Inoue K, Eto Y, Watabe K. Adenoviral Gene Transfer of GDNF, BDNF and TGF β 2, but not CNTF, Cardiotrophin-1 or IGF1, Protects Injured Adult Motoneurons After Facial Nerve Avulsion. J Neurosci Res. 2003 (in press)
- 2) Hakuba N, Watabe K, Hyodo J, Ohashi T, Eto Y, Taniguchi M, Yang L, Tanaka J, Hata R, Gyo K. Adenovirus-mediated overexpression of a gene prevents hearing loss and progressive inner hair cell loss after transient cochlear ischemia in gerbils. Gene Ther. 2003; 10: 426-33.
- 3) Shen JS, Watabe K, Meng XL, Ida H, Ohashi T, Eto Y. Establishment and characterization of spontaneously immortalized Schwann cells from murine model of globoid cell leukodystrophy (twitcher). J Neurosci Res. 2002; 68: 588-94.
- 4) Shen JS, Meng XL, Ohashi T, Eto Y. Adenovirus-mediated prenatal gene transfer to murine central nervous system. Gene Ther. 2002; 9: 819-23.
- 5) Eto Y, Ohashi T. Novel treatment for neuronopathic lysosomal storage diseases--cell therapy/gene therapy. Curr Mol Med.

2002; 2: 83-9.

2.学会発表

- 1) 櫻井謙他：ムコ多糖症VII型 (MPS VII) の骨髄間葉系幹細胞を用いての治療法の開発。第1回日本再生医療学会 2002. 4.
- 2) Eto Y, et al. Pre-and Post-Natal Gene Therapy for CNS of Murin Globoid Cell Leukodystrophy (Twitcher Mouse). American Society of Gene Therapy 5th Annual Meeting June. 2002.
- 3) Xing-Li Meng, et al. Gene Therapy to Murine NPS VII by Human Neural Stem Cells Transplantation. American Society of Gene Therapy 5th Annual Meeting June. 2002.
- 4) Jin-Song Shen, et al. Gene Transfer to CNS by Intrauterine Administration of Adenovirus. The Japan Society of Gene Therapy The 8th Annual Meeting July. 2002.
- 5) 小林正久他：慢性透析男性患者におけるFabry病スクリーニングについての研究。第45回日本先天代謝異常学会 2002. 11

表3：各疾患でのADLスコア

No.	疾患名	Type	精神発達			移動			トイレ			着替え			食事			TTL
			総n	n	平均	総n	n	平均	総n	n	平均	総n	n	平均	総n	n	平均	
1	Gaucher病	I	126	18	7.0	118	18	6.6	126	18	7.0	126	18	7.0	126	18	7.0	34.6
		II	3	3	1.0	3	3	1.0	3	3	1.0	3	3	1.0	3	3	1.0	5.0
		III	37	7	5.3	39	7	5.6	31	7	4.4	31	7	4.4	28	6	4.7	24.4
2	Niemann-Pick病A・B型	B	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	35.0
3	Niemann-Pick病C型	乳児	2	2	1.0	2	2	1.0	2	2	1.0	2	2	1.0	2	2	1.0	5.0
4	GM ₁ ガングリオシドーシス	乳児	3	2	1.5	2	2	1.0	2	2	1.0	2	2	1.0	4	2	2.0	6.5
		若年	11	3	3.7	9	3	3.0	9	3	3.0	9	3	3.0	13	3	4.3	17.0
		成人	14	2	7.0	10	2	5.0	9	2	4.5	5	7	0.7	6	2	3.0	20.2
5	GM ₂ ガングリオシドーシス、 Tay-Sachs	Tay-Sachs	5	5	1.0	5	5	1.0	9	5	1.8	5	5	1.0	5	5	1.0	5.8
		Sandhoff (成人型)	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	35.0
6	Krabbe病	乳児	16	3	5.3	11	3	3.7	9	3	3.0	1	3	0.3	17	3	5.7	18.0
		晩期乳幼児	2	1	2.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	3	1	3.0	8.0
		成人	23	4	5.8	20	4	5.0	16	4	4.0	19	4	4.8	24	4	6.0	25.5
7	異染性白質ジストロフィー	乳幼児	21	8	2.6	18	8	2.3	14	8	1.8	14	8	1.8	26	8	3.3	11.6
		成人	5	1	5.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	9.0
9	Fabry病	Type2	6	1	6.0	2	1	2.0	1	1	1.0	1	1	1.0	3	1	3.0	13.0
10	Hurler/Scheie病	Hurler	35	8	4.4	47	9	5.2	29	8	3.6	26	8	3.3	36	8	4.6	21.0
		Scheie	35	5	7.0	35	5	7.0	35	5	7.0	35	5	7.0	35	5	7.0	35.0
		H/S	9	2	4.6	14	2	7.0	8	2	4.0	8	2	4.0	12	2	6.0	25.5
11	Hunter病	重症	106	36	2.9	177	36	4.9	69	36	1.9	63	36	1.8	138	36	3.8	15.4
		軽症	72	11	8.5	77	11	7.0	74	11	6.7	74	11	6.7	77	11	7.0	34.0
12	Sanfilippo症候群	A	5	3	1.7	5	3	1.7	3	3	1.0	3	3	1.0	9	3	3.0	8.3
		B	11	5	2.2	25	5	5.0	14	5	2.8	11	5	2.2	19	5	3.8	16.0
13	Morquio症候群	A重症	21	21	1.0	17	3	5.7	21	3	7.0	15	3	5.0	21	3	7.0	25.7
		A軽症	14	14	1.0	10	2	5.0	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	27.0
14	Maroteaux-Lamy症候群	重症	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	35.0
15	Sly病	-	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	35.0
16	シアリドーシス	Type1	14	2	7.0	10	2	5.0	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	33.0
		Type2	2	1	2.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	3	1	3.0	8.0
17	ガラクトシアリドーシス	乳児	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	3	1	3.0	7.0
		若年	22	4	5.5	18	4	4.5	13	4	3.3	10	4	2.5	18	4	4.5	20.3
		成人	27	4	8.8	24	4	6.0	25	4	6.3	22	4	5.5	24	4	6.0	30.5
18	I-cell病ムコリビドーシスIII型	I-cell	23	5	4.6	23	5	4.6	8	5	1.6	8	5	1.6	23	5	4.6	17.0
		ムコリビIII	20	3	6.7	26	4	6.5	22	4	5.5	22	4	5.5	26	4	6.5	30.7
19	α-マンノシドーシス	乳児	2	1	2.0	7	1	7.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	評価不能
20	β-マンノシドーシス	-	6	1	6.0	7	1	7.0	7	1	7.0	4	1	4.0	7	1	7.0	31.0
21	フコシドーシス	軽症	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	3	1	3.0	7.0
23	Schindler病/神崎病(n=2)	神崎病	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	1.0	評価不能
24	Pompe病	小児	80	12	6.7	51	13	3.9	61	13	4.7	64	13	4.9	75	13	5.8	26.0
		成人	35	5	7.0	19	5	3.8	23	5	4.6	20	5	4.0	31	5	6.2	25.6
26	Danon病	-	5	1	5.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	33.0
27	遊離性アル酸蓄積病	Salla	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	35.0
		Infantile	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	5.0
28	βD-リボース蓄積症	遅幼児	4	4	1.0	4	4	1.0	4	4	1.0	4	4	1.0	10	4	2.5	6.5
		小児	4	4	1.0	4	4	1.0	4	4	1.0	4	4	1.0	12	4	3.0	7.0

総スコアは単純にスコアをたしたもの。n は回答のあった症例数。一つの症例でも全項目に関して回答のなかったものがあるため同一疾患でも n の数が異なる場合がある。TTL は平均スコアの合計。

表：4 各疾患でのADLスコア（5歳以下）

疾患名	Type	精神発達			移動			トイレ			着替え			食事			スコア合計
		総27	n	平均	総27	n	平均	総27	n	平均	総27	n	平均	総27	n	平均	
Gaucher病	I	119	17	7.0	111	17	6.5	119	17	7.0	119	17	7.0	119	17	7.0	34.5
	II	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0.0
	III	32	6	5.3	32	6	5.3	30	6	5.0	30	6	5.0	25	5	5.0	25.7
Niemann-Pick病A・B型	B	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	35.0
Niemann-Pick病C型	乳児	2	2	1.0	2	2	1.0	2	2	1.0	2	2	1.0	2	2	1.0	5.0
GM ₁ ガングリオシドーシス	乳児	2	1	2.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	3	1	3.0	8.0
	若年	11	3	3.7	9	3	3.0	9	3	3.0	9	3	3.0	13	3	4.3	17.0
	成人	14	2	7.0	10	2	5.0	9	2	4.5	5	7	0.7	6	2	3.0	20.2
GM ₂ ガングリオシドーシス、 Tay-Sachs	Tay-Sachs	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	3	1	3.0	7.0
	Sandhoff(成人型)	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	35.0
Krabbe病	産期乳幼児	2	1	2.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	3	1	3.0	8.0
	成人	23	4	5.8	20	4	5.0	16	4	4.0	19	4	4.8	24	4	6.0	25.5
真性白質ジストロフィー	乳幼児	19	7	2.7	17	7	2.4	13	7	1.9	13	7	1.9	23	7	3.3	12.1
	成人	5	1	5.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	9.0
Farber病	Type2	6	1	6.0	2	1	2.0	1	1	1.0	1	1	1.0	3	1	3.0	13.0
Hurler/Scheie病	Hurler	24	6	4.0	33	7	4.7	21	6	3.5	18	6	3.0	26	6	4.3	19.5
	Scheie	35	5	7.0	35	5	7.0	35	5	7.0	35	5	7.0	35	5	7.0	35.0
	H/S	9	2	4.5	14	2	7.0	8	2	4.0	8	2	4.0	12	2	6.0	25.5
Hurler病	重症	95	34	2.8	163	34	4.8	61	34	1.8	58	34	1.7	126	34	3.7	14.8
	軽症	65	10	6.5	70	10	7.0	67	10	6.7	67	10	6.7	70	10	7.0	33.9
Sanfilippo症候群	A	5	3	1.7	5	3	1.7	3	3	1.0	3	3	1.0	9	3	3.0	8.3
	B	11	5	2.2	25	5	5.0	14	5	2.8	11	5	2.2	19	5	3.8	16.0
Morquio症候群	A重症	21	3	7.0	17	3	5.7	21	3	7.0	15	3	5.0	21	3	7.0	31.7
	A軽症	14	2	7.0	10	2	5.0	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	33.0
Maroteaux-Lamy症候群	重症	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	35.0
Sly病	-	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	35.0
シアリドーシス	Type1	14	2	7.0	10	2	5.0	14	2	7.0	14	2	7.0	14	2	7.0	33.0
ガラクトシアリドーシス	乳児	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	3	1	3.0	7.0
	若年	22	4	5.5	18	4	4.5	13	4	3.3	10	4	2.5	18	4	4.5	20.3
	成人	27	4	6.8	24	4	6.0	25	4	6.3	22	4	5.5	24	4	6.0	30.5
I-cell病ΔコリビドーシスIII型	I-cell	12	3	4.0	11	3	3.7	6	3	2.0	6	3	2.0	11	3	3.7	15.3
	ΔコリビIII	20	3	6.7	26	4	6.5	22	4	5.5	22	4	5.5	26	4	6.5	30.7
β-マンノシドーシス	-	6	1	6.0	7	1	7.0	7	1	7.0	4	1	4.0	7	1	7.0	31.0
フコシドーシス	軽症	2	1	2.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	3	1	3.0	8.0
Schindler病/神崎病(n=2)	神崎病	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	評価不能
Pompe病	小児	80	12	6.7	51	13	3.9	61	13	4.7	64	13	4.9	75	13	5.8	26.0
	成人	35	5	7.0	19	5	3.8	23	5	4.6	20	5	4.0	31	5	6.2	25.6
Danon病	-	5	1	5.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	33.0
遊離シアル酸蓄積病	Salla	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	7	1	7.0	35.0
	Infantile	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0	5.0
知能低下を伴う蓄積症	産幼児	4	4	1.0	4	4	1.0	4	4	1.0	4	4	1.0	10	4	2.5	6.5
	小児	4	4	1.0	4	4	1.0	4	4	1.0	4	4	1.0	12	4	3.0	7.0

Fabry 病の自然経過に関する研究

分担研究者 大和田 操 (駿河台日本大学病院 小児科)

研究要旨 :

Fabry 病 は我が国でも比較的報告の多いライソゾーム病であり、1996 年の調査では、本症と確定診断された 39 例の男性例の臨床像が報告されている。その症例を対象として 2001 年に追跡調査を行い、本症の特徴である四肢の疼痛は 20 歳以下で初発することが多いこと、(約 80%)、しかも疼痛は 30~40 歳代に達しても持続していることが多いこと、透析を要する腎不全に進行するのは早くて 30 歳代後半、多くは 40 歳代前半であること、40 歳代では心不全症状が進行することが示された。本症の自然経過を明らかにすることは酵素療法開始時期の決定の一助となるものと考えられる。

A. 研究目的

ライソゾーム病に属する Fabry 病に対しては、臨床的に有効な酵素輸注療法が開発されたが、その治療開始時期については不明な点が多い。Fabry 病における治療時期を何れに設定するべきかを検討する目的で、我が国の本症患者の自然経過について調査を行った。

B. 研究方法

1996 年に行った Fabry 病の全国疫学調査

において Fabry 病であることが確認された男性 39 例を対象として、2001 年に再調査を施行した。調査はアンケート方式で行い、本症の特徴とされる四肢の疼痛、皮膚症状、眼症状、心不全、腎障害などの経過を 1996 年の調査時の担当医に依頼して再調査した。また、今回は本症の自然経過を把握できるように各症状の初発時期と経過に関する記入欄を設置した。

表 1 Fabry 病男性患者 24 例の 2001 年現在の状況

2001 年現在の年齢(歳)		17~30	31~40	41~55
例数		11	8	5
全身状態	① 極めて良好	① 1	① 0	① 1
	② 良好	② 10	② 4	③ 1
	③ やや不良		④ 1	④ 2
	④ 不良		記載なし 3	記載なし 1
四肢の疼痛*	あり	9	5	3
	なし	1	1	2
心不全徴候	あり	0 不明	1 不明	4
	なし	10 1	5 2	1
貧血あり		0	1	3
透析あり		0	1	3

* 疼痛初発年齢 (10 歳以前 9 例、10 歳代から 6 例、20 歳前後 2 例、年齢未記入 4 例)、疼痛なし 3 例

表 2 2001年現在の腎機能

2001年現在の年齢(歳)	例数	蛋白尿(定性)						BUN* 25以上	クレアチン* 1.2以上	透析
		(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	その他			
17~30	11	5	2	2	2	0	記載なし2	0	0	0
31~40	8	1	1	2	1	1	記載なし3	1	1	1**
41~55	5	1	0	1	2	0	無尿1	3	3	3***

*mg/dl **36歳から血液透析 ***透析開始は36, 41, 43歳から

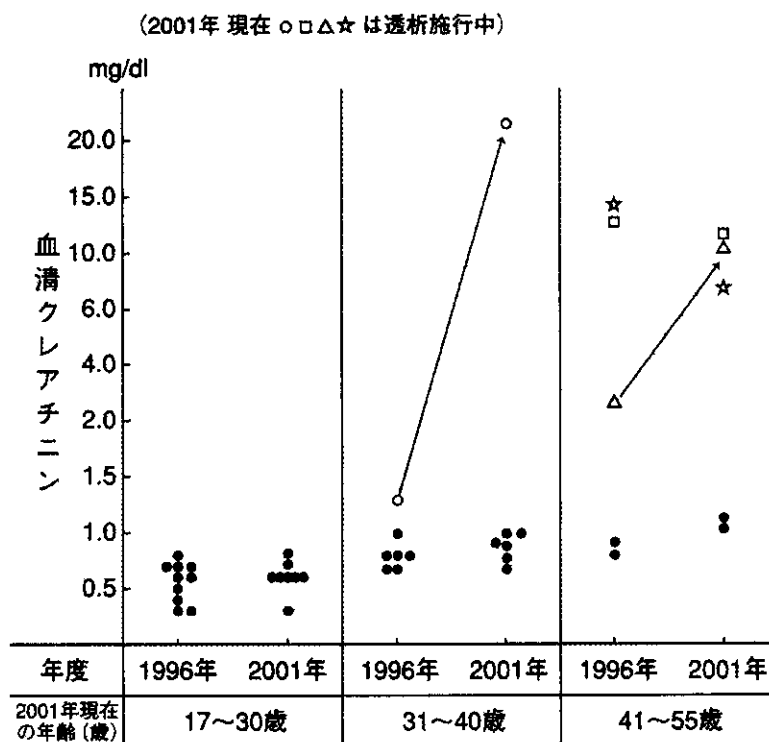


図 Fabry病24例における血清クレアチニン値の変化

C. 研究結果

39 例中 24 例 (61.5%) から回答を得た。24 例の 2001 年における臨床症状を表 1 に示す。2001 年現在 30 歳以下の 11 例では全身状態は良好と記載されているのに対し、41 歳以上のグループでは 5 例中 3 例がやや不良、不良の状態にあった。四肢痛の出現時期は 20 歳未満の例が 19/24 (79%) と高率であり、しかも疼痛は多くの例で 30 歳代以降も消失していなかった。一方、心不全、腎不全の出現時期は 30 歳代後半、多くは 40 歳代からであった。腎機能の指標として記載を依頼した項目の要約は表 2 に示すようであり、30 歳以下でも蛋白尿の報告は散見されるが、BUN 25mg/dL、クレアチニン 1.2mg/dL 以上を示し、いわゆる慢性腎不全と判定される例は 30 歳代後半から増加した。1996 年およ

D. 考 察

1996 年の調査から 5 年が経過した 2001 年の再調査によって、少数例ではあるが我が国の Fabry 病患者の自然経過を観察することができた。即ち、(1) 小児～青年期に初発する激しい四肢の疼痛は長期間持続することが多く、本症における QOL を低下させている大きな要因となっており、(2) 慢性腎不全、心不全への進行は 30 歳代後半～40 歳代に生ずることが明らかにされた。また、1981 年、1996 年の 2 回に亘って全国の医療機関を対象に行われた大規模な疫学調査においては、Fabry 病の頻度は多くはないものの、両者でほぼ同様の成績が得られており、ライソゾーム病の中では決して稀で

び 2001 年における血清クレアチニン値を図に示すが、199 年当時血清クレアチニンが 1.3mg/dL であった 36 歳の 1 例で 2001 年に 22.6mg/dL に上昇して血液透析に至った 1 例 (図中○印) を除いては 40 歳までの間に慢性腎不全に進行した例はみられなかった。一方、2001 年現在 41 歳以上であった 5 例中 3 例では血液透析が行われており、そのうち 1996 年当時血清クレアチニン値が 2.7mg/dL であった 46 歳の 1 例 (図中△印) では 1998 年から血液透析が施行されている。また、2001 年現在 53 歳の 1 例では血清クレアチニン値は正常で (0.8→1.1mg/dL)、経過中に四肢痛や眼症状を認めず心不全症状のみを呈しており、cardiac variant が示唆される例であった。

はないことが示されたが、2001 年に行った本研究班での調査ではその報告例が更に増加していた。このことは、治療法が確立したために、本症の存在が広く知られるようになったためとも考えられる。本症に対する酵素療法を如何なる時期から行うべきかについては未だ不明な点が多いが、すでに我が国で行われた臨床治験では、 α -ガラクトシダーゼ投与によって患者の尿中 CTH の減少、疼痛の軽減が報告されており、これらの事実から今後、投与時期の検討が行われるものと考えられる。また、治療を行うには適切な診断を行う必要が生じるが、我々はすでに尿を用いる Fabry 病のスクリーニングを開始して、その有用性について報告しており、今後、早期診断、早期治療が現実のものとなる日も遠

くないと考える。

E. 結 論

Fabry 病の自然経過を検討した結果、小児期に出現する四肢の疼痛は成人後にも消失せず本症の **QOL** を低下させる要因の 1 つになっていること、**30 歳代後半から 40 歳代前半**に腎不全が重症化し、心不全症状も進行することが示された。また、酵素輸注療法が有効であることが、我が国の臨床治験でも示されたことから、今後、**Fabry 病**のスクリーニング法の普及が必要であると結論される。

F 健康危険情報

本研究はアンケート方式で行い、担当医に対して担当患者の情報提供を依頼したが、患者氏名の記載項目はなく、患者のプライバシーを侵すことは一切ないことを明記する。

G. 研究発表

論文発表

大和田操：治療可能なライソゾーム病の疫学に関する研究—**Gaucher 病**, **Fabry 病**に関して—。平成 13 年度厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)：ライソゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究。研究報告書 pp12~14, 2002.

Ken Suzuki et al : Study on new screening method for **Fabry's disease**, 日本マス・スクリーニング学会誌 12(2), 25, 2002 (Abstract).

衛藤義勝ほか：ファブリー病患者に対する α -ガラクトシダーゼ A 補充療法の多施設臨床試験成績。小児科臨床 56 : 133~143, 2003.

学会発表

Ken Suzuki, Misao Owada, Teruo

Kitagawa ; Study on new screening method for **Fabry's disease**. 第 30 回日本マス・スクリーニング学会, シンポジウム I, ライソゾーム病マス・スクリーニングの現状と将来,